

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Institut de Chimie, UMR 7177

THÈSE présentée par :

Marie HOFFMANN

soutenue le : 26 juin 2015

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Catalyse à l'Or(I/III) : de la Réactivité au
Catalyseur, en passant par l'Analyse
Structurale**

THÈSE dirigée par :

Mr BLANC Aurélien
Mr PALE Patrick

Chargé de recherche, Université de Strasbourg
Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS:

Mr NOLAN Steven P.
Mr ALEXAKIS Alexandre

Professeur, University of St Andrews (GB)
Professeur, Université de Genève (CH)

« Because I love Gold »

A. S. K. Hashmi, 09/20/2013 Strasbourg

Remerciements

Je souhaite tout d'abord sincèrement remercier le Pr. Steven P. Nolan, le Pr. Alexandre Alexakis et le Dr. Joseph Moran, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. C'est un grand honneur. Merci également au Pr. A. Stephen K. Hashmi, qui avec le Dr. Joseph Moran, avait accepté d'évaluer mes recherches à mi-parcours.

Un grand merci à mon « big boss » Pr. Patrick Pale, qui m'a ouvert les portes de son laboratoire il y a 6 ans déjà et qui m'a donné mon premier cours de chimie organique en 2007 ! C'est une petite famille que nous avons bâtie au fil des années. Entre grandes accolades et désaccords, nous avons vécu des milliers de choses qui resteront gravées en moi, m'ont appris et fait grandir. Je te serai éternellement reconnaissante pour tous ces moments et resterai profondément admirative de ta gargantuesque culture et de tant d'autres choses.

Je souhaite ensuite exprimer ma plus profonde gratitude au Dr. Aurélien Blanc... les mots me manquent à ton égard chef. Tu as été pour moi bien plus que l'entendement ne pouvait l'imaginer, un chef, un guide, un conseiller, un père, un frère, un ami, un confident, une épaule, un soutien, un sauveur parfois (!!)... je remercie la vie de t'avoir placé sur mon chemin. Il m'est presque douloureux de t'écrire aujourd'hui puisque je me rends compte que tout cela sera vraiment bientôt fini. Nos caractères auront fait bien des étincelles dans tous les sens du terme, des éclats de rire aux éclats de voix. Merci pour ta patience et pour m'avoir poussée à être meilleure jour après jour, sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible. Tu garderas toujours une place bien particulière dans mon cœur. Du plus profond de moi, pour TOUT, merci Auré.

Mes pensées vont ensuite à tous les gens que j'ai pu croiser au laboratoire et qui ont tous, chacun à leur façon, rendu ces années incroyables et inoubliables.

À mon p'tit Kiki. Je suis si heureuse d'avoir pu travailler ces quelques années à tes côtés et d'avoir partagé avec toi bien plus qu'un bench ou un évier ! Ta bonne humeur à toute épreuve est un bol d'air frais permanent, tes rires me manqueront terriblement. Merci pour ton soutien de chaque jour, pour m'avoir supportée (ce qui n'a pas toujours dû être simple !) et pour tous ces moments. Tu es un petit bout de femme génialissime et une chimiste promise à un bel avenir. Je suis et resterai admirative de ta volonté de fer à t'accrocher seule, chaque soir, à cette paillasse, ne lâche rien, l'harmalidine tu vaincras !

À mon premier collègue Kern. Sans nul doute la plus explosive de mes rencontres ! Si ça n'a pas toujours été simple, nous avons vécu cul à cul de belles années ! Tu es certainement le plus jeune savant

fou qu'il m'ait été donné de côtoyer et je ne peux qu'espérer un jour avoir la moitié de ta culture scientifique. Je te souhaite une infinie réussite dans tout ce que tu entreprends.

À Hub. Sans nul doute la plus « bizarre » de mes rencontres ! Si tes mots se font souvent rares, ton esprit hors du commun fait de toi un homme à part. J'ai beaucoup apprécié partager ces trois années à tes côtés, le labo, les pots et la SECO (!). Je me demanderai toujours comment ton incarnation du calme absolu a fait pour supporter l'énergumène que je suis ! Tu es une belle personne et je te souhaite le meilleur.

À Soph, ma blondasse. Si nichée dans ton trou au fond du couloir, il nous aura fallu pas mal de temps pour faire connaissance, nous avons rapidement rattrapé le temps perdu ! Chaque moment passé ensemble est toujours un grand moment. Les meilleures caïpi du monde n'ont pas la même saveur sans Auré et toi ! Ma vomit free, j'ai déjà hâte de notre prochaine soirée.

À Andréa. Cela fait maintenant plusieurs années que tu es partie mais ta rencontre a fait naître beaucoup de choses en moi. J'espère réussir à devenir au moins un petit peu de la superbe femme et grande chimiste que tu es. Notre dernière soirée à danser sur mon bureau restera gravée en moi à jamais. Que la vie t'apporte ce qu'il y a de mieux.

À JM, ce grand fou ! Je t'accorde le titre de la plus barrée de mes rencontres ! Ça a été un honneur de pouvoir évoluer toutes ces années à tes côtés. Tu es un professeur hors norme dont j'ai adoré suivre les cours et tes conseils sont toujours des meilleurs, pour ceux qui ont appris à décrypter le Weibelien ! Enseigner sous ta tutelle a été incroyablement formateur. Pour toutes ces années et pour ta bonne humeur toujours contagieuse, merci.

Je n'ai bien sûr pas la place pour que chacun ait son petit paragraphe (bah oui 6 ans c'est long), mais un grand merci à tous ceux que le LASYROC m'a permis de rencontrer. À Aurélien Alix, sans qui je n'aurais même pas osé poser un pied au laboratoire et qui est d'une bonne humeur sans faille, tes étudiants ont de la chance. À Julie R. sa chère et tendre, qui a été ma première encadrante de stage il y a bien des années et qui depuis n'a eu de cesse de m'encourager. À grand Tom et Horse, dont le côté décalé m'a fait tant rire. À Flo, qui a amené beaucoup de vie au laboratoire. À Béa, pour avoir elle aussi dansé sur le bureau et dédicacé le plafond. À Ani, avec qui j'ai partagé toutes ces années. À Mamy, car comme moi elle est une grognasse(!). À Julie O., la plus belle des cAnasses. À Dieu, ses mocassins et ses chaussettes blanches, avec qui j'ai passé une ou deux mémorables soirées. À Pit, ce cerveau ambulante. À Wimmer et à sa bonne humeur (!). À Allan, Bob et José, que je connais peu mais à qui je souhaite de réussir. À Manon, la plus canon des stagiaires, qui a enduré avec le sourire tout ce que je lui ai demandé ! Bravo pour ça, tu m'as impressionnée. À Valérie, dont la douceur est toujours si agréable dans ce monde de brutes. À PDF, pour ses conseils avisés. À tous les professeurs croisés au fil des années et grâce à qui j'en suis arrivée là. Une dédicace spéciale à (super)Momo pour sa bonne humeur, ses conseils et pour le prix du fair-play (!), ainsi qu'à Lionel, Bruno et les membres du magasin (surtout Georges et Lydia). Enfin, à tous les autres que je n'ai pas cités...

J'aimerais à présent remercier toutes ces personnes que 8 ans, 9 mois et 26 jours de chimie m'ont permis de rencontrer et qui sont devenus mes amis, des piliers de ma vie et ma famille.

À toi ma Bella. Tu es une partie intégrante de moi et l'une des plus belles parties. Ton soutien indéfectible, ta présence, tes rires, tes mots, ta folie... Tu m'as permis d'avancer chaque jour et aidé à garder la tête haute. Je te serai éternellement reconnaissante d'être dans ma vie. Tu es une femme incroyable. Merci Pri d'être là, d'être ma personne.

À Boulou. Ton amitié et ton soutien ont été à toute épreuve. Tu as toujours su me tirer vers le haut, me faire avancer et me redonner le sourire. Avoir partagé la fac, la chimie, le RU, les apéros, les soirées, les fous rires, les conneries, les bonnes choses comme les moins bonnes, Rome, Gérardmer, Lyon, Nancy ... a tant contribué à faire de ces années des moments de vie inoubliables, merci pour tout ça. J'espère qu'il y en aura tant d'autres. Nul doute que tu gagneras la bataille de la vie.

À Mat. Tu es une personne avec un très grand cœur, merci de m'y avoir fait une place. Nous aurons beaucoup ri et je suis admirative de ce que tu es. Si tu manques parfois de confiance en toi, j'aimerais que tu te voies au travers de mes yeux et alors tu verrais à quel point c'est insensé. Ne change rien, tu feras partie de ces grands hommes.

À Miloude. L'une de mes premières rencontres et l'une de mes premières supportrices. Si les kilomètres nous séparent aujourd'hui, j'ai gravé tous nos moments au plus profond de moi pour que jamais leurs souvenirs ne se floutent. Tu as été ma moitié et le chemin parcouru ensemble n'a été qu'une succession de moments géniaux. Infiniment merci de m'avoir soutenue et d'avoir été auprès de moi.

À Julie (barbie piche !), ma bombasse. Cette fois l'une de mes dernières trouvailles ! Mais peu de temps ont suffi à faire naître cette belle alchimie que nous partageons. À ta charrette ma belle, je serai toujours là pour t'aider à la tirer ou à la rafistoler quand ce sera nécessaire.

Tout ce chemin parcouru n'aurait pas pu être fait sans mes amis les plus chers et les plus fidèles. À Seb, qui me fait tant rire, qui veille toujours sur moi d'un œil attentif et protecteur et avec qui j'ai partagé tellement de bons moments. Clin d'œil aussi à AnneMa sa future femme, que votre vie soit merveilleuse. À ma gaufre, sa chérie et son petit bout. Tu es mon frère de cœur et ta présence et ton soutien me permettent d'avancer chaque jour, merci Nico. À Vanes, avec qui j'ai fait mes premières conneries et qui est devenue une femme incroyable. Longue vie à ton demi toi et Alex. À mon autre Miloude, qui est la femme la plus forte qu'il m'ait été donné de rencontrer et dont la fierté à mon égard est sans pareille. À Matteo, cet homme douteux rital et fêtard jusqu'au bout des ongles. À Céline et à son amitié qui traverse les années. À Julie R., une pépite de femme que j'admire.

À tous ceux qui comptent beaucoup pour moi et qui partagent ma vie : Mike, Fab, Cécilia, Yann L., Guiz, Charline, Mèl, Karima, Mirloup, Lepage, Delphine, Lulu, Cécilou, Drèd, Claudia, Franck, Laure, Juju et

Sarah. À ceux que je ne vois malheureusement plus mais qui ont beaucoup compté et finalement contribué à tout ça : Sou, Yann F., Peltier, Skippy, Cochon., Wesh, Vanina, Claire, Mag, Marie-Laure, Hervé, Baylich, Steve H., Arnaud... Et enfin à tous ceux que j'ai dû oublier...

Mes derniers mots iront à ma famille « de sang ». Je remercie mes frères et sœurs. À Julien, que je croise plus souvent en soirée qu'aux repas de famille. À Justine, avec qui j'ai partagé le plus de temps et à qui je souhaite la réussite. À Camille, qu'il m'a fallu 11 ans pour retrouver mais que j'aime et admire profondément. À Arthur, mon boubou d'amour à la gueule d'ange. Je leur souhaite tout ce qu'il y a de meilleur et bien plus. Merci à ma mère, qui est celle qui a partagé toutes mes années et à Didier de prendre soin d'elle et d'Arthur. J'adresse également mes sincères remerciements à mes grands-parents, qui ont toujours voulu le meilleur pour moi. Merci aussi à mon oncle et parrain, qui est un homme et un père dont je suis très fière et qui m'a permis d'avoir deux très jolies cousines. Pour finir, je tiens à adresser quelques mots à ma famille espagnole, mais tout particulièrement à pépé et mémé, qui m'ont ouvert leur cœur.

Encore merci aux membres du jury. À tous les autres, je vous aime, longue et belle vie à nous !!!

Marie

P.S. : Un énorme merci à Mat, Julie et Kiki, sans qui ce manuscrit n'aurait sûrement pas vu le jour avant un bon moment... !

Introduction générale

Notre laboratoire, qui avant la période du « gold rush » s'intéressait déjà aux propriétés catalytiques des métaux de la monnaie cuivre et argent, a décidé de s'immiscer dans cette ruée face au potentiel de découvertes. Si l'or, sous sa forme cationique, fait actuellement figure de référence en termes d'acide de Lewis π (carbophilie), son utilisation en tant qu'acide de Lewis σ (aza-, oxophilie) est moins répandue. C'est donc dans ce contexte que mes travaux ont débuté. Ils ont eu pour but de continuer à révéler et à mettre en avant le potentiel des catalyseurs d'or, grâce à la découverte de nouvelles réactions permettant d'obtenir des motifs d'intérêt à forte valeur ajoutée, présents dans le domaine pharmaceutique.

Pourtant et comme nous allons le voir, l'ensemble des recherches effectuées et présentées dans ce manuscrit découle de l'étude d'une seule réaction, qui avait déjà été mise au point au laboratoire. Ainsi, la volonté de valoriser le produit issu de cette réaction nous a conduits à la cyclisation de Nazarov. Les divers éléments qui ont émané de cette première étude, nous ont ensuite permis de mener des recherches dans différentes directions.

Pour présenter le contexte, le **Chapitre 1** fait un point sur l'essor de la catalyse à l'or sur les différentes propriétés liées à sa forme cationique de charge +1 et +3, ainsi que sur l'impact en chimie organique. La réaction de Nazarov y est également introduite et illustrée.

La première partie du **Chapitre 2** est consacrée à l'étude de la réaction de Nazarov par catalyse à l'or. Elle met en exergue la capacité de l'or(I/III) à agir comme acide de Lewis σ , permettant alors d'obtenir des cyclopenténones. Afin d'obtenir ces composés de façon toujours plus efficace, les deux autres parties de ce chapitre sont consacrées à la mise au point de réactions en cascade. Ces transformations, qui combinent plusieurs étapes de catalyse en une seule et même réaction, visent à réduire le nombre d'étapes globales pour synthétiser des cyclopenténones. Par ailleurs, elles permettent de démontrer le potentiel de l'or comme catalyseur multifacette, c'est-à-dire comme une espèce capable de combiner des réactivités à la fois π et σ .

L'efficacité de l'or cationique à promouvoir la cyclisation de Nazarov, a ensuite guidé notre volonté de mettre au point une version asymétrique de cette réaction. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Chapitre 3**. Si nos efforts se sont tout d'abord concentrés sur cet aspect, les difficultés rencontrées nous ont conduits à réorienter nos objectifs. Ainsi, dans un second temps et parce que sur ce point les exemples

sont rares, nous nous sommes attelés à développer un nouveau type de catalyseurs chiraux d'or(III). La voie de synthèse employée pour tenter d'y accéder nous a finalement permis d'obtenir les premiers exemples de complexes chiraux d'or(I) et d'argent(I), basés sur des carbènes *N*-hétérocycliques portant un bras oxazoline.

Dans le **Chapitre 4**, nous allons voir comment un sous-produit, issu d'une des étapes utilisée lors de la synthèse des cyclopenténones, nous a permis de mettre au point une nouvelle réaction. Un réarrangement d'acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I) a ainsi été développé, pour obtenir des acyloxy furanes trisubstitués.

Au cours de ces différentes études, des divinyl cétones et des furanes, comportant tous deux des doubles liaisons trisubstituées, ont été synthétisés. Si dans le premier cas, la diastéréoisomérisie de cette insaturation a dû être déterminée, dans le second, c'est la régioisomérisie qui a dû être résolue. Alors que les méthodes de résonance magnétique nucléaire, dites « classiques » ou « de routine », permettent parfois de résoudre ces questions, il nous est apparu nécessaire de trouver une technique permettant d'y répondre de façon plus affirmative. Ainsi, le **Chapitre 5** présente comment la résonance magnétique nucléaire sélective *J*-résolue hétéronucléaire nous a permis de résoudre des problèmes d'attribution de structure lorsqu'une oléfine trisubstituée est impliquée. Outre nos objectifs initiaux, qui concernaient les divinyl cétones et les furanes, la technique a pu être étendue à d'autres composés connus pour avoir soulevé des interrogations dans la littérature, tels que les dérivés de flavonoïdes, les aures et les lactones.

Pour finir, le **Chapitre 6** est consacré à la description des composés retrouvés dans ce manuscrit. Une conclusion générale permet de résumer les principaux travaux effectués au cours de cette thèse.

Table des matières

Abréviations.....	1
Chapitre 1. Introduction	3
1.1 Catalyse à l'or	5
1.1.1 Aspect historique : Essor d'un métal devenu incontournable en catalyse.....	5
1.1.2 Propriétés de l'or et de ses cations Au(I) et Au(III)	6
1.1.2.1 Les effets relativistes et l'or	6
1.1.2.2 Un acide de Lewis carbophile	9
1.1.3 Complexes d'or communément employés	10
1.1.3.1 Nature du contre-ion.....	10
1.1.3.2 Sels d'or(I/III) commerciaux et précurseurs de type R ₂ S-Au-Cl.....	14
1.1.3.3 Complexes d'or(I) les plus utilisés	15
1.1.3.4 Complexes d'or(III) les plus utilisés	19
1.1.3.5 Autres complexes d'or(I)	19
1.1.4 Réactivité	20
1.1.4.1 Premières mises au point	20
1.1.4.2 Etat de l'art en 2015	21
1.1.4.3 Un acide de Lewis carbophile ... et/ou aza-, oxophile ?	23
1.2 Objectifs	26
1.3 Réaction de Nazarov	29
1.3.1 Intérêt des cyclopenténones et de leurs dérivés.....	29
1.3.2 Découverte de la réaction et élucidation du mécanisme	31
1.3.3 Quand la catalyse devient substœchiométrique	33
1.3.4 Influence de la divinyl cétone sur la réaction de Nazarov	35
1.3.4.1 Effets électroniques des substituants	35
1.3.4.2 Effets conformationnels	37
1.3.4.3 Autres effets directeurs.....	39
1.3.5 Variantes de la réaction de Nazarov	40
1.3.5.1 Réaction de Nazarov interrompue	40
1.3.5.2 Réaction de type « Nazarov » : création d'un cation pentadiényle	41

Chapitre 2. Synthèse de cyclopenténones par catalyse à l'or(I/III)51

2.1	Réaction de Nazarov catalysée à l'or	53
2.1.1	Synthèse des divinyl cétones	53
2.1.2	Optimisation de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I/III)	56
2.1.3	Champ d'application de la réaction	60
2.2	Réaction en cascade à partir d'alcynyloxiranes	65
2.2.1	Optimisation de la réaction en cascade à partir d'alcynyloxiranes	65
2.2.2	Champ d'application de la réaction	67
2.2.3	Aspect mécanistique.....	70
2.2.3.1	Mécanisme réactionnel.....	70
2.2.3.2	Cas de l' α -alkoxy divinyl cétone	73
2.2.3.3	Réaction de Nazarov : Isomérisation des produits de départ et diastéréosélectivité de la réaction	73
2.3	Réaction en cascade à partir d'acyloxy énynes	76
2.3.1	Optimisation de la réaction en cascade à partir d'acyloxy énynes.....	77
2.3.2	Mécanismes réactionnels en présence.....	80
2.4	Conclusion et perspectives	82

Chapitre 3. Développement de catalyseurs d'or chiraux85

3.1	État de l'art concernant la réaction de Nazarov asymétrique	87
3.2	Vers une version asymétrique de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I)	94
3.2.1	Catalyse asymétrique à l'or(I)	94
3.2.1.1	Bisphosphines atropoisomériques	95
3.2.1.2	Contres-ions chiraux.....	97
3.2.1.3	Ligands monodentates	98
3.2.2	Résultats et discussion.....	99
3.2.2.1	Synthèse de catalyseurs phosphines d'or(I) chiraux	100
3.2.2.2	Application des catalyseurs phosphines d'or(I) chiraux à la réaction de Nazarov	101
3.3	Vers une version asymétrique de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(III)	105
3.3.1	État de l'art concernant les catalyseurs d'or(III) chiraux	105
3.3.2	Choix du ligand.....	108
3.3.3	Stratégies de synthèse	110
3.3.4	Résultats et discussion.....	112
3.3.4.1	Synthèse des proligands.....	112

3.3.4.2 Synthèse des catalyseurs carbènes <i>N</i> -hétérocycliques d'or(I) possédant un bras oxazoline chiral.....	113
3.3.4.3 Preuves structurales.....	115
3.3.4.4 Synthèse des catalyseurs carbènes <i>N</i> -hétérocycliques d'or(III) possédant un bras oxazoline chiral.....	122
3.3.4.5 Réactivité des NHC d'or(I) possédant un bras oxazoline chiral.....	124
3.4 Conclusion et perspectives	126

Chapitre 4. Synthèse de furanes par catalyse à l'or.....129

4.1 Introduction.....	131
4.1.1 De la réaction secondaire à l'objectif	131
4.1.2 Intérêt des furanes.....	132
4.1.3 Voies de synthèses classiques.....	134
4.1.4 Obtention de furanes par catalyse à l'or : État de l'art	135
4.2 Résultats et discussion	140
4.2.1 Synthèse des acyloxy alcynylcétones.....	140
4.2.2 Optimisation de la réaction	141
4.2.3 Champ d'application de la réaction	142
4.2.4 Mécanisme réactionnel proposé	144
4.3 Conclusion et perspectives	147

Chapitre 5. La RMN *J*-résolue sélective hétéronucléaire à la rescousse des doubles liaisons trisubstituées149

5.1 Introduction.....	151
5.1.1 Importance de la détermination structurale	151
5.1.2 Méthodes « classiques » utilisées pour déterminer l'isomérisie et la régioisomérisie de double liaisons trisubstituées	152
5.1.3 Problématique	153
5.1.4 La spectroscopie RMN sélective <i>J</i> -résolue hétéronucléaire	155
5.2 Résultats et discussion	157
5.2.1 Régioisomérisie de double liaisons trisubstituées	157
5.2.1.1 Furanes trisubstitués.....	157
5.2.1.2 Flavonoïdes.....	159
5.2.2 Isomérisie de doubles liaisons trisubstituées.....	161

5.2.2.1	Divinyl cétones	162
5.2.2.2	Aurones, benzofuranol et lactones	165
5.2.2.3	Résultats compilés.....	167
5.3	Conclusion et perspectives	169
Conclusion générale et perspectives		171
Chapitre 6. Partie expérimentale (in English).....		175
6.1	General informations	177
6.2	Cyclopentenones syntheses (Chapitre 2)	178
6.2.1	α -Acyloxy enynes (2.1a-j, 2.1l).....	178
6.2.2	γ -Acyloxy alkynyloxiranes (2.2a-j).....	184
6.2.3	Divinyl ketones (2.3a-l)	188
6.2.4	Cyclopentenones (2.4a-l, 2.6).....	195
6.3	Gold and silver <i>N</i>-heterocyclic carbenes syntheses (Chapitre 3)	206
6.3.1	Chiral gold(I) catalysts (3.C1-8).....	206
6.3.2	Chiral gold(I) catalysis (3.1, 3.2).....	209
6.3.3	Chloromethyloxazoline (3.4) and monoimidazoles (3.5a-b).....	210
6.3.4	Imidazolium proligands (3.6a-b)	212
6.3.5	Chiral silver NHC (3.7a-b).....	213
6.3.6	Chiral gold NHC (3.8a-b, 3.10)	215
6.4	Furans syntheses (Chapitre 4)	219
6.4.1	γ Acyloxy alcynylketones (4.1a-l)	219
6.4.2	Acyloxy furans (4.2a-l, 4.4) and by-product (4.3)	225
6.5	SELJRES NMR studies (Chapitre 5)	231
6.5.1	Complementary general informations.....	231
6.5.2	Furans (4.2a, 4.2d, 4.4, 5.1a-b)	231
6.5.3	Flavonoïde family (5.2-5.4)	233
6.5.4	Aurones (5.5a-c, 5.8a, 5.8c) and benzofurane (5.9)	234
6.5.5	Lactones (5.10a-c, 5.11).....	237
6.5.6	Divinyl ketones (2.3d, 5.6a-b, 2.3k, 5.7a-c).....	239

Abréviations

BOX	bis(oxazoline)
cat	quantité catalytique substœchiométrique
CCM	chromatographie sur couche mince
<i>m</i> CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
<i>de</i>	excès diastéréoisomérique
DMP	2,4-diméthoxyphényle
DRX	diffraction des rayons X
dppm	bis(diorganophosphino)méthane
<i>dr</i>	ratio diastéréoisomérique
<i>E</i>	<i>Entgegen</i>
E ⁺	électrophile
EDG	<i>Electron Donating Group</i> = groupement électrodonneur
<i>ee</i>	excès énantiomérique
<i>Eq</i>	équation
équiv	équivalent
ESI-MS	spectroscopie de masse par ionisation d'électrospray
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> = groupement électroattracteur
FT-IR	transformation de Fourier infra-rouge
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> = orbitale occupée de plus haute énergie
Hz	Hertz
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)
<i>J</i>	constante de couplage
JRES	RMN <i>J</i> -Résolue
L	ligand neutre donneur de deux électrons
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> = orbitale vide de plus haute énergie
<i>p</i> MP	<i>para</i> -méthoxyphényle
NAC	<i>N-Acyclic Carbene</i> = carbène <i>N</i> -acyclique
ND	Non Déterminé
NHC	<i>N-Heterocyclic Carbene</i> = carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> = resonance magnétique nucléaire

pNP	<i>para</i> -nitrophényle
Nu ⁻	nucléophile
ppm	partie par million
pyBOX	bis(oxazoline)pyridine
R _f	rapport frontal
RMN	résonnance magnétique nucléaire
SELJRES	RMN sélective <i>J</i> -résolue hétéronucléaire
ta	température ambiante
TEA	tréthylamine
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> = chromatographie sur couche mince
TMP	2,4,6-triméthoxyphényle
tol	toluène
XRD	<i>X ray diffraction</i> = diffraction des rayons X
Z	<i>Zusammen</i>

Chapitre 1. Introduction

1.1 Catalyse à l'or

1.1.1 Aspect historique : Essor d'un métal devenu incontournable en catalyse

L'or, un des rares éléments disponible sous forme native, est l'un des premiers métaux à avoir été utilisé par l'homme. Les peuples de l'Égypte antique l'ont rapidement adopté, son emploi étant déjà synonyme de puissance et de richesse. Depuis l'antiquité, l'attractivité de ce métal précieux ne s'est jamais atténuée. Ses caractères de métal brillant, inaltérable et ductile, ont bâti les fondations monétaires de notre civilisation et il faisait, jusque récemment encore, figure de référence comme une monnaie garantie par une autorité qui lui attribue une valeur fixe. De nos jours, sa demande tourne autour de 4000 tonnes/an, réparties sur les secteurs de la joaillerie, la monnaie et l'industrie (Schéma 1).¹

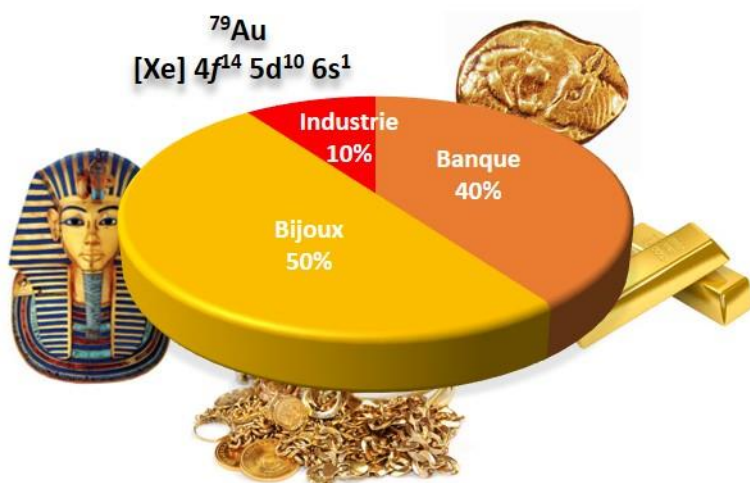


Schéma 1. Répartition de la demande en or

Si l'on considère l'élément chimique, l'or de symbole Au a un numéro atomique de 79 et est l'un des éléments les plus lourds à être disponible à l'état naturel. Ses propriétés de métal noble et inaltérable l'ont, semble-t-il, longtemps poursuivi et tenu éloigné du domaine scientifique et notamment en chimie organique. En effet, ce n'est qu'à partir des années 1980 que les chimistes organiciens ont commencé à s'y intéresser. Grâce aux découvertes de son potentiel sous forme cationique, cet engouement tardif a ensuite connu une explosion en termes d'intérêt, provoquant ce que l'on appelle communément une décennie de ruée vers l'or à partir des années 2000.² Ainsi, les recherches se sont intensifiées autour de ce métal, dont

¹ D'après les valeurs pour 2014, extraite du site internet www.gold.org, consulté le 09.02.15.

² (a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, 37, 51. (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6990. (c) Nolan, S. P. *Nature* **2007**, 445, 496.

les propriétés à l'état Au(I) et Au(III) se sont révélées d'un potentiel exceptionnel pour la chimie, tout particulièrement en catalyse. De nombreux groupes de recherches se sont donc attelés à explorer sa réactivité, au travers son utilisation en catalyse.³

1.1.2 Propriétés de l'or et de ses cations Au(I) et Au(III)

L'atome Au, dont la structure électronique est [Xe] $4f^{14} 5d^{10} 6s^1$, présente des propriétés très singulières, à l'origine de tout l'engouement qu'on lui connaît à présent dans le domaine de la chimie et qui trouvent pour origine la théorie de la relativité restreinte.

1.1.2.1 Les effets relativistes et l'or

De façon générale, un effet relativiste renvoie au caractère absolu de la vitesse de la lumière, quelque soit le repère considéré. A l'échelle de l'électron, sa prise en compte correspond à la nécessité de considérer la vitesse des électrons comme étant significative par rapport à celle de la lumière.⁴ Grâce à la mécanique quantique, l'équation de Schrödinger prédit correctement les niveaux d'énergie des orbitales atomiques de l'hydrogène. Cependant, pour les atomes lourds et lorsque les électrons se déplacent à une vitesse plus proche de celle de la lumière, les prédictions ne correspondent plus à la réalité. Dirac a ainsi développé une nouvelle équation, qui intègre la relativité pour les systèmes dans lesquels les électrons se déplacent à des vitesses importantes.⁵ Cette vision plus élaborée tient compte de l'augmentation de la masse des électrons traduite par l'équation de Lorentz, lorsque leurs vitesses s'approchent de celle de la lumière (Schéma 2, Eq 1). En effet, cette augmentation de masse a une conséquence directe sur le rayon de Bohr, puisqu'il lui est inversement proportionnel (Schéma 2, Eq 2).

³ Pour des revues généralistes sur la chimie de l'or : (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. (b) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. (c) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. (d) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. (e) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (f) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (g) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. (h) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897. (i) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. (j) Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910. (k) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902. Pour un livre qui aborde tous les aspects de la chimie de l'or : (l) Hashmi, A. S. K.; Toste, D. *Modern Gold catalyzed Synthesis*; Wiley-VCH, 2012.

⁴ (a) Pyykko, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276. (b) Pyykko, P. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563.

⁵ Dirac, P. A. M. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1929** *123*, 714.

Chapitre 1. Introduction

$$m_e = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \quad m_e = \text{masse tenant compte des effets relativistes, } m_0 = \text{masse au repos, } v = \text{vitesse effective, } c = \text{vitesse de la lumière} \quad (\text{Eq 1})$$

$$\alpha_0 = \frac{4\pi\epsilon_0\hbar}{m_e e^2} \quad \alpha_0 = \text{rayon de Bohr, } \epsilon_0 = \text{permittivité du vide, } \hbar = \text{constante de Dirac, } e = \text{charge élémentaire} \quad (\text{Eq 2})$$

Schéma 2. Expressions de la masse des électrons et du rayon de Bohr, dans le référentiel relativiste

Prenons alors le cas de l'atome d'or, dont le numéro atomique (Z) est 79. Sachant que pour un atome, la vitesse moyenne des électrons 1s correspond à Z, ce qui pour Au(0) conduit à un ratio v/c de $79/137 \approx 0.58$. La vitesse de ces électrons n'est donc pas négligeable devant celle de la lumière, ce qui augmente leur masse. Ce gain de masse va entraîner une diminution du rayon de Bohr. Les électrons ainsi affectés se trouvent donc plus proches du noyau.

Ces effets relativistes atteignent leur maximum pour l'atome d'or, comme on peut le voir sur le diagramme présentant les valeurs des rapports entre les rayons des orbitales 6s, calculées avec et sans effet relativiste, pour un élément donné en fonction du numéro atomique (Schéma 3).⁶ L'impact le plus marquant de ces effets est sans nul doute ... la couleur de l'or ... si bien connue de tous. En effet, la modification des niveaux énergétiques entraîne une réduction de la transition optique ($5d^{10} 6s^1 \rightarrow 5d^9 6s^2$), qui lui permet d'absorber la lumière complémentaire du jaune (2.3 eV). Ainsi, si on ne tenait pas compte des effets relativistes, l'or devrait être de la même couleur que l'argent ! Par ailleurs, ces effets sont reconnus comme étant les facteurs guidant ses propriétés. En effet, il en résulte une contraction et une stabilisation des orbitales s et p, qui a pour corollaire l'expansion et la déstabilisation des orbitales d et f, ces dernières étant moins retenues par le noyau. L'orbitale 6s étant contractée, il en résulte également une énergie d'ionisation de Au(0) plus importante. En termes de réactivité, sous forme Au(I) et (III), l'abaissement de la LUMO (6s) se traduit par une forte acidité de Lewis et une forte électronégativité de Pauling ($\chi = 2,54$). Inversement, sous forme cationique, les électrons (5d) de la HOMO sont plus hauts en énergie et donc plus nucléophiles. Une autre conséquence concerne l'interaction spin-orbite, qui induit une levée de dégénérescence des orbitales d pour les éléments lourds. Par ailleurs, d'après les calculs et l'expérience, l'utilisation des propriétés rédox entre Au(I) et Au(III) n'est pas favorable, ce qui permet d'éviter d'éventuels processus catalytiques secondaires.

⁶ (a) Pyykkö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4412. (b) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395.

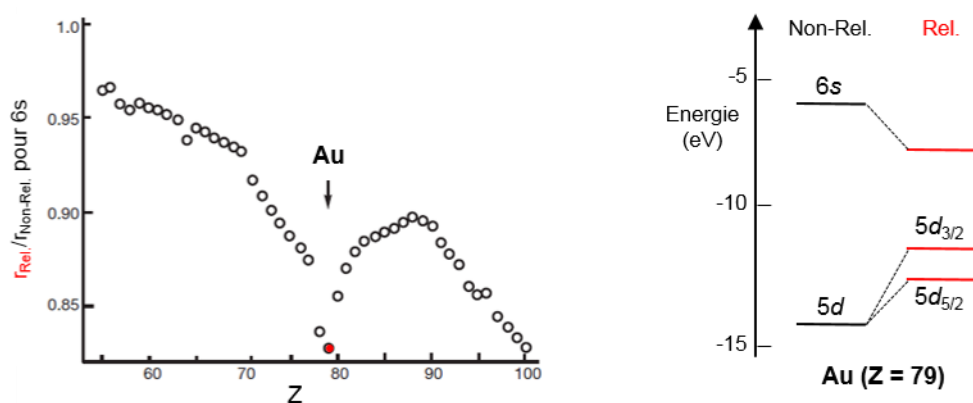


Schéma 3. Impact des effets relativistes sur le rayon (à gauche) et sur les niveaux des orbitales frontières (à droite) de l'atome d'or (Non-Rel. = sans effet relativistes, Rel. = en tenant compte des effets relativistes)⁷

Pour finir, une des particularités de cet élément réside dans ce que l'on appelle l'aurophilie.⁸ Cette propriété découle de l'observation des structures de différents composés d'or, qui présentent des conformations « anormales ». Le terme de liaison aurophile a été introduit en 1988 par Schmidbaur⁹ et exprime une interaction entre deux atomes d'or ($\leq 3.5 \text{ \AA}$), dont l'énergie est du même ordre que celle d'une liaison hydrogène ($\approx 10 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Elles sont, par exemple, à l'origine de la structure en zigzag des halogénures d'or(I) et leur attraction peut fortement modifier les angles de liaisons (Schéma 4).¹⁰ De même, cette interaction explique la conformation pyramidale du dérivé $[\text{O}(\text{AuPPh}_3)_3]\text{BF}_4$ et celle éclipsée des complexes d'or(I) en présence de ligands de type dppm.^{10a}

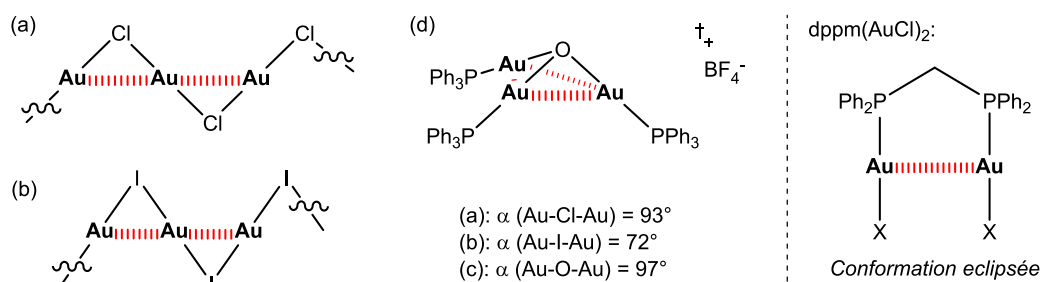


Schéma 4. Exemples de l'impact de l'aurophilicité (formes cristallines)

Ces structures mettent également en avant la coordination à deux ligands des complexes d'or(I), qui adoptent généralement une géométrie plane et linéaire. Les composantes 6s et 6p de la LUMO confèrent au cation d'or(I) un fort caractère d'hybridation *sp*, qui favorise la linéarité des complexes. Pour

⁷ Schémas reproduits à partir de la référence ^{4a} et de Vallet, V. *Act. Chim.* **2003**, 260, 3.

⁸ (a) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1931. (b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 370.

⁹ Scherbaum, F.; Grohmann, A.; Huber, B.; Krüger, C.; Schmidbaur, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1544.

¹⁰ (a) Jones, P. *Gold Bull.* **1981**, 14, 102. (b) Yang, Y.; Ramamoorthy, V.; Sharp, P. R. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1946.

l'or(III) de configuration d^8 , les orbitales $5d_{x^2-y^2}$, $6s$, $6p_x$ et $6p_y$ sont impliquées et les complexes tétracoordinés à 16 électrons sont de géométrie carrée plan.

1.1.2.2 Un acide de Lewis carbophile

Toutes les propriétés induites par les effets relativistes présentés, mais principalement la déstabilisation de la LUMO, confèrent aux cations d'or un caractère acide de Lewis π très marqué. De fait, dans la littérature, la plus grande partie des réactions décrites débutent par une étape d'addition nucléophile sur une insaturation préalablement activée par le métal et conduisent à un intermédiaire organo-or (Schéma 5).³ Dans un premier temps, la coordination du métal au système π permet de diminuer la densité électronique de l'insaturation et de la rendre électrophile. Le nucléophile peut alors s'ajouter sur l'insaturation, l'énergie d'activation du processus étant diminuée. Cet intermédiaire organo-or peut ensuite suivre plusieurs voies réactionnelles. Lorsque le nucléophile porte un proton (H_2O par exemple, soit $Nu^- = OH^-$ et $E^+ = H^+$), la démétallation directe est le plus souvent observée, ce qui correspond finalement à une proto-déauration. Une autre voie mécanistique peut être envisagée, celle de la délocalisation, qui conduit à un intermédiaire de type carbocationique et/ou carbenoïde. La forme de type carbène est d'ailleurs une belle représentation du pouvoir nucléophile du cation d'or, qui découle de l'expansion des électrons d due aux effets relativistes. Notons simplement que ces deux formes ont toutes deux pu être démontrées (la balance penchant un peu plus pour l'espèce carbocationique) et que de nombreux facteurs, tels que le ligand et les substituants du substrat, sont à prendre en compte pour établir celle prédominante dans une réaction donnée.¹¹ Finalement, même si l'existence de ces deux intermédiaires réactionnels est toujours soumise à débat au sein de la communauté, il semblerait préférable de les considérer comme un continuum entre un carbocation stabilisé et un métal-carbène.

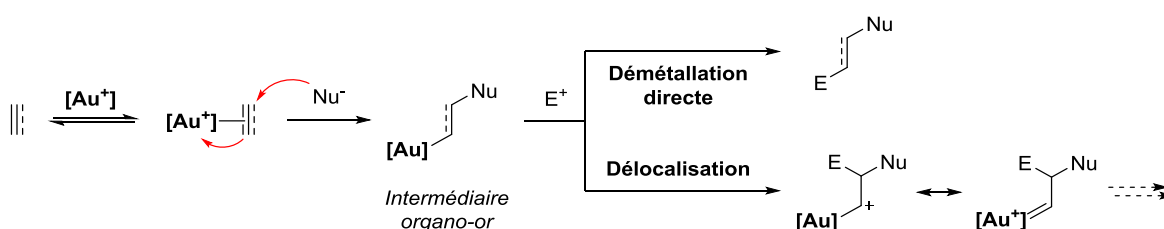


Schéma 5. Réactivité générale des complexes d'or

¹¹ (a) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A., 3rd; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482. (b) Echavarren, A. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 431. (c) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510. (d) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *126*, 898. (e) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807. (f) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9523.

La carbophilie marquée des complexes d'or revient à considérer les insaturations carbonées alcyne et allène (et vinyle dans une moindre mesure) comme des bons substrats en catalyse.

1.1.3 Complexes d'or communément employés

L'intérêt de la catalyse à l'or grandissant, les recherches se sont rapidement intensifiées autour de la synthèse de nouveaux catalyseurs, au-delà des quelques sels commerciaux disponibles au départ. À l'heure actuelle, le travail de nombreux groupes a permis la mise au point de différents type de catalyseurs d'or(I) et (III). Ce pan de la recherche a plusieurs objectifs, tels qu'améliorer la stabilité des espèces, leur efficacité en catalyse, maîtriser la réactivité carbénique et la protodémétallation ou encore réaliser des transformations stéréosélectives.¹² Pour ce faire, il est possible de travailler sur la nature du contre-ion (X⁻) ou sur celle du/des ligand(s) (L) des complexes d'or de formule générale [(AuL_n)⁺X⁻].

1.1.3.1 Nature du contre-ion

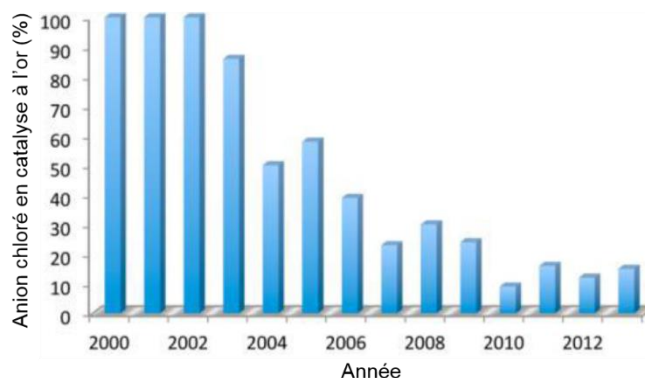
Outre la nature du ligand employé, les propriétés du catalyseur peuvent être également largement influencées par la nature du contre-ion associé au cation, qui sera déterminant pour la réactivité du complexe.¹³

En effet, la majorité des catalyseurs, ou précatalyseurs, présentent un contre-ion halogéné (Cl principalement, mais Br et I sont aussi accessibles). Cependant, alors que les chlorures d'or(I) sont, dans la majorité des cas, inactifs en catalyse, ceux d'or(III) font souvent preuve d'une réactivité trop importante. Et de fait, les liaisons ligand-Au(I) et Au(I)-Cl étant relativement covalentes, aucun site de coordination n'est disponible sur le métal, ce qui bloque une interaction avec un substrat et entraîne une faible réactivité. Ainsi, l'utilisation des catalyseurs comportant un contre-ion chloré en catalyse a fortement diminué au fil du temps (Graphique 1).

¹² (a) Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293. (b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (c) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

¹³ Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, 1638.

Graphique 1. Utilisation du contre-ion chloré en catalyse à l'or (extrait de la référence¹³)



Toutefois, l'utilisation de contre-ions moins coordinants permet l'obtention de catalyseurs actifs « en l'état ». En solution, ceux-ci peuvent se dissocier et alors laisser place au substrat pour qu'une réaction ait lieu. Sa nature influence fortement le caractère cationique du métal et donc sa réactivité, une échelle relative a même pu être établie (Schéma 6).

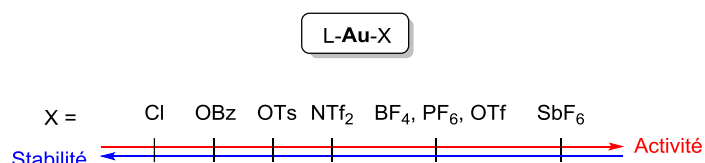


Schéma 6. Influence du contre-ion

L'introduction des différents anions est le plus souvent réalisée par une étape de métathèse. La méthode la plus courante est l'utilisation d'un sel d'argent face au chlorure d'or, entraînant la précipitation de chlorure d'argent moins soluble ; ce déplacement d'équilibre permet la métathèse (Schéma 7).

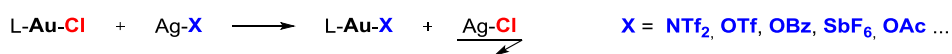


Schéma 7. Échange de contre-ion par métathèse

Même si cette voie d'échange par les sels d'argent est la plus populaire, d'autres méthodes existent. Il est par exemple possible de libérer un site de coordination sur l'or(I) par réaction de R-Au-Me avec un acide de Bronsted (dégagement de méthane).¹⁴ Le groupe de Nolan a également développé divers processus d'activation basés sur des complexes NHC-Au-OH.¹⁵ Plus récemment, d'autres méthodes ont vu

¹⁴ (a) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415. (b) Hueber, D.; Hoffmann, M.; Louis, B.; Pale, P.; Blanc, A. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 3903.

¹⁵ (a) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742. (b) Gaillard, S.; Bosson, J.; Ramón, R. S.; Nun, P.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 13729.

le jour, l'activation se faisant par le biais de divers sels de cuivre(I/II), zinc(II), indium(III), silicium(IV), bismuth(III) ou encore avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹⁶

Pour le côté pratique, la réaction de métathèse peut être réalisée en amont de la réaction, c'est-à-dire juste avant d'y ajouter le ou les substrats. Cependant, la présence d'un sel d'argent résiduel ou d'eau apportée par les sels Ag-X souvent hygroscopiques peut entraîner un mauvais contrôle de la stœchiométrie Au/Ag, pouvant par exemple conduire à la formation de complexes Ag-Au ou Au-Cl-Au.¹⁷ Cette méthode d'échange *in-situ* peut donc entraîner des limitations. Pour y pallier, il est possible, dans certains cas, d'isoler ces nouveaux complexes actifs à l'issue à l'échange du contre-ion.

Gagosz et collaborateurs ont remarquablement tiré parti de cette stratégie en synthétisant le catalyseur triflimide de triphénylphosphine d'or(I) (Schéma 8).¹⁸ Ce dernier est alors assez stable pour être stocké à long terme et le contre-ion assez labile pour permettre au catalyseur d'être actif en solution. Ce catalyseur est d'ailleurs communément appelé le catalyseur de Gagosz. Il fait figure de référence puisqu'il est quasiment toujours évalué au cours des études d'optimisation, est à présent disponible commercialement et permet d'éviter la présence de sels d'argent. Cette stratégie a pu être étendue aux ligands NHC, conduisant par exemple au composé IPrAuNTf_2 .¹⁹ Cependant, si les complexes pour lesquels $\text{X} = \text{Cl}$ ou NTf_2 peuvent être fabriqués et stockés sans grande précaution, les espèces obtenues avec SbF_6 ou un autre contre-ion labile et moins coordinant, ne sont pas assez stables dans le temps pour être isolées et/ou stockées. L'adjonction d'un ligand de type L (ligand neutre donneur de deux électrons) est alors nécessaire pour obtenir un complexe stable, comme pour $\text{PPh}_3\text{AuNCMe.SbF}_6$ par exemple. Pour ce faire, il suffit alors de réaliser l'échange des contre-ions dans un solvant coordinant qui peut alors également jouer le rôle de ligand, tel que l'acétonitrile.²⁰

¹⁶ (a) Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezzene-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848. (b) Fang, W.; Presset, M.; Guérinot, A.; Bour, C.; Bezzene-Lafollée, S.; Gandon, V. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 5439.

¹⁷ (a) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012. (b) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782. (c) Kumar, M.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452.

¹⁸ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

¹⁹ Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

²⁰ Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455.

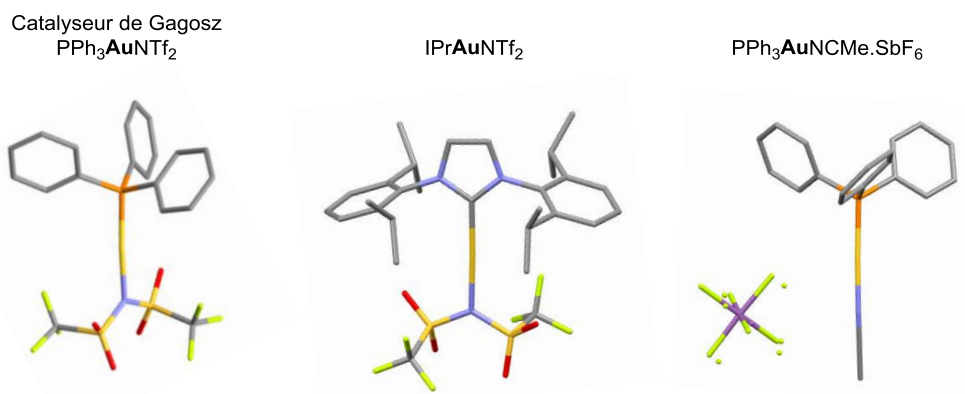


Schéma 8. Catalyseurs d'or(I) non-halogénés stables à l'état solide (les hydrogènes sont omis)

La métathèse d'anion, utilisée pour introduire les différents contre-ions sur les complexes d'or(I), devrait être tout à fait réalisable avec l'or(III). Reetz a toutefois démontré que pour le trichlorure d'or(III), l'espèce formée en présence de 3 équivalents de triflate d'argent, ne correspond pas à ce qui était attendu (Schéma 9).²¹ En effet, dans ce cas, des mélanges d'espèces non identifiées ont été obtenus.

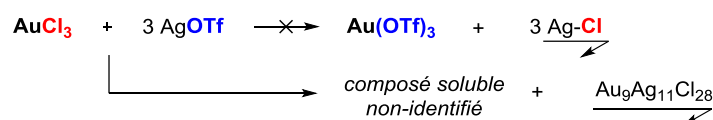


Schéma 9. Trichlorure d'or(III) et métathèse d'anions

De même, aucune synthèse de composé du type PPh₃AuCl₂X, où X est un anion de type NTf₂ par exemple, n'est disponible dans la littérature. À l'inverse, l'échange d'anion ne semble pas poser de problème sur les complexes NHC d'or(III) (Schéma 10).²²

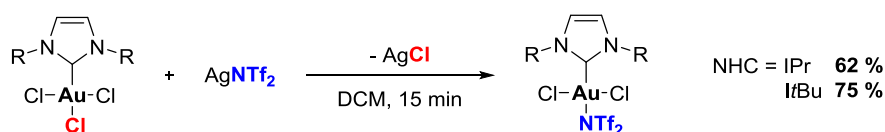


Schéma 10. Métathèse sur les complexes NHCAuX₃

Actuellement, l'introduction des différents contre-ions permet de moduler la réactivité des complexes, mais au départ, seul des sels halogénés non fonctionnalisés étaient disponibles commercialement.

²¹ Reetz, M. T.; Sommer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 18, 3495.

²² (a) Jacques, B.; Kirsch, J.; de Frémont, P.; Braunstein, P. *Organometallics* **2012**, 31, 4654. (b) Jacques, B.; Hueber, D.; Hameury, S.; Braunstein, P.; Pale, P.; Blanc, A.; de Frémont, P. *Organometallics* **2014**, 33, 2326.

1.1.3.2 Sels d'or(I/III) commerciaux et précurseurs de type R₂S-Au-Cl

Le plus simple des catalyseurs d'or(I) disponible est le chlorure d'or AuCl. Même si au début des années 2000, il était utilisé lors de la mise au point de certaines réactions, pour l'heure, il n'est plus très exploité. En effet, sa forme polymérique est responsable d'une faible chimiosélectivité et d'une faible stabilité, car ce sel présente une forte propension à la dismutation. Cette instabilité peut parfois être directement observée à l'œil nu, par la formation d'un miroir d'or dans le milieu réactionnel.

Dans cette catégorie de catalyseurs d'or(I) commerciaux, nous pouvons également citer le chlorure de diméthyl sulfide d'or(I) et le chlorure de tétrahydrothiophène d'or(I) (Schéma 11). Une fonctionnalisation est effectivement apportée par la présence du ligand soufré, cependant ces complexes n'ont aucun rôle en termes de réactivité. En fait, ces espèces servent de précurseurs pour former d'autres complexes, par un échange de ligand.

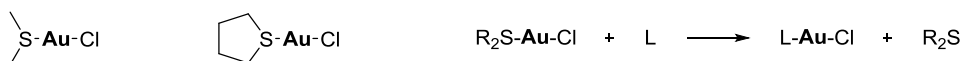


Schéma 11. Stabilisation du cation Au(I) par un ligand soufré

Historiquement, les composés d'or(III), de configuration [Xe] 4f¹⁴ 5d⁸, sont les premiers complexes à avoir été utilisés en catalyse. Ils sont facilement obtenus par dissolution d'or métallique dans l'eau régale. Les dérivés tétrachloro, NaAuCl₄ et HAuCl₄, sont principalement utilisés comme précurseurs de composés d'or(I), par une réduction en présence d'éthane dithiol.²³ Le trichlorure d'or AuCl₃ qui se présente sous forme dimérique, est quant à lui un composé qui présente souvent de bonnes activités en catalyse même si on lui octroie parfois une tendance à la désactivation ou à la réduction.²⁴



Schéma 12. Sels d'or(III) commerciaux

D'autres composés, stabilisés par un ligand pyridine sont à présent disponibles commercialement, notamment des complexes de type pyridine carboxylate (appelés Pic car dérivé de l'acide picolinique) (Schéma 13). Ces derniers ont été popularisés par Hashmi et il est possible d'introduire différents substituants sur ce ligand bidentate afin d'en moduler la réactivité.²⁵ S'ils font parfois preuve de bonnes activités et de plus de robustesse, l'introduction de ce type ligand stabilisant peut être au détriment de la réactivité du cation.

²³ Al-Sa'Ady, A. K.; Mcauliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandbank, J. A.; Potts, R. A.; Schneider, W. F. *Inorg. Synth.* **1985**; 191.

²⁴ Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387.

²⁵ Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejovi, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6545.



Schéma 13. Stabilisation d'or(III) par une pyridine

Le travail des différents groupes de recherche a permis la mise au point de catalyseurs plus élaborés que ces complexes halogénés. Différents composés d'or(I) et (III) ont donc vu le jour.

1.1.3.3 Complexes d'or(I) les plus utilisés

➤ Ligands phosphorés

Cette catégorie de ligands est certainement la plus exploitée pour la chimie des complexes métalliques et l'or n'a pas dérogé à la règle, le plus commun étant le chlorure de triphénylphosphine d'or(I), PPh_3AuCl . Si nombre d'entre eux sont disponibles commercialement, ils peuvent aussi être synthétisés par la voie présentée précédemment grâce à l'échange de ligand (Schéma 11). La configuration électronique de l'atome de phosphore permet la formation d'une liaison σ ligand-métal, et la présence d'orbitales σ^* vides face au cation d'or(I) qui dispose d'orbitale d pleines, permet la rétrodonation métal-ligand (Schéma 14).

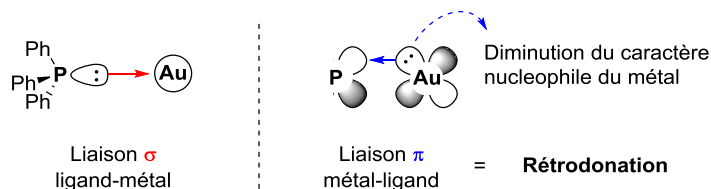


Schéma 14. Liaison Au(I)-P

Les électrons d du métal étant engagés dans le processus de rétrodonation, ils sont moins disponibles. Le caractère nucléophile du cation est ainsi réduit. Cependant, selon la nature des substituants du phosphore, la rétrodonation peut être nuancée (Schéma 15). On peut par exemple considérer que des groupements alkyles dont l'effet est donneur, conduisent à des complexes qui sont de bon σ donneurs mais faiblement π accepteurs. Par comparaison, les ligands phosphites subissent l'effet attracteur de l'oxygène, ce qui va diminuer la densité électronique autour du phosphore et donc favoriser la rétrodonation du métal vers le ligand. Les substituants aromatiques sont intermédiaires. Les substituants installés autour du phosphore permettent ainsi de moduler la réactivité des complexes.

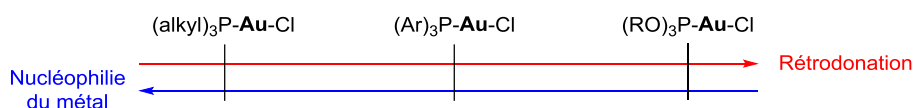


Schéma 15. Influence électronique des ligands phosphorés

Finalement les triarylphosphines, les phosphites et les phosphoramidites sont les ligands les plus utilisés (Schéma 16). Dans la catégorie des phosphines, outre le chlorure de triphénylphosphine d'or(I), les biaryles phosphines de Buchwald sont devenues des ligands populaires, permettant de moduler rapidement propriétés électroniques et stériques et faisant preuve d'une stabilité thermique et redox remarquables.^{20,26} Par ailleurs, une interaction entre le biaryle et le métal peut être invoquée comme effet stabilisant, même si la nature de cette interaction reste soumise à débat (de plus le type de contre-ion et la substitution du biaryle vont fortement l'influencer).^{20,27} L'emploi de phosphoramidites est plus récent. Ses propriétés sont proches de celles des phosphites mais leur atout principal réside dans leur potentiel pour l'induction asymétrique (*cf* Chapitre 3).

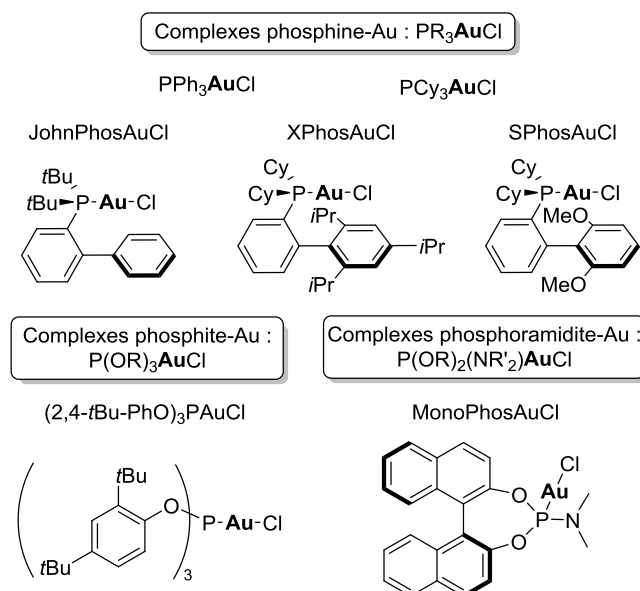


Schéma 16. Complexes phosphorés souvent rencontrés en catalyse à l'or(I)

Si les phosphines sont les plus répandues en chimie de l'or, d'autres ligands lui ont été associés et les NHC en sont une classe importante.²⁸

²⁶ (a) Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096. (b) Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 5324.

²⁷ (a) Li, Q.-S.; Wan, C.-Q.; Zou, R.-Y.; Xu, F.-B.; Song, H.-B.; Wan, X.-J.; Zhang, Z.-Z. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1888. (b) Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J. *CrystEngComm*, **2009**, *11*, 1176.

²⁸ (a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776. (b) Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561. (c) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91.

➤ Ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)

Les NHC, aussi appelés carbènes d'Arduengo, sont des diaminocarbènes de type Fisher (singulet) (Schéma 17).²⁹ Tout comme les phosphines, ce sont des ligands monodendates à deux électrons (type L). Ils disposent d'une orbitale *p* vide qui pourrait être utilisée pour la rétrodonation métal-ligand. Cependant, les orbitales pleines des doublets libres des azotes du cycle interagissent avec cette orbitale vide, ce qui défavorise la rétrodonation métal-ligand. Les carbènes sont donc considérés comme de bons ligands σ , faiblement π accepteurs.^{30,31} Les électrons de l'or, faiblement engagés dans ce processus de rétrodonation, ont ainsi un caractère nucléophile marqué, permettant une éventuelle stabilisation d'un carbocation en α de l'or.

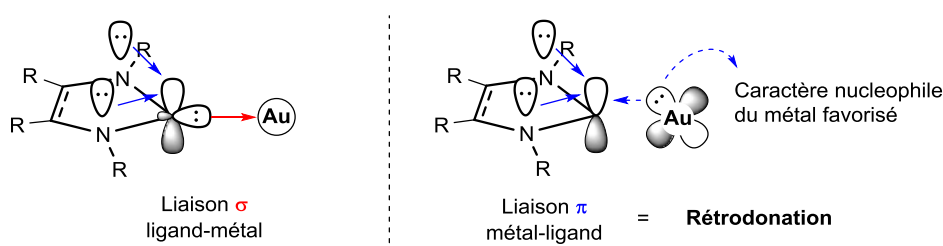


Schéma 17. Liaison Au(I)-NHC

Les cycles à 5 chaînons, imidazolylidènes (insaturés) et imidazolinylidènes (saturés) sont les plus répandus des NHC, mais il en existe d'autres (triazol-5-ylidène, alkyle amino carbene cyclique CAAC, thiazol-2-ylidène, et bien d'autre en version acyclique). Les imidazolinylidènes les plus utilisés sont représentés ici sous forme de carbènes libres (Schéma 18). Ce sont des bases relativement fortes dont les pKa sont de l'ordre de 20 à 25 (dans l'eau). Sous forme de carbènes libres, ils sont très sensibles à l'humidité, mais leurs précurseurs (NHC.HX) sont des sels généralement stables et parfois hygroscopiques.

²⁹ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874.

³⁰ Marchione, D.; Belpassi, L.; Bistoni, G.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Organometallics* **2014**, *33*, 4200.

³¹ Le phénomène de rétrodonation est faible pour les complexes métalliques, mais il est admis qu'il est un peu plus important pour les métaux de la colonne 11. On compte par exemple 15 à 30 % de composante π pour la liaison carbène or (ce qui dépend aussi de la nature du ligand).

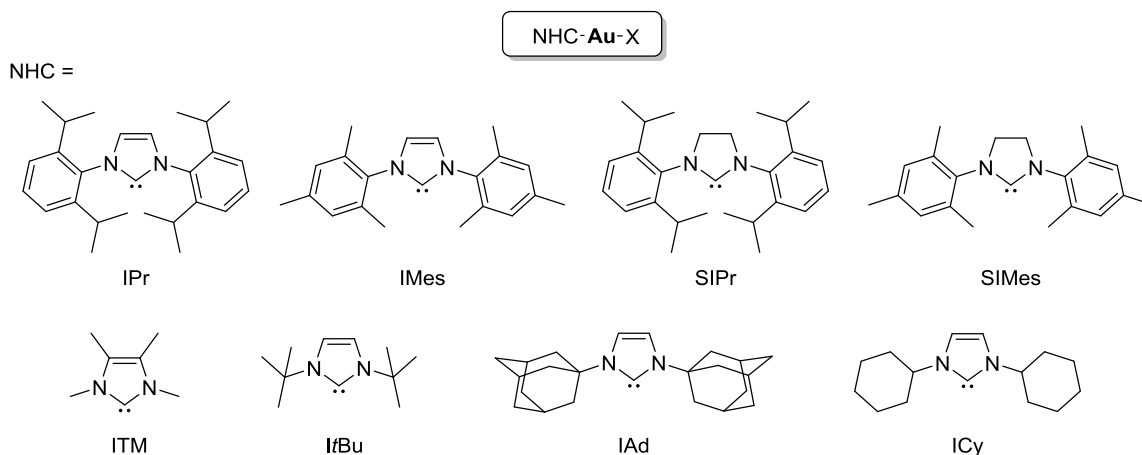
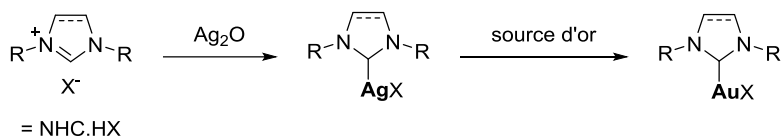


Schéma 18. Structure des complexes NHCu(I) les plus répandus

Leur synthèse ne s'effectue pas par simple échange de ligand comme pour les phosphines. Il est bien sûr possible de les synthétiser en passant par la formation *in situ* du carbène libre. Cependant, la voie la plus populaire, qui a été découverte en 1998 par Lin et collaborateurs, est de passer par la formation du NHC d'argent (Schéma 19).³² Ainsi, à partir des proligands sels d'imidazolium (ou imidazolidinium dans la version cycle à 5 saturé), les carbènes d'argent sont rapidement accessibles en présence d'Ag₂O. Le passage de l'argent à l'or s'effectue ensuite simplement par transmetalation en présence de Me₂SAuCl. Ces réactions s'effectuent dans des conditions douces et généralement avec de bons rendements. Elles permettent par exemple d'accéder à des complexes portant des fonctionnalités instables en milieu fortement basique.

Schéma 19. Synthèse de carbènes d'or(I) par la voie Ag₂O.

Si le développement de catalyseurs d'or(I) est relativement important, il n'en est pas de même pour leurs homologues or(III).

³² (a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. (b) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642.

1.1.3.4 Complexes d'or(III) les plus utilisés

Force est de constater que les catalyseurs d'or(III) plus élaborés sont peu représentés en catalyse.³³ Si les dérivés de phosphine tels que $\text{PPh}_3\text{AuCl}_3$ ont été synthétisés,³⁴ leur activité catalytique n'a pourtant pas été concrètement exploitée.³⁵ Les NHC-Au(III)- X_3 sont un peu plus présents dans la littérature.^{28a,b} Le groupe de Nolan s'y est beaucoup intéressé et a développé plusieurs voies de synthèse pour les former, par oxydation des complexes NHC-Au(I)-X en présence de dibrome,³⁶ de dichlore ou de PhICl_2 .³⁷ Leur activité dans des réactions telles que l'hydratation d'alcyne a été testée de façon plutôt satisfaisante. De même, les groupes de Toste et Bourissou ont étudié des voies d'oxydation permettant d'introduire des aryles.³⁸

1.1.3.5 Autres complexes d'or(I)

Les phosphines et les NHC ont été les premiers types de ligands à être étudiés en catalyse à l'or, de par leur réactivité importante, mais aussi certainement du fait de leur popularité « historique » en catalyse par les métaux. Bien sûr, avec le temps, de nouveaux complexes ont été mis au point et contribuent de plus en plus significativement au développement de méthodologie en catalyse à l'or.

Parmi eux, nous pouvons par exemple citer les carbènes de type NAC (carbène *N*-acyclique),³⁹ les benzotriazoles⁴⁰ ou encore le trioxonium $[(\text{PPh}_3\text{Au})_3\text{O}]\text{BF}_4$ déjà évoqué plus haut pour sa structure^{10b} (Schéma 20).

³³ Schmidbaur, H.; Schier, A. *Arab. J. Sci. Eng.* **2012**, *37*, 1187.

³⁴ Attar, S.; Nelson, J. H.; Bearden, W. H.; Alcock, N. W.; Solujiaë, L.; Milosavljeviæ, E. B. *Polyhedron* **1991**, *10*, 1939. (b) Schneider, D.; Schiera, A.; Schmidbaur, H. *Dalton Trans.* **2004**, 1995.

³⁵ (a) Leyva, A.; Zhang, X.; Corma A. *Chem. Commun.* **2009**, 4947. (b) Chen, C.-C.; Yang, S.-C.; Wu, M.-L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10269.

³⁶ De Frémont, P.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1376.

³⁷ Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Bonura, A. T.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 394.

³⁸ (a) Wu, C.-Y.; Horibe, T.; Jacobsen, C. B.; Toste, F. D. *Nature* **2015**, *517*, 449. (b) Joost, M.; Zeineddine, A.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654. (c) Guenther, J.; Mallet-Ladeira, S.; Estevez, L.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1778. (d) Rekhroukh, F.; Brousses, R.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1266.

³⁹ Pour le catalyseur présenté : (a) Blanco Jaimes, M. C.; Böhlng, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963. Pour d'autres exemples : (b) Slaughter, L. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1802. (c) Romanov, A. S.; Bochmann, M. *Organometallics* **2015**, DOI 10.1021/om501211p

⁴⁰ (a) Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100. (b) Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2618. (c) Motika, S. E.; Wang, Q.; Ye, X.; Shi, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 290.

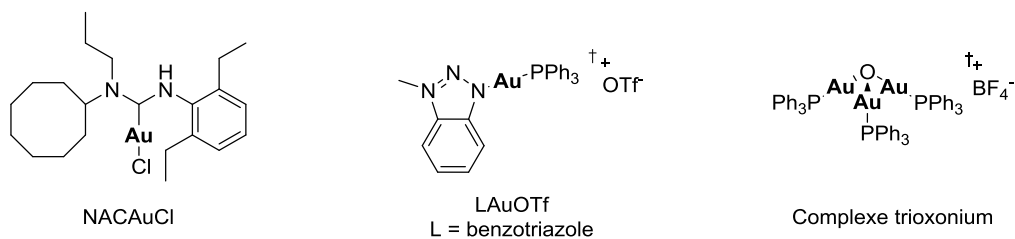


Schéma 20. « Nouveaux » complexes d'or

Cette diversification des complexes d'or a principalement découlé de la volonté d'étudier leur réactivité en catalyse homogène. Leur évaluation a ainsi rapidement mis en exergue le potentiel de ce métal sous forme cationique, en tant qu'acide de Lewis π activateur.

1.1.4 Réactivité

1.1.4.1 Premières mises au point

Historiquement, ce sont des réactions d'additions sur des triples liaisons qui ont permis de populariser la catalyse à l'or cationique.⁴¹ Ainsi, dès 1976, Thomas a montré qu'il était possible d'obtenir des cétones par hydratation d'alcynes (Schéma 21, Eq 1).⁴² Quelques années plus tard, en 1987, l'utilisation d'un nucléophile azoté interne a conduit à des tétrahydropyridines (Schéma 21, Eq 2).⁴³

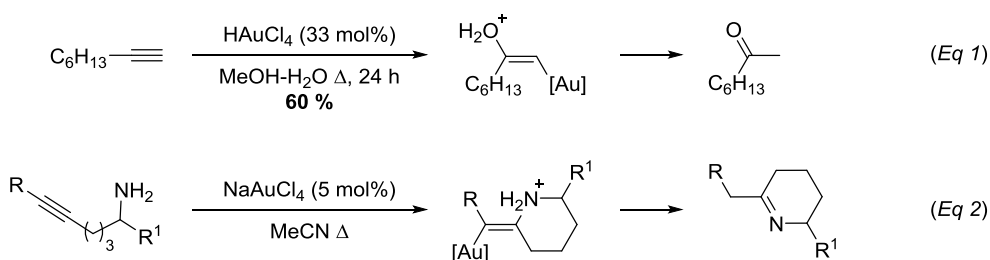


Schéma 21. Premières réactions par catalyse à l'or cationique

Même si à l'origine, un mécanisme passant par une addition *syn* métal nucléophile était proposé (sphère interne),⁴⁴ des études mécanistiques ont démontré que cette addition est de type *anti* (sphère

⁴¹ Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3.

⁴² Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

⁴³ (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. (b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975.

⁴⁴ Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

externe).⁴⁵ Finalement, le point de départ qui marque l'explosion du domaine de recherche est la synthèse de phénol d'Hashmi, publiée en 2000 (Schéma 22), qui correspond au premier exemple d'addition d'un nucléophile carboné sur une triple liaison.⁴⁶ La coordination du cation à l'alcyne initie la cyclisation conduisant au cyclopropyle carbenoïde **A**, qui évolue vers un vinyloxy carbenoïde **B**. L'addition nucléophile de l'oxygène du carbonyle sur le carbène d'or, suivie de l'élimination du catalyseur conduit à l'intermédiaire oxépine **C**, en équilibre avec la forme oxyde d'arène **D** (ces deux intermédiaires cycliques ont pu être détectés par RMN et piégés).⁴⁷ L'étape finale d'ouverture d'oxirane et de réaromatisation permet d'obtenir un dérivé phénolique.

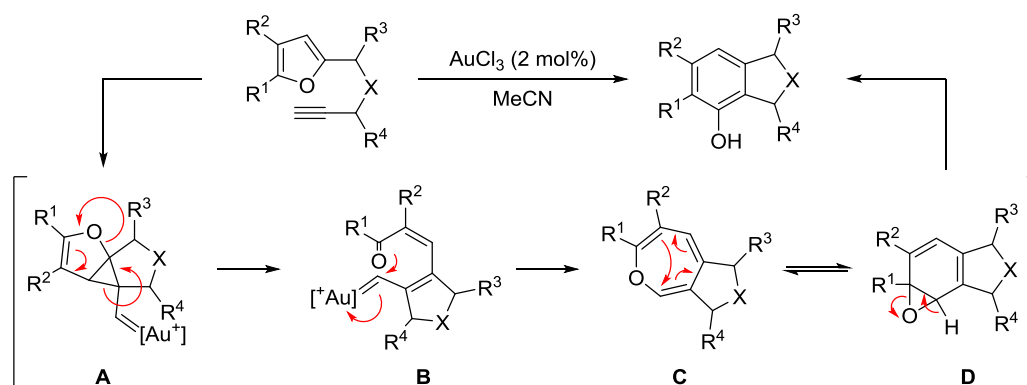


Schéma 22. Synthèse de phénol d'Hashmi, cycloisomérisation de furanyne catalysée à l'or(III)

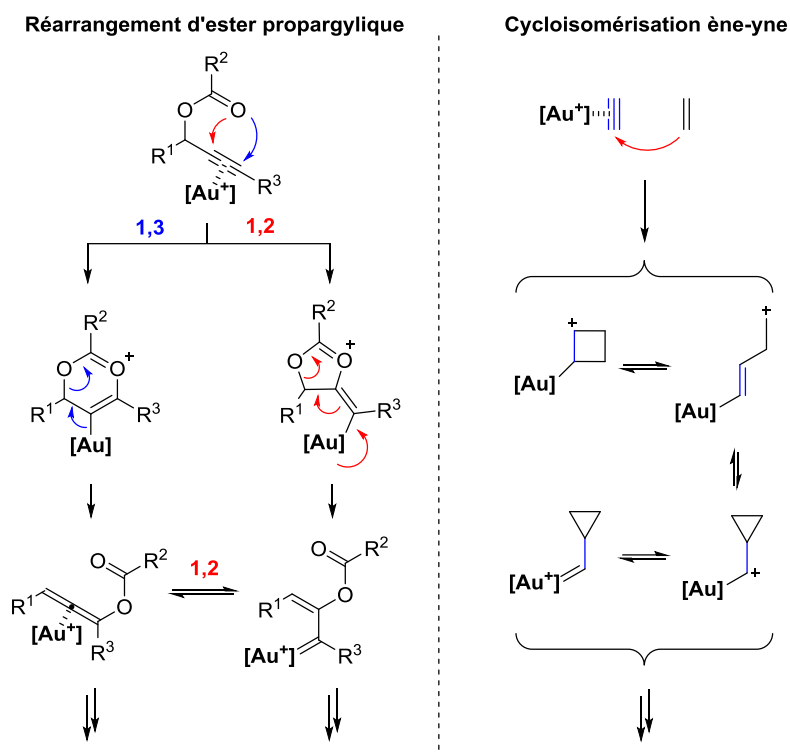
1.1.4.2 Etat de l'art en 2015

Pour l'heure, la catalyse à l'or s'est illustrée dans différents types de réactions : addition nucléophile, migration d'ester, cycloisomérisation, cycloaddition, processus redox Au(I)/Au(III), oxydation *via* les pyridines *N*-oxydes, ou même une combinaison de processus conduisant à des réactions en cascade. Toutefois, l'utilisation de la réactivité des cations d'or comme acide de Lewis (principalement Au(I)), permettant d'activer des triples liaisons, reste, à l'heure actuelle, la réaction la plus étudiée. Les deux types de transformations qui sont toujours les plus exploitées sont basées sur le réarrangement d'esters propargyliques et la cycloisomérisation ène-yne (Schéma 23).

⁴⁵ Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

⁴⁶ (a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. (b) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553.

⁴⁷ (a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Weyrauch, J. P.; Wölflé, M.; Frey, W.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798. (b) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejović, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709.



Dans les deux cas, le catalyseur active la triple liaison et rend favorable l'attaque du nucléophile (O-ester ou vinyle) sur celle-ci. Les esters propargyliques peuvent effectuer un réarrangement de type 1,2 ou 1,3 selon différents facteurs, tels que la substitution de l'alcyne, le catalyseur ou le type d'ester, conduisant à un allène ou à un intermédiaire activé.⁴⁸ Notons que l'allène formé est lui aussi un bon substrat pour les catalyseurs d'or et peut donc potentiellement entrer dans un second processus catalytique. Les cycloisomérisations peuvent être inter- ou intramoléculaire, cette dernière voie étant la plus courante.^{3k,49} Dans ce cas, elles pourront être de type *exo* ou *endo*, selon les substituants du substrat et en fonction de l'espaceur entre les deux parties réactives. Ces transformations conduisent à des intermédiaires qui devront bien sûr subir d'autres processus pour conduire aux produits finaux.

La catalyse à l'or s'est avérée être un thème de recherche très innovant et hautement compétitif en chimie organique, comme le montre toutes les applications à différents types de réactions catalytiques. L'important potentiel de cet outil est d'ailleurs illustré au travers de son emploi dans diverses synthèses de produits naturels.⁵⁰

⁴⁸ (a) Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 718. (b) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, *5*, 692. (c) De Haro, T.; Gómez-Bengoia, E.; Cribiú, R.; Huang, X.; Nevado, C. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 6811. (d) Kazem Shiroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991.

⁴⁹ (a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. (b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (c) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.





⁵⁰ (a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766. (b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. (c) Brenzovich, W. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933.

Comme nous venons de le voir, c'est Au(I) qui s'illustre principalement en catalyse en tant qu'acide de Lewis π activateur. Toutefois, Au(III) devrait posséder le même potentiel en tant qu'acide de Lewis. Qu'en est-il alors de la réactivité de ce métal à plus haut degré d'oxydation ? Par ailleurs, les propriétés acide de Lewis peuvent-elles également être mises au service de l'oxophilie ?

1.1.4.3 Un acide de Lewis carbophile ... et/ou aza-, oxophile ?

La popularité de la catalyse à l'or est donc essentiellement basée sur la forte carbophilie (activation π) des cations Au(I). Mais qu'en est-il de la capacité de ce cation à activer les électrons d'un doublet non-liant d'hétéroatome ? Et qu'en est-il de Au(III) ? Pour répondre à ces questions, Yamamoto a effectué des calculs d'énergie de formation de complexes, entre différents acides de Lewis et des composés insaturés, dont, bien évidemment, les cations Au(I) et Au(III) (Table 1).⁵¹ Ces calculs permettent aisément de distinguer les propriétés σ et π acide de Lewis des espèces considérées.

Table 1. Enthalpies de formations calculées (méthode B3LYP/SDD, kcal.mol⁻¹)

Acide de Lewis	BCl ₃	MgCl ₂	AlCl ₃	CuCl	CuCl ₂	AgCl	AuCl	AuCl ₃	PtCl ₂	
σ		19	35	41	37	25	26	33	36	47
		42	44	55	52	41	40	54	60	72
π		1	15	19	33	14	23	35	33	49
		≈0	16	19	34	18	24	38	37	53

Enthalpies de formations obtenues par la soustraction de l'énergie absolue des composés de départ à l'énergie absolue des complexes formés ; Calculs effectués en phase gazeuse.

Les acides de Lewis classiques, BCl₃, MgCl₂ et AlCl₃, fidèles à leurs réputations, forment des complexes relativement forts avec les doublets non-liants d'hétéroatomes (19 – 55 kcal.mol⁻¹). À l'inverse, leur coordination aux insaturations carbonées est très faible, voire inexistante (0 – 19 kcal.mol⁻¹). À l'opposé et quel que soit le substrat, le platine(II) est le composé le plus enclin à former les différents complexes (47 – 72 kcal.mol⁻¹), même si une tendance plutôt carbophile semble se détacher. Dans ce cas, la forte propension du platine à se complexer aux divers éléments peut avoir quelques conséquences néfastes,

⁵¹ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817.

comme un empoisonnement du catalyseur ou encore une faible chimiosélectivité. En ce qui concerne les métaux de la monnaie (Cu, Ag, Au), l'argent et le cuivre(II) se retrouvent autour de valeurs moyennes (14 – 41 kcal.mol⁻¹). Le cuivre(I) (33 – 52 kcal.mol⁻¹) quant à lui, semble avoir une capacité comparable à celle de l'or(I) (33 – 54 kcal.mol⁻¹) en termes de complexation. Les calculs prédisent donc une activité intéressante de ces cations comme acide de Lewis. Cependant, d'autres facteurs tels que la solubilité parfois limitée du composé et le recours à des ligands externes pour stabiliser et/ou solubiliser les sels de cuivre, peuvent être une limitation à leur utilisation. Finalement, les sels d'or(I) et (III) montrent une aptitude intéressante à complexer les insaturations carbonées et les doublets libres d'hétéroatomes. Ces acides de Lewis peuvent donc être considérés comme carbophile et aza-, oxophile. Nous noterons une tendance à l'oxophilie un peu plus marquée pour les composés d'or(III) (36 – 60 vs 33 – 54 kcal.mol⁻¹ pour Au(I)).

Cette table met en exergue un autre élément concernant l'activation d'insaturations carbonées par les cations d'or. Ainsi, nous nous attendons à une réactivité plus forte pour les doubles liaisons (38 et 37 kcal.mol⁻¹) que pour les triples liaisons (35 et 33 kcal.mol⁻¹), le complexe étant plus favorablement formé. De même, des calculs ont prédit que le complexe éthylène-Au(I) était plus stable que celui éthyne-Au(I), à hauteur de 10 kcal.mol⁻¹.⁵² Cependant, et comme le reflète la littérature, les réactions induites par l'activation d'alcyne en présence d'or sont bien plus représentées que celle des alcènes.

En fait, la réaction d'addition d'un nucléophile sur une insaturation activée par un cation, se fait par interaction de l'orbitale HOMO du nucléophile, avec l'orbitale LUMO de l'espèce activée. La réaction ira vers l'interaction la moins coûteuse en énergie (ΔE). Ainsi, même si le complexe formé avec une double liaison est plus stabilisé que celui formé avec une triple liaison, la LUMO du composé Au(I)-alcyne étant plus basse en énergie, elle sera le siège de la réactivité (Schéma 24). Cette considération de la réactivité des catalyseurs d'or permet d'introduire une notion de chimiosélectivité entre double et triple liaison.

⁵² Hertwig, R. H.; Koch, W.; Schröder, D.; Schwartz, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253.

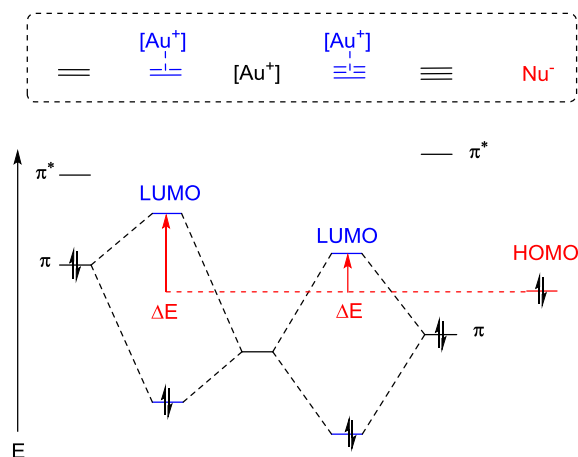


Schéma 24. Diagramme énergétique représentant la réactivité des alcènes et alcynes activés

En conséquence, les calculs montrent clairement le potentiel de l'or cationique à activer des électrons σ ou π . Tout l'enjeu est maintenant de pouvoir contrôler ces propriétés afin d'orienter la réactivité des catalyseurs vers le processus désiré.⁵³ Cependant, il est également possible d'exploiter cette dualité de réactivité au sein d'une même réaction, afin de développer des réactions en cascade (Schéma 25).⁵⁴ Ce dernier élément a été mis en avant ces dernières années, car il permet un accès rapide à des composés à forte valeur ajoutée, par l'intermédiaire de ce que l'on appelle alors, un catalyseur multifacette.⁵⁵

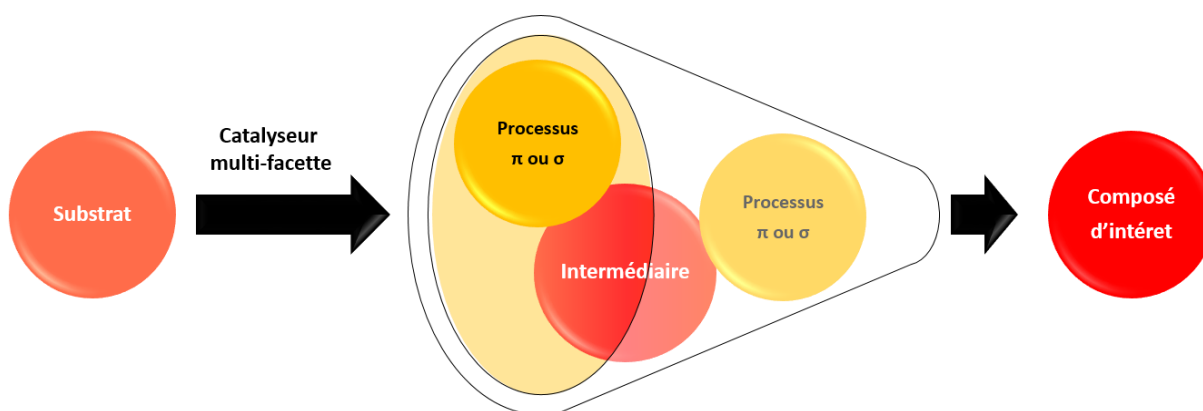


Schéma 25. Catalyseur multifacette

⁵³ Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 5, 675.

⁵⁴ Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 442.

⁵⁵ (a) Britton, J.; Camp, J. E. *Chim. Oggi* **2012**, 30 (3, Suppl.), 6. (b) Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 764.

1.2 Objectifs

Fort de l'expérience de notre équipe dans la chimie de l'argent, l'émergence spectaculaire de la chimie de l'or au début des années 2000 a su susciter l'intérêt de notre groupe,⁵⁶ du fait de son potentiel à exhiber de nouvelles réactivités. Nous nous sommes donc rapidement intéressés au concept de catalyseurs multifacettes, afin d'allier la carbophilie inhérente de l'or à son acidité de Lewis σ , dans des réactions en cascade. D'un point de vue synthétique, les réactions en cascade sont extrêmement utiles pour convertir des produits de départ simples en composés de plus grandes complexités.⁵⁷ Leurs applications en synthèse pourraient clairement apporter un plus, permettant d'obtenir rapidement des composés à forte valeur ajoutée.

En explorant la réactivité de substrats adéquats, plus particulièrement ceux portant des hétéroatomes associés à des triples liaisons et en présence d'un nucléophile, nous souhaitons décrypter la contribution de l'acidité π et σ dans les transformations catalysées à l'or. Plus précisément, nous nous demandons si la dualité π et σ peut être judicieusement utilisée pour conduire à des nouveaux types de réactions en cascade (Schéma 26). Pour cela, nous avons choisi d'étudier l'addition d'un nucléophile intramoléculaire (Nu) sur des systèmes hétérocycliques contraints portant une fonction alcyne adjacente à l'hétéroatome (X) présent sur le substrat. Le but est d'induire, lors d'un premier processus, l'ouverture du cycle par activation σ . Ensuite et grâce à la génération d'un nouveau nucléophile (X), le premier intermédiaire généré pourrait subir une seconde transformation par activation π .

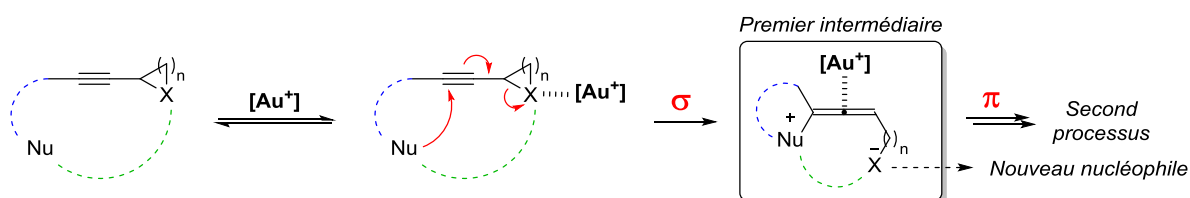


Schéma 26. Catalyse multifacette à l'or

Ainsi, en positionnant un noyau aromatique nucléophile et un motif aziridine de part et d'autre de la triple liaison, des composés spiraniques 1-azaspiro[4.5]décanes ont pu être obtenus lors d'un processus multifacette en présence d'un complexe d'or(I) (Schéma 27).⁵⁸ Ce réarrangement implique une réaction de

⁵⁶ (a) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273. (b) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439. (c) Harkat, H.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1620. (d) Harkat, H.; Yénimégué Dembelé, A.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871. (e) Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342. (f) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644. (g) Dombay, T.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362.

⁵⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. **2006**, *45*, 7134. (b) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993. (c) Eppe, G.; Didier, D.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2015**, DOI 10.1021/cr500715t

⁵⁸ (a) Kern, N.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6665. (b) Kern, N.; Blanc, A.; Miaskiewicz, S.; Robinette, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4323.

type Friedel-Crafts suivie de la cyclisation de l'ainoallène formé intermédiaire, celle-ci étant initiée par les deux acidités σ et consécutivement π du métal. Notons qu'il a été clairement démontré que l'ainoallène est bien l'intermédiaire réactionnel formé lors de cette réaction en cascade.

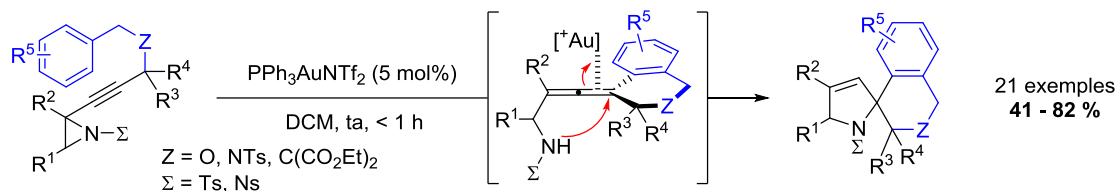


Schéma 27. Réarrangement d'aryle alcynylaziridines en 1-azaspiro[4.5]décane catalysé à l'or(I)

Par ailleurs, lorsqu'un nucléophile aromatique est introduit directement sur l'atome d'azote d'une alcynylazétidine, la catalyse à l'or conduit à des motifs pyrroloindoliques (Schéma 28).⁵⁹ Le même type de processus réactionnel que précédemment est proposé. Grâce à une activation σ de l'azote de l'azétidine,⁶⁰ l'addition en SN_2' du nucléophile concomitante à l'ouverture du cycle à 4, peut conduire à un intermédiaire allénique cyclique. Une activation π de l'allène peut ensuite expliquer l'obtention du tricycle finale. Dans ce cas, malgré diverses tentatives, l'intermédiaire allénique n'a pas pu être observé. Par ailleurs, un travail synthétique a permis la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse des substrats.^{59b}

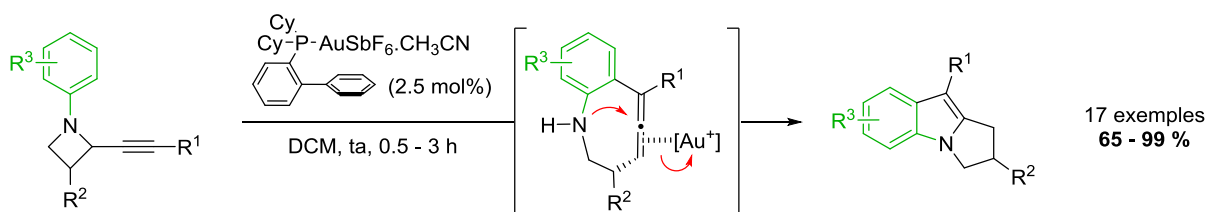


Schéma 28. Réarrangement de 2-alcynylazétidines en pyrrolo[1,2-a]indoles catalysé à l'or(I)

Finalement, cette stratégie a pu être exploitée judicieusement, permettant la mise au point de plusieurs nouveaux processus réactionnels en cascade, catalysés à l'or.

Pour ces travaux de thèse, le projet s'est inscrit dans la continuité d'une réaction précédemment développée au laboratoire. En effet, nous nous sommes intéressés au réarrangement d'acycloxy alcynylloxiranes en divinyl cétones, catalysé à l'or(I) (Schéma 29).⁶¹ Dans cette transformation, le nucléophile est un ester et l'hétérocycle un époxyde, qui sont encore une fois positionnés de part et d'autre de l'alcyne. Une migration 1,2 d'ester permet la formation probable d'un oxète intermédiaire, qui par

⁵⁹ (a) Kern, N.; Hoffmann, M.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 836. (b) Kern, N.; Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5519.

⁶⁰ Vidhani, D. V.; Cran, J. W.; Krafft, M. E.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2059.

⁶¹ Cordonnier, M.-C.; Blanc, A.; Pale, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1569.

ouverture conduit à une divinyl cétone comme composé final. Le mécanisme de cette réaction sera abordé plus en détails dans le chapitre à venir.

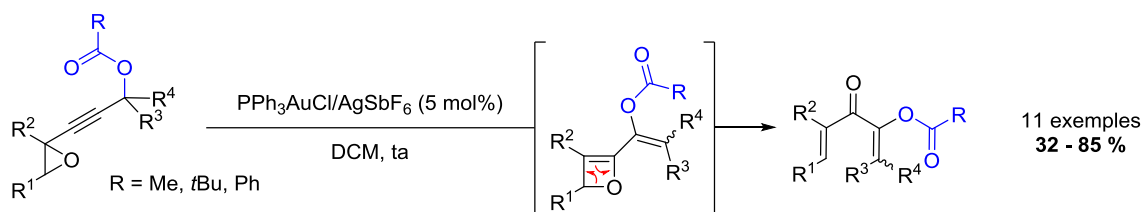


Schéma 29. Réarrangement d'acycloxy alcynyloxiranes en divinyl cétones catalysé à l'or(I)

Dans un premier temps, c'est surtout le produit de cette réaction qui a attiré notre attention. Motifs d'intérêt en chimie, les divinyl cétones pourraient également s'avérer très attractives en chimie de l'or. Ces composés sont des substrats idéaux pour la réaction de Nazarov, qui conduit aux cyclopenténones (Schéma 30). Comme nous allons le voir, cette cyclisation est généralement initiée par une activation du doublet libre de l'oxygène du carbonyle de la divinyl cétone.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons souhaité mettre à profit le caractère σ de l'or pour développer une réaction de Nazarov. Ce travail constituerait alors le premier exemple d'une réaction de Nazarov par catalyse à l'or.

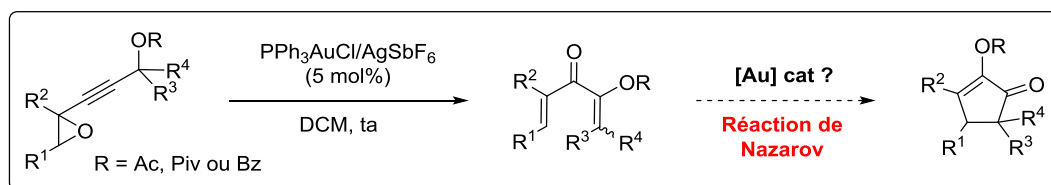


Schéma 30. Réaction de Nazarov par catalyse à l'or

Nous allons à présent nous intéresser plus en détails à cette réaction de Nazarov.

1.3 Réaction de Nazarov

1.3.1 Intérêt des cyclopenténones et de leurs dérivés

Les cycles à 5 chaînons et plus particulièrement les cyclopenténones et cyclopentanones, sont des briques de base de fort intérêt pour la synthèse. En effet, ce sont des motifs très présents dans la nature au sein de nombreux produits naturels (Schéma 31). Ainsi, les dérivés de terpènes sont très étudiés pour leurs propriétés biologiques, comme par exemple la (+)-Fusicoauritone qui dispose d'activité phyto-hormonale,⁶² ou encore le Taiwaniaquinol B,⁶³ qui permet d'inhiber l'aromatase et qui présente potentiellement une activité thérapeutique contre les cancers œstrogéno-dépendants. Sous forme d'hydroxycyclopenténone, la (±)-Tylopilusin est un antibiotique isolé de champignons et actif sur les souches résistantes à la méticilline.⁶⁴ Dans une version estérifiée, le diterpène Guanacastépène A est un antibiotique actif sur les souches résistantes à la méticilline et la pénicilline⁶⁵ et les composés de types cyclotènes sont utilisés en parfumerie⁶⁶. Pour finir, les cyclopenténones et cyclopentanones sont les représentants principaux de la famille des prostaglandines, molécules ubiquitaires du système vivant et dont les effets physiologiques connus sont variés.⁶⁷ Ainsi par exemple, la prostaglandine E₁ est un composé vasodilatateur commercialisé en France sous pas moins de 7 références (Muse[®], Alprostradil Panpharma[®], Caverjectdual[®], Prostine VR[®], Edex[®], Caverject[®] ou encore Alprostradil[®]).

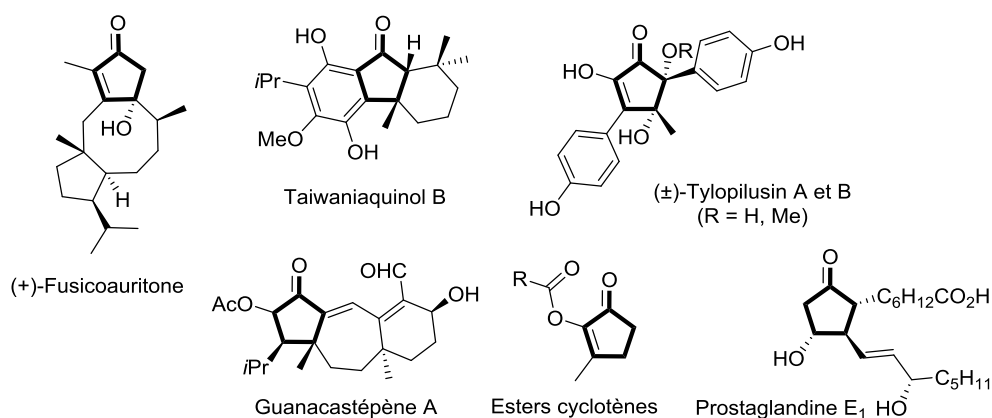


Schéma 31. Quelques exemples de cyclopenténones et cyclopentanones d'intérêt

⁶² Williams, D. R.; Robinson, L. A.; Nevill, C. R.; Reddy, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 915.

⁶³ (a) Liang, G.; Xu, Y.; Seiple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11022. (b) Cai, S.; Xiao, Z.; Shi, Y.; Gao, S. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 8677.

⁶⁴ Fukuda, T.; Nagai, K.; Tomoda, H. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2228.

⁶⁵ Chiu, P.; Li, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 613.

⁶⁶ Belsito, D.; Bickers, D.; Bruze, M.; Calow, P.; Dagli, M. L.; Dekant, W.; Fryer, A. D.; Greim, H.; Miyachi, Y.; Saurat, J. H.; Sipes, I. G. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 5517.

⁶⁷ Pour des revues sur les prostaglandines: (a) Roche, S. P.; Aitken, D. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5339. (b) Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Gree, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286.

De par le fort intérêt des dérivés cyclopenténiques, plusieurs voies de synthèses ont été étudiées et élaborées.⁶⁸ Parmi celles-ci, la réaction de Nazarov a conduit à l'émergence de nombreuses synthèses totales ou partielles de produits naturels d'intérêt biologique, dont une des étapes clés au moins, repose sur cette cyclisation. Ainsi, un intermédiaire avancé de la Taiwaniaquinol B a pu être produit grâce à une quantité équimolaire de l'acide de Lewis TMSOTf,^{63a} alors que les synthèses totale de (±)-Merrilactone⁶⁹ et partielle de (±)-Roséophiline⁷⁰, ont pu s'appuyer sur une catalyse par des métaux de transition (iridium(III) et scandium(III)) (Schéma 32).

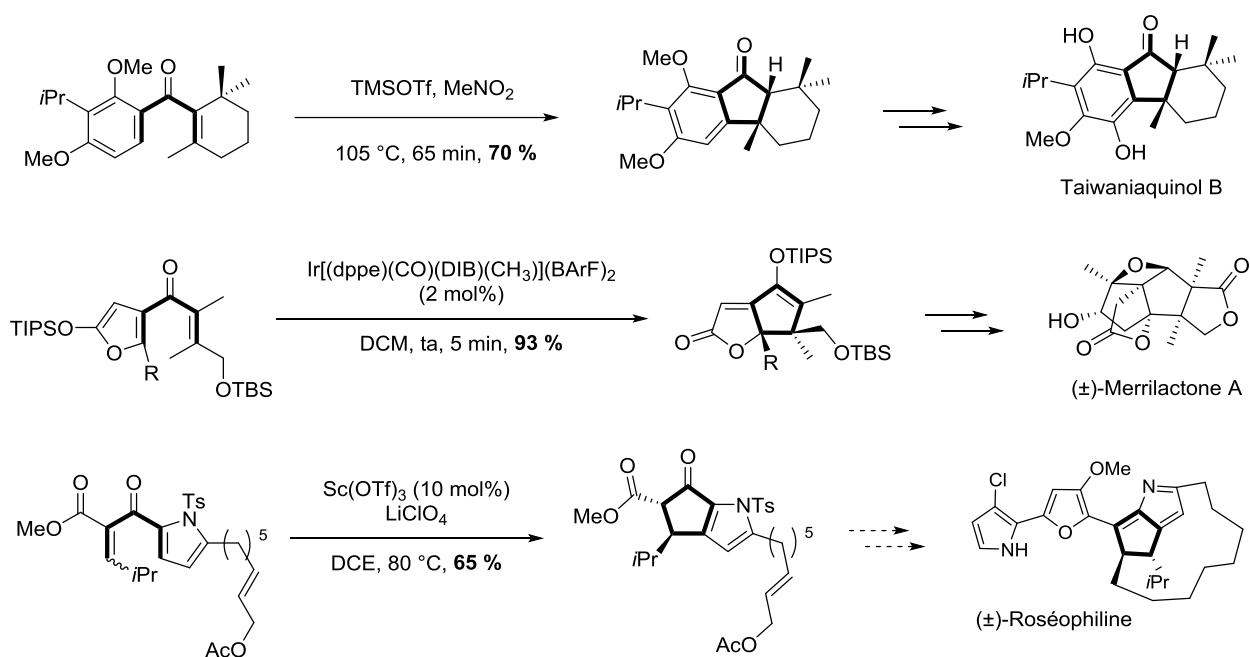


Schéma 32. Quelques exemples d'utilisation de la réaction de Nazarov en synthèse

Si, comme nous venons de le voir, le potentiel de la réaction de Nazarov n'est plus aujourd'hui à démontrer en synthèse totale, revenons tout d'abord à sa découverte au début du siècle dernier, afin d'appréhender son mécanisme.

⁶⁸ Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Mainolfi, N. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3873.

⁶⁹ He, W.; Huang, J.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 498.

⁷⁰ Bitar, A. Y.; Frontier, A. *J. Org. Lett.* **2009**, 11, 49.

1.3.2 Découverte de la réaction et élucidation du mécanisme

Le premier rapport concernant la réaction de Nazarov date de 1903 (Schéma 33).⁷¹ Le traitement de dibenzylidèneacétone par de l'acide sulfurique et de l'anhydride acétique, suivi d'une hydrolyse basique par de la soude, permet d'obtenir l'hydroxycyclopenténone correspondante. Cependant, Voländer ne parvient pas à identifier la structure du produit de cette transformation.

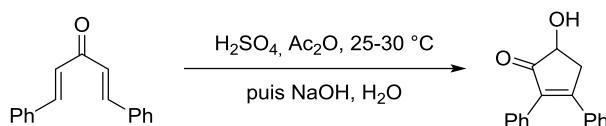


Schéma 33. Première cyclisation de divinyl cétone en hydroxycyclopenténone

Il faudra ensuite attendre près d'une quarantaine d'année pour que Nazarov et Zaretskaya s'y intéressent (Schéma 34).⁷² Ainsi, au cours d'une étude sur l'hydratation de diénynes, ils n'isolent pas le produit hydraté et ouvert attendu **A**, mais directement la cyclopenténone correspondante. Suite à cela, de nombreuses publications émergeront des mêmes auteurs, mais on parle aujourd'hui uniquement de la réaction, ou cyclisation, de Nazarov.⁷³ En fait, Nazarov postule une cyclisation directe du produit d'hydratation l'allyl vinyl cétone **A**, par catalyse acide. Ce n'est qu'en 1952, que Braude et Coles suggèrent le passage par la divinyl cétone **B**.⁷⁴ Finalement, Shoppe a été le premier à démontrer le caractère électrocyclique de la réaction.⁷⁵ Régit par les règles de Woodward-Hoffmann, il est donc possible de prédire la configuration des centres stéréogènes autour de la liaison formée lors de la cyclisation.⁷⁶

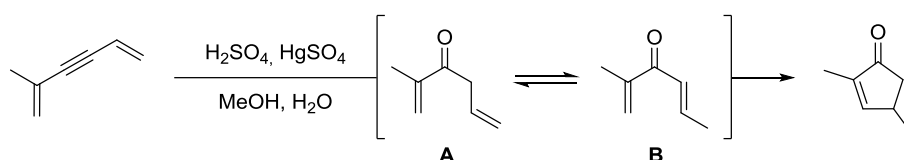


Schéma 34. Hydratation et cyclisation de diényne

Comme toutes réactions péricycliques, mécanisme et stéréochimie sont intimement liés. L'étude de la cyclisation de la bis(1-cyclohexenyl)cétone apporte une preuve parfaite de ce mécanisme et donc du caractère électrocyclique de la réaction (Schéma 35).^{76b} L'orientation des orbitales étant définie par la

⁷¹ Vorländer, D.; Schroeter, G. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 1490.

⁷² (a) Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1941**, 211. (b) Nazarov, I.N.; Zaretskaya, I.I. *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Classe sci. chim.* **1942**, 200.

⁷³ Habermas, K. L.; Denmark, S. E. *Org. React.* **1994**, *45*, 1.

⁷⁴ Braude, E. A.; Coles, J. A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1430.

⁷⁵ (a) Shoppee, C. W.; Lack, R. E. *J. Chem. Soc. C Org.* **1969**, 1346. (b) Shoppes, C. W.; Cooke, B. J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2271.

⁷⁶ (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781.

nature du substrat, selon le type de cyclisation, chaque diastéréoisomère peut être obtenu. Ainsi, pour le système 4π considéré, en condition thermique, la cyclisation est conrotatoire et délivre un produit de configuration *trans*. En condition photochimique, un électron de la HOMO passe à un état excité, ce qui se traduit par une cyclisation de type disrotatoire, conduisant alors à un composé de conformation *cis*.

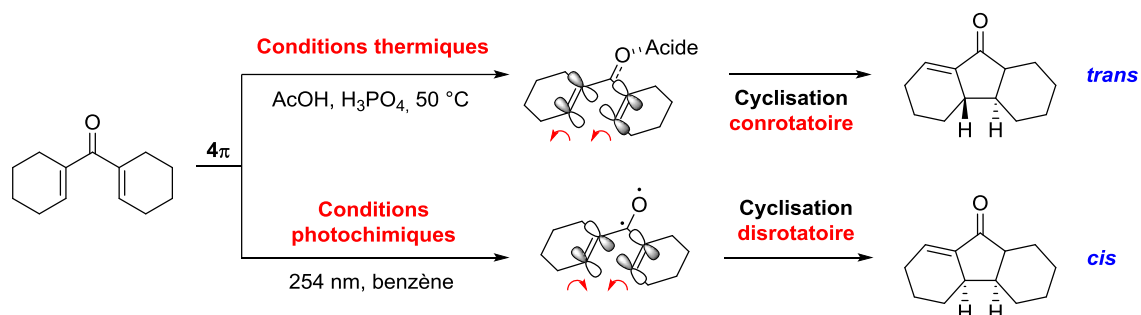


Schéma 35. Impact de la nature électrocyclique de la réaction de Nazarov

En catalyse acide, la réaction de Nazarov débute par une complexation des doublets non-liants de l'oxygène sur l'acide, qui peut être de Lewis ou de Brønsted, pour former l'oxonium **A**, dont la forme limite est le le cation oxopentadiényle **B** (Schéma 36). Une fois les orbitales π alignées, la cyclisation 4π conrotatoire a lieu, et vient fixer la stéréochimie des centres β et β' du cation cyclopentadiénylee **C**. La double liaison est ensuite formée par élimination d'un proton. La tautomérisation de l'énol **D** conduit à la cyclopenténone finale.

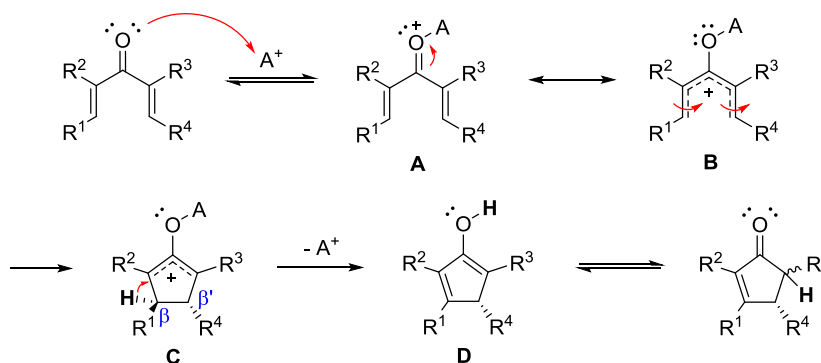


Schéma 36. Mécanisme de la réaction de Nazarov en catalyse acide

L'un des inconvénients majeurs de la réaction de Nazarov concerne le manque de sélectivité lors de l'étape d'élimination sur le cation cyclopentadiényle. En effet, plusieurs protons peuvent potentiellement être engagés dans le processus d'élimination et conduire à différents régioisomères (Schéma 37). Cependant, nous verrons un peu plus tard que l'introduction adéquate de substituants sur la divinyl céton de départ, permet généralement de palier à ce problème.

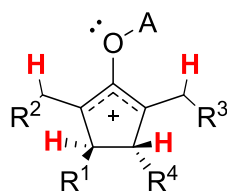


Schéma 37. Problèmes de régiosélectivité

Le bilan global de cette réaction est donc la formation d'une liaison carbone-carbone conduisant à un cycle à 5 chaînons, ainsi que l'introduction de centres stéréogènes, contrôlés grâce à la nature électrocyclique du processus.

1.3.3 Quand la catalyse devient substœchiométrique

Les premières publications sur la réaction de Nazarov reposent sur une catalyse par des acides de Brønsted ou Lewis forts (H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , ...). Ces conditions réactionnelles, dures et incompatibles avec certaines fonctions chimiques, limitent l'étendue du champ d'application de la réaction. Par ailleurs, le caractère « catalytique » se limite dans ces cas à la définition basique du terme, à savoir, un élément qui aide à promouvoir la réaction en abaissant son énergie d'activation et qui n'intervient pas dans le bilan global de la réaction. En fait, les catalyseurs présentés sont souvent au moins utilisés en quantité équimolaire. Par abus de langage, à l'heure actuelle, on parle de quantité catalytique, ce qui signifie une quantité de matière inférieure à l'équimolaire, alors que le terme exact est substœchiométrique.

De façon tout à fait surprenante, alors que cette réaction a été découverte dans les années 40, il faudra attendre plusieurs dizaines d'années pour qu'une variante « réellement » catalytique (au sens substœchiométrique) voit le jour. C'est ainsi que fin 2003, trois groupes de recherches indépendants ont publié leurs travaux quasiment au même moment (Schéma 38). Frontier et collaborateurs ont été les premiers à mettre en avant le potentiel d'une catalyse au cuivre(II) de la réaction, dans des conditions très douces par rapport à ce qui existait jusqu'alors (Eq 1).⁷⁷ Quelques semaines plus tard, Trauner a développé une version à l'aluminium(III) (Eq 2).⁷⁸ Il a également été le premier à proposer un exemple d'induction asymétrique par une catalyse au scandium(III) associé à un ligand de type pyBOX, malgré un rendement et un excès énantiomérique modéré (Eq 3). Puis, une version catalytique au cuivre(II) a été rapportée par

⁷⁷ He, W.; Sun, X.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14278.

⁷⁸ Liang, G.; Gradl, S. N.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931.

Aggarwal (Eq 4).⁷⁹ Ce dernier résultat est peut-être moins impressionnant, puisque la charge catalytique est ici de 50 mol%.

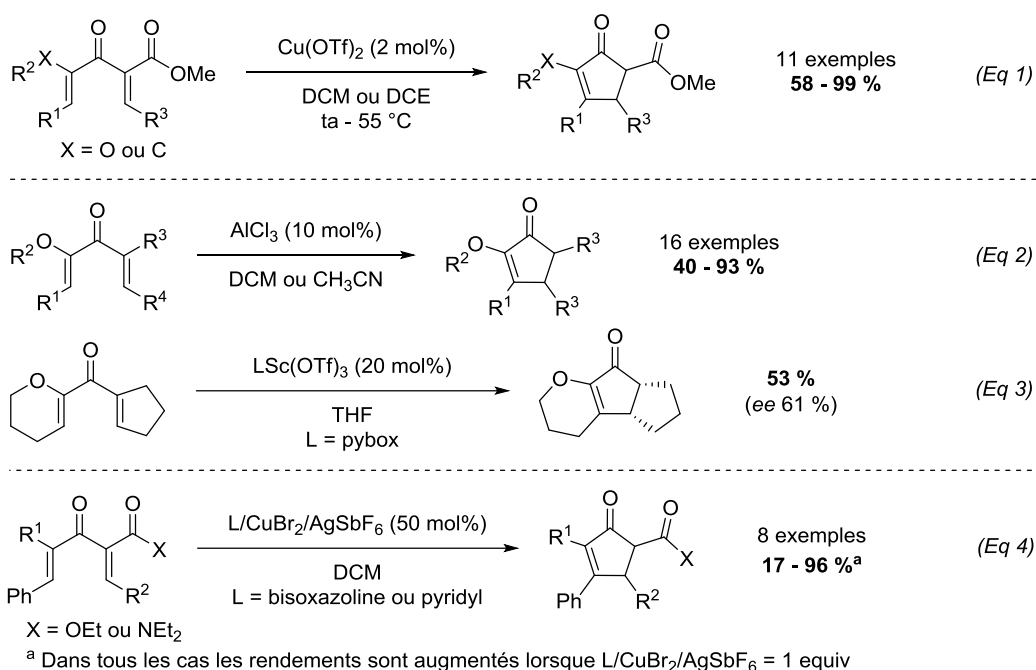


Schéma 38. Premières versions substœchiométriques de la réaction de Nazarov

Pour finir, l'étude faite par le groupe de Tius doit également être citée (Schéma 39).⁸⁰ Dans ce cas, une catalyse au palladium produit les cyclopenténones. Cependant, le mécanisme invoqué est relativement différent de celui connu pour la réaction de Nazarov et correspond plus à ceux classiquement trouvés pour la chimie du palladium. Ainsi, la formation du complexe π métal-oléfine **A** peut subir l'attaque intramoléculaire conduisant à l'énolate de palladium **B**. La présence d'eau libre ensuite de l'éthanol et un proton acide, permettant la décomplexation du palladium pour donner l'hydroxycyclopenténone finale.

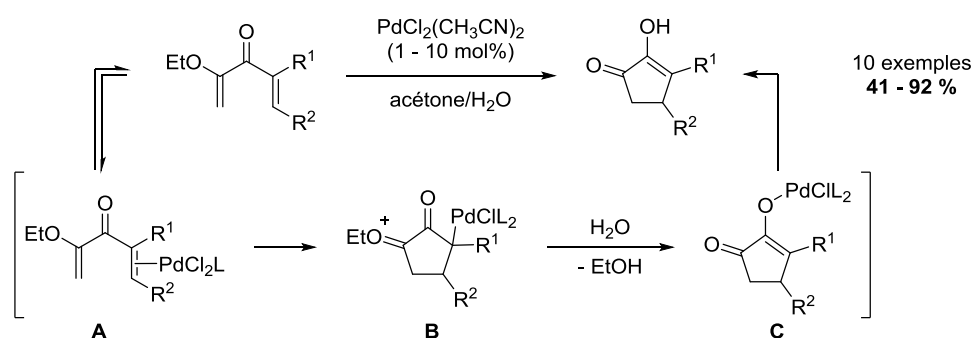


Schéma 39. Obtention de cyclopenténones par catalyse au palladium(II)

⁷⁹ Aggarwal, V. K.; Belfield, A. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075.

⁸⁰ Bee, C.; Leclerc, E.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4927.

Par la suite, la découverte de ces conditions plus douces et avec des quantités de promoteurs substœchiométriques, a permis de populariser cette cyclisation. De ce fait et comme de plus elle conduit à la formation stéréosélective d'une liaison carbone-carbone sous forme de cycle à 5, son développement a explosé.⁸¹ À l'heure actuelle, et donc en une dizaine d'années depuis les premiers exemples, de nombreux autres catalyseurs acides de Lewis ont été employés pour la réaction de Nazarov. Des complexes de cobalt(II), fer(II) et (III), indium(III), iridium(III), nickel(II), palladium(0), vanadium(IV) et ytterbium(III), se sont ainsi montrés efficaces, même si des ligands élaborés sont parfois nécessaires pour assurer la stabilité du métal. Dans une moindre mesure, certains acides de Brønsted ont également pu être utilisés en quantité catalytique, comme HNTf₂, TsOH, ou encore des dérivés de binaphtol (type acide phosphorique et phosphoramidate), qui ont fait preuve d'activités très intéressantes.

À y regarder de plus près, toutes ces réactions ont un élément en commun ! En effet, les doubles liaisons de la divinyl cétone sont toujours substituées par un élément de type donneur (O-éther) ou attracteur (C-ester). Nous allons à présent voir que la nature des substituants des doubles liaisons du substrat a un fort impact sur le processus de cyclisation, permettant l'utilisation de conditions moins dures que les premières versions de Nazarov non catalytiques.

1.3.4 Influence de la divinyl cétone sur la réaction de Nazarov

1.3.4.1 Effets électroniques des substituants

En fait, à l'heure actuelle, il n'existe quasiment pas de versions catalytiques de la réaction de Nazarov pour des divinyl cétones « non-activées ». La majeure partie des substrats sont « activés », on parle alors de réaction de Nazarov polarisée et le groupe de Frontier a été pionnier dans l'étude de ces effets.

L'emploi de divinyl cétones dont les doubles liaisons sont substituées par au moins un groupement électrodonneur (EDG) ou électroattracteur (EWG), entraîne la polarisation du système π , alors plus prompt à réagir (Schéma 40). Cette désymétrisation a plusieurs conséquences notables. Premièrement, le cation oxopentadiényle **A**, premier état de transition issu de la complexation de l'acide, est moins haut en énergie,

⁸¹ Pour des revues sur la réaction de Nazarov, voir: (a) Santelli-Rouvier, C.; Santelli, M. *Synthesis* **1983**, 429 ; (b) Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. K. *Org. React.* **1994**, 45, 1. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6479. (d) Frontier, A. J.; Collison, C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7577. (e) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 2193. (f) Vaidya, T.; Eisenberg, R.; Frontier, A. J. *ChemCatChem* **2011**, 3, 1531. (g) West, F. G.; Scadeng, O.; Wu, Y.-K.; Fradette, R. J.; Joy, S. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, **2014**; pp. 827–866. (h) Wenz, D. R.; Read de Alaniz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 23.

ce qui rend la réaction plus favorable. La réaction peut donc être effectuée dans des conditions plus douces, notamment en termes de température de réaction. Deuxièmement, les effets attracteurs et donneurs des substituants vont fixer la position de la double liaison de l'intermédiaire oxallyle cyclique **B**. L'étape d'élimination du proton pour former la cyclopenténone gagne donc en régiosélectivité.

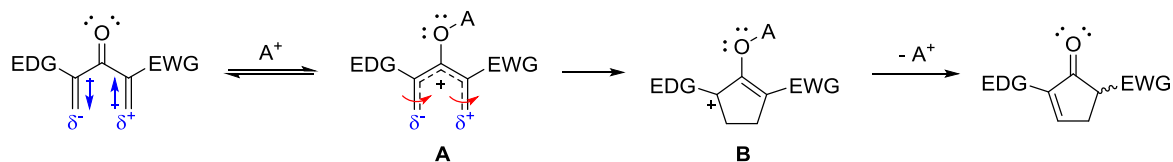


Schéma 40. Mécanisme de la réaction de Nazarov polarisée

La disposition de ses groupements activateurs permet de faciliter la réaction de cyclisation. Un ou plusieurs d'entre eux peuvent être utilisés. Les plus étudiés de ces groupements sont les *O*-éthers et les *C*-esters (Schéma 38). Ainsi, plus les liaisons sont polarisées, plus la réaction est favorisée (Schéma 41, TMP = 2,4,6-triméthoxyphényle).⁷⁷ On peut voir que lorsque la polarité de la double liaison est diminuée (TMP > Ph > Cy), les temps de réaction deviennent très longs (5 min < 108 h < 240 h !). Dans le cas du cyclohexyle, il faut alors augmenter la température à 55 °C pour que la réaction s'effectue dans un temps « acceptable » en restaurant un rendement qualitatif.

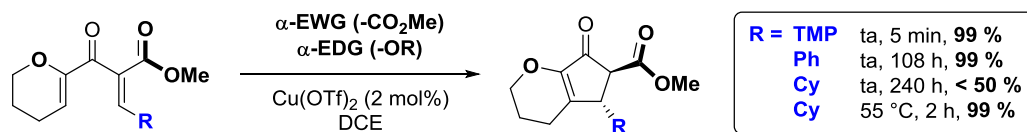


Schéma 41. Influence des groupements donneurs et accepteurs sur la réaction de Nazarov

Cette stratégie a par exemple été judicieusement exploitée par Sarpong et collaborateurs dans le cadre de la synthèse d'un fragment de la Tetrapetalone A (Schéma 42).⁸² Lorsque la divinyl cétone est substituée en α par un hydrogène, la réaction n'a pas lieu. Cependant, la mise en place d'un groupement attracteur de type *C*-ester permet d'obtenir l'indanone par une catalyse à l'aluminium(III). Le passage par une étape de saponification suivie d'une décarboxylation conduit ensuite au produit désiré.

⁸² Marcus, A. P.; Lee, A. S.; Davis, R. L.; Tantillo, D. J.; Sarpong, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6379.

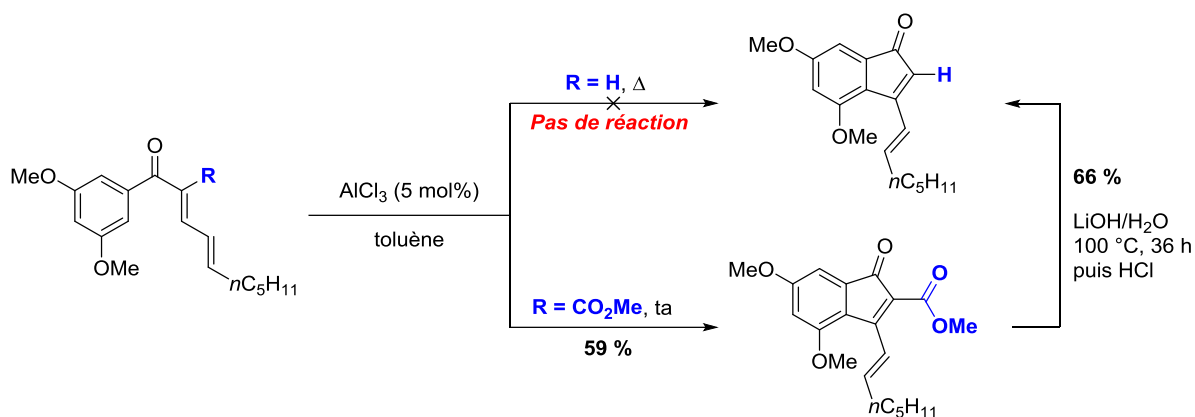


Schéma 42. Restauration de la réactivité en présence d'un groupement activant

Dans l'exemple présenté, le principal facteur guidant l'issue de la réaction est bien la présence du groupement ester qui va polariser la double liaison. Cependant, et dans une moindre mesure ici, la conformation du produit de départ peut également être invoquée (Schéma 43). Ainsi, alors qu'un hydrogène en α du carbonyle ne permet pas d'effectuer la cyclisation, un simple méthyle, dont l'effet électronique peut être considéré comme négligeable, donne un bon rendement.

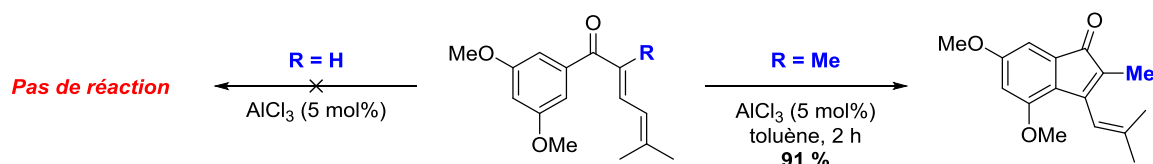


Schéma 43. Exemple d'effet stérique sur la réaction de Nazarov

Si les effets électroniques influent sur l'issue de la cyclisation, nous allons voir que les effets conformationnels ne sont pas anodins.

1.3.4.2 Effets conformationnels

Jusqu'ici, les divinyl cétones ont été représentées dans leur conformation optimale pour l'électrocyclisation, à savoir *s-trans/s-trans*, qui est la conformation nécessaire pour la cyclisation de par l'alignement des orbitales (Schéma 44). Cependant, différentes conformations peuvent être adoptées par les divinyl cétones, en fonction de la gêne stérique introduite par les substituants.

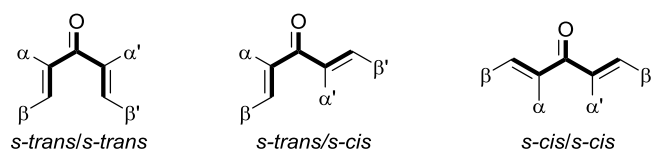


Schéma 44. Principaux conformères d'une divinyl cétonne

Ainsi, lorsqu'un groupement plus encombrant qu'un hydrogène est positionné en α de la cétone, la double liaison adopte généralement la forme *s-trans* (Schéma 45). Dans l'exemple présenté, des calculs DFT ont établi que la conformation *s-trans* était la plus peuplée, à hauteur de 1 kcal.mol⁻¹ (soit un ratio de 8:2 pour les conformères *s-trans/s-cis*), pour des raisons stériques.⁸² Le conformère majoritaire étant celui qui permet l'alignement des orbitales pour la cyclisation, la réaction de Nazarov est facilitée. Concernant l'exemple précédent (Schéma 43), ces mêmes calculs n'ont pas été conduits sur le composé où le méthyle est remplacé par un hydrogène. Cependant l'absence de réactivité de cette espèce peut être en partie justifiée par une préférence pour une conformation *s-cis*, alors défavorable pour effectuer la réaction désirée.

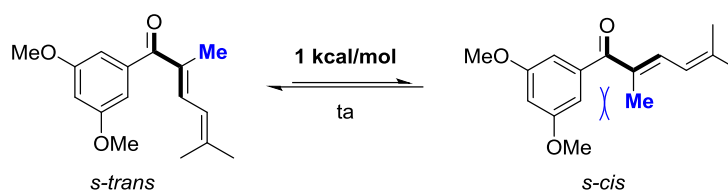


Schéma 45. Équilibre conformationnel *s-trans/s-trans s-cis/s-trans* d'une divinyl cétone

De même, s'il y a deux substituants au pied d'une double liaison (position β), on comprend que la conformation optimale *s-trans/s-trans* devient de fait largement défavorisée. Bien sûr, il faut finalement tenir compte de tous les substituants des deux doubles liaisons pour pouvoir établir la nature du conformère dominant. L'énergie nécessaire pour le passage d'un conformère à un autre, par la rotation de la liaison C-C entre le carbonyle et le vinyle, sera donc déterminante pour établir la faisabilité de l'électrocyclisation.

L'importance de cet effet conformationnel a été mise en exergue par le groupe de West en premier lieu,⁸³ puis par Frontier,⁸⁴ en étudiant la réactivité des isomères *Z* et *E* des divinyl cétones. Frontier a ainsi démontré que, dans ses conditions catalytiques au cuivre, quelle que soit la stéréochimie de la double liaison du produit de départ, à savoir *Z* ou *E*, un seul produit est issu de la réaction, la cyclopenténone *trans* (Schéma 46). D'après les règles de Woodward et Hoffmann, une réaction de type 4π électrocyclique étant conrotatoire, le bicyclic provenant de l'isomère *E* (ou *Z*) devrait être de configuration respective *cis* (ou *trans*). Puisque la cyclopenténone formée dans les deux cas est *trans*, le substrat de la réaction est nécessairement de nature *Z*. Ainsi, il apparaît que l'isomère *E* est tout d'abord transformé en son homologue *Z*, avant de subir l'étape de cyclisation. Cette isomérisation a d'ailleurs pu être observée par un suivi RMN. De plus, la cinétique de réaction est très différente selon le substrat, le processus d'isomérisation étant relativement long dans cet exemple. Ainsi, alors que la réaction s'effectue en 1 h sur le composé *Z*,

⁸³ Giese, S.; West, F. G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10221.

⁸⁴ He, W.; Herrick, I. R.; Atesin, T. A.; Caruana, P. A.; Kellenberger, C. A.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 1003.

10 h sont nécessaires pour la conversion de la divinyl cétone *E*, qui doit d'abord s'isomériser. Finalement, de par l'encombrement stérique apporté par les substituants des doubles liaisons, il apparait que l'énergie nécessaire, pour peupler le conformère *s-trans/s-trans* de la divinyl cétone *E*, est telle qu'un processus d'isomérisation de double liaison préalable est plus favorable.

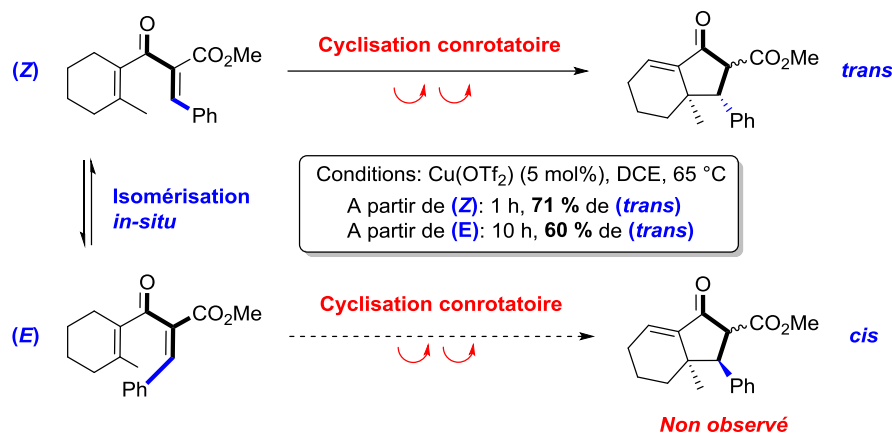


Schéma 46. Influence de la stéréochimie des doubles liaisons sur la réaction de Nazarov

Si les facteurs électroniques et stériques peuvent guider la réaction de cyclisation et expliquer les produits formés, le recours à des substituants bien spécifiques permet un contrôle parfait de la réaction.

1.3.4.3 Autres effets directs

Différents facteurs peuvent être utilisés pour jouer sur l'issue de la réaction (Schéma 47). Denmark a par exemple popularisé une version communément appelée « silicon-directed Nazarov cyclisation ». ⁸⁵ Un groupement silylé disposé sur la divinyl cétone permet la stabilisation d'un cation en β , par ce que l'on appelle l'effet β du silicium (forme d'hyperconjugaison). ⁸⁶ L'élimination est alors régiosélective (Eq 1 et 2). Cependant, la nécessité d'employer un nucléophile qui va réagir avec la partie silylée peut être vue comme une limitation pour cette réaction. Le même type de réactivité a également été observé sur des divinyl cétones stannylées. ⁸⁷ L'introduction d'un groupement CF₃ peut également diriger la formation du cation, par effet électronique EWG et donc rendre la réaction régiosélective (Eq 3). ⁸⁸

⁸⁵ (a) Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2642. (b) Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T. K. *Org. React.* **1994**, *45*, 1.

⁸⁶ (a) Cook, M. A.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organometal. Chem.* **1970**, *24*, 301. (b) Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183.

⁸⁷ Peel, M. R.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5947.

⁸⁸ Ichikawa, J.; Fujiwara, M.; Okauchi, T.; Minami, T. *Synlett* **1998**, 927.

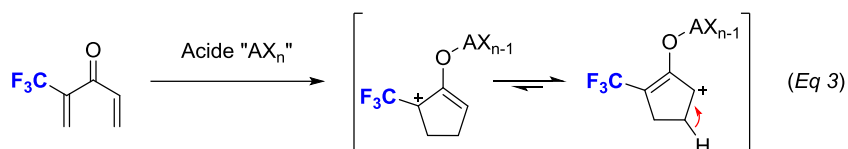
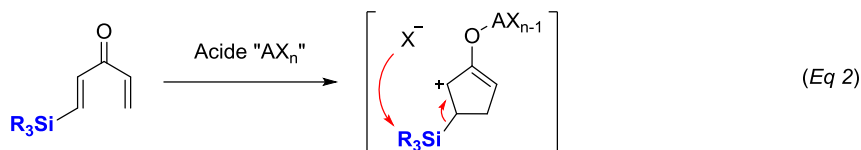
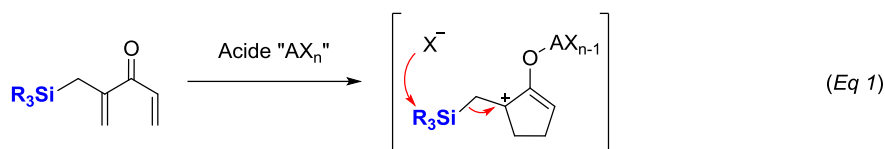


Schéma 47. Réactions de Nazarov dirigées

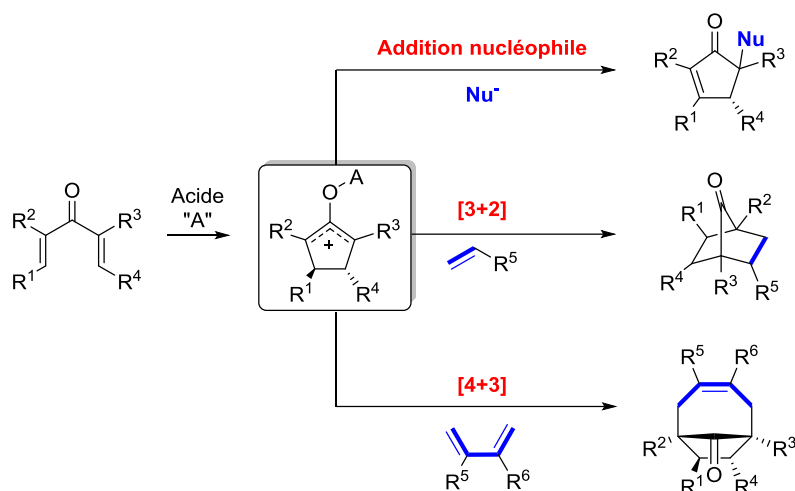
Alors que la version classique de la cyclisation de Nazarov s'effectue à partir d'une divinyl cétone, son étude a été étendue à d'autres processus, basés sur la production de l'intermédiaire cyclopentadiénique.

1.3.5 Variantes de la réaction de Nazarov

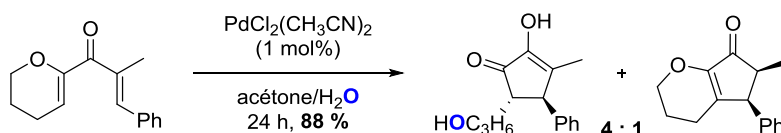
1.3.5.1 Réaction de Nazarov interrompue

Comme nous venons de le voir, dans sa version classique, la réaction de Nazarov requiert l'élimination d'un proton après l'étape de cyclisation (ou d'un groupement silylé dans la version de Denmark). Cependant, lorsqu'un nucléophile ou un système vinylique ou diénique, est présent dans le milieu, il peut directement réagir sur cet intermédiaire cyclique et cationique, qui est alors piégé. On parle alors d'une réaction de Nazarov dite « interrompue » (Schéma 48).⁸⁹ Les « pièges » les plus répandus sont des nucléophiles simples qui effectuent une réaction de type S_N1 , des dérivés vinyliques qui conduisent à des cycloadditions [3+2] ou des diènes qui réalisent des cycloadditions [4+3]. Les cyclopenténones ainsi obtenues sont plus fonctionnalisées et les réactions peuvent se dérouler de façon inter- ou intramoléculaire.

⁸⁹ (a) Grant, T. N.; Rieder, C. J.; West, F. G. *Chem. Commun.* **2009**, 5676. (b) Wu, Y.-K.; Dunbar, C. R.; McDonald, R.; Ferguson, M. J.; West, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14903.


Schéma 48. Piégeage de l'intermédiaire cyclopentadiényle

Lorsque ce type d'interruption prend place par rapport au processus standard, cela peut parfois poser problème. Au début de cette partie, nous avons cité un des premiers exemples mis au point par l'équipe de Tius (Schéma 39). Le but était qu'une molécule d'eau (le nucléophile externe) vienne réagir sur l'oxonium pour former l'hydroxycyclopenténone. Cependant, lorsque la nature du groupement *O*-éther a été changée sur la divinyl cétone, le processus d'interruption n'a pas pu être effectué de façon quantitative ce qui a conduit à un mélange de produits (Schéma 49).⁸⁰ Ces processus peuvent donc entrer en compétition et poser des problèmes de sélectivité.


Schéma 49. Compétition entre la réaction de Nazarov classique et interrompue

1.3.5.2 Réaction de type « Nazarov » : création d'un cation pentadiényle

La réaction de Nazarov correspond à une cyclisation 4π conrotatoire d'un cation oxopentadiényle en cation cyclopentadiényle, pour former une cyclopenténone. Dans sa version classique, elle est effectuée à partir d'une divinyl cétone, c'est à dire une 1,4-diène-3-one. Ces dernières années de nombreux groupes se sont intéressés à cette réaction en l'étendant à la formation du cation pentadiényle. Ainsi, quel que soit le produit de départ, l'électrocyclisation peut conduire à un motif cyclopenténique.^{81f,90}

⁹⁰ Spencer III, W. T.; Vaidya, T.; Frontier, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3621.

Dans tous les cas, la complexation d'un acide de Lewis ou de Brønsted à une insaturation ou à des doublets non-liants d'hétéroatomes sera nécessaire pour obtenir l'intermédiaire réactif désiré. Plusieurs méthodes ont ainsi été étudiées et quelques produits de départ sont présentés ici de façon non exhaustive (Schéma 50). Le cation pentadiényle peut être obtenu par ionisation d'une liaison carbone-hétéroatome, activation d'une insaturation ou addition conjuguée d'un nucléophile sur un alcyne.

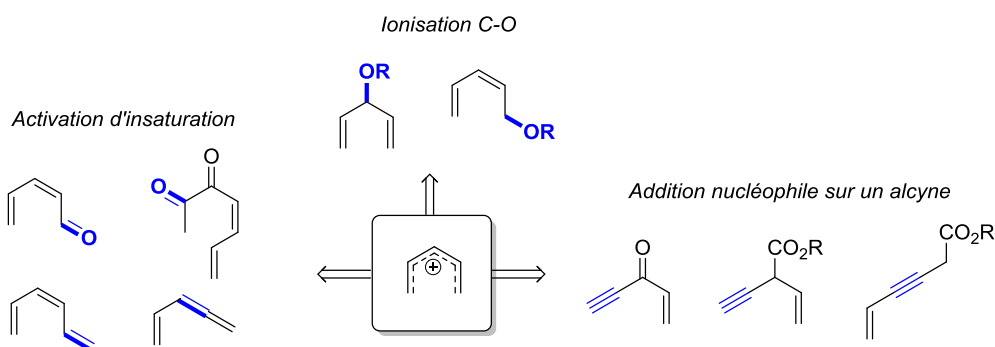


Schéma 50. Formation du cation pentadiényle, état de l'art

Nous ne détaillerons pas l'ensemble de ces éléments pour une raison de clarté et car de très bonnes revues couvrent le sujet,⁸⁹ mais certains exemples, nous allons le voir, ont une résonance bien particulière pour notre équipe.

En effet, comme cela a déjà été mentionné, les catalyseurs d'or cationique n'ont jamais été utilisés pour effectuer la réaction de Nazarov à partir de divinyl cétones. Cependant, en ce qui concerne la formation du cation pentadiényle, de remarquables processus d'activation par l'or ont vu le jour.

➤ La catalyse à l'or(I) au service de la formation du cation pentadiényle

Cet intermédiaire peut être produit *in situ* par activation à l'or de divers substrats. Une des façons les plus simples est d'activer une liaison double carbone-carbone d'un vinylallène.

Toste et collaborateurs ont activé des vinylallènes avec de l'or(I) pour former des cyclopentadiènes (Schéma 51).⁹¹ Mécanistiquement, ils proposent une activation de l'allène pour former l'intermédiaire pentadiényle cationique. Après l'électrocyclisation, une migration 1,2 d'hydrure a lieu et le catalyseur est éliminé afin de produire le cycle à 5.

⁹¹ Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912.

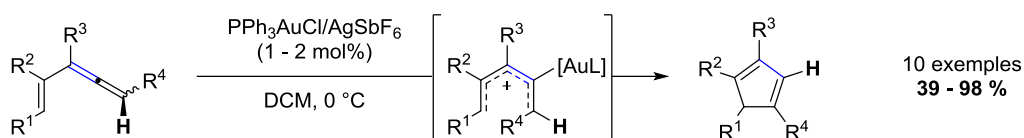


Schéma 51. Réaction de type Nazarov catalysée à l'or(I) à partir de vinylallènes

Ce type de substrats a ensuite été étudié par Ma, avec un indole à la place de l'alcène (non-présenté).⁹² Dans ce cas, après cyclisation, l'étape finale n'est pas une migration d'hydrure, mais bien une élimination, suivie d'une protodémétallation. En effet, celle-ci est plus favorable car elle permet de restaurer l'aromaticité.

L'équipe de Malacria a montré qu'avec le même squelette de base comportant un alcène supplémentaire, la réactivité initiale est conservée, conduisant au cation cyclopentadiényl (Schéma 52).⁹³ Cependant dans ce cas, la voie carbénique est privilégiée. Ainsi, le carbène d'or en présence d'une double liaison préfère effectuer une étape finale de cyclopropanation.

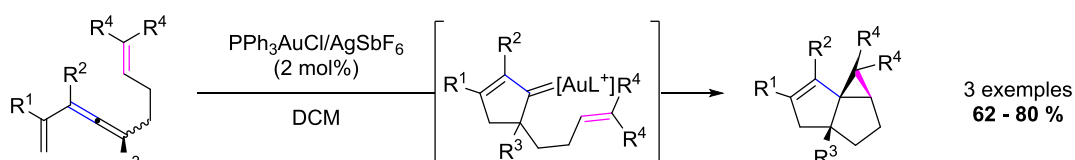


Schéma 52. Réaction de type Nazarov et cyclopropanation catalysés à l'or(I)

De même, Liu s'est penché sur la réactivité des 1,6-allényles en catalyse à l'or(I) (Schéma 53).⁹⁴ Par rapport à l'exemple précédent, un alcyne remplace le vinyle. Il a montré que ces substrats conduisent à des bicyclo[4.3.0]nonadiènes par une cyclisation 6-endo-dig pour former le cation réactif, qui cyclise ensuite.

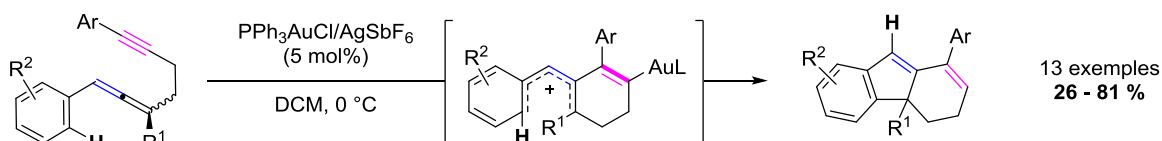


Schéma 53. Cyclisation 6-endo-dig suivie d'une réaction de type Nazarov catalysées à l'or(I)

Hsung a proposé une voie de synthèse de cyclopenténamides aromatiques basée sur une réaction de type imino-Nazarov, à partir d'allénamides (Schéma 54).⁹⁵ L'assistance du doublet libre de l'azote permet

⁹² Chen, B.; Fan, W.; Chai, G.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3616.

⁹³ Lemière, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207.

⁹⁴ Lin, G.-Y.; Yang, C.-Y.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6753.

⁹⁵ Ma, Z.-X.; He, S.; Song, W.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5736.

la formation du métallo-pentadiényle, qui peut alors cycliser. Réaromatation et protodémétallation conduisent ensuite au bicycle correspondant.

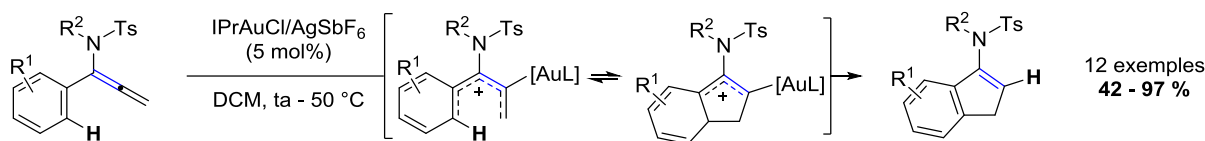


Schéma 54. Réaction de type Nazarov à partir d'allène-énamine catalysée à l'or(I)

Une alternative à cette stratégie est de créer un allène *in situ*.

Zhang a ainsi mis au point une réaction de formation de cyclopenténones à partir d'acétates d'ényngyles (Schéma 55).⁹⁶ Ce processus débute par une migration 1,3 d'esters catalysée par l'or(I). La complexation du métal sur l'allène conduit ensuite au cation pentadiényle permettant la cyclisation. Une migration d'hydrure 1,2 et/ou une élimination d'un proton permet de former la double liaison.⁹⁷ Une étape finale d'hydrolyse conduit à la cyclopenténone finale.

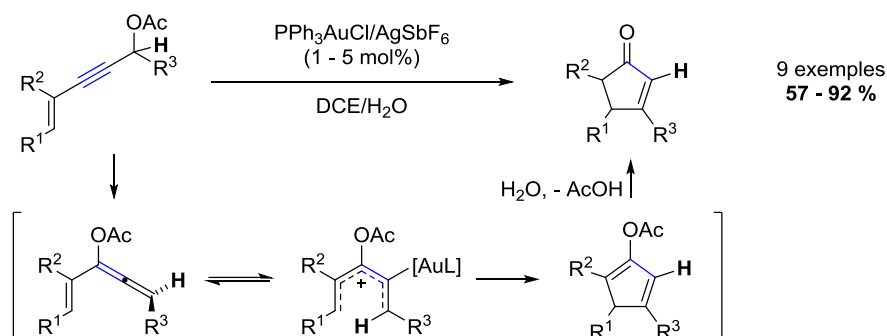


Schéma 55. Migration 1,3 suivie d'une réaction de type Nazarov catalysés à l'or(I)

Le même type de substrat a ensuite été étudié par Malacria, qui a ajouté un vinyle comme substituant (Schéma 56).⁹³ Dans ce cas, la réaction commence comme précédemment par une migration 1,3 d'ester vers l'allène, suivie de la complexation de l'or pour former le cation pentadiényle. Cependant, après cyclisation, la migration d'hydrure (pour R₃ = H) n'est pas observée mais le carbenoïde d'or est invoqué pour expliquer la cyclopropanation finale conduisant au tricyle (les calculs DFT indiquent que la cyclopropanation est plus favorable que la migration d'hydrure). Dans la même étude, le réarrangement directement à partir de l'allène a été effectué et a conduit à un résultat identique (Schéma 52). Cet élément est en faveur du mécanisme proposé ici, combinant un réarrangement d'ester propargylique et une cyclisation de type Nazarov, en cascade.

⁹⁶ Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442.

⁹⁷ Shi, F.-Q.; Li, X.; Xia, Y.; Zhang, L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15503.

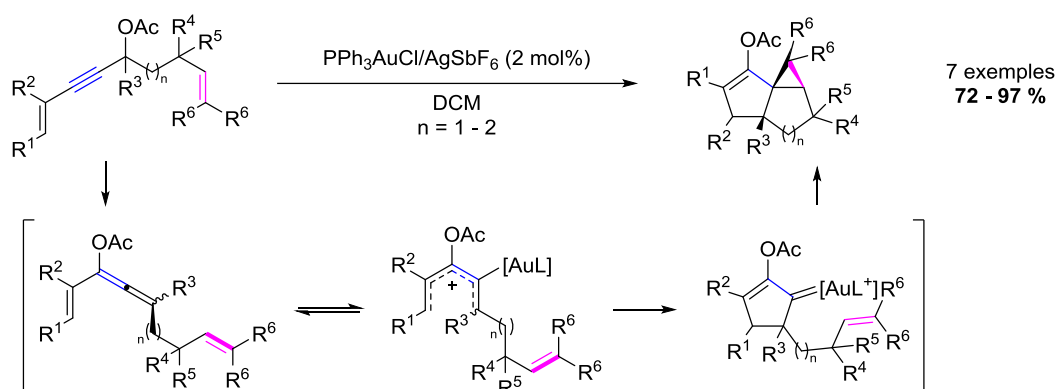


Schéma 56. Migration 1,3 suivie d'une réaction de type Nazarov et cyclopropanation catalysées à l'or(I)

Le cation pentadiényle peut également être formé en présence d'une triple liaison après une migration de type 1,2.

Avec le catalyseur de Gagosz, les propargyl indoles (sans substituant aryle en position propargylique, soit R₂ et R₃ ≠ Ar) sont capables d'effectuer une migration 1,2 d'indole conduisant au cation réactif pentadiényle (Schéma 57).⁹⁸ L'intermédiaire peut alors cycliser et une étape de réaromatisation/protodémétallation permet d'obtenir le produit 3-(2-indényl)indole.

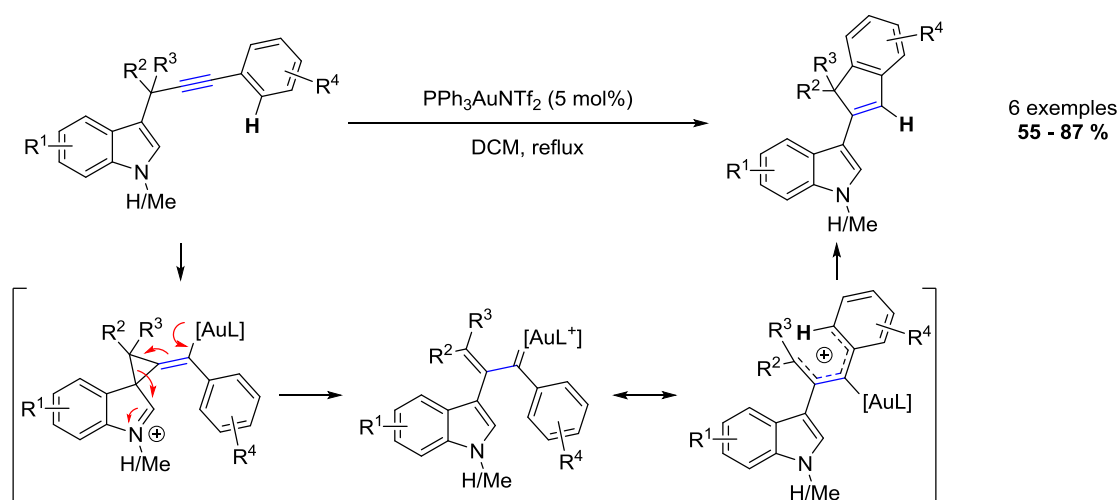


Schéma 57. Migration 1,2 d'indole suivie d'une réaction de type Nazarov catalysées à l'or(I)

⁹⁸ Sanz, R.; Miguel, D.; Rodríguez, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354. Pour des études complémentaires de cette réaction : (a) Sanz, R.; Miguel, D.; Gohain, M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; González-Pérez, A.; Nieto-Faza, O.; de Lera, Á. R.; Rodríguez, F. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9818. (b) Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786.

Toste a également montré qu'un pivaloate propargylique substitué par un vinyle en position propargylique, permet d'obtenir des cyclopenténone par catalyse à l'or.⁹⁹ En fait, cette réaction correspond bien à une réaction de type Nazarov, mais il s'agit plus précisément d'un réarrangement de Rautenstrauch de type I.¹⁰⁰ Cette dénomination est utilisée quand la réaction démarre par un réarrangement d'ester 1,2 pour conduire à l' α -acyloxy- α,β -carbène d'or, dont une forme de résonance est le cation pentadiényle, lorsque le vinyle est judicieusement positionné. L'intermédiaire réactif peut alors cycliser et donner lieu au produit cyclopenténoïque après hydrolyse.

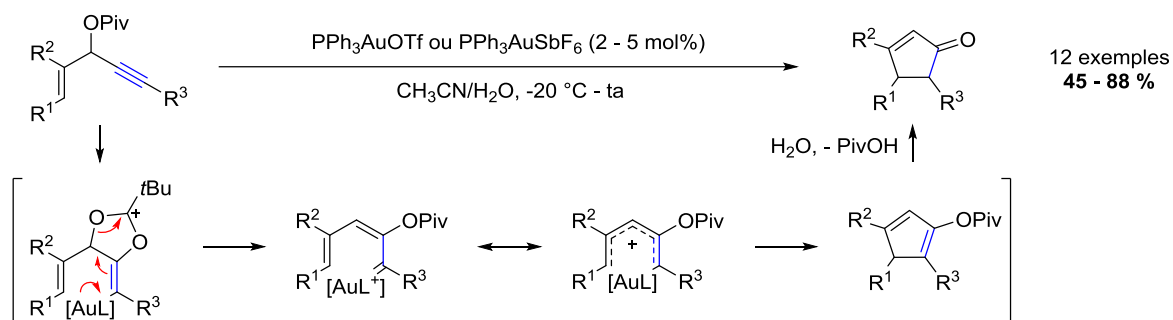


Schéma 58. Réaction de Rautenstrauch I catalysée à l'or(I)

En présence d'or et d'un nucléophile, le cation peut être formé par activation d'une triple liaison.

Le groupe de Liu a ainsi étudié la cycloisomérisation de substrats portant des époxydes et des alcynes.¹⁰¹ En présence d'un aromatique, la 3-1*H*-indényle cétone est formée par un mécanisme de formation 7-*endo-dig* et d'ouverture de cycle, par l'intermédiaire d'un carbène d'or, qui conduit au pentadiényle (Schéma 59). La cyclisation de type Nazarov, suivie d'une migration d'hydrure permet donc de former le pentacycle.

⁹⁹ Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.

¹⁰⁰ (a) Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950. (b) Attar-ur-Rahman; *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 40*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2013**; pp 52–69.

¹⁰¹ Lin, G.-Y.; Li, C.-W.; Hung, S.-H.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5059.

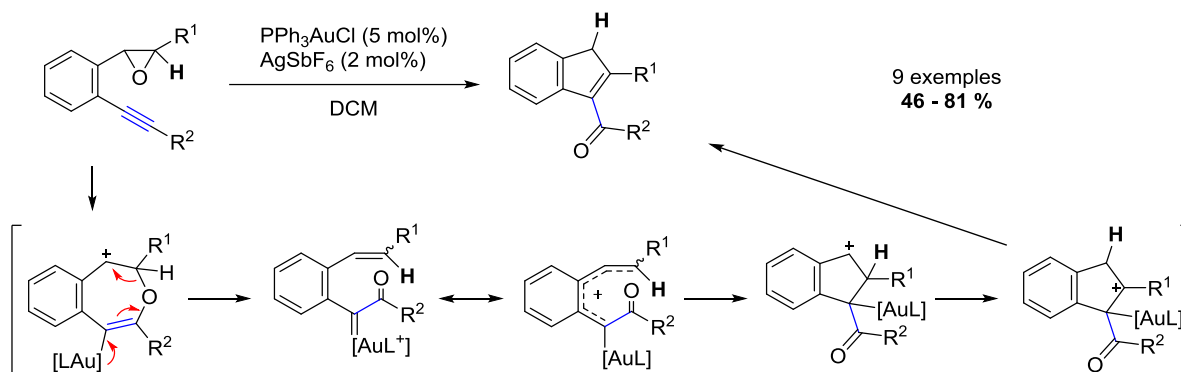


Schéma 59. Cyclisation 7-endo-dig suivie d'une réaction de type Nazarov catalysées à l'or(I)

De plus, lorsqu'un alcène est introduit en position propargylique, c'est cette fois le motif ényne qui guide la formation de l'intermédiaire cationique en passant par une cyclisation 6-exo-dig (Schéma 60).¹⁰¹ Les étapes classiques d'élimination d'un proton et de protodéméallation permettent de former des 2H-pyranes.

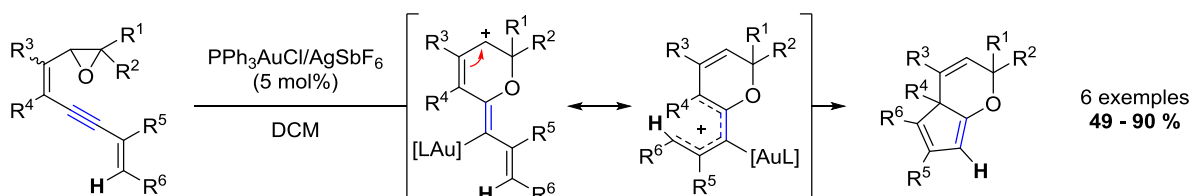


Schéma 60. Cyclisation 6-exo-dig suivie d'une réaction de type Nazarov catalysées à l'or(I)

Alors que l'or(I), grâce à son caractère carbophile, peut conduire à des cations cyclopentadiényles de différentes façons, l'or(III) s'est également illustré dans quelques exemples. Dans ces cas, le caractère oxophile semble guider la réactivité.

➤ L'oxophilie de l'or(III) au service de la formation du cation pentadiényle

Ainsi les cations peuvent être formés par l'activation σ d'une liaison carbone-hétéroatome.

La cyclisation du cation pentadiényle à partir d'alcool propargylique a été abordée par West (Schéma 61).¹⁰² Le divinyl alcool conduit au cyclopentène par une électrocyclisation déshydratante. Dans ce cas, en présence de trichlorure d'or(III) et de tamis moléculaire, le cation pentadiényle est obtenu par l'activation de l'alcool qui conduit à son ionisation.

¹⁰² Rieder, C. J.; Winberg, K. J.; West, F. G. J. *Org. Chem.* **2010**, 76, 50.

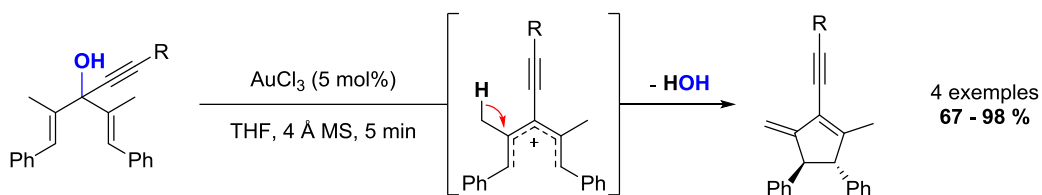


Schéma 61. Réaction de Nazarov de type déshydratante catalysée par l'or(III) en présence de tamis moléculaire

Cependant, l'auteur évoque une reproductibilité limitée. De plus, lorsque de l'eau ou une base aminée encombrée sont ajoutées, seul le produit de Meyer-Schuster¹⁰³ est observé (Schéma 62). Au vue des essais effectués pour établir les conditions optimales, la sélectivité de la réaction semble difficile à contrôler.

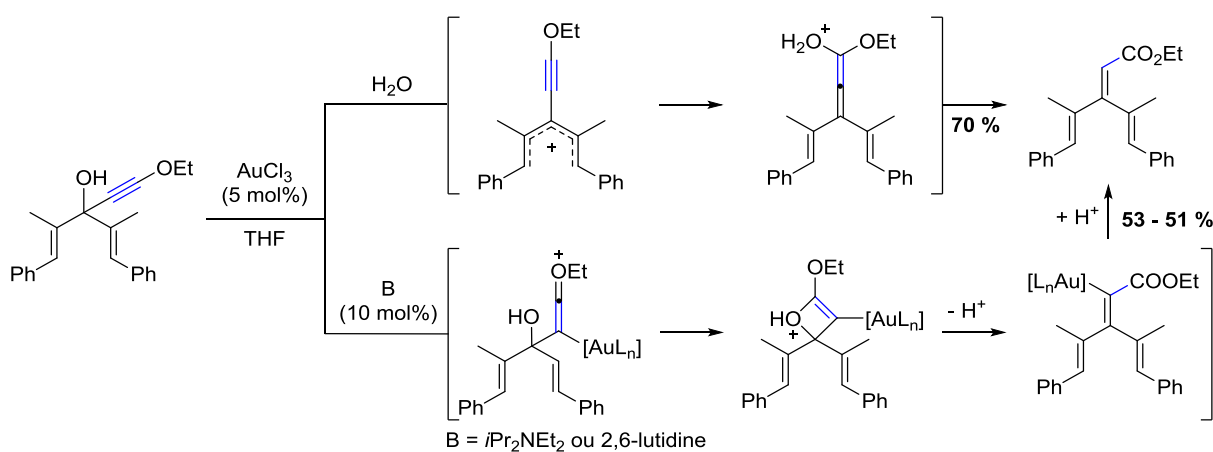


Schéma 62. Catalyse multifacette par activation π d'une triple liaison et σ d'une liaison carbone-hétéroatome

En 2008, les prémices d'une réaction de Nazarov catalysée à l'or ont vu le jour. Yamamoto a ainsi développé une réaction de type cascade, catalysée à l'or(III), basée sur une métathèse d'hétéroényne suivie d'une réaction de Nazarov (Schéma 63).¹⁰⁴ Suite à de précédents travaux,¹⁰⁵ il propose que le catalyseur active tout d'abord l'alcyne, ce qui conduit à l'intermédiaire formel d'une réaction [2+2]. Cet intermédiaire tendu peut ensuite donner une divinyl cétone, qui cyclise alors grâce à l'activation par le métal. Cependant dans ce cas, les divinyl cétones ne sont pas activées et n'ont pas été isolées ou observées par RMN, ce qui peut mettre en doute leur existence comme intermédiaire. En effet, nous savons qu'il est difficile de cycliser des divinyl cétones non activées. Ainsi et contrairement à ce qui est proposé, nous pouvons supposer qu'en fait, le catalyseur complexé au doublet libre de l'oxygène sur le cycle à 4 conduit directement au cation

¹⁰³ (a) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429. (b) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149.

¹⁰⁴ Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3137.

¹⁰⁵ Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5259.

réactif pentadiényle. Par ailleurs, comme nous avons pu le voir précédemment, le système catalytique employant AuCl_3 et 3 équivalents d' AgSbF_6 , soulève des questions quant à l'espèce active dans la réaction.

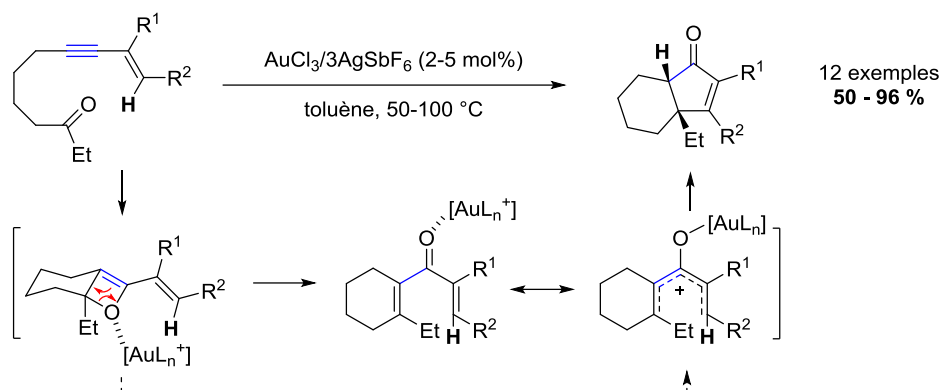


Schéma 63. Méta-thèse d'hétéroényne suivie d'une réaction de Nazarov catalysées à l'or(III)

Par la suite, Manoharan a reporté un processus tandem faisant intervenir une hétérocyclisation suivie d'une réaction de type Nazarov catalysées à l'or(III), qui conduit à des bicycles cyclopenténones/furanes (Schéma 64).¹⁰⁶ Un fort effet de solvant a été observé lors de cette transformation.

Dans le cas du dichlorométhane, le processus débute par l'hétérocyclisation pour former le pentacycle cationique réactif. L'expérience de piégeage par un nucléophile (le méthanol) va d'ailleurs dans ce sens. À contrario, il a montré, sur un seul exemple, que lorsque le solvant utilisé est de l'acétonitrile les choses se passent différemment. Le produit de Nazarov déprotégé (l'hydroxycyclopenténone) a ainsi pu être isolé avec un faible rendement (15 %), accompagné du bicyclic (40 %). Ceci tend à indiquer qu'avec ce solvant, c'est une réaction de Nazarov qui a lieu en premier, suivie de l'hétérocyclisation.

D'après les auteurs, cette dichotomie est attribuée au pouvoir coordinant des deux solvants. Dans le dichlorométhane, les calculs DFT montrent que c'est bien la réaction d'hétérocyclisation qui est énergétiquement la plus favorable. À l'inverse, l'acétonitrile semble coordonner le métal en faveur d'une activation π . Nous ne pouvons cependant pas exclure que les deux mécanismes aient lieu dans le cas où le solvant est l'acétonitrile.

Finalement, cet exemple de réaction de Nazarov interrompue par une molécule d'eau dans l'acétonitrile, pour former l'hydroxycyclopenténone, constitue le premier exemple concret d'une réaction de Nazarov polarisée à partir d'une divinyl cétone, en présence d'or. Cependant, le rendement reste très modeste pour le produit de Nazarov et la sélectivité est très faible. Ces travaux n'ont pour l'heure pas donné suite à une étude plus approfondie de la réaction.

¹⁰⁶ Krafft, M. E.; Vidhani, D. V.; Cran, J. W.; Manoharan, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6707.

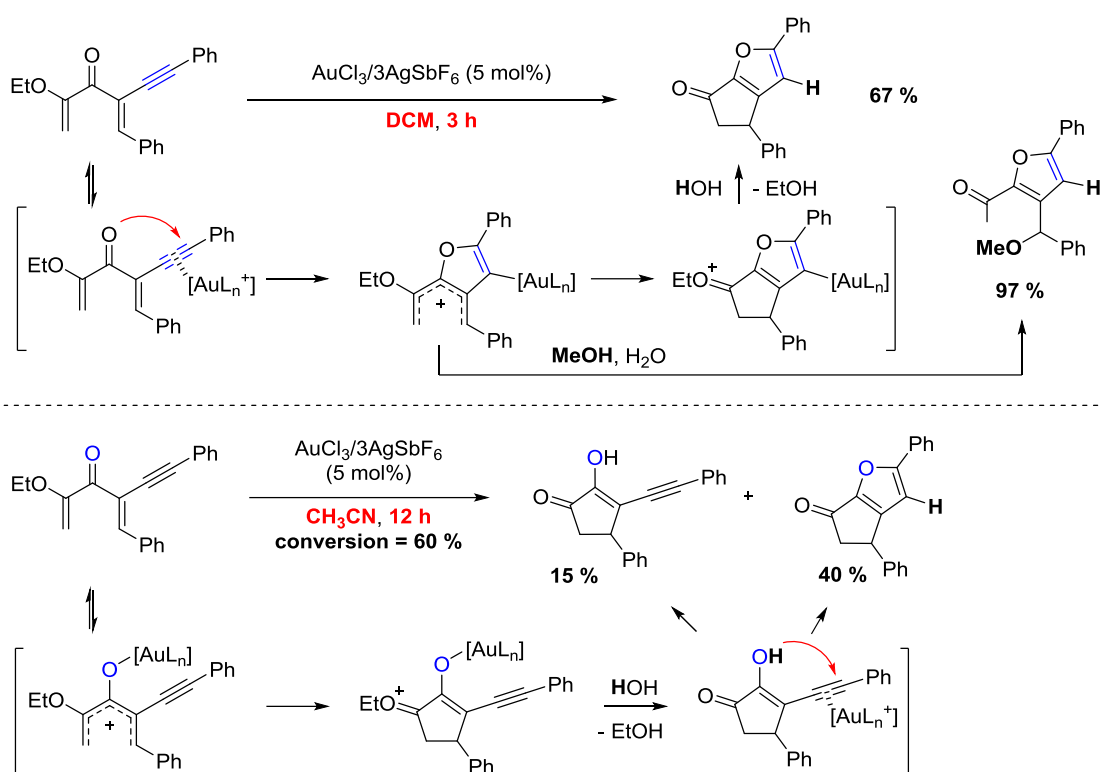


Schéma 64. Hétérocyclisation et réaction de Nazarov

L'aptitude de l'or à activer des systèmes π étant bien connue, nous ne sommes pas surpris que tous ces exemples aient été mis au point. West (Schéma 61) et Yamamoto (Schéma 64) ont quant à eux réussi à tirer partie du caractère σ activateur des cations d'or(III). Cependant, dans le premier cas, le champ réactionnel est limité à 4 exemples, alors que dans le second, c'est une combinaison d'activation σ et π qui est exploitée. Par ailleurs, le système catalytique employé soulève des questions sur la nature de l'espèce active.

Ainsi, si les calculs effectués par Yamamoto laissent clairement entrevoir le potentiel de l'or(I) et/ou (III) en tant qu'acide de Lewis σ activateur, cette aptitude à activer des doublets non-liants d'hétéroatome reste sous-exploitée. Cela étant dit, au moment de notre étude, il restait tout à fait surprenant qu'une catalyse à l'or de la réaction de Nazarov classique, à partir de divinyl cétone et qui débute pas une activation des doublets de l'oxygène, n'ait pas été explorée.

Chapitre 2. Synthèse de cyclopenténones par catalyse à l'or(I/III)

La majeure partie des résultats présentés dans les parties 2.1 et 2.2 de ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

Gold(I)/(III)-Catalyzed Rearrangement of Divinyl Ketones and Acyloxyalkynyloxiranes into Cyclopentenones
Hoffmann, M.; Weibel, J.-M.; de Frémont, P.; Pale, P.; Blanc, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 908.

Les résultats présentés dans la partie 2.3 ont été obtenus avec la collaboration de M. Kriesler dans le cadre de son stage de Licence 2.

2.1 Réaction de Nazarov catalysée à l'or

Comme nous venons de le voir, l'or est un élément qui dispose de propriétés uniques par rapport aux autres métaux de transition. Ces particularités semblent à présent globalement comprises et ont commencé à être exploitées en synthèse organique. Aussi attractive qu'elle soit, la catalyse à l'or est un domaine relativement récent et il reste certainement beaucoup de découvertes à faire. Il suffit en effet de réaliser que la majorité des réactions développées jusqu'alors concerne des processus catalytiques de type π avec de l'or(I). Or, les propriétés du métal en font également un bon acide de Lewis σ . Ce dernier aspect est clairement sous-exploité à l'heure actuelle et mérite donc d'être développé. Dans ce contexte, nous avons souhaité travailler à la mise au point d'une réaction de Nazarov catalysée à l'or et amorcée par ce caractère acide de Lewis σ (Schéma 65).

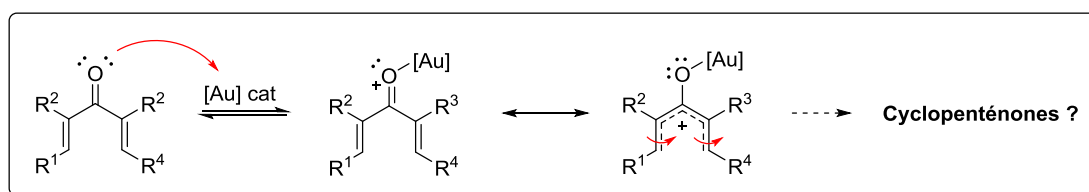


Schéma 65. Activation σ par l'or d'une divinyl cétone

2.1.1 Synthèse des divinyl cétones

Suite à des travaux précédemment développés au laboratoire, nous avons déjà un accès rapide à des α -acyloxy divinyl cétones via un réarrangement d'alcynoxyranes catalysé à l'or(I) (Schéma 29).⁶¹ Ces cétones ont donc été sélectionnées comme substrats pour notre étude et ont été synthétisées en trois étapes à partir d'énynes (Schéma 66, Table 2). Pour ce faire, la fonction alcyne d'un ényne est tout d'abord déprotonée par du *n*BuLi et additionnée sur un aldéhyde ou une cétone. L'alcoolate ainsi généré est ensuite piégé *in situ* par un anhydride afin d'introduire la fonction ester. Les énynes fonctionnalisés **2.1** obtenus sont ensuite engagés dans une réaction d'époxydation avec de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque pour obtenir les époxydes correspondants **2.2**. Ces deux étapes se déroulent de façons très satisfaisantes, chacune fournissant les produits avec des rendements de 75 à 99 %.

Chapitre 2. Synthèse de cyclopenténones par catalyse à l'or(I/III)

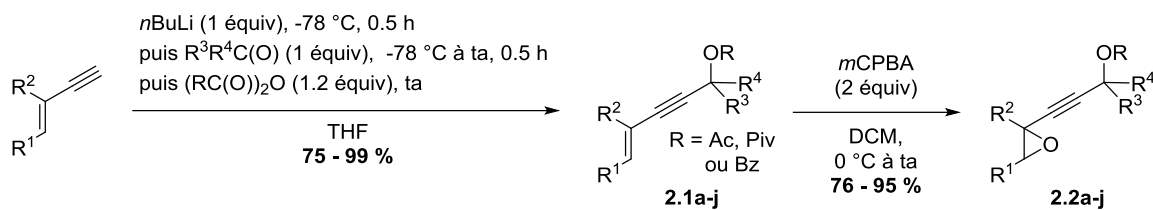
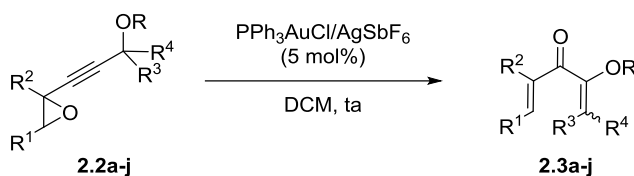


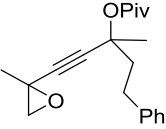
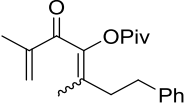
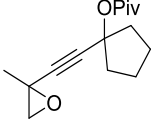
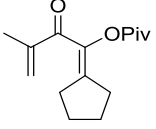
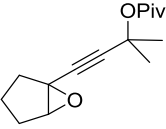
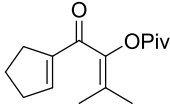
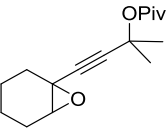
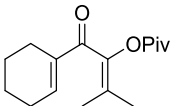
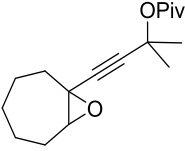
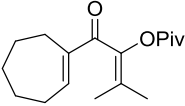
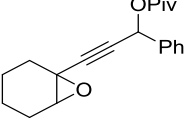
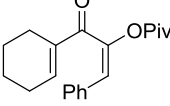
Schéma 66. Synthèse des α -acyloxy alcynoxiranes

Les alcynoxiranes **2.2** ont finalement été engagés dans le réarrangement catalysé par le complexe activé, formé à partir de chlorure de triphénylphosphine d'or(I) et d' AgSbF_6 , afin d'obtenir les α -acycloxy divinyl cétones **2.3** désirées (Table 2).

Table 2. Réarrangement d'alcynoxiranes catalysé à l'or(I)



Entrée	Alcynoxirane 2.2	Divinyl cétone 2.3	Rendement (%)
1	 2.2a	 2.3a	84
2	 2.2b	 2.3b	51
3	 2.2c	 2.3c	70
4	 2.2d	 2.2d	65

5			72
	2.2e	2.3e	
6			79
	2.2f	2.3f	
7			77
	2.2g	2.3g	
8			70
	2.2h	2.3h	
9			32
	2.2i	2.3i	
10			67
	2.2j	2.3j	

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M].

Sur un des systèmes les plus simples, la nature de l'ester a pu être variée en introduisant un pivaloate, un acétate et un benzoate (*Entrées 1–3*). Le rendement de la réaction lorsque l'ester est un acétate est plus faible (51 contre 84 et 70 %), comme cela avait déjà été remarqué.⁶¹ Cette réactivité moindre peut être imputée à l'effet stérique, moins favorable à la migration de l'ester. Notons tout de même que la conversion pour cette réaction est complète et qu'aucun autre produit n'a été observé. Le pivaloate ayant donné le meilleur résultat, il a donc été conservé comme ester de choix pour continuer cette étude. L'environnement stérique autour de la divinyl cétone a ainsi été varié sur toutes les positions en conservant des rendements autour de 70 % (*Entrées 4–8 et 10*, 65 à 79 %). Toutefois, lorsqu'un cycle à 7 chaînons est introduit sur l'époxyde, le résultat est moins satisfaisant (*Entrée 9*, 32 %). Ce réarrangement nous a donc permis d'obtenir des divinyl cétones activées par un oxygène de type α -acycloxy.

Par soucis de comparaison, une divinyl cétone de type α -alkoxy a également été préparée (Schéma 67). En effet, ce motif est plus répandu dans la littérature pour l'étude de la cyclisation de Nazarov ciblée.^{78,80,107} Elle a donc servi de point de référence par rapport aux systèmes déjà décrits, afin d'asseoir le potentiel de la réaction de Nazarov développée. La voie de synthèse choisie est celle décrite dans la littérature. La déprotonation de l'hydrogène vinylique en alpha de l'oxygène du dihydropyrane par du *t*BuLi, suivie de sa neutralisation par le (*E*)-2-méthyl-3-phénylacrylaldehyde, conduit à l'alcool intermédiaire. La divinyl cétone **2.3k** est finalement obtenue par oxydation de l'alcool correspondant avec le réactif de Dess-Martin.

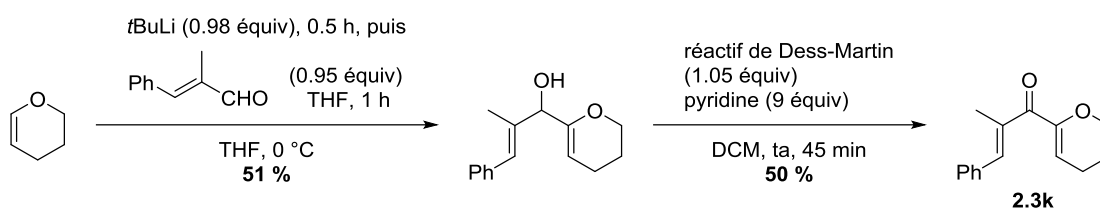


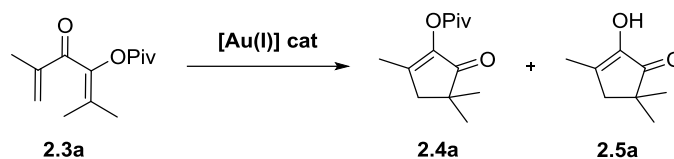
Schéma 67. Synthèse de l' α -alkoxy divinyl cétone **2.3k**

Au final, onze divinyl cétones **2.3a–k** ont été synthétisées par le biais de ces séquences réactionnelles.

2.1.2 Optimisation de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I/III)

Pour commencer notre étude, un substrat simple a été sélectionné. La divinyl cétone **2.3a** a ainsi été soumise à différentes conditions réactionnelles en présence de catalyseurs d'or(I), afin d'établir un optimum pour la réaction de Nazarov (Table 3).

¹⁰⁷ Hutson, G. E.; Türkmen, Y. E.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4988.

Table 3. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I)

Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Solvant	Température	Temps	Rendement (%) ^a	Ratio 2.4a:2.5a
1	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	DCE	ta	24 h	- ^b	-
2	"	"	70 °C	30 min	91	14:1
3	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	DCE/H ₂ O	"	30 min	91	5:1
4	PPh ₃ AuCl/AgOTf	DCE	"	4.5 h	87	4:1
5	PPh ₃ AuNTf ₂	"	"	6 h	87	11:1
6	JohnPhosAuCl/AgSbF ₆	"	"	12 h	95	6:1
7	P(OAr) ₃ AuCl/AgSbF ₆ ^c	"	"	30 min	92	12:1
8	PCy ₃ AuCl/AgSbF ₆	"	"	1 h	95	9:1
9	IPrAuCl/AgSbF ₆	"	"	1 h	98	6:1
10	PPh ₃ AuCl	"	"	24 h	- ^b	-
11	AgSbF ₆	"	"	19 h	85	2:1
12	Sans catalyseur	"	"	24 h	- ^b	-

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M]. ^a Rendements cumulés de **2.4a** et **2.5a** ; ^b Pas de réaction ; ^c Ar = 2,4-(tBu)₂Ph

Dans le 1,2-dichloroéthane avec le chlorure de triphénylphosphine d'or(I) en présence de d'AgSbF₆ et à température ambiante, seul le produit de départ **2.3a** est récupéré (*Entrée 1*). Lorsque le milieu est chauffé à 70 °C, la conversion est complète en 30 min (*Entrée 2*). Cependant, deux produits de cyclisation sont isolés, avec un rendement global de 91 % et une sélectivité de 14:1 en faveur de l' α -acyloxy cyclopenténone **2.4a**. Ce composé correspond bien au produit attendu de la réaction de Nazarov, avec migration de l'ester. Quant à l'autre produit **2.5a**, il a été identifié comme étant l'hydroxycyclopenténone. Celle-ci provient vraisemblablement de la réaction de Nazarov, mais l'étape finale de migration de l'ester semble avoir été interrompue. Une molécule d'eau résiduelle, probablement issue des sels d'argent hygroscopiques, est venue réagir sur le cation oxonium intermédiaire, entraînant son hydrolyse (*cf* discussion mécanistique 2.2.3.1, page 70). L'utilisation de tamis moléculaire, en solvant distillé et sous argon, n'apporte pas non plus d'amélioration quant à la sélectivité de la réaction.

Par la suite, différentes conditions ont été testées, dans le but d'améliorer la sélectivité entre les produits **2.4a** et **2.5a**, le rendement étant déjà très bon. Dans un premier temps, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel afin de favoriser la réaction d'hydrolyse et donc la sélectivité en faveur de l'hydroxycyclopenténone **2.5a** (*Entrée 3*). Dans ce cas, le produit d'hydrolyse est effectivement formé de

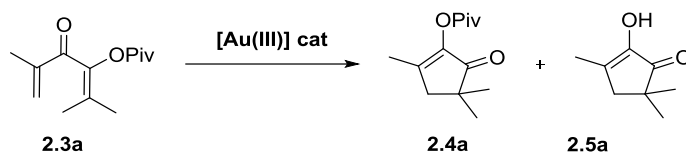
façon plus importante (5:1 vs 14:1, *Entrée 3 vs 2*) mais sans inverser complètement cette sélectivité. L'influence du contre-ion de l'or a ensuite été étudiée (*Entrées 4–5*). Avec le contre-ion triflate (*Entrée 4*), ou triflimide (*Entrée 5*) et malgré des rendements satisfaisants (87 %), les temps de réaction sont prolongés (≈ 5 h) et la sélectivité n'est pas améliorée (4-11:1 vs 14:1).

Changer de phosphine n'améliore pas la réaction. Néanmoins, la phosphine biarylée JohnPhos permet la formation des produits de façon quasi-quantitative (95 %) avec un temps de réaction fortement augmenté (12 h) (*Entrée 6*). Cette réactivité plus douce peut être imputée à l'encombrement stérique plus important du ligand. Le mécanisme étant basé sur une activation oxophile, un catalyseur plus électrophile devrait améliorer la réaction. Effectivement, un ligand de type phosphite conduit à des résultats très satisfaisants (30 min, 92 %, 12:1) et du même ordre que ceux obtenus avec le ligand triphénylphosphine (*Entrée 7 vs 2*). À l'inverse, avec un ligand alkylphosphine qui diminue le caractère cationique du métal, le temps de réaction est doublé et une légère perte de sélectivité est observée (1 h, 9:1, *Entrée 8*). Une très bonne activité est toutefois conservée (95 %). Avec un ligand de type NHC, encore moins accepteur de rétrodonation, la réaction reste efficace (1 h, 98 %), mais la sélectivité chute (6:1, *Entrée 9*).

Les tests de contrôle montrent que la réaction n'a pas lieu en présence du chlorure de triphénylphosphine d'or(I) seul ou en condition purement thermique (*Entrées 10 et 12*). Cependant, il apparaît qu'AgSbF₆ est capable d'effectuer la cyclisation mais très lentement (19 h, 85 %, *Entrées 11*).¹⁰⁸ Si on peut alors supposer que l'emploi de l'argent n'est pas anodin pour PPh₃AuCl/AgSbF₆, la cinétique de réaction laisse entrevoir que son rôle est minime puisqu'on passe d'un temps de réaction de 30 min à 19 h (*Entrée 1 vs 11*).

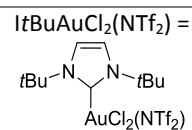
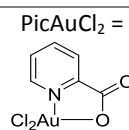
Les mécanismes généralement invoqués pour la réaction de Nazarov débutent par une coordination de l'oxygène. Or, les calculs de Yamamoto ont montrés la capacité supérieure de l'or(III) à effectuer une activation σ par rapport à l'or(I). De ce fait, les cations Au(III) ont aussi été évalués (Table 4).

¹⁰⁸ (a) Wender, P. A.; Stemmler, R. T.; Sirois, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2532. (b) Cordier, P.; Aubert, C.; Malacria, M.; Lacote, E.; Gandon, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8757.

Table 4. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de Nazarov catalysée à l'or(III)

Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Solvant	Température	Temps	Rendement (%) ^a	Ratio 2.4a:2.5a
1	AuCl ₃	DCE	70 °C	5 min	97	10:1
2	PicAuCl ₂ /AgSbF ₆	"	"	24 h	65 ^b	7:1
3	ItBuAuCl ₂ (NTf ₂)	"	"	45 min	93	18:1
4	ItBuAuCl ₃ /AgNTf ₂	"	"	30 min	91	5:1
5	AuCl ₃	CH ₃ CN	"	5 min	81	8:1
6	"	Acétone	56 °C	24 h	- ^c	-
7	"	Toluène	70 °C	"	27 ^b	2:1
8	"	Heptane	"	"	27 ^b	8:1
9	AuCl ₃ (2.5 mol%)	DCE	"	"	19 ^b	9:1
10	AuCl ₃ /AgSbF ₆ (2.5 mol%)	"	"	20 min	93	4:1

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M]. ^a Rendements cumulés de **2.4a** et **2.5a** ; ^b Conversion incomplète ; ^c Pas de réaction.



Étonnement, le plus simple trichlorure d'or(III) s'avère très efficace pour effectuer la réaction de Nazarov (*Entrée 1*). En effet, 5 min seulement suffisent à fournir les produits attendus **2.4a** et **2.5a** avec un rendement de 97 % et une sélectivité satisfaisante en faveur de la cyclopenténone **2.4a** (10:1). D'autres catalyseurs d'or(III) ont également été testés. Le picolinate d'or(III) ne permet pas une conversion complète, même après 24 h (*Entrée 2*). Par contre, une très bonne sélectivité de 18:1 est observée avec le catalyseur de type ItBuAuCl₂NTf₂ mis au point par l'équipe de De Frémont et Braunstein,²² tout en conservant un bon rendement et un temps de réaction correct (45 min, 93 %, *Entrée 3*). Lorsque ce catalyseur est formé *in situ*, le rendement reste satisfaisant mais, comme on pouvait s'y attendre, en employant un sel d'argent hygroscopique, la sélectivité chute (91 %, 5:1, *Entrée 4*).

Après avoir évalué différents catalyseurs, le trichlorure d'or(III) commercial a été sélectionné pour la réaction car celui-ci permet d'effectuer la réaction très rapidement et de façon quantitative, en faisant preuve d'une sélectivité intéressante. L'influence des solvants a ensuite été étudiée (*Entrées 4–7*). Si l'acétonitrile reste satisfaisant, l'acétone, l'heptane et le toluène, entraînent une très faible réactivité.

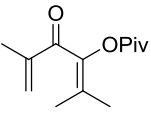
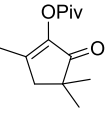
Nous avons également tenté d'abaisser la charge catalytique (*Entrée 8*). Avec une charge diminuée de moitié (2.5 mol%), la réaction n'est pas complète. Ce phénomène a déjà été documenté et une désactivation du catalyseur est généralement invoquée pour des temps de réaction prolongés.²⁴ De façon intéressante, l'activité catalytique peut cependant être rétablie en rendant le catalyseur plus actif par l'échange d'un des chlorures avec un équivalent d'AgSbF₆ (20 min, 93 %, 4:1, *Entrée 9*).

Finalement, l'optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction de Nazarov catalysée à l'or a montré que différents types de catalyseurs permettent d'effectuer la cyclisation, en chauffant le milieu réactionnel. Des sels d'or(I) aussi bien que (III), portant des ligands phosphines ou NHC, ont conduit à de bons rendements en cyclopenténone **2.4a** et **2.5a** (65 à 98 %). Le produit déprotégé **2.5a** est toujours formé, dans des proportions variables selon le catalyseur, et la meilleure sélectivité est obtenue avec un NHC d'or(III) (18:1). Néanmoins, les conditions optimales ont été établies en utilisant le trichlorure d'or(III) commercial dans le 1,2-dichloroéthane à 70 °C, qui offre le meilleur compromis entre temps de réaction, rendement, sélectivité et disponibilité du catalyseur (5 min, 97 %, 10:1).

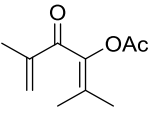
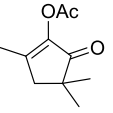
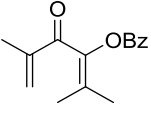
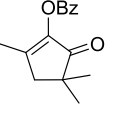
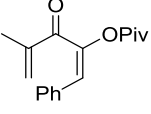
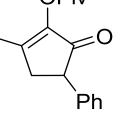
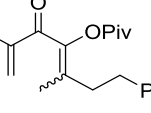
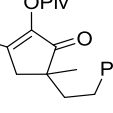
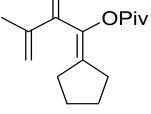
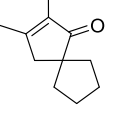
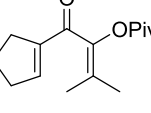
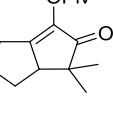
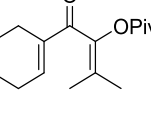
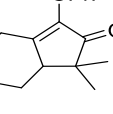
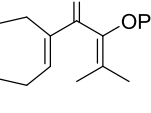
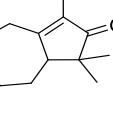
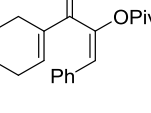
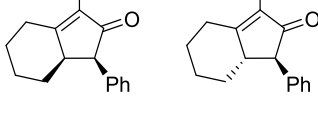
2.1.3 Champ d'application de la réaction

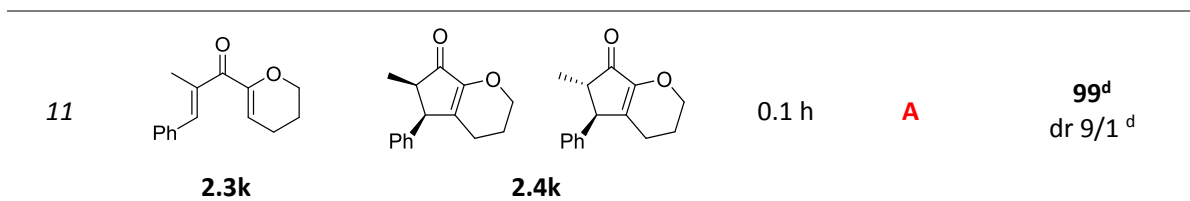
En utilisant les divinyl cétones **2.3a-j** (Table 2), nous avons étudié l'étendu du champ d'application de la réaction dans les conditions optimales avec le trichlorure d'or(III) (Condition A). Toutefois, lorsqu'un manque de réactivité est observé, le recours au NHC d'or(III) permet de restaurer l'activité (Condition B).

Table 5. Champ d'application de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(III)

<i>Entrée</i>	Substrat 2.3	Produit 2.4	Temps	Condition	Rendement (%) ^a (Ratio 2.4:2.5)
1	 2.3a	 2.4a	0.1 h	A	97 (10:1)

Chapitre 2. Synthèse de cyclopenténones par catalyse à l'or(I/III)

2			0.33 h	A	87 (4:1)
	2.3b	2.4b			
3			0.33 h	A	85 (20:1)
	2.3c	2.4c			
4			0.33 h	A	85 (7:1)
	2.3d	2.4d			
5			1 h	B	96 (3:1)
	2.3e	2.4e			
6			24 h	B	84 (2:1)
	2.3f	2.4f			
7			24 h	B	71^b (5:1)
	2.3g	2.4g			
8			0.1 h	A	86 (8:1)
	2.3h	2.4h			
9			0.33 h	B	87 (4:1)
	2.3i	2.4i			
10			0.1 h	B	74 (>20:1) dr 2/1 ^c
	2.3j	2.4j			



Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M]. ^a Rendements cumulés de **2.4** et **2.5** ; ^b 80 % de conversion (BRSM) ; ^c Ratio cis/trans ; ^d Réaction à ta.

Nous avons tout d'abord évalué l'effet de la nature de l'ester sur la réaction et la sélectivité entre la cyclopenténone estérifiée **2.4** et celle hydrolysée **2.5**. L'acétoxy **2.3b** et le benzyloxy **2.3c** fournissent les produits de Nazarov avec d'excellents rendements (87 et 85 %, *Entrées 2* et *3*). Une excellente sélectivité de 20:1 est obtenue avec le groupement benzoate **2.4c**, alors qu'elle est plus modeste dans le cas du produit acylé **2.4b** (4:1). Cette différence est certainement le reflet de la résistance de ces deux esters au processus d'hydrolyse. Le groupement Piv induit quant à lui une très bonne sélectivité et un rendement quantitatif (97 %, 10:1, *Entrée 1*). Il a donc été choisi comme groupement de choix pour la suite de cette étude.

La variation des substituants sur les positions R² et R³ a également été évaluée avec les substrats **2.3d-f** (*Entrées 4-6*). Une réactivité très satisfaisante est maintenue lorsque l'on passe du diméthyle (*Entrée 1*) au phényle (85 %, 7:1, *Entrée 4*). Cependant, une érosion du rendement et de la sélectivité est observée avec des groupements plus encombrants. Cet effet est le plus important avec le cyclopentyle (*Entrée 6*), ou Ph(CH₂)₂/Me (*Entrée 5*) en utilisant AuCl₃. Dans ces cas, le recours au catalyseur *ItBuAuCl*₂(NTf₂), plus robuste, s'est avéré nécessaire pour restaurer une très bonne réactivité et permettre d'isoler les cyclopenténones **2.4e-2.5e** et **2.4f-2.5f** avec des rendements satisfaisants (84 et 96 %), mais au détriment de la sélectivité (2:1 et 3:1). Les composés bicycliques, motifs très présents dans divers produits naturels peuvent également être préparés à partir des divinyl cétones correspondantes (*Entrées 7-9*). Cependant, même si le bicyclo[4.3.0]nonane **2.4h** est isolé de façon satisfaisante, les bicycles [3.3.0] **2.4g** et [5.3.0] **2.4i** ont nécessité l'utilisation du catalyseur NHC d'or(III) pour que la conversion soit complète. L'explication reste encore à trouver, même si bien sûr, la tension de cycle bien plus faible pour le cycle à 6, va dans le sens des résultats obtenus.

La diastéréosélectivité de la réaction a ensuite été évaluée avec la divinyl cétone **2.3j** (*Entrée 10*). Dans ce cas, le produit d'hydrolyse correspondant n'a été observé qu'à l'état de trace sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel. À la vue de la stéréochimie des doubles liaisons de la divinyl cétone initiale, le bicyclic *cis* majoritaire est bien issu de la cyclisation de nature conrotatoire, malgré la faible sélectivité. Une discussion plus approfondie sur la diastéréosélectivité de cette réaction sera présentée un peu plus tard (*cf 2.2.3.3, page 73*).

Nous avons ainsi souhaité évaluer le potentiel de l'or(III) pour la réaction de Nazarov en utilisant le substrat **2.3k**, qui a servi de composé modèle à plusieurs études. Dans ce cas, la polarisation du substrat ne se fait plus au travers d'un *O*-ester mais par l'intermédiaire d'une fonction *O*-éther. La réaction a alors lieu de façon très efficace, à température ambiante, en un temps très réduit et avec un rendement quantitatif (0.1 h, 99 %, *Entrée 11*). Comme c'est le cas dans les autres exemples de la littérature, le composé *cis* est obtenu de façon très majoritaire (Schéma 68). Lorsque l'on compare nos résultats à ceux obtenus par des catalyses au palladium,⁸⁰ aluminium⁷⁸ et scandium¹⁰⁹ (avec un substrat légèrement différent), l'efficacité des conditions réactionnelles mises au point est incontestable (Schéma 68).¹¹⁰ Si le trichlorure d'aluminium(III) présente des résultats similaires à ceux obtenus par nos soins, le rendement est un peu plus faible (87 vs 99 %) et la charge catalytique doublée (10 vs 5 mol%).

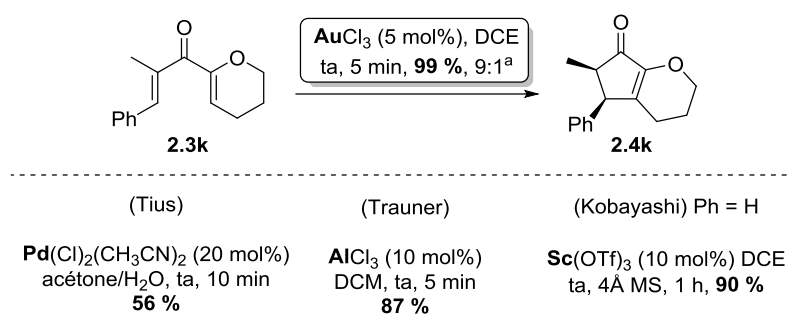


Schéma 68. Comparatif Au(III)/Pd(II)/Al(III)/Sc(III)

L'indéniable potentiel d'une réaction de Nazarov catalysée à l'or a également intéressé le groupe de Frontier (Schéma 69). Au même moment, ils ont mis au point et publié, dans le même journal que nos propres travaux, une réaction de Nazarov catalysée à l'or(III).¹¹¹

Dans leur cas, la cyclisation d'énone arylées est effectuée grâce à la combinaison du trichlorure d'or(III) (1 mol%) et d'AgSbF₆ (2 mol%). Les composés de départ se présentent sous la forme de mélange 50/50 de diastéréoisomères (*Z*, *E*) et conduisent à des indanones de conformation *trans* uniquement. L'isomérisation des substrats et/ou des produits a donc lieu au cours de la réaction.

¹⁰⁹ Liang, G.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544. Pour une version catalysée au chrome(II) : Kokubo, M.; Kobayashi, S. *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 526.

¹¹⁰ Pour des versions organo-catalysées avec le même substrat: (a) Rueping, M.; Ieawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097. (b) Amere, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2541. (c) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617. (d) Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569.

¹¹¹ Vaidya, T.; Cheng, R.; Carlsen, P. N.; Frontier, A. J.; Eisenberg, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 800.

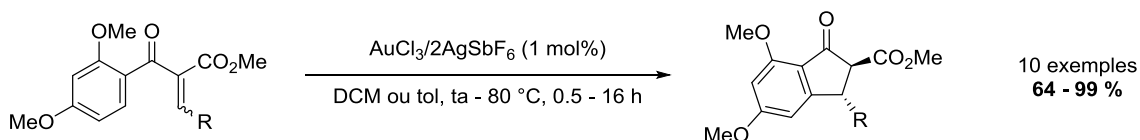


Schéma 69. Réaction de Nazarov d'énones arylées catalysée à l'or(III)

Par ailleurs la cyclisation souffre dans certains cas d'un manque de sélectivité et/ou de réactivité. Ainsi par exemple, lorsque R est un cyclobutyle et que l'aryle est remplacé par un furane, la cyclisation est inhibée (Schéma 70). Une réaction de migration 1,2 est alors observée et la divinyl cétone formée, malgré ses groupements activants polarisants pour la réaction de Nazarov (*O*-EDG et *CO₂Me*-EWG) ne se cyclise pas.

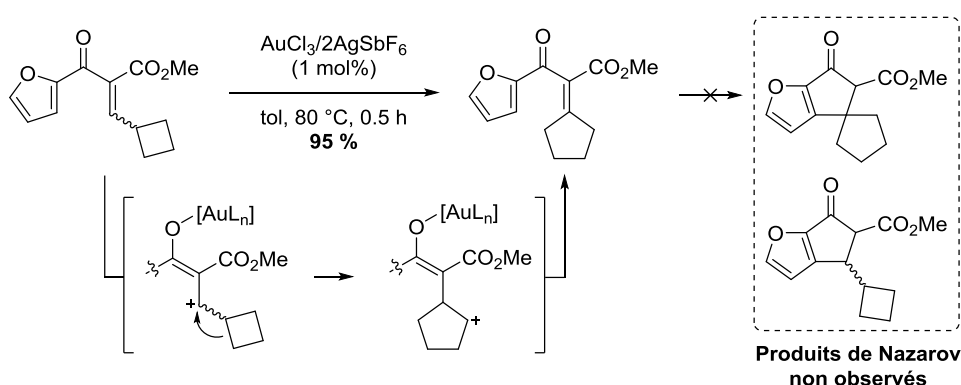


Schéma 70. Réaction de migration 1,2 catalysée à l'or(III)

Finalement et de façon intéressante, la possibilité de recycler le catalyseur a été démontrée. Pour cela, le milieu réactionnel est filtré sur Celite® en fin de réaction et cette Celite® peut être réutilisée (2 réactions supplémentaires ont été effectuées). Ce procédé plutôt original démontre le caractère hétérogène de la cyclisation proposée. Notons toutefois que la nécessité d'utiliser un sel d'argent pose des questions sur la nature de l'espèce catalytiquement active. Par ailleurs, pour la catalyse à l'or(III), 2 équivalents d'argent par rapport à l'or sont nécessaires, puisqu'en utilisant 1 équivalent ou uniquement le trichlorure d'or, la transformation est loin d'être complète (< 50% de conversion par CCM).

Au travers de ces résultats, nous avons pour la première fois mis en avant l'efficacité de la catalyse à l'or(I) et (III) pour la réaction de Nazarov à partir de divinyl cétones.

Puisque ces substrats proviennent d'une réaction catalysée par ce même métal, il était tentant de réaliser cette transformation en un pot. Nous avons donc souhaité étudier le potentiel d'une réaction en cascade qui combine ces deux étapes. L'aspect mécanistique des transformations sera également traité dans cette partie.

2.2 Réaction en cascade à partir d'alcynyloxiranes

Une réaction en cascade, qui permet d'effectuer plusieurs étapes en une seule réaction, est d'intérêt majeur.⁵⁷ En effet, ce type de processus a de nombreux avantages. Il permet d'économiser des étapes de synthèse et des purifications intermédiaires. Par ailleurs, les quantités de solvant peuvent généralement être réduites, tout comme la quantité de catalyseur. Finalement, une réaction en cascade tend vers une chimie plus verte, concept introduit par Anastas et Werner et dont les préoccupations deviennent de plus en plus d'intérêt public.¹¹²

À ce stade, la faisabilité des deux étapes indépendantes par catalyse à l'or avait déjà été démontrée. Si le réarrangement des alcynyloxiranes a été mis au point avec de l'or(I) (Schéma 29), nous avons vu que la réaction de Nazarov peut être effectuée avec de l'or(I) (Table 3) et/ou (III) (Table 4). Pour développer la réaction en cascade souhaitée, afin d'obtenir des cyclopenténones directement à partir d'alcynyloxiranes, il nous fallait donc trouver un catalyseur efficace pour que les deux étapes se déroulent dans le même pot (Schéma 71).

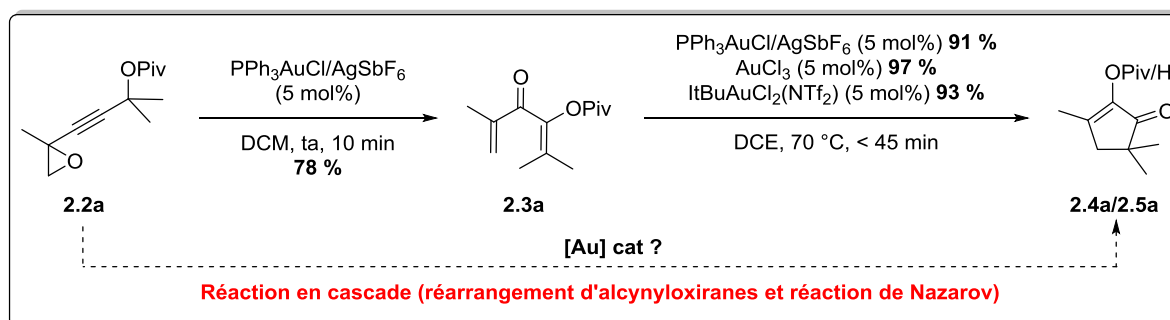


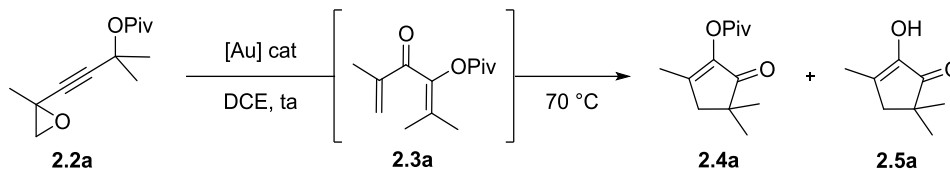
Schéma 71. Synthèse de cyclopenténones, en une étape, à partir d'alcynyloxiranes

Avec cette stratégie, les cyclopenténones pourraient alors être obtenus en trois étapes de synthèses à partir d'énynes, constituant un accès encore plus rapide à ces synthons de complexité accrue.

2.2.1 Optimisation de la réaction en cascade à partir d'alcynyloxiranes

Sur ces bases, nous avons choisi le même substrat simple et non fonctionnalisé **2.2a** que précédemment, pour tenter de mettre au point les conditions réactionnelles de cette réaction en cascade (Table 6).

¹¹² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.

Table 6. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction en cascade

Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Temps	Rendement (%) ^a	Ratio 2.4a:2.5a
1	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	24 h	- ^b	-
2	PPh ₃ AuNTf ₂	"	- ^b	-
3	AuCl ₃	"	- ^b	-
4 ^c	PPh ₃ AuNTf ₂ puis PPh ₃ AuNTf ₂	15 min puis 1h	80	3:1
5 ^c	PPh ₃ AuNTf ₂ puis AuCl ₃	"	87	4:1
6	ItBuAuCl₂(NTf₂)	2 h	76	9:1
7 ^d	ItBuAuCl₂(NTf₂) , 70 °C		70	4:1

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M]. ^a Rendements cumulés de **2.4a** et **2.5a** ; ^b La divinyl cétone **2.3a** est le seul produit de la réaction ; ^c Lorsque **2.2a** est consommé, une seconde portion de catalyseur est ajouté ; ^d Réaction commencée à 70 °C.

Les premiers tests ont été effectués en utilisant des catalyseurs d'or(I) et (III) dont la capacité à promouvoir chaque réaction, de façon indépendante, avait déjà été confirmée (*Entrées 1–3*). Pour ce faire, la réaction est commencée à température ambiante et lorsque la conversion de l'oxirane **2.2a** en divinyl cétone **2.3a** est complète au vue du suivi par CCM, la température est augmentée à 70 °C afin d'initier la cyclisation de Nazarov qui doit conduire aux cyclopenténone **2.4a/2.5a**.

De façon très surprenante, l'oxirane est bien consommée pour former la divinyl cétone intermédiaire, mais l'étape de cyclisation n'a pas lieu (*Entrées 1 – 3*). La divinyl cétone **2.3a** est donc le seul produit de la réaction dans ces conditions et aucune trace des produits cyclopenténiques désirés **2.4a/2.5a** n'est observée. Afin de comprendre pourquoi la réaction de Nazarov n'a pas lieu dans ces conditions, nous avons vérifié si le catalyseur actif était toujours présent dans le milieu réactionnel après le premier réarrangement. Pour cela, dans les conditions faisant appel au catalyseur PPh₃AuNTf₂, une RMN ³¹P est effectué après 10 minutes de réaction, lorsque tout le produit de départ est consommé. Le déplacement chimique après réaction ($\delta(^{31}\text{P}) = 30.5$ ppm) est bien identique à celui du catalyseur seul ($\delta(^{31}\text{P}) = 30.6$ ppm). L'espèce d'or(I) ne semble donc pas avoir subi de modification majeure qui pourrait rationaliser l'absence de réactivité dans la seconde étape. L'explication de ce phénomène de désactivation reste donc en suspens pour l'instant.

Face à cet échec, un processus séquentiel de la transformation a été envisagé. La première étape est donc réalisée à température ambiante avec 5 mol% du catalyseur $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et lorsque la conversion est complète, 5 mol% du même catalyseur sont ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C (*Entrée 4*). Cette fois, les cyclopenténones **2.4a** et **2.5a** ont pu être isolées avec un bon rendement de 80 % en 1.25 h, mais avec une sélectivité plutôt modeste (3:1). Un charge catalytique globale de 10 mol% a donc permis d'effectuer la réaction en cascade avec un rendement satisfaisant et supérieur à celui des deux étapes indépendantes (71 % de rendement sur les deux étapes indépendantes avec $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$). La possibilité d'effectuer la réaction de façon séquentielle a été démontrée en utilisant différents types de catalyseurs. Il est ainsi possible d'utiliser en association $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ et/ou AuCl_3 pour former les cyclopenténones.

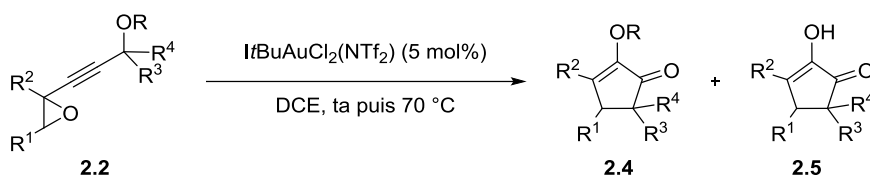
Nous étions bien sûr plutôt satisfaits d'avoir pu isoler les produits désirés. Cependant le caractère séquentiel de cette réaction restait limitant, puisque l'objectif était de développer un processus en cascade, ce qui signifie qu'un seul ajout de catalyseur au début de la réaction doit être suffisant pour effectuer les deux étapes. De plus, l'ajout consécutif de deux quantités de catalyseur semble indiquer une désactivation du catalyseur *in situ* même si la RMN ^{31}P ne va pas dans ce sens.

Finalement et après avoir testé un large panel de catalyseur d'or(I) et (III), un seul catalyseur s'est révélé efficace pour la formation des produits issus du processus en cascade. En effet, l'espèce NHC d'or(III), $\text{tBuAuCl}_2(\text{NTf}_2)$, conduit aux cyclopenténones **2.4a** et **2.5a** directement à partir des alcynyloxiranes, avec un rendement de 76 % en 2 h et une remarquable sélectivité de 9:1 (*Entrée 6*). La meilleure sélectivité est atteinte lorsque la formation de la divinyl cétone **2.2a** est effectuée à température ambiante et que la température est ensuite augmentée afin de former les produits de cyclisation (*Entrée 6 vs 7*).

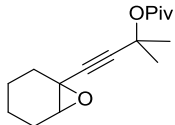
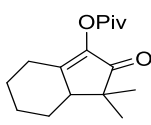
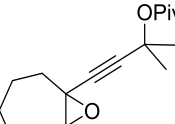
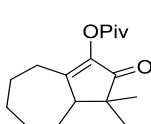
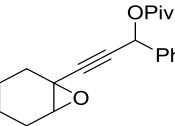
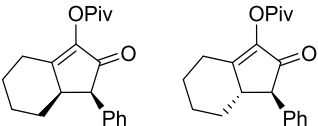
2.2.2 Champ d'application de la réaction

Les conditions optimales pour effectuer la réaction en cascade ayant été définies, nous avons ensuite souhaité évaluer son champ d'application. Pour ce faire, les différents alcynyloxiranes **2.2** synthétisés (Schéma 66) ont été soumis à ces conditions « one pot » (Table 7).

Table 7. Champ d'application de la réaction en cascade catalysée à l'or(III)



Entrée	Substrat 2.2	Produit 2.4	Temps	Rendement (%) ^a (Ratio 2.4:2.5)
1	 2.2a	 2.4a	2 h	76 (9:1)
2	 2.2b	 2.4b	2 h	57 (3:1)
3	 2.2c	 2.4c	1 h	75 (8:1)
4	 2.2d	 2.4d	1 h	74 (4:1)
5	 2.2e	 2.4e	1.5 h	78 ^b (2:1)
6	 2.2f	 2.4f	24 h	60 ^b (1:1)
7	 2.2g	 2.4g	2 h	90 (3:1)

8			2.5 h	89 (9:1)
	2.2h	2.4h		
9			2.5 h	97 (3:1)
	2.2i	2.4i		
10			1 h	69 % (>20:1) dr ^b 2/1
	2.2j	2.4j		

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.5 M]. ^a Rendements cumulés de **2.4** et **2.5** ; ^b Ratio *cis/trans*.

Les dérivés pivaloyl **2.2a** et benzoyl **2.2c** font preuve d'une excellente réactivité et de bons rendements sont obtenus (76 et 75 %, *Entrées 1* et *3*). À l'inverse, l'ester acétoxy **2.2b** montre clairement une perte de sélectivité et conduit à un rendement plus faible (57 %, 3 :1, *Entrée 2*). Cet effet de l'acétoxy peut s'expliquer comme précédemment par une moins bonne capacité à effectuer la première étape de la réaction en cascade, mais aussi et également par un phénomène d'hydrolyse plus important sur la seconde étape.

L'influence des groupements au pied de l'ester (R³ et R⁴) a ensuite été évaluée (*Entrées 4–6*). Comme c'était déjà le cas pour la réaction de Nazarov seule, avec un cyclopentyle **2.2f** conduisant au composé spiranique **2.4f**, la cinétique de réaction est beaucoup plus lente (24 h, *Entrée 6*) qu'avec des substituants diméthyle **2.2d** ou phényle **2.2e** (< 1.5 h, *Entrées 4* et *5*), même si dans tous les cas les rendements restent bons (60 à 78 %). Pour les substituants R¹ et R², dans les conditions de la réaction en cascade, les systèmes bicycliques **2.4g–i** sont obtenus de façon très satisfaisante (90 à 97 %, *Entrées 7–9*).

Tout comme précédemment, l'issue stéréochimique de la réaction a été étudiée avec le dernier substrat **2.2j**. De façon plutôt cohérente le même ratio de 2:1 en faveur du produit *cis* est observé, que ce soit pour la réaction de Nazarov seule (Table 5, *Entrée 10*) ou pour la réaction en cascade (Table 7, *Entrée 10*).

Les résultats sont en fait même meilleurs que ceux des deux étapes catalysées à l'or et considérées de façon indépendante, même si les ratios sont un petit peu plus faibles.

2.2.3 Aspect mécanistique

Dans les paragraphes précédents nous avons montré que la catalyse à l'or permet d'obtenir des cyclopenténone soit par cyclisation de Nazarov à partir de divinyl cétones, soit par une réaction en cascade à partir d'alcynoxiranes (Schéma 72).

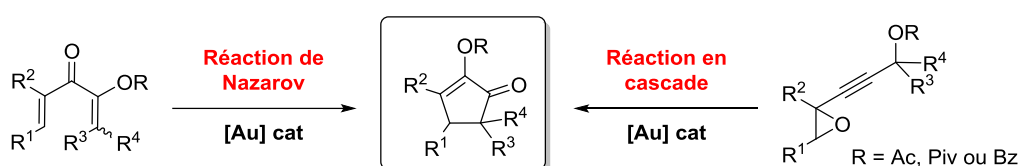


Schéma 72. Un produit, deux voies de synthèse

2.2.3.1 Mécanisme réactionnel

Dans le cas de la réaction en cascade, la divinyl cétone est un intermédiaire comme nous l'avons vu précédemment. Le processus global correspond donc à un réarrangement d'alcynoxirane en divinyl cétone, suivi d'une réaction de Nazarov (Schéma 73).

En ce qui concerne la première étape du processus en cascade, la réaction suit vraisemblablement le mécanisme déjà proposé.⁶¹ Ainsi, le catalyseur d'or activerait la triple liaison et/ou l'oxygène de l'époxyde **2.2**, engendrant une migration 1,2 d'ester conduisant au premier intermédiaire allénique **A**. Selon la nature concertée ou non de l'attaque nucléophile associée à l'ouverture de l'époxyde, plusieurs intermédiaires alléniques **A**, **B** et **C**, en équilibre entre eux, peuvent être envisagés. Ceux-ci évolueraient vers le même motif oxète **D**. Ce cycle tendu subirait ensuite une ouverture spontanée pour former la divinyl cétone **2.3** observée.

Pour cette transformation, le groupe de De Lera a effectué une étude mécanistique basée sur des calculs DFT.¹¹³ Ces études ont révélé une très faible différence de stabilité entre les complexes π et σ des substrats avec l'espèce $\text{Au}(\text{PH}_3)^+$. Finalement, plusieurs mécanismes semblent envisageables, mais ils procèdent tous par une succession de coordination de l'or aux fragments carbonés et oxygénés.

¹¹³ González Pérez, A.; Silva López, C.; Marco-Contelles, J.; Nieto Faza, O.; Soriano, E.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2982.

Après cette première étape, un second processus se met en place via un mécanisme initié par la réaction de Nazarov (Schéma 36). Ainsi, le catalyseur d'or va venir se complexer au substrat **2.3** et conduire à la divinyl cétone activée **E**. Lorsque toutes les liaisons de la divinyl cétone sont dans le même plan et que donc, les orbitales π impliquées sont parallèles, le processus électrocyclique prend place avec l'assistance du doublet de l'oxygène en alpha de la cétone. L'énolate d'or généré **F** va attaquer le carbonyle activé de l'ester, de façon intra- ou intermoléculaire, pour fournir la cyclopenténone finale **2.4**.

La formation de la cyclopenténone hydroxylée **2.5** souvent isolée comme sous-produit peut être rationalisée par la présence d'eau résiduelle dans le milieu. Une molécule d'eau peut en effet jouer le rôle du nucléophile qui va attaquer le carbonyle activé de l'intermédiaire cationique **F**, ce qui conduit au produit déprotégé **2.5** en générant un équivalent de l'acide carboxylique correspondant. La présence de cet acide a d'ailleurs pu être confirmée par l'observation de son signal dans les RMN ^1H des bruts réactionnels. Cependant, même lorsque de l'eau est volontairement ajoutée au milieu réactionnel, le produit majoritaire reste la cyclopenténone **2.4** (Table 3, *Entrée 4*), ce qui laisse penser que le processus de migration de l'ester est l'issue la plus favorable.

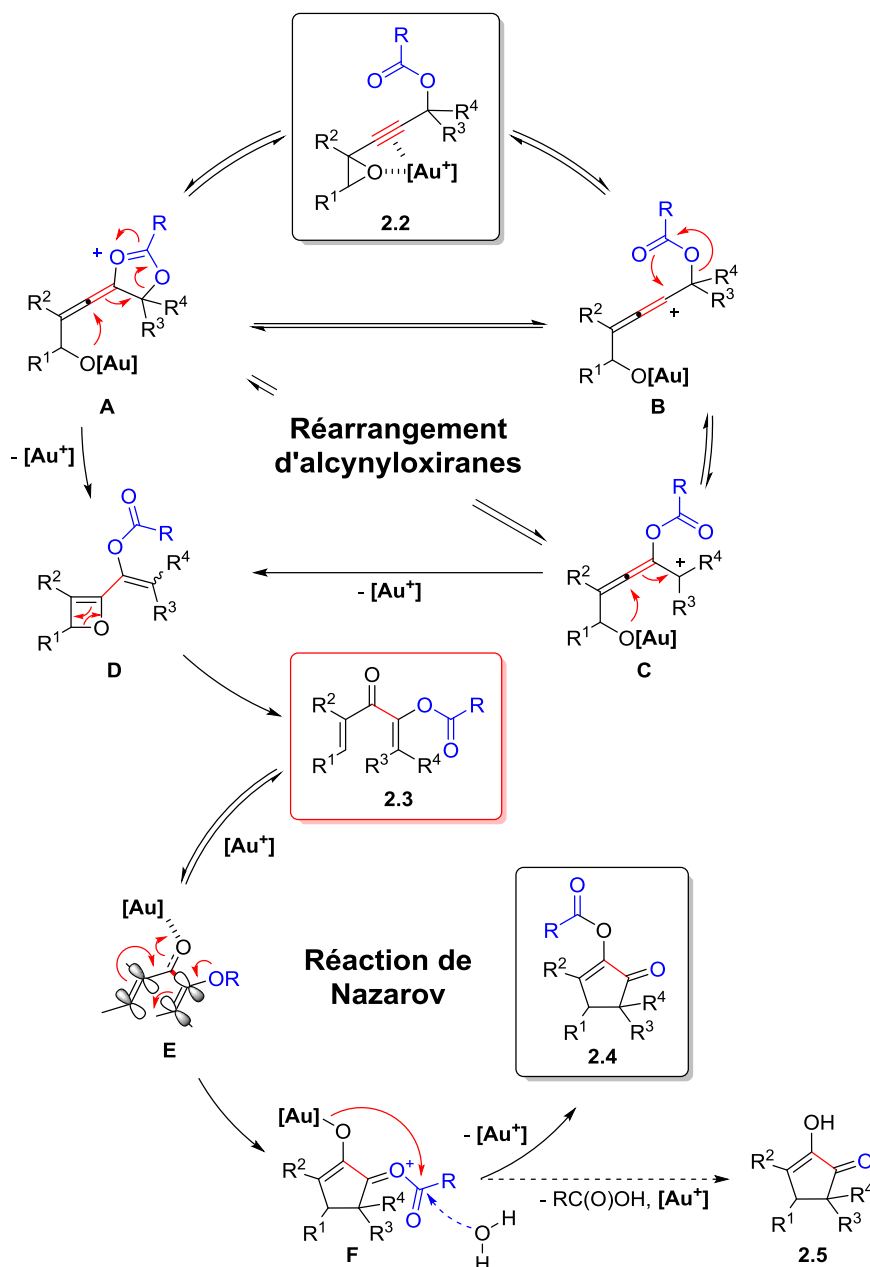


Schéma 73. Mécanisme proposé pour la réaction en cascade à partir d'acyloxy alcynyloxiranes

En ce qui concerne l'étape d'électrocyclisation, dans le cas des esters, sur les 10 exemples étudiés, pour 8 d'entre eux, les positions R_3 et R_4 sont substituées (Table 5, *Entrées 1 à 3 et 5 à 9*). Le processus d'addition nucléophile par l'énolate (Schéma 73, **F** → **2.4**) ou par de l'eau (Schéma 73, **F** → **2.5**) est donc la seule issue possible de la cyclisation. Cependant, pour 2 exemples (**2.2d**, **2.2j**), R_4 est un hydrogène (Table 5, *Entrées 4 et 10*). Une élimination de ce proton peut donc être envisagée, ce qui conduirait à une cyclopenténone isomérisée sans migration d'ester (Schéma 74). Les produits issus de ce processus n'ont cependant jamais été observés. L'étape de migration de l'ester est donc très rapide et vraisemblablement intramoléculaire.

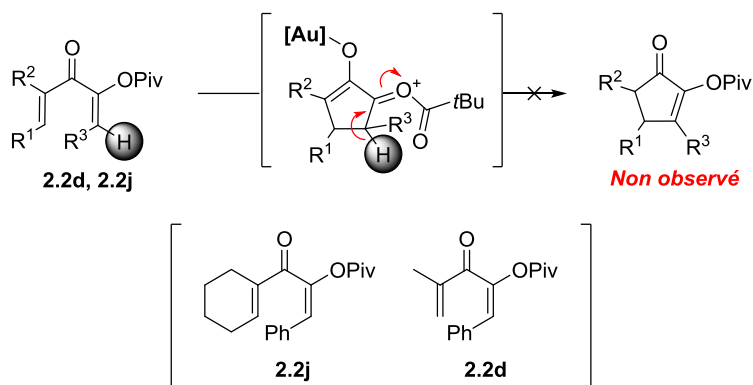


Schéma 74. Migration d'ester vs élimination d'un proton

2.2.3.2 Cas de l' α -alkoxy divinyl cétone

Dans le cadre de l'étude de la réaction de Nazarov, un exemple pour lequel le groupe polarisant est un éther et non plus un ester a été étudié (Table 3, *Entrée 11*, composé **2.3k**). Dans ce cas, l'assistance du doublet de l'oxygène sur la divinyl cétone activée **A** conduit à l'intermédiaire cationique **B**. Le proton en alpha de l'oxonium est alors éliminé pour régénérer la double liaison du dihydropyrane sous forme d'énol **C**. L'équilibre céto-énolique explique ensuite la formation du produit final **2.4k** dont la forme est majoritairement *cis*. Des traces d'eau résiduelles pourraient entraîner l'interruption du processus par l'attaque d'une molécule d'eau en alpha de l'oxonium **B**, par une réaction S_N2 conduisant alors au produit ouvert (*cf* Schéma 49). Cependant, celui-ci n'a pas été observé.

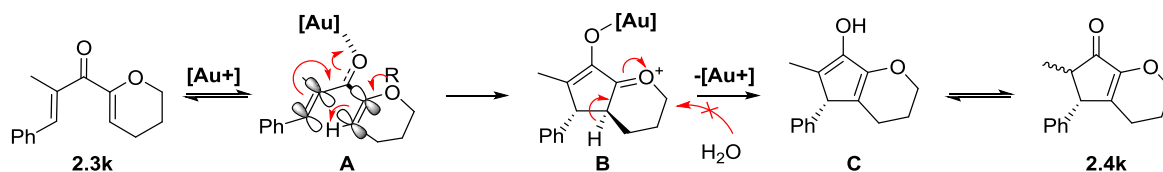


Schéma 75. Réaction de Nazarov et alkoxy divinyl cétone

2.2.3.3 Réaction de Nazarov : Isomérisation des produits de départ et diastéréosélectivité de la réaction

Comme mentionné dans l'introduction, les groupes de West et Frontier ont postulé et démontré que, lorsque qu'une des doubles liaisons de la divinyl cétone est de conformation *cis* par rapport à la cétone, un processus d'isomérisation vers la forme *trans* a lieu avant l'étape de cyclisation (Schéma 46).^{83,84} Ce

phénomène permet à la divinyl cétone obtenue d'adopter plus facilement la conformation *s-trans/s-trans*, nécessaire pour aligner les orbitales et initier la réaction de Nazarov. Il permet d'ailleurs d'expliquer la stéréochimie des produits formés au cours de la cyclisation.

Nous avons également souhaité étudier cet effet d'isomérisation. Celui-ci a été évalué sur le composé **2.3j**, dont une des doubles liaisons est de stéréochimie *cis* (*E*) par rapport au carbonyle et l'autre de stéréochimie *trans* (*Z*) bloquée et imposée par le cycle à six chaînons. Dans les conditions optimales définies, à partir de la divinyl cétone **2.3j**, la réaction s'effectue avec le catalyseur $\text{tBuAuCl}_2\text{NTf}_2$, à 70 °C et en 0.1 h (Table 5, *Entrée 10* et Schéma 76). La cyclopenténone **2.4j** est alors formée avec un rendement de 74 % et une sélectivité de l'ordre de 2 pour 1 en faveur du produit *cis*. D'après la diastéréoisomérisation du composé de départ, seule la cyclopenténone *cis* est attendue comme produit de cyclisation conrotatoire, mais le bicyclic *trans* est également formé au cours de cette réaction. Deux phénomènes peuvent être envisagés pour rationaliser les résultats obtenus. Dans un premier temps, il est possible que la double liaison *cis* (*E*) par rapport au carbonyle de la divinyl cétone isomérisse partiellement au cours de la réaction vers son homologue *trans* (*Z*), ce qui correspondrait à ce qui avait été démontré par West et Frontier. Il est également possible que les conditions réactionnelles employées permettent l'isomérisation du produit cyclopenténique *cis* en son homologue *trans*.

Afin de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu pendant la transformation, celle-ci a été suivie par RMN ^1H . Cependant, la réaction, rapide dans les conditions optimales, n'a pas permis de fournir des données expérimentales concluantes à température ambiante. Nous avons donc choisi de suivre la réaction en démarrant à plus basse température afin de ralentir le processus et de faciliter son suivi. Il en ressort que, durant tout le temps de la réaction, seul le produit de départ avec la double liaison *cis* (*E*) par rapport au carbonyle a été observé. Ainsi, l'isomérisation de la divinyl cétone **2.3j** *E* (*cis*) / *E* (*trans*) en son isomère *Z* (*trans*) / *E* (*trans*) n'a jamais été observée. Puisque le produit principalement issu de la réaction est le composé **2.4j(cis)**, il semble que l'isomérisation du produit de départ n'a pas lieu pour la réaction de Nazarov développée. Nous supposons donc que le composé cyclopenténique **2.4j(trans)** provient d'une isomérisation de la cyclopenténone finale **2.4j(cis)**.

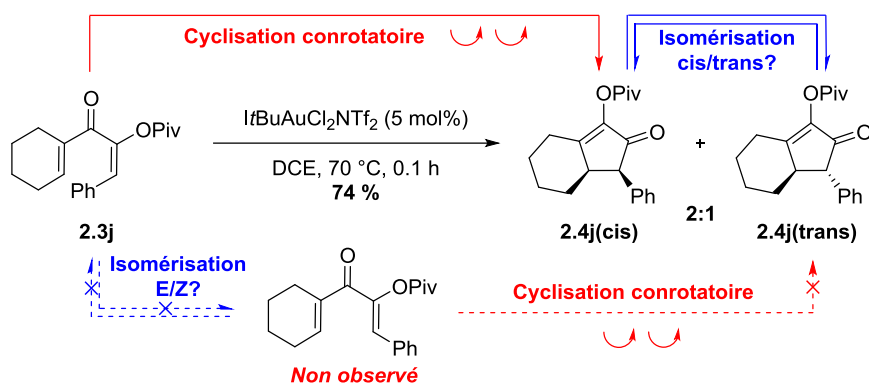


Schéma 76. Rationalisation de la formation des diastéréoisomères de la cyclopenténone **2.3j *cis* et *trans***

Pour valider cette hypothèse et alors que la réaction de Nazarov est terminée, le suivi RMN a été prolongé afin de visualiser l'évolution du ratio diastéréoisomérique entre **2.4j(cis)** et **2.4j(trans)**. Le ratio *cis/trans* qui était de 6.5:1 à la fin de la réaction de cyclisation à 50 °C, atteint déjà 3.7:1 après 32 min. Après 977 min, le ratio *cis/trans* est de 1:2.2. Le suivi après réaction montre donc que, dans nos conditions réactionnelles, la cyclopenténone **2.4j(cis)** est isomérisée en son diastéréoisomère **2.4j(trans)**. Ce processus d'isomérisation *in situ* nous confirme que le produit thermodynamique de l'équilibre est le composé *trans*. La réaction d'isomérisation qui a lieu peut être favorisée par la présence de notre catalyseur d'or(III).

Cet exemple nous a permis de montrer que dans nos conditions de catalyse à l'or, aucune isomérisation préalable de la divinyl cétone n'a lieu (Schéma 76). Malgré la nécessité pour le produit de départ de se retrouver dans une conformation *s-trans/s-trans* haute en énergie, la cyclisation conrotatoire intervient et permet la formation du produit cinétique, la cyclopenténone *cis*. Ce produit peut lui-même être ensuite isomérisé dans les conditions réactionnelles, ce qui explique la présence du diastéréoisomère *trans* dans le milieu, produit thermodynamique de l'équilibre entre les deux composés cyclopenténiques.

2.3 Réaction en cascade à partir d'acyloxy énynes

Forts des résultats obtenus sur la cyclisation de Nazarov catalysée à l'or et la réaction en cascade à partir d'alcynoxyrane, nous nous sommes également penchés sur la mise au point d'une seconde réaction en cascade, encore plus courte, pour atteindre le motif cyclopenténique. Pour cela, nous nous sommes concentrés plus particulièrement sur la réactivité des acyloxy énynes.

En effet, en 2013, Zhang et collaborateurs ont développé une réaction catalysée à l'or pour former des α -acyloxy énonnes par réarrangement oxydatif de propargylacyloxy alcynes (Schéma 77).¹¹⁴ Dans un des exemples, l'alcyne est substitué par une double liaison, ce qui correspond à une acyloxy ényne et le réarrangement conduit à une divinyl cétone avec un très bon rendement (90 %).

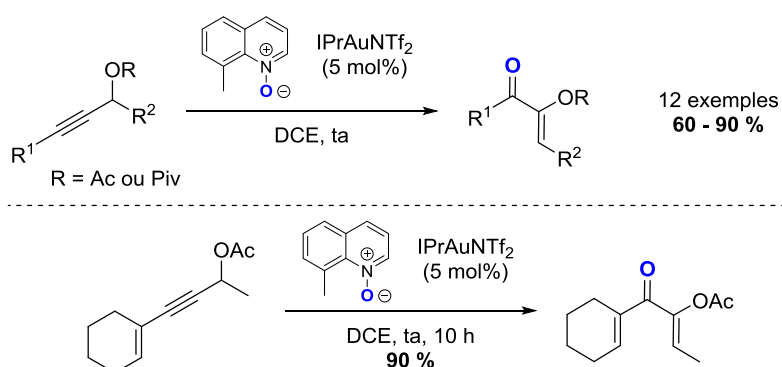


Schéma 77. Réarrangement oxydatif de propargylacyloxy alcynes catalysé à l'or(I)

Avec un vinyle comme substituants, les produits de la réaction développés par Zhang sont donc en tous points similaires à ceux que nous avons engagés comme réactifs pour la réaction de Nazarov. De plus, les deux réactions sont catalysées à l'or. Nous avons donc souhaité mettre au point une réaction en cascade en combinant le réarrangement oxydatif et la réaction de Nazarov, afin de former des cyclopenténones **2.4** directement à partir des énynes fonctionnalisées **2.1** (Schéma 78).

¹¹⁴ Ji, K.; Nelson, J.; Zhang, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1925.

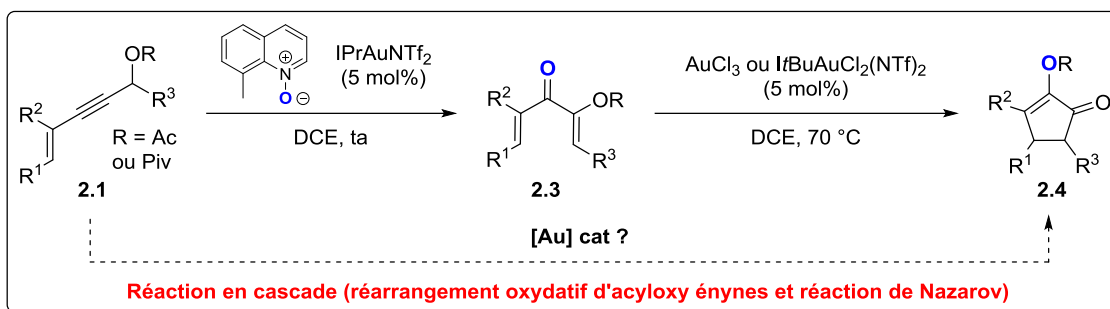


Schéma 78. Synthèse de cyclopenténones, en une étape, à partir d'acyloxy énynes

Avec cette stratégie, les cyclopenténones pourraient être obtenues en deux étapes à partir d'énynes, ce qui constituerait un accès encore plus efficace à ces synthons.

2.3.1 Optimisation de la réaction en cascade à partir d'acyloxy énynes

Les énynes fonctionnalisés **2.1**, substrats de la réaction étudiée, sont similaires à ceux présents dans les voies de synthèse des deux parties précédentes de ce chapitre (Schéma 66). Le composé **2.1** a été choisi pour la recherche des conditions optimales de la réaction de catalyse et obtenu en utilisant la méthode précédemment décrite (Schéma 79).

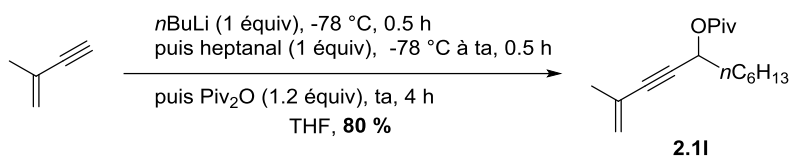
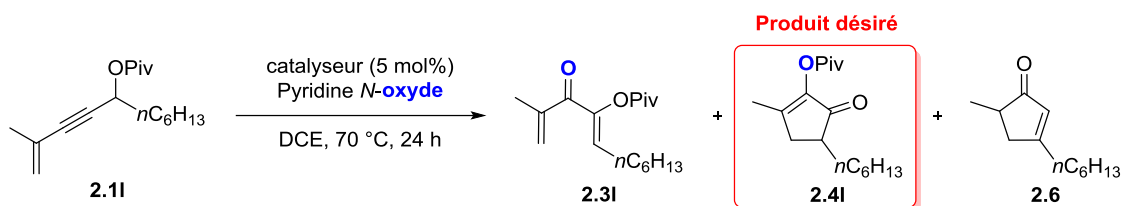


Schéma 79. Synthèse du composé modèle 2.1

Afin d'établir la faisabilité de cette nouvelle réaction en cascade, deux types de pyridine *N*-oxyde ont été utilisés et divers catalyseurs d'or (I) et (III) testés (Table 8).

Table 8. Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction en cascade

Entrée	Pyridine <i>N</i> -oxyde (1.05 équiv)	Catalyseur	Répartition des produits (%) ^a		
			2.3I	2.4I	2.6
1		PPh ₃ AuNTf ₂	100	-	-
2		CyJohnPhosAuSbF ₆ .MeCN	89	-	11
3		ItBuAuCl ₂ (NTf ₂)	100	-	-
4		Cu(OTf) ₂	- ^b	-	-
5		PPh ₃ AuNTf ₂	32	24	44
6		CyJohnPhosAuSbF ₆ .MeCN	21	16	63
7		ItBuAuCl ₂ (NTf ₂)	36	11	43
8		Cu(OTf) ₂	- ^b	-	-
9 ^c		PPh ₃ AuNTf ₂ puis AuCl ₃ (5 mol%)	100	-	-
10 ^c		ItBuAuCl ₂ (NTf ₂) puis AgSbF ₆ (5 mol%)	77	-	23
11 ^c		ItBuAuCl ₂ (NTf ₂) puis AgNTf ₂ (5 mol%)	59	41	-
12 ^c		PPh ₃ AuNTf ₂ puis MsOH (1.2 équiv)	100	-	-
13 ^c		ItBuAuCl ₂ (NTf ₂) puis MsOH (1.2 équiv)	89	-	11

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.1 M]. ^a Proportion entre les différents composés évaluée sur la RMN ¹H du brut réactionnel ; ^b Pas de réaction ; ^c Lorsque **2.1I** est consommé, le second composé est ajouté.

Les premiers essais ont été effectués avec la 8-méthylquinoline *N*-oxyde qui est l'oxydant employé dans le réarrangement oxydatif de Zhang. Avec le catalyseur de Gagosz, ce réarrangement oxydatif a bien lieu, mais la réaction de cyclisation attendue ne se fait pas dans ces conditions et la transformation conduit uniquement et quantitativement à la divinyl cétone **2.3I** (Entrée 1). Nous pouvons supposer un empoisonnement du catalyseur par complexation de la pyridine formée. Afin de minimiser ce possible empoisonnement, un complexe d'or plus encombré a été testé (Entrée 2). Le principal produit de cette réaction est à nouveau la divinyl cétone, mais le sous-produit **2.6** est également formé. Le catalyseur de type NHC d'or(III) qui, par sa robustesse et sa bonne réactivité, avait su régler tous nos problèmes pour la première réaction en cascade, a bien sûr été testé (Entrée 3). S'il est capable de promouvoir la première étape, la réaction de Nazarov n'a cependant pas lieu. Les raisons de cette absence de réactivité restent, pour l'heure, toujours obscures. Par ailleurs, Gagosz a montré que les catalyseurs de cuivre étaient

utilisables pour ce type de processus oxydatif.¹¹⁵ Nous avons donc testé le triflate de cuivre (*Entrée 4*). Malheureusement, la catalyse au cuivre s'est avérée inefficace dans ce réarrangement.

Un autre type d'oxydant a ensuite été testé, la 3,5-dichloropyridine *N*-oxyde, active dans le cas du cuivre. Les mêmes catalyseurs ont été employés. En présence d'or(I) ou (III), dans les trois cas, nous observons des mélanges de produits **2.3I**, **2.4I** et **2.6** (*Entrées 5–7*). Cependant et pour la première fois, la cyclopenténone attendue **2.4I** est effectivement formée par la réaction en cascade, avec toutefois de faibles rendements (11 – 24 %). Curieusement, le composé majoritaire de la réaction devient le composé **2.6**. Dans ces conditions, la réaction de Nazarov ne semble pas favorable, puisque la majeure partie de la divinyl cétone n'a pas été cyclisée après 24 h. Comme précédemment, le cuivre n'est pas actif dans la réaction (*Entrée 8*). Malgré l'observation du produit attendu et donc la mise en place de la réaction en cascade désirée, le produit majoritaire **2.6** est issu d'un processus catalysé à l'or qui ne fait pas intervenir l'oxydant du milieu. Ainsi, il semble que la 3,5-dichloropyridine *N*-oxyde ne soit pas assez active dans nos conditions, ce qui favorise une autre réaction. Nous pouvons donc supposer que le manque de réactivité est attribué à un effet stérique trop important dans le cas de la quinoline (*Entrée 2*), alors que les effets électroniques désactivent l'oxydant chloré (*Entrées 5–8*).

Quelques tests ont alors été effectués en employant la pyridine *N*-oxyde non substituée (non mentionnés dans la Table 8). En effet, avec cet oxydant, les effets stériques et/ou la potentielle désactivation due aux effets électroniques, ne sont pas à craindre. Néanmoins, dans ces cas, seule la divinyl cétone **2.3I** a été formée. L'absence de réactivité observée, associée au caractère fortement hygroscopique de ce composé, ne nous a pas poussés à explorer son utilisation plus en détails.

Finalement, un processus d'addition séquentielle a été envisagé. À la différence de la première réaction en cascade à partir d'alcynyloxiranes, lorsque du catalyseur est ajouté dans le milieu après la première réaction, le second processus de cyclisation ne se met pas en place (*Entrée 9*). Nous avons également tenté de restaurer la réactivité du catalyseur après la première réaction, en ajoutant un sel d'argent au milieu (*Entrées 10–11*). Le but était de faire précipiter du chlorure d'argent, ce qui libère un site de coordination sur le complexe d'or afin de le rendre plus réactif. Malgré cette réactivation, la cyclopenténone **2.4I** n'est pas produite de façon quantitative. En fait, un résultat encourageant a été obtenu avec AgNTf₂, mais la réactivité est modérée malgré un temps de réaction relativement long. De plus, nous ne pouvons exclure que l'argent soit le métal à l'origine de la cyclisation (cf Table 3 *Entrée 11*). Pour finir, de l'acide, en quantité équimolaire par rapport à l'oxydant a été ajouté au milieu lorsque tout le produit de départ a été consommé et la divinyl cétone formée (*Entrées 12–13*). Dans ce cas, nous avons imaginé que la pyridine, à l'origine de l'empoisonnement probable du catalyseur, puisse être protonée par l'acide ajouté

¹¹⁵ Gronnier, C.; Kramer, S.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 828.

et donc ne plus complexer le métal, qui pourrait à nouveau jouer le rôle de catalyseur. Malheureusement, ce dernier cas n'a pas non plus permis à la réaction de Nazarov d'avoir lieu.

2.3.2 Mécanismes réactionnels en présence

Comme nous venons de le voir, deux produits **2.3I** et **2.6**, sont principalement issus de la réaction (Schéma 80).

Comme postulé par l'équipe de Zhang, la divinyl cétone **2.3I** semble issue du processus oxydatif catalysé à l'or. Ainsi, l'oxygène « électrophile » de la pyridine *N*-oxyde peut être transmis au substrat par l'intermédiaire d'une catalyse à l'or, faisant appel aux propriétés carbéniques du cation métallique. Une fois la cétone en place, un jeu d'addition nucléophile de l'ester sur la position fortement activée en α de la cétone, suivie d'une élimination du métal permet la formation de la divinyl cétone **2.3I**. Dans le cas idéal que nous avons cherché à mettre au point, ce composé **2.3I** subirait ensuite la cyclisation de Nazarov, catalysée par le complexe d'or déjà actif sur la première étape. Si les conditions réactionnelles pour la mise en place de ce second processus, afin d'obtenir sélectivement la cyclopenténone **2.4I** n'ont pas pu être déterminées, de premiers résultats encourageants ont toutefois pu être obtenus. Ainsi, dans le meilleur des cas, autour de 40 % du produit désiré ont été formés, grâce à l'adjonction de triflimide d'argent. Son rôle exact dans la transformation reste toutefois à approfondir. En effet, soit celui-ci va libérer un site de coordination sur le complexe d'or afin de restaurer une meilleure réactivité, soit l'argent lui-même est le catalyseur. Et de fait, rappelons que dans le cas de l'étude de la réaction de Nazarov, nous avons pu observer que l'argent est capable d'effectuer la cyclisation (*cf* Table 3, *Entrée 11*). D'autre part, une faible quantité de l'acide HNTf₂ pourrait catalyser la cyclisation. Cette dernière proposition reste cependant moins probable, puisque l'acide méthane sulfonique, MsOH, pourtant utilisé en quantité équimolaire n'a pas permis de promouvoir la réaction. Finalement, nous pouvons postuler que la pyridine formée au cours de la réaction vienne coordonner le complexe métallique et soit à l'origine de la faible réactivité dans la seconde étape. Cependant, si l'explication était si simple, après 5 % de conversion pour la première étape, le catalyseur devrait être complètement empoisonné et toutes autres réactions inhibées.

Le second produit principalement formé au cours de nos essais semble provenir d'une réactivité bien différente. Ainsi et principalement lorsque la dichloropyridine *N*-oxyde est utilisée, une autre réaction a lieu. Celle-ci correspond à ce qui avait été développé par la même équipe quelques années plus tôt.⁹⁶ Il s'agit d'une réaction de migration 1,3 d'ester suivie d'une cyclisation (cette réaction de type Nazarov a été

abordée dans l'introduction, cf Schéma 55). Dans ce cas, l'oxydant n'est pas consommé par le processus, mettant en exergue le manque de réactivité de celui-ci pour la réaction souhaitée.

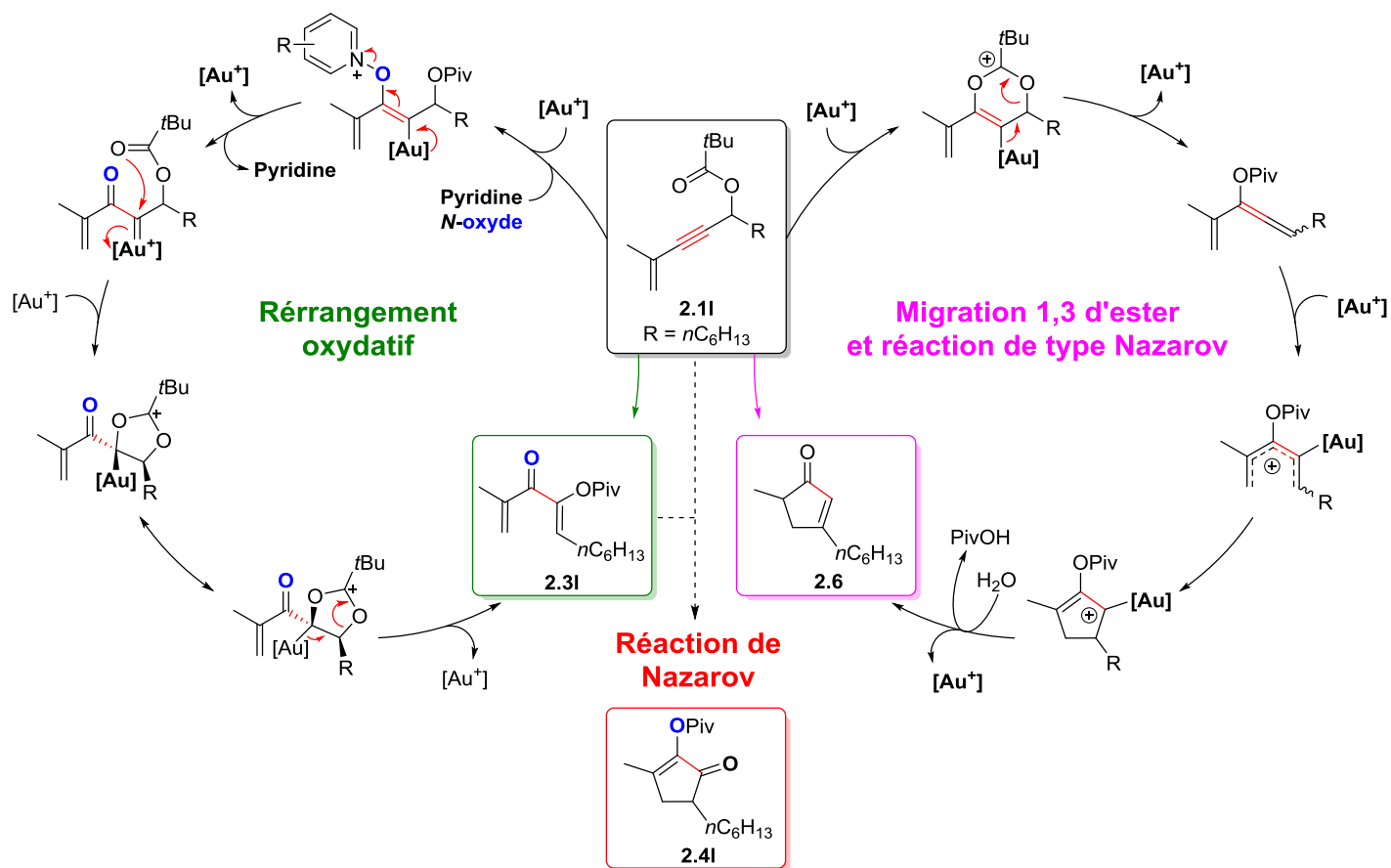


Schéma 80. Mécanismes réactionnels en présence pour le réarrangement catalysé à l'or des acyloxy énynes

Notre recul concernant l'utilisation d'oxydant en chimie de l'or étant relativement faible, il reste pour l'heure délicat de rationaliser les effets de ceux-ci sur l'issue d'une réaction. De ce fait, il est probable que dans notre cas, une optimisation plus poussée du type d'oxydant permette de trouver un système compétitif pour que la réaction ait lieu. D'autre part, nous envisageons d'utiliser un substrat pour lequel R = H. Celui-ci ne devrait pas intégrer le processus de la migration 1,3, la formation de l'allène étant alors peu favorable.¹¹⁶

¹¹⁶ Yang, W.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941.

2.4 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, trois voies de synthèse de cyclopenténones fonctionnalisées ont été étudiées et deux d'entre elles ont été clairement établies (Schéma 81).

Le premier exemple d'une réaction de Nazarov polarisée, catalysée par l'or à partir d'une α -acyloxy divinyl cétone, a été mis au point. Le trichlorure d'or(III) commercial s'est avéré être un catalyseur efficace de cette réaction. De même, le NHC d'or(III) $ItBuAuCl_2(NTf_2)$ a démontré une activité et une sélectivité accrue pour cette cyclisation. Nous avons également remarqué que la plupart des catalyseurs d'or(I) testés ont été efficaces. De plus, ces résultats ont mis en exergue la propension des cations d'or à effectuer une activation de type purement acide de Lewis σ .

Par extension du travail fait sur la cyclisation, nous avons également développé une réaction en cascade qui passe par une complète réorganisation du squelette du produit de départ. Ce processus original a permis l'obtention de cyclopenténones en combinant un réarrangement d'alcynoxiranes et une réaction de Nazarov, grâce à une catalyse multifacette. Par ailleurs, le recours à ce processus réduisant le nombre d'étapes en combinant deux transformations en « un seul pot », nous a permis d'améliorer les rendements globaux de la formation des cyclopenténones.

Pour finir et afin de rendre cette synthèse de cyclopenténones encore plus directe, nous avons également tenté de mettre au point une autre réaction en cascade à partir d'acyloxy ényne, précurseurs des alcynoxiranes. Ce dernier travail, basé sur la combinaison d'un réarrangement oxydatif et d'une réaction de Nazarov n'a malheureusement pas permis d'établir les conditions optimales pour obtenir les cyclopenténones désirées de façon quantitative. Cependant, de premiers résultats encourageants ont été obtenus. La fin de cette étude est actuellement en cours au laboratoire.

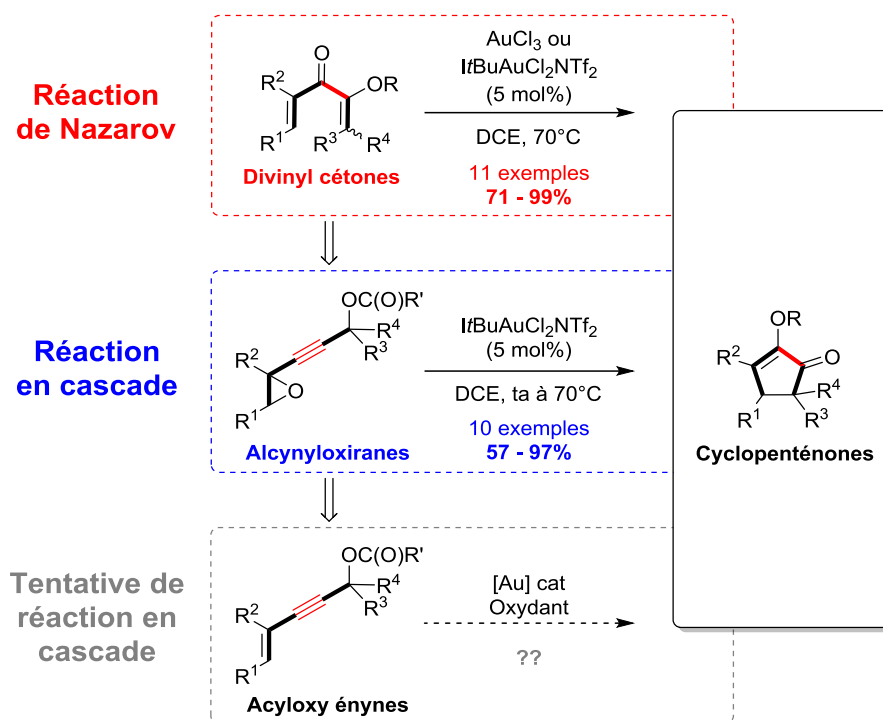


Schéma 81. Synthèses de cyclopenténones par catalyse à l'or

Comme nous avons pu le voir, la réaction de Nazarov conduit à la formation de centres stéréogènes. Cependant, les exemples concernant une version chirale de cette réaction sont relativement restreints. Ainsi, aux vues des bonnes activités des catalyseurs testés sur la cyclisation de Nazarov et du potentiel grandissant de la catalyse à l'or chirale, nous avons, par la suite, souhaité explorer le potentiel des catalyseurs d'or chiraux pour cette réaction.

Chapitre 3. Développement de catalyseurs d'or chiraux

3.1 État de l'art concernant la réaction de Nazarov asymétrique

Comme cela a été évoqué en introduction, les réactions électrocycliques constituent une classe particulière de réactions péricycliques. Woodward et Hoffmann⁷⁶ ont défini la cyclisation de Nazarov comme une sous-classe des réactions électrocycliques pour laquelle 4 électrons π sont en jeu. Comme toujours dans les réactions péricycliques, la symétrie des orbitales joue un rôle primordial et ici, impose une cyclisation de type conrotatoire, les orbitales tournant dans le même sens pour se recouvrir. Toutefois, si la diastéréoisométrie est fixée par cette caractéristique de la réaction, deux directions de cyclisation peuvent être empruntées, soit dans le sens des aiguilles d'une montre « clockwise », ou à l'inverse « counter-clockwise » (Schéma 82). Le contrôle de cette direction de rotation, appelé torquosélectivité, se traduit par la formation d'un énantiomère ou de l'autre.

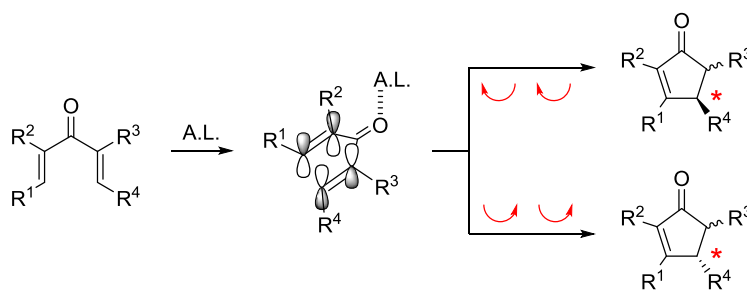


Schéma 82. Conrotatoire « clockwise vs counter-clockwise »

Développer une version asymétrique de cette réaction, revient donc à différencier ces directions, pour ne former qu'un seul énantiomère et si possible qu'un seul diastéréoisomère.

Dans ce domaine, malgré le fait que la réaction de Nazarov ait été étudiée par de nombreux groupes de recherche, les versions asymétriques de celle-ci sont plutôt limitées et les inductions rapportées restent souvent relativement modestes.^{81f,117} D'un autre côté, la catalyse à l'or dans ses variantes asymétriques, connaît de plus en plus de succès.¹¹⁸ Ainsi et suite aux développements présentés dans le Chapitre 2, nous nous sommes rapidement interrogés sur le potentiel de catalyseurs d'or(I) et/ou (III) chiraux pour la cyclisation étudiée.

Chronologiquement, c'est en 2003, alors même que les premiers exemples d'une version substœchiométrique de la réaction de Nazarov ont été publiés, que la première version asymétrique de la

¹¹⁷ (a) Shimada, N.; Stewart, C.; Tius, M. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5851. (b) Thompson, S.; Coyne, A. G.; Knipe, P. C.; Smith, M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4217.

¹¹⁸ (a) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178. (b) Widenhoefer, R. A. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 5382. (c) Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 1319. (d) Sengupta, S.; Shi, X. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609. (e) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4884. (f) Cera, G.; Bandini, M. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 848. (g) Gu, P.; Xu, Q.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 577. (h) Wang, Y.-M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889.

réaction a été rapportée par Trauner (Schéma 38).⁷⁸ Alors que cette publication traite du développement de la cyclisation catalysée à l'aluminium(III) (AlCl_3 , 10 mol%), un exemple mentionne un catalyseur de scandium(III) associé au ligand chiral pyBOX (Schéma 83). Malgré une charge catalytique de 20 mol%, le résultat obtenu est relativement modeste, avec un rendement de 53 % et un excès énantiomérique de 61 %.¹¹⁹

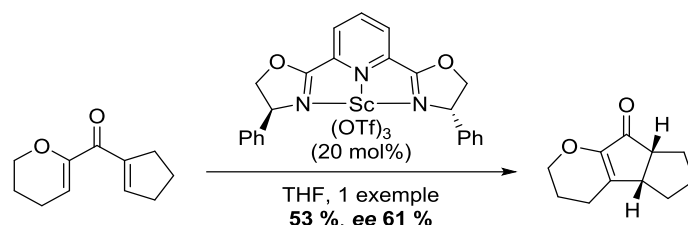


Schéma 83. Première version asymétrique de la réaction de Nazarov, Sc(III)-pyBOX

Suite à cette première étude (Schéma 83), Trauner a continué de développer son système catalytique avec un certain succès (Schéma 84).^{109b} Un complexe indane-pyBOX de scandium(III), permet ainsi de former les cyclopenténones avec de bons rendements (65 – 94 %) et des excès énantiomériques très satisfaisants (72 – 97 %). Il a également noté que lorsque le groupement R est disposé en α de la cétone, l'induction est correcte, alors que s'il est disposé en position β , les excès chutent. En effet, la coordination se faisant par l'oxygène de la cétone (activation σ), les substituants en α de celle-ci, de par leur proximité devraient plus facilement interagir avec le ligand et influencer l'induction asymétrique.

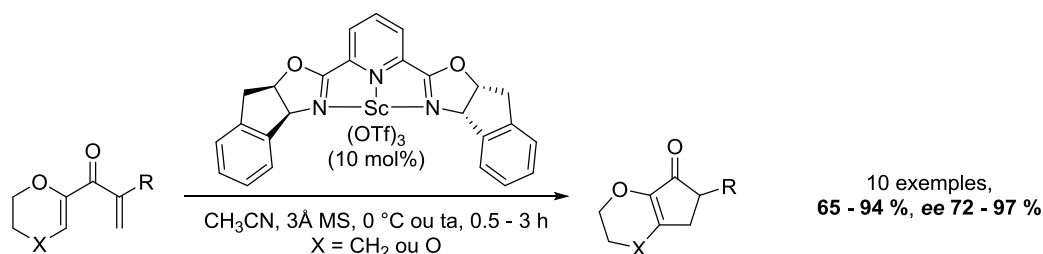


Schéma 84. Catalyse au Sc(III)-pyBOX

Si le groupe de Trauner a effectivement été pionnier pour cette étude, au même moment, Aggarwal a publié des travaux sur le même sujet (Schéma 85).⁷⁹ Cette fois, les complexes utilisés sont du type pyBOX au cuivre(II) formés *in situ*. À nouveau, les résultats sont en moyenne relativement modestes en termes de rendement (17 – 96 %) mais aussi d'induction (1 – 86 %), alors que la charge catalytique de 50 mol% est une limitation de cette réaction. Notons que dans ce cas, les résultats ont été légèrement améliorés en employant une quantité stœchiométrique de catalyseur. Dans le modèle proposé la géométrie est de type pyramide à base carrée,¹²⁰ et la gêne stérique induite par les groupements *iso*-propyle du ligand impose la

¹¹⁹ La configuration absolue du tricycle n'a pas été déterminée.

¹²⁰ Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozłowski, M. C.; Tregay, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686.

direction de cyclisation. La stéréochimie absolue des produits a pu être déterminée par dérivation. Enfin, lorsque l'ester est remplacé par une fonction amide, ce ligand s'est révélé inefficace et un ligand BOX (avec une jonction diméthylméthane à la place de la pyridine) a été utilisé avec un succès mitigé compte tenu des quantités engagées et des résultats obtenus (50 mol%, 3 exemples, 56 %, ee 85 – 87 %).

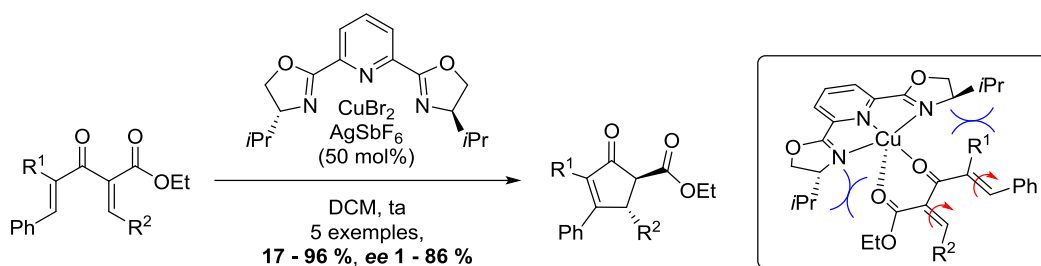


Schéma 85. Catalyse au Cu(II)-pyBOX

Tang a ensuite travaillé sur la cyclisation par catalyse au cuivre(II), en employant un ligand trisoxazoline (Schéma 86).¹²¹ Comparé aux versions du ligand de type pyBOX, l'utilisation d'un troisième substituant encombré a pour but d'introduire une contrainte stérique supplémentaire, même si les calculs DFT n'ont pas permis de définir le rôle exact de ce troisième bras au cours du processus. L'ajout de cet élément se traduit par de bons résultats en termes de rendements (58 – 90 %) et d'excès (92 – 98 %). Toutefois, les temps de réaction sont relativement longs (1 à 4 jours), alors que les substrats employés sont très activés (Schéma 40). En effet la polarisation de la divinyl cétone ici employée est idéale, toutes les positions α étant activées pour faciliter la réaction.

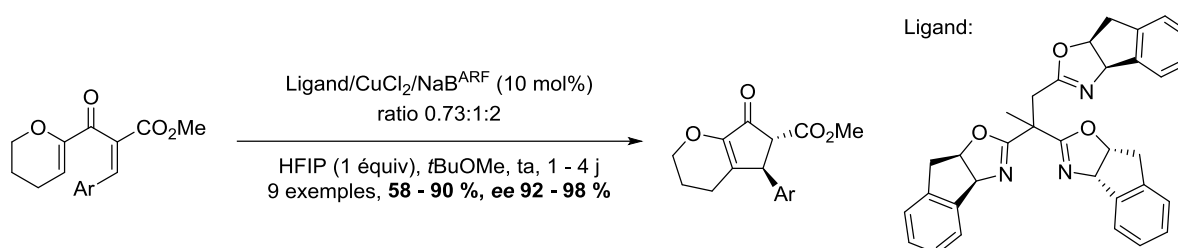


Schéma 86. Catalyse au cuivre(II)-oxazoline tripode

Enfin, en ce qui concerne la catalyse au cuivre(II), le groupe de Rueping a récemment publié des travaux faisant appel à une catalyse au cuivre(II)-pyBOX (Schéma 87).¹²² Et de fait, ils constituent le premier exemple d'induction asymétrique sur des dérivés indoliques. Ceux-ci conduisent à des cyclopenta[*b*]indoles, classe de composés connus pour faire preuve d'activités biologiques intéressantes,¹²³ avec de bons résultats (64 – 93 %, ee 60 – 98 %). Par ailleurs et au-delà du potentiel synthétique de ses

¹²¹ Cao, P.; Deng, C.; Zhou, Y.-Y.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Xie, Z.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4463.

¹²² Raja, S.; Nakajima, M.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2762.

¹²³ J. Bergman, L. Venemalm, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6067.

produits, il est généralement connu que ces divinyl cétones, dont une des doubles liaisons est aromatique, sont relativement difficiles à faire réagir, du à la rupture de l'aromaticité lors de la cyclisation.

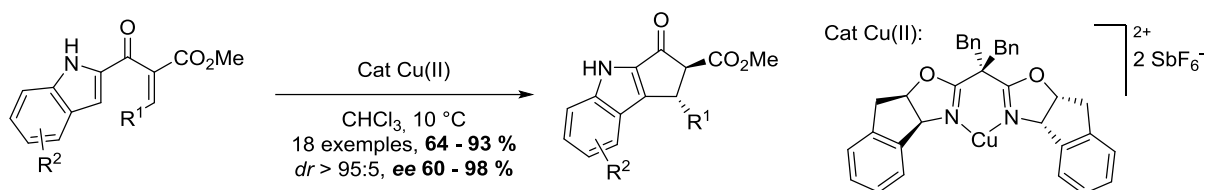


Schéma 87. Catalyse au cuivre(II)-BOX

Itoh et collaborateurs ont mis en avant la possibilité d'effectuer une cyclisation asymétrique, grâce à des catalyseurs de fer(III) et/ou de cobalt(I) associés à un ligand pyBOX (Schéma 88).¹²⁴ Cependant, les résultats obtenus, tant en termes de rendement (13 – 69 %) que d'induction (8 – 93 %), restent très modestes dans la plupart des cas. Par ailleurs, l'issue de la réaction semble très dépendante du substrat et/ou du catalyseur. Cette variante apparaît donc comme étant difficilement généralisable.

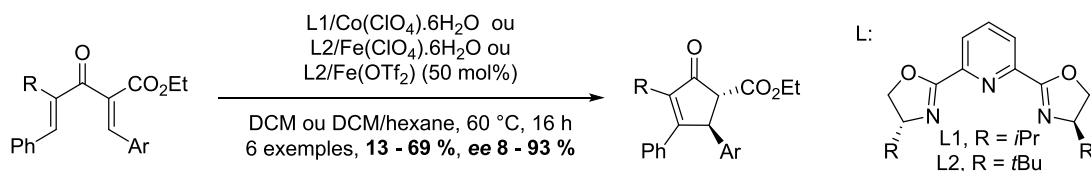


Schéma 88. Catalyse au Fe(II)-pyBOX et/ou au Co(I)-pyBOX

Rawal et son équipe ont également mis au point une réaction de Nazarov catalysée par des complexes salen de chrome(III), avec des alkoxydivinyl cétones qui fonctionne plutôt bien (69 – 90 %, *ee* 80 – 96 %) (Schéma 89).¹⁰⁷ De plus, lorsque l'oxygène de l'alkoxy est remplacé par un CH₂, la réaction reste efficace (55 – 78 %, *ee* 80 – 94 %). Or, nous l'avons vu jusqu'à présent, la cyclisation de Nazarov est quasiment toujours réalisée sur des substrats polarisés. Ce travail constitue donc le premier exemple d'une réaction de Nazarov asymétrique sur des substrats non-activés et est en ce sens tout à fait exceptionnel. Par ailleurs, l'optimisation a montré que ce même ligand associé à des sels de manganèse(III) et aluminium(III), était actif sur la réaction même si les inductions reportées dans es cas sont modeste.

¹²⁴ Kawatsura, M.; Kajita, K.; Hayase, S.; Itoh, T. *Synlett* **2010**, 1243.

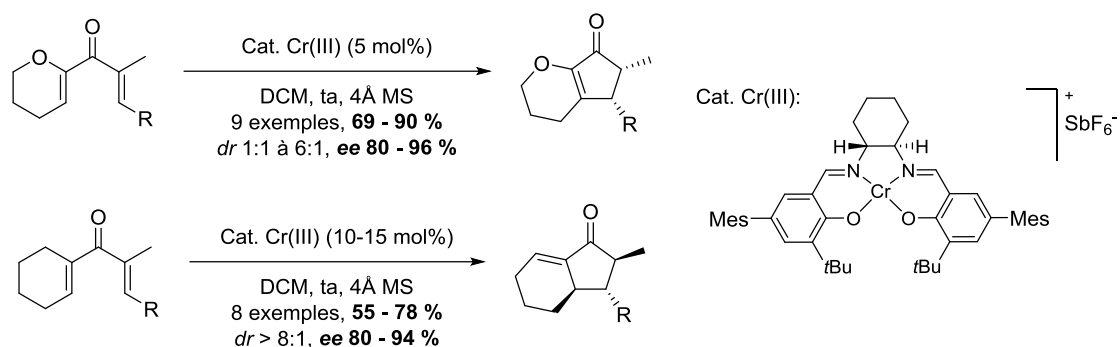


Schéma 89. Catalyse au Cr(III)-salen

Par comparaison, ces mêmes ligands ont été associés au vanadium(IV) par Togni mais aucune induction n'a été relevée (Schéma 90).¹²⁵ Toutefois, ce catalyseur a permis d'isoler les cyclopenténone avec de bons rendements dans la plupart des cas (25 – 93 %). On pourra mettre en avant le fait que les substrats étudiés sont différents de la version précédente catalysée au chrome(III).

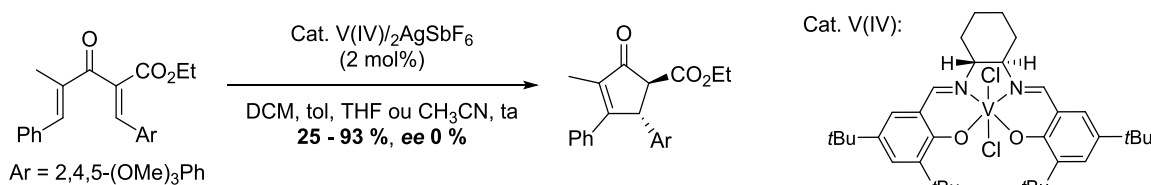
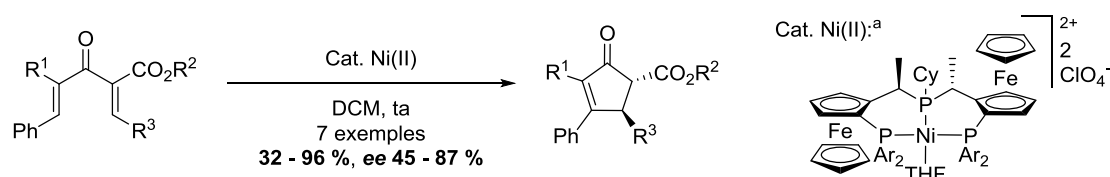


Schéma 90. Catalyse au V(IV)-salen

Togni et collaborateurs ont également développé une réaction de Nazarov asymétrique catalysée au nickel(II), grâce à un ligand tridentate pigiphos (Schéma 91).¹²⁶ Alors que les rendements (45 – 87%) et excès énantiomériques reportés (45 – 87 %) sont globalement satisfaisants, la réaction menée avec 10 mol% de catalyseurs requiert plusieurs jours. Cette limitation a été justifiée par la présence prédominante d'un complexe ligand-métal-substrat inactif en solution (observé par RMN ³¹P).



^a Préformé par mixture du ligand pigiphos avec Ni(H₂O)₆(ClO₄)₂ dans le THF pendant 16h et évaporation du solvant
Ar = 3,5-Me₂Ph

Schéma 91. Catalyse au Ni(II)-pigiphos

¹²⁵ Walz, I.; Bertogg, A.; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 16, 2650.

¹²⁶ Walz, I.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 36, 4315.

Récemment, Tius a montré qu'il était possible d'induire l'asymétrie par le biais de conditions incluant du palladium(0) et un ligand phosphoramidite dérivé du TADDOL (Schéma 92).¹²⁷ Un seul exemple est présenté dans ces travaux initiaux et l'excès énantiomérique est relativement modeste (61 %). Néanmoins, on peut mettre en avant le temps de réaction réduit par rapport aux réactions présentées jusqu'ici. Le mécanisme de cette transformation reste encore à l'étude, le rôle exact et la nature de l'espèce active étant à définir. Par ailleurs, notons que dans ce cas, les deux centres stéréogènes devraient être fixés directement à l'étape de cyclisation, alors que dans les autres cas, le centre stéréogène en α de la cétone est fixé à l'étape de l'équilibre céto-énolique.

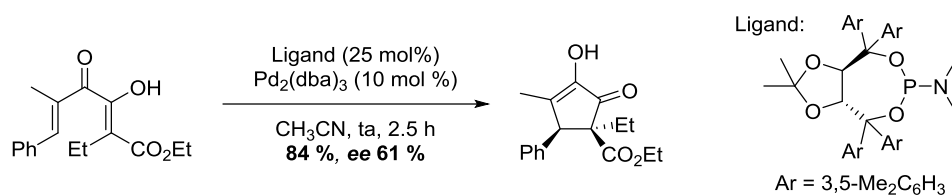


Schéma 92. Catalyse au Pd(0)-phosphoramidite

Par la suite, il a très récemment retravaillé sur ce sujet (Schéma 93).¹²⁸ Une large gamme de ligand a été testée sur la réaction, ce qui a montré que la substitution de la partie amidite du dérivé était un élément clé pour l'induction. En effet, près de 25 ligands diphosphines et 9 dérivés de BINOL monophosphinés ont échoué (max *ee* 32 %). Lorsqu'une 2-pyridine est introduite sur l'azote de la phosphoramidite, les excès sont fortement améliorés, par la présence d'un site de coordination supplémentaire pour le métal. D'après les calculs DFT, le mécanisme proposé débute par une coordination du palladium sur l'oléfine et l'électrocyclisation concomitante à la formation d'une espèce π allyle conduit à deux états de transition (ET) potentiels. La discrimination stérique de ces états, explique la stéréochimie absolue observée. Enfin, si le palladium(0) a été sélectionné comme métal de choix, il propose que le nickel(0) (sous forme de Ni(cod)₂) puisse également faire preuve d'une bonne réactivité sur le composé modèle avec ces ligands. Cette stratégie a d'ailleurs pu être appliquée à la synthèse totale de Rocaglamide.¹²⁹

¹²⁷ N. Shimada, C. Stewart, W. F. Bow, A. Jolit, K. Wong, Z. Zhou, M. A. Tius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5727.

¹²⁸ Kitamura, K.; Shimada, N.; Stewart, C.; Atesin, A. C.; Atesin, T. A.; Tius, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, DOI 10.1002/anie.201500881.

¹²⁹ Z. Zhou, M. A. Tius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI 10.1002/anie.201501374.

Chapitre 3. Développement de catalyseurs d'or chiraux

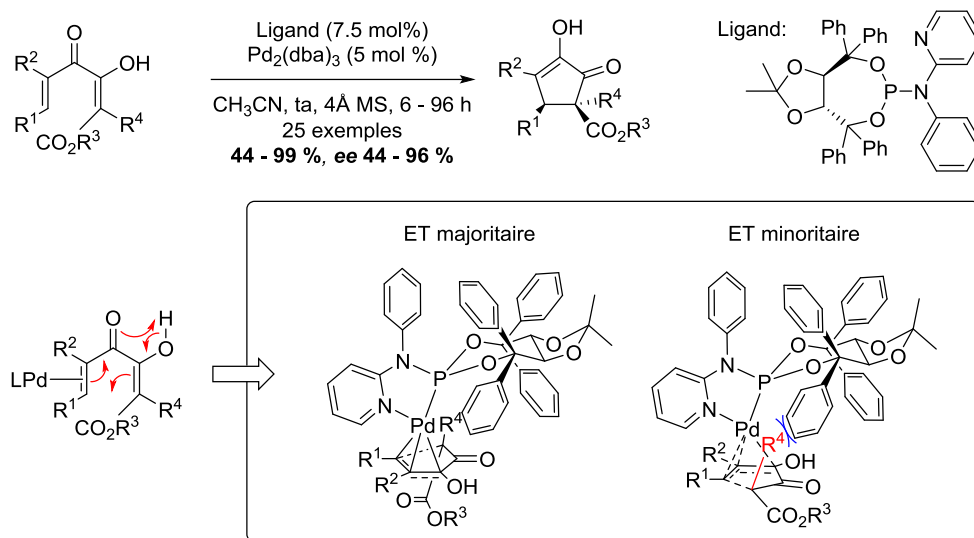


Schéma 93. Extension de la catalyse au Pd(0)-phosphoramidite

Pour résumer, en ce qui concerne une réaction de Nazarov classique catalysée par des métaux de transition, il apparaît que le scandium(III), le cuivre(II), le chrome(III), le cobalt(I), le fer(III), le nickel(II) et le palladium(0) ont pu être appliqués avec plus ou moins de succès à la cyclisation dans sa version asymétrique. Les ligands dérivés d'oxazolines chirales, tels que BOX ou pyBOX et les phosphoramidites, sont les plus efficaces pour cette transformation. Cependant, les rendements et excès reportés restent globalement modestes et/ou substrats dépendants. L'intérêt du développement d'une version chirale de la réaction la plus générale possible est donc particulièrement attractif.

3.2 Vers une version asymétrique de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I)

Le Chapitre 2 a clairement établi les conditions nécessaires pour effectuer une réaction de Nazarov à la fois avec des complexes d'or(I) et d'or(III). Nous avons donc envisagé la possibilité de développer une version énantiosélective de cette transformation. Dans cette optique, nous nous sommes tout d'abord intéressés au degré d'oxydation +1 de ce métal, car ces dernières années, diverses stratégies et complexes d'or(I) chiraux ont été décrits dans la littérature.¹¹⁸ Pour mieux comprendre et comparer, ces exemples sont décrits dans le paragraphe suivant. Ils serviront de point de départ pour nos tentatives de développement d'une version asymétrique de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I).

3.2.1 Catalyse asymétrique à l'or(I)

De façon tout à fait surprenante, malgré « la jeunesse » du développement de la catalyse à l'or cationique, le premier exemple de catalyse asymétrique date de 1986, avant le « gold rush » (Schéma 94).¹³⁰ L'espèce active est formée *in situ* par la complexation d'un ligand de type ferrocenyl à un complexe d'or(I). Si l'état de transition proposé à ce moment-là a depuis été remis en cause,¹³¹ le résultat de l'induction asymétrique est lui bien présent et tout à fait significatif (*ee* 72 – 96 %).

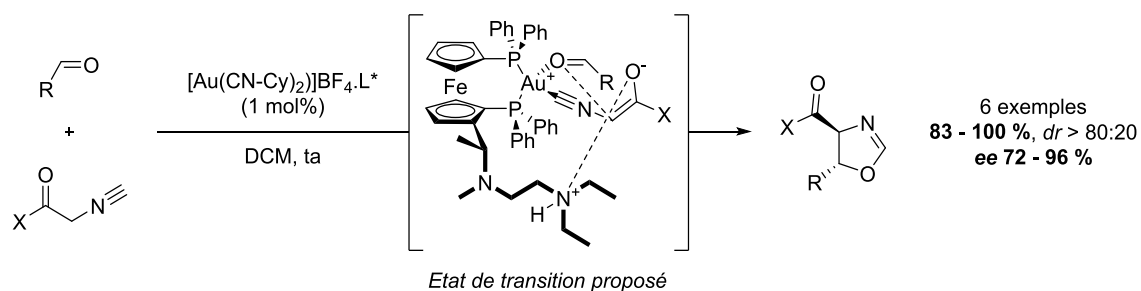


Schéma 94. Première réaction asymétrique catalysée à l'or(I)

Après ce début très prometteur, il faudra attendre plusieurs dizaines d'années pour que d'autres réactions asymétriques apparaissent dans la littérature et que les catalyseurs d'or(I) chiraux se développent. Si ceux-ci ont ensuite rencontré un succès certain même si seul un faible potentiel leur était

¹³⁰ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

¹³¹ La coordination des deux phosphores a pu être démontrée par RMN, mais l'aldéhyde ne semble pas coordonné au cation. (a) Togni, A.; Pastor, S. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649. (b) Sawamura, M.; Ito, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2732.

au départ octroyé. En effet, ces cations or(I) adoptent généralement une géométrie linéaire opposant les deux ligands qui leurs sont associés. De ce fait, si un de ces ligands est le substrat, le ligand porteur de chiralité se retrouve en *trans* de celui-ci et à l'opposé du centre réactif. D'autre part, la rotation possible autour de la liaison Au(I)-ligand* contraint difficilement l'environnement du centre métallique.

3.2.1.1 Bisphosphines atropoisomériques

En 2005, ces limitations ont été outrepassées par le développement des bisphosphines d'or, de formule $(AuX)_2(P-P)$, dans le groupe d'Echavarren.^{12a} Ses catalyseurs ont été appliqués à l'alkoxycyclisation des 1,6-énynes (Schéma 95). L'espèce active générée à partir de (*R*)-Tol-BINAP(AuCl)₂ et d'AgSbF₆ permet d'effectuer cette réaction avec des résultats plutôt variables (52 – 93 %, *ee* 43 – 94 %). Notons que lorsque le ratio or/argent est porté à 1:1, l'induction asymétrique chute (R = H, 30 h, 98 %, *ee* 14 %). Les auteurs postulent donc qu'une espèce active monocationique est plus efficace comme inducteur asymétrique.

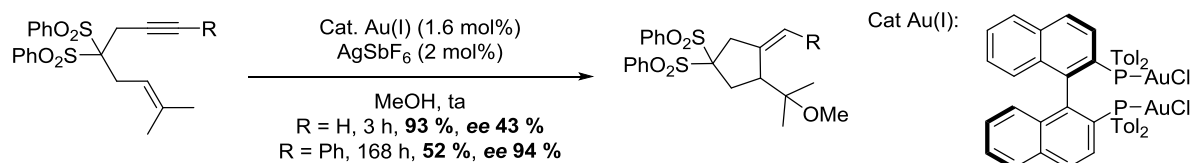


Schéma 95. Alkoxycyclisation d'énynes

Au même moment, le groupe de Toste a exploité ce type de bisphosphines sur la réaction de cyclopropanation des oléfines.¹³² Dans ce cas, les conditions optimales font appel au catalyseur DTBM-SEGPHOS d'or(I) et les résultats sont remarquables en termes de rendements (60 – 85 %), d'induction (60 – 94 %) et d'étendu du champ réactionnel. Dans cette étude, si le dérivé DTBM-SEGPHOS présenté est le plus efficace, les inductions sont fortement dépendantes du solvant, alors que d'autres bisphosphines ont fourni des excès modérés et que le dérivé de DIOP n'a engendré aucun excès.

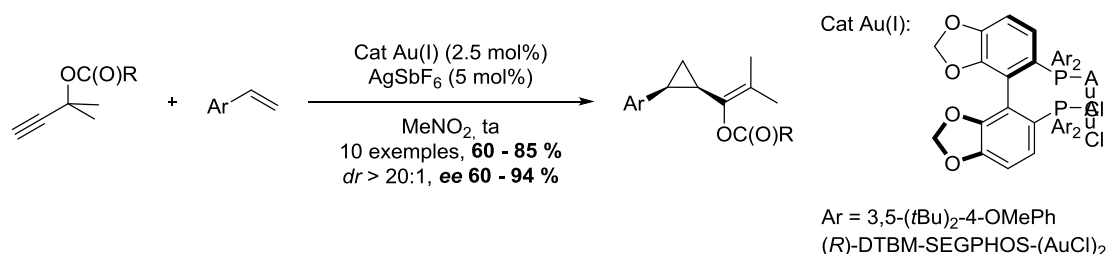


Schéma 96. Cyclopropanation d'oléfines

¹³² Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

Depuis une dizaine d'années, de nombreux travaux ont été réalisés sur les catalyseurs chiraux d'or(I) qui ont alors vu leurs réputations de catalyseur « non-inducteurs de chiralité pour cause de coordination linéaire », être mise à mal. Ainsi, trois stratégies ont été exploitées avec succès.

Les ligands à chiralité axiale correspondent à ceux présentés dans les exemples précédents et sont les plus répandus en chimie de l'or (Schéma 97).

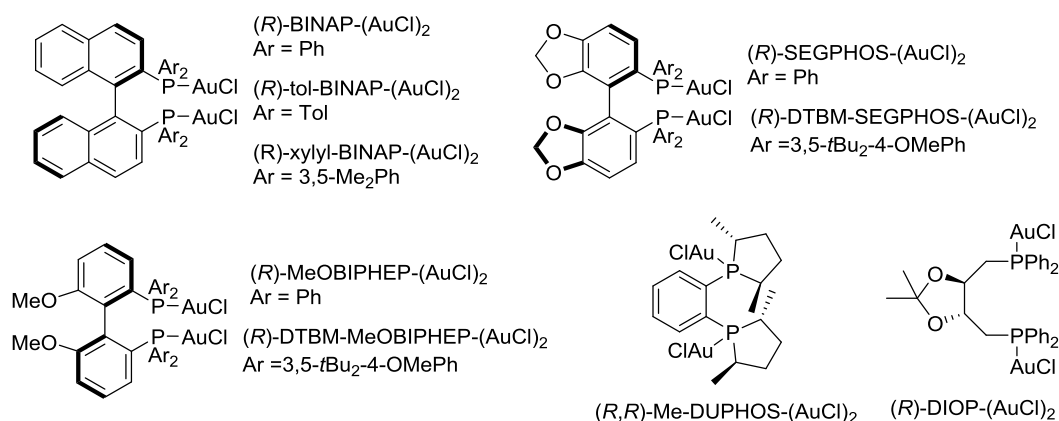


Schéma 97. Complexes diphosphines d'or(I) chiraux répandus

Selon la nature exacte du ligand et de ses substituants et malgré la coordination linéaire du cation, différents types d'interactions sont invoquées pour rationaliser la capacité de ces complexes à induire la chiralité au cours d'une réaction. Gagné suppose ainsi que dans le cas du dérivé xylyl-BINAP-(AuCl)₂, l'interaction entre les noyaux aromatiques (π -stacking) de deux xylyles (portés par deux phosphores différents) observée à l'état solide ($d(\pi-\pi) = 3.7 \text{ \AA}$), est responsable des inductions.¹³³ Celle-ci a pour conséquence de restreindre les degrés de liberté du complexe, pour créer un environnement fixe et chiral autour du métal. Dans le cas du ligand Me-DUPHOS, si le π -stacking intramoléculaire ne peut être invoqué, Corma propose qu'une interaction aurophile rigidifie la structure du catalyseur.¹³⁴ Ceci a ensuite pu être vérifié par Che qui en a obtenu la structure à l'état solide, au sein de laquelle la distance intramoléculaire entre deux atomes d'or est de 2.9 \AA .¹³⁵ Enfin, dans certains cas, comme par exemple avec le ligand DTBM-MeOBIPHEP, une interaction entre les électrons π aromatiques et le cation d'or ($d(\text{Au}-\pi) = 3.3 \text{ \AA}$) est tenue pour responsable de la rigidité d'un complexe et donc de son aptitude à induire la chiralité. Ce type d'interaction avait, par exemple, déjà été évoqué pour expliquer la stabilité particulière des complexes d'or, lorsque le ligand est une phosphine biarylée de Buchwald.^{12a}

¹³³ Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670.

¹³⁴ González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, *27*, 3451.

¹³⁵ Wang, M.-Z.; Zhou, C.-Y.; Guo, Z.; Wong, E. L.-M.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 812.

3.2.1.2 Contres-ions chiraux

En 2007, Toste et collaborateurs ont proposé et validé un nouveau concept.^{136,137} Comme nous l'avons vu, la coordination linéaire de l'or entraîne un éloignement maximal entre le ligand porteur de chiralité et le substrat. Or, l'espèce active est la plupart du temps cationique. Toste a postulé que même si l'anion est décoordonné du métal, il reste dans un entourage proche du fait des interactions électrostatiques (Schéma 98). *In fine*, cet anion sera plus proche du substrat que le ligand. Porteur de chiralité, il pourrait ainsi induire de la chiralité au cours d'une réaction.

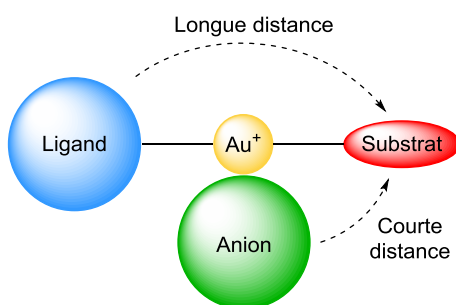


Schéma 98. Stratégie du contre-ion chiral¹³⁸

La première preuve du concept a été apportée avec l'hydroalkoxylation asymétrique d'allènes en utilisant un dérivé phosphaté de BINOL, TRIP (Schéma 99).¹³⁶ Alors que l'excès induit est modeste dans un solvant polaire (acétone, *ee* 37 %), un solvant apolaire (benzène) permet une induction exceptionnelle de 97 % ! Cette influence du solvant est tout à fait rationnelle. En effet, on comprend qu'un solvant apolaire va favoriser la proximité de la paire d'ions (cation métallique/anion chiral) et donc favoriser l'induction.

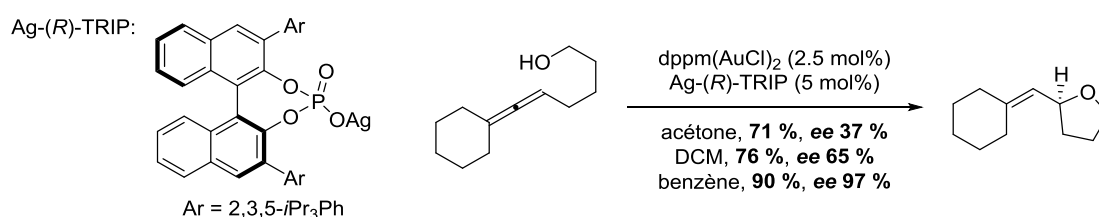


Schéma 99. TRIP en catalyse

Par extension, il est possible d'associer ce contre-ion chiral à un ligand chiral, lorsque ceux-ci ne parviennent pas à une induction satisfaisante de façon indépendante. Cet effet coopératif a pu être exploité pour atteindre des excès énantiomériques de 82 % dans la réaction d'hydrocarboxylation (Schéma 100).¹³⁶ Dans ces cas, l'effet match/mismatch est à considérer.

¹³⁶ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496.

¹³⁷ R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603.

¹³⁸ Schéma reproduit à partir de Hashmi, A. S. K. *Nature* **2007**, *449*, 292.

Chapitre 3. Développement de catalyseurs d'or chiraux

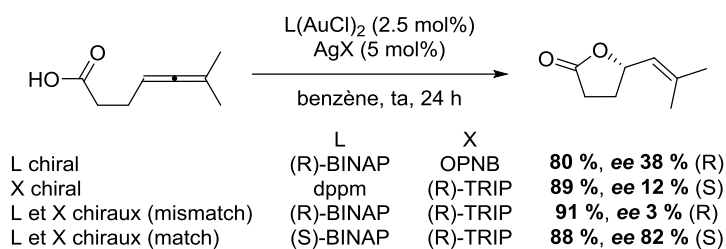


Schéma 100. Association ligand chiral et contre anion chiral

Dans l'idée de rendre cette paire d'ions toujours plus intime, Lipshutz a travaillé sur la réaction de carboxycyclisation dans l'eau, en présence d'un surfactant (TPGS-750-M).¹³⁹ Tous les éléments organiques se retrouvent donc à proximité dans la micelle, ce qui permet d'effectuer la réaction avec de très bons rendements et inductions. L'attrait principal de ce développement réside dans le potentiel de recyclage du système, puisque les auteurs ont effectué six fois la réaction de façon successive, sans déclin d'activité ou de sélectivité.

3.2.1.3 Ligands monodentates

Si Echavarren avait tenté d'utiliser un ligand phosphoramidite, dérivé de BINOL et de diisopropylamine, sur la réaction d'alkoxycyclisation d'ényne dès 2005 (Schéma 95), seul 2 % d'excès énantiomérique avait été obtenu.^{12a} Les groupes de Fürstner,¹⁴⁰ Mascareñas¹⁴¹ et Toste¹⁴² ont ensuite réussi à faire évoluer ces ligands chiraux. Pour cela, si le motif dérivé de BINOL a été conservé, une substitution supplémentaire a été apportée par des aromatiques. Par ailleurs, la partie amidite du ligand a elle aussi été modifiée par l'introduction d'une amine chirale (amine de Whitesell) portant des substituants aromatiques. Ces éléments aromatiques peuvent alors venir former une poche chirale autour du métal. L'utilisation des dérivés de TADDOL s'est avérée une alternative intéressante aux aryles précédents, car le précurseur commercial est relativement plus accessible.

¹³⁹ Handa, S.; Lippincott, D. J.; Aue, D. H.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658.

¹⁴⁰ (a) Teller, H.; Flügge, S.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949. (b) Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331.

¹⁴¹ Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020.

¹⁴² González, A. Z.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200.

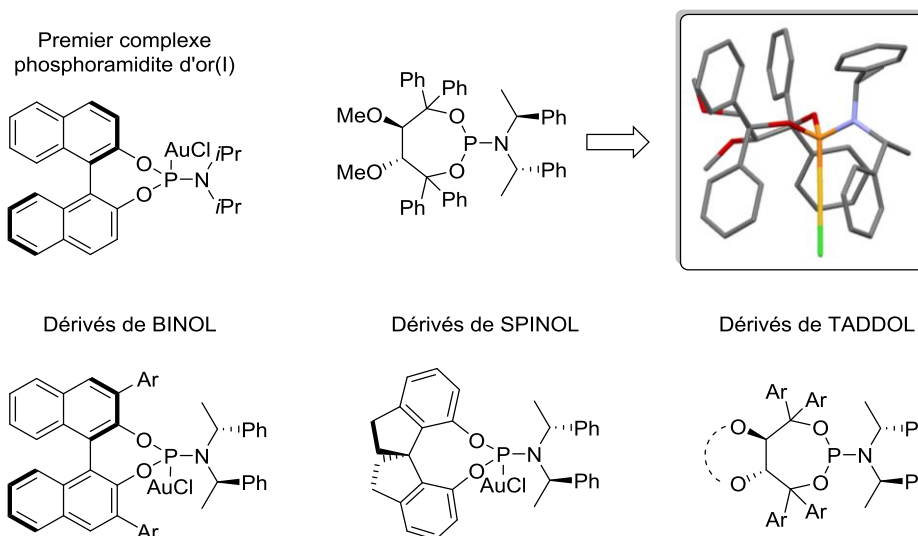


Schéma 101. Complexes phosphoramidite d'or(I) répandus

Plus récemment, ces stratégies de stabilisation des édifices via des interactions (Au- π) et/ou (π - π), afin de rigidifier les structures des composés et donc d'envisager un meilleur contrôle de la chiralité, ont été étendues aux dérivés de NHC (Schéma 102).^{118g,143} Ces catalyseurs émergent doucement, mais il y a fort à parier que ce domaine de la recherche va rapidement évoluer.

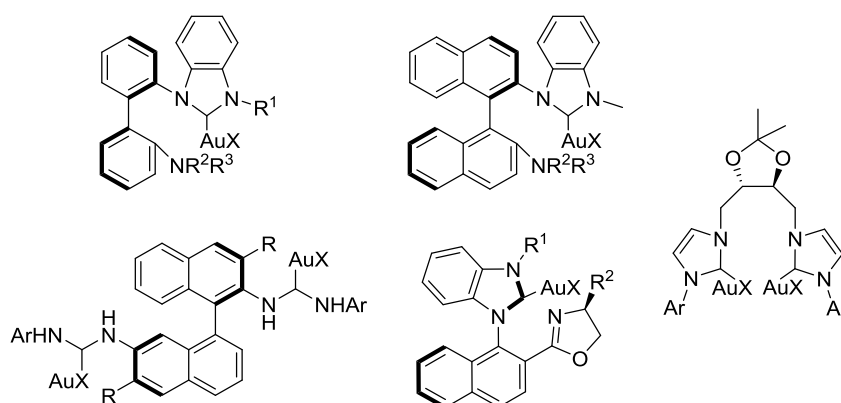


Schéma 102. Complexes NHC d'or(I) chiraux émergents

3.2.2 Résultats et discussion

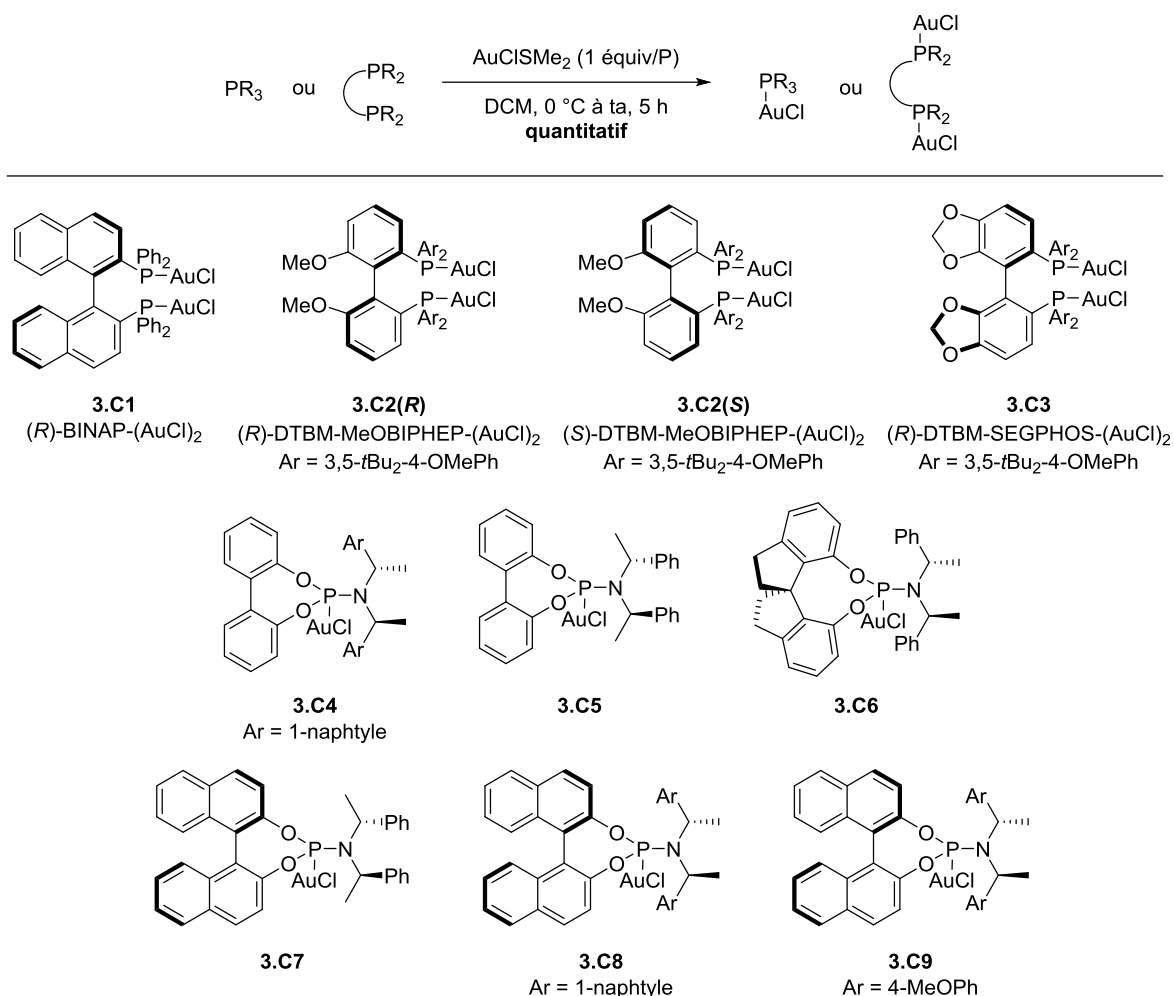
Notre objectif premier était de mettre au point une version asymétrique de la réaction de Nazarov. Compte tenu de ce que nous venons de voir, plusieurs approches s'offraient à nous, *via* des ligands chiraux.

¹⁴³ Wang, F.; Li, S.; Qu, M.; Zhao, M.-X.; Liu, L.-J.; Shi, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 726.

Différents types de complexes d'or(I) chiraux ont donc été synthétisés (bisphosphines et phosphoramidites). La stratégie du contre-ion chiral n'a pas été employée pour notre étude car ces contre-ions dérivés de TRIP, dans leur version acide phosphorique, sont capables d'effectuer eux-mêmes la cyclisation en question.^{110a}

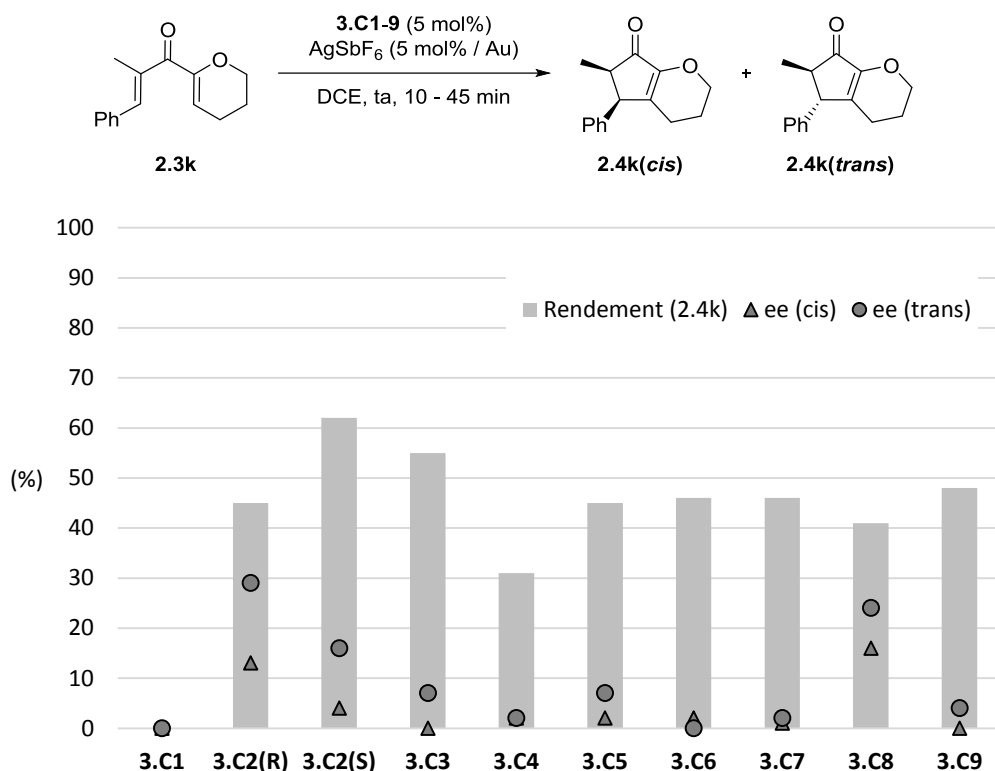
3.2.2.1 Synthèse de catalyseurs phosphines d'or(I) chiraux

La synthèse des complexes a été réalisée d'après la procédure de Parish, par échange de ligand (Table 9).²³ Nous avons choisi de synthétiser des composés à partir de ligands commerciaux simples (biarylphosphines) et de ligands de type phosphoramidite, qui ont été fournis par le laboratoire d'Alexandre Alexakis. Dans tous les cas, les composés désirés ont été obtenus avec des rendements quantitatifs par cette réaction d'échange de ligand.

Table 9. Synthèse des précatalyseurs chiraux d'or(I)


3.2.2.2 Application des catalyseurs phosphines d'or(I) chiraux à la réaction de Nazarov

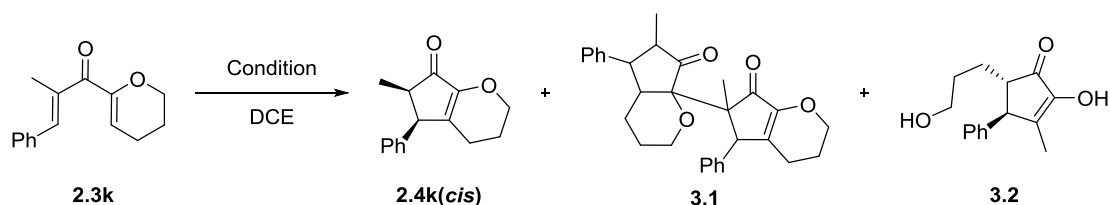
Les catalyseurs chiraux d'or(I) ainsi préparés (Table 9) ont ensuite été testés sur la réaction de Nazarov à partir du dérivé alkoxy **2.4k** (Table 10). Les conditions réactionnelles employées sont celles que nous avons établies précédemment. Ainsi, la réaction en faveur du composé *cis* est effectuée en présence de 5 mol% de catalyseur dans le dichloroéthane à température ambiante. Dans tous les cas, la diastéréosélectivité observée est de l'ordre de 3:1.

Table 10. Réaction de Nazarov catalysée par des complexes chiraux d'or(I)


Réaction effectuée sous argon à [0.25 M] jusqu'à conversion complète, ratio *cis/trans* \approx 3:1 déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel; rendement déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel avec du *p*Cl-*o*NO₂anisole comme standard interne (non déterminé pour 3.C1) ; *ee* déterminé par HPLC sur le brut réactionnel.

Dans la plupart des cas, les excès énantiomériques observés sont inférieurs à 20 %. Notons tout de même que les complexes **3.C2(R)** et **3.C8** ont permis d'atteindre environ 25 % d'induction sur le composé majoritaire **2.4k(cis)**. Par manque de temps, les optimisations des conditions réactionnelles n'ont pas été effectuées. Toutefois, nous pouvons penser que les résultats pourraient être améliorés par la variation des ligands, en jouant sur la polarité des solvants et/ou aussi en évaluant l'impact du nombre d'équivalents et la nature du sel d'argent. Cependant et malgré les débuts d'induction observés, un problème majeur est ressorti de ces essais ... En effet, si l'on se penche sur le rendement de ces réactions catalysées à l'or(I), il est généralement autour de 50 % alors que toutes les conversions sont complètes et qu'à l'or(III) le rendement était quantitatif.

Le produit « secondaire » **3.1** a ainsi pu être isolé en quantité non négligeable lors de nos différents essais. Si, malgré nos efforts, aucune structure cristalline du composé n'a été obtenue, les analyses RMN nous ont permis de proposer une structure dimérique pour ce composé **3.1**. Nous avons ensuite conduit quelques essais supplémentaires, afin de tenter d'inhiber le processus de dimérisation conduisant visiblement à ce produit (Table 11).

Table 11. Inhiber les réactions secondaires à l'or(I)

Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Température	Temps	Rendement		
				2.4k (%) (<i>dr</i>)	3.1 (%)	3.2 (%)
1	AuCl ₃ ^a	ta	5 min	99 (9:1)	-	-
2	3.C2(R) /2AgSbF ₆	ta	10 min	45 (4:1)	55	-
3	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	ta	15 min	44 (3:1)	52	-
4	"	70 °C	5 min	50 (3:1)	30	-
5	"	0 °C	30 min	70 (3:1)	-	30
6	"	-20 °C	3 h	43 (1:0)	-	66
7	" ^b	ta	45 min	64 (3:1)	26	-

Réaction effectuée sous argon à [0.25 M] jusqu'à conversion complète, *dr* **2.4k**(*cis/trans*) déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel; rendements déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel avec du *p*Cl-*o*NO₂anisole comme standard interne. ^a [0.5 M] ; ^b [0.025 M].

Rappelons que dans la version établie faisant appel à l'or(III), le produit désiré **2.4k** a été isolé avec un rendement quantitatif (*Entrée 1*)! A l'inverse, lorsque le complexe chiral d'or(I) a été employé, alors que le rendement en cyclopenténone **2.4k** est de 45 %, le produit secondaire **3.1** a été formé à hauteur de 55 % (*Entrée 2*). Dans les mêmes conditions, le catalyseur PPh₃AuSbF₆ fournit des résultats similaires à la version chirale (*Entrée 3 vs 2*).

Afin de diminuer le processus de dimérisation, l'influence de la température sur cette réaction a été évaluée. À 70 °C la réaction procède de la même façon qu'à température ambiante (*Entrée 4 vs 3*). À 0 °C comme à -20 °C (*Entrées 5 – 6*), le produit désiré **2.4k** est formé avec une conversion complète et de modestes rendements ont à nouveau été obtenus (45 et 70 %), mais le processus de dimérisation est complètement inhibé. Cette fois, un autre produit non désiré a été formé au cours de ces réactions, il s'agit du composé **3.2**, une cyclopenténone ouverte (30 et 66 %). Nous avons aussi tenté d'inhiber la dimérisation en abaissant la concentration du milieu (dilution par 10), tout en restant à température ambiante afin de ne pas former le produit ouvert **3.2** (*Entrée 7 vs 3*). Cet essai a permis d'améliorer la situation, mais sans supprimer complètement la formation de **3.1**.

En ce qui concerne les deux sous-produits **3.1** et **3.2** formés durant nos divers essais, deux mécanismes peuvent être proposés (Schéma 103). Dans le cas de la dimérisation, il est probable qu'après la première étape de cyclisation de Nazarov souhaitée, l'énoolate généré joue le rôle de nucléophile pour

initier une seconde cyclisation. L'élimination d'un proton suivi d'un équilibre céto-énolique expliquerait la formation du composé **3.1**. Pour la cyclopenténone ouverte **3.2**, nous supposons que de l'eau résiduelle du milieu joue le rôle de nucléophile après que la cyclisation de Nazarov ait eu lieu. Cette attaque nucléophile pourrait expliquer l'ouverture du cycle par une réaction classique de type S_N2 . Notons que si le composé dimérisé **3.1** n'a jamais été observé dans la littérature, la réaction d'ouverture par de l'eau conduisant au composé **3.2** a déjà été citée par Tius (Schéma 49).⁸⁰

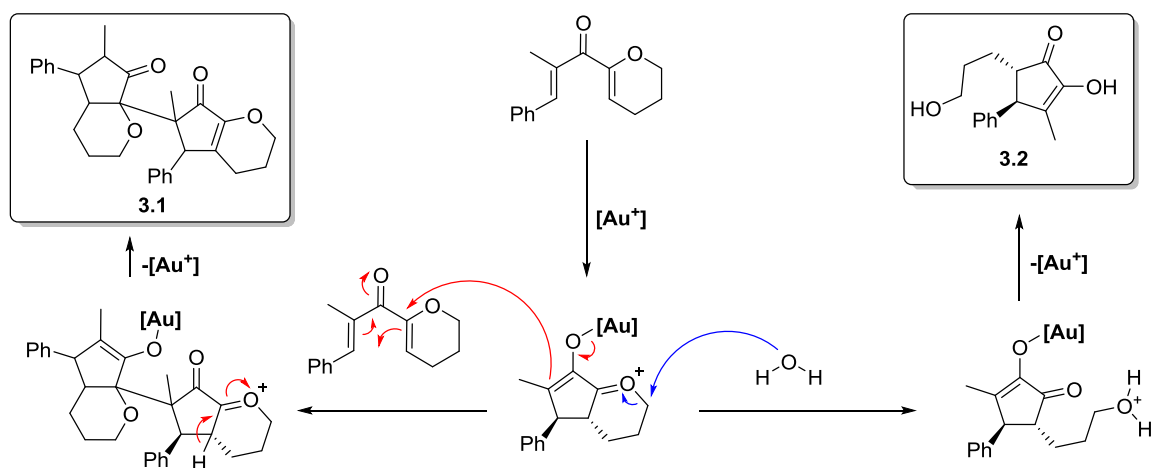


Schéma 103. Mécanismes proposés pour la formation des sous-produits

Ces tentatives d'induction de chiralité sur la réaction de Nazarov catalysée à l'or(I) ne se sont pas avérées fructueuses, une faible induction et des rendements modestes à bas ayant été observés. Ainsi, alors que l'or(III) peut promouvoir cette réaction de façon quantitative, l'or(I) s'est montré bien moins efficace. Dans tous les cas, la réaction débute bien par la cyclisation de Nazarov désirée, toutefois des réactions parasites entrent ensuite en jeu, diminuant le rendement. Nous avons rationalisé cette différence de réactivité par l'aptitude des catalyseurs à effectuer la réaction, en fonction de leurs degrés d'oxydation, ce qui met en exergue une certaine dichotomie de ces espèces. Ainsi, il semble que l'or(III) soit très efficace sur la réaction, ne laissant pas la place à d'autres processus. À l'inverse, avec de l'or(I), les temps de réaction sont prolongés, une activation moins rapide et moins efficace permet alors au composé intermédiaire énolate de subir et/ou de conduire à d'autres réactions. À la vue de ces résultats, il nous est donc apparu primordial de retourner aux catalyseurs d'or(III), afin d'obtenir de meilleurs rendements et d'améliorer les sélectivités.

3.3 Vers une version asymétrique de la réaction de Nazarov catalysée à l'or(III)

Recourir à des complexes d'or(III) chiraux semblait la solution pour notre objectif de réaction de Nazarov asymétrique. Cependant, nous nous sommes rapidement aperçus qu'à la différence de leurs homologues à l'or(I), ceux-ci étaient très rares dans la littérature. De ce fait, il nous est apparu nécessaire de revoir nos objectifs et de mettre tout d'abord au point nos propres catalyseurs chiraux d'or(III).

3.3.1 État de l'art concernant les catalyseurs d'or(III) chiraux

Alors qu'historiquement les sels d'or(III) ont été les premiers à être utilisés en catalyse (cf Chapitre 1), leur développement ultérieur a été bien moins impressionnant que pour les composés d'or(I).^{33,117} Une faible stabilité leur étant octroyée, il existe, à l'heure actuelle, peu de complexes chiraux d'or(III) dans la littérature et leurs applications sont encore plus limitées.

Les premiers complexes chiraux d'or(III) ont été rapportés conjointement par l'équipe de Corma en 2005 (Schéma 104).¹⁴⁴ Basés sur des ligands dérivés de base de Schiff, ils ont été synthétisés par l'intermédiaire de H₂AuCl₄. Ils ont été testés dans des réactions d'homocouplage, mais aucun centre stéréogène n'est formé durant la réaction. Des réactions d'hydrosilylation ont également été effectuées mais les excès énantiomériques sont restés inférieurs à 25 %. Par la suite, un composé basé sur une pince de type ONN, a été obtenu par réaction du ligand libre avec KAuCl₄ et de la potasse.¹⁴⁵ Cette espèce a été testée sur la réaction d'hydrogénation de benzylidènesuccinate de diéthyle. La conversion s'est avérée quasiment totale après 7 h et a atteint 80 % d'excès énantiomérique. Ce type de composé a également été étudié avec une pince où l'alcoolate est remplacé par un NHC, obtenu par transmetallation du carbène d'argent.¹⁴⁶ Le composé testé sur la même réaction d'hydrogénation fait preuve d'activité comparable (*ee* 70 et 90 %).

¹⁴⁴ (a) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 15, 1990. (b) Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7820.

¹⁴⁵ Debono, N.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2470.

¹⁴⁶ Boronat, M.; Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2010**, 29, 134.

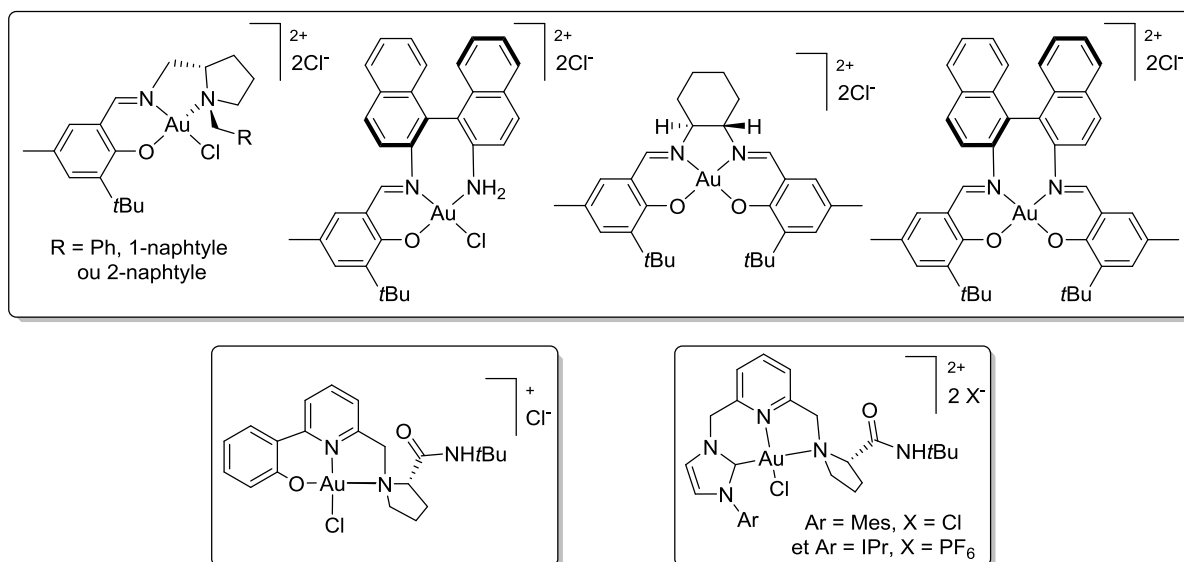


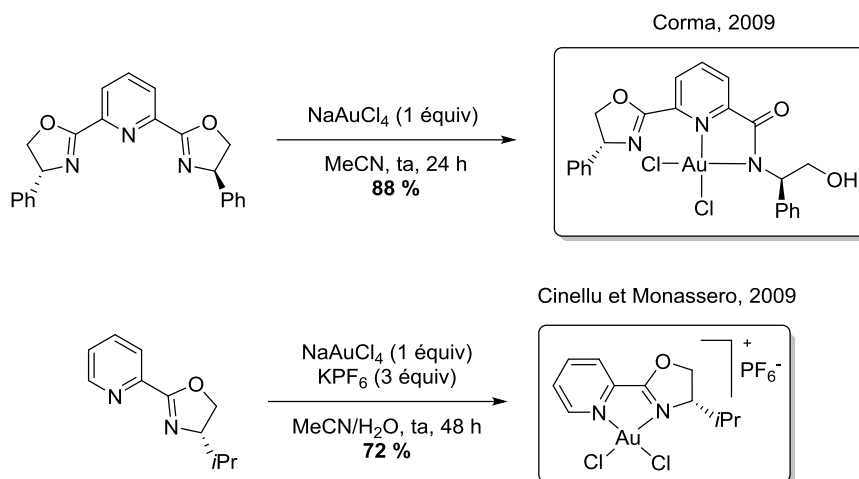
Schéma 104. Pinces d'or(III)

Corma s'est aussi intéressé aux complexes d'or coordonnés par un dérivé de type pyBOX (Schéma 105).¹⁴⁷ La réaction de complexation entre NaAuCl₄ et le ligand a conduit à un composé dans lequel la pyridine et un atome d'azote d'amide, provenant d'une ouverture de l'oxazoline, sont complexés au métal, alors que le second bras chiral est intact (structure proposée). Ce complexe a ensuite été employé dans une réaction d'époxydation d'oléfines, avec NaOCl comme oxydant et O₂. Sur cinq exemples, une chimiosélectivité maximale de 60 % est observée alors que l'induction asymétrique plafonne à 45 %.

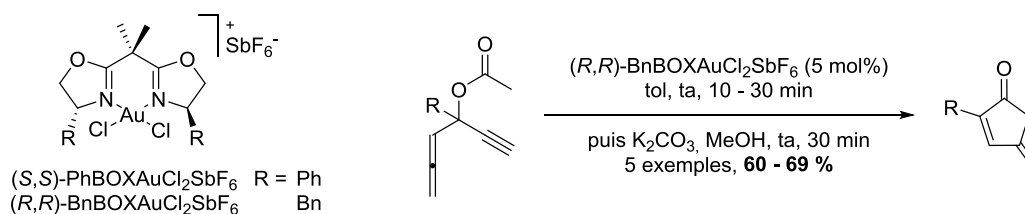
Avec un ligand ne portant qu'une seule oxazoline, le complexe attendu a été obtenu par Cinellu dans des conditions réactionnelles similaires.¹⁴⁸ Si aucune application n'est proposée dans cette publication, il a été démontré que le motif oxazoline pouvait être ouvert en milieu alcalin.

¹⁴⁷ Corma, A.; Domínguez, I.; Doménech, A.; Fornés, V.; Gómez-García, C. J.; Ródenas, T.; Sabater, M. *J. Catal.* **2009**, *265*, 238.

¹⁴⁸ Cinellu, M. A.; Maiore, L.; Minghetti, G.; Cocco, F.; Stoccoro, S.; Zucca, A.; Manassero, M.; Manassero, C. *Organometallics* **2009**, *28*, 7015.


Schéma 105. Dérivés de BOX-Au(III)

Les réactions testées avec les complexes chiraux d'or(III) présentés jusqu'alors concernent d'autres thématiques que celle de la chimie de l'or comme acide de Lewis telle que nous l'exploitons. Il existe toutefois deux exemples de composés qui ont été appliqués à des réactions plus proches du type de réactivité qui nous intéresse. Ainsi, Akita a publié en 2008 des composés BOX d'or(III) (Schéma 106).¹⁴⁹ Ils ont été appliqués à la réaction de cycloisomérisation d'acétates propargyliques et alléniques. De modestes rendements ont été rapportés, alors qu'aucun centre stéréogène n'est formé au cours de la réaction, ce qui empêche de juger du potentiel de ces catalyseurs à induire de l'asymétrie. Si les auteurs disposent d'une structure à l'état solide du composé BnBOX-Au(III)-Cl₂X, on peut regretter l'absence de procédure expérimentale pour sa préparation.


Schéma 106. BOX-Au(III)Cl₂ et réaction de cycloisomérisation

Un ligand BOX similaire a été synthétisé et testé dans le groupe de Toste sur une réaction de cyclopropanation intermoléculaire (Schéma 107).¹⁵⁰ Malgré une réactivité acceptable (74 %), aucun excès énantiomérique n'a été généré.

¹⁴⁹ Kato, K.; Kobayashi, T.; Fujinami, T.; Motodate, S.; Kusakabe, T.; Mochida, T.; Akita, H. *Synlett* **2008**, 7, 1081.

¹⁵⁰ Thèse de doctorat de D. J. Gorin, Université de Berkeley, *Stabilized Cationic Reaction Intermediates in Homogeneous Gold Catalysis*, **2008**.

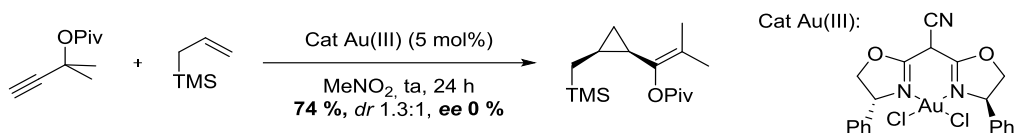


Schéma 107. BOX-Au(III)Cl₂ et réaction de cyclopropanation

Michelet a étudié la réaction d'alkoxycyclisation en présence de trichlorure d'or(III) (10 mol%), d'AgSbF₆ (30 mol%) et du ligand chiral (*R*)-DTBM-MeOBIPHEP (5 mol%).¹⁵¹ Les rendements obtenus sont relativement bons (56 – 99 %) et les excès modestes à corrects (24 – 78 %). Des études plus approfondies sur la nature de l'espèce active ont toutefois montré que le processus est en fait catalysé par de l'or(I), résultant d'un processus d'oxydoréduction avec la phosphine dont une partie est oxydée tandis que l'or(III) est réduit.

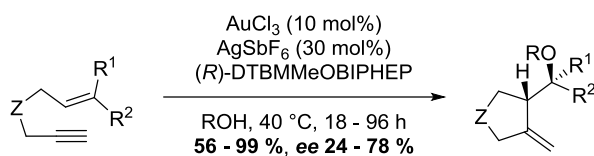


Schéma 108. Alkoxycyclisation, Au(III) vs Au(I)

3.3.2 Choix du ligand

À ce stade, les différents travaux de la littérature ont guidé nos choix quant au type de catalyseurs que nous souhaitons mettre au point.

Les précédents pour la réaction de Nazarov asymétrique, ont montré que les ligands de type BOX ou pyBOX avaient un potentiel intéressant. Par ailleurs, quelques exemples de catalyseurs d'or(III) chiraux sont également basés sur ce type de dérivés. Toutefois, au vue de leur rareté et de leurs applications restreintes, il semble que ceux-ci soient difficiles à synthétiser, caractériser, manipuler et/ou à conserver. D'autre part, nous avons pu voir que lorsqu'un ligand pyridine est coordonné sur le catalyseur, les résultats obtenus pour la réaction de Nazarov traitée au chapitre précédent étaient relativement modestes (Table 4, *Entrée 2*, page 59). Concernant ces ligands, nous avons donc choisi de conserver la partie oxazoline chirale, ces derniers étant facilement accessibles à partir d'acides aminés.

¹⁵¹ Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Towards J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 538.

Il nous fallait ensuite trouver un second ligand en association avec l'oxazoline, assez robuste pour permettre au catalyseur d'être suffisamment stable. Deux possibilités principales, les phosphines et/ou les NHC, semblaient s'offrir à nous (Schéma 109). Les oxazolinylphosphines développées par Pfaltz auraient pu être un bon choix. Cependant, nos travaux en collaboration avec l'équipe de De Frémont et Braunstein ne nous ont pas poussés dans cette voie.¹⁵² En effet, il a été démontré que les complexes trihalogénés triphénylphosphines d'or(III), substitués par un ligand azoté pyridine, ne pouvaient être obtenus par des voies classiques d'échange de ligand ou d'oxydation. Leurs synthèses, qu'elles s'effectuent par un échange de ligand sur Au(III) ou par oxydation directe de Au(I)-pyridine, conduisent à des mélanges de produits difficilement identifiables. Ils justifient cela par le fait que le complexe cationique pyridine-phosphine d'or(III), nécessite un ligand plus donneur que PPh₃ pour être thermodynamiquement stable. À l'inverse, leur travail démontre que ces mêmes voies sont utilisables pour synthétiser des complexes NHC d'or(III) substitués par un azote, qui font preuve d'une bonne stabilité. Au final, nous avons donc souhaité mettre en place un ligand de type NHC-oxazoline autour de notre métal, ce qui devrait être un bon compromis en termes de stabilité et de potentiel d'induction. En effet, en coordinant à la fois le NHC et l'azote de l'oxazoline au métal, le catalyseur devrait conserver une bonne stabilité, alors que le centre chiral se retrouverait assez proche du métal pour induire la chiralité. Pour ce faire, nous nous sommes concentrés sur les ligands mis au point par Herrmann dans les années 90.¹⁵³ Associés à d'autres métaux, les complexes ainsi formés ont déjà pu démontrer leur efficacité pour induire l'asymétrie.¹⁵⁴

¹⁵² Orbisaglia, S.; Jacques, B.; Braunstein, P.; Hueber, D.; Pale, P.; Blanc, A.; de Frémont, P. *Organometallics* **2013**, *32*, 4153.

¹⁵³ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2162.

¹⁵⁴ (a) Perry, M. C.; Burgess, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 951. (b) César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619. (c) Gade, L. H.; Bellemin-Laponnaz, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718. (d) Wang, F.; Liu, L.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804.

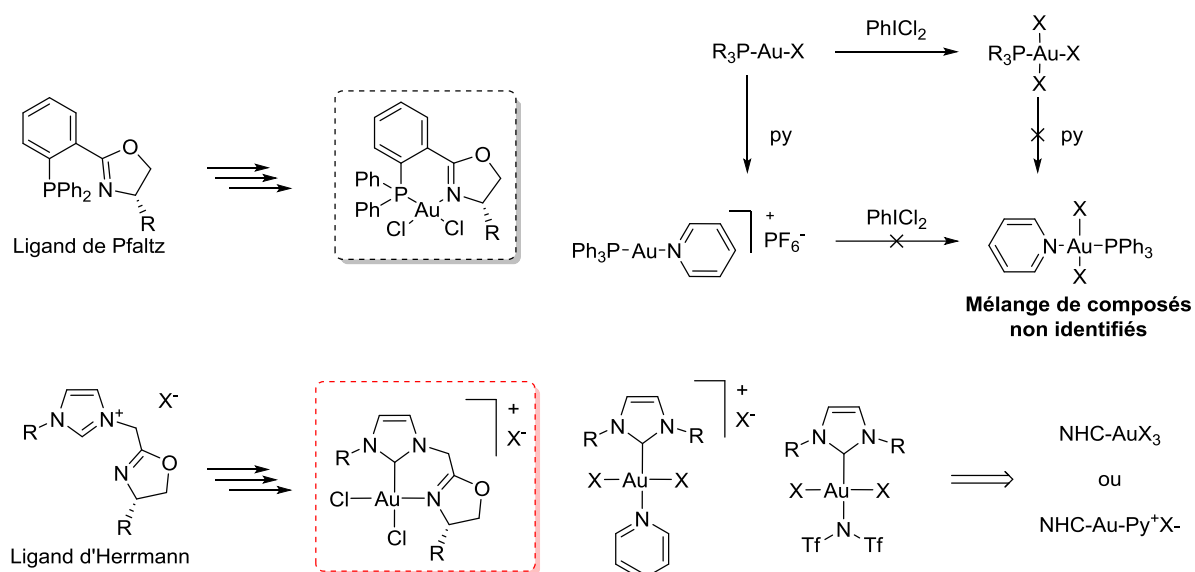
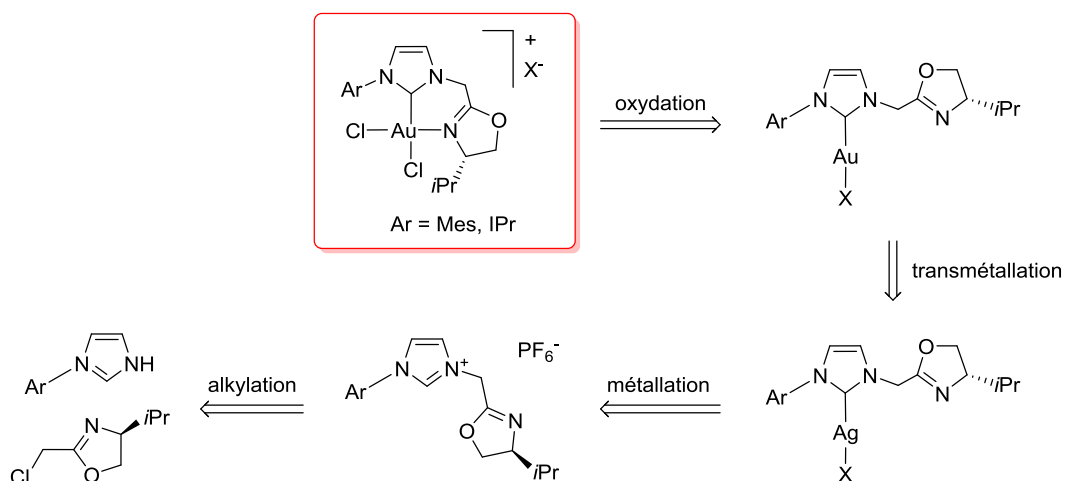


Schéma 109. Phosphine-Au(III) vs NHC-Au(III)

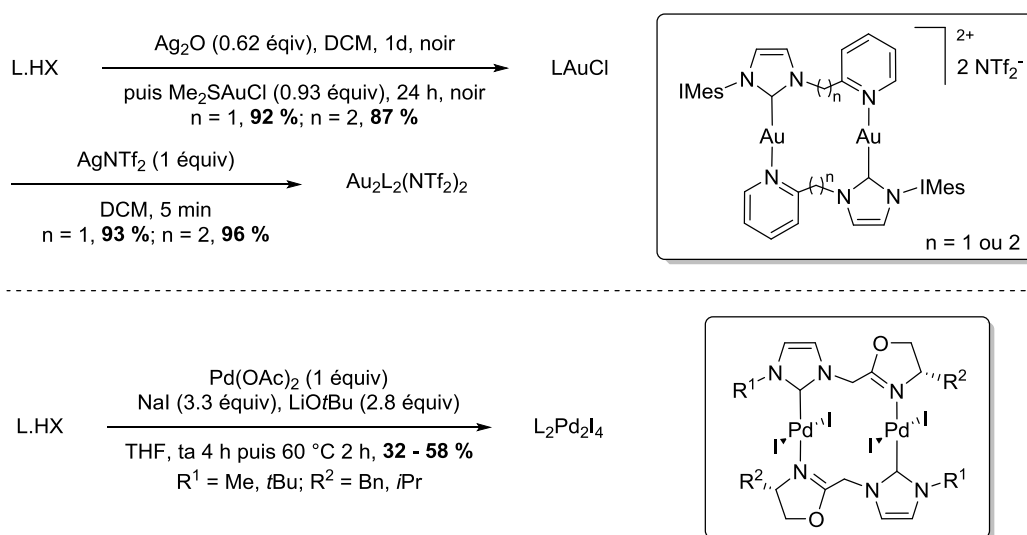
3.3.3 Stratégies de synthèse

Pour synthétiser les complexes désirés, nous avons envisagé une rétrosynthèse basée sur des étapes plutôt classiques (Schéma 110). Ainsi, les composés finaux peuvent être obtenus par oxydation des complexes d'or(I). Cette étape d'oxydation est bien documentée, PhI_2 semble être un réactif de choix pour celle-ci, le groupe de Nolan l'ayant appliqué à bon nombre de complexes NHC d'or(I).³⁷ Les composés d'or(I) peuvent être obtenus par transmétallation de leurs homologues Ag(I), cette étape est très populaire, de par son efficacité et sa simplicité.²⁸ Les composés Ag(I) peuvent eux-même être synthétisés par « la voie Ag_2O », synthèse décrite par Lin et très largement adoptée.¹⁵⁵ Cette étape ne requiert pas le passage par la carbène libre et s'effectue donc dans des conditions réactionnelles très douces. En effet, nous pouvons supposer que le milieu fortement basique nécessaire à la formation du carbène vrai, soit peu compatible à la présence de l'oxazoline. Le ligand oxazolidinium pourra finalement être obtenu par alkylation du monoimidazole concomitante à l'introduction d'un contre-ion plus ou moins coordinant.

¹⁵⁵ Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. Pour des revues: (a) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978. (b) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. **2007**, *251*, 642.


Schéma 110. Rétrosynthèse des complexes d'or(III) chiraux

Toutefois, quelques interrogations subsistent sur la rétrosynthèse proposée. La forme adoptée par le complexe d'argent reste à définir. En effet, il est connu que ces composés adoptent des géométries et des stœchiométries très variables.^{155b} De même, la géométrie du composé d'or(I) devra être établie. Son obtention une forme dimérique en présence d'un contre-ion non coordinant peut cependant être postulée, au vue des travaux publiés par Hashmi (Schéma 111).¹⁵⁶ Si les complexes auxquels il s'est intéressé ne sont pas chiraux, ils sont analogues à ceux de notre étude, à la différence qu'une pyridine est utilisée à la place de notre oxazoline. Pour finir, l'obtention du monomère d'or(III) plutôt que d'un dimère est sujette à discussion. En effet, Herrmann a montré qu'avec ces mêmes types de ligands NHC-oxazoline, des dimères de palladium(II) avaient été obtenus.¹⁵³


Schéma 111. Dimères d'or(I) de Hashmi et de palladium(II) de Herrmann

¹⁵⁶ Pažický, M.; Loos, A.; Ferreira, M. J.; Serra, D.; Vinokurov, N.; Rominger, F.; Jäkel, C.; Hashmi, A. S. K.; Limbach, M. *Synthesis, Organometallics* **2010**, *29*, 4448.

Toutefois, rappelons que mêmes si l'espèce finale d'or(III) est obtenue sous forme de dimère, notre objectif qui est de synthétiser un complexe chiral restera satisfait.

3.3.4 Résultats et discussion

3.3.4.1 Synthèse des proligands

La synthèse des proligands a été réalisée par des voies classiques et donc déjà décrites.

Une réaction entre du chloroacétonitrile, de l'éthanol et de l'acide chlorhydrique gazeux et anhydre permet d'obtenir l'imidoester intermédiaire **3.3** avec un rendement tout à fait satisfaisant (88 %).¹⁵⁷ Notons que cette étape nécessite d'être effectuée avec prudence, du fait de l'importante toxicité de contact du chloroacétonitrile. L'imidoester **3.3** est ensuite mis en réaction avec l'aminoalcool chiral commercial en milieu basique, ce qui conduit au chlorooxazoline **3.4** désiré avec 95 % de rendement.¹⁵⁸

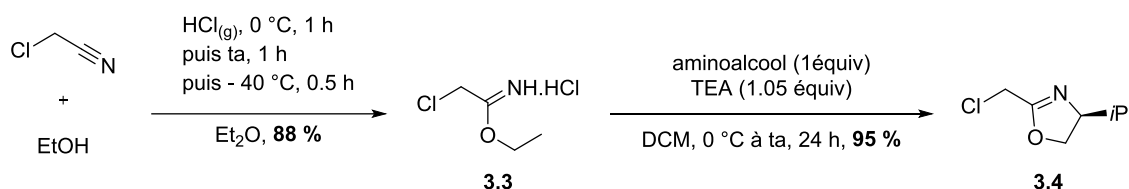


Schéma 112. Synthèse de chlorooxazoline

Les monoimidazoles **3.5a-b** ont été synthétisés dans des conditions de condensation successive tout à fait classiques (*cf* Chapitre 6, page 210).¹⁵⁹ Les ligands désirés **3.6a-b** ont ensuite été obtenus par une réaction d'alkylation des monoimidazoles **3.5a-b** par la chlorooxazoline **3.4**, en présence de KPF_6 dans l'acétonitrile, d'après une procédure inspirée de Bellemin et collaborateurs.¹⁶⁰ Une rapide optimisation des conditions réactionnelles montre que l'obtention des sels **3.6a-b** avec des rendements tout à fait satisfaisants (79 et 95 %) est possible si la réaction est effectuée en 2 jours en tube scellé, à 110 °C. Les composés ont été purifiés par filtration et évaporation du solvant, suivie d'une trituration dans l'éther diéthylique afin d'obtenir des poudres blanches à beiges.

¹⁵⁷ Strand, R. B.; Helgerud, T.; Solvang, T.; Dolva, A.; Sperger, C. A.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1350.

¹⁵⁸ Ye, M.-C.; Li, B.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108.

¹⁵⁹ Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. A. *Synthesis* **2003**, *17*, 2661.

¹⁶⁰ Schneider, N.; Kruck, M.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 493.

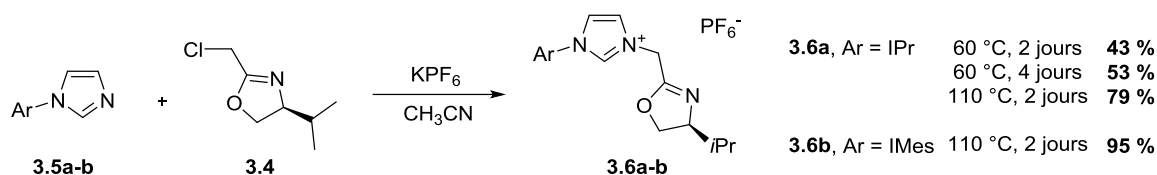
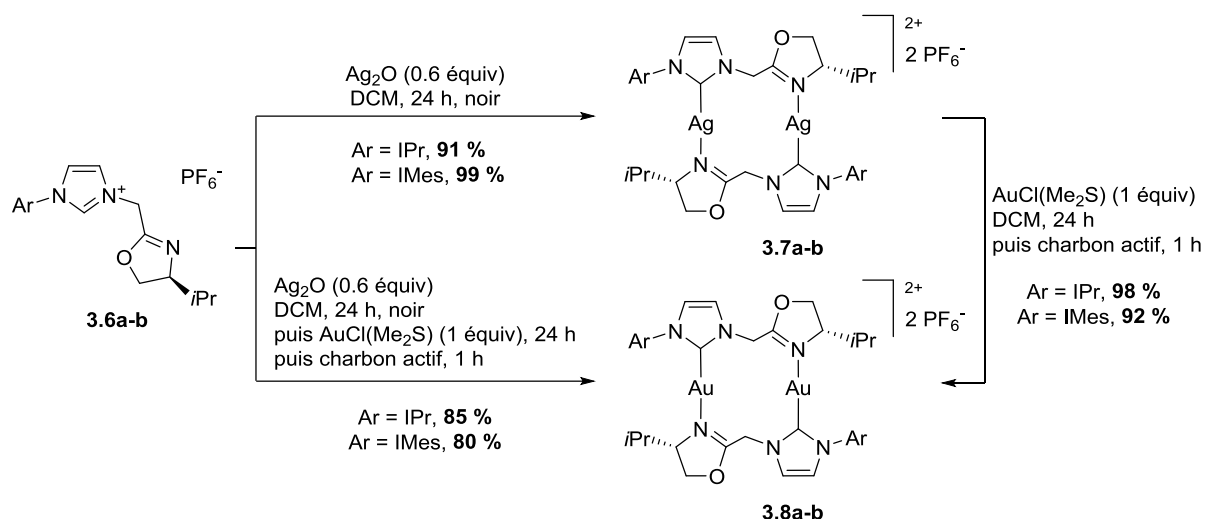


Schéma 113. Synthèses des sels d'imidazolium

3.3.4.2 Synthèse des catalyseurs carbènes *N*-hétérocycliques d'or(I) possédant un bras oxazoline chiral

Nous avons tout d'abord tenté de synthétiser les complexes d'or(I) par l'intermédiaire des complexes d'argent(I) (Schéma 114). Pour ce faire, deux procédures ont été développées, soit par un accès direct aux composés Au(I), soit en deux étapes en passant par l'isolement du complexe d'argent intermédiaire.

La « voie Ag₂O » a donc été appliquée dans ses conditions classiques. La métallation est effectuée en mélangeant pendant une journée dans le dichlorométhane à l'abri de la lumière, de l'oxyde d'argent et le proligand associé à un contre-ion non coordinant, l'hexafluorophosphate **3.6a-b**. Le contre-ion alors présent autour du complexe métallique permet de postuler une structure de type dimérique. Notons que s'il est parfois conseillé de réaliser cette étape à l'abri de la lumière, ces synthèses ont également été réalisées sans cette précaution sans soulever de problème particulier. Une trituration dans le pentane en fin de réaction, permet l'obtention des complexes Ag(I) **3.7a-b**, avec de bons rendements (91 et 99 %). En appliquant cette même procédure, mais en filtrant le milieu réactionnel sur Célite® en fin de réaction, le complexe AuCl(Me₂S) peut être ajouté directement. Après une journée d'agitation, la trituration dans le pentane permet alors d'isoler les complexes d'or(I) correspondants **3.8a-b** de façon satisfaisante (85 et 80 %). Lorsque les complexes d'argent **3.7a-b** sont isolés, leurs mises en réaction avec AuCl(Me₂S) pendant une journée dans le dichlorométhane, conduit bien aux dérivés **3.8a-b** souhaités par transmétallation (98 et 92 %).


Schéma 114. Synthèse des complexes Au(I) via Ag_2O

Nous avons également tenté de synthétiser les composés d'or(I) **3.8a-b** ciblés par des réactions de métallation directe, sans passage par les dérivés d'argent(I) (Schéma 115). Parmi les procédures appliquées issues de la littérature, aucune n'a permis d'isoler les composés attendus. Aucune réaction n'a été observée avec les procédures mises au point par les groupes de Nolan¹⁶¹ ou de Gimeno¹⁶², pourtant dédiées aux complexes d'or(I). Lorsque qu'une base forte a été utilisée pour former le carbène vrai, en s'inspirant du groupe de Bellemin qui utilise cette procédure pour synthétiser des complexes de rhodium avec le même type de ligand NHC oxazoline, seule la décomposition des composés a été observée.¹⁶⁰


Schéma 115. Synthèse directe des complexes Au(I)

Les dérivés NHC oxazoline d'or(I) obtenus n'ont, pour l'heure, pas de précédent dans la littérature. De même, les complexes d'argent(I) synthétisés sont les premiers exemples de ce genre. Si la stœchiométrie métal:ligand de 1:1 et la présence du contre-ion PF_6^- , non coordonnant, devraient effectivement avoir tendance à favoriser la formation des dimères Au(I) (**3.8**) et Ag(I) (**3.7**) proposés, leurs structures respectives nécessitent bien sûr être caractérisées sans ambiguïté.

¹⁶¹ Collado, A.; Gómez-Suárez, A.; Martín, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5541.

¹⁶² Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5642.

3.3.4.3 Preuves structurales

Les résultats tirés des RMN ^1H et ^{13}C montrent clairement la formation d'un carbène métallique. Les différentes analyses qualitatives et quantitatives effectuées pour tenter de prouver la structure des complexes d'or(I) et d'argent(I) obtenus sont présentées dans le cas des dérivés avec NHC-Au(I) **3.8a** et NHC-Ag(I) **3.7a**.

➤ Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire a été conduite dans le but d'identifier la stœchiométrie entre le ligand NHC, le contre-ion et le métal. Il est à noter que lorsque le sel $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$ est utilisé pour transmétalliser les complexes d'argent, l'un ou l'autre des contre-ions PF_6^- ou Cl^- a pu être incorporé dans le complexe d'or. Dans nos deux cas, les analyses élémentaires ont révélé que les complexes **3.7a** et **3.8a** présentent une stœchiométrie NHC:Métal: PF_6 de 1:1:1 (Schéma 116). Ainsi, nous pouvons exclure la présence de composés de type $(\text{NHC})_2\text{-métal-PF}_6/\text{Cl}$ par exemple.

	C (%)	H (%)	N (%)		C (%)	H (%)	N (%)
NHC-Ag PF_6	43.58	5.15	6.93	NHC-Au PF_6	38.00	4.49	6.04
$(\text{NHC})_2\text{-AgPF}_6$	55.06	6.51	8.76	$(\text{NHC})_2\text{-AuPF}_6$	50.38	5.33	7.17
3.7a	44.26	5.64	6.86	NHC-AuCl	45.10	5.96	8.01
				$(\text{NHC})_2\text{-AuCl}$	56.26	6.65	8.95
				3.8a	37.67	4.78	5.94

Stœchiométrie NHC:Met: PF_6 = 1:1:1

Schéma 116. Analyses élémentaires

Si la géométrie sous forme de dimère ne peut être prouvée par cette analyse, rappelons que l'or(I) et l'argent(I) adoptent généralement une coordination linéaire autour de deux ligands surtout pour l'or(I). La présence du contre-ion PF_6^- , dont la nature non-coordinante limite sa coordination au métal, suggère que la sphère de coordination du métal est complétée par l'atome d'azote de l'oxazoline. Une structure de type dimère est donc fort probable.

➤ Spectrométrie de masse (ESI-MS)

La spectrométrie de masse vise à définir une formule brute par l'observation d'un pic moléculaire. Grâce à cette technique nous espérons déceler la présence des dimères **3.7a** et **3.8a**. Intéressons-nous tout d'abord au complexe d'argent **3.7a**.

Spectre théorique du monomère : Dans le cas d'un monomère chargé $n+$, le pic moléculaire se trouve à M/n (avec M la masse exacte du monomère NHC-métal et n la charge cationique). Puisque l'argent existe sous deux formes isotopiques d'abondances équivalentes (^{107}Ag et ^{109}Ag , $\approx 50/50$), 2 pics moléculaires séparés de 2 unités sont attendus. La technique employée informe aussi de la masse du composé $(M+1)/n$, soit ici, $(M+1)/1 = M+1$, et cela pour le composé avec ^{107}Ag et ^{109}Ag . Finalement, le spectre théorique du monomère présente 4 pics principaux distants d'une unité.

Spectre théorique du dimère : Le dimère de masse exacte $2M$ étant chargé $2+$, le pic moléculaire est à $2M/2$, ce qui revient à $M/1$. Cependant, du fait des isotopes de l'argent, ce pic moléculaire existe pour le composé incluant deux noyaux ^{107}Ag , le composé avec un noyau ^{107}Ag et un noyau ^{109}Ag et celui avec deux noyaux ^{109}Ag (présentés dans l'ordre croissant de leur masse respective). Le pic correspondant à la molécule qui comporte les deux isotopes sera le plus intense pour des raisons statistiques. Par ailleurs, le spectre doit aussi faire mention des pics à $(2M+1)/2$, soit $M+0.5$, et cela pour tous les composés isotopiques du milieu. Le spectre théorique du dimère présente donc 6 pics principaux distants de 0.5 unité.

Spectre expérimental du composé **3.7a** : Le spectre enregistré présente 6 pics principaux distants de 0.5 unités. La présence du dimère dans le milieu est donc indéniable. Toutefois, les intensités de ces différents pics ne correspondent pas pleinement à celle du spectre théorique du dimère. Cette analyse présente donc un mélange des espèces monomériques et dimérique du NHC d'argent **3.7a**. Rappelons tout de même qu'avec ce type de complexe, dont les liaisons peuvent être relativement faibles (cas de la liaison métal- $\text{N}_{\text{oxazoline}}$), il n'est pas rare que l'énergie d'ionisation inhérente à l'analyse brise certaines liaisons, rendant alors impossible l'établissement de la formule brute du composé étudié.

Les résultats montrent que la présence du dimère est certaine dans le milieu, alors que son mélange avec une forme monomérique peut résulter de l'analyse effectuée.

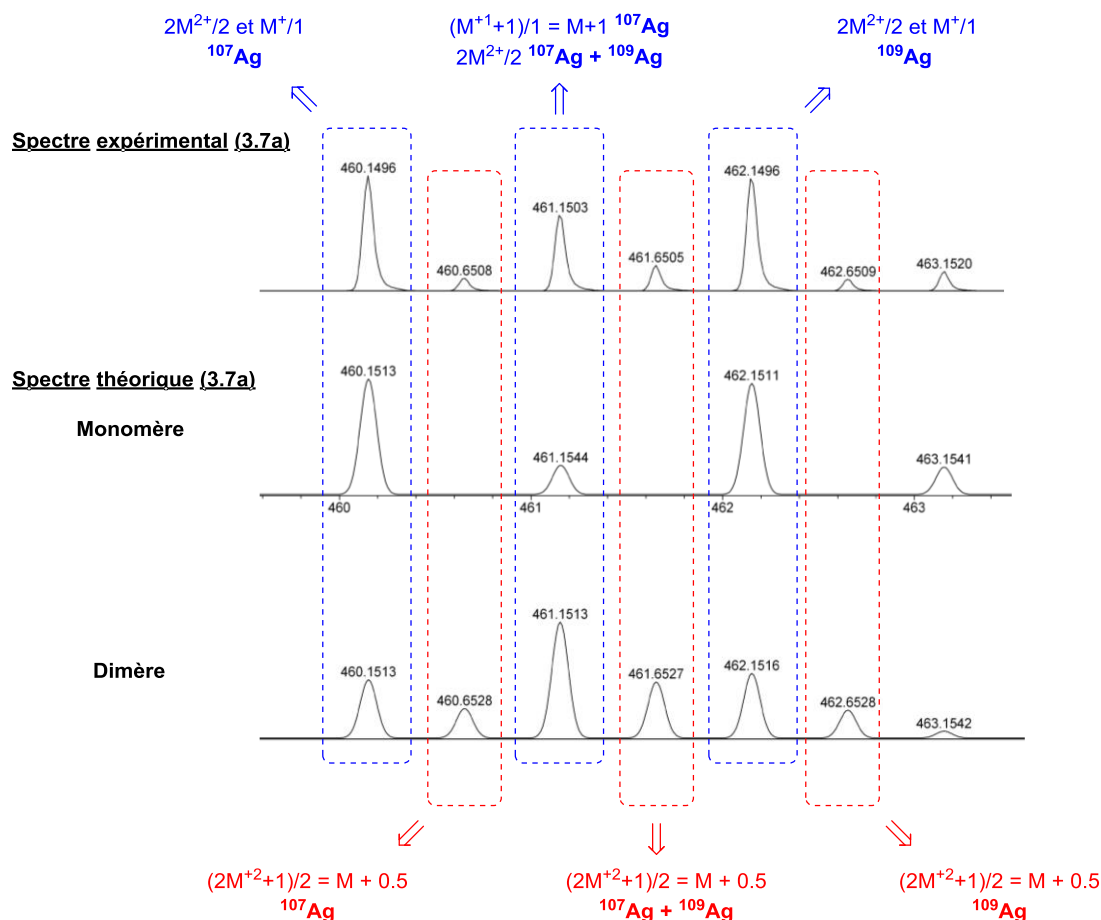


Schéma 117. Spectrométrie de masse pour Ag(I)

Cette même analyse a ensuite été conduite sur le complexe d'or(I) **3.8a** (Schéma 118). L'or ne disposant que d'un seul isotope stable, ^{197}Au , le spectre est simplifié par rapport à l'exemple précédent. Ainsi, le monomère théorique présente 2 pics principaux distants de 1 unité ($M/1$ et $(M+1)/1 = M+1$) et le dimère 2 principaux distants de 0.5 unité ($2M/2$ et $(2M+1)/2 = M + 0.5$, $(2M+2)/2 = M+1$ de plus faible intensité est aussi observable). Si l'on compare le spectre mesuré de **3.8a** aux spectres théoriques du monomère et du dimère, en termes de nombre/position de pics et des intensités relatives, nous constatons que dans le cas du complexe d'or(I) **3.8a**, seul le dimère est présent.

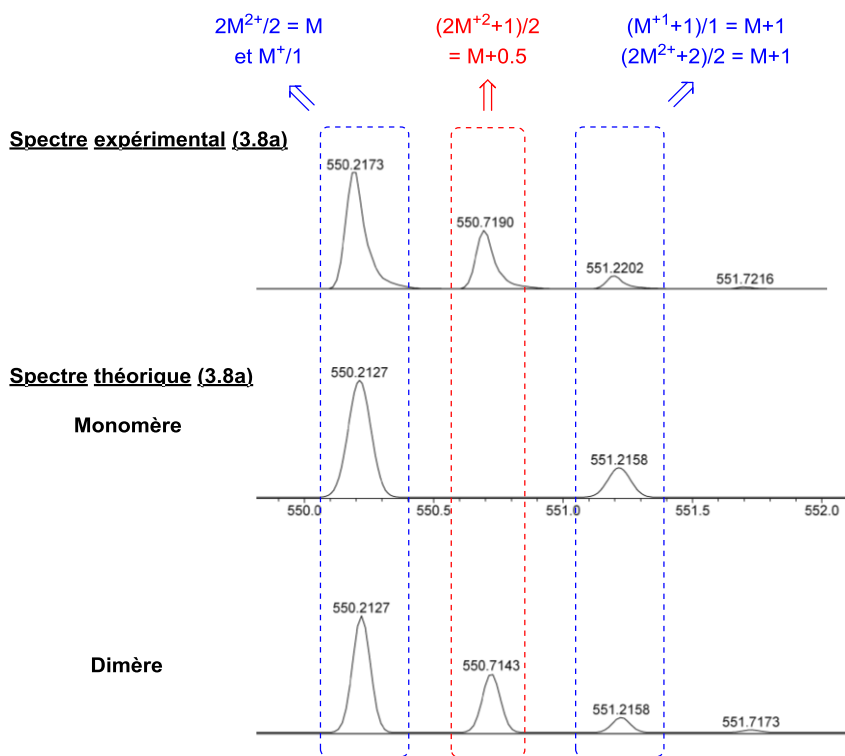


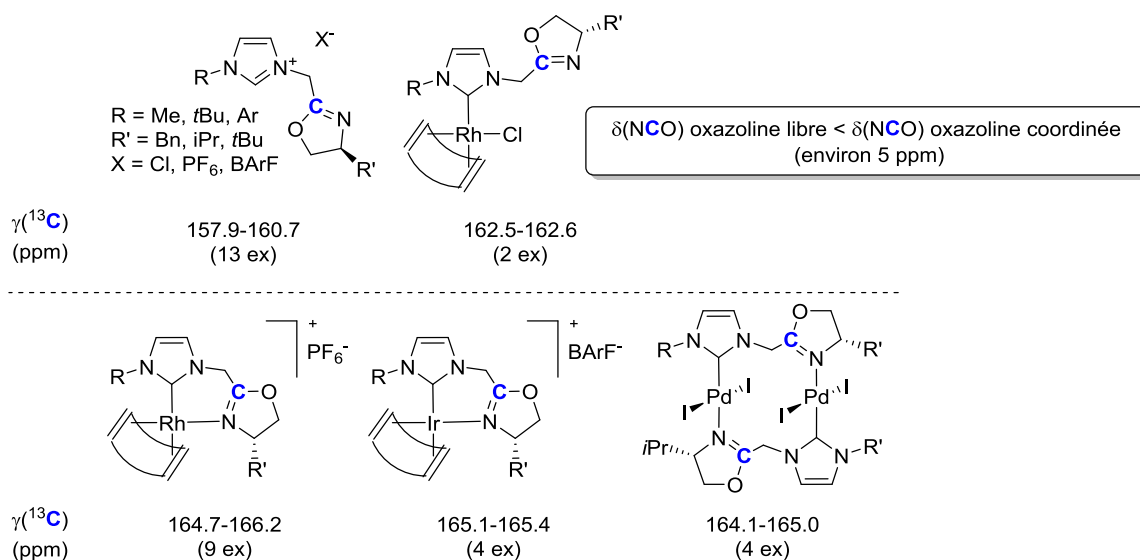
Schéma 118. Spectrométrie de masse pour Au(I)

Nous avons à présent établi la formule brute dimérique des complexes d'argent et d'or, **3.7a** et **3.8a**. Si le carbène est coordiné au métal alors que le contre-ion ne l'est pas, il nous faut savoir quel ligand vient compléter la sphère de coordination. L'oxygène et l'azote de l'oxazoline pourraient tous les deux jouer ce rôle, bien que l'azote soit connu pour être meilleur coordonnant que l'oxygène.

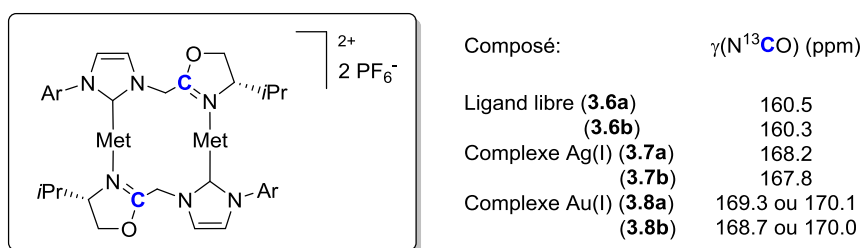
➤ Spectroscopie RMN ^{13}C

Nous avons supposé que lorsqu'une oxazoline est complexée à un métal, le carbone central quaternaire en α de la liaison métal-N, voit sa densité électronique diminuée, ce qui devrait se traduire par un déplacement chimique ^{13}C plus déblindé. Quelques exemples de la littérature confortent cette hypothèse,¹⁶³ car dans tous les cas où l'oxazoline est coordonnée au métal, le déplacement chimique augmente d'environ 5 ppm quel que soit le métal.

¹⁶³ (a) Rh : référence ¹⁶⁰ ; (b) Ir : Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 4550 ; (c) Pd : référence ¹⁵³.


 Schéma 119. Exemples d'impact de la coordination oxazoline-métal en RMN ^{13}C

Le déplacement chimique de nos molécules a donc été comparé à ces valeurs. Une différence notable de 8 à 10 ppm a été relevée pour le déplacement chimique du carbone quaternaire de l'oxazoline, entre la forme proligand **3.6a** et les complexes d'argent(I) **3.7a-b** et d'or(I) **3.8a-b**. Ces éléments vont donc dans le sens d'une coordination par l'azote du bras chiral au métal.


 Schéma 120. Impact de la coordination oxazoline-métal en RMN ^{13}C

➤ Spectroscopies RMN ^{15}N et $^{107/109}\text{Ag}$

Dans un second temps, nous avons souhaité utiliser la RMN ^{15}N pour démontrer la présence de la liaison N-métal. En effet, quelques précédents dans la littérature laissent apparaître que le déplacement chimique de l'azote 15 est très différent (environ 40 ppm), selon la coordination (Schéma 121).¹⁶⁴

¹⁶⁴ Schneider, N.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5587.

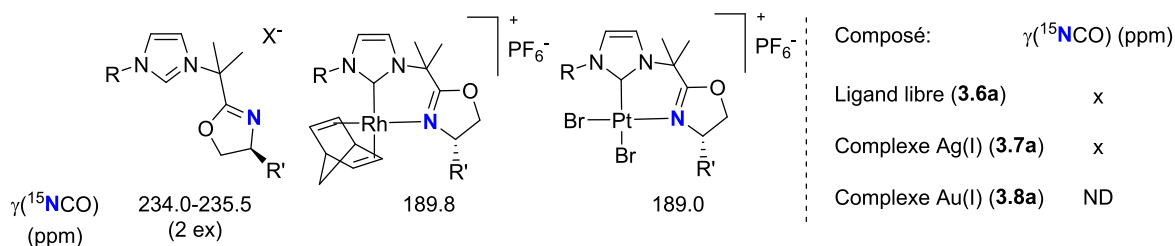


Schéma 121. Exemples d'impact de la coordination oxazoline-métal en RMN ^{15}N

Pour ce type de RMN, la détection se fait de manière indirecte. Le spectre obtenu correspond donc à une carte 2D, qui laisse apparaître les corrélations ^{15}N - ^1H (comme ^{13}C - ^1H en HMBC). À notre grand regret, malgré plusieurs tentatives, aucun déplacement chimique ^{15}N , pour l'azote de l'oxazoline, n'a pu être mesuré ! Si les azotes de l'hétérocycle de NHC se sont exprimés (182.3 et 197.0 ppm), aucun signal n'a été perçu pour l'azote d'intérêt, pour le proligand **3.6a** comme pour le complexe **3.7a**. Nous restons, pour l'heure, très surpris de cette observation et n'expliquons pas le phénomène. En effet, la mesure étant de type 2D, elle repose sur l'établissement d'un couplage ^{15}N - ^1H , or quel que soit le composé considéré 5 hydrogènes en 3J , et 1 en 2J , devraient être capables d'effectuer ce couplage. Si habituellement, l'absence de couplage est rationalisée par des contraintes d'angles de liaisons reflétées par la relation de Karplus, il est peu probable que tous les hydrogènes, portés par ces deux composés différents, se retrouvent incapables de coupler pour des questions de géométrie.

Nous avons ensuite tenté de mettre en avant la coordination N-métal grâce à la RMN de l'argent (Schéma 122). À nouveau, la détection est de type indirect et requiert l'établissement d'un couplage $^{107/109}\text{Ag}$ - ^1H . Nous avons donc cherché à voir le couplage entre l'argent et le proton 3J en α de l'azote de l'oxazoline. Si le déplacement chimique de l'argent a pu être établi à 550.8 ppm grâce à son couplage avec les hydrogènes de l'hétérocycle du NHC, aucun couplage avec le proton n'a pu être détecté.

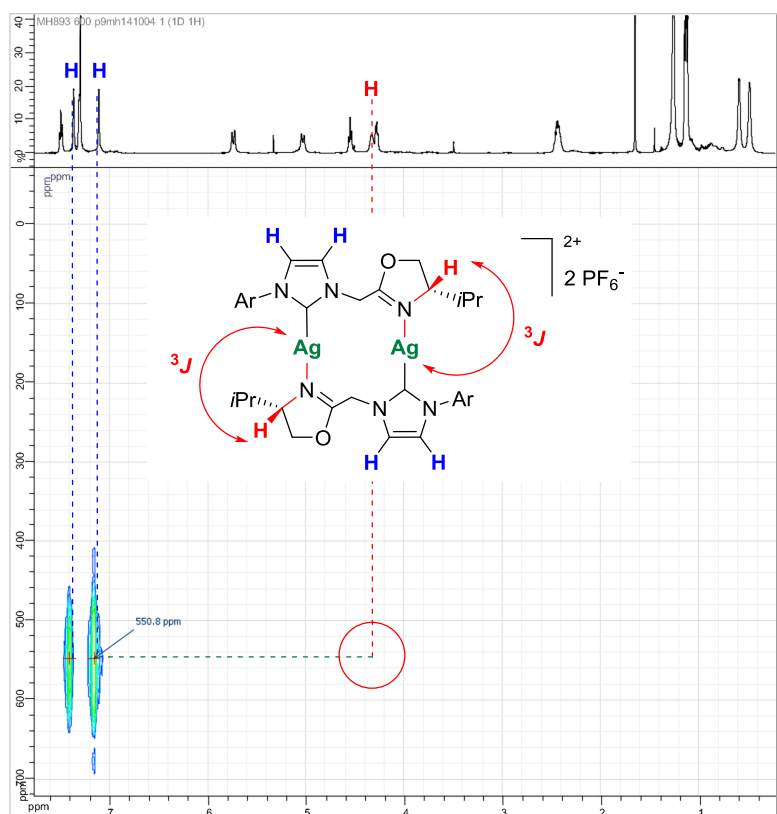


Schéma 122. Visualisation de la coordination oxazoline-métal en RMN $^{107/109}\text{Ag}$

➤ Spectroscopie infra-rouge

Dans un dernier temps, la spectroscopie infra-rouge a été utilisée pour visualiser la coordination métal- $N_{\text{oxazoline}}$. En effet, lorsque le groupement chiral est coordonné à un métal, l'impact sur la double liaison C-N de l'oxazoline, doit pouvoir être mis en exergue grâce à cette technique. Certains précédents dans la littérature montrent comme attendu un affaiblissement de la liaison ($1637\text{-}1663\text{ cm}^{-1}$ lorsque le ligand est coordonné contre $1669\text{-}1691\text{ cm}^{-1}$ pour le ligand libre).^{160,164} Globalement, lorsque l'oxazoline est coordonnée, la liaison C-N est déplacée de 20 à 30 cm^{-1} . Pour nos composés alors que le ligand libre **3.6a-b** présente une bande autour de 1682 cm^{-1} , les complexes métallés **3.7a-b** et **3.8a-b** sont autour de 1660 cm^{-1} pour la liaison C=N.

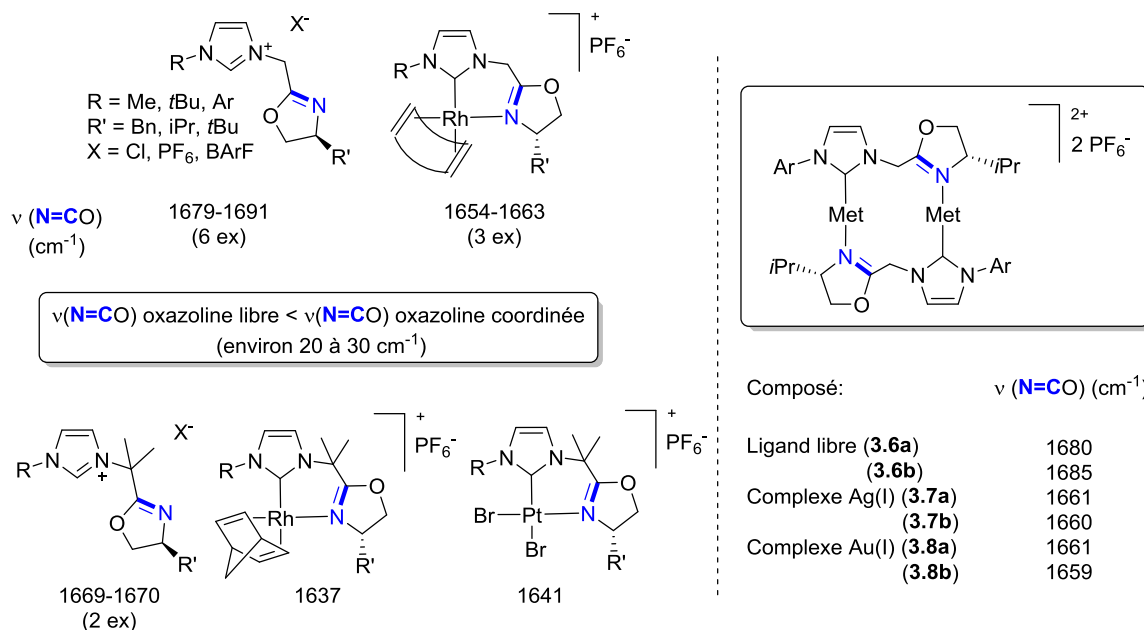


Schéma 123. Impact de la coordination oxazoline-métal en IR

Pour résumer, tous les éléments des différentes techniques d'analyse présentés vont dans le sens de structures de type dimère avec un métal coordonné au NHC et à l'azote de l'oxazoline. Analyse élémentaire et spectrométrie de masse, confirment la présence d'un dimère. Les RMN ¹H et ¹³C, valident la présence d'un carbène métallique. Enfin, la RMN ¹³C, et l'infra-rouge vont dans le sens d'une coordination de l'oxazoline au métal *via* l'azote.

3.3.4.4 Synthèse des catalyseurs carbènes N-hétérocycliques d'or(III) possédant un bras oxazoline chiral

Alors que les complexes chiraux d'or(I) **3.8a-b** ont pu être obtenus de façon satisfaisante, en suivant le schéma rétrosynthétique proposé, nous avons ensuite tenté d'oxyder ces composés en leurs homologues or(III) **3.9a-b** (Schéma 124). Les tentatives d'obtention du composé désiré ont également été menées par métallation directe des ligands imidazolium **3.6a-b** avec des sels d'or(III).

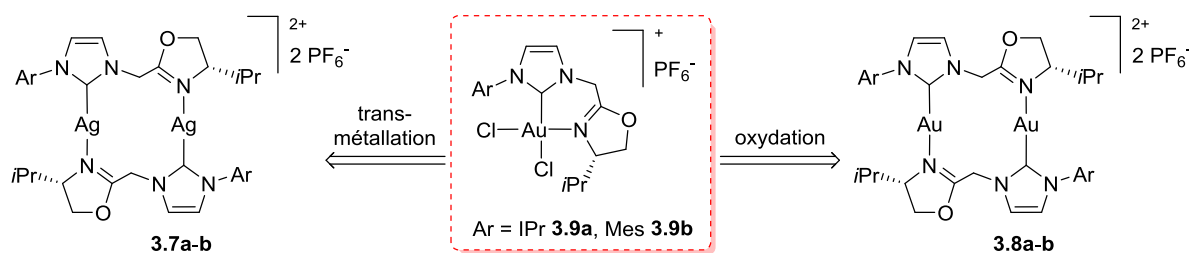


Schéma 124. Rétrosynthèse des complexes d'or(III)

La méthode d'oxydation la plus populaire est celle mise au point dans le groupe de Nolan, utilisant PhICl_2 , l'emploi de dibrome.³⁷ La version avec du tribromure de césium développée par Monkowius,¹⁶⁵ serait également une alternative intéressante. Enfin, le procédé de dismutation avec deux équivalents d'or(I) mis au point par Dinda, a également été envisagé.¹⁶⁶ Toutes ces méthodes ont été testées. Globalement, soit la réaction n'a pas eu lieu (CsBr_3 et oxydation avec $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$), soit des mélanges de composés non identifiés ont été produits (PhICl_2 et Br_2 , malgré des tentatives d'optimisation en terme de température et/ou de nombre d'équivalents) (Schéma 125).

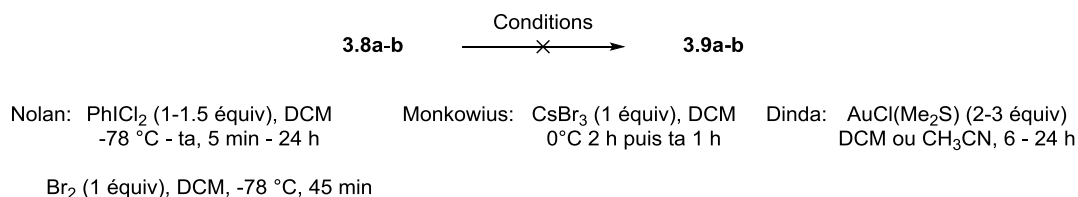


Schéma 125. Oxydation d'or(I)

En s'inspirant de la réaction de transmétallation des complexes Ag(I) en Au(I) via $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$, nous avons ensuite envisagé de procéder à cette transmétallation en introduisant directement de l'or(III) (Schéma 126). Pour cela, les conditions réactionnelles classiques utilisant AuCl_3 et NaAuCl_4 , ont été testées. Nous avons postulé que l'absence de ligand coordinant stabilisant sur les sels de départ employés favoriserait une coordination par les NHC que nous avons mis au point. Dans les deux cas, une forte conversion a été observée mais un mélange de produit non identifiés a été isolé.

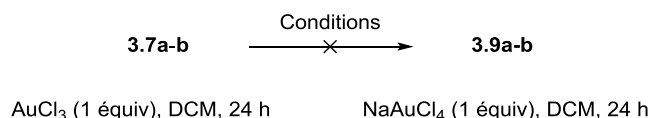


Schéma 126. Transmétallation Ag(I)/Au(III)

Enfin, nous avons également tenté de faire réagir le ligand libre **3.6a** directement avec le sel d'or(III) NaAuCl_4 mais un mélange de composés a à nouveau été obtenu. Notons que la réaction employant ce précurseur correspond à celle utilisée pour synthétiser les complexes PicAu(III)Cl_2 .¹⁶⁷

¹⁶⁵ Kriechbaum, M.; Otte, D.; List, M.; Monkowius, U. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 8781.

¹⁶⁶ (a) Dinda, J.; Adhikary, S. D.; Seth, S. K.; Mahapatra, A. *New J. Chem.* **2013**, 37, 431. (b) Dinda, J.; Samanta, T.; Nandy, A.; Saha, K. D.; Seth, S. K.; Chattopadhyay, S. K.; Bielawski, C. W. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1218. (c) Rana, B. K.; Nandy, A.; Bertolasi, V.; Bielawski, C. W.; Das Saha, K.; Dinda, J. *Organometallics* **2014**, 33, 2544.

¹⁶⁷ (a) Dar, A.; Moss, K.; Cottrill, S. M.; Parish, R. V.; McAuliffe, C. A.; Pritchard, R. G.; Beagley, B.; Sandbank, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1907. (b) Shapiro, N. D.; Toste, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9244.

3.3.4.5 Réactivité des NHC d'or(I) possédant un bras oxazoline chiral

Par la suite, nous avons tout de même souhaité évaluer la réactivité des complexes d'or(I) synthétisés. Pour ce faire, trois réactions ont été sélectionnées.

Dans les conditions classiques, la cyclisation de Nazarov et le réarrangement d'alcynoxiranes procèdent de façon rapide (< 3h quelque soit les catalyseurs testés au cours des optimisations des conditions réactionelles, cf Chapitre 2). Aucune réaction n'a été observée dans les deux cas avec le complexe NHC-Au(I) **3.8a** (Schéma 127). Cette absence de réactivité pourrait être due à une trop forte stabilité du catalyseur; le ligand azoté oxazoline ne se décoordonnerait pas, empêchant alors l'approche des substrats. Nous avons donc tenté d'effectuer le réarrangement dans l'acétonitrile. Ce solvant, connu pour être coordinant des cations d'or, pourrait déplacer le ligand oxazoline (au moins partiellement), et permettre à la réaction d'avoir lieu. Toutefois, là encore et malgré des temps de réactions prolongés, la formation du produit désiré **2.3a** n'a pas été observée.

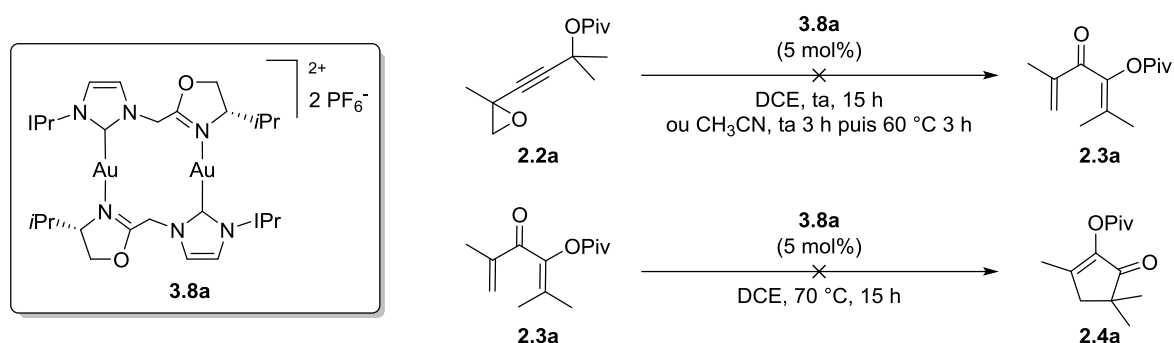


Schéma 127. Réactivité du NHC-Au(I) chiral sur le réarrangement des alcynoxiranes et la réaction de Nazarov

Le complexe d'or(I) **3.8a** a également été testé sur la réaction de synthèse de phénols, à partir d'alcynylfuranes (Schéma 128).¹⁵⁶ Cette réaction a été sélectionnée car Hashmi a décrit son aptitude à être catalysée par le complexe NHC-Au(I)-pyridine dimérique, dont la structure est très similaire à celle de notre propre espèce. Une fois la synthèse du substrat **3.10** effectuée par propargylation d'un dérivé d'alcool furfurylique, le catalyseur **3.8a** (5 mol%) a été testé et s'est révélé inapte à effectuer cette transformation. À l'inverse, le dimère de Hashmi permet d'effectuer la réaction en 1 h avec une charge en catalyseur de seulement 0.13 mol%, dans les mêmes conditions.

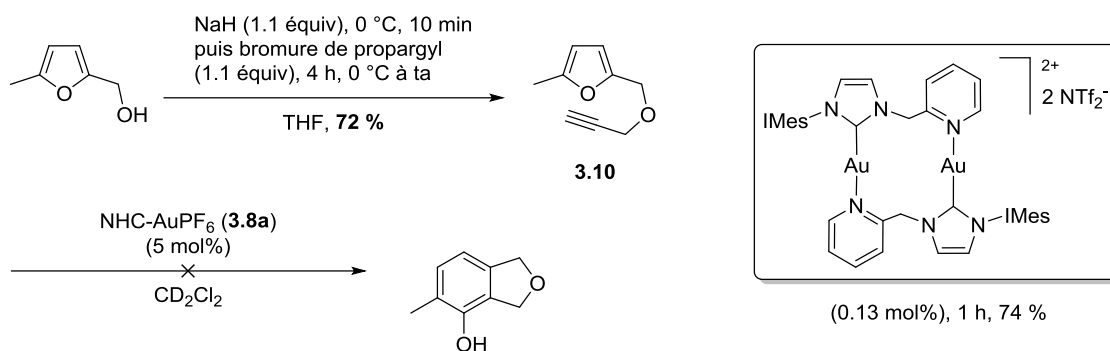


Schéma 128. Réactivité du NHC-Au(I) chiral sur la synthèse de phénols

Face à cette absence de réactivité, nous avons tenté de déplacer le ligand oxazoline qui semble trop coordinant pour permettre au catalyseur d'intégrer un cycle catalytique. Pour ce faire, le complexe **3.8a** a tout d'abord été mis en solution dans l'acétonitrile pendant une journée (Schéma 129). En fin de réaction, la structure initiale du composé est restée intacte, aucun échange de ligand ne semble avoir eu lieu. Nous avons ensuite tenté de déplacer l'oxazoline par de la triphénylphosphine, un très bon ligand des cations d'or. Effectivement, après 1 heure à température ambiante, le dimère **3.8a** est converti en son monomère **3.10**, la phosphine et le NHC jouant les rôles de ligand du métal, tandis que le bras chiral ne semble plus coordonné au métal.

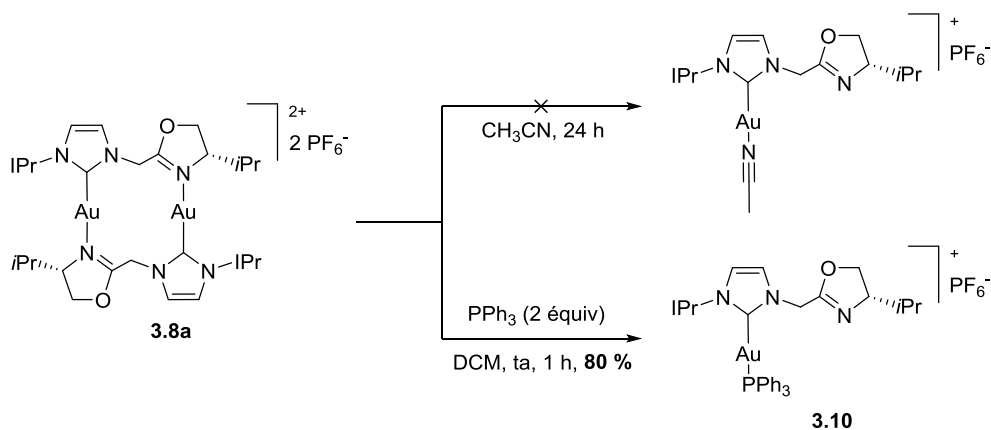


Schéma 129. Echange de ligand sur le NHC-Au(I)

3.4 Conclusion et perspectives

Ce chapitre a permis de mettre en avant différents points. Alors que la réaction de Nazarov des alkoxydivinyl cétones se déroule de façon satisfaisante en utilisant de l'or(III), la réactivité diverge en présence d'or(I), mettant en exergue la dichotomie de ses espèces. Nous avons ainsi observé différents sous-produits de dimérisation et/ou d'ouverture de cycle, en plus du produit de Nazarov, en catalyse à l'or(I). Par ailleurs, un faible niveau d'induction sur les cyclopentenones formées a été noté. Les tentatives d'amélioration des conditions réactionnelles n'ont pour l'instant permis de mettre au point une réaction de Nazarov asymétrique catalysée à l'or.

Toutefois et par extension, cette étude a permis de dégager la voie vers de nouveaux complexes chiraux d'or(I/III). Si à l'heure actuelle, les complexes d'or(III) désirés n'ont pas été obtenus, nous avons tout de même mis au point les premiers complexes d'argent(I) **3.7a-b** et d'or(I) **3.8a-b**, basés sur une structure dimérique avec des ligands NHC-oxazoline, dont la chiralité portée par le bras oxazoline est à proximité du métal (Schéma 130). Par ailleurs, leurs synthèses s'effectuent de façon relativement efficace, permettant d'obtenir ces espèces en quatre étapes, avec de bons rendements de l'ordre de 56 à 79 %, à partir de substrats relativement simples et accessibles. Enfin, même si la réactivité des espèces Au(I) s'est révélée inexistante dans les réactions testées, ces observations ont ouvert quelques perspectives pour la suite.

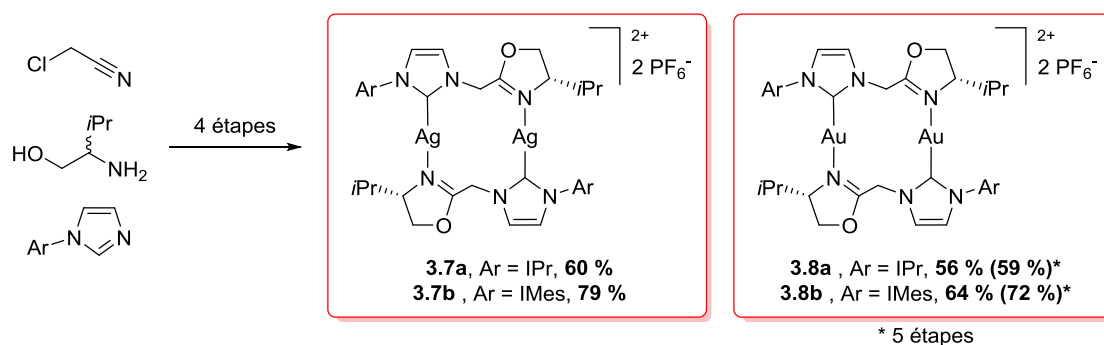


Schéma 130. Complexes chiraux dimériques Ag(I) et Au(I) NHC-oxazoline

Nous envisageons à présent de concentrer nos efforts sur la synthèse de composés d'or(I) sous forme monomérique, de type NHC-Au(I)-Cl (Schéma 131). Ceux-ci devraient pouvoir être obtenus par l'intermédiaire des ligands imidazoliums chlorés, en appliquant la voie de synthèse décrite précédemment. Ces composés pourraient aussi être obtenus en travaillant sur l'incorporation du chlorure à l'étape de la métallation à partir du ligand PF₆ (en présence d'un large excès de NBU₄Cl par exemple). D'autre part, si la réactivité des NHC-Au(I)-Cl pourrait être satisfaisante après arrachement des chlorures, nous postulons aussi que l'étape d'oxydation vers les NHC-Au(III)-Cl₃ puisse être favorisée. La coordination du bras chiral

oxazoline devrait alors pouvoir être réalisée par l'arrachement d'un des halogènes du composé NHC-Au(III)-Cl₃ en le remplaçant par un contre-ion non coordinant (de type PF₆ par exemple), donnant lieu à des monomères de type NHC-Au(III)-Cl₂X (ou dimère ?).

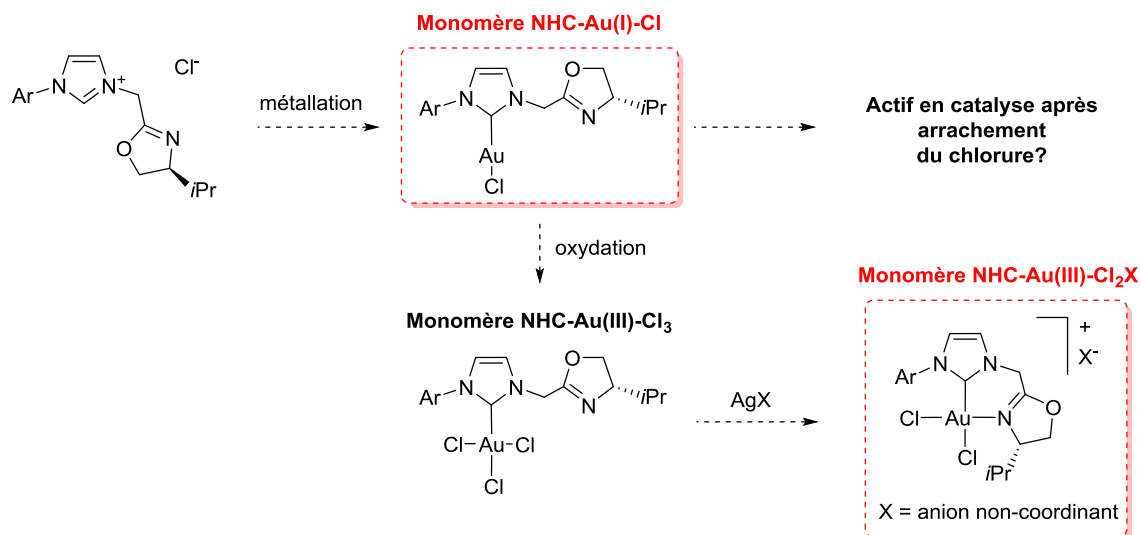


Schéma 131. Vers des catalyseurs chiraux d'or(III) NHC-oxazoline

D'autre part, il serait intéressant de travailler sur l'oxydation du composé NHC-Au(I)-PPh₃ **3.10a** synthétisé (Schéma 132). Comme précédemment, une dernière étape d'échange de contre-ion entre le chlorure et un anion non coordinant, pourrait permettre l'obtention de monomère du type NHC-Au(III)-ClPPh₃X. La présence de deux bons ligands du métal (NHC et PPh₃) devrait alors assurer une stabilité intéressante au composé.

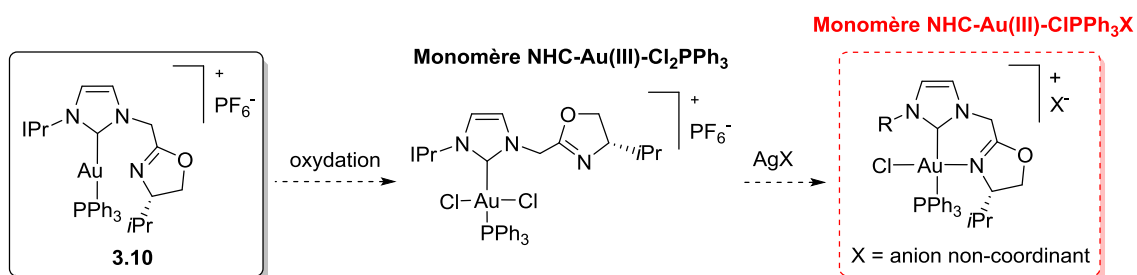


Schéma 132. Vers des catalyseurs chiraux d'or(III) NHC-oxazoline-phosphine

Chapitre 4. Synthèse de furanes par catalyse à l'or

Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication à laquelle S. Miaskewish a participé dans le cadre de son stage de Master 2 :

Gold(I)-Catalyzed Formation of Furans from γ -Acyloxyalkynyl Ketones

Hoffmann, M.; Miaskiewicz, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1774.

4.1 Introduction

Ce chapitre, dédié à la formation de furanes par catalyse à l'or, trouve son origine dans une réaction secondaire observée au cours d'une étape de synthèse de nos produits. Cette réactivité a ensuite été étudiée puis exploitée pour mettre au point un nouveau réarrangement catalysé à l'or, afin d'obtenir des furanes trisubstitués.

4.1.1 De la réaction secondaire à l'objectif

Alors que nous souhaitons synthétiser un des alcynyloxiranes pour obtenir les divinyl cétones étudiées dans le Chapitre 2 de ce manuscrit, l'étape d'époxydation ne s'est pas complètement déroulée comme prévue ! Et de fait, lorsque l'époxydation de l'ényne **2.1d** a été réalisée, la formation d'un produit de sur-oxydation, une alcynylcétone, a également été observée à l'état de trace (3 %, Schéma 133).¹⁶⁸

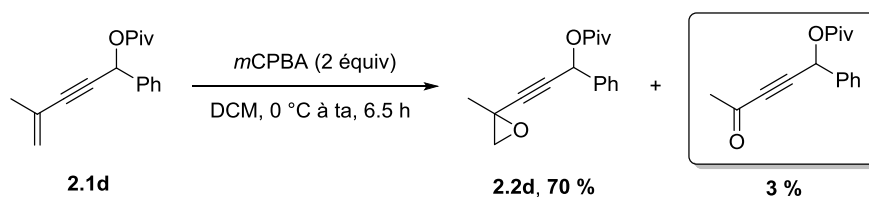


Schéma 133. Sous-produit de sur-oxydation

Si la formation de ce sous-produit durant une époxydation peut surprendre, elle a toutefois déjà fait l'objet d'une publication.¹⁶⁹ Stefani et collaborateurs postulent ainsi qu'après le processus standard d'époxydation, l'acide *m*éta-chlorobenzoïque libéré réagit par une réaction d'ouverture de l'époxyde formé (Schéma 134). Afin de reconjuguer le système, un réarrangement semble prendre place pour donner la cétone finale.

¹⁶⁸ Le sous-produit apparaît lorsque le temps de réaction est prolongé après consommation du substrat, il n'est donc pas présent à des temps plus réduits où seul le composé attendu **2.2d** est formé.

¹⁶⁹ Singh, F. V.; Milagre, H. M. S.; Eberlin, M. N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2312.

Chapitre 4. Synthèse de furanes par catalyse à l'or

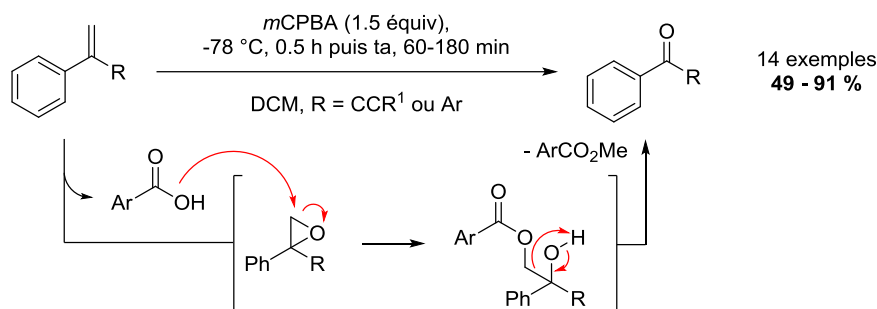


Schéma 134. Époxydation et suroxydation

Quoi qu'il en soit, dans notre cas, l'alcynylcétono étant difficilement séparable de l'époxyde **2.3d** par chromatographie sur gel de silice, le mélange de ces produits a été engagé dans l'étape suivante, pensant que la séparation des composés pourrait se faire à ce moment-là. Nous avons alors observé la formation d'un nouveau produit furanique en présence d'un catalyseur d'or(I) (Schéma 135).

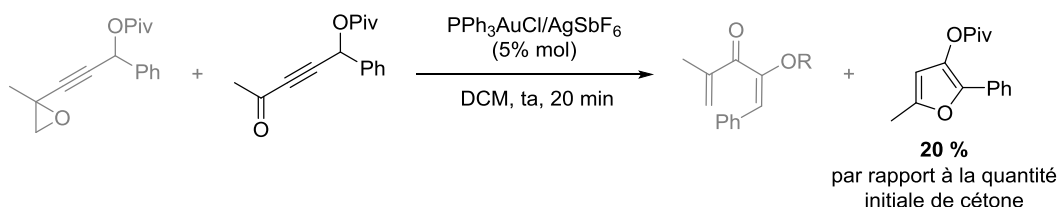


Schéma 135. Un sous-produit actif en catalyse

Fort de cette observation nous avons souhaité exploiter ce résultat et tenter de le généraliser, car les furanes, nous allons le voir, sont des composés très importants en chimie et disposent de nombreuses applications (Schéma 136).



Schéma 136. Objectif d'exploration de la réactivité des acyloxy alcynylcétones

4.1.2 Intérêt des furanes

Les furanes constituent une classe importante de composés aromatiques présents dans de nombreux produits naturels (principalement dans les plantes, les algues et les microorganismes). Ils sont

également impliqués dans les domaines de la pharmacie, l'agrochimie et la parfumerie (Schéma 137).¹⁷⁰ Ainsi par exemple, certains composés naturels furaniques font preuve d'une odeur intense. Si le 2-Furfurylméthanethiol est un composant des arômes de café, le Rosefurane se retrouve dans les huiles essentielles de rose et le Menthofurane est présent dans les essences de menthes (poivrée et japonaise).¹⁷¹ Traditionnellement utilisé par les indiens au Mexique,¹⁷² la Salvinorine A est, quant à elle, un composé hallucinogène qui agit sur les récepteurs endogènes des opiacés.¹⁷³ D'autres produits naturels contenant des furanes ont des activités biologiques très variées. Les sources marines sont les plus abondantes, la famille la plus représentée étant celle des furanocembranoïdes, tel que la Lophotoxine, une toxine neuromusculaire.¹⁷⁴ Enfin, de nouveaux composés tels que la Proximicine A, aux potentiels antibiotiques et anticancéreux, ont récemment été isolés de souches marines de l'actinomycète *Verrucospora*.¹⁷⁵

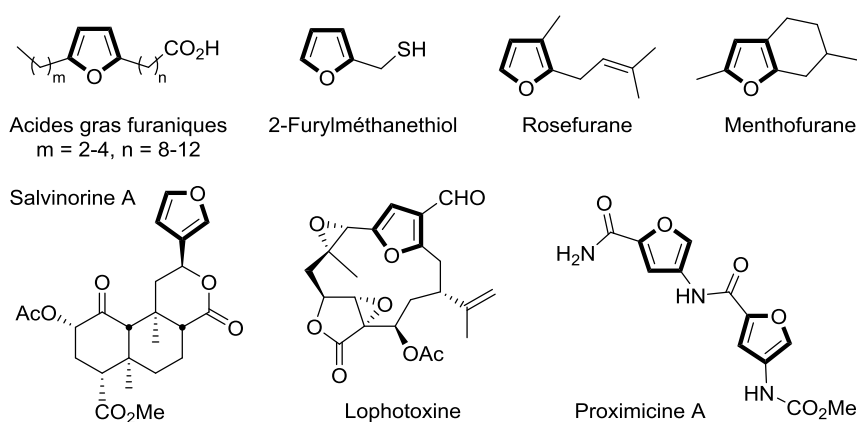


Schéma 137. Exemples de composés naturels contenant des furanes

De par leurs diverses activités biologiques, les furanes ont été et sont toujours très étudiés pour leurs propriétés pharmaceutiques. Nombre d'entre eux sont d'ailleurs devenus des médicaments commerciaux (Schéma 138). Le Nifuroxazide (Ercéfuryl®, Imoseptyl®, ...) fait par exemple preuve d'activité antibactérienne et est utilisé dans le traitement des maladies infectieuses comme la colite.¹⁷¹ Le Ranitidine (Azantac®, Raniplex®, ...) est quant à lui un antagoniste permettant d'inhiber la production d'acide dans l'estomac. Pour finir, les dérivés d'acide 2-furylphosphonique, tel que MB 05032, sont des composés avec de forts potentiels dans le traitement du diabète de type 2.¹⁷⁶

¹⁷⁰ Keay, B. A.; Hopkins, J. M.; Dibble, P. W. *Furans and their Benzo Derivatives: Applications. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier, The Netherlands, **2008**.

¹⁷¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

¹⁷² Valdes, L. J.; Diaz, J. L.; Paul, A. G. *J. Ethnopharmacol.* **1983**, *7*, 287.

¹⁷³ Valdes, L. J., III; Butler, W. M.; Hatfield, G. M.; Paul, A. G.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4716.

¹⁷⁴ Roethle, P. A.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298.

¹⁷⁵ Fiedler, H.-P.; Bruntner, C.; Riedlinger, J.; Bull, A. T.; Knutsen, G.; Goodfellow, M.; Jones, A.; Maldonado, L.; Pathom-Aree, W.; Beil, W.; Schneider, K.; Keller, S.; Sussmuth, R. D. *J. Antibiotics* **2008**, *61*, 158.

¹⁷⁶ Jones, R. M.; Thurston, D. E.; Rotella, D.; Guccione, S.; Martinez, A. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Royal Society of Chemistry, Chapitre 11, **2012**.

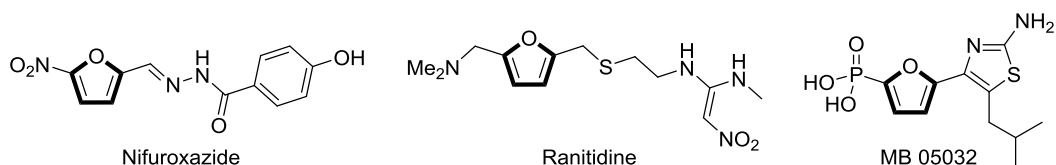


Schéma 138. Exemples de médicaments contenant des furanes

4.1.3 Voies de synthèses classiques

Avec de si nombreuses applications, les furanes ont forcément gagné l'intérêt des chimistes et cela depuis bien longtemps. Ainsi, beaucoup de voies de synthèse ont été développées au fil des années.¹⁷⁷ Parmi les réactions les plus anciennes figure la synthèse de Paal-Knorr, qui permet d'obtenir des furanes 2,5-disubstitués par une réaction de cyclodéshydratation de dicétone 1,4 en catalyse acide (Schéma 139). Une autre voie bien connue est la réaction de Feist-Benary, qui a lieu en milieu basique. L'aldolisation d'un β -céto ester sur un α -halocarbonyle, suivie d'une cyclocondensation, conduit à des furanes 2,3,4-trisubstitués. Une autre alternative est la réaction de Diel-Alder d'un oxazole avec un alcyne. Dans ce cas, la première cycloaddition [4+2] est suivie d'une ouverture thermodynamiquement favorisée par la formation du nitrile et du furane. Plus récemment le réarrangement de dérivés d'allènes et d'alcyne, catalysé par des métaux de transition, est devenu très populaire. Il constitue probablement une des voies les plus rapides et convergentes de synthèse de furanes.^{177h,178}

¹⁷⁷ Pour des revues sur la synthèse de furanes : (a) Friedrichsen, W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **1996**, 4, 351. (b) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1955. (c) Brown, R. C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 850. (d) Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2076. (e) Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Heterocycles* **2007**, 73, 87. (f) Yeung, K.-S.; Yang, Z.; Peng, X.-S.; Hou, X.-L. in *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2011**, 22, 181. (g) Moran, W. J.; Rodríguez, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, 44, 103. (h) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3084.

¹⁷⁸ (a) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2491. (b) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Arkivoc* **2007**, 2007, 121.

Chapitre 4. Synthèse de furanes par catalyse à l'or

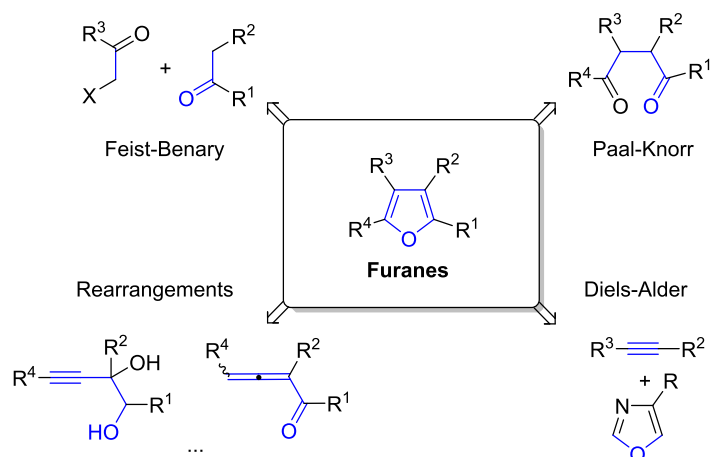


Schéma 139. Synthèses de furanes

Dans cette dernière approche, de nombreux métaux ont pu être appliqués à ces réactions de réarrangement, mais les métaux de la monnaie (groupe 11) y occupent une place de choix.¹⁷⁹ Le cuivre et l'argent ont ainsi intensément été exploités pour des réarrangements conduisant à des furanes et suite au « gold rush » l'or est venu compléter cette panoplie d'outils catalytiques.

4.1.4 Obtention de furanes par catalyse à l'or : État de l'art

L'or est certainement le plus récent des métaux de transition à avoir été utilisé comme catalyseur de la formation d'hétérocycles. Ainsi, grâce à ses propriétés de métal à la fois carbophile et oxophile, l'or(I) et (III) ont émergé comme de puissants outils pour la formation de furanes. Tout l'attrait de ces études se traduit d'ailleurs par plus de 50 publications dans le domaine depuis le début du 21^{ème} siècle ! Si tous ces éléments ne peuvent être raisonnablement traités dans cette partie, un schéma récapitulatif de ces transformations est présenté (Schéma 140, les réactions multi-composantes ne sont pas représentées dans le schéma).

¹⁷⁹ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.

Les réactions qui s'effectuent à partir d'alcynealcools¹⁸⁰ et cétones¹⁸¹, sont facilement rationalisables sur les bases de la réactivité des sels d'or (c'est aussi le cas des allényl correspondants)¹⁸². L'activation de l'insaturation par le métal permet d'expliquer l'addition du nucléophile oxygéné. L'hétérocycle désiré découle ensuite d'un processus classique de réaromatisation. En ce qui concerne les alcynoxiranes, une liaison carbone-oxygène du cycle doit être rompue pour permettre l'obtention des furanes.¹⁸³ De ce fait, le recours à un nucléophile interne ou externe s'est souvent avéré judicieux. Enfin, des réactions basées sur des modifications plus complexes des squelettes de la molécule, ont été mises en point. C'est le cas des alcynyléthers.¹⁸⁴ Un groupement allyle permet alors par exemple la libération de l'oxygène nucléophile de l'hétérocycle à former. Dans un dernier cas, des ylures ont également été utilisés.¹⁸⁵ Le carbone en α des carbonyles sert alors de nucléophile, pour s'additionner sur la triple liaison,

¹⁸⁰ (a) Du, X.; Song, F.; Lu, Y.; Chen, H.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1839. (b) Zhang, X.; Lu, Z.; Fu, C.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2589. (c) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. (d) Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409. (e) Kim, S.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 547. (f) Kim, S.; Kang, D.; Shin, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1899. (g) Hashmi, A. S. K.; Haeffner, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 667. (h) Kotikalapudi, R.; Swamy, K. C. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3831. (i) Praveen, C.; Kiruthiga, P.; Perumal, P. T. *Synlett* **2009**, 1990. (j) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624. (k) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002. (l) Minkler, S. R. K.; Isley, N. A.; Lippincott, D. J.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724. (m) Zhang, Y.; Xin, Z.-J.; Xue, J.-J.; Li, Y. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1461. (n) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3769. (o) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489. (p) Hashmi, A. S. K.; Enns, E.; Frost, T. M.; Schaefer, S.; Frey, W.; Rominger, F. *Synthesis* **2008**, 2707. (q) Pennell, M. N.; Foster, R. W.; Turner, P. G.; Hailes, H. C.; Tame, C. J.; Sheppard, T. D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1302.

¹⁸¹ (a) Oh, C. H.; Lee, S. J.; Lee, J. H.; Na, Y. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5794. (b) Belting, V.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221. (c) Rodriguez, A.; Moran, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2605. (d) Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868. (e) Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2761. (f) Liu, F.; Yu, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5505. (g) Liu, F.; Qian, D.; Li, L.; Zhao, X.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6669. (h) Zhou, G.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6593. (i) Gao, H.; Zhao, X.; Yu, Y.; Zhang, J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 456. (j) Gao, H.; Wu, X.; Zhang, J. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 2838. (k) Zhou, G.; Liu, F.; Zhang, J. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 3101. (l) He, T.; Gao, P.; Qiu, Y.-F.; Yan, X.-B.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19913. (m) Référence ¹⁰⁶ (n) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164. (o) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679. (p) Liu, X.; Pan, Z.; Shu, X.; Duan, X.; Liang, Y. *Synlett* **2006**, 1962. (q) Référence ^{180c} (r) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704. (s) Zhang, G.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814. (t) Bai, Y.; Tao, W.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4112. (u) Bai, Y.; Fang, J.; Ren, J.; Wang, Z. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8975.

¹⁸² (a) Wang, E.; Fu, X.; Xie, X.; Chen, J.; Gao, H.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1968. (b) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500. (c) Zhou, C.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325. (d) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5195. (e) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kell'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440. (f) Dudnik, A. S.; Xia, Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645. (g) Référence ^{180c}.

¹⁸³ (a) Blanc, A.; Tenbrink, K.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5342. (b) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432. (c) Blanc, A.; Alix, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644. (d) Shu, X.-Z.; Liu, X.-Y.; Xiao, H.-Q.; Ji, K.-G.; Guo, L.-N.; Qi, C.-Z.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493. (e) Ji, K.-G.; Shen, Y.-W.; Shu, X.-Z.; Xiao, H.-Q.; Bian, Y.-J.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1275. (f) Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Chen, J.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2501. (g) Dai, L.-Z.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6437. (h) Wang, T.; Shi, S.; Vilhelmsen, M. H.; Zhang, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 12512.

¹⁸⁴ (a) Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 878. (b) Blanco Jaimes, M. C.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 12504. (c) Li, E.; Yao, W.; Xie, X.; Wang, C.; Shao, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2960. (d) Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925. (e) Zhou, C.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325.

¹⁸⁵ Huang, X.; Peng, B.; Luparia, M.; Gomes, L. F. R.; Veiros, L. F.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8886.

généralisant ainsi une position activée au pied du métal. Un carbonyle pourra ensuite cycliser sur celle-ci, alors que le groupement soufré sera éliminé à l'étape de réaromatisation.

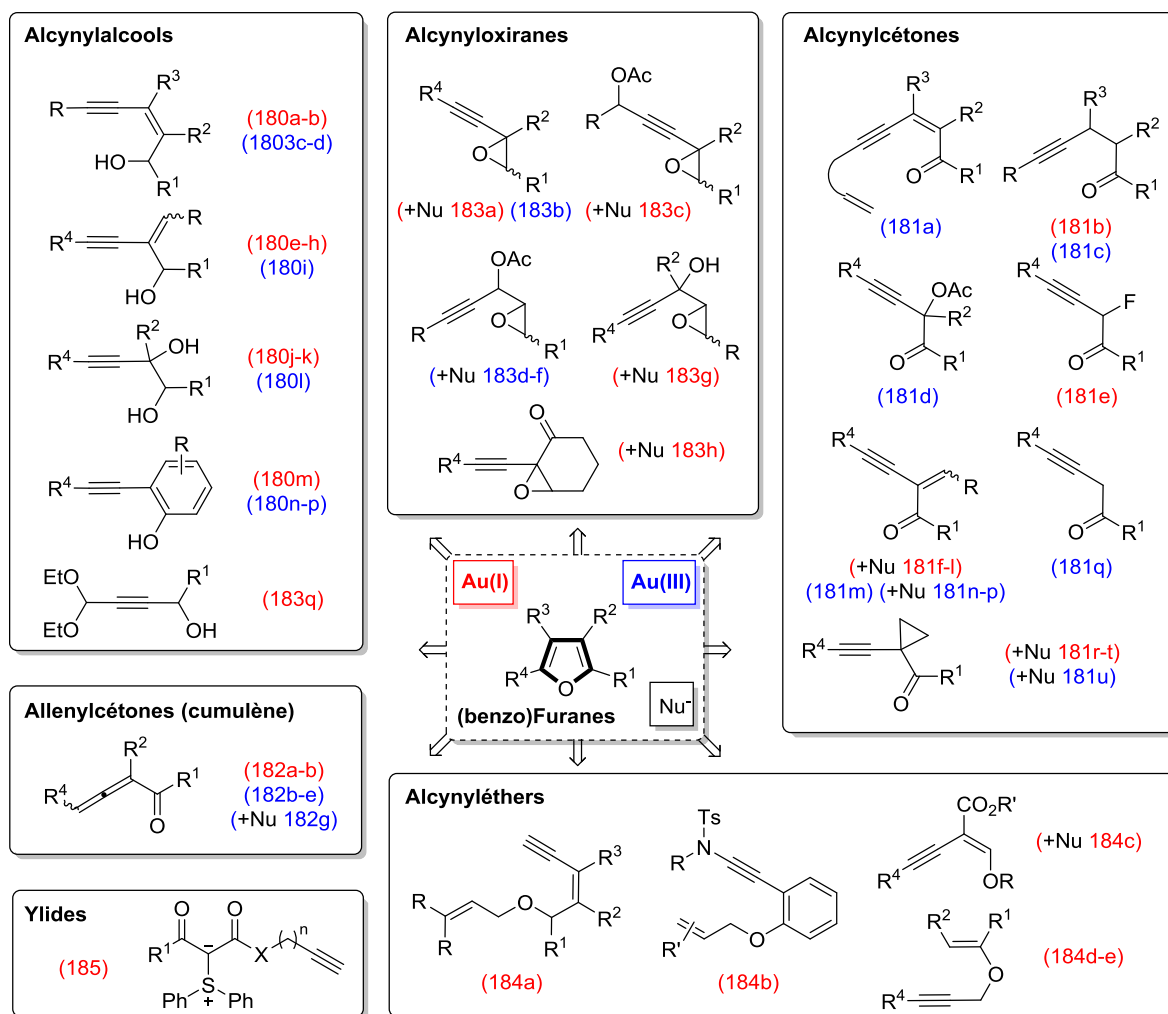


Schéma 140. Obtention de furanes par catalyse à l'or (I/III)

Si certaines de ces transformations sont des extensions de méthodologies ayant déjà été décrites, avec du cuivre ou de l'argent par exemple, des conditions réactionnelles plus douces, des quantités de catalyseur plus faibles, des réactions plus rapides et/ou de meilleurs rendements, sont généralement rapportés lorsque l'or est utilisé. Ainsi par exemple, le réarrangement d'alcynylglycols a été étudié avec ces différents métaux de la monnaie (Schéma 141). Le groupe de Gabriele a démontré la possibilité de recourir à la catalyse au cuivre(II), mais les conditions réactionnelles sont relativement dures.¹⁸⁶ Une version catalysée à l'argent a été développée par Knight, dont les résultats sont plutôt remarquables, avec de bons rendements et un potentiel de substitution assez large.¹⁸⁷ Enfin, l'or a été appliqué à cette réaction par

¹⁸⁶ Gabriele, B.; Plastina, P.; Vetere, M. V.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Salerno, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3565.

¹⁸⁷ Hayes, S. J.; Knight, D. W.; Menzies, M. D.; O'Halloran, M.; Tan, W.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7709.

Akai.^{180k} Cette fois, c'est une charge catalytique très faible qui met en exergue l'intérêt du métal pour cette transformation.¹⁸⁸

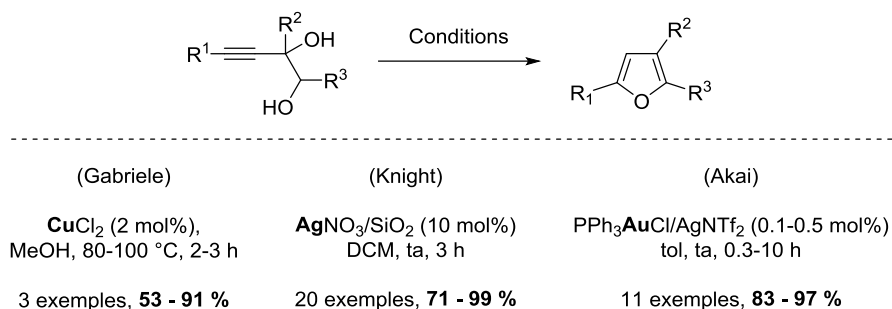


Schéma 141. Les métaux de la monnaie appliqués au réarrangement d'alcynglycols

Parmi toutes ces réactions, un réarrangement similaire à celui que nous avons découvert fortuitement a été décrit par Gevorgyan.¹⁸⁹ En présence de chlorure de cuivre(I) et de triéthylamine, des furanes ainsi été formés dans la diméthylacétamide (DMA) à 130 °C, en 1 à 46 h. En dépit de ces conditions réactionnelles dures, les produits ont pu être obtenus avec des rendements relativement bons (69 à 90 %). Toutefois, l'une des principales limitations concerne le type de substrats employés. En effet, il semble que seuls les phényles et *tert*-butyles alcynglycétones fournissent de bons résultats.

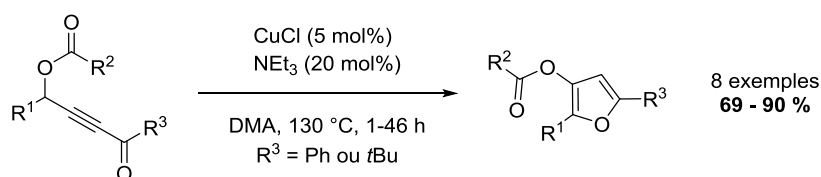
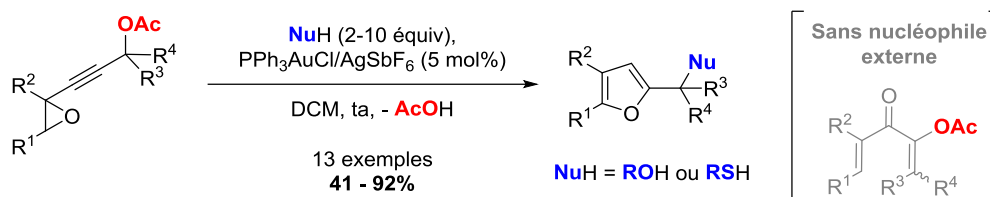


Schéma 142. Synthèse de furanes par catalyse au cuivre(I) d'après Gevorgyan

Par ailleurs, notre équipe a déjà contribué à la mise au point d'une de ces transformations, par extension des travaux effectués pour obtenir des divinyl cétones à partir d'alcynoxiranes (Schéma 29). En effet, avec ces composés de départ et lorsqu'un nucléophile est ajouté dans le milieu, la réactivité diffère de celle présentée précédemment puisque qu'un réarrangement vers des furanes prend place (Schéma 143).^{56f}

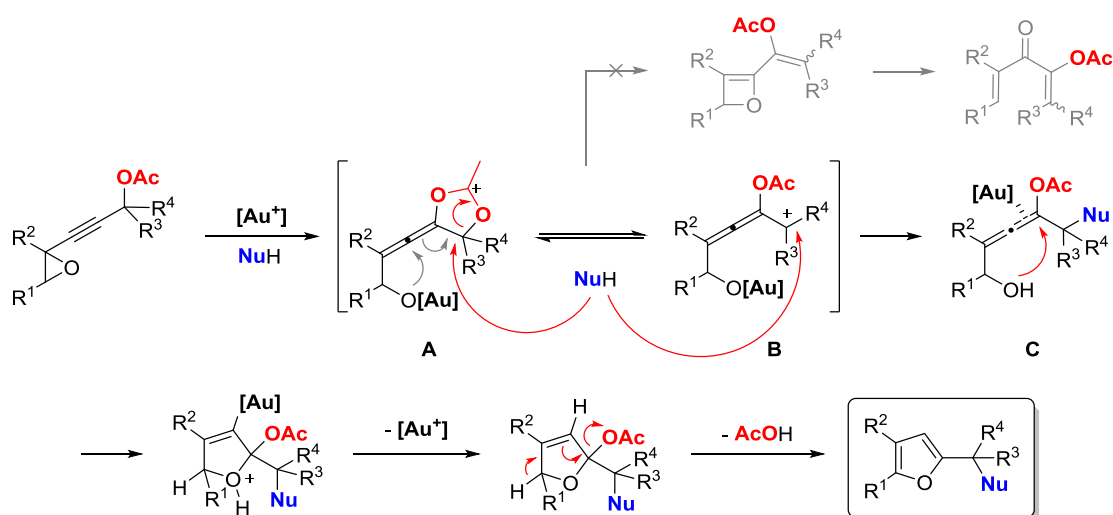
¹⁸⁸ Une extension de cette méthodologie de catalyse à l'or a été récemment présentée par Lipshutz et Krause.^{180l} La réaction s'effectue alors dans l'eau avec de l'or(I) ou (III) et en présence de surfactant.

¹⁸⁹ Sromek, A. W.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2280.



Sch\u00e9ma 143. R\u00e9arrangement d'alcynyloxiranes en pr\u00e9sence d'un nucl\u00e9ophile externe

Pour cette r\u00e9action, il est probable que la premi\u00e8re \u00e9tape soit identique \u00e0 celle qui conduit aux divinyl c\u00e9tones, \u00e0 savoir une migration 1,2 d'ester. Le m\u00e9canisme divergerait \u00e0 l'\u00e9tape suivante du fait de la pr\u00e9sence d'un nucl\u00e9ophile externe (Sch\u00e9ma 144). Ainsi, soit c'est l'alcoolate interne g\u00e9n\u00e9r\u00e9 **A/B** (par ouverture de l'\u00e9poxyde) qui s'additionne, soit le nucl\u00e9ophile externe. \u00c0 cette \u00e9tape, la voie incluant l'addition intermol\u00e9culaire de l'alcool semble plus favorable que la formation de l'interm\u00e9diaire ox\u00e8te, qui poss\u00e8de une tension de cycle importante. L'all\u00e9nol **C** alors obtenu peut \u00e9voluer classiquement vers la formation d'un furane, apr\u00e8s cyclisation et \u00e9limination d'une mol\u00e9cule d'acide ac\u00e9tique.



Sch\u00e9ma 144. M\u00e9canisme propos\u00e9 pour le r\u00e9arrangement d'alcynyloxiranes en pr\u00e9sence d'un nucl\u00e9ophile externe

Pour notre \u00e9tude et par comparaison au r\u00e9sultat pr\u00e9c\u00e9dent, nous avons remplac\u00e9 l'\u00e9poxyde par une c\u00e9tone. Apr\u00e8s la migration 1,2 de l'ester, l'all\u00e9noate form\u00e9 pourrait alors servir de nucl\u00e9ophile pour r\u00e9agir sur le syst\u00e8me π .

4.2 Résultats et discussion

4.2.1 Synthèse des acyloxy alcynylcétones

Les diverses alcynylcétones nécessaires à notre étude ont été synthétisées *via* différentes procédures (Schéma 145). Celle mise au point par le groupe de Gevorgyan (Eq 1) a été appliquée pour synthétiser 7 acyloxy alcynylcétones (**4.1a**, **4.1c-h**).¹⁸⁹ Un couplage de type Sonogashira, entre des esters propargyliques et divers chlorures d'acides a permis l'introduction de différents substituants acyl avec des rendements corrects (56 à 84 %). Lorsque R² et R³ sont identiques (**4.1b**, **4.1i-k**), il est possible d'introduire l'ester et la cétone en une seule réaction (Eq 2). Pour ce faire, l'alcool propargylique est déprotonné deux fois à l'aide d'une base forte et le chlorure d'acide est ensuite directement additionné sur le dianion. Les rendements isolés sont ici un peu plus faibles (38 à 58 %), mais peuvent être considérés comme bons si l'on tient compte du fait que deux fonctionnalités ont été mises en place par cette réaction. Un dernier composé un peu plus élaboré a ensuite été synthétisé (Eq 3). Dans ce cas, l'étape finale repose sur une oxydation par du dichromate de pyridinium adsorbé sur silice, et le composé désiré **4.1l** est obtenu avec un rendement tout à fait satisfaisant (93 %).

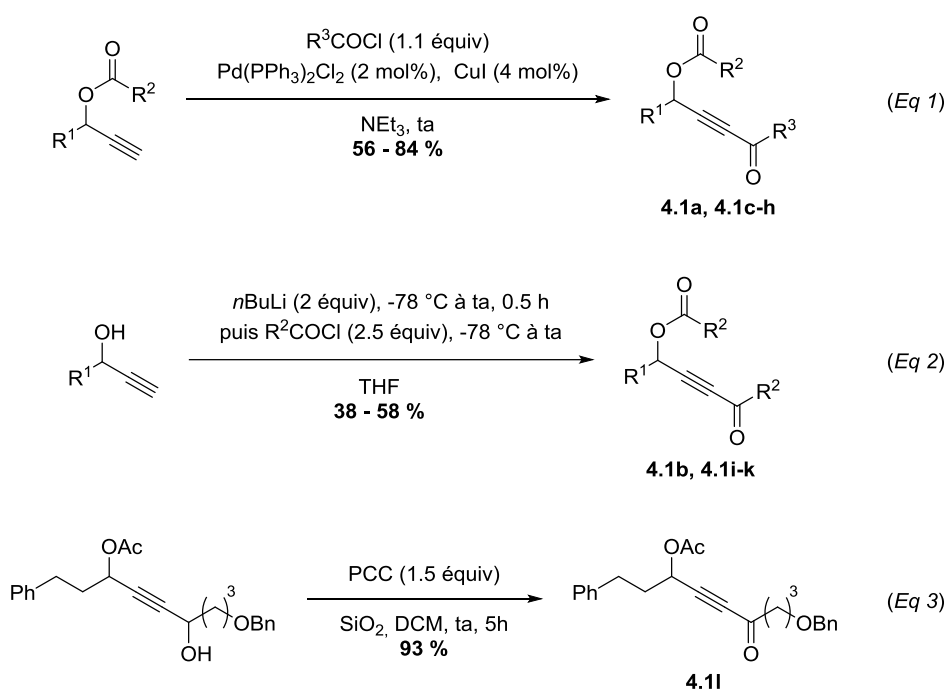
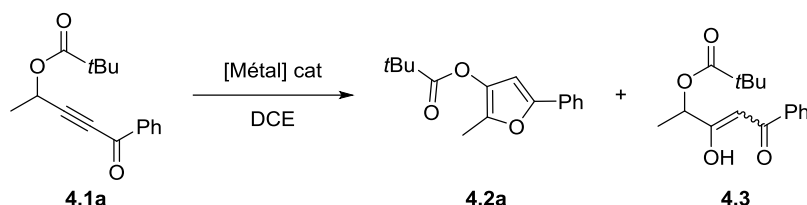


Schéma 145. Synthèse des γ -acyloxy alcynylcétones

4.2.2 Optimisation de la réaction

Afin de trouver les conditions réactionnelles les plus appropriées, différents catalyseurs d'or ont été évalués pour cette réaction (Table 12). L'ynone **4.1a**, qui a permis la formation du furane **4.2a** à 86 % dans les conditions de Gevorgyan (*Entrée 1*), a été sélectionnée comme substrat modèle.

Table 12. Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation de furanes catalysée à l'or(I)



<i>Entrée</i>	Catalyseur (mol%)	Température	Temps	Rendement 4.2a (%)	Rendement 4.3 (%)
1	CuCl (5) ^a	130 °C	17 h	86 ^b	-
2	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆ (5)	ta	1 h	44	22
3	PPh ₃ AuNTf ₂ (5)	"	2.5 h	65	27
4	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆ (5)	70 °C	10 min	71	-
5	PPh ₃ AuNTf ₂ (5)	"	15 min	97	-
6	PPh ₃ AuNTf ₂ (1)	"	45 min	91	< 5 ^c
7	PPh ₃ AuNTf ₂ (2.5)	"	30 min	95	-
8	AgNTf ₂ (5)	"	16 h	-	15 ^c
9	[Cu(MeCN) ₄]NTf ₂ (5)	"	"	44	9 ^c

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.1 M]. ^a Solvant = diméthylacétamide/NEt₃; ^b D'après la référence ¹⁸⁹; ^c Rendement estimé d'après la RMN ¹H du brut réactionnel

Les catalyseurs Ph₃PAuCl/AgSbF₆ et PPh₃AuNTf₂ ont tout d'abord été évalués (*Entrées 2 et 3*). Dans le dichloroéthane à température ambiante, la consommation de l'ynone **4.1a** de départ a rapidement été observée (1 à 2.5 h), comparé aux conditions catalytiques au cuivre(I) (17 h). Les rendements en furane **4.2a** dans ces conditions sont toutefois un peu plus faibles, avec respectivement 44 et 65 %. Ceci est principalement dû à la formation du sous-produit d'hydratation **4.3**.¹⁹⁰ Une température plus élevée permet d'éviter cette réaction secondaire. Ainsi, à 70 °C, le furane **4.2a** est isolé à 71 % de rendement avec Ph₃PAuCl/AgSbF₆ (*Entrée 4*) et de façon quantitative en 15 min avec le catalyseur de Gagosz (97 %, *Entrée 5*). Diminuer la charge catalytique de 5 à 1 mol% permet une rapide formation du furane, mais le composé hydraté **4.3** est à nouveau formé, même si sa proportion est relativement faible (< 5 %) (*Entrée 6 vs 5*). Une charge catalytique intermédiaire de 2.5 mol% présente le meilleur compromis, le furane **4.2a** étant alors

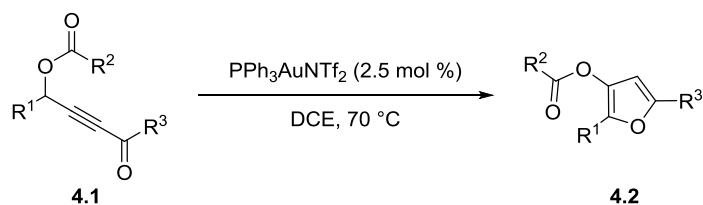
¹⁹⁰ L'utilisation de tamis moléculaire ne permet pas d'inhiber la formation du sous-produit hydraté **4.3**.

formé avec un rendement de 95 % en 30 min (*Entrée 7*). Plusieurs expériences de contrôle ont montré que le triflimide d'argent(I) ne permet pas la formation du produit désiré dans les conditions mises au point et que seule une conversion partielle est observée après 16 h avec le complexe de cuivre(I) (*Entrées 8 et 9*). De plus, nous avons vérifié que le produit hydraté **4.3** n'était pas un intermédiaire transcient de la réaction de formation des furanes. Pour ce faire, ce composé **4.3** a été soumis aux conditions réactionnelles établies (*Entrée 5*) et même après 3 h à 70 °C, aucune trace de l'hétérocycle **4.2a** n'a été observée par RMN ¹H.

4.2.3 Champ d'application de la réaction

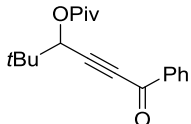
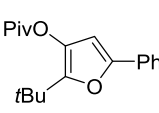
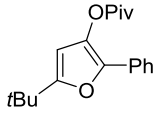
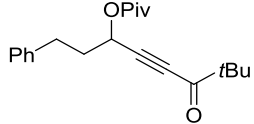
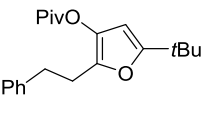
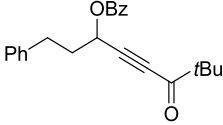
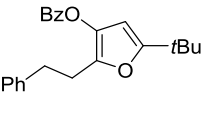
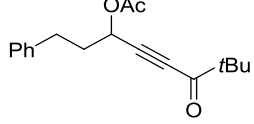
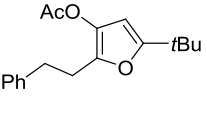
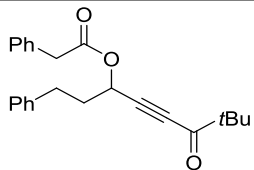
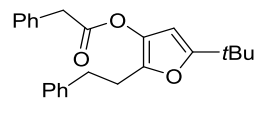
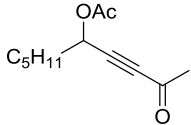
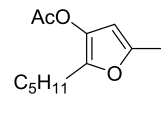
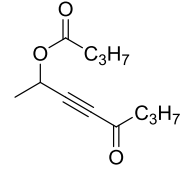
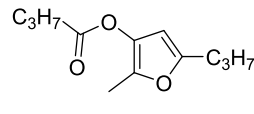
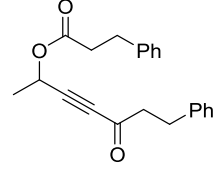
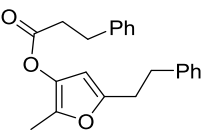
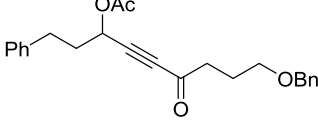
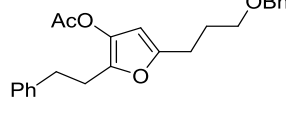
Les conditions optimales ayant été définies (PPh₃AuNTf₂ 2.5 mol%, DCE, 70 °C), les différents acyloxy alcynylcétones préparées **4.1a-l** y ont été soumises.

Table 13. Champ d'application du réarrangement de γ -acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I)



<i>Entrée</i>	Substrat 4.1	Produit 4.2	Temps	Rendement (%)
1	 4.1a	 4.2a	30 min	95
2	 4.1b	 4.2b	30 min	93
3	 4.1c	 4.2c	45 min	90

Chapitre 4. Synthèse de furanes par catalyse à l'or

4	 <p>4.1d</p>	 <p>4.2d</p>	 <p>4.4</p>	6 h	68^a 9:1 ^b
5	 <p>4.1e</p>	 <p>4.2e</p>		1 h	78
6	 <p>4.1f</p>	 <p>4.2f</p>		30 min	81
7	 <p>4.1g</p>	 <p>4.2g</p>		45 min	90
8	 <p>4.1h</p>	 <p>4.2h</p>		1 h	75
9	 <p>4.1i</p>	 <p>4.2i</p>		20 min	77
10	 <p>4.1j</p>	 <p>4.2j</p>		30 min	68
11	 <p>4.1k</p>	 <p>4.2k</p>		20 min	74
12	 <p>4.1l</p>	 <p>4.2l</p>		20 min	65

Réactions effectuées sous argon à une concentration de [0.1 M]. ^a 5 mol% de catalyseur, rendement cumulé de **4.2d** et **4.4**. ; Ratio **4.2d:4.4**.

Tout comme la cétone α -phénylée (**4.1a**), celle avec le *tert*-butyle (**4.1b**) s'avère un bon substrat pour la réaction étudiée, confirmant les observations faites par Gevorgyan (*Entrée 1* et *2*). Malgré un fort encombrant, une conversion totale est atteinte en 30 min avec 2.5 mol% du catalyseur de Gagosz, ce qui permet d'isoler le furane **4.2b** avec un très bon rendement de 93 %. L'influence de l'encombrement de la position propargylique R¹ a aussi été évaluée *via* l'introduction d'un groupement secondaire (**4.1c**, R¹ = 2-décyle) et tertiaire (**4.1d**, R¹ = *t*Bu). L'hétérocycle **4.2c** est formé à partir de **4.1c** de façon tout à fait satisfaisante (45 min, 90 %, *Entrée 3*). Par contre, la très forte contrainte stérique imposée par le groupement *tert*-butyle dans **4.1d** affecte la réaction (*Entrée 4*). Ainsi, 5 mol% de catalyseur ont dû être utilisées pour éviter la formation du produit d'hydratation et 6 h de réaction ont été nécessaires pour accéder à une conversion complète. De plus, si le rendement global en hétérocycles reste correct (68 %), deux furanes ont été obtenus par cette transformation. L'isomère **4.4** est également formé

Différents groupes migrants ont été étudiés par l'introduction d'un benzoyle, d'un acétyle et d'un 2-phénylacétyle (**4.1e–h**). Dans tous les cas, la transformation est efficace (≤ 1 h, 70 – 81 %), ce qui suggère que la nature du groupe migrant n'a pas beaucoup d'influence sur l'issue de la réaction (*Entrées 5–7*). Nous nous sommes ensuite intéressés à la position R³, qui semblait problématique en catalyse au cuivre(I), puisque seuls des groupements phényle et *tert*-butyle, non énolesables, avaient été utilisés. Avec des substituants méthyle, propyle, 2-phényléthyle et 3-benzyloxypropyle sur la cétone, les furanes **4i–l** ont pu être formés de façon tout à fait satisfaisante (≤ 1 h, 68 – 77 %), indiquant qu'à la différence du cuivre, la catalyse à l'or ne souffre pas de limitation majeure à cause de substituants énolesables (*Entrées 9–12*).

4.2.4 Mécanisme réactionnel proposé

Deux hypothèses mécanistiques peuvent être envisagées pour expliquer ce réarrangement d'acyloxy alcynylcétones **4.1** en furanes trisubstitués **4.2** (Schéma 146). Selon les propriétés du catalyseur multi-facette d'or(I) qui entrent en jeu, celui-ci pourra tenir le rôle d'acide de Lewis carbophile (activation π) ou oxophile (activation σ). Dans les deux cas, les processus pourraient débiter par une addition 1,4 du nucléophile interne sur l'ynone, ce qui correspond également à la première étape d'une migration 1,2 d'ester propargylique. Il en résulte un allénoate **A** et/ou une espèce énone organo-or **B**. Ces deux espèces peuvent être en équilibre entre-elles, *via* une seconde espèce énone organo-or **C**. Ces énonés métallées pourraient ensuite évoluées vers l'hétérocycle intermédiaire **D**, soit par cyclisation directe soit grâce aux

propriétés du carbène d'or **E**, pour former les hétérocycles furaniques après réaromatisation et protodémétallation.

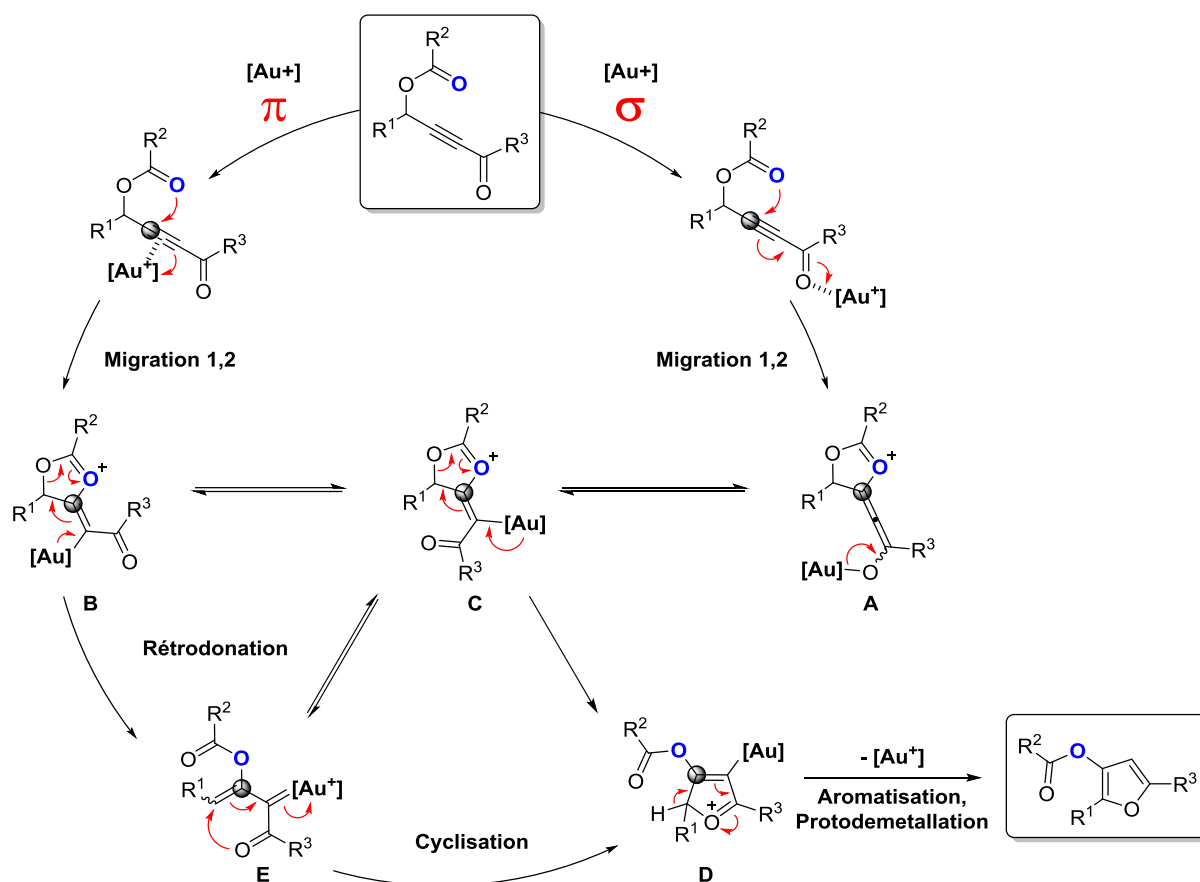


Schéma 146. Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des furanes par catalyse à l'or(I)

Une expérience de piégeage a été réalisée dans le but d'introduire un halogène sur le dernier intermédiaire, avant que la protodémétallation n'ait lieu (Schéma 147). En ajoutant de la *N*-iodosuccinimide (NIS) aux conditions réactionnelles, le furane halogéné n'a toutefois pas pu être isolé. Nous pouvons imaginer que la démétallation est plus rapide que le piégeage de l'organo-or. L'adjonction d'une base dans le milieu réactionnel (telle que la 2,6-diterbutylpyridine), pourrait permettre l'isolement du composé halogéné, en défavorisant le processus de protodémétallation après réaromatisation.

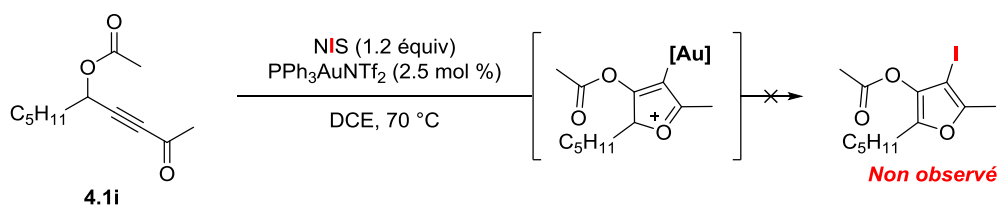


Schéma 147. Tentative de piégeage par un halogénium

En ce qui concerne, les produits secondaires formés au cours de la transformation, ils peuvent être rationalisés par des mécanismes relativement classiques (Schéma 148). Ainsi, le composé **4.3** semble provenir d'une réaction d'hydratation de l'alcyne **4.1a**, préalablement activé par le complexe d'or.^{50c} Dans le cas où la position propargylique est encombrée (**4.1d**), la migration 1,3 d'ester serait favorisée au détriment de la migration 1,2. L'allénylcétone ainsi formée subit ensuite un processus de cyclisation catalysé à l'or pour donner le furane **4.4**, comme cela a été décrit par différents groupes (Schéma 140).¹⁸²

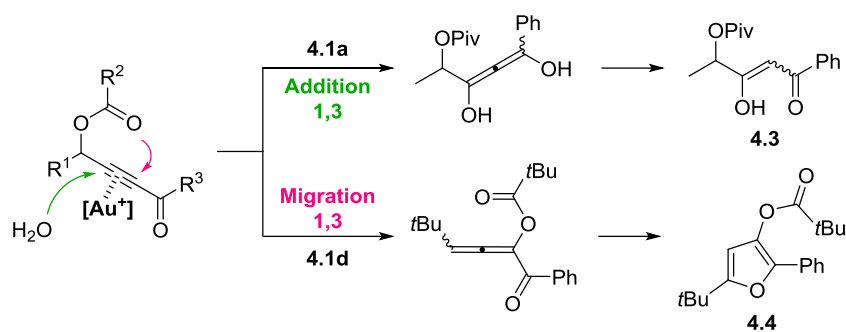


Schéma 148. Produits secondaires du réarrangement d'acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I)

4.3 Conclusion et perspectives

Nous avons mis au point une réaction permettant d'obtenir rapidement des furanes trisubstitués par un réarrangement d'acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I). Si cette réaction avait déjà pu être décrite par l'intermédiaire d'une catalyse au cuivre(I), les conditions réactionnelles développées avec l'or(I) sont plus douces et s'avèrent être plutôt générales. Ainsi divers substituants sont tolérés, y compris des substituants énolisables permettant l'emploi d'une grande variété de cétones.

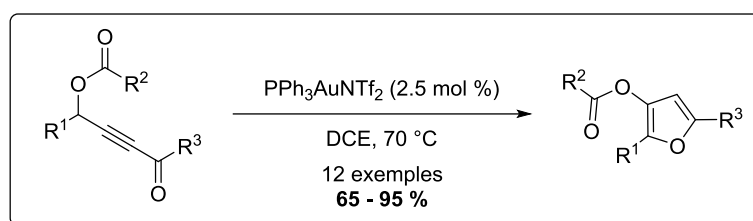


Schéma 149. Synthèses de furanes par catalyse à l'or

Par la suite, nous envisageons d'utiliser d'autres groupes migrants. Ainsi, l'ester pourrait être remplacé par des groupements tels que des phosphates, des tosyloxy, des nosyloxy, des thioesters Ceci nous permettrait d'étudier la faisabilité et l'aptitude migratoire de ces substituants en présence de catalyseurs d'or et constituerait un accès à des furanes comportant de nombreuses substitutions et fonctions.

Avec un phosphate à la place de l'acyloxy, les premiers essais ont d'ailleurs déjà été réalisés et nous avons effectivement pu observer leur capacité à migrer pour former des furanes trisubstitués (Schéma 150). Dans ce cas, le processus semble débiter par une migration 1,3, ce qui est en accord avec l'étude faite par le groupe de Gevorgyan sur l'aptitude de ces groupements à la migration.^{181d} Des études plus poussées seraient bien sûr nécessaires pour généraliser cette transformation et en tirer de plus amples conclusions.

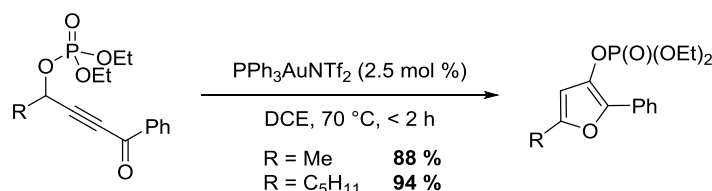


Schéma 150. Réarrangement de phosphatyloxy alcynylcétones

Par ailleurs, l'utilisation de ces phosphatyloxy alcynylcétones pourrait être une bonne alternative pour proposer un accès rapide au menthofurane (Schéma 151). Pour cela, après l'étape de catalyse à l'or,

nous pourrions envisager d'utiliser le groupe migrant comme partenaire électrophile pour un couplage de Heck intramoléculaire¹⁹¹ et une dernière étape d'hydrogénation délivrerait le composé cible.

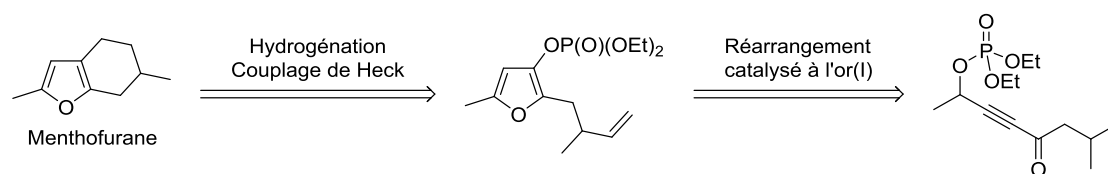


Schéma 151. Rétrosynthèse proposée de menthofurane

Comme nous venons de le voir, des furanes trisubstitués ont été synthétisés. Selon le type de migration (1,2 ou 1,3) au cours de la catalyse, deux régioisomères peuvent être attendus. Des études de RMN approfondies nous ont permis de déterminer cette régioisométrie. Cependant, selon la substitution des différents éléments de l'hétérocycliques, la régioisométrie peut être délicate à déterminer. Le chapitre suivant a donc été initié sur ces observations.

¹⁹¹ (a) Hansen, A. L.; Ebran, J.-P.; Ahlquist, M.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349. (b) Protti, S.; Fagnoni, M. *Chem. Commun.* **2008**, *31*, 3611. (c) Sellars, J. D.; Steel, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5170.

Chapitre 5. La RMN *J*-résolue sélective hétéronucléaire à la rescousse des doubles liaisons trisubstituées

Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication actuellement en cours de révision, à laquelle S. Miaskewich a participé en synthétisant les composés **5.1a-b**.

Structural Elucidation of Trisubstituted Olefins: Selective J-Resolved NMR Spectroscopy to the Rescue of the Organic Chemist!

Hoffmann, M.; Miaskewicz, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A.

5.1 Introduction

Cette dernière partie concerne l'utilisation d'une méthode de spectroscopie, la RMN sélective *J*-résolue hétéronucléaire et son application en chimie organique. Nous avons montré que cette technique offre une opportunité unique pour aider les chimistes organiciens à l'élucidation structurale, réduisant ainsi les potentielles erreurs d'attribution de structures de composés, naturels ou non. Au cours de nos travaux nous avons du faire face à divers problèmes de détermination structurale, essentiellement liés à des stéréoisomères et régioisomères d'alcènes trisubstitués (Schéma 152). Or, cette méthode s'est avérée fort utile pour les résoudre.

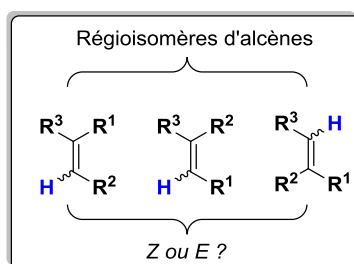


Schéma 152. Comment distinguer la régio- et la stéréochimie de molécules organiques?

5.1.1 Importance de la détermination structurale

Dans le domaine des produits naturels, la détermination structurale et/ou stéréochimique est bien sûr une étape d'une importance incontestable, avec de vastes conséquences, de la synthèse à la biologie, la pharmacie et l'écologie. Malgré les techniques sophistiquées à présent disponibles, cette détermination de structure s'avère parfois délicate. Le nombre de molécules dont on découvre chaque année qu'elles ont été mal attribuées est incroyablement élevé (Schéma 153).¹⁹² De plus, celui-ci est probablement sous-estimé, le processus pour mettre à jour ces erreurs étant lui-même une entreprise délicate, presque uniquement basée sur des synthèses totales.¹⁹³

¹⁹² Suyama, T. L.; Gerwick, W. H.; McPhail, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6675.

¹⁹³ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2050.

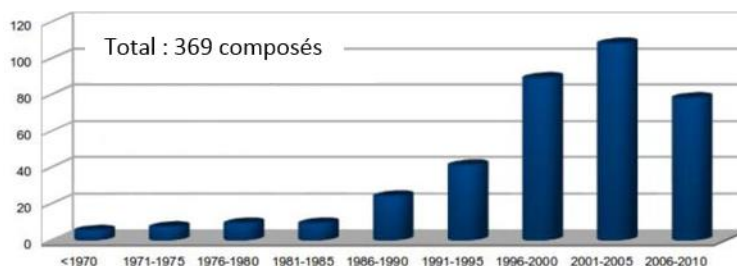


Schéma 153. Nombre de composés naturels connus mal attribués¹⁹⁴

D'autre part, les efforts et coûts associés nécessaires pour rétablir correctement une structure peuvent être importants et particulièrement s'ils requièrent de passer par la synthèse totale des composés.¹⁹⁵ On sait bien sûr aussi qu'une erreur peut avoir des effets dramatiques, puisque pour deux composés, même si leurs structures sont extrêmement proches, les activités biologiques peuvent être radicalement opposées. Dans ce domaine, les stéréo- et régioisomères font partie des problématiques classiques. Cela est encore plus vrai lorsqu'uniquement un de ces isomères est disponible, empêchant alors leur comparaison directe.

Finalement, au vue du nombre de nouveaux composés mal attribués, plutôt significatif, il apparait crucial de trouver des méthodes pour limiter les nouvelles erreurs.

5.1.2 Méthodes « classiques » utilisées pour déterminer l'isométrie et la régioisométrie de double liaisons trisubstituées

La méthode de choix pour répondre aux questions structurales reste bien sûr la résolution de structures par DRX. Cependant, cette technique requiert l'obtention de cristaux, ce qui peut être délicat, chronophage, voire impossible dans le cas de composés liquides. La résolution chimique, qui nécessite des étapes de synthèses supplémentaires, n'est quant à elle pas toujours fructueuse et implique aussi des coûts supplémentaires.

Plusieurs autres voies sont actuellement explorées, telles que les méthodes d'élucidation assistées par informatique,¹⁹⁶ l'analyse et les prédictions de déplacements chimiques,¹⁹⁷ la combinaison de calculs et

¹⁹⁴ Extrait de la référence ¹⁹²

¹⁹⁵ Pour des exemples de produits naturels dont les structures ont été révisées : (a) Kobayashi, S.; Ashizawa, S.; Takahashi, Y.; Sugiura, Y.; Nagaoka, M.; Lear, M. J.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11294. (b) Ogawa, K.; Koyama, Y.; Ohashi, I.; Sato, I.; Hirama, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1110.

¹⁹⁶ Elyashberg, M.; Williams, A. J.; Blinov, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1296.

¹⁹⁷ Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946.

techniques de spectroscopie comme le dichroïsme circulaire,¹⁹⁸ ou la microscopie par force atomique à la résolution de l'atome.¹⁹⁹ Van de Ven et Roberts ont par exemple proposé une attribution de diastéréoisomères, basée sur les déplacements chimiques ¹³C.²⁰⁰ Cependant, cette méthode ne semble envisageable que dans le cas où les deux diastéréoisomères sont disponibles et des variations ont été observées selon la substitution (effet électronique et stérique).

En plus de ces méthodes, les différentes techniques disponibles par la spectroscopie RMN à deux dimensions (2D) sont intensivement exploitées. Si la COSY permet d'établir les connectivités entre les atomes d'hydrogènes qui expriment des couplages scalaires, les séquences HMBC et HSQC détectent les interactions entre des atomes de carbone et d'hydrogène, adjacents de 1 à 3 liaisons. À présent, ces trois techniques de RMN sont souvent complétées par la NOESY qui apporte des informations grâce aux interactions dans l'espace et sont quasiment utilisées en routine pour établir les structures et stéréochimies relatives des molécules. Toutefois, si ces outils suffisent souvent à déterminer la structure des composés, certains cas restent problématiques.

5.1.3 Problématique

Ayant nous même dû faire face à quelques difficultés pour attribuer la structure de certains composés synthétisés au laboratoire,^{56a-e} ce domaine nous a particulièrement concernés. Ainsi, au cours de mes travaux de thèse et comme nous avons pu le voir, des divinyl cétones et des furanes ont été synthétisés (Chapitre 2 et Chapitre 4). Outre leur formation par catalyse à l'or, leur point commun est la présence de doubles liaisons trisubstituées. Dans le premier cas, elles peuvent être *Z* ou *E* et dans le second, elles correspondent à deux régioisomères de cycles à cinq chaînons et dans chaque cas, elles se sont trouvées difficiles à différencier (Schéma 154).

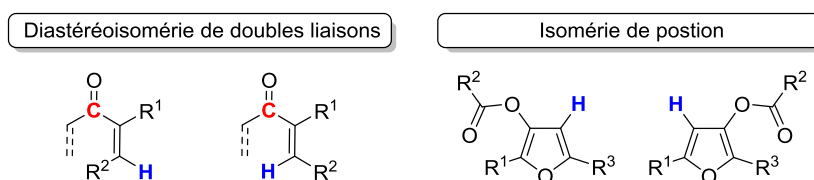


Schéma 154. Problématiques rencontrées

¹⁹⁸ Bihlmeier, A.; Bourcet, E.; Arzt, S.; Muller, T.; Braše, S.; Klopfer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2154.

¹⁹⁹ Gross, L.; Mohn, F.; Moll, N.; Meyer, G.; Ebel, R.; Abdel-Mageed, W. M.; Jaspars, M. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 821.

²⁰⁰ Roberts, J. D.; Dorman, D. E.; Jautelat, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2757.

Pour une double liaison portant deux atomes hydrogène, la diastéréoisomérisie peut généralement être facilement attribuée grâce à un simple spectre ^1H (Schéma 155). La constante de couplage 3J (^1H - ^1H) entre les deux hydrogènes en *cis* (6 à 12 Hz) ou *trans* (12 à 18 Hz) sur l'oléfine donnant une information directe sur sa géométrie.²⁰¹ À l'inverse, lorsque l'alcène est trisubstitué, aucun couplage 3J (^1H - ^1H) n'est possible. Dans ce cas, on pourrait envisager une corrélation similaire avec une constante de couplage entre un hydrogène vinylique et son voisin allylique en 4J (^1H - ^1H). Malheureusement, ces constantes ne sont pas représentatives pour identifier la géométrie des oléfines, les valeurs faibles et proches l'une de l'autre (0 à 3 Hz dans les deux cas) empêchant toute attribution.

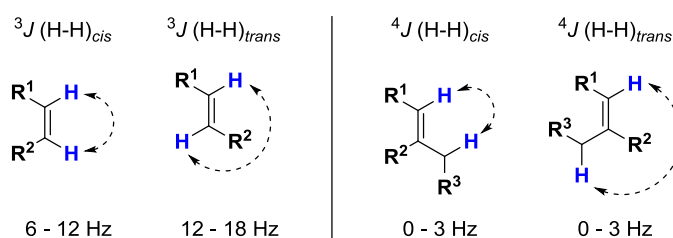


Schéma 155. Couplages *cis* et *trans* 3J et 4J (^1H - ^1H) de doubles liaisons

Dans ce contexte et par analogie aux couplages 3J (^1H - ^1H), nous avons pensé évaluer le potentiel d'une détermination structurale basée sur les couplages 3J (^{13}C - ^1H) (Schéma 156).

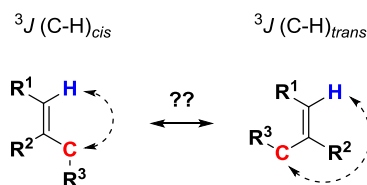


Schéma 156. Couplage *cis* et *trans* 3J (^{13}C - ^1H) de doubles liaisons

La méthode classique utilisée pour connaître une constante de couplage 3J (^{13}C - ^1H) est sa lecture sur un spectre ^{13}C non-découplé ^1H .²⁰² Cependant, lorsqu'un même carbone couple avec plusieurs protons d'une molécule, le signal résultant est un multiplet, dont il peut être difficile d'extraire les valeurs des constantes de couplage avec précision. De plus, même si ces valeurs sont récoltées, parmi tous les systèmes de spins d'hydrogènes qui interagissent avec ce carbone, il sera très délicat de déterminer à quel couple exactement correspond ladite valeur. Par ailleurs, la forte constante 1J (^{13}C - ^1H) a pour conséquence « d'étaler » les signaux sur la gamme spectrale, ceux-ci ayant alors tendance à se recouvrir.

²⁰¹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th Edition, Wiley Global Education, **2005**.

²⁰² (a) Tadesse, M.; Strom, M. B.; Svenson, J.; Jaspars, M.; Milne, B. F.; Torfoss, V.; Andersen, J. H.; Hansen, E.; Stensvag, K.; Haug, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4752. (b) García, P.; Martín-Pastor, M.; de Lera, A. R.; Alvarez, R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 543. (c) R. H. Contreras, P. F. Provasi, F. P. dos Santos, C. F. Tormena, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 1130.

Or, il existe une séquence, la RMN *J*-résolue hétéronucléaire (JRES),^{203c} qui permet de mesurer avec précision toutes les constantes de couplage ^{13}C - ^1H sans problèmes de recouvrement et/ou d'intensité. Il semble donc intéressant d'appliquer cette technique dans les cas difficiles mentionnés plus haut, afin de vérifier si des corrélations structurales peuvent être établies grâce aux constantes nJ (^{13}C - ^1H).²⁰⁴

5.1.4 La spectroscopie RMN sélective *J*-résolue hétéronucléaire

Introduite en 1976 par Ernst et collaborateurs,²⁰⁵ la JRES est la première spectroscopie RMN bidimensionnelle qui permet de séparer déplacements chimiques et constantes de couplage.²⁰⁵ Les couplages ^1H - ^1H et ^1H - ^{13}C sont les systèmes les plus exploités, alors que les couplages ^1H - ^{31}P ont été évoqués.²⁰⁶ La représentation de ces interactions se traduit par des cartes 2D où s'expriment, dans une dimension le spectre classique présentant les déplacements chimiques des protons ou carbones découplés du proton et dans l'autre dimension les couplages scalaires ^1H - ^1H ou ^{13}C - ^1H .²⁰⁷ De façon intéressante, la JRES est de plus en plus utilisée mais principalement en médecine et en biologie,²⁰⁸ comme un outil de métabolomique pour l'identification de biomarqueurs.²⁰⁹

Alors que, comme sur un spectre ^{13}C non-découplé ^1H , tous les couplages ^{13}C - ^1H s'expriment en JRES hétéronucléaire, dans sa version sélective (SELJRES), il est possible de sélectionner un hydrogène en particulier. De cette façon, seuls les couplages des carbones de la molécule avec cet hydrogène sélectionné sont exprimés (Schéma 157).

²⁰³ (a) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229. (b) Bodenhausen, G.; Freeman, R.; Turner, D. *L. J. Magn. Reson.* **1977**, *27*, 511.

²⁰⁴ Pour d'autres méthodes : Parella, T.; Espinosa, J. F. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2013**, *73*, 17.

²⁰⁵ (a) Bruch, M. *NMR Spectroscopy Techniques, Second Edition*, CRC Press, **1996**. (b) Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Newnes, **2009**. (c) Claridge, T. D. W. *Chapter 7: Separating shifts and couplings: J-resolved spectroscopy in High-resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Newnes, **2009**, *27*, 233. (d) Martinez, A.; Bourdreux, F.; Riguet, E.; Nuzillard, J.-M. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 28.

²⁰⁶ Cesarotti, E.; Grassi, M.; Prati, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 161.

²⁰⁷ Bax, A.; Freeman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1099.

²⁰⁸ Fonville, J. M.; Maher, A. D.; Coen, M.; Holmes, E.; Lindon, J. C.; Nicholson, J. K. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 1811.

²⁰⁹ (a) Lange, J.; Schulte, R. F.; Boesiger, P. *Magn. Reson. Med.* **2008**, *59*, 966. (b) Ludwig, C.; Viant, M. R. *Phytochem. Anal.* **2010**, *21*, 22.

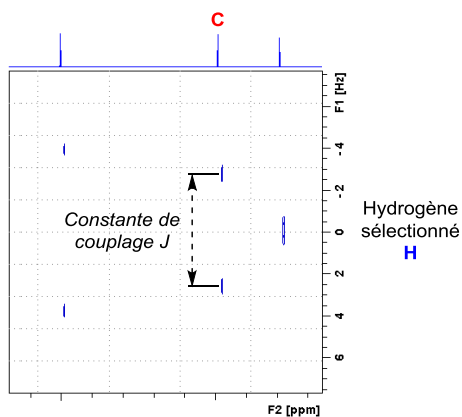


Schéma 157. Représentation d'un spectre SELJRES

Grâce à cette technique rapidement accessible, qui permet de connaître avec précision les constantes de couplage $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ pour un couple donné, nous avons souhaité démontrer qu'il était possible d'identifier rapidement la nature et la géométrie de doubles liaisons trisubstituées.²¹⁰

²¹⁰ Pour un exemple récent : Klika, K. D.; Cheriyaundath, S.; Raghavan, R.; Megha, K. B.; Banerji, A.; Owen, R. W.; Madassery, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6550.

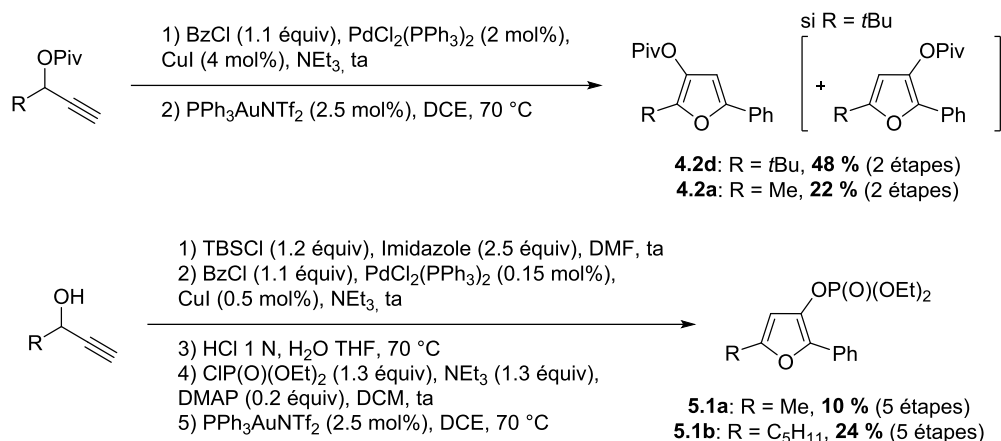
5.2 Résultats et discussion

Comme nous avons déjà pu le voir, les furanes constituent une classe importante de composés aromatiques, présents dans de nombreux produits naturels et médicaments.¹⁷⁰ De nombreuses voies de synthèses existent,¹⁷⁷ et nous avons mis au point leur formation par un réarrangement d'acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I) (Table 13, page 142). Au cours de cette étude, des furanes trisubstitués ont été obtenus, dont il a bien sûr fallu déterminer la régioisométrie. Alors que les RMN 2D classiques ne nous ont pas apportés de solutions précises, la SELJRES s'est avérée être une méthode de choix. Par la suite, la technique a pu être judicieusement étendue aux composés de la famille des flavonoïdes

5.2.1 Régioisométrie de double liaisons trisubstituées

5.2.1.1 Furanes trisubstitués

Sur un furane trisubstitué, un seul hydrogène existe sur le cycle aromatique. Il peut donc être difficile de conclure sur la position des substituants avec les méthodes traditionnelles. Nous avons donc souhaité évaluer les capacités de la SELJRES à résoudre ce problème. Pour ce faire, **4.2a-b** et **4.4**, trois composés issus du Chapitre 4 et synthétisés par un couplage de Sonogashira suivi d'une cyclisation catalysée à l'or(I), ont été sélectionnés (Schéma 158). Par ailleurs, les furanes phosphorylés **5.1a-b** ont été obtenus en cinq étapes. Pour cela, l'alcool propargylique est protégé et soumis à un couplage de Sonogashira. Une désilylation en milieu acide, permet de régénérer l'alcool, qui est ensuite phosphorylé. Le produit ainsi obtenu est alors engagé dans une réaction de cyclisation catalysée à l'or(I) pour conduire au furane désiré.


Schéma 158. Synthèses de furanes trisubstitués

Ces furanes ne présentent pas de constantes de couplage ¹H-¹H en ³J, habituellement révélatrices de leurs substitutions. Il est donc impossible de déterminer ainsi la position (3 ou 4) de l'hydrogène. À l'inverse en SELJRES, le seul proton furanique (en noir) devrait coupler en ²J avec le carbone furanique 2 ou 5 (en rouge ou bleu), reflétant alors leurs proximités et donc le régioisomère étudié (Table 14). Pour vérifier cette hypothèse, les cinq furanes trisubstitués **4.2d**, **4.2a**, **4.4** et **5.1a-b** ont été soumis à la SELJRES, en sélectionnant la fréquence du proton furanique pour l'acquisition.

Table 14. Relation structure vs constante de couplage ¹³C-¹H de furanes

	4.2d	4.4	4.2a	5.1a	5.1b
$J_{C(\text{Alkyl})-H}$ (Hz) =	- ^a	7.7 ^b	- ^a	7.9	7.8
$J_{C(\text{Ar})-H}$ (Hz) =	7.6	- ^a	7.6	- ^a	- ^a

^a Aucun couplage; ^b Déterminé sur un mélange 5:1 de **4.2d** et **4.4**

Dans tous les cas, les analyses montrent un couplage ²J (¹³C-¹H) de l'ordre de 7 à 8 Hz, entre le proton aromatique et le carbone qui lui est adjacent et aucun couplage avec le carbone distant de trois liaisons. Ainsi, lorsque le couplage est observé, on peut en déduire une proximité entre les deux atomes. Ces résultats permettent donc une distinction et une attribution claire et rapide de la régioisométrie du composé évalué. Par ailleurs, nous avons montré qu'il est possible d'effectuer cette détermination sur des mélanges de composés, comme le prouve l'analyse du furane **4.4**, réalisée en mélange avec son homologue **4.2d**.

5.2.1.2 Flavonoïdes

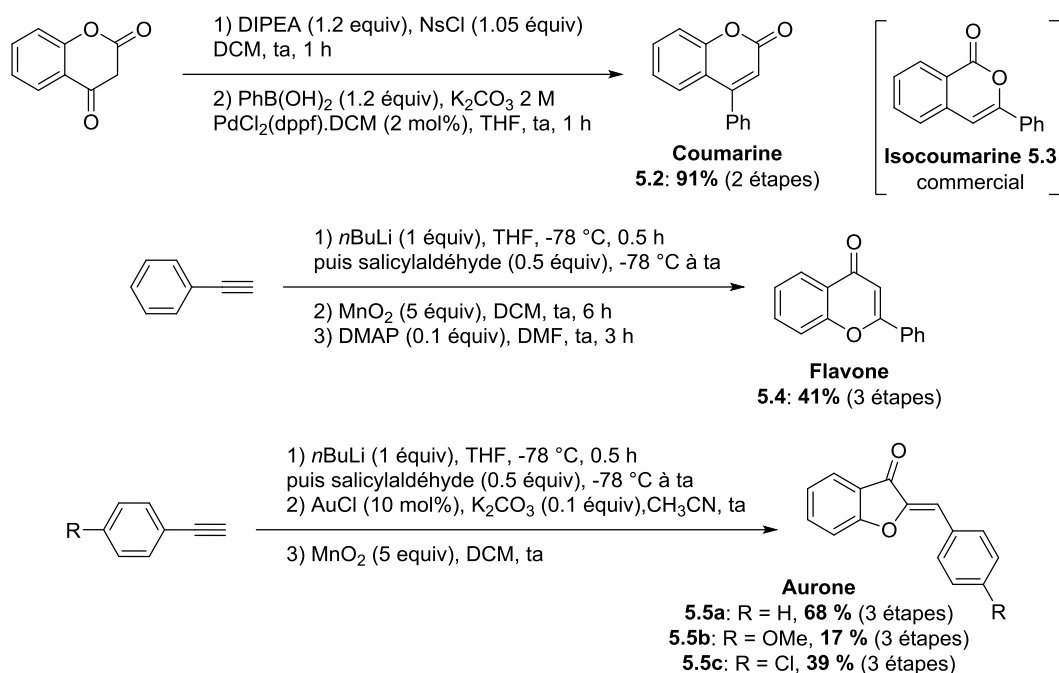
Dans la catégorie des flavonoïdes,²¹¹ coumarines, isocoumarines, aurones et flavones constituent des sous-familles qui contribuent à la pigmentation des fleurs et fruits, mais qui présentent aussi diverses activités pharmaceutiques (Schéma 159).²¹² Ces 4 classes de composés ont des relations structurales assez proches, leurs formules brutes étant identiques et ils diffèrent par la position d'une double liaison. De par leurs similarités, l'élucidation structurale de ces molécules reste un défi qui a déjà entraîné plusieurs erreurs, certaines ayant conduit à des révisions de structure.^{56c,210,213}

Pour évaluer l'efficacité de la SELJRES une série de flavonoïdes de même formule brute a été synthétisée par des procédures issues de la littérature. La coumarine **5.2** a été efficacement formée en deux étapes par l'intermédiaire d'un éther d'énol nosylé et d'un couplage de Suzuki-Miyaura. Son isomère l'isocoumarine **5.3** est commercial. À l'inverse la flavone **5.4** a du être synthétisée, ceci par la réaction de phényle acétylénure de lithium sur l'aldéhyde salicylique, suivi d'une oxydation de l'alcool et d'une étape de cyclisation catalysée par une base. Enfin, les aurone **5.5a-c** ont été obtenues par réaction de l'aryle acétylénure de lithium sur l'aldéhyde salicylique, suivie d'une cyclisation catalysée à l'or(I) et d'une oxydation.

²¹¹ Harborne, J. B. *The Flavonoids*, Chapman and Hall, **1988**.

²¹² (a) Blaskó, G.; Xun, L.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 60. (b) Budzianowski, J.; Morozowska, M.; Wesołowska, M. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1033. (c) Romanelli, G. P.; Virla, E. G.; Duchowicz, P. R.; Gaddi, A. L.; Ruiz, D. M.; Bennardi, D. O.; del Valle Ortiz, E.; Autino, J. C. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 6290.

²¹³ (a) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Gottumukkala, A. L.; Subbaraju, G. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6909. (b) Usami, Y. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 314.


Schéma 159. Synthèses des composés dérivés de la famille des flavonoïdes

Ces dérivés de la famille des flavonoïdes **5.2-4** et **5.5a**, ont ensuite été soumis à la SELJRES, pour laquelle le proton vinylique a été sélectionné. De façon très intéressante, le couplage entre le proton vinylique (en noir) et le carbone du carbonyle (en rouge) ou le carbone *ortho* du phényle (en vert), s'est avéré typique de la structure du composé (Table 15).

Table 15. Relation structure vs constante de couplage ¹³C-¹H des dérivés de flavonoïdes

	5.2	5.3	5.4	5.5a
$J_{C(O)-H}$ (Hz) =	4.1	- ^a	2.2	3.6
${}^2J_{C-H}$ (Hz) =	1.1	5.3	5.5	4.7
$J_{C(Ar)-H}$ (Hz) =	0.9	- ^a	- ^a	6.1

^a Couplage < 0.5 Hz

La coumarine **5.2**, comparée aux 3 autres isomères, est la seule à montrer une aussi faible constante de couplage 2J (¹³C-¹H) (1.1 Hz vs 5.1 ± 0.4 Hz), ce qui reflète certainement l'absence de substituant oxygéné sur l'alcène. L'isocoumarine **5.3** peut facilement être distinguée des autres composés par l'absence de couplage entre l'hydrogène vinylique et le carbone du carbonyle en ⁴J. La flavone **5.4** et l'aurone **5.5a** ne peuvent généralement pas être différenciées par leurs spectres ¹H, car les déplacements chimiques des protons vinyliques sont très poches (6.8–6.9 ppm). Toutefois, la présence ou non d'un

couplage entre l'hydrogène vinylique et le carbone *ortho* de l'aromatique permet leurs distinctions sans ambiguïté. Ainsi, l'aurone **5.5a** a un couplage 3J (6.1 Hz) alors que la flavone **5.4** couple avec ce même carbone *ortho* en 4J de façon très faible, à la limite de la détection.

Finalement, grâce à la SELJRES, l'obtention et l'analyse de toutes les constantes de couplage $J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$ du proton vinylique, permet de définir rapidement l'environnement de cet hydrogène afin de remonter à la structure du composé. Ainsi, alors que ces dérivés de flavonoïdes présentent tous la même formule brute et des structures et spectres relativement proches, ils ont pu être différenciés par l'analyse comparative proposée.

5.2.2 Isomérisation de doubles liaisons trisubstituées

Comme nous l'avons mentionné précédemment, déterminer la diastéréoisomérisation *Z* ou *E* d'une double liaison, si elle est trisubstituée est loin d'être une évidence. De plus, au cours de nos recherches sur les cyclopenténones (Chapitre 2), différentes divinyl cétones ont été synthétisées. Ces divinyl cétones, lorsqu'elles sont obtenues par un réarrangement d'alcyne oxiranes catalysé à l'or(I) (Table 2, page 54),⁶¹ adoptent une configuration de la double liaison qui n'est pas définie par la réaction. Nous avons donc tout d'abord tenté d'identifier les diastéréoisomères par RMN 2D NOESY. Toutefois, en plus de la flexibilité de ce type de composés (Schéma 44),^{81d} les conclusions n'ont pu être basées que sur une absence de corrélation. Il était alors très délicat d'attribuer avec certitude la nature des doubles liaisons, heureusement, nous avons été en mesure d'obtenir une structure par DRX d'une des divinyl cétones (Schéma 160).

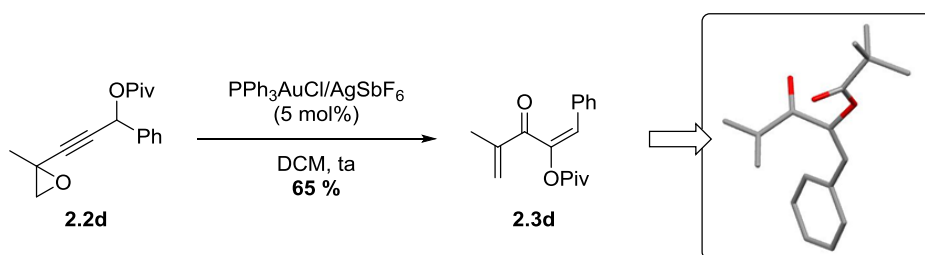


Schéma 160. Détermination de la structure de la divinyl cétone **2.3d** par DRX

Ceci nous a poussés à évaluer le potentiel de la SELJRES sur les composés divinyl cétones du même type que celles présentées dans le Chapitre 2, ainsi qu'à d'autres plus présentes dans la littérature de type C-ester pour plus de comparaison. Par extension, nous avons également souhaité pouvoir vérifier la

généralité de la méthode en l'appliquant à d'autres types de molécules avec des doubles liaisons trisubstituées, telles que les aurones et leurs dérivés, ou encore les lactones.

5.2.2.1 Divinyl cétones

En ce qui concerne les composés issus de nos études, leurs synthèses ayant déjà été présentées, ne seront pas longuement commentées. Nous noterons simplement qu'en un maximum de trois étapes, cinq divinyl cétones *O*-substituées ont été obtenues, deux d'entre elles (**2.3b** et **5.6a(E)**) étant de configuration *E* autour de la double liaison qui porte l'oxygène et les 3 autres (**5.6a(Z)**, **5.6b** et **2.3k**) de géométrie *Z*.

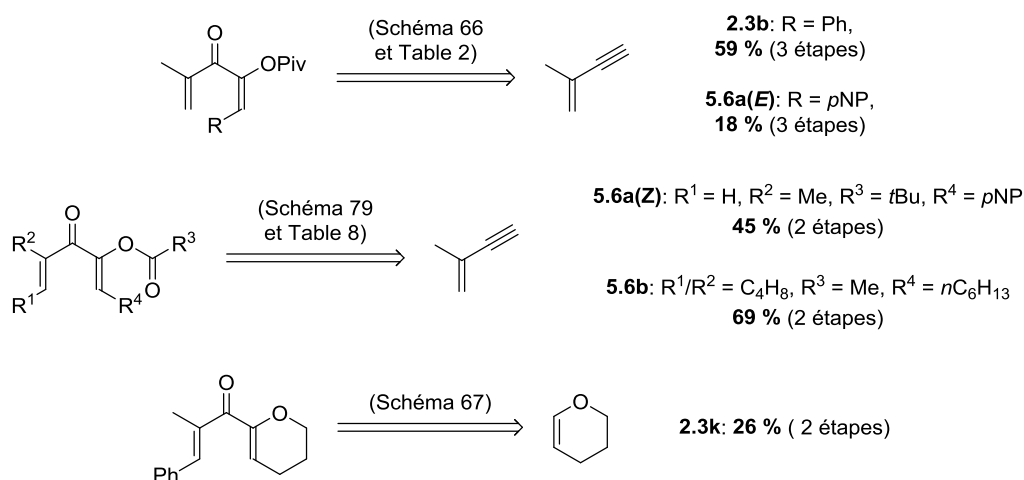


Schéma 161. Synthèse des divinyl cétones *O*-substituées (*p*NP = *para*-nitrophényle)

Des divinyl cétones avec des substituants autres que des *O*-esters (ou *O*-éther) sur la double liaison ont également été préparées. Ainsi, en plus des composés déjà traités au paragraphe précédent, trois divinyl cétones *C*-esters de configuration *E* (**5.7a-c**) ont été synthétisées, en deux étapes, par l'introduction de la partie β -ester suivie d'une réaction de Knoevenagel (Schéma 162).

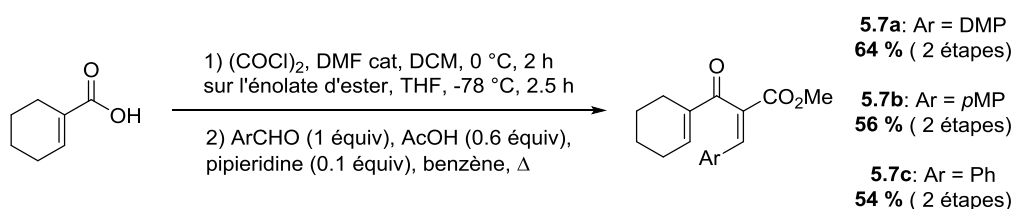


Schéma 162. Synthèse des divinyl cétones *C*-substituées (DMP = 2,4-diméthoxyphényle, *p*MP = *para*-méthoxyphényle)

La première série de cinq divinyl cétones *O*-substituées a donc tout d'abord été évaluée, dont le composé **2.3b** pour lequel une structure par DRX a été obtenue (Schéma 160) et un exemple où les deux diastéréoisomères ont été synthétisés (**5.6a(Z)** et **5.6a(E)**) (Table 16). Les constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) entre l'hydrogène vinylique et le carbone du carbonyle de la cétone ont été enregistrées par SELJRES. De plus, les couplages 2J (^{13}C - ^1H) entre l'hydrogène vinylique et le carbone adjacent sp^2 de l'alcène ont également été relevés.

Table 16. Attribution de l'isomérisie Z/E de divinyl cétones *O*-substituées, par SELJRES

	2.3b	5.6a(E)	5.6a(Z)	5.6b	2.3k
$^3J_{\text{C-H}}$ (Hz) =	8.1	7.8	3.8	3.4	3.5
$^2J_{\text{C-H}}$ (Hz) =	8.4	8.4	4.6	6.8	4.7

Nous constatons rapidement que les gammes de constantes pour les doubles liaisons *Z* ou *E* sont bien différenciées. Ainsi, les constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H) sont de l'ordre de 8 Hz (± 0.2) pour les isomères *E* **2.3b** et **5.6a(E)** et de 3.6 Hz (± 0.2) pour les alcènes *Z* **5.6a(E)**, **5.6b** et **2.3k**. Il semble donc que ces constantes dépendent de la géométrie du système et puissent être facilement utilisées pour identifier la nature de la double liaison. Par ailleurs, une tendance semble également se dégager pour les constantes de couplage 2J (^{13}C - ^1H), puisque les deux composés *E* **2.3b** et **5.6a(E)** présentent une valeur de 8.4 Hz, alors que les trois divinyl cétones *Z* **5.6a(E)**, **5.6b** et **2.3k** se trouvent entre 4.6 et 6.7 Hz.

Nous nous sommes ensuite penchés sur les couplages qui s'effectuent au travers d'une double liaison substituée par un alkyle. De plus, étant plus établies dans la littérature de par leur bonne réactivité dans la réaction de Nazarov, des divinyl cétones *C*-esters ont aussi été évaluées afin de déterminer la géométrie de la double liaison substituée par ce *C*-ester. Seuls des composés de géométrie *E* ont été obtenus par nos soins pour l'étude (**5.7a-c**). Cependant et comme nous l'avons déjà évoqué, Frontier et collaborateurs ont intensivement étudié ce type de divinyl cétones, pour lequel le travail d'attribution de géométrie de la double liaison a également dû être fait.²¹⁴ Dans un but comparatif, nous avons donc extrait de leurs travaux les constantes mesurées par l'intermédiaire d'un spectre ^{13}C non découplé ^1H sur une divinyl cétone *Z* (**5.7d**).⁸⁴ Finalement, les divinyl cétones **2.3b**, **5.6a(E)**, **5.6b**, **2.3k** et **5.7a-c** ont été soumises à la SELJRES en sélectionnant le proton vinylique d'intérêt pour l'acquisition.

²¹⁴ (a) Janka, M.; He, W.; Frontier, A. J.; Flaschenriem, C.; Eisenberg, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6193. (b) Janka, M.; He, W.; Haedicke, I. E.; Fronczek, F. R.; Frontier, A. J.; Eisenberg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5312. (c) Huang, J.; Frontier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8060. Ainsi que les références ^{70, 77, 84 et 111}

Table 17. Attribution de l'isomérisme Z/E de divinyl cétones substituées C-alkyle et C-ester, par SELJRES (ND = non-déterminé)

C-alkyle		2.3b		5.6a(E)		5.6b		2.3k		5.7a	
		H _Z	H _E	H _Z	H _E	(H _Z)		(H _Z)		(H _Z)	
$^3J_{C-H}$ (Hz) =		7.1	13.3	7.2	13.7	6.4		6.8		7.3	
$^2J_{C-H}$ (Hz) =		2.6	1.6	2.4	1.6	0.9		ND		1.4	

C-ester		5.7a		5.7b		5.7c		5.7d	
$^3J_{C-H}$ (Hz) =		10.1	9.8	9.7		7.2 ^a			
$^3J_{C-H}$ (Hz) =		8.2	8.1	8.1		12.6 ^a			
$^2J_{C-H}$ (Hz) =		4.2	4.3	4.2		ND			

^a Extrait de la référence 85

Comme précédemment, deux sets de valeurs se décrochent largement. Les protons H_E couplent en *trans* avec le carbone du carbonyle en 3J avec une constante de couplage autour de 11.5 Hz (± 1.8) (**2.3b**, **5.6a(E)** et **5.7a-c**), tout comme la constante de couplage *trans* avec le carbonyle de l'ester (**5.7d**). D'autre part, les couplages 3J *cis*, entre les hydrogènes H_Z et le carbone du carbonyle sont beaucoup plus faibles et de l'ordre de. 6.9 Hz (± 0.5) (**2.3b**, **5.6a(E)**, **5.6b**, **2.3k**, **5.7a** et **5.7d**). Les constantes *cis* 3J (^{13}C - 1H) avec le carbonyle de l'ester sont légèrement plus fortes mais restent du même ordre de grandeur (8.1 à 8.2 Hz, **5.7a-c**). À nouveau, il apparaît que la géométrie puisse être rapidement déterminée par SELJRES grâce aux valeurs 3J ($^{13}C(O)$ - 1H) qui indiquent des constantes de couplage bien définies, en fonction de la géométrie de l'oléfine et du couple C-H considéré.

L'interprétation basée sur les 2J (^{13}C - 1H) reste toutefois plus délicate. Ainsi, aucune tendance ne se dégage pour les composés C-alkyle **2.3b**, **5.6a-b** et **2.3k**, les valeurs mesurées tournant autour de 1.8 Hz, sans corrélation distincte avec une géométrie Z ou E. Si les trois divinyl cétones C-ester **5.7a-c**, présentent des constantes de couplage 2J très similaires autour de 4 Hz, seuls des diastéréoisomères E ayant été analysés, il est difficile de tirer des conclusions.

5.2.2.2 Aurones, benzofuranol et lactones

Les aurones font partie de ces composés qui ont effectivement déjà posé quelques problèmes d'attribution dans la littérature,^{213b} ce qui a guidé notre volonté de les étudier par SELJRES. Les aurones naturelles sont généralement de configuration Z autour de la double liaison, mais ces composés ont tendance à isomériser sous irradiation ou sur colonne de gel de silice.²¹⁵ Cette propriété a d'ailleurs été exploitée pour synthétiser les analogues E **5.8a** et **5.8c** (Schéma 163) des aurones Z **5.5a** et **5.5c**, déjà présentées (Schéma 163). Le benzofuranol **5.9**, intermédiaire de synthèse de l'aurone **5.5a** (Schéma 159), a également été sélectionné pour l'analyse. Pour compléter cette étude, des lactones ont été synthétisées. Pour cela, une cyclisation d'acide carboxylique sur l'alcyne vrai interne a conduit à la lactone non substituée **5.10a**, alors que lorsque l'alcyne est substitué, deux composés Z **5.10b(Z)** et **5.10c** ont été obtenus (Schéma 163). Le diastéréoisomère **5.10b(E)** de la lactone substituée par un phényle a été synthétisé *via* un couplage et une cyclisation *one-pot* pallado-catalysés.

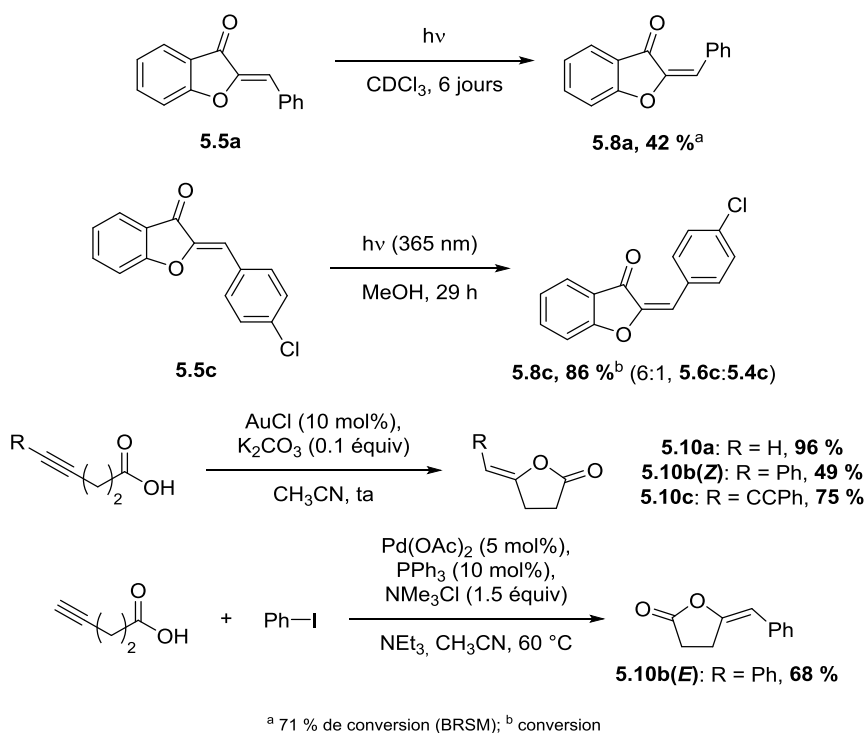
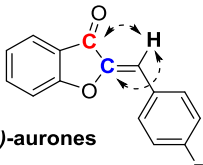
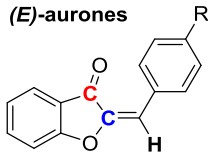
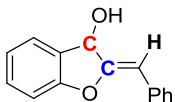
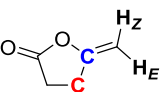
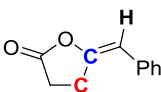
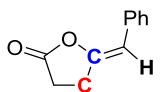
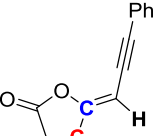
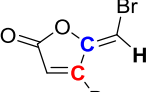


Schéma 163. Synthèses des aurones E et lactones

Comme précédemment, la SELJRES nous a permis d'obtenir les constantes de couplage 2J et 3J (^{13}C - ^1H) entre le proton vinylique et le carbone du carbonyle pour permettre une distinction efficace des deux diastéréoisomères (Table 18).

²¹⁵ Shanker, N.; Dilek, O.; Mukherjee, K.; McGee, D. W.; Bane, S. L. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 2173.

Table 18. Attribution de l'isomérisme Z/E d'aurones, benzofuranol et lactones, par SELJRES

						
	(Z)-aurones			(E)-aurones		(Z)-benzofuranol
	5.5a	5.5b	5.5c	5.8a	5.8c	5.9
	R = H	R = OMe	R = Cl	R = H	R = Cl	
$^3J_{C(O)-H}$ (Hz) =	3.6	3.1	3.2	7.0	7.0	3.3
$^2J_{C-H}$ (Hz) =	4.7	4.3	3.7	8.4	8.5	4.3
lactones						
						
	5.10a		5.10b(E)	5.10b(Z)	5.10c	5.11
	H_Z	H_E				
$^3J_{C-H}$ (Hz) =	7.8	3.3	6.2	3.9	3.2	- ^a
$^2J_{C-O-H}$ (Hz) =	6.9	6.4	7.7	5.6	4.8	4.3
						^a Pas de couplage

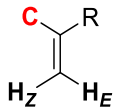
Les résultats collectés pour les aurones **5.5a-c** Z, **5.8a** et **5.8c** E et le dérivé benzofuranol **5.9** Z montrent clairement une corrélation entre les constantes de couplages et la géométrie de la double liaison. Les composés Z **5.5a-c** et **5.9** ont toujours une constante de couplage 3J ou 2J ($^{13}C-^1H$) de 3 à 4 Hz, alors que leurs homologues E **5.8a** et **5.8c** sont autour de 7 à 8 Hz. Ces deux sets de valeurs bien différenciées valident le potentiel d'une attribution basée sur les constantes de couplages $^{2/3}J$ ($^{13}C-^1H$) d'un alcène. Ces résultats ont été confirmés par l'étude des lactones. Pour le composé non-substitué **5.10a**, le même type de valeurs est obtenu pour les couplages 3J ($^{13}C-^1H$) de l'hydrogène Z (3.3 Hz) et E (7.8 Hz). Lorsque la double liaison est trisubstituée, les lactones **5.10b-c** expriment un couplage 3J ($^{13}C-^1H$) de 3.5 Hz (± 0.4) dans les versions Z et de 6.2 Hz pour le composé E.

La molécule **5.11** commerciale et de la famille des composé naturels fimbrolide, a aussi été évaluée. Dans ce cas, l'hydrogène est complètement isolé. De façon surprenante, malgré toutes nos tentatives pour améliorer le processus d'acquisition spectrale, aucune constante de couplage 3J ($^{13}C-^1H$) ne s'est exprimée et l'explication de ce phénomène reste en suspens. Toutefois, la constante de couplage 2J ($^{13}C-^1H$) de 4.3 Hz nous permet d'évaluer la géométrie comme étant de nature Z, ce qui correspond bien à la forme commerciale proposée.

5.2.2.3 Résultats compilés

Tout au long de cette étude nous nous sommes intéressés à des constantes de couplages $^{2/3}J$ (^{13}C - ^1H) déterminées par SELJRES. Ces mesures nous ont permis d'établir diastéréoisométrie et/ou régioisométrie de diverses classes de composés. Toutefois, il nous faut à présent mentionner que ce type de constantes peut dans certains cas être obtenu grâce à des corrélations à partir de spectre ^{13}C non découplé ^1H de doubles liaisons pour des molécules simples (peu substituées). Elles ont ainsi déjà été compilées par l'équipe de Durham sur une quarantaine d'exemples, il y a une quarantaine d'année (Table 19).²¹⁶

Table 19. Gamme des valeurs des couplages 3J (^{13}C - ^1H) Z et E en fonction de l'hybridation du carbone d'après Durham²¹⁷

C Hybridation		Constantes de couplage 3J (^{13}C - ^1H)	
		H _Z (Hz)	H _E (Hz)
	sp (CN, CC)	8.2 – 9.0	13.8 – 15.0
	sp ² (CO)	4.3 – 10.0	9.5 – 16.9
	sp ³ (CH ₂ X)	5.7 – 8.0	7.7 – 11.0
Moyenne		7.2 (± 2.9)	13.3 (± 4.6)

Les valeurs listées sont comparables à celles des couplages entre les hydrogènes d'un alcène, les constantes E 3J (^{13}C - ^1H) étant toujours supérieures à celle des composés Z, mais avec en plus une forte influence de l'hybridation du carbone. Si nous avons observé la même tendance générale avec des constantes de couplage E toujours plus fortes que celles de molécules Z, les valeurs 3J (^{13}C - ^1H) collectées par SELJRES sont différentes de celles proposées (Table 20). Ainsi, dans cette table les constantes pour un composé Z sont de 7.2 Hz (± 2.9) et de 13.3 Hz (± 4.6) pour une oléfine E. Nous constatons que les gammes de mesures proposées il y a 40 ans contiennent une zone de recouvrement importante (de 7.7 à 10.0 Hz). De plus, les variations marquées en fonction de l'hybridation du carbone n'ont pas été relevées dans nos résultats (cf 5.5a et 5.8a vs 5.9, Table 18). Par ailleurs, d'après cette table, les 16 constantes 3J (^{13}C - ^1H) évaluées pour les composés divinyl cétones substituées par des O-esters (Table 16), aurones/benzofuranol et lactones (Table 18), étant entre 3.1 et 8.1 Hz, reflèteraient toutes la même configuration ! Encore une fois, alors que les constantes listées dans cette table ont été établies par RMN ^{13}C non découplé ^1H , elles concernent toujours des alcènes peu substitués. En effet, lorsque cette même technique est appliquée à

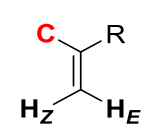
²¹⁶ (a) Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3863. (b) Rummens, F. H. A.; de Haan, J. W. *Org. Magn. Reson.* **1970**, *2*, 351.

²¹⁷ Extrait de ^{216a}

des molécules un peu plus élaborées et substituées, les signaux résultants étant des multiplets complexes, il nous a été impossible d'identifier les constantes de couplage constituant ces multiplets.

Quoi qu'il en soit, en ce qui concerne la diastéréoisomérisation de doubles liaisons, nous avons extrait, grâce à la SELJRES, des gammes de constantes de couplage 3J ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) assez différentes. Elles se sont avérées être représentatives de la géométrie d'une double liaison (Table 20).

Table 20. Récapitulatif des constantes de couplage 3J ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) relevées pour les doubles liaisons par SELJRES

Couple considéré ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$)	R	Constantes de couplage 3J ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$)	
		H_Z (Hz)	H_E (Hz)
 $\text{C} = \text{C}(\text{R})$ $\text{H}_Z \quad \text{H}_E$	O-ester/éther	3.5 (\pm 0.4)	7.2 (\pm 1.0)
	C-alkyle	6.9 (\pm 0.2)	13.5 (\pm 0.2)
	C-ester	ND	9.9 (\pm 0.2)
	C-cétone	8.1 (\pm 0.2)	ND
Moyenne sur tous les exemples		5.7 (\pm 2.6)	10.0 (\pm 3.8)

C = C-cétone (sp^2), C-ester (sp^2),
 C-alcool (sp^3), ou C-alkyle (sp^3)

Nous pouvons donc considérer qu'une constante de couplage 3J ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) entre un hydrogène vinylique et un carbone allylique, de l'ordre de 6 Hz traduit une géométrie de *Z* entre les deux éléments considérés, et qu'un couplage autour de 10 Hz reflète une isomérisation *E*. Si aucun impact majeur de l'hybridation n'a été retenu, une légère diminution des constantes ont été observées lorsque l'oléfine est substituée par un oxygène.

5.3 Conclusion et perspectives

La RMN est une technique de pointe utilisée en routine par tout chimiste de synthèse. Si les expériences classiques telles que les spectres ^1H , ^{13}C , ^{31}P ou 2D (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) sont largement connues et exploitées, il n'en est pas toujours de même pour toutes les autres techniques pourtant disponibles. Ainsi, si la JRES et la SELJRES sont connues depuis longtemps, elles n'en restent pas moins très peu exploitées.

Nous avons pu démontrer que la SELJRES est un outil qui peut être utilisé pour résoudre des problèmes de régioisomérisie et de stéréochimie. Les analogues aurones, flavones, isocoumarines et coumarines ont ainsi pu être rapidement différenciés sans ambiguïté les uns des autres. D'autre part, la méthode a montré son potentiel pour discerner des molécules dont les spectres classiques sont très proches et/ou difficiles à attribuer, tels que les furanes trisubstitués. Il devient alors très simple et rapide de déterminer la position du seul proton furanique du composé. La détermination des géométries *Z* ou *E* de doubles liaisons trisubstituées a également pu être réalisée, sur la base des divinyl cétones, aurones/benzofuranol et lactones. Ainsi, la constante de couplage entre l'hydrogène vinylique et le carbone allylique en 3J , permet une attribution claire de la géométrie de l'oléfine.

L'intérêt de la méthode SELJRES utilisée réside principalement dans sa simplicité et son efficacité. En effet, aucune étape de synthèse (dérivatisation) ou d'obtention de cristaux pour une éventuelle DRX n'est nécessaire. Il suffit simplement de relever des constantes de couplage sur une carte, après son acquisition.

Pour la suite, la plus belle perspective que nous pouvons souhaiter est bien entendu que ces travaux dépassent la limite de notre laboratoire, pour éveiller la curiosité d'autres groupes de recherche. Nous espérons alors voir fleurir et se populariser la SELJRES comme outil de détermination de régio- et diastéréoisomérisie.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de cette thèse, nous avons pu explorer la réactivité des catalyseurs d'or comme acide de Lewis σ , π , ou comme catalyseur multifacette (Schéma 164). Par extension, ces travaux ont pu être étendus à la chimie asymétrique et analytique.

Dans un premier temps, cette exploration a permis la mise au point de trois nouvelles réactions en catalyse à l'or.

La cyclisation de Nazarov à partir de divinyl cétones, a pour la première fois été catalysée par de l'or cationique. L'emploi de ce métal a permis d'effectuer la réaction avec des conditions réactionnelles relativement douces (5 mol% Au(III), DCE, 70 °C) et avec de remarquables rendements dans la plupart des cas (11 exemples, 71 – 99 %). Comparé aux diverses autres conditions faisant appel à des métaux de transition, l'or s'est révélé hautement compétitif. Si l'or(I) est capable d'effectuer la réaction, l'or(III) permet d'obtenir de meilleurs résultats. Le processus passant par une activation de doublets libres d'oxygène, présente donc un exemple concret d'activation σ par de l'or.

Une réaction en cascade, permettant d'obtenir des cyclopenténones à partir d'acyloxy alcynyloxiranes, a également été développée. Cette transformation combine deux processus de catalyse à l'or, de type σ et π , démontrant la capacité du métal à agir comme catalyseur multifacette. Par ailleurs, la transformation du squelette de la molécule, entre substrat et produit final, est relativement impressionnante en terme de gain de complexité. À partir de composés rapidement accessibles, des cyclopenténones fonctionnalisées ont ainsi pu être obtenues efficacement dans des conditions réactionnelles tout à fait acceptables (5 mol% Au(III), DCE, ta à 70 °C, 10 exemples, 57 – 97 %).

Des furanes trisubstitués ont aussi été synthétisés par un réarrangement d'acyloxy alcynylcétones catalysé à l'or(I). Ces composés, fortement représentés en tant que produit naturels ou synthétiques dans divers domaines (pharmacie, parfumerie, ...), ont été obtenus par une méthode relativement douce (2.5 mol% Au(I), DCE, 70 °C) et avec de bons rendements (10 exemples, 64 – 95 %). À l'inverse de la catalyse au cuivre, dont les conditions réactionnelles sont plus dures, peu de limitation ont été rencontrées sur la nature des substituants des substrats. Dans cette étude, la réactivité du catalyseur pourrait être de nature π et/ou σ .

L'efficacité des conditions réactionnelles de l'or cationique à promouvoir la cyclisation de Nazarov, nous a ensuite poussés à étudier une version asymétrique de cette réaction. Les résultats obtenus en employant des catalyseurs chiraux classiques d'or(I) ne se sont pas avérés satisfaisants et nous ont contraints à réorienter nos travaux vers la synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux d'or(I) et d'argent(I), basés sur des NHC portant un bras oxazoline chiral. Ces composés ont pu être obtenus de façons tout à fait satisfaisantes (56 – 79 %) en quatre étapes, à partir de dérivés facilement accessibles dans le commerce.

Finalement, les méthodes développées dans les différentes parties de ce manuscrit nous ont guidés vers l'étude de la SELJRES. Si nous aurions pu nous contenter d'analyser les composés découlant de nos recherches et qui nécessitaient cette analyse, la simplicité d'utilisation et l'efficacité de la technique, nous a poussés à l'explorer plus en détails. Ainsi, la SELJRES nous a permis de résoudre des problèmes de diastéréoisométrie et régioisométrie de composés comportant des doubles liaisons trisubstituées, tels que les dérivés de flavonoïdes, les furanes, les aurones, les lactones et les divinyl cétones.

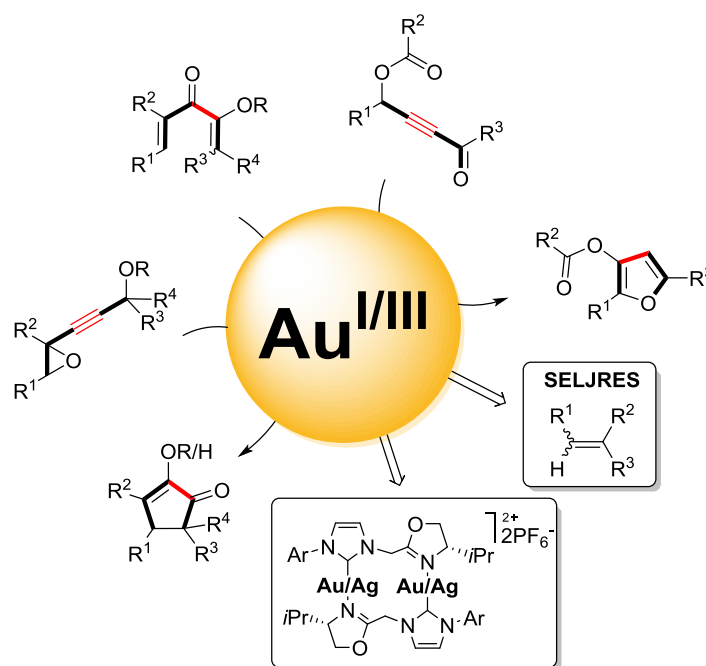


Schéma 164. Les différents points traités

L'ensemble des recherches menées au cours de cette thèse, a ouvert des perspectives à plus ou moins long terme.

Notons qu'une quatrième réaction a été envisagée durant nos recherches et reste actuellement à l'étude au laboratoire. La réaction en cascade à partir d'acyloxy ényne devrait ainsi permettre d'obtenir des cyclopenténones par catalyse à l'or, par combinaison d'un réarrangement oxydatif et d'une cyclisation

de Nazarov. Nos tests n'ont, pour l'heure, pas permis de dégager des conditions réactionnelles pour effectuer cette transformation de façon acceptable. Toutefois, une optimisation plus poussée du type d'oxydant et/ou de catalyseur devrait permettre d'accéder aux cyclopenténones désirées.

À court terme, nos efforts se concentreront également sur les catalyseurs chiraux développés, notre objectif premier restant la synthèse des complexes d'or(III). Pour ce faire, l'étape d'oxydation à partir des composés d'or(I) synthétisés, sera étudiée plus en détails. De même, cette étape va être appliquée au composé NHC-Au(I)-PPh₃, qui nous le pensons, a un fort potentiel. D'autre part, le recours à des proligands dont le contre-ion est de nature coordinante sera envisagé. Ce dernier élément a pour but de synthétiser des complexes de type monomérique, qui devrait être plus prompts à l'oxydation. La coordination du bras chiral pourra alors être réalisée par arrachement à la dernière étape. Bien sûr, notre thématique de base étant d'explorer la réactivité des complexes d'or, tous les composés synthétisés auront vocation à être appliqués à des réactions de catalyse. Les premiers tests seront effectués sur la réaction d'hydratation d'alcyne, qui est un processus représentatif de la réactivité des NHC d'or.

En ce qui concerne la réaction de Nazarov, nous espérons que nos travaux reflètent le fort potentiel de l'or à promouvoir la cyclisation. Ainsi, si de nombreuses publications de synthèse totale utilisent la réaction de Nazarov lors d'une des étapes, nous nous attendons à ce que l'or soit à présent envisagé comme métal de choix pour l'effectuer.

Dans le même ordre d'idée, pour la technique de SELJRES, nous sommes ravis de constater que d'autres groupes de recherche présents au laboratoire, aient déjà pu l'exploiter pour répondre à des interrogations sur la diastéréoisométrie de leurs composés. Toutefois, nous espérons que la technique dépasse notre propre frontière et puisse, un jour, rendre service à la communauté scientifique des chimistes.

Chapitre 6. Partie expérimentale (in English)

6.1 General informations

Proton (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on 300, 400, 500 or 600 MHz instruments. The chemical shifts are given in part per million (ppm) on the delta scale. The solvent peak was used as reference values. For ^1H NMR: $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm benzene- $d^6 = 7.16$ ppm or DMSO- $d^6 = 2.50$ ppm; for ^{13}C NMR: $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm, benzene- $d^6 = 128.06$ ppm or DMSO- $d^6 = 39.52$ ppm. Data are presented as follow; chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet), integration, coupling constants (J/Hz) and attribution. Assignments were determined either on the basis of unambiguous chemical shifts or coupling patterns, COSY, HMQC, HMBC, NOESY experiments to fully interpreted spectra for related compounds. Infrared spectra were recorded neat with Hewlett-Packard spectrometer. Wavelengths of maximum absorbance (ν_{max}) are quoted in wave numbers (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) data were recorded on a microTOF spectrometer equipped with orthogonal electrospray interface (ESI). The parent ions $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Li}]^+$ or $[\text{M}+\text{Na}]^+$ are quoted. Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel 60 F254 plates or basic alumina (63–200 μm) with visualization by ultraviolet light, cerium ammonium molybdate (CAM) or potassium permanganate dip. Flash column chromatography was carried out using silica gel 60 (40–63 μm) and the procedure included the subsequent evaporation of solvents *in vacuo*. Reagents and solvents were purified using standard means. 1,2-Dichloroethane (DCE), and triethylamine (NEt_3) were distilled from CaH_2 under an argon atmosphere; pyridine was distilled from potassium carbonate; diisopropylamine (DIPA) were distilled from KOH; and dichloromethane (DCM), diethylether (Et_2O) and tetrahydrofuran (THF) were dried using Glasstechnology GT S100 device. Anhydrous reactions were carried out oven-dried glassware and under an argon atmosphere.

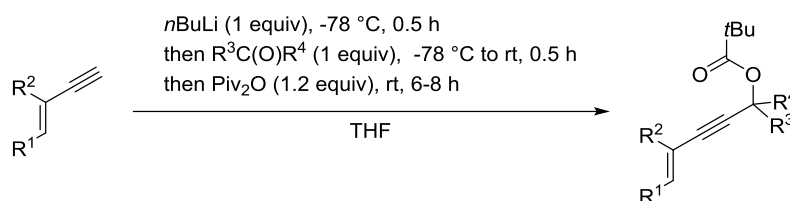
AgNTf_2 was prepared from commercially available HNTf_2 (Aldrich) and Ag_2CO_3 .²¹⁸ Triphenylphosphinegold(I) chloride was prepared by reduction of NaAuCl_4 with thiodiethanol and subsequent addition of triphenylphosphine.²³ $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ catalyst was prepared from the corresponding triphenylphosphinegold(I) chloride and AgNTf_2 .¹⁸ $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{NTf}_2$ was prepared from commercially available HNTf_2 and Cu_2O .¹¹⁵ All other chemicals were used as received, and all extractive procedures were performed using non distilled solvents (excepted for NHC complexes) and all aqueous solutions used were saturated unless details are given.

²¹⁸ VU, A.; Zheng, Y. Y.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3281–3288.

6.2 Cyclopentenones syntheses (Chapitre 2)

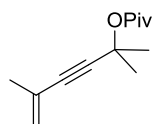
6.2.1 α -Acyloxy enynes (2.1a-j, 2.1l)

General procedure A: Homologation and in-situ protection reactions with pivalic anhydride



To a solution of enyne (1 equiv) in THF [0.5 M] at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon, was dropwise added $n\text{BuLi}$ (1.6 M in hexanes, 1 equiv). The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 0.5 h and was allowed to warm at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ over 5 min. Appropriate ketone or aldehyde (1 equiv) was then added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 0.5 h. The mixture was quenched with trimethylacetic anhydride (1.2 equiv) and stirred for 6 to 8 h. Satd NH_4Cl was added and the mixture was extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with 28 % aqueous ammonia. This aqueous layer was extracted again with Et_2O . All organic layers were carefully washed with HCl 1N, NaHCO_3 and brine, and finally dried over MgSO_4 . After evaporation, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc mixture) to yield the desired γ -acyloxyenyne **2.1a** **2.1d-j**.

2,5-Dimethylhex-5-en-3-yn-2-yl pivalate (2.1a)



Prepared following the **General procedure A** the in 95 % yield (7.80 g, 34.9 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (3.5 mL, 36.8 mmol), acetone (2.7 mL, 36.8 mmol) and trimethylacetic anhydride (9.0 mL, 44.4 mmol).

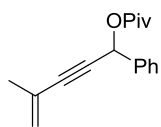
$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$; Mw = 208.301 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.77 (cyclohexane/ EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 516, 543, 601, 628, 811, 864, 898, 956, 1014, 1130, 1241, 1303, 1365, 1434, 1614, 1742, 2939, 2987 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (dd, $J = 1.6, 1.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 5.19 (dq, $J = 1.9, 1.6$ Hz, 1H, CH_2), 5.25 (dq, $J = 1.9, 1.0$ Hz, 1H, CH_2);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 23.5 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.1 (2 x $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 72.1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 84.9 (C_{alkyne}), 89.5 (C_{alkyne}), 121.7 (CH_2), 126.6 (C_{alkene}), 176.7 (C_{ester});

HR-MS 231.1350 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd 231.1340).

4-Methyl-1-phenylpent-4-en-2-yn-1-yl pivalate (2.1d)

Prepared following the **General procedure A** in 96 % yield (7.74 g, 30.2 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (3.0 mL, 31.5 mmol), benzaldehyde (3.2 mL, 31.5 mmol) and trimethylacetic anhydride (7.7 mL, 37.8 mmol).

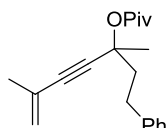
$C_{17}H_{20}O_2$; Mw = 256.345 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.39 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

IR (neat) ν_{max} 549, 580, 629, 695, 841, 900, 1029, 1135, 1271, 1454, 1613, 1732, 2229, 2872, 2932, 2973, 3025 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.90 (dd, J = 1.5, 1.2 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 5.15 (dq, J = 1.7, 1.5 Hz, 1H, CH₂), 5.23 (dq, J = 1.7, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 6.57 (s, 1H, CHPh), 7.33–7.41 (m, 3H, H_{m/p}), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 23.4 (CH₃C_{alkene}), 27.1 (3 x C(CH₃)₃), 38.9 (C(CH₃)₃), 65.9 (CHPh), 84.9 (C_{alkyne}), 88.1 (C_{alkyne}), 123.0 (CH₂), 126.2 (C_{alkeneq}), 127.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 128.7 (C_p), 137.7 (C_i), 177.3 (C_{ester});

HR-MS 279.1340 (C₁₇H₂₀O₂ + Na calcd 279.1356).

3,6-Dimethyl-1-phenylhept-6-en-4-yn-3-yl pivalate (2.1e)

Prepared following the **General procedure A** in 75 % yield (4.72 g, 15.8 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (2.0 mL, 21.0 mmol), 4-phenyl-2-butanone (3.25 mL, 15.8 mmol) and trimethylacetic anhydride (5.1 mL, 25.2 mmol).

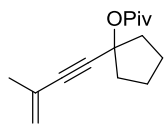
$C_{20}H_{26}O_2$; Mw = 298.426 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.40 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

IR (neat) ν_{max} 498, 699, 748, 898, 1086, 1139, 1282, 1372, 1435, 1604, 1736, 2224, 2871, 2934, 2974, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.73 (s, 3H, OC(CH₃)₃), 1.90 (dd, J = 1.6, 1.1 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.07–2.15 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.22–2.30 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.82 (t, J = 8.7 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.23 (dq, J = 1.8, 1.6 Hz, 1H, C_{alkene}H₂), 5.30 (dq, J = 1.8, 1.1 Hz, 1H, C_{alkene}H₂), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_p), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_o), 7.29 (td, J = 7.6, 7.3 Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.6 (CH₃C_{alkene} or OC(CH₃)₃), 26.6 (CH₃C_{alkene} or OC(CH₃)₃), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 31.0 (CH₂CH₂Ph), 39.4 (C(CH₃)₃), 44.0 (CH₂Ph), 74.9 (OC(CH₃)₃), 86.4 (C_{alkyne}), 88.3 (C_{alkyne}), 122.2 (C_{alkene}H₂), 126.1 (C_p), 126.5 (C_{alkeneq}), 128.6 (4 x C_{o/m}), 141.9 (C_i), 176.6 (C_{ester});

HR-MS 321.1814 (C₂₀H₂₆O₂ + Na 321.1825).

1-(3-Methylbut-3-en-1-yn-1-yl)cyclopentyl pivalate (2.1f)

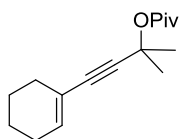
Prepared following the **General procedure A** in 93 % yield (8.00 g, 34 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (3.5 mL, 37 mmol), cyclopentanone (3.25 mL, 37 mmol) and trimethylacetic anhydride (9.0 mL, 44 mmol).

$C_{15}H_{22}O_2$; Mw = 234.339 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.63 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 769, 892, 967, 1030, 1140, 1283, 1332, 1369, 1395, 1438, 1615, 1736, 2874, 2959 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.68–1.79 (m, 4H, OC(CH₂CH₂)₂), 1.86 (dd, J = 1.6, 1.1 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.04–2.15 (m, 2H, OC(CH₂CH₂)₂), 2.18–2.30 (m, 2H, OC(CH₂CH₂)₂), 5.14 (dq, J = 1.8, 1.6 Hz, 1H, C_{alkene}H₂), 5.11 (dq, J = 1.8, 1.1 Hz, 1H, C_{alkene}H₂);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.5 (2 x OC(CH₂CH₂)₂), 23.6 (CH₃C_{alkene}), 27.1 (C(CH₃)₃), 39.1 (3 x C(CH₃)₃), 40.4 (2 x OC(CH₂CH₂)₂), 80.6 (OC(CH₂)₄), 85.5 (C_{alkyne}), 88.9 (C_{alkyne}), 121.7 (C_{alkene}H₂), 126.7 (C_{alkene}q), 176.8 (C_{ester});

HR-MS 257.1494 (C₁₅H₂₂O₂ + Na 257.1512).

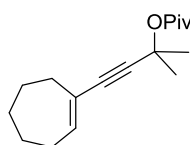
4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.1h)⁶¹

Prepared following the **General procedure A** in 68 % yield (4.31 g, 17.4 mmol) from 1-ethynylcyclohex-1-ene (3.0 mL, 25.5 mmol), acetone (1.88 mL, 25.5 mmol) and trimethylacetic anhydride (6.2 mL, 30.6 mmol).

$C_{16}H_{24}O_2$; Mw = 248.366 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.79 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.51–1.64 (m, 4 H, CHCH₂(CH₂)₂), 1.65 (s, 6 H, OC(CH₃)₂), 2.03–2.12 (m, 4 H, CHCH₂(CH₂)₂CH₂), 6.04–6.08 (m, 1 H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (CHCH₂(CH₂)₂), 22.4 (CHCH₂(CH₂)₂), 25.7 (CHCH₂ or CHCH₂(CH₂)₂CH₂), 27.1 (CHCH₂ or CHCH₂(CH₂)₂CH₂), 27.2 (3 x C(CH₃)₃), 29.3 (2 x OC(CH₃)₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 72.4 (OC(CH₃)₂), 85.5 (C_{alkyne}), 87.9 (C_{alkyne}), 120.4 (C_{alkene}q), 135.0 (CH), 176.7 (C_{ester}).

4-(Cyclohept-1-en-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.1i)

Prepared following the **General procedure A** in 79 % yield (4.63 g, 15.8 mmol) from 1-ethynylcyclohept-1-ene (2.63 g, 21.9 mmol), acetone (1.6 mL, 21.9 mmol) and trimethylacetic anhydride (5.3 mL, 26.3 mmol).

$C_{17}H_{26}O_2$; Mw = 262.193 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.42 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

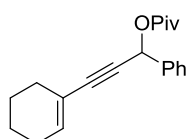
IR (neat) ν_{max} 745, 849, 1029, 1115, 1169, 1267, 1284, 1362, 1448, 1479, 1736, 2216, 2851, 2922, 2980 cm⁻¹;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47–1.53 (m, 2H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.53–1.58 (m, 2H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.65 (s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.68–1.74 (m, 2H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 2.15 (dt, $J = 6.5, 5.2$ Hz, 2H, CHCH_2), 2.27–2.31 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$), 6.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 26.6 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_5$), 26.7 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_5$), 27.2 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.2 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_5$), 29.3 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 32.2 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_5$), 34.3 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_5$), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 72.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 87.1 (C_{alkyne}), 87.7 (C_{alkyne}), 126.4 ($\text{C}_{\text{alkeneQ}}$), 140.0 (CH), 176.8 (C_{ester});

HR-MS 285.1813 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{Na}$ 285.1825).

3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl pivalate (2.1j)



Prepared following the **General procedure A** in 99 % yield (7.50 g, 25.3 mmol) from 1-ethynylcyclohex-1-ene (3.0 mL, 25.6 mmol), benzaldehyde (3.0 mL, 25.6 mmol) and trimethylacetic anhydride (6.2 mL, 30.7 mmol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$; Mw = 296.178 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.51 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

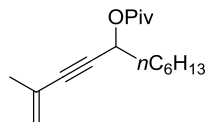
IR (neat) ν_{max} 621, 695, 763, 841, 918, 1029, 1134, 1272, 1345, 1361, 1396, 1435, 1478, 1495, 1732, 2222, 2840, 2860, 2931, 2971 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54–1.66 (m, 4H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_2$), 2.05–2.16 (m, 4H, $\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 6.13–6.19 (m, 1H, $\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 6.56 (s, 1H, CHPh), 7.31–7.39 (m, 3H, $\text{H}_{\text{m/p}}$), 7.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 25.7 (CH_2), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.1 (CH_2), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.1 (CHPh), 83.2 (C_{alkyne}), 88.8 (C_{alkyne}), 120.1 ($\text{C}_{\text{alkeneQ}}$), 127.5 (2 x C_o or C_m), 128.6 (2 x C_o or C_m), 128.6 (C_p), 136.2 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 138.0 (C_i), 177.4 (C_{ester});

HR-MS 319.1639 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{Na}$ 319.1669).

2-Methylundec-1-en-3-yn-5-yl pivalate (2.1l)



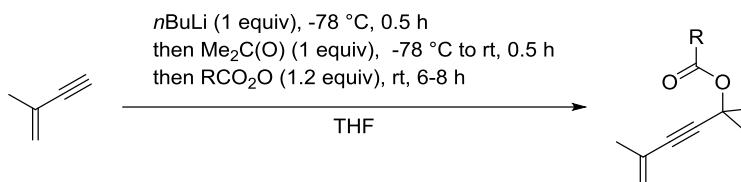
Prepared following the **General procedure A** in 78 % yield (8.41 g, 31.8 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (4.0 mL, 40.7 mmol), heptanal (5.7 mL, 40.7 mmol) and trimethylacetic anhydride (10.0 mL, 49.3 mmol)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$; Mw = 264.409 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.62 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 1.21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24–1.35 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.37–1.46 (m, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.73–1.79 (m, 2H, CHCH_2), 1.86 (dd, $J = 1.7, 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), (dq, $J = 1.8, 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{alkeneH}_2}$), 5.28 (dq, $J = 1.8, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{alkeneH}_2}$), 5.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCH_2);

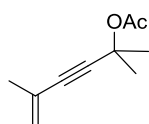
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 22.7 ($(\text{CH}_2)_5$), 23.5 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 25.1 ($(\text{CH}_2)_5$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.9 ($(\text{CH}_2)_5$), 31.8 ($(\text{CH}_2)_5$), 34.9 ($(\text{CH}_2)_5$), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.3 (CHCH_2), 86.0 (C_{alkyne}), 86.1 (C_{alkyne}), 122.4 ($\text{C}_{\text{alkeneH}_2}$), 126.3 ($\text{C}_{\text{alkeneCH}_3}$), 177.6 (C_{ester}).

General procedure B: Homologation and in-situ protection reaction with anhydride



To a solution of 2-methylbut-1-en-3-yne (1 equiv) in THF [0.5 M] at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon was dropwise added *n*BuLi (1.6 M in hexanes, 1 equiv). The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 0.5 h and was allowed to warm at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ over 5 min. Distilled acetone (1 equiv) was then added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 0.5 h. The mixture was quenched with the corresponding anhydride (1.2 equiv) and stirred for 6 to 8 h. Satd NH_4Cl was added and the mixture was extracted three times with Et_2O . Combined organic layers were washed NaHCO_3 and brine. After drying over MgSO_4 and evaporation, the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc mixture) to yield the desired γ -acyloxyenyne **2.1b-c**.

2,5-Dimethylhex-5-en-3-yn-2-yl acetate (2.1b)



Prepared following the **General procedure B** in 75 % yield (6.56 g, 39.5 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (5.0 mL, 52.4 mmol), acetone (3.9 mL, 52.4 mmol) and acetic anhydride (5.9 mL, 62.9 mmol).

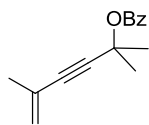
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$; Mw = 166.099 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.49 (cyclohexane/ EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 516, 543, 601, 628, 811, 864, 898, 956, 1014, 1130, 1241, 1303, 1365, 1434, 1614, 1742, 2939, 2987 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (dd, $J = 1.5, 1.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 5.21 (dq, $J = 1.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_2), 5.28 (dq, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H, CH_2);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 22.2 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ or $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 23.5 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ or $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 29.2 (2 x $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 72.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 85.2 (C_{alkyne}), 89.3 (C_{alkyne}), 122.3 ($\text{C}_{\text{alkeneH}_2}$), 126.4 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 169.5 (C_{ester});

HR-MS 189.0870 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd 189.0886).

2,5-Dimethylhex-5-en-3-yn-2-yl benzoate (2.1c)

Prepared following the **General procedure B** in 97 % yield (9.39 g, 41 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (4.0 mL, 42 mmol), acetone (3.0 mL, 42 mmol) and benzoyl chloride (6.0 mL, 52 mmol).

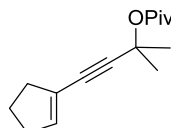
$C_{15}H_{16}O_2$; Mw = 228.115 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.38 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

IR (neat) ν_{max} 709, 884, 938, 1025, 1069, 1094, 1136, 1273, 1432, 1468, 1613, 1722, 2221, 2873, 2986, 3066 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (s, 6H, OC(CH₃)₂), 1.88 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 5.03 (dq, J = 2.0, 1.6 Hz, 1H, CH₂), 5.11 (dq, J = 2.0, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 7.43 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H, H_m), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_p), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.5 (CH₃C_{alkene}), 29.3 (2 x OC(CH₃)₂), 73.2 (OC(CH₃)₂), 85.5 (C_{alkyne}), 89.3 (C_{alkyne}), 122.3 (C_{alkene}H₂), 126.4 (C_{alkene}q), 128.4 (2 x C_o or C_m), 129.7 (2 x C_o or C_m), 131.3 (C_i), 132.9 (C_p), 164.8 (C_{ester});

HR-MS 251.1031 (C₁₅H₁₆O₂ + Na calcd 251.1043).

4-(Cyclopent-1-en-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.1f)⁶¹

To a solution of 4-(cyclopent-1-en-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (435 mg, 2.90 mmol), DMAP (106 mg, 0.87 mmol), and pyridine (2.3 mL, 29.0 mmol) in DCM (10 mL) at 0 °C was dropwise added trimethylacetyl chloride (0.9 mL, 7.25 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux until completion (monitored by TLC). The residue was poured over a mixture of H₂O/ice. The organic layer was washed successively with 1N HCl, 1N NaOH and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 95:5) to yield **2.1f** in 75 % (512 mg, 2.18 mmol).

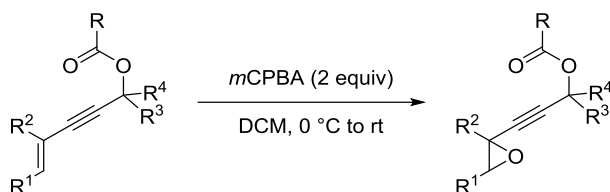
$C_{15}H_{22}O_2$; Mw = 234.162 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.62 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.66 (s, 6H, OC(CH₃)₂), 1.85 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H, CHCH₂CH₂), 2.34–2.48 (m, 4H, CHCH₂CH₂CH₂), 5.98–6.04 (m, 1H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.4 (CHCH₂CH₂), 27.2 (3 x C(CH₃)₃), 29.2 (2 x OC(CH₃)₂), 33.3 (CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 36.5 (CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 72.3 (OC(CH₃)₂), 81.0 (C_{alkyne}), 91.6 (C_{alkyne}), 124.2 (C_{alkene}q), 138.1 (C_{alkene}H₂), 176.8 (C_{ester}).

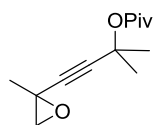
6.2.2 γ -Acyloxy alkynyloxiranes (2.2a-j)

General procedure C: Enynyl ester epoxydation



To a solution of enynyl ester **2.1a-j** (1 equiv) in DCM [0.2 M] at 0 °C was added *m*CPBA (2 equiv). The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred until completion (monitored by TLC). The reaction was quenched by addition of NaOH 1N and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic extracts were washed with NaOH 1N, brine, dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc mixture) to yield the desired γ -acyloxy alkynyloxiranes **2.2a-j**.

2-Methyl-4-(2-methyloxiran-2-yl)but-3-yn-2-yl pivalate (2.2a)



Prepared following the **General procedure C** in 83 % yield (3.38 g, 15.1 mmol) from **2.1a** (3.80 g, 18.2 mmol).

C₁₃H₂₀O₃; Mw = 224.141 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC *R*_f 0.55 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

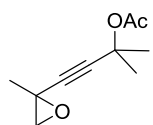
IR (neat) ν_{\max} 739, 769, 793, 816, 850, 884, 980, 1030, 1069, 1120, 1283, 1335, 1364, 1381, 1480, 1734, 2873, 2909, 2936, 2978 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3H, CH₃CO), 1.62 (s, 3H, OC(CH₃)₂), 1.63 (s, 3H, OC(CH₃)₂), 2.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂), 2.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 22.9 (CH₃CO or OC(CH₃)₂), 27.1 (3 x C(CH₃)₃), 28.8 (CH₃CO or OC(CH₃)₂), 28.8 (CH₃CO or OC(CH₃)₂), 39.1 (C(CH₃)₃), 47.2 (CH₃CO), 55.5 (CH₂), 71.3 (OC(CH₃)₂), 82.9 (C_{alkyne}), 83.4 (C_{alkyne}), 176.6 (C_{ester});

HR-MS 247.1310 (C₁₃H₂₀O₃ + Na calcd 247.1305).

2-Methyl-4-(2-methyloxiran-2-yl)but-3-yn-2-yl acetate (2.2b)



Prepared following the **General procedure C** in 89 % yield (4.39 g, 24.1 mmol) from **2.1b** (4.50 g, 27.1 mmol).

C₁₀H₁₄O₃; Mw = 182.094 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC *R*_f 0.46 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

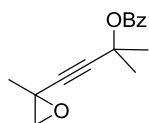
IR (neat) ν_{\max} 501, 620, 741, 803, 840, 891, 950, 1014, 1069, 1133, 1240, 1286, 1336, 1366, 1439, 1739, 2938, 2989 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 3H, CH_3CO), 1.62 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 2.0 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 22.0 (CH_3CO or $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 (CH_3CO or $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 47.3 (CH_3CO), 55.6 (CH_2), 71.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 83.2 (C_{alkyne}), 83.4 (C_{alkyne}), 169.3 (C_{ester});

HR-MS 205.0833 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ + Na calcd 205.0835).

2-Methyl-4-(2-methyloxiran-2-yl)but-3-yn-2-yl benzoate (2.2c)



Prepared following the **General procedure C** in 95 % yield (4.07 g, 16.7 mmol) from **2.1c** (4.00 g, 17.5 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$; Mw = 244.290 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.43 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

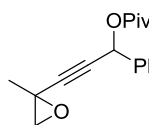
IR (neat) ν_{\max} 560, 710, 802, 850, 1025, 1068, 1096, 1138, 1273, 1451, 1601, 1721, 2936, 2988, 3061 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 3H, CH_3CO), 1.78 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.79 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 2.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 7.45 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 2H, H_m), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_p), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 23.0 (CH_3CO), 29.1 (2 x $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 47.4 (CH_3CO), 55.6 (CH_2), 72.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 83.1 (C_{alkyne}), 83.6 (C_{alkyne}), 128.4 (2 x C_o or C_m), 129.7 (2 x C_o or C_m), 131.0 (C_i), 133.0 (C_p), 164.8 (C_{ester});

HR-MS 267.0980 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ + Na 267.0992).

3-(2-Methyloxiran-2-yl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl pivalate (2.2d)



Prepared following the **General procedure C** in 94 % yield (2.99 g, 11.0 mmol) from **2.1d** (3.00 g, 11.7 mmol) as a 50/50 mixture of diastereoisomers.

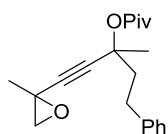
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$; Mw = 272.344 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.55 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{\max} 542, 626, 696, 765, 861, 907, 937, 1029, 1069, 1133, 1274, 1336, 1478, 1495, 1732, 2873, 2934, 2974, 3020 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21/1.21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56 (s, 3H, CH_3CO), 2.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_2), 6.45/6.45 (s, 1H, CH), 7.33–7.40 (m, 3H, $\text{H}_{m/p}$), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 22.9 (CH_3CO), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.2 (CH_3CO), 55.5 (CH_2), 65.2 (CH), 79.0 (C_{alkyne}), 86.3 (C_{alkyne}), 127.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 128.9 (C_p), 137.1 (C_i), 177.2 (C_{ester});

HR-MS 295.1300 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ + Na calcd 295.1305).

3-Methyl-1-(2-methyloxiran-2-yl)-5-phenylpent-1-yn-3-yl pivalate (2.2e)

Prepared following the **General procedure C** in 85 % yield (1.78 g, 5.7 mmol) from **2.1e** (2.00 g, 6.7 mmol), as a 50/50 mixture of diastereoisomers.

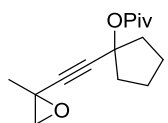
$C_{20}H_{26}O_3$; Mw = 314.425 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.22 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

IR (neat) ν_{max} 497, 699, 738, 860, 1030, 1066, 1087, 1139, 1282, 1336, 1479, 1604, 1735, 2871, 2934, 2975, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20/1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 (s, 3H, CH₃C_{epoxide}), 1.69/1.70 (s, 3H, CH₃CO_{ester}), 2.04–2.14 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.18–2.28 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.73–2.84 (m, 3H, CH₂O CH₂Ph), 2.98–3.02 (m, 1H, CH₂Ph), 7.17–7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.27–7.32 (m, 3H, H_{Ar});

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 23.1/23.1 (CH₃C_{epoxide}), 26.4 (CH₃CO_{ester}), 27.2 (3 x C(CH₃)₃), 30.8 (CH₂CH₂Ph), 39.4 (C(CH₃)₃), 43.6/43.6 (CH₂Ph), 47.3 (C_{epoxide}q), 55.6 (C_{epoxide}H₂), 74.2 (CO_{ester}), 82.2/82.3 (C_{alkyne}), 84.6 (C_{alkyne}), 126.1 (C_p), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.6 (2 x C_o or C_m), 141.6 (C_i), 176.5 (C_{ester});

HR-MS 337.1761 (C₂₀H₂₆O₃ + Na calcd 337.1774).

1-((2-Methyloxiran-2-yl)ethynyl)cyclopentyl pivalate (2.2f)

Prepared following the **General procedure C** in 89 % yield (3.80 g, 15.0 mmol) from **2.1f** (4.00 g, 17.0 mmol).

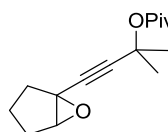
$C_{15}H_{22}O_3$; Mw = 250.338 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.22 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 769, 968, 1030, 1068, 1140, 1279, 1365, 1439, 1735, 2874, 2935, 2970 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (s, 3H, CH₃C_{epoxide}), 1.65–1.75 (m, 4H, CCH₂(CH₂)₂), 2.02–2.09 (m, 2H, CCH₂(CH₂)₃), 2.15–2.22 (m, 2H, CCH₂(CH₂)₂), 2.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂O), 2.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂O);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (CH₃C_{epoxide}), 23.4 (2 x CCH₂(CH₂)₂), 27.1 (3 x C(CH₃)₃), 39.1 (C(CH₃)₃), 40.3 (2 x CCH₂(CH₂)₂CH₂), 47.5 (CH₃C_{epoxide}), 55.7 (CH₂O), 80.0 (C(CH₂)₄), 82.8 (C_{alkyne}), 83.5 (C_{alkyne}), 176.8 (C_{ester});

HR-MS 273.1459 (C₁₅H₂₂O₃ + Na calcd 273.1461).

4-(6-Oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.2g)⁶¹

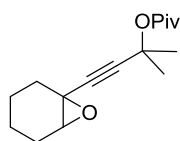
Prepared following the **General procedure C** in 91 % yield (198 mg, 0.79 mmol) from **2.1g** (203 mg, 0.87 mmol).

$C_{15}H_{22}O_3$; Mw = 250.338 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.46 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.31–1.44 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 1.61–1.63 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 1.63 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.70 (ddd, $J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, $J = 10.1$, 8.6, 1.4 Hz, 1H, CHCH_2), 1.81 (ddd, $J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, $J = 10.3$, 8.6 Hz, 1H, CHCH_2), 1.97 (dd, $J_{\text{AB}} = 14.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.13 (dd, $J_{\text{AB}} = 14.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.60 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 19.2 (CH_2), 27.2 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (CH_2), 28.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 28.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 31.9 (CH_2), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 56.0 (CCH_2), 65.3 (CH), 71.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 80.2 (C_{alkyne}), 85.5 (C_{alkyne}), 176.7 (C_{ester}).

4-(7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.2h)⁶¹



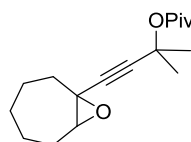
Prepared following the **General procedure C** in 88% yield (1.88 g, 7.1 mmol) from **2.1h** (2.00 g, 8.1 mmol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$; Mw = 264.365 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.65 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.18–1.25 (m, 1H, CH_2), 1.26–1.32 (m, 1H, CH_2), 1.34–1.42 (m, 2H, CH_2), 1.61 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.86–1.90 (m, 2H, CH_2), 1.93–1.99 (m, 1H, CH_2), 2.07–2.13 (m, 1H, CH_2), 3.28 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 18.9 (CH_2), 19.5 (CH_2), 24.2 (CH_2), 27.2 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 29.7 (CH_2), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.4 (CCH_2), 60.1 (CH), 71.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 83.4 (C_{alkyne}), 84.1 (C_{alkyne}), 176.7 (C_{ester}).

4-(8-Oxabicyclo[5.1.0]octan-1-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl pivalate (2.2i)



Prepared following the **General procedure C** in 76 % yield (3.39 g, 12.2 mmol) from **2.1i** (4.20 g, 16.0 mmol).

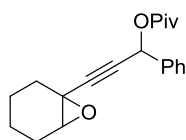
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$; Mw = 278.392 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.52 (cyclohexane/EtOAc 95:5);

IR (neat) ν_{max} 796, 849, 944, 964, 1029, 1119, 1169, 1282, 1395, 1479, 1735, 2853, 2927, 2974 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23–1.33 (m, 1H, CH_2), 1.46–1.56 (m, 5H, CH_2), 1.61 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.67 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.77–1.85 (m, 1H, CH_2), 1.95–2.02 (m, 2H, CH_2), 2.10 (m, 1H, CH_2), 3.21 (dd, $J = 6.9$, 3.3 Hz, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 24.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 27.2 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.9 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 29.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.3 ($\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 63.5 (CH), 71.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 82.9 (C_{alkyne}), 85.0 (C_{alkyne}), 176.7 (C_{ester});

HR-MS 301.1771 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 301.1774).

3-(7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl pivalate (2.2j)

Prepared following the **General procedure C** in 91 % yield (4.82 g, 15.4 mmol) from **2.1j** (5.00 g, 16.9 mmol) as a 50/50 mixture of diastereoisomers.

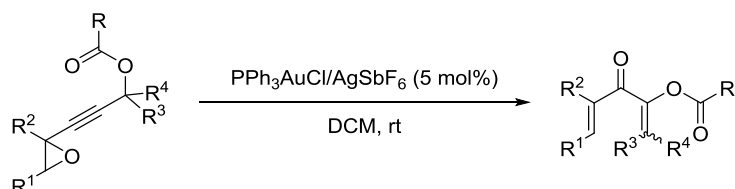
$C_{20}H_{24}O_3$; Mw = 312.409 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.55 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 556, 572, 697, 765, 843, 915, 937, 1072, 1136, 1219, 1271, 1347, 1362, 1396, 1479, 1495, 1732, 2869, 2937, 2972 cm⁻¹;

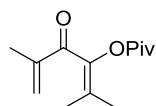
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22–1.43 (m, 4H, CH₂), 1.86–1.94 (m, 2H, CH₂), 1.94–2.06 (m, 1H, CH₂), 2.10–2.21 (m, 1H, CH₂), 3.34 (td, J = 2.5, 2.0 Hz, 1H, CH(CH₂)₄), 6.46 (s, 1H, CHPh), 7.31–7.41 (m, 3H, H_{m/p}), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.9 (CH₂), 19.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 27.1 (3 x C(CH₃)₃), 29.6 (CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 50.2 (C(CH₂)₄), 60.0 (CH(CH₂)₄), 65.3 (CHPh), 78.7 (C_{alkyne}), 87.3 (C_{alkyne}), 127.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 128.8 (C_p), 137.1 (C_i), 177.2 (C_{ester});

HR-MS 335.1625 (C₂₀H₂₄O₃ + Na calcd 335.1618).

6.2.3 Divinyl ketones (2.3a-l)**General procedure D: Gold(I) catalyzed γ -acyloxy alkynyloxiranes rearrangement**

To a solution of the γ -acyloxy alkynyloxiranes **2.2a-j** in DCE [0.5 M] under argon, were added PPh₃AuCl (5 mol%) and AgSbF₆ (5 mol%). The reaction was stirred at room temperature and monitored by TLC until completion. Solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc mixture) to yield the desired divinyle ketone **2.3a-j**.

2,5-Dimethyl-4-oxohexa-2,5-dien-3-yl pivalate (2.3a)

Prepared following the **General procedure D** in 84 % yield (1.26 g, 5.6 mmol) from **2.2a** (1.49 g, 6.6 mmol).

$C_{13}H_{20}O_3$; Mw = 224.300 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.61 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

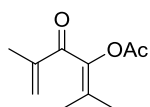
IR (neat) ν_{max} 763, 787, 848, 899, 931, 988, 1018, 1121, 1170, 1282, 1325, 1371, 1396, 1451, 1479, 1652, 1680, 1738, 2874, 2930, 2974 cm⁻¹;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.81 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.90 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.91 (dd, $J = 1.4$, 0.9 Hz, 3H, CCH_3), 5.67 (qd, $J = 1.4$, 1.2 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$), 5.73 (dq, $J = 1.2$, 0.9 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 17.5 (CCH_3 or $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 19.2 (CCH_3 or $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 19.8 (CCH_3 or $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 27.0 (3 x $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 38.7 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 124.3 ($\underline{\text{CH}_2}$), 132.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 139.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 144.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 176.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 192.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 247.1283 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ + Na calcd 247.1305).

2,5-Dimethyl-4-oxohexa-2,5-dien-3-yl acetate (2.3b)



Prepared following the **General procedure D** in 51 % yield (52 mg, 0.28 mmol) from **2.2b** (103 mg, 0.55 mmol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$; Mw = 182.219 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.43 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

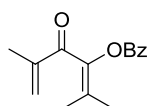
IR (neat) ν_{max} 566, 608, 844, 904, 935, 1026, 1126, 1166, 1212, 1259, 1322, 1371, 1435, 1651, 1678, 1750, 2858, 2924, 2982 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.81 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.91 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.91 (dd, $J = 1.4$, 0.9 Hz, 3H, $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$), 2.13 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 5.68 (qd, $J = 1.4$, 1.2 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$), 5.73 (dq, $J = 1.2$, 0.9 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 17.6 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$ or $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 19.4 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$ or $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 19.8 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$ or $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 20.7 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$ or $\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 124.5 ($\underline{\text{CH}_2}$), 132.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 139.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 144.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 169.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 192.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 205.0826 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ + Na calcd 205.0835).

2,5-Dimethyl-4-oxohexa-2,5-dien-3-yl benzoate (2.3c)



Prepared following the **General procedure D** in 70 % yield (212 mg, 0.87 mmol) from **2.2c** (301 mg, 1.23 mmol).

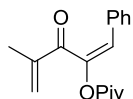
$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$; Mw = 244.290 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellow solid; mp 33 °C; TLC R_f 0.41 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 479, 606, 709, 804, 829, 884, 938, 1019, 1065, 1129, 1172, 1247, 1273, 1451, 1648, 1678, 1717, 2853, 2919, 2953, 3073 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.93 (dd, $J = 1.4$, 0.7 Hz, 3H, CCH_3), 1.98 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 5.67 (qd, $J = 1.4$, 1.1 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$), 5.86 (dq, $J = 1.1$, 0.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$), 7.47 (dd, $J = 8.0$, 7.5 Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_m$), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_p$), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_o$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 17.6 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$), 19.5 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$), 19.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ or $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{CH}_3}$), 124.7 ($\underline{\text{CH}_2}$), 128.7 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 129.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 130.1 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 133.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 133.7 ($\underline{\text{C}}_p$), 139.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 144.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 164.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 192.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 267.0977 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ + 267.0992).

(E)-4-Methyl-3-oxo-1-phenylpenta-1,4-dien-2-yl pivalate (2.3d)⁶¹

Prepared following the **General procedure D** in 65 % yield (647 mg, 2.38 mmol) from **2.2d** (999 mg, 3.67 mmol).

C₁₇H₂₀O₃; Mw = 272.344 g.mol⁻¹; Yellow solid; mp 35 °C; TLC R_f 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 20%);

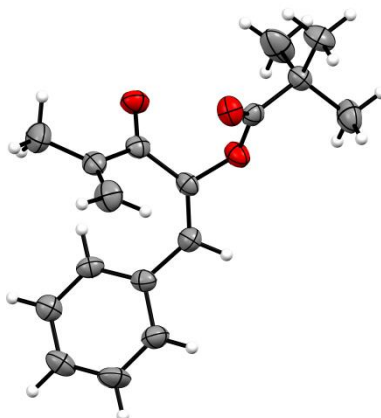
IR (neat) ν_{max} 498, 535, 598, 723, 756, 783, 823, 855, 928, 1038, 1119, 1148, 1220, 1276, 1444, 1479, 1658, 1738, 2873, 2969, 3061 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.82 (dd, J = 1.4, 1.2 Hz, 3H, CH₃), 5.53 (dq, J = 1.6, 1.4 Hz, 1H, H_E), 5.94 (dq, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H, H_Z), 6.84 (s, 1H, CHPh), 7.10–7.14 (m, 2H, H_O), 7.25–7.29 (m, 3H, H_{m/p});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.3 (CH₃), 27.0 (3 x C(CH₃)₃), 38.7 (C(CH₃)₃), 124.2 (CHPh), 127.8 (CH₂), 128.5 (2 x C_m), 128.5 (C_p), 129.2 (2 x C_O), 133.3 (C_i), 142.7 (C(CH₃)), 144.0 (COC(O)), 177.0 (C_{ester}), 193.3 (C_{ketone});

HR-MS 295.1302 (C₁₇H₂₀O₃ + Na calcd 295.1305).

Image of XRD for 2.3d and table of crystal data and refinement details: CCDC 1047510



Identification Code	ppmh140130 (2.3d)
Formula	C ₁₇ H ₂₀ O ₃
Formula weight	272.33
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
a (Å)	9.3092(6)
b (Å)	17.6398(16)
c (Å)	9.9340(8)
α (°)	90
β (°)	106.889(4)
γ (°)	90

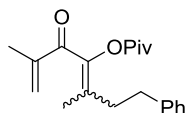
V (Å ³)	1560.9(2)
Z	4
Density (g cm ⁻³)	1.159
mu (MoKα) (mm ⁻¹)	0.078
F(000)	584

Data collection

Temperature (K)	173(2)
Radiation (Å)	MoKα – 0.71073
Theta min - max	0.998 – 27.485
Dataset[h, k, l]	-11/12, -20/22, -12/12
Tot., Uniq. Data, R(int)	10436, 3509, 0.1019
Observed data (>2σ(I))	2046

Refinement

Nreflections, Nparameters	3509, 185
R2, R1, wR2, wR1, Goof	0.1594, 0.0846, 0.1971, 0.1697, 1.127
Max. and Av. Shift/Error	0.000, 0.000
Min, Max. Resd Dens. (e-/Å ³)	-0.261, 0.199

(Z/E)-2,5-Dimethyl-3-oxo-7-phenylhepta-1,4-dien-4-yl pivalate (2.3e)

Prepared following the **General procedure D** in 72 % yield (213 mg, 0.67 mmol) from **2.2e** (296 mg, 0.94 mmol) as a 50/50 mixture of diastereoisomers.

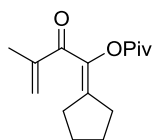
C₂₀H₂₆O₃; Mw = 314.425 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.56 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 698, 747, 900, 934, 1017, 1151, 1280, 1324, 1454, 1479, 1603, 1677, 1740, 2871, 2929, 2973, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.20/1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.84/1.90 (s, 3H, CH₃CCO), 1.87–1.88 (m, 3H, CH₃CC(O)), 2.46–2.51 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.54–2.59 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.78–2.82 (m, 2H, CH₂Ph), 5.49/5.55 (s, 1H, CH₂CC(O)), 5.59/5.62 (m, 1H, CH₂CC(O)), 7.15–7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24–7.31 (m, 2H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.0 (CH₃CCO or CH₃CC(O)), 17.4 (CH₃CCO or CH₃CC(O)), 17.5 (CH₃CCO or CH₃CC(O)), 17.7 (CH₃CCO or CH₃CC(O)), 26.9/26.9 (3 x C(CH₃)₃), 33.5 (CH₂Ph or CH₂CH₂Ph), 34.6 (CH₂Ph or CH₂CH₂Ph), 34.8 (CH₂Ph or CH₂CH₂Ph), 35.0 (CH₂Ph or CH₂CH₂Ph), 38.6/38.7 (C(CH₃)₃), 123.9/124.6 (C_{alkene}H₂), 126.1 (2 x C_{Ar}H), 126.3 (2 x C_{Ar}H), 128.5 (2 x C_{Ar}H), 128.6 (2 x C_{Ar}H), 133.8 (C_{alkene}q or C_i), 134.8 (C_{alkene}q or C_i), 140.0 (C_{alkene}q or C_i), 140.6 (C_{alkene}q or C_i), 141.2 (C_{alkene}q or C_i), 141.5 (C_{alkene}q or C_i), 143.7 (C_{alkene}q or C_i), 143.8 (C_{alkene}q or C_i), 176.6 (C_{ester}), 192.4 (C_{ketone}), 192.6 (C_{ketone});

HR-MS 337.1777 (C₂₀H₂₆O₃ + Na calcd 337.1774).

1-Cyclopentylidene-3-methyl-2-oxobut-3-en-1-yl pivalate (2.3f)

Prepared following the **General procedure D** in 79 % yield (190 mg, 0.76 mmol) from **2.2f** (241 mg, 0.96 mmol).

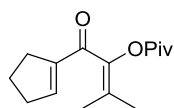
$C_{15}H_{22}O_3$; Mw = 250.338 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.51 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 785, 849, 935, 1059, 1115, 1152, 1277, 1326, 1452, 1479, 1629, 1681, 1740, 2871, 2960 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.64–1.76 (m, 4H, CCH₂(CH₂)₂), 1.91 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 3H, CCH₃), 2.41 (t, J = 7.0, 2H, CCH₂(CH₂)₃), 2.63 (t, J = 7.0, 2H, CCH₂(CH₂)₃), 5.57 (qd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H, C_{alkene}H₂), 5.61 (dq, J = 1.5, 1.4 Hz, 1H, C_{alkene}H₂);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.0 (C(CH₃)), 25.3 (C(CH₂)₄), 27.0 (C(CH₂)₄), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₂)₄), 32.1 (C(CH₂)₄), 38.7 (C(CH₃)₃), 122.4 (C_{alkene}H₂), 137.3 (C_{alkene}q), 143.6 (C_{alkene}q), 147.8 (C_{alkene}q), 176.8 (C_{ester}), 192.3 (C_{ketone});

HR-MS 273.1457 ($C_{15}H_{22}O_3$ + Na calcd 273.1461).

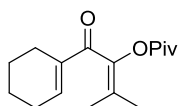
1-(Cyclopent-1-en-1-yl)-3-methyl-1-oxobut-2-en-2-yl pivalate (2.3g)⁶¹

Prepared following the **General procedure D** in 77 % yield (56 mg, 0.22 mmol) from **2.2g** (74 mg, 0.30 mmol).

$C_{15}H_{22}O_3$; Mw = 250.338 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.42 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.78 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.86–1.93 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.90 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.49–2.55 (m, 2H, CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 2.57–2.62 (m, 2H, CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 6.59 (dd, J = 2.5, 2.0 Hz, 1H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 19.1 (C(CH₃)₂), 19.7 (C(CH₃)₂), 22.8 (CHCH₂CH₂), 27.1 (3 x C(CH₃)₃), 31.1 (CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 34.1 (CHCH₂ or CH(CH₂)₂CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 131.1 (C_{alkene}q), 140.7 (C_{alkene}q), 140.9 (CH), 144.6 (C_{alkene}q), 176.7 (C_{ester}), 188.4 (C_{ketone}).

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-methyl-1-oxobut-2-en-2-yl pivalate (2.3h)⁶¹

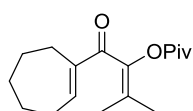
Prepared following the **General procedure D** in 70 % yield (350 mg, 1.32 mmol) from **2.2h** (500 mg, 1.89 mmol).

$C_{16}H_{24}O_3$; Mw = 264.365 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.63 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55–1.67 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.78 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.16–2.23 (m, 2H, CHCH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 2.23–2.29 (m, 2H, CHCH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 6.64–6.69 (m, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 18.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (CH_2), 21.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 26.9 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 130.6 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 139.8 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 140.4 (CH), 176.5 (C_{ester}), 192.2 (C_{ketone}).

1-(Cyclohept-1-en-1-yl)-3-methyl-1-oxobut-2-en-2-yl pivalate (2.3i)



Prepared following the **General procedure D** in 32 % yield (34 mg, 0.12 mmol) from **2.2i** (107 mg, 0.38 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$; Mw = 278.392 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.48 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

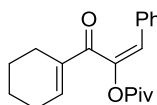
IR (neat) ν_{max} 759, 904, 966, 1031, 1127, 1201, 1281, 1368, 1448, 1646, 1674, 1733, 2853, 2920, 2956 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48–1.60 (m, 4H, CHCH_2CH_2 and/or $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ and/or $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 1.71–1.81 (m, 2H, CHCH_2CH_2 and/or $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ and/or $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 1.78 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.86 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.26–2.35 (m, 2H, CHCH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$), 2.43–2.50 (m, 2H, CHCH_2 or $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$), 6.80 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 19.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 130.7 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 145.0 (CH), 145.0 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$), 176.5 (C_{ester}), 192.9 (C_{ketone});

HR-MS 301.1767 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ + Na calcd 301.1774).

(E)-3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-oxo-1-phenylprop-1-en-2-yl pivalate (2.3j)



Prepared following the **General procedure D** in 67 % yield (70 mg, 0.22 mmol) from **2.2j** (104 mg, 0.33 mmol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$; Mw = 312.409 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellow oil; TLC R_f 0.55 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

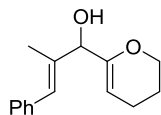
IR (neat) ν_{max} 697, 732, 750, 799, 833, 892, 925, 981, 1028, 1119, 1230, 1276, 1345, 1366, 1384, 1396, 1447, 1479, 1649, 1745, 2861, 2932, 2972 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23–1.34 (m, 2H, CH_2), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.80–1.86 (m, 2H, CH_2), 2.13–2.19 (m, 2H, CH_2), 6.81–6.85 (m, 1H, CHCH_2), 6.84 (s, 1H, CHPh), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_o), 7.23–7.30 (m, 3H, $\text{H}_{m/p}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (CH_2), 21.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.2 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$ or C_p), 128.1 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$ or C_p), 128.4 (2 x C_o or C_m), 129.1 (2 x C_o or C_m), 133.8 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$ or C_i), 137.3 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$ or C_i), 144.4 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$ or C_p), 144.6 ($\text{C}_{\text{alkeneq}}$ or C_i), 177.1 (C_{ester}), 192.8 (C_{ketone});

HR-MS 335.1618 ($C_{20}H_{26}O_3$ + Na calcd 335.1618).

(E)-1-(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-one (2.3k)^{78,110a}

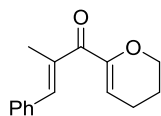


To a solution of dihydropyran (2.0 mL, 21.3 mmol) in THF (10 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was dropwise and carefully added *t*BuLi (1.7 M solution, 11 mL, 20.8 mmol). The slightly yellow reaction mixture was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 30 min. A solution of (*E*)-2-methyl-3-phenylpropenal (2.9 mL, 20.2 mmol) in THF (3 mL) was then dropwise added to the reaction mixture at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was then stirred 1 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was portioned between water (30 mL) and EtOAc (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (75 mL), dried over MgSO_4 and filtered. Solvents were removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 90:10 to 85:15) to yield (*E*)-1-(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol^{78,110a} in 51 % (2.37 g, 10.3 mmol).

$C_{15}H_{18}O_2$; Mw = 230.307 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.38 (cyclohexane/EtOAc 70:30);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.80–1.88 (m, 2H, CHCH_2 or CHCH_2CH_2), 1.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.05–2.11 (m, 2H, CHCH_2 or CHCH_2CH_2), 2.25 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, OH), 3.98–4.11 (m, 2H, CH_2O), 4.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHOH), 4.87 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, CHCH_2), 6.62–6.65 (m, 1H, CHPh), 7.18–7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29–7.36 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.6 (CH_3), 20.2 (CHCH_2 or CHCH_2CH_2), 22.5 (CHCH_2 or CHCH_2CH_2), 66.7 (CH_2O), 77.7 (CHOH), 98.0 (CHCH_2), 126.4 (CHPh or C_p), 126.5 (CHPh or C_p), 128.2 (2 x C_o or C_m), 129.2 (2 x C_o or C_m), 137.5 (CCH_3 or C_i), 137.8 (CCH_3 or C_i), 153.3 (OCCH).



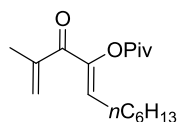
To a solution of (*E*)-1-(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol (794 mg, 3.45 mmol) and pyridine (2.5 mL, 30.9 mmol) in DCM (60 mL) was added Dess-Martin periodinane (1.60 g, 3.65 mmol). After 45 min, the reaction was quenched by addition of NaOH 3N (20 mL), this mixture was stirred for 10 min. After extraction with DCM (2 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 and filtered. Solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc 90:10) to yield **2.3k** in 50 % (397 mg, 1.74 mmol).

$C_{15}H_{16}O_2$; Mw = 228.291 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.40 (cyclohexane/EtOAc 70:30);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (tdd, $J = 6.4, 6.0, 4.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.26 (td, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.17 (dd, $J = 6.0, 4.3$ Hz, 2H, CH_2O), 5.82 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, CHCO), 7.24 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, CHPh), 7.29–7.36 (m, 1H, H_p), 7.35–7.42 (m, 4H, $\text{H}_{o/m}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$), 21.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 21.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}$), 113.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{HCO}}$), 128.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 128.5 (2 x $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 129.7 (2 x $\underline{\text{C}}_{\text{o}}$), 135.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$ or $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$), 136.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$ or $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$), 138.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{HPH}}$), 151.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneO}}$), 193.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$).

(Z)-2-Methyl-3-oxoundeca-1,4-dien-4-yl pivalate (2.31)



Prepared following reported procedure¹¹⁴ in 68 % yield (146 mg, 0.52 mmol) from **2.11** (104 mg, 0.77 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$; Mw = 280.408 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.58 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

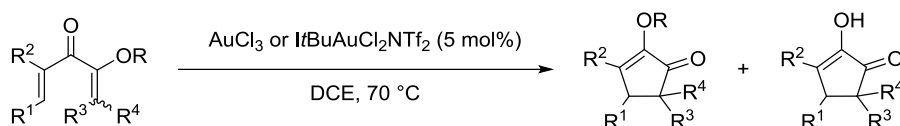
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3\text{CH}_2}$), 1.25–1.34 (m, 6H, $\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_3$), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}_{\text{H}_3})_3$), 1.44 (tt, $J = 7.5, 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_3\underline{\text{C}}_{\text{H}_2}$), 1.93 (dd, $J = 1.5, 1.1$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3\text{C}_{\text{alkene}}}$), 2.20 (dt, $J = 7.6, 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_4\underline{\text{C}}_{\text{H}_2}$), 5.70 (qd, $J = 1.5, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{H}}_2$), 5.74 (dq, $J = 1.3, 1.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{H}}_2$), 6.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{alkene}}\underline{\text{H}}\text{CH}_2$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_3\text{CH}_2}$), 18.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_3\text{C}_{\text{alkene}}}$), 22.6 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_5$), 25.9 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_5$), 27.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}_{\text{H}_3})_3$), 28.3 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_5$), 29.0 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_5$), 31.5 ($\text{CH}_3(\underline{\text{C}}_{\text{H}_2})_5$), 38.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 124.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneHCH}_2}$), 132.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneH}_2}$), 142.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 145.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 176.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 191.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 303.1911 ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 303.1931).

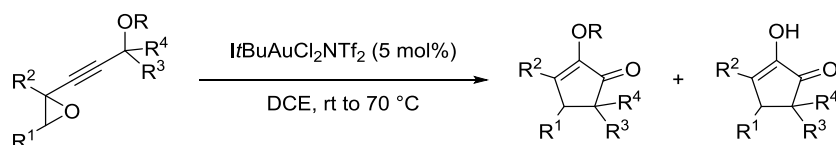
6.2.4 Cyclopentenones (2.4a-l, 2.6)

General procedure E: Gold(III)-catalyzed Nazarov reaction



To a solution of the divinyl ketone **2.3a-k** in DCE [0.5 M] at 70 °C under argon, was added AuCl_3 or $\text{ItBuAuCl}_2\text{NTf}_2$ (5 mol%). The mixture was stirred at 70 °C until completion of the reaction (monitored by TLC). The solvent was then removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc mixture) to yield the desired cyclopentenone **2.4a-k**.

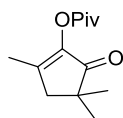
General procedure F: Gold(III)-catalyzed cascade reaction



To a solution of the γ -acyloxy alkynyl oxiranes **2.2a-j** in DCE [0.5 M] under argon, was added $\text{ItBuAuCl}_2\text{NTf}_2$ (5 mol%). The reaction was stirred at room temperature until consumption of the starting material

(monitored by TLC). The mixture was then heated at 70°C and stirred until completion of the reaction (divinyl ketone consumption monitored by TLC). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc mixture) to yield the desired cyclopentenones **2.4a-j**.

2,4,4-Trimethyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl pivalate (2.4a)



Prepared following the **General procedure E** in 88 % yield (93 mg, 0.41 mmol) from **2.3a** (106 mg, 0.47 mmol).

Prepared following the **General procedure F** in 68 % yield (74 mg, 0.33 mmol) from **2.2a** (109 mg, 0.49 mmol).

$C_{13}H_{20}O_3$; Mw = 224.300 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.45 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

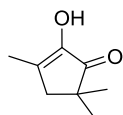
IR (neat) ν_{max} 509, 564, 595, 755, 845, 882, 997, 1033, 1116, 1190, 1230, 1280, 1331, 1366, 1379, 1465, 1665, 1707, 1751, 2874, 2935, 2971 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.94 (t, J = 1.5 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.41 (q, J = 1.5 Hz, 2H, CH₂);

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.9 (CH₃C_{alkene}), 25.2 (2 x C(CH₃)₂), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 39.2 (C(CH₃)₃), 41.8 (C(CH₃)₂), 45.1 (CH₂), 144.1 (C_{alkene}), 157.0 (C_{alkene}), 175.8 (C_{ester}), 205.0 (C_{ketone});

HR-MS 247.1287 (C₁₃H₂₀O₃ + Na calcd 247.1305).

2-Hydroxy-3,5,5-trimethylcyclopent-2-enone (2.5b)



Prepared following the **General procedure E** in 9 % yield (6 mg, 0.04 mmol) from **2.3a** (106 mg, 0.47 mmol); in 18 % yield (15 mg, 0.11 mmol) from **2.3b** (109 mg, 0.60 mmol) and in 4 % yield (3 mg, 0.02 mmol) from **2.3c** (109 mg, 0.45 mmol).

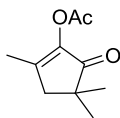
Prepared following the **General procedure F** in 8 % yield (5 mg, 0.04 mmol) from **2.2a** (109 mg, 0.49 mmol); in 16 % yield (12 mg, 0.09 mmol) from **2.2b** (103 mg, 0.57 mmol) and in 8 % yield (5 mg, 0.03 mmol) from **2.2c** (100 mg, 0.41 mmol).

$C_8H_{12}O_2$; Mw = 140,182 g.mol⁻¹; White solid; mp 60 °C; TLC R_f 0.34 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.99 (t, J = 1.4 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.29 (q, J = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 5.38–6.00 (b, 1H, OH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃C_{alkene}), 25.2 (2 x C(CH₃)₂), 41.3 (3 x C(CH₃)₂), 44.9 (CH₂), 141.1 (C_{alkene}), 146.1 (C_{alkene}), 207.7 (C_{ketone});

HR-MS 141.0912 (C₈H₁₂O₂ + H⁺ calcd 141.0910).

2,4,4-Trimethyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl acetate (2.4b)

Prepared following the **General procedure E** in 69 % yield (74 mg, 0.41 mmol) from **2.3b** (109 mg, 0.60 mmol).

Prepared following the **General procedure F** in 41 % yield (42 mg, 0.23 mmol) from **2.2b** (103 mg, 0.57 mmol).

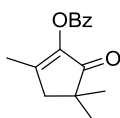
$C_{10}H_{14}O_3$; Mw = 182.219 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.25 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 543, 578, 605, 727, 781, 878, 964, 993, 1018, 1082, 1198, 1329, 1370, 1435, 1665, 1712, 1771, 2869, 2928, 2963 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.96 (t, J = 1.1 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.26 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.42 (q, J = 1.1 Hz, 2H, CH₂);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.2 (CH₃C_{alkene}), 20.5 (C(O)CH₃), 25.1 (2 x C(CH₃)₂), 41.8 (C(CH₃)₂), 45.2 (CH₂), 143.8 (C_{alkene}), 157.6 (C_{alkene}), 167.7 (C_{ester}), 205.1 (C_{ketone});

HR-MS 205.0832 ($C_{10}H_{14}O_3$ + Na calcd 205.0835).

2,4,4-Trimethyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl benzoate (2.4c)

Prepared following the **General procedure E** 81 % yield (89 mg, 0.36 mmol) from **2.3c** (109 mg, 0.45 mmol).

Prepared following the **General procedure F** 67 % yield (67 mg, 0.27 mmol) from **2.2c** (100 mg, 0.41 mmol).

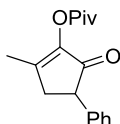
$C_{15}H_{16}O_3$; Mw = 244.290 g.mol⁻¹; Yellowish solid; mp 105 °C; TLC R_f 0.32 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 479, 585, 606, 707, 884, 938, 1020, 1128, 1246, 1273, 1329, 1373, 1451, 1600, 1648, 1716, 2853, 2920, 2954, 3072 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 6H, C(CH₃)₂), 2.02 (t, J = 1.1 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.49 (q, J = 1.1 Hz, 2H, CH₂), 7.46 (dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 2H, H_m), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_p), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.3 (CH₃C_{alkene}), 25.2 (2 x C(CH₃)₂), 42.0 (C(CH₃)₂), 45.2 (CH₂), 128.7 (2 x C_o or C_m), 128.7 (C_i), 130.5 (2 x C_o or C_m), 133.9 (C_p), 143.9 (C_{alkene}), 158.0 (C_{alkene}), 163.6 (C_{ester}), 205.0 (C_{ketone});

HR-MS 267.0979 ($C_{15}H_{16}O_3$ + Na calcd 267.0992).

2-Methyl-5-oxo-4-phenylcyclopent-1-en-1-yl pivalate (2.4d)

Prepared following the **General procedure E** in 74 % yield (69 mg, 0.25 mmol) from **2.3d** (94 mg, 0.35 mmol).

Prepared following the **General procedure F** in 58 % yield (88 mg, 0.32 mmol) from **2.2d** (151 mg, 0.55 mmol).

$C_{17}H_{20}O_3$; Mw = 272.344 g.mol⁻¹; White solid; mp 106 °C; TLC R_f 0.41 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

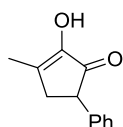
IR (neat) ν_{max} 469, 586, 700, 742, 759, 1033, 1100, 1195, 1329, 1384, 1435, 1621, 1667, 1716, 1756, 2873, 2933, 2974, 3025 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.04 (dd, $J = 1.0, 1.0$ Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.64 (ddq, $J_{AB} = 18.2$ Hz, $J = 2.3, 1.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.11 (ddq, $J_{AB} = 18.2$ Hz, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.64 (dd, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 1H, CHPh), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_o), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_p), 7.32 (dd, $J = 8.6, 7.5$ Hz, 1H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 15.1 (CH₃C_{alkene}), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 38.1 (CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 49.4 (CHPh), 127.2 (C_p), 127.7 (2 x C_o or C_m), 129.0 (2 x C_o or C_m), 139.4 (C_i), 145.6 (C_{alkene}), 159.5 (C_{alkene}), 175.7 (C_{ester}), 195.6 (C_{ketone});

HR-MS 295.1293 (C₁₇H₂₀O₃ + Na calcd 295.1305).

2-Hydroxy-3-methyl-5-phenylcyclopent-2-enone (2.5d)



Prepared following the **General procedure Ein** in 11 % yield (7 mg, 0.04 mmol) from **2.3d** (94 mg, 0.35 mmol).

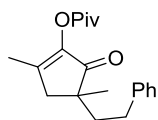
Prepared following the **General procedure F** in 16 % yield (17 mg, 0.09 mmol) from **2.2d** (151 mg, 0.55 mmol).

$C_{12}H_{12}O_2$; Mw = 188.226 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (dd, $J = 1.8, 1.4$ Hz, 3H, CH₃), 2.53 (ddq, $J_{AB} = 18.0$ Hz, $J = 1.9, 1.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.99 (ddq, $J_{AB} = 18.0$ Hz, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.61 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H, CHPh), 5.54–5.62 (b, 1H, OH), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_o), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_p), 7.32 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 1H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.5 (CH₃), 37.6 (CH₂), 48.9 (CHPh), 127.3 (C_p), 127.7 (2 x C_o or C_m), 129.0 (2 x C_o or C_m), 139.3 (C_{alkene} or C_i), 143.6 (C_{alkene} or C_i), 147.9 (C_{alkene} or C_i), 202.3 (C_{ketone}).

2,4-Dimethyl-5-oxo-4-phenethylcyclopent-1-en-1-yl pivalate (2.4e)



Prepared following the **General procedure E** in 69 % yield (60 mg, 0.19 mmol) from **2.3e** (87 mg, 0.28 mmol), with *l*TBuAuCl₂NTf₂ instead of AuCl₃.

Prepared following the **General procedure F** in 49 % yield (50 mg, 0.16 mmol) from **2.2e** (102 mg, 0.33 mmol).

$C_{20}H_{26}O_3$; Mw = 314.425 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.45 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

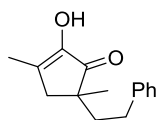
IR (neat) ν_{\max} 699, 747, 879, 978, 1030, 1104, 1274, 1329, 1369, 1455, 1479, 1667, 1716, 1755, 2870, 2930, 2971, 3027 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.62–1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.79–1.83 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.97 (dd, $J = 1.1, 1.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.34 (dq, $J_{\text{AB}} = 17.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.53 (dd, $J = 9.3, 7.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 2.58 (dq, $J_{\text{AB}} = 17.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 7.14–7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.23–7.27 (m, 2H, H_{Ar});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 15.0 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 24.1 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 27.3 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.9 (CH_2), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.1 (CH_2), 42.4 (CH_2), 45.4 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 125.9 (C_{p}), 128.5 (4 x $\text{C}_{\text{o/m}}$), 142.1 (C_{alkene} or C_{i}), 144.9 (C_{alkene} or C_{i}), 157.9 (C_{alkene} or C_{i}), 175.8 (C_{ester}), 204.6 (C_{ketone});

HR-MS 337.1741 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 337.1774).

2-Hydroxy-3,5-dimethyl-5-phenethylcyclopent-2-enone (2.5e)



Prepared following the **General procedure E** in 27 % yield (17 mg, 0.08 mmol) from **2.3e** (87 mg, 0.28 mmol), with $\text{tBuAuCl}_2\text{NTf}_2$ instead of AuCl_3 .

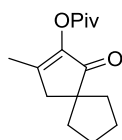
Prepared following the **General procedure F** in 29 % yield (22 mg, 0.09 mmol) from **2.2e** (102 mg, 0.33 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$; Mw = 230.307 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.30 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 1.75 (ddd, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.83 (ddd, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.02 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.23 (dq, $J_{\text{AB}} = 17.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.40 (ddd, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.47 (dq, $J_{\text{AB}} = 17.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.51 (ddd, $J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.70 (br, 1H, OH), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{o}), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{p}), 7.26 (dd, $J = 7.6, 7.5$ Hz, 2H, H_{m});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.3 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 24.0 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 31.0 (CH_2), 40.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 44.9 ($\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$), 126.0 (C_{p}), 128.4 (2 x C_{o} or C_{m}), 128.5 (2 x C_{o} or C_{m}), 142.0 (C_{alkene} or C_{i}), 147.2 (C_{alkene} or C_{i}), 147.2 (C_{alkene} or C_{i}), 207.2 (C_{ketone}).

3-Methyl-1-oxospiro[4.4]non-2-en-2-yl pivalate (2.4f)



Prepared following the **General procedure E** in 54 % yield (53 mg, 0.21 mmol) from **2.3f** (98 mg, 0.39 mmol), with $\text{tBuAuCl}_2\text{NTf}_2$ instead of AuCl_3 .

Prepared following the **General procedure F** in 25 % yield (24 mg, 0.10 mmol) from **2.2f** (95 mg, 0.38 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$; Mw = 250.338 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.47 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

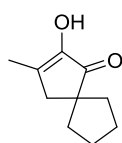
IR (neat) ν_{\max} 745, 805, 865, 937, 1031, 1077, 1120, 1194, 1278, 1365, 1398, 1454, 1481, 1702, 2873, 2962, cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49–1.58 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.65–1.74 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.75–1.92 (m, 4H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.94 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 2.47 (t, $J = 1.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 15.0 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 25.5 ($\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 27.3 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.1 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ or $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.5 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ or $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 53.0 ($\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 144.8 (C_{alkene}), 157.6 (C_{alkene}), 175.8 (C_{ester}), 204.8 (C_{ketone});

HR-MS 273.1445 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 273.1461).

2-Hydroxy-3-methylspiro[4.4]non-2-en-1-one (2.5f)



Prepared following the **General procedure E** in 30 % yield (20 mg, 0.12 mmol) from **2.3f** (98 mg, 0.39 mmol), with $\text{tBuAuCl}_2\text{NTf}_2$ instead of AuCl_3 .

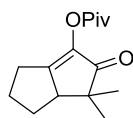
Prepared following the **General procedure F** in 35 % yield (22 mg, 0.13 mmol) from **2.2f** (95 mg, 0.38 mmol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$; $M_w = 166.220 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; White solid; TLC R_f 0.32 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46–1.55 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.67–1.78 (m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.82–1.92 (m, 4H, $\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 1.99 (t, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.34 (q, $J = 1.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 5.21 (br, 1H, OH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.3 (CH_3), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ or $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 38.1 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ or $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 45.4 ($\text{CH}_2\text{C}_{\text{alkene}}$), 52.7 ($\text{C}(\text{CH}_2)_4$), 141.4 (C_{alkene}), 147.2 (C_{alkene}), 207.2 (C_{ketone}).

3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydropentalen-1-yl pivalate (2.4g)



Prepared following the **General procedure E** in 58 % yield from **2.3g** (55 mg, 0.22 mmol), determined by ^1H NMR relative to an internal standard (hexamethylbenzene).

Prepared following the **General procedure F** in 67 % yield (46 mg, 0.18 mmol) from **2.2g** (68 mg, 0.27 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$; $M_w = 250.338 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.42 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

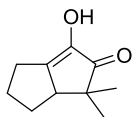
IR (neat) ν_{\max} 756, 881, 910, 1065, 1103, 1165, 1268, 1363, 1397, 1461, 1480, 1679, 1722, 1756, 2871, 2965 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.27–1.40 (m, 1H, nd), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.90–2.01 (m, 2H, nd), 2.03–2.11 (m, 1H, nd), 2.38–2.48 (m, 1H, nd), 2.50–2.59 (m, 1H, nd), 2.64–2.71 (m, 1H, nd);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 22.3 (2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.3 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.0 (CH), 139.8 (C_{alkene}), 169.0 (C_{alkene}), 175.7 (C_{ester}), 207.1 (C_{ketone});

HR-MS 273.1476 ($C_{15}H_{22}O_3$ + Na calcd 273.1461).

3-Hydroxy-1,1-dimethyl-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (2.5g)



Prepared following the **General procedure E** in 13 % yield from **2.3g** (55 mg, 0.22 mmol), determined by 1H NMR relative to an internal standard (hexamethylbenzene).

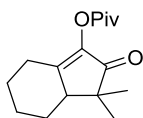
Prepared following the **General procedure F** in 23 % yield (11 mg, 0.06 mmol) from **2.2g** (68 mg, 0.27 mmol).

$C_{10}H_{14}O_2$; Mw = 166.220 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.25 (cyclohexane/EtOAc 75:25);

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.18 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.17–1.23 (m, 1H, nd), 1.87–1.98 (m, 2H, nd), 2.04–2.12 (m, 1H, nd), 2.45–2.58 (m, 3H, nd), 5.39 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 22.1 (C(CH₃)₂), 23.9 (CH₂), 24.0 (C(CH₃)₂), 26.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 44.6 (C(CH₃)₂), 54.5 (CH), 142.5 (C_{alkene}), 153.0 (C_{alkene}), 209.5 (C_{ketone}).

1,1-Dimethyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-3-yl pivalate (2.4h)



Prepared following the **General procedure E** in 76 % yield (84 mg, 0.32 mmol) from **2.3h** (110 mg, 0.42 mmol).

Prepared following the **General procedure F** in 80 % yield (88 mg, 0.33 mmol) from **2.2h** (110 mg, 0.42 mmol).

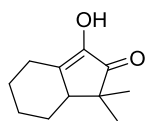
$C_{16}H_{24}O_3$; Mw = 264.365 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.49 (pentane/Et₂O 85:15);

IR (neat) ν_{max} 647, 730, 911, 1034, 1104, 1221, 1276, 1362, 1448, 1480, 1666, 1716, 1757, 2863, 2936, 2970 cm^{-1} ;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.12 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.16–1.27 (m, 1H, nd), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35–1.51 (m, 2H, nd), 1.86–2.09 (m, 4H, nd), 2.30 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H, nd), 2.70 (dd, J = 14.1, 4.0 Hz, 1H, nd);

^{13}C NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ 20.2 (C(CH₃)₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 29.5 (CH₂), 39.1 (C(CH₃)₃), 44.3 (C(CH₃)₂), 49.4 (CH), 140.7 (C_{alkene}), 163.0 (C_{alkene}), 175.9 (C_{ester}), 205.1 (C_{ketone});

HR-MS 287.1630 ($C_{16}H_{24}O_3$ + Na calcd 287.1618).

3-Hydroxy-1,1-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2(4H)-one (2.5h)

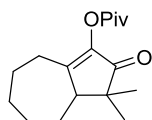
Prepared following the **General procedure E** in 10 % yield (8 mg, 0.04 mmol) from **2.3h** (110 mg, 0.42 mmol).

Prepared following the **General procedure F** in 9 % yield (7 mg, 0.04 mmol) from **2.2h** (110 mg, 0.42 mmol).

$C_{11}H_{16}O_2$; Mw = 180.247 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.24 (pentane/Et₂O 85:15);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.04–1.15 (m, 1H, nd), 1.10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.27–1.48 (m, 2H, nd), 1.85–2.09 (m, 4H, nd), 2.19 (ddd, J = 12.5, 5.1, 1.4 Hz, 1H, nd), 2.99 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H, nd), 5.58 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.3 (C(CH₃)₂), 25.6 (CH₂), 25.7 (C(CH₃)₂), 25.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 43.7 (C(CH₃)₂), 49.0 (CH), 143.2 (C_{alkene}), 147.8 (C_{alkene}), 207.9 (C_{ketone}).

3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,7,8-octahydroazulen-1-yl pivalate (2.4i)

Prepared following the **General procedure E** in 70 % yield (68 mg, 0.25 mmol) from **2.3i** (98 mg, 0.35 mmol), with *l*tBuAuCl₂NTf₂ instead of AuCl₃.

Prepared following the **General procedure F** in 70 % yield (77 mg, 0.28 mmol) from **2.2i** (110 mg, 0.40 mmol).

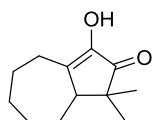
$C_{17}H_{26}O_3$; Mw = 278.392 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.29 (pentane/Et₂O 85:15);

IR (neat) ν_{max} 466, 583, 660, 755, 880, 1032, 1053, 1109, 1188, 1225, 1276, 1317, 1359, 1446, 1482, 1649, 1711, 1755, 2858, 2929, 2969 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.12 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.24–1.45 (m, 3H, nd), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.49–1.63 (m, 1H, nd), 1.77–1.85 (m, 1H, nd), 1.91–2.03 (m, 3H, nd), 2.37 (ddt, J_{AB} = 18.0 Hz, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H, nd), 2.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H, nd), 2.71 (dd, J_{AB} = 18.0 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, nd);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.8 (C(CH₃)₂), 24.0 (C(CH₃)₂), 25.7 (CH₂), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 28.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 46.5 (C(CH₃)₂), 52.5 (CH), 143.1 (C_{alkene}), 165.9 (C_{alkene}), 175.7 (C_{ester}), 204.8 (C_{ketone});

HR-MS 301.1761 (C₁₇H₂₆O₃ + Na calcd 301.1774).

3-Hydroxy-1,1-dimethyl-4,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-2(1H)-one (2.5i)

Prepared following the **General procedure E** in 17 % yield (12 mg, 0.06 mmol) from **2.3i** (98 mg, 0.35 mmol), with *l*tBuAuCl₂NTf₂ instead of AuCl₃.

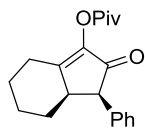
Prepared following the **General procedure F** in 27 % yield (21 mg, 0.11 mmol) from **2.2i** (110 mg, 0.40 mmol).

$C_{12}H_{18}O_2$; Mw = 194,274 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.11 (pentane/Et₂O 85:15);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.10 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.15–1.56 (m, 4H, nd), 1.78–2.03 (m, 4H, nd), 2.38–2.44 (m, 1H, nd), 2.46 (ddt, $J_{AB} = 18,6$ Hz, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H, nd), 2.71 (dd, $J_{AB} = 18.6$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, nd), 5.23 (br, 1H, OH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.9 (C(CH₃)₂), 24.5 (C(CH₃)₂), 26.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 30.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 45.5 (C(CH₃)₂), 52.0 (CH), 145.5 (C_{alkene}), 151.3 (C_{alkene}), 207.3 (C_{ketone}).

***cis*-2-Oxo-1-phenyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-3-yl pivalate (2.4j(*cis*))**



Prepared following the **General procedure E** in 50 % yield (69 mg, 0.22 mmol) from **2.3j** (138 mg, 0.44 mmol), with *l*tBuAuCl₂NTf₂ instead of AuCl₃.

Prepared following the **General procedure F** in 48 % yield (100 mg, 0.32 mmol) from **2.2j** (207 mg, 0.66 mmol).

$C_{20}H_{24}O_3$; Mw = 312.409 g.mol⁻¹; White solid; mp 101 °C; TLC R_f 0.38 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

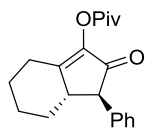
IR (neat) ν_{max} 669, 700, 716, 755, 787, 814, 1029, 1116, 1209, 1258, 1275, 1321, 1478, 1663, 1711, 1748, 2837, 2859, 2936, 2967 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.73–0.83 (m, 1H, CH₂CHC_{alkene}), 1.28–1.46 (m, 3H, CH₂CHC_{alkene} and CH₂CH₂C_{alkene} and CH₂(CH₂)₂C_{alkene}), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72–1.78 (m, 1H, CH₂(CH₂)₂C_{alkene}), 1.91–1.97 (m, 1H, CH₂CH₂C_{alkene}), 2.11 (dm, $J_{AB} = 14.2$ Hz, 1H, CH₂C_{alkene}), 2.76 (dm, $J_{AB} = 14.2$ Hz, 1H, CH₂C_{alkene}), 2.94–3.00 (m, 1H, CHC_{alkene}), 3.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHPh), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_o), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_p), 7.29 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₂(CH₂)₂C_{alkene}), 26.1 (CH₂CH₂C_{alkene}), 26.7 (CH₂C_{alkene}), 27.4 (3 x C(CH₃)₃), 31.3 (CH₂CHC_{alkene}), 39.2 (C(CH₃)₃), 42.2 (CHC_{alkene}), 53.4 (CHPh), 127.0 (C_p), 128.4 (2 x C_m), 129.9 (2 x C_o), 136.9 (C_i), 143.3 (C_{alkene}O), 165.8 (C_{alkene}CH₂), 176.1 (C_{ester}), 200.4 (C_{ketone});

HR-MS 335.1610 (C₂₀H₂₄O₃ + Na calcd 335.1618).

***trans*-2-Oxo-1-phenyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-3-yl pivalate (2.4j(*trans*))**



Prepared following the **General procedure E** in 24 % yield (33 mg, 0.10 mmol) from **2.3j** (138 mg, 0.44 mmol), with *l*tBuAuCl₂NTf₂ instead of AuCl₃.

Prepared following the **General procedure F** in 21 % yield (43 mg, 0.14 mmol) from **2.2j** (207 mg, 0.66 mmol).

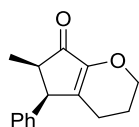
$C_{20}H_{24}O_3$; Mw = 312.409 g.mol⁻¹; Yellowish solid; mp 89 °C; TLC R_f 0.42 (cyclohexane/EtOAc 80:20);
IR (neat) ν_{max} 637, 652, 695, 730, 798, 1102, 1139, 1197, 1240, 1256, 1274, 1299, 1359, 1447, 1479, 1496,
1662, 1719, 1751, 2863, 2936, 2971 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22–1.40 (m, 1H, $\underline{CH}_2CHC_{alkene}$), 1.35 (s, 9H, $C(\underline{CH}_3)_3$), 1.40–1.50 (m, 2H, $\underline{CH}_2CH_2C_{alkene}$ and $\underline{CH}_2(\underline{CH}_2)_2C_{alkene}$), 1.85–1.93 (m, 1H, $\underline{CH}_2(\underline{CH}_2)_2C_{alkene}$), 1.95–2.06 (m, 1H, $\underline{CH}_2CH_2C_{alkene}$), 2.13 (dm, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, $\underline{CH}_2C_{alkene}$), 2.27–2.39 (m, 1H, $\underline{CH}_2CHC_{alkene}$), 2.64 (dm, J = 12.3 Hz, 1H, $\underline{CH}C_{alkene}$), 2.78 (dm, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, $\underline{CH}_2C_{alkene}$), 3.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H, $\underline{CH}Ph$), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H, \underline{H}_o), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H, \underline{H}_p), 7.31 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 2H, \underline{H}_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.2 ($\underline{CH}_2(\underline{CH}_2)_2C_{alkene}$), 25.8 ($\underline{CH}_2CH_2C_{alkene}$), 26.5 ($\underline{CH}_2C_{alkene}$), 27.3 (3 x $C(\underline{CH}_3)_3$), 33.9 ($\underline{CH}_2CHC_{alkene}$), 39.2 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$), 47.3 ($\underline{CH}C_{alkene}$), 57.4 ($\underline{CH}Ph$), 127.2 (\underline{C}_p), 128.1 (2 x \underline{C}_o), 129.0 (2 x \underline{C}_m), 139.1 (\underline{C}_i), 142.2 ($\underline{C}_{alkene}O$), 164.7 ($\underline{C}_{alkene}CH_2$), 175.9 (\underline{C}_{ester}), 199.2 (\underline{C}_{ketone});

HR-MS 335.1591 ($C_{20}H_{24}O_3$ + Na 335.1618).

***cis*-6-Methyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one (2.4k(*cis*))⁷⁸**



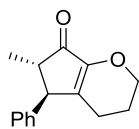
Prepared following the **General procedure E** (at room temperature instead of 70°C to avoid degradation) in 87 % yield (65 mg, 0.28 mmol) from **2.3k** (74 mg, 0.32 mmol).

$C_{15}H_{16}O_2$; Mw = 228,291 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.21 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.68 (d, J = 7.6 Hz, 3H, \underline{CH}_3), 1.88–2.03 (m, 2H, \underline{CH}_2CH_2O), 2.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H, $\underline{CH}_2C_{alkene}$), 2.75 (qd, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H, $\underline{CH}CH_3$), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H, $\underline{CH}Ph$), 4.12–4.25 (m, 2H, \underline{CH}_2O), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H, \underline{H}_o), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H, \underline{H}_m), 7.31 (dd, J = 7.3, 7.1 Hz, 2H, \underline{H}_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 12.5 (\underline{CH}_3), 21.8 ($\underline{CH}_2C_{alkene}$ or \underline{CH}_2CH_2O), 22.6 ($\underline{CH}_2C_{alkene}$ or \underline{CH}_2CH_2O), 43.4 (\underline{CH}), 49.0 (\underline{CH}), 67.2 (\underline{CH}_2O), 127.3 (\underline{C}_p), 128.6 (4 x $\underline{C}_{o/m}$), 138.7 (\underline{C}_i or \underline{C}_{alkene}), 145.0 (\underline{C}_i or \underline{C}_{alkene}), 151.7 (\underline{C}_i or \underline{C}_{alkene}), 203.1 (\underline{C}_{ketone}).

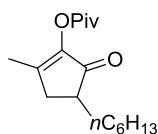
***trans*-6-Methyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one (2.4k(*trans*))^{110a}**



Prepared following the **General procedure E** (at room temperature instead of 70°C to avoid degradation) in 13 % yield (9 mg, 0.05 mmol) from **2.3k** (74 mg, 0.32 mmol) with traces of the *cis* adduct.

$C_{15}H_{16}O_2$; Mw = 228,291 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.34 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H, \underline{CH}_3), 1.89–1.98 (m, 2H, \underline{CH}_2CH_2O), 2.06–2.14 (m, 2H, $\underline{CH}_2C_{alkene}$), 2.25 (qd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H, $\underline{CH}CH_3$), 3.34 (m, 1H, $\underline{CH}Ph$), 4.16 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H, \underline{CH}_2O), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H, \underline{H}_o), 7.26–7.38 (m, 3H, $\underline{H}_{m/p}$).

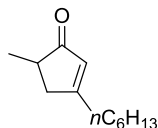
4-Hexyl-2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl pivalate (2.4I)

Prepared following the **General procedure E** in 85 % yield (118 mg, 0.42 mmol) from **2.3I** (139 mg, 0.50 mmol), with $ItBuAuCl_2NTf_2$.

$C_{17}H_{28}O_3$; Mw = 280.408 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.51 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.24–1.41 (m, 9H, (CH₂)₅CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.74–1.86 (m, 1H, CH₂(CH₂)₄CH₃), 1.95 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 3H, CH₃C_{alkene}), 2.23 (ddq, J_{AB} = 17.9 Hz, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H, CH₂C_{alkene}), 2.36–2.44 (m, 1H, CH), 2.72 (ddq, J_{AB} = 17.9 Hz, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H, CH₂C_{alkene});
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.3 (C(CH₃)₃), 29.4 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 35.1 (CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 43.6 (CH), 145.8 (C_{alkene}), 158.8 (C_{alkene}), 175.7 (C_{ester}), 202.5 (C_{ketone});

HR-MS 303.1919 (C₁₇H₂₈O₃ + Na 303.1931).

3-Hexyl-5-methylcyclopent-2-en-1-one (2.6)^{22b}

Prepared from **2.1I** and according to procedures described in the Chapter 2 (*cf* Table 8 page 78).

$C_{12}H_{20}O$; Mw = 180.291 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.45 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

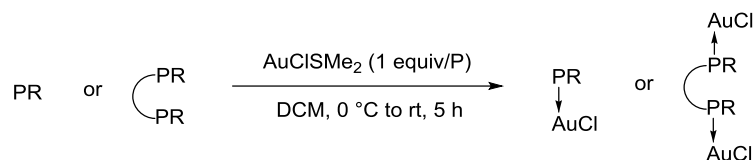
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.15 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 1.26–1.38 (m, 6H, (CH₂)₄CH₃), 1.52–1.62 (m, 2H, (CH₂)₄CH₃), 2.16 (dm, J_{AB} = 18.5 Hz, 1H, CH₂CH), 2.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₄CH₃), 2.42 (qd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H, CH), 2.81 (dm, J_{AB} = 18.5 Hz, 1H, CH₂CH), 5.89–5.91 (m, 1H, H_{alkene});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 22.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 40.5 (CH₂), 40.8 (CH), 128.2 (C_{alkene}H), 181.7 (C_{alkene}q), 213.0 (C_{ketone}).

6.3 Gold and silver *N*-heterocyclic carbenes syntheses (Chapitre 3)

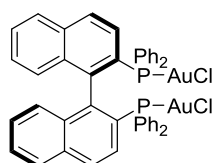
6.3.1 Chiral gold(I) catalysts (3.C1-8)

General procedure G : Gold complexation to phosphorus ligands



Ligand (1 equiv) was added at once to a stirred suspension of AuClSMe₂ (1 equiv / phosphorous atom) at 0 °C under argon atmosphere. The reaction was stirred for 5 h at room temperature and solvent was evaporated. Finally the solid was dried under vacuum for 1 day to yield the desired chiral gold(I) catalyst **3.C1-8**.

(*R*)-BINAP-(AuCl)₂ (**3.C1**)¹³²

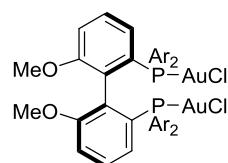


Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (175 mg, 0.161 mmol) from AuClSMe₂ (95 mg, 0.321 mmol) and the corresponding phosphine ligand (100 mg, 0.161 mmol).

C₄₄H₃₂Au₂Cl₂P₂; Mw = 1087.521 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 23.21 (s);

(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP-(AuCl)₂ (**3.C2(R)**)



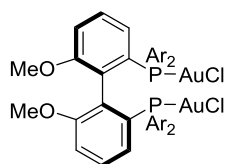
Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (142 mg, 0.088 mmol) from AuClSMe₂ (52 mg, 0.176 mmol) and the corresponding phosphine ligand (102 mg, 0.088 mmol).

Ar = 3,5-*t*Bu₂-4-OMePh

C₇₄H₁₀₄Au₂Cl₂O₆P₂; Mw = 1616.421 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 22.23 (s);

(S)-DTBM-MeOBIPHEP-(AuCl)₂ (3.C2(S))



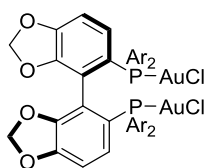
Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (142 mg, 0.088 mmol) from AuClSMe₂ (52 mg, 0.176 mmol) and the corresponding phosphine ligand (101 mg, 0.088 mmol).

Ar = 3,5-*t*Bu₂-4-OMePh

C₇₄H₁₀₄Au₂Cl₂O₆P₂; Mw = 1616.421 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 22.23 (s);

(R)-DTBM-SEGPPOS-(AuCl)₂ (3.C3)¹³²



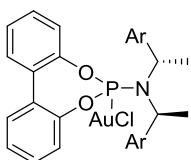
Prepared following the **General procedure G** in 98 % yield (138 mg, 0.084 mmol) from AuClSMe₂ (50 mg, 0.171 mmol) and the corresponding phosphine ligand (101 mg, 0.086 mmol).

Ar = 3,5-*t*Bu₂-4-OMePh

C₇₄H₁₀₀Au₂Cl₂O₈P₂; Mw = 1644.387 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 27.28 (s);

(3.C4)



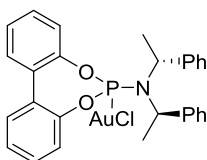
Prepared following the **General procedure G** in 98 % yield (141 mg, 0.183 mmol) from AuClSMe₂ (55 mg, 0.186 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (100 mg, 0.186 mmol).

Ar = 1-naphtyle

C₃₆H₃₀AuClNO₂P; Mw = 772.031 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 129.81 (s);

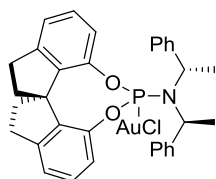
(3.C5)



Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (153 mg, 0.227 mmol) from AuClSMe₂ (67 mg, 0.227 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (100 mg, 0.227 mmol).

C₂₈H₂₆AuClNO₂P; Mw = 671.911 g.mol⁻¹; White solid;

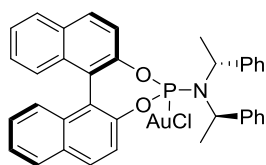
³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 127.61 (s);

(3.C6)¹³²

Prepared following the **General procedure G** in 98 % yield (144 mg, 0.195 mmol) from AuClSMe₂ (59 mg, 0.200 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (101 mg, 0.200 mmol).

C₃₃H₃₂AuClNO₂P; Mw = 738.006 g.mol⁻¹; White solid;

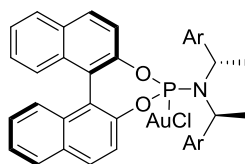
³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 116.26 (s);

(3.C7)¹⁴¹

Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (143 mg, 0.185 mmol) from AuClSMe₂ (55 mg, 0.185 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (100 mg, 0.185 mmol).

C₃₆H₃₀AuClNO₂P; Mw = 772.031 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 129.50 (s);

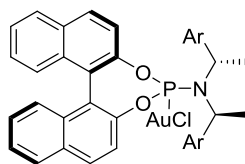
(3.C8)

Ar = 1-naphtyle

Prepared following the **General procedure G** in 100 % yield (136 mg, 0.156 mmol) from AuClSMe₂ (46 mg, 0.156 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (100 mg, 0.156 mmol).

C₄₄H₃₄AuClNO₂P; Mw = 872.151 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 128.54 (s);

(3.C9)²¹⁹

Ar = 4-MeOPh

Prepared following the **General procedure G** in 97 % yield (136 mg, 0.164 mmol) from AuClSMe₂ (50 mg, 0.168 mmol) and the corresponding phosphoramidite ligand (101 mg, 0.168 mmol).

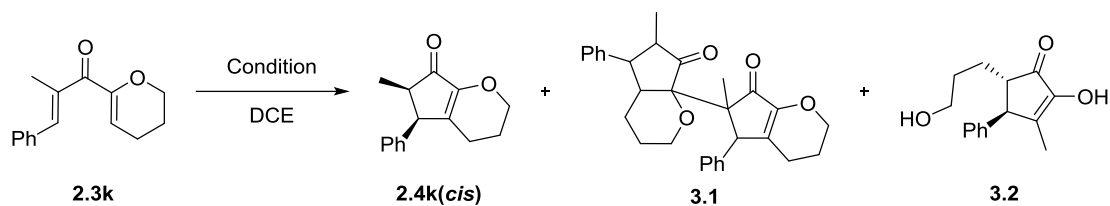
C₃₈H₃₄AuClNO₄P; Mw = 832.083 g.mol⁻¹; White solid;

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ 134.61 (s);

²¹⁹ Hashmi, A. S. K.; Hamzić, M.; Rominger, F.; Bats, J. W. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 13318.

6.3.2 Chiral gold(I) catalysis (3.1, 3.2)

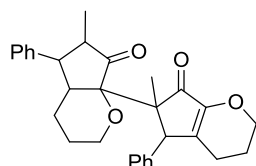
General procedure H: Nazarov reaction with chiral gold(I) catalysts



AgSbF₆ (1 equiv / gold atom) was added to a stirred solution of gold(I) chloride precatalyst (5 mol%) in DCE [0.02 M] under argon atmosphere. This mixture was stirred for 10 min. A solution of divinyl ketone **2.3k** (1 equiv) and dimethylterephthalate (0.5 equiv, internal standard for NMR) in DCE [0.05 M] under argon atmosphere, was added to the prealably activated gold(I) complexe mixture at a defined temperature, via cannula. The reaction was stirred until starting material consumption (monitored by TLC) and solvent was then removed in vacuo.

HPLC analysis to determine enantiomeric excess of cyclopenténones **2.4k** and NMR analysis to determine the ratio between the different products formed **2.4k**, **3.1** and **3.2**, were directly performed on the crude reaction mixture.

6,6'-Dimethyl-5,5'-diphenyl-2',3, 3',4,4',4'a,5,5',6,6'-decahydro-7'H-[6,7'a-bi(cyclopenta[b]pyran)]-7,7'(2H)-dione (3.1)



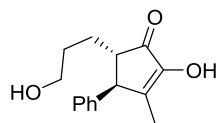
Prepared from **2.3k** following the **General procedure H**.

C₃₀H₃₂O₄; Mw = 456.582 g.mol⁻¹; Pink solid; mp 95 °C; TLC R_f 0.17 (cyclohexane/EtOAc 50:50);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.50 (s, 3H, CH₃), 1.00–1.18 (m, 2H, CH₂), 1.18–1.27 (m, 1H, CH₂), 1.35–1.44 (m, 1H, CH₂), 1.79–1.81 (m, 3H, CH₃), 1.83–1.92 (m, 2H, CH₂), 1.99–2.12 (m, 2H, CH₂), 2.45 (s, 1H, CH), 3.09–3.19 (m, 2H, CH₂), 3.42 (s, 1H, CH), 3.99–4.19 (m, 3H, CH₂ and CH), 7.04–7.15 (m, 2H, CH), 7.24–7.29 (m, 1H, CH), 7.32–7.37 (m, 2H, CH), 7.45–7.51 (m, 2H, CH), 7.52–7.58 (m, 2H, CH), 7.59–7.67 (m, 2H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.4 (CH₃), 17.6 (CH₃), 21.2 (CH₂), 22.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 42.0 (CH), 50.7 (CqCH₃), 52.1 (CH), 56.4 (CH), 60.7 (OCH₂), 66.5 (OCH₂), 127.1 (CH), 127.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 132.3 (CH), 134.0 (CH), 136.3 (Cq), 138.6 (Cq), 143.9 (Calkene), 150.5 (Calkene), 170.1 (Cq), 201.9 (Cketone), 207.2 (Cketone);

HR-MS 479.2157 (C₃₀H₃₂O₄ + Na calcd 479.2198).

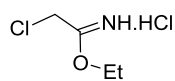
2-Hydroxy-5-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-4-phenylcyclopent-2-en-1-one (3.2)⁸⁰

Prepared from **2.3k** following the **General procedure H**.

$C_{15}H_{18}O_3$; Mw = 246.306 g.mol⁻¹; Pale yellow oil; TLC R_f 0.35 (cyclohexane/EtOAc 20:80);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58–1.73 (m, 5H, (CH₂)₂CH₂OH), 1.77 (s, 3H, CH₃), 2.31–2.38 (m, 1H, CHC(O)), 3.42 (m, 1H, CHPh), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂OH), 5.66 (br, 1H, HOCC(O)), 7.11–7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27–7.36 (m, 2H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 12.7 (CH₃), 27.5 (CH₂(CH₂)₂OH or CH₂CH₂O), 30.1 (CH₂(CH₂)₂OH or CH₂CH₂O), 52.8 (CH), 53.1 (CH), 62.7 (CH₂OH), 127.4 (C_p), 127.7 (2 x C_o or C_m), 129.1 (2 x C_o or C_m), 141.5 (C_i or C_{alkene}), 144.8 (C_i or C_{alkene}), 148.6 (C_i or C_{alkene}), 204.4 (C_{ketone}).

6.3.3 Chloromethyloxazoline (3.4) and monoimidazoles (3.5a-b)**Ethyl 2-chloroacetimidate hydrochloride (3.3)**²²⁰

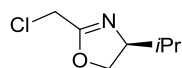
A stirred solution of 2-chloroacetonitrile (8 mL, 124 mmol) and EtOH (8 mL, 137 mmol) in Et₂O (93 mL) under argon atmosphere at 0 °C, was carefully bubbled with dry HCl(g) for 1.5

h. The resulting solution was stirred at room temperature for 0.5 h and argon was bubbled through for 0.5 h, in order to drive out excess HCl. The flask was finally cooled to -40 °C, and a white solid precipitated. The solid was filtered, washed with cooled Et₂O and dried under vacuum for 1 day to yield **3.3** in 88 % (17.27 g, 109 mmol).

$C_4H_9Cl_2NO$; Mw = 158.022 g.mol⁻¹; White solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂Cl), 4.75 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 12.86 (br, 1H, NH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ

(S)-2-(Chloromethyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (3.4)^{163b}

To a stirred suspension of **3.3** (3.64 g, 23.0 mmol) in DCM (67 mL) was added a solution of (S)-valinol (2.45 g, 23.0 mmol) in DCM (10 mL), followed by triethylamine (3.4 mL, 24.4

mmol) at 0 °C under argon atmosphere. The obtained mixture was stirred for 1 day at room temperature.

²²⁰ Wang, Y.; Hu, S.; Fast, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15096.

The solvent was then removed under reduced pressure and the resulting paste was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were concentrated in vacuo to yield **3.4** in 86 % (3.20 g, 19.8 mmol).

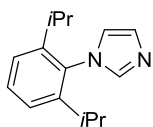
C₇H₁₂ClNO; Mw = 161.629 g.mol⁻¹; White solid;

IR (neat) ν_{\max} 588, 615, 717, 751, 889, 978, 1020, 1039, 1154, 1241, 1305, 1358, 1386, 1429, 1467, 1666 (C=N_{oxa}), 2873, 2907, 2960 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.77 (qqd, *J* = 6.7, 6.7, 6.5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.97 (ddd, *J* = 9.6, 8.0, 6.5 Hz, 1H, CHCH₂), 4.06 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH₂), 4.11 (s, 2H, CH₂Cl), 4.35 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCH₂);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.2 (CH₃), 18.8 (CH₃), 32.6 (CH(CH₃)₂), 36.6 (CH₂Cl), 71.3 (CHCH₂), 72.5 (CHCH₂), 162.5 (CNO).

1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1H-imidazole (3.5a)¹⁵⁹



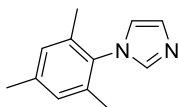
Prepared following a reported procedure¹⁵⁹ in 52 % yield (12.7 g, 55 mmol) from 2,6-diisopropylaniline (22.5 mL, 107 mmol) and glyoxal 30 % aq (12.3 mL, 107 mmol).

C₁₅H₂₀N₂; Mw = 228.339 g.mol⁻¹; White solid;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, (CH₃)₂CH), 2.41 (qq, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H, (CH₃)₂CH), 6.94 (dd, *J* = 1.3, 1.3 Hz, 1H, N(CH₂)₂), 7.24 (dd, *J* = 1.3, 1.3 Hz, 1H, N(CH₂)₂), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_m), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_p), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 1.3 Hz, 1H, NCHN);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 24.5 (2 x (CH₃)₂CH), 24.6 (2 x (CH₃)₂CH), 28.3 (2 x (CH₃)₂CH), 121.7 (CH), 123.9 (2 x C_m), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 133.0 (C_i), 138.6 (CH), 146.7 (2 x C_o).

1-Mesityl-1H-imidazole (3.5b)¹⁵⁹



Prepared following a reported procedure¹⁵⁹ in 63 % yield (12.5 g, 67 mmol) from 2,4,6-trimethylaniline (15.4 mL, 107 mmol) and glyoxal 30 % aq (12.3 mL, 107 mmol).

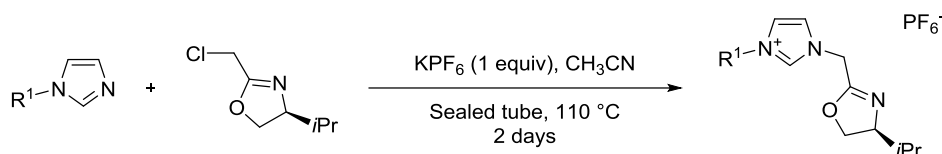
C₁₂H₁₄N₂; Mw = 186.258 g.mol⁻¹; White solid;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 6H, CH₃C_o), 2.33 (s, 3H, CH₃C_p), 6.88 (s, 1H, N(CH₂)₂), 6.96 (s, 2H, H_m), 7.22 (s, 1H, N(CH₂)₂), 7.42 (s, 1H, NCHN);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.43 (2 x CH₃C_o), 21.12 (CH₃C_p), 120.1 (CH), 129.1 (2 x C_m), 129.6 (CH), 133.5 (C_o), 135.5 (C_o), 137.6 (CH), 138.9 (C_p).

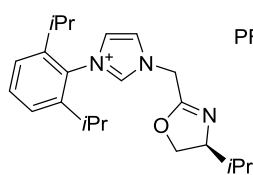
6.3.4 Imidazolium proligands (3.6a-b)

General procedure I: Alkylation reaction



To a stirred solution of **3.4** (1 equiv) in CH₃CN [0.3 M] under argon atmosphere and in a sealed tube, were added KPF₆ (1 equiv) and **3.5a-b** (1 equiv). The tube was sealed and the resulting solution was stirred for two days at 110 °C. The mixture was then cooled to room temperature, and filtered through a pad of Celite[®], to removed KCl formed during the reaction. After evaporation of the solvent in vacuum, Et₂O was added. The mixture was triturated until a clear precipitate formed. Solvent was removed by decantation and the residual solid was washed and triturated two times with Et₂O. Finally the solid was dried under vacuum for 1 day to yield the desired imidazolium ligand **3.6a-b**.

(S)-3-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V) (**3.6a**)



Prepared following the **General procedure I** in 79 % yield (2.33 g, 4.66 mmol) from **3.5a** (1.41 g, 6.19 mmol).

C₂₂H₃₂F₆N₃OP; Mw = 499,482 g.mol⁻¹; White solid; mp > 250 °C;

IR (neat) ν_{\max} 555, 633, 671, 738, 760, 828 (PF₆), 938, 967, 1073, 1110, 1194, 1213, 1279, 1318, 1369, 1389, 1446, 1462, 1556, 1566, 1680 (C=N_{oxa}), 2876, 2934, 2968, 3159 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.68 (dq, *J* = 6.9, 6.7, 6.7 Hz, 1H, (CH₃)₂CHCH), 2.39 (qq, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 2.39 (qq, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 3.87 (ddd, *J* = 9.6, 8.3, 6.9 Hz, 1H, CHCH₂), 4.09 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHCH₂), 4.42 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.24 (s, 2H, CH₂N), 7.21 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, CHCHN_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_m), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_p), 7.69 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, CHCHN_{Ar}), 8.70 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, NCHN);

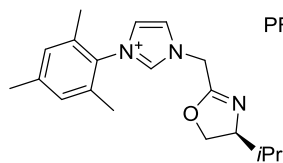
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.6 ((CH₃)₂CHCH), 18.8 ((CH₃)₂CHCH), 24.1 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.5 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.5 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 28.6 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 28.6 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 32.7 ((CH₃)₂CHCH), 46.6 (CH₂N), 72.3 (CHCH₂), 72.5 (CHCH₂), 124.0 (N(CH)₂N), 124.7 (N(CH)₂N), 124.8 (C_m), 124.8 (C_m), 130.0 (C_i), 132.2 (C_p), 138.2 (NCHN), 145.7 (C_o), 145.8 (C_o), 160.5 (CNO);

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ -144.41 (heptuplet, *J* = 712.7 Hz, PF₆);

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.33 (d, *J* = 712.7 Hz, PF₆);

HR-MS 354.2509 (C₂₂H₃₂N₃O calcd 354.2540).

(S)-1-((4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-3-mesityl-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V)
(3.6b)¹⁶⁰



PF₆⁻ Prepared following the **General** procedure I in 95 % yield (2.69 g, 5.89 mmol) from **3.5b** (1.30 g, 6.19 mmol).

C₁₉H₂₆F₆N₃OP; Mw = 457.401 g.mol⁻¹; White solid; mp > 250 °C;

IR (neat) ν_{\max} 555, 670, 703, 739, 760, 829 (PF₆), 944, 975, 1039, 1071, 1106, 1166, 1206, 1270, 1293, 1384, 1441, 1472, 1555, 1567, 1608, 1685 (C=N_{oxa}), 2872, 2925, 2966, 3156 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 1.68 (dq, *J* = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 1H, (CH₃)₂CHCH), 2.04 (s, 6H, CH₃C_o), 2.34 (s, 3H, CH₃C_p), 3.84 (dddd, *J* = 9.6, 8.3, 6.9, 1.8, 1.2 Hz, 1H, CHCH₂), 4.05 (dd, *J*_{AB} = 8.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHCH₂), 4.39 (dd, *J*_{AB} = 8.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.13 (dd, *J*_{AB} = 17.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₂N), 5.17 (dd, *J*_{AB} = 17.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH₂N), 7.00 (s, 2H, H_m), 7.19 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, CHCHNAr), 7.66 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, CHCHNAr), 8.60 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H, NCHN);

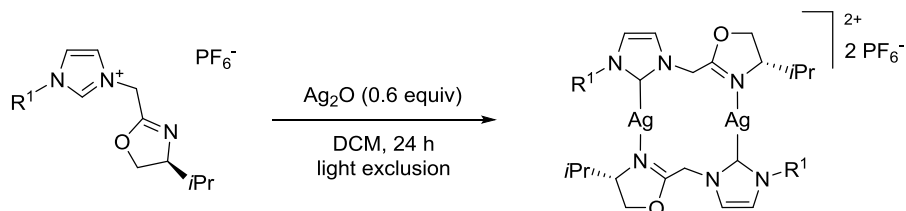
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (CH₃C_o), 18.6 ((CH₃)₂CHCH), 18.8 ((CH₃)₂CHCH), 21.2 (CH₃C_p), 32.7 ((CH₃)₂CH), 46.4 (CH₂N), 72.3 (CHCH₂), 72.5 (CHCH₂), 123.1 (CHCHNAr), 124.7 (CHCHNAr), 129.9 (C_m), 130.6 (C_i), 134.6 (C_o), 134.7 (C_o), 137.9 (NCHN), 141.5 (C_p), 160.3 (CNO);

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ -144.18 (heptuplet, *J* = 712.2 Hz, PF₆);

HR-MS 312.2119 (C₁₉H₂₆N₃O calcd 312.2170).

6.3.5 Chiral silver NHC (3.7a-b)

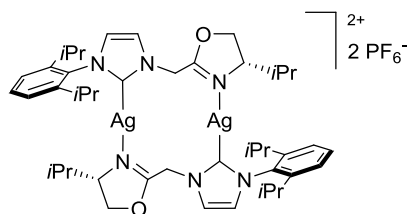
General procedure J: Silver complexation



To a stirred solution of ligand **3.6a-b** (1 equiv) in DCM [0.1 M] was added Ag₂O (0.6 equiv). The black mixture was stirred for 24 h in the darkness. Solid was removed passing through a Celite[®] plug and solvent was evaporated until a minimal amount. Pentane was added, and the mixture was triturated until a clear precipitate formed. Solvent was removed by decantation and the residual solid was washed and triturated

two times with pentane. Finally the solid was dried under vacuum for 1 day to yield the desired dimeric silver NHC complex **3.7a-b**.

Bis((S)-1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)silver(I) hexafluorophosphate(V) (3.7a)



Prepared following the **General procedure J** in 91 % yield (552 mg, 0.46 mmol) from **3.6a** (500 mg, 1.00 mmol).

$C_{44}H_{62}Ag_2F_{12}N_6O_2P_2$; Mw = 1212.685 g.mol⁻¹; White solid; mp 160–165 °C (dec);

IR (neat) ν_{max} 555, 627, 739, 762, 830 (PF₆), 960, 1047, 1183, 1232, 1268, 1367, 1392, 1415, 1462, 1561, 1661 (C=N_{oxa}), 2874, 2927, 2964, 3145, 3169 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CHCH), 0.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CHCH), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.25–1.29 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH), 2.35–2.48 (m, 2H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 4.24 (dd, *J*_{AB} = 9.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, CHCH₂), 4.31–4.39 (m, 2H, CHCH₂), 4.52 (dd, *J*_{AB} = 9.0 Hz, *J* = 9.7 Hz, 2H, CHCH₂), 4.92 (d, *J*_{AB} = 16.1 Hz, 2H, CH₂N), 5.79 (d, *J*_{AB} = 16.1 Hz, 2H, CH₂N), 7.07 (s, 2H, CHN_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H_m), 7.30 (s, 2H, CHCHN_{Ar}), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_p);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (2 x (CH₃)₂CHCH), 17.2 (2 x (CH₃)₂CHCH), 24.1 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.5 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.7 (4C, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 28.2 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 28.6 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 31.6 (2 x (CH₃)₂CHCH), 49.5 (2 x CH₂N), 69.9 (2 x CHCH₂), 73.2 (2 x CHCH₂), 123.0 (CHCHN_{Ar}), 123.0 (CHCHN_{Ar}), 124.3 (2 x C_m), 124.4 (2 x C_m), 124.4 (2 x CHCHN_{Ar}), 124.5 (2 x CHCHN_{Ar}), 130.7 (2 x C_p), 134.8 (2 x C_i), 146.4 (2 x C_o), 146.6 (2 x C_o), 168.2 (2 x CNO), 180.8 (d, ²*J*_{C-Ag} = 274.7 Hz, 2 x NCN);

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ -144.23 (heptuplet, ²*J*_{P-F} = 715.7 Hz, PF₆);

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.93 (d, ²*J*_{P-F} = 715.7 Hz, PF₆);

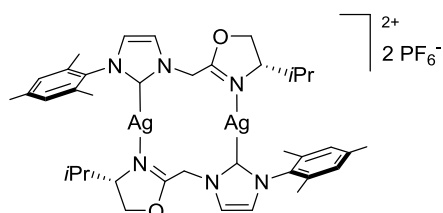
¹⁵N NMR (HSQC ¹H–¹⁵N, 600 MHz, CDCl₃) δ 182.3 (N_{im}), 197.0 (N_{im}) (N_{oxa} not detected);

¹⁰⁹Ag NMR (HMQC ¹H–¹⁰⁹Ag, 600 MHz, CDCl₃) δ 550.5 (Ag);

HR-MS 460.1496 (m/z = C₄₄H₆₂¹⁰⁷Ag₂N₆O₂/2, calcd 474.1513), 460.6508 (m/z = (C₄₄H₆₂¹⁰⁷Ag₂N₆O₂+1)/2, calcd 474.1513), 461.1503 (m/z = C₄₄H₆₂^{107/109}Ag₂N₆O₂/2, calcd 461.1513), 461.6505 (m/z = (C₄₄H₆₂^{107/109}Ag₂N₆O₂+1)/2, calcd 461.6527), 462.1496 (m/z = C₄₄H₆₂¹⁰⁹Ag₂N₆O₂/2, calcd 462.1516), 462.6509 (m/z = (C₄₄H₆₂¹⁰⁹Ag₂N₆O₂+1)/2, calcd 462.6528);

Anal. calcd for C₄₄H₆₂Ag₂F₁₂N₆O₂P₂: C 43.58, H 5.15, N 6.93; found: C 43.64, H 5.46, N 6.96.

Bis((S)-1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)silver(I) hexafluorophosphate(V) (3.7b)



Prepared following the **General procedure J** in 99 % yield (862 mg, 0.76 mmol) from **3.6b** (700 mg, 1.53 mmol).

$C_{38}H_{50}Ag_2F_{12}N_6O_2P_2$; Mw = 1128.138 g.mol⁻¹; White solid; mp 160–165 °C (dec);

IR (neat) ν_{max} 555, 697, 738, 831 (PF₆), 966, 1034, 1185, 1233, 1268, 1369, 1392, 1415, 1447, 1481, 1561, 1660 (C=N_{oxa}) 2874, 2927, 2964, 3146, 3168 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 0.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.25–1.35 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH), 2.02 (s, 3H, CH₃C_o), 2.02 (s, 3H, CH₃C_o), 2.33 (s, 3H, CH₃C_p), 4.22 (dd, *J*_{AB} = 8.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, CHCH₂), 4.27–4.33 (m, 2H, (CH₃)₂CH), 4.46 (dd, *J*_{AB} = 8.8 Hz, *J* = 9.7 Hz, 2H, CHCH₂), 4.88 (d, *J*_{AB} = 15.8 Hz, 2H, CH₂N), 5.70 (d, *J*_{AB} = 15.8 Hz, 2H, CH₂N), 6.96 (s, 2H, CHNAr), 6.99 (s, 2H, H_m), 7.00 (s, 2H, H_m), 7.29 (s, 2H, CHCHNAr);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 16.5 (2 x CH₃), 17.3 (2 x CH₃), 17.6 (2 x CH₃), 17.7 (2 x CH₃), 21.2 (2 x CH₃), 31.3 (2 x (CH₃)₂CHCH), 49.5 (2 x CH₂N), 69.9 (2 x CHCH₂), 72.5 (2 x CHCH₂), 123.0 (2 x CH_{im}), 123.2 (2 x CH_{im}), 129.1 (2 x C_m), 129.5 (2 x C_m), 135.3 (2 x C_{o/m}), 135.3 (2 x C_{o/m}), 136.1 (2 x C_{o/m}), 139.8 (2 x C_i), 167.8 (2 x CNO), 180.6 (d, ²*J*_{C-Ag} = 271.0 Hz, 2 x NCN);

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ -144.18 (heptuplet, ²*J*_{P-F} = 715.8 Hz, PF₆);

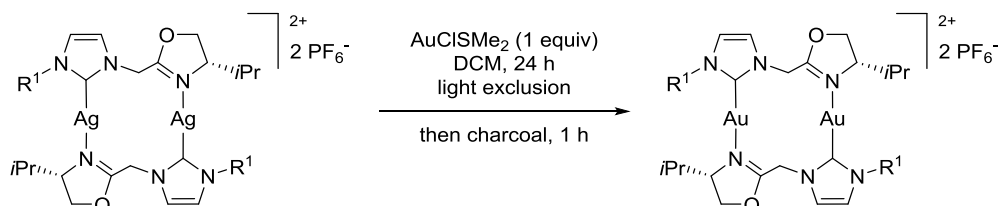
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.60 (d, ²*J*_{P-F} = 715.7 Hz, PF₆);

HR-MS 418.1060 (*m/z* = C₁₉H₂₅¹⁰⁷AgN₃O/1, calcd 418.1043), 419.1090 (*m/z* = (C₁₉H₂₅¹⁰⁷AgN₃O+1)/1, calcd 419.1074), 420.1060 (*m/z* = C₁₉H₂₅¹⁰⁹AgN₃O/1, calcd 420.1041), 421.1071 (*m/z* = (C₁₉H₂₅¹⁰⁹AgN₃O+1)/1, calcd 461.6527);

Anal. calcd for C₃₈H₅₀Ag₂F₁₂N₆O₂P₂: C 40.44, H 4.47, N 7.45; found: C 41.43, H 4.79, N 7.44.

6.3.6 Chiral gold NHC (3.8a-b, 3.10)

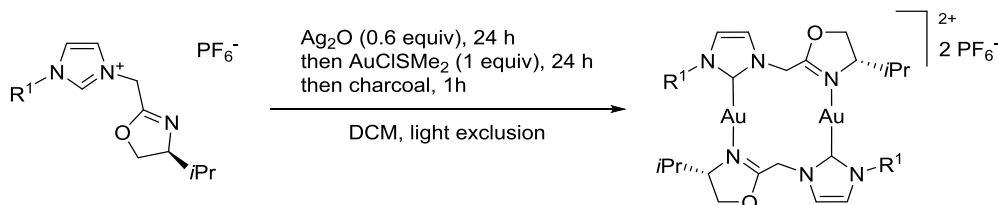
General procedure K: Gold complexation by transmetalation reaction



To a stirred solution of silver complex **3.7a-b** (1 equiv) in DCM [0.1 M] was added AuClSMe₂ (1 equiv). The mixture was stirred overnight in the darkness. Charcoal was then added and the mixture was stirred for 1

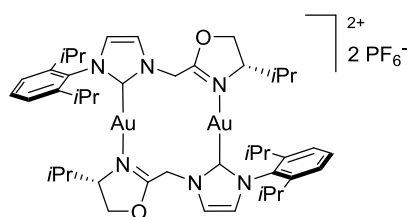
h. Solid was removed passing through a Celite® plug and solvent was evaporated until a minimal amount. Pentane was added, and the mixture was triturated until a clear precipitate formed. Solvent was removed by decantation and the residual solid was washed and triturated two times with pentane. Finally the solid was dried under vacuum for 1 day to yield the desired gold(I) NHC complex **3.8a-b**.

General procedure L: Gold complexation by silver metallation and in-situ transmetallation



To a stirred solution of proligand **3.6a-b** (1 equiv) in DCM [0.1 M] was added Ag_2O (0.6 equiv). The black mixture was stirred for 24 h in the darkness. Solid was removed passing through a Celite® plug and solvent was evaporated. DCM [0.1 M] and AuClSMe_2 (1 equiv) were added and the mixture was stirred for 24 h in the darkness. Charcoal was then added and the mixture was stirred for 1 h. Solid was removed passing through a Celite® plug and solvent was evaporated until a minimal amount. Pentane was added, and the mixture was triturated until a clear precipitate formed. Solvent was removed by decantation and the residual solid was washed and triturated two times with pentane. Finally the solid was dried under vacuum for 1 day to yield the desired gold(I) NHC complex **3.8a-b**.

Bis((S)-1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)gold(I) hexafluorophosphate(V) (**3.8a**)



Prepared following the **General procedure K** in 98 % yield (224 mg, 0.16 mmol) from **3.7a** (200 mg, 0.16 mmol).

Prepared following the in **General procedure L** 85 % yield (239 mg, 0.17 mmol) from **3.6a** (201 mg, 0.40 mmol).

$\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Au}_2\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2$; Mw = 1390.882 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; White solid; mp 185–190 °C (dec)

IR (neat) ν_{max} 555, 627, 696, 738, 829 (PF_6), 966, 1034, 1110, 1183, 1233, 1267, 1311, 1392, 1415, 1463, 1483, 1564, 1609, 1661 ($\text{C}=\text{N}_{\text{oxa}}$), 2874, 2925, 2963, 3147, 3173 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 0.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 1.28–1.44 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 2.32 (qq, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 2.39 (qq, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 4.38 (dd, $J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H, CHCH_2), 4.43–4.52 (m, 2H, CHCH_2), 4.65 (dd, $J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 2H, CHCH_2), 5.00 (d, $J_{\text{AB}} = 16.5$ Hz, 2H, CH_2N), 5.99 (d, $J_{\text{AB}} = 16.5$ Hz, 2H, CH_2N), 7.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, CHCHN_{Ar}), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_m), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, CHCHN_{Ar}), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_p);

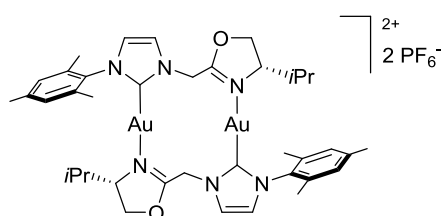
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 16.1 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 17.2 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 24.3 (4C, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 24.6 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 24.7 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 28.5 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 28.8 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$), 34.3 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 48.3 (2 x CH_2N), 70.2 (2 x CHCH_2), 73.7 (2 x CHCH_2), 123.3 (2 x CHIm), 124.4 (2 x C_m), 124.5 (2 x C_m), 124.7 (2 x CHIm), 131.1 (2 x C_p), 133.8 (2 x C_i), 146.2 (2 x C_o), 146.4 (2 x C_o), 169.3 (2 x CNO or NCN), 170.1 (2 x CNO or NCN);

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ -144.22 (heptuplet, $^2J_{\text{P-F}} = 713.6$ Hz, PF_6);

HR-MS 550.2173 ($m/z = \text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Au}_2\text{N}_6\text{O}_2/2$, calcd 550.2127), 550.7190 ($m/z = (\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Au}_2\text{N}_6\text{O}_2+1)/2$, calcd 550.7143);

Anal. calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Au}_2\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2$: C 37.94, H 4.63, N 6.03; found: C 37.70, H 4.81, N 5.95.

Bis((S)-1-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-3-mesityl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)gold(I) hexafluorophosphate(V) (3.8b)



Prepared following the **General procedure K** in 92 % yield (113 mg, 0.08 mmol) from **3.7b** (100 mg, 0.09 mmol).

Prepared following the **General procedure L** in 80 % yield (115 mg, 0.09 mmol) from **3.6b** (100 mg, 0.22 mmol).

$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{Au}_2\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2$; Mw = 1306.261 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; White solid; mp 185–190°C (dec);

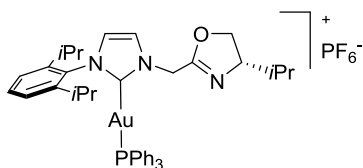
IR (neat) ν_{max} 556, 582, 696, 738, 830 (PF_6), 968, 1033, 1206, 1237, 1270, 1393, 1419, 1450, 1485, 1562, 1608, 1659 ($\text{C}=\text{N}_{\text{oxa}}$), 2877, 2924, 2958, 3158 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.35–1.45 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.01 (s, 12H, $(\text{CH}_3)\text{C}_o$), 2.33 (s, 6H, $(\text{CH}_3)\text{C}_p$), 4.33 (dd, $J_{\text{AB}} = 9.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 2H, CHCH_2), 4.40–4.48 (m, 2H, CHCH_2), 4.62 (dd, $J_{\text{AB}} = 9.1$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 2H, CHCH_2), 4.89–5.03 (m, 2H, CH_2N), 5.82–5.97 (m, 2H, CH_2N), 6.98 (s, 2H, H_m), 7.00 (s, 2H, H_m), 7.04 (m, 2H, H_{im}), 7.38 (m, 2H, H_{im});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 15.9 (2 x CH_3), 17.5 (2 x CH_3), 17.6 (2 x CH_3), 17.7 (2 x CH_3), 21.2 (2 x CH_3), 31.1 (2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 48.2 (2 x (CH_2N)), 70.2 (2 x CHCH_2), 73.2 (2 x CHCH_2), 123.4 (4 x CHIm), 129.2 (2 x C_m), 129.5 (2 x C_m), 134.4 (2 x C_{Ar}), 135.1 (2 x C_{Ar}), 135.7 (2 x C_{Ar}), 140.4 (2 x C_{Ar}), 168.7 (2 x CNO or NCN), 170.0 (2 x CNO or NCN).

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ -144.23 (heptuplet, $^2J_{\text{P-F}} = 715.7$ Hz, PF_6);

Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{Au}_2\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2$: C 34.93, H 3.86, N 6.43; found: C 35.56, H 4.12, N 6.64.

((S)-1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)methyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)triphenylphosphine gold(I) hexafluorophosphate(V) (3.10)

(80 mg, 0.08 mmol).

To a stirred solution of **3.8a** (101 mg, 0.07 mmol) in DCM under argon atmosphere, was added PPh₃ (38 mg, 0.14 mmol). It was stirred for 1 h and solvent was evaporated. Crude solid was purified by flash column chromatography over silica gel (DCM/MeOH 95:5) to yield **3.10** in 58 %

C₄₀H₄₆AuF₆N₃OP₂; Mw = 957.733 g.mol⁻¹; White solid;

IR (neat) ν_{\max} 507, 536, 556, 691, 711, 832 (PF₆), 973, 1058, 1101, 1192, 1255, 1312, 1364, 1385, 1437, 1470, 1560, 1589, 1676 (C=N_{oxa}), 2870, 2925, 2961 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 1.63 (qqd, *J* = 6.8, 6.8, 6.1 Hz, 1H, (CH₃)₂CHCH), 2.50 (qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, (CH₃)₂CHC_{Ar}), 3.87 (ddd, *J* = 9.7, 7.9, 6.1 Hz, 1H, CHCH₂), 4.01 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHCH₂), 4.30 (dd, *J*_{AB} = 8.5 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHCH₂), 5.19 (s, 2H, CH₂N), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{Im}), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{oArP}), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{oArP}), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{mArN}), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 7.4 Hz, 6H, H_{mArP}), 7.53 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H, H_{pArP}), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{pArN}), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{Im});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 18.3 ((CH₃)₂CHCH), 18.3 ((CH₃)₂CHCH), 24.4 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.4 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 24.5 ((CH₃)₂CHC_{Ar}), 28.4 (2 x (CH₃)₂CHC_{Ar}), 32.5 (((CH₃)₂CHCH)), 47.9 (CH₂N), 71.5 (CHCH₂), 72.0 (CHCH₂), 124.1 (NCH), 124.3 (NCH), 124.4 (C_mArN), 129.4 (3 x C_mArP), 129.5 (3 x C_mArP), 131.0 (C_pArN), 131.9 (3 x C_pArP, 3 x C_iArP), 133.8 (C_iArN), 133.9 (3 x C_oArP), 134.0 (3 x C_oArP), 146.3 (C_oArN), 146.4 (C_oArN), 161.7 (CNO), 188.6 (NCN);

³¹P NMR (121.5 MHz, CDCl₃) δ - 144.09 (heptuplet, ²*J*_{P-F} = 712.8 Hz, PF₆), 40.35 (s, PPh₃);

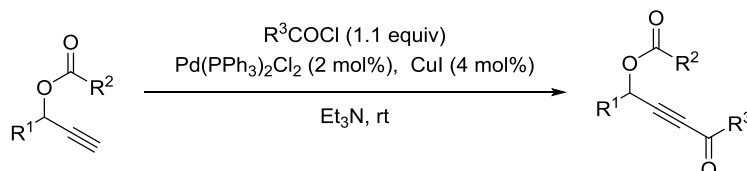
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃) δ - 74.41 (d, ²*J*_{P-F} = 712.8 Hz, PF₆);

HR-MS 812.3069 (C₄₀H₄₆AuN₃OP calcd 812.3039).

6.4 Furans syntheses (Chapitre 4)

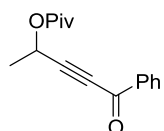
6.4.1 γ Acyloxy alcynylketones (4.1a-l)

General procedure M: Sonogashira reaction



To an oven-dried flask under argon were successively added copper iodide (4 mol%), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (2 mol%) and NEt_3 [0.4 M]. The acyloxyalkyne (1 equiv.) previously dissolved in NEt_3 [0.5 M] was added to the catalyst mixture *via* cannula and briefly stirred. The acid chloride (1.1 equiv.) was then added dropwise. The reaction was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The mixture was quenched with HCl 1N and extracted with Et_2O . The organic layers were washed with HCl 1N, NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/ EtOAc mixture) to yield the desired γ acyloxy alcynylketones **4.1a-h**.

5-Oxo-5-phenylpent-3-yn-2-yl pivalate (4.1a)^{181d}



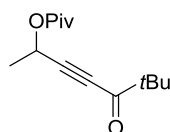
Prepared following the **General procedure M** in 63 % yield (1.06 g, 4.10 mmol) from but-3-yn-2-yl pivalate (1.00 g, 6.48 mmol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$; Mw = 258.317 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.60 (cyclohexane/ EtOAc 75:25);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 5.66 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 7.48 (dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}_m}$), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}_p}$), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}_o}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 20.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 59.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 82.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 92.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 128.7 ($\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 129.7 ($\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 134.4 ($\underline{\text{C}}_p$), 136.6 ($\underline{\text{C}}_i$), 177.3 ($\underline{\text{C}}(\text{O})$), 177.6 ($\underline{\text{C}}(\text{O})$).

6,6-Dimethyl-5-oxohept-3-yn-2-yl pivalate (4.1b)



Prepared following the **General procedure M** in 38 % yield (1.30 g, 5.45 mmol) from but-3-yn-2-yl pivalate (1.00 g, 14.30 mmol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$; Mw = 238.327 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.40 (pentane/ Et_2O 95:5);

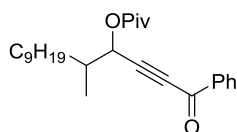
IR (neat) ν_{\max} 1007, 1035, 1079, 1133, 1274, 1366, 1396, 1460, 1479, 1675, 1736, 2217, 2872, 2936, 2971 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 5.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_3CH);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 20.4 (CH_3CH), 26.0 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.7 (CH), 81.3 (C_{alkyne}), 91.4 (C_{alkyne}), 177.2 (C_{ester}), 193.7 (C_{ketone});

HR-MS 261.148 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 261.146).

5-Methyl-1-oxo-1-phenyltetradec-2-yn-4-yl pivalate (4.1c)



Prepared following the **General procedure M** in 56 % yield (229 mg, 0.57 mmol, mixture 50/50 of 2 diastereoisomers) from 4-methyltridec-1-yn-3-yl pivalate (300 mg, 1.02 mmol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3$; Mw = 398,587 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.56 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

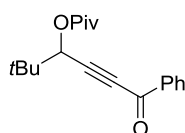
IR (neat) ν_{\max} 977, 1031, 1133, 1259, 1312, 1365, 1396, 1450, 1582, 1598, 1650, 1736, 2208, 2226, 2854, 2924, 2958, 3067 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83–0.92 (m, 3H, CH_3CH_2), 1.10/1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.21–1.33 (m, 14H, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.26–1.27 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35–1.45 (m, 1H, CH_2CH), 1.52–1.64 (m, 1H, CH_2CH), 1.95–2.05 (m, 1H, CH_3CH), 5.50/5.52 (d, $J = 5.0/5.54$ Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H, H_m), 7.59–7.64 (m, 1H, H_p), 8.08–8.12 (m, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.3 (CH_3), 15.3/15.6 (CH_3), 22.8 (CH_2), 27.0/27.1 (CH_2), 27.2 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.8/29.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.4/32.7 (CH_2), 37.2/37.5 (CHCH_3), 39.1/39.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.4/67.8 (CHO), 83.2/83.5 (C_{alkyne}), 90.5/91.1 (C_{alkyne}), 128.7 (2 x C_o or C_m), 129.7 (2 x C_o or C_m), 134.4 (C_p), 136.7 (C_i), 177.4/177.4 ($\text{C}(\text{O})$), 177.5 ($\text{C}(\text{O})$);

HR-MS 421.270 ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 421.271).

2,2-Dimethyl-6-oxo-6-phenylhex-4-yn-3-yl pivalate (4.1d)



Prepared following the **General procedure M** in 70 % yield (1.30 g, 4.33 mmol) from 4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl pivalate (1.20 g, 6.12 mmol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$; Mw = 300.398 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; White solid; mp 54 °C; TLC R_f 0.40 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

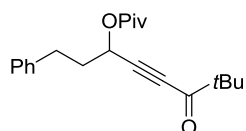
IR (neat) ν_{\max} 1110, 1266, 1313, 1366, 1395, 1448, 1478, 1580, 1596, 1638, 1739, 2238, 2871, 2935, 2972, 3071 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5.30 (s, 1H, CH), 7.48 (dd, $J = 7.5, 7.3$ Hz, 2H, H_m), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_p), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 25.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 35.9 ($\text{CH}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 71.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 83.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 90.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 128.8 (2 x $\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 129.7 (2 x $\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 134.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 136.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$), 177.3 ($\text{C}(\text{O})$), 177.5 ($\text{C}(\text{O})$);

HR-MS 323.163 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ + Na calcd 323.162).

7,7-Dimethyl-6-oxo-1-phenyloct-4-yn-3-yl pivalate (4.1e)



Prepared following the **General procedure M** in 84 % yield (553 mg, 1.68 mmol) from 5-phenylpent-1-yn-3-yl pivalate (489 mg, 2.00 mmol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$; Mw = 328.452 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.50 (cyclohexane/DCM 50:50);

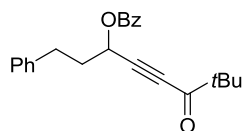
IR (neat) ν_{max} 699, 745, 1032, 1130, 1275, 1365, 1478, 1496, 1674, 1736, 2214, 2870, 2933, 2969, 3029 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 2.11–2.23 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 2.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 5.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{o}}$), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{p}}$), 7.30 (dd, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{m}}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 26.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 31.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 35.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 39.0 ($\text{OC}(\text{O})\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 45.0 ($\text{CC}(\text{O})\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 62.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 82.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 90.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 126.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 140.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$), 177.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 193.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 351.193 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ + Na calcd 351.194).

7,7-Dimethyl-6-oxo-1-phenyloct-4-yn-3-yl benzoate (4.1f)



Prepared following the **General procedure M** in 70 % yield (478 mg, 1.37 mmol) from 5-phenylpent-1-yn-3-yl benzoate (518 mg, 1.96 mmol).

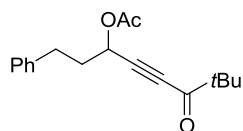
$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3$; Mw = 348.442 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.23 (pentane/ Et_2O 95:5);

IR (neat) ν_{max} 711, 745, 1025, 1067, 1094, 1141, 1261, 1476, 1672, 1723, 2214, 2868, 2931, 2968, 3028 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 2.23–2.42 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 5.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.18–7.25 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 7.27–7.34 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 7.47 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{m}}$), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{p}}$), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{o}}$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 26.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 31.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 35.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 45.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 63.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 82.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 90.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 126.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 128.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 129.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$), 129.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$ or $\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 133.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 140.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$), 165.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 193.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 371.158 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3$ + Na calcd 371.163).

7,7-Dimethyl-6-oxo-1-phenyloct-4-yn-3-yl acetate (4.1g)

Prepared following the **General procedure M** in 57 % yield (331 mg, 1.16 mmol) from 5-phenylpent-1-yn-3-yl acetate (410 mg, 2.03 mmol).

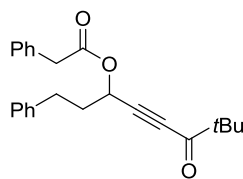
$C_{18}H_{22}O_3$; Mw = 286.371 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.28 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{max} 699, 745, 1023, 1222, 1369, 1476, 1673, 1745, 2213, 2869, 2933, 2969, 3028 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.10 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.11–2.23 (m, 2H, CH₂CH), 2.79 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.47 (t, J = 6.7 Hz, 1H, CH), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_o), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_p), 7.30 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.0 (C(O)CH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 31.4 (CH₂), 35.7 (CH₂), 45.0 (C(CH₃)₃), 63.0 (CH), 82.4 (C_{alkyne}), 89.9 (C_{alkyne}), 126.5 (C_p), 128.5 (C_o or C_m), 128.8 (C_o or C_m), 140.23 (C_i), 169.8 (C_{ester}), 193.6 (C_{ketone});

HR-MS 309.149 (C₁₈H₂₂O₃ + Na calcd 309.147).

7,7-Dimethyl-6-oxo-1-phenyloct-4-yn-3-yl 2-phenylacetate (4.1h)

Prepared following the **General procedure M** in 66 % yield (204 mg, 0.56 mmol) from 5-phenylpent-1-yn-3-yl 2-phenylacetate (489 mg, 0.86 mmol).

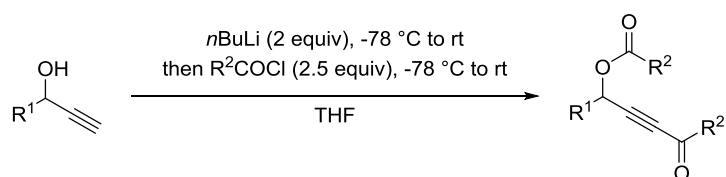
$C_{24}H_{26}O_3$; Mw = 362.469 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.27 (pentane/Et₂O 85:15);

IR (neat) ν_{max} 1131, 1240, 1455, 1476, 1496, 1672, 2213, 2868, 2931, 2968, 3029, 3063, 3087 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.06–2.24 (m, 2H, CH₂CH), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.65 (s, 2H, CH₂C(O)), 5.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_o), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_p), 7.25–7.37 (m, 7H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 26.0 (C(CH₃)₃), 31.2 (CH₂), 35.7 (CH₂), 41.3 (CH₂C(O)), 45.0 (C(CH₃)₃), 63.3 (CH), 82.5 (C_{alkyne}), 89.7 (C_{alkyne}), 126.5 (C_p), 127.5 (C_p), 128.5 (C_o or C_m), 128.7 (C_o or C_m), 128.8 (C_o or C_m), 129.4 (C_o or C_m), 133.5 (C_i), 140.2 (C_i), 170.3 (C_{ester}), 193.6 (C_{ketone});

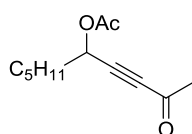
HR-MS 385.176 (C₂₄H₂₆O₃ + Na calcd 385.177).

General procedure N: Double condensation reaction

To a stirred solution of propargyl alcohol (1 equiv) in THF [0.5 M] under argon at -78 °C, was dropwise added n BuLi ([1.6 M] in hexanes, 2.2 equiv). The resulting solution was then allowed to warm to room temperature

and stirred for 0.5 to 1 h. A solution of acid chloride (2.5 equiv) in THF [1.8 M] under argon at -78 °C was added *via* cannula to the mixture. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for 2 to 7 hours (monitored by TLC). The reaction was quenched with NH₃ 28 % and extracted three times with Et₂O. Combined organic layers were washed with HCl 1N, NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc mixture) to yield the desired γ acyloxy alkyne ketones **4.1i-k**.

2-Oxodec-3-yn-5-yl acetate (**4.1i**)¹⁸⁹



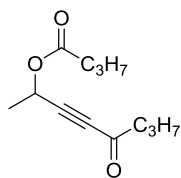
Prepared following the **General procedure N** in 52 % yield (2.11 g 10.03 mmol) from oct-1-yn-3-ol (2.8 mL, 19.68 mmol).

C₁₂H₁₈O₃; Mw = 210.273 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.50 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.27–1.37 (m, 4H, CH₃(CH₂)₂), 1.38–1.50 (m, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂), 1.76–1.86 (m, 2H, CH₃(CH₂)₃CH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.35 (s, 3H, CH₃C(O)), 5.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H, CH);

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (CH₃CH₂), 21.0 (CH₃C(O)), 22.6 (CH₂), 24.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 32.7 (CH₃C(O)), 34.1 (CH₂), 63.4 (CH), 84.3 (C_{alkyne}), 88.5 (C_{alkyne}), 169.9 (C_{ester}), 184 (C_{ketone}).

5-Oxoct-3-yn-2-yl butyrate (**4.1j**)



Prepared following the **General procedure N** in 58 % yield (876 mg, 4.17 mmol) from but-3-yn-2-ol (0.5 mL, 7.13 mmol).

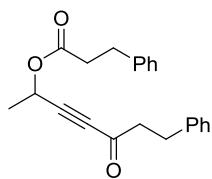
C₁₂H₁₈O₃; Mw = 210.273 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.38 (pentane/Et₂O 80:20);

IR (neat) ν_{\max} 1023, 1078, 1159, 1245, 1350, 1456, 1678, 1742, 2216, 2876, 2937, 2965 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 1.67 (qt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.68 (qt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂C(O)), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂C(O)), 5.56 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 13.6 (CH₃CH₂), 13.7 (CH₃CH₂), 17.5 (CH₃CH₂), 18.5 (CH₃CH₂), 20.6 (CH₃CH), 36.1 (CH₂C(O)), 47.3 (CH), 59.4 (CH₂C(O)), 83.1 (C_{alkyne}), 89.3 (C_{alkyne}), 172.4 (C_{ester}), 187.6 (C_{ketone});

HR-MS 233.116 (C₁₂H₁₈O₃ + Na calcd 233.115).

5-Oxo-7-phenylhept-3-yn-2-yl 3-phenylpropanoate (4.1k)

Prepared following the **General procedure N** in 45 % yield (1.89 g, 5.69 mmol) from but-3-yn-2-ol (1 mL, 12.76 mmol).

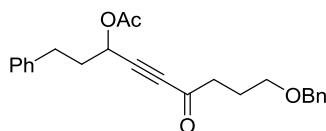
$C_{22}H_{22}O_3$; Mw = 334.415 g.mol⁻¹; Yellowish oil; TLC R_f 0.31 (pentane/Et₂O 80:20);

IR (neat) ν_{max} 698, 748, 1030, 1076, 1087, 1138, 1229, 1453, 1496, 1678, 1740, 2220, 2934, 3028 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.97 (m, 4H, CH₂), 5.54 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.16–7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.26–7.32 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.5 (CH₃), 29.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 35.8 (CH₂), 47.0 (CH₂), 59.7 (CH), 83.1 (C_{alkyne}), 89.6 (C_{alkyne}), 126.5 (C_p), 126.5 (C_p), 128.4 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 140.1 (C_i), 140.2 (C_i), 171.6 (C_{ester}), 186.3 (C_{ketone});

HR-MS 357.144 (C₂₂H₂₂O₃ + Na calcd 357.146).

9-(Benzyloxy)-6-oxo-1-phenylnon-4-yn-3-yl acetate (4.1l)

To a stirred solution of 1-(benzyloxy)-7-hydroxy-9-phenylnon-5-yn-4-one²²¹ (500 mg, 1.31 mmol) in DCM was added a mixture of pyridinium chlorochromate (430 mg, 2 mmol) and SiO₂ (430 mg). After 5 h of stirring at

room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (DCM) and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10-80:20) to afford **4.1l** in 93 % yield (460 mg, 1.22 mmol).

$C_{24}H_{26}O_4$; Mw = 378.468 g.mol⁻¹; Pale yellow oil; TLC R_f 0.45 (cyclohexane/EtOAc 75:25);

IR (neat) ν_{max} 698, 737, 1025, 1101, 1155, 1220, 1369, 1454, 1496, 1677, 1743, 2217, 2859, 2931, 3028 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (tt, J = 6.1, 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.10-2.19 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂C(O)), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph), 3.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₂C(O)), 4.43 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CHO), 7.09-7.29 (m, 10H, H_{Ar});

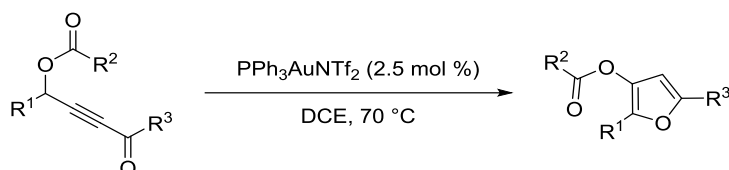
¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 31.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 42.4 (CH₂), 62.9 (CHO), 69.0 (OCH₂), 73.0 (OCH₂), 84.1 (C_{alkyne}), 88.2 (C_{alkyne}), 126.5 (2 x C_p), 127.7 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 138.4 (C_i), 140.2 (C_i), 169.8 (C_{ester}), 186.9 (C_{ketone});

HR-MS 401.174 (C₂₄H₂₆O₄ + Na calcd 401.172).

²²¹ Singh, M.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3121.

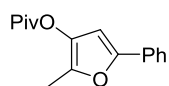
6.4.2 Acyloxy furans (4.2a-l, 4.4) and by-product (4.3)

General procedure O: Gold(I)-catalyzed γ -acyloxy alkynylketone rearrangement



In an oven dried flask, γ -acyloxy alkynylketone (0.4 mmol) was dissolved in DCE [0.1 M] and heated to 70 °C under argon atmosphere. $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (2.5 mol%) was then added and the solution was stirred at 70 °C until completion (monitored by TLC). The solvent was then removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O mixture) to yield the desired acyloxy furanes **4.2a-l** et **4.4**.

2-Methyl-5-phenylfuran-3-yl pivalate (**4.2a**)^{181d}



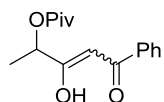
Prepared following the **General procedure O** in 95 % yield (99 mg, 0.38 mmol) from **4.1a** (102 mg, 0.40 mmol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$; Mw = 258.317 g.mol⁻¹; White solid; mp 57 °C; TLC R_f 0.60 (pentane/Et₂O 95:5);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.26 (s, 3H, CH₃C_{furan}), 6.64 (s, 1H, CH), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_p), 7.36 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 2H, H_m), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (CH₃C_{furan}), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 39.2 (C(CH₃)₃), 102.1 (CH), 123.4 (2 x C_o), 127.3 (C_p), 128.7 (2 x C_m), 131.0 (C_i), 135.9 (CH₃C_{furan}), 139.8 (C_{furan}O), 150.1 (C_{Ph}), 176.2 (C_{ester}).

3-Hydroxy-5-oxo-5-phenylpent-3-en-2-yl pivalate (**4.3**)



By-product obtained following the **General procedure O** (at room temperature instead of 70 °C) in 22 % yield (22 mg, 0.09 mmol) from **4.1a** (101 mg, 0.39 mmol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$; Mw = 276.332 g.mol⁻¹; Yellowish oil; TLC R_f 0.31 (pentane/Et₂O 95:5);

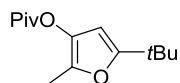
IR (neat) ν_{max} 521, 633, 685, 761, 879, 1036, 1060, 1116, 1150, 1278, 1477, 1569, 1598, 1731, 2903, 2958 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH), 5.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CH₃CH), 6.30 (s, 1H, CHC(O)), 7.46 (dd, J = 7.5, 7.1 Hz, 2H, H_m), 7.54 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_p), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_o), 15.79 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 17.9 (CH₃), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 38.9 (C(CH₃)₃), 71.9 (CH₃CH), 92.4 (CHC(O)), 127.1 (2 x C_o or C_m), 128.9 (2 x C_o or C_m), 132.7 (C_p), 134.4 (C_i), 177.6 (C(O)), 182.6 (C(O)), 196.1 (C(O));

HR-MS 276.137 ($C_{16}H_{20}O_4 + Na$ calcd 276.136).

5-(*tert*-Butyl)-2-methylfuran-3-yl pivalate (4.2b)



Prepared following the **General procedure O** in 93 % yield (101 mg, 0.42 mmol) from **4.1b** (108 mg, 0.45 mmol).

$C_{14}H_{22}O_3$; Mw = 238.327 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.77 (pentane/Et₂O 95:5);

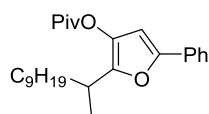
IR (neat) ν_{max} 939, 1028, 1117, 1190, 1241, 1277, 1363, 1395, 1460, 1479, 1652, 1735, 2871, 2914, 2967 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.31 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.14 (s, 3 H, CH₃C_{furan}), 5.95 (s, 1 H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 10.7 (CH₃C_{furan}), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 29.0 (3 x C(CH₃)₃), 32.8 (C(CH₃)₃), 39.1 (C(CH₃)₃), 99.3 (CH), 134.2 ((C_{furan})₂O), 137.6 ((C_{furan})₂O), 160.5 (OC_{furan}CH), 176.5 (C_{ester});

HR-MS 261.146 ($C_{14}H_{22}O_3 + Na$ calcd 261.146).

5-Phenyl-2-(undecan-2-yl)furan-3-yl pivalate (4.2c)



Prepared following the **General procedure O** in 90 % yield (45 mg, 0.11 mmol) from **4.1c** (49 mg, 0.12 mmol).

$C_{26}H_{38}O_3$; Mw = 398.587 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.38 (pentane/Et₂O 95:5);

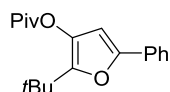
IR (neat) ν_{max} 1113, 1175, 1275, 1397, 1456, 1604, 1754, 2838, 2924, 2971 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.20–1.27 (m, 14H, CH₂(CH₂)₁₋₇), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51–1.59 (m, 1H, CH₂CH), 1.65–1.74 (m, 1H, CH₂CH), 2.83 (dq, $J = 8.4, 7.2, 5.8$ Hz, 1H, CH₃CH), 6.65 (s, 1H, C_{furan}H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_p), 7.35 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 2H, H_m), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃CH or CH₃CH₂), 19.0 (CH₃CH or CH₃CH₂), 22.8 (CH₂), 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 27.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 32.0 (CH₃CH), 35.6, 39.2 (C(CH₃)₃), 102.1 (C_{furan}H), 123.4 (2 x C_o or C_m), 127.2 (C_p), 128.7 (2 x C_o or C_m), 131.1 (C_{furan}q or C_i), 135.0 (C_{furan}q or C_i), 146.9 (C_{furan}q or C_i), 149.6 (C_{furan}q or C_i), 176.3 (C_{ester});

HR-MS 421.272 ($C_{26}H_{38}O_3 + Na$ calcd 421.271).

2-(*tert*-Butyl)-5-phenylfuran-3-yl pivalate (4.2d)



Prepared following the **General procedure O** in 61 % yield (63 mg, 0.21 mmol) from **4.1d** (104 mg, 0.35 mmol).

$C_{19}H_{24}O_3$; Mw = 300.398 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.64 (pentane/Et₂O 90:10);

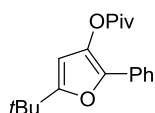
IR (neat) ν_{max} 1079, 1117, 1156, 1175, 1275, 1460, 1477, 1601, 1745, 2873, 2905, 2963, 2991, 3058 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃), 1.37 (s, 9H, C_{furan}C(CH₃)₃), 6.59 (s, 1H, CH), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_p), 7.35 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 2H, H_m), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 27.3 (3 x C(O)C(CH₃)₃), 29.0 (3 x C_{furan}C(CH₃)₃), 33.2 (C_{furan}C(CH₃)₃), 39.1 (C(O)C(CH₃)₃), 102.7 (CH), 123.4 (2 x C_m), 127.3 (C_p), 128.7 (2 x C_o), 131.0 (C_i), 134.0 (C_{furan}C(CH₃)₃), 148.9 (CPh), 149.1 (OC_{furan}CH), 176.4 (C_{ester});

HR-MS 323.161 ($C_{19}H_{24}O_3$ + Na calcd 323.162).

5-(*tert*-Butyl)-2-phenylfuran-3-yl pivalate (4.4)



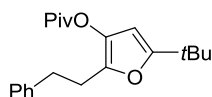
Isolated as a mixture of **2d**/**2d'** using **General procedure O** from **4.1d** (104 mg, 0.35 mmol).

$C_{19}H_{24}O_3$; Mw = 300.398 g.mol⁻¹; TLC R_f 0.71 (pentane/Et₂O 90:10);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 9H, C_{furan}C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃), 6.24 (s, 1H, CH), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_p), 7.38 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 2H, H_m), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (3 x C(O)C(CH₃)₃), 29.0 (3 x C_{furan}C(CH₃)₃), 33.1 (C_{furan}C(CH₃)₃), 39.3 (C(O)C(CH₃)₃), 101.2 (CH), 123.9 (2 x C_m), 126.7 (C_p), 128.6 (2 x C_o), 130.3 (C_i), 135.7 (CPh), 138.4 (OC_{furan}CH), 161.6 (C_{furan}C(CH₃)₃), 176.0 (C_{ester}).

5-(*tert*-Butyl)-2-phenethylfuran-3-yl pivalate (4.2e)



Prepared following the **General procedure O** in 78 % yield (71 mg, 0.22 mmol) from **4.1e** (91 mg, 0.28 mmol).

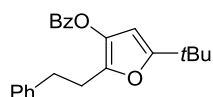
$C_{21}H_{28}O_3$; Mw = 328.452 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.52 (pentane/Et₂O 95:5);

IR (neat) ν_{max} 942, 1029, 1117, 1189, 1273, 1397, 1454, 1748, 2871, 2934, 2966, 3030, 3066, 3088 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 5.98 (s, 1H, CH), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H_o), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_p), 7.28 (dd, J = 7.7, 7.4 Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 27.3 (3 x C(CH₃)₃), 27.5 (CH₂), 28.9 (3 x C(CH₃)₃), 32.9 (C_{furan}C(CH₃)₃), 34.2 (CH₂), 39.1 (C(O)C(CH₃)₃), 99.3 (CH), 126.1 (C_p), 128.4 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 134.3 (C_{furan}q or C_i), 140.3 (C_{furan}q or C_i), 141.4 (C_{furan}q or C_i), 160.6 (C_{furan}q or C_i), 176.3 (C_{ester});

HR-MS 351.191 ($C_{21}H_{28}O_3$ + Na calcd 351.193).

5-(tert-Butyl)-2-phenethylfuran-3-yl benzoate (4.2f)

Prepared following the **General procedure O** in 81 % yield (75 mg, 0.21 mmol) from **4.1f** (100 mg, 0.29 mmol).

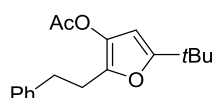
$C_{23}H_{24}O_3$; Mw = 348.442 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.45 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{max} 698, 1024, 1057, 1096, 1192, 1260, 1396, 1452, 1741, 2867, 2904, 2930, 2965, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 6.08 (s, 1H, CH), 7.14–7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 7.23–7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 2H, H_m), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_p), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 27.6 (CH₂), 29.0 (3 x C(CH₃)₃), 33.0 (C(CH₃)₃), 34.1 (CH₂), 99.3 (CH), 126.1 (C_p), 128.4 (2 x C_o or C_m), 128.6 (2 x C_o or C_m), 128.6 (2 x C_o or C_m), 129.4 (C_{furanq} or C_i), 130.2 (2 x C_o or C_m), 133.6 (C_p), 134.3 (C_{furanq} or C_i), 140.8 (C_{furanq} or C_i), 141.4 (C_{furanq} or C_i), 160.8 (C_{furanq} or C(O)), 164.4 (C_{furanq} or C(O));

HR-MS 371.165 (C₂₃H₂₄O₃ + Na calcd 371.163).

5-(tert-Butyl)-2-phenethylfuran-3-yl acetate (4.2g)

Prepared following the **General procedure O** in 70 % yield (71 mg, 0.48 mmol) from **4.1g** (101 mg, 0.35 mmol).

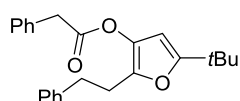
$C_{18}H_{22}O_3$; Mw = 286.371 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.56 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{max} 1030, 1094, 1206, 1289, 1366, 1455, 1645, 1759, 2868, 2930, 2964, 3027, 3063, 3073 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.16 (s, 3H, CH₃C(O)), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 5.93 (s, 1H, CH), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_o), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_p), 7.27 (dd, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.9 (CH₃C(O)), 27.4 (CH₂), 28.9 (3 x C(CH₃)₃), 32.9 (C(CH₃)₃), 34.1 (CH₂), 99.2 (CH), 126.1 (C_p), 128.4 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 134.1 (C_{furanq} or C_i), 140.6 (C_{furanq} or C_i), 141.4 (C_{furanq} or C_i), 160.6 (C_{furanq} or C_i), 168.8 (C_{ester});

HR-MS 309.145 (C₁₈H₂₂O₃ + Na calcd 309.146).

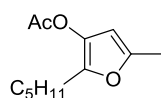
5-(tert-Butyl)-2-phenethylfuran-3-yl 2-phenyl acetate (4.2h)

Prepared following the **General procedure O** in 75 % yield (64 mg, 0.18 mmol) from **4.1h** (85 mg, 0.23 mmol).

$C_{24}H_{26}O_3$; Mw = 362,469 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.42 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{\max} 946, 1121, 1234, 1289, 1397, 1496, 1645, 1757, 2868, 2930, 2965, 3028, 3063, 3086 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 2.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{Ph}$), 2.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{Ph}$), 3.72 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}(\text{O})$), 5.94 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_o$), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_p$), 7.25 (dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_o$), 7.28–7.36 (m, 5H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$);
 ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 27.4 ($(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{Ph}$), 28.9 (3 x $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 32.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 ($(\underline{\text{CH}}_2)_2\text{Ph}$), 41.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{C}(\text{O})$), 99.1 ($\underline{\text{CH}}$), 126.1 ($\underline{\text{C}}_p$), 127.5 ($\underline{\text{C}}_p$), 128.4 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 128.5 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 128.8 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 129.4 (2 x $\underline{\text{C}}_o$ or $\underline{\text{C}}_m$), 133.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 134.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 140.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 141.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 160.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$ or $\underline{\text{C}}_i$), 169.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$);
 HR-MS 385.176 ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 385.177).

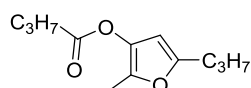
5-Methyl-2-pentylfuran-3-yl acetate (4.2i)¹⁸⁹



Prepared following the **General procedure O** in 77 % yield (77 mg, 0.37 mmol) from **4.1i** (100 mg, 0.48 mmol).

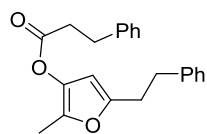
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$; Mw = 210,273 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.35 (pentane/ Et_2O 95:5);
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 1.25–1.36 (m, 4H, $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}}_2)_{1-3}$), 1.54–1.62 (m, 2H, $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}}_2)_{1-3}$), 2.22 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_{\text{furan}}$), 2.23 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}(\text{O})$), 2.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{C}_{\text{furan}}$), 5.94 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$);
 ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\underline{\text{CH}}_3$), 14.2 ($\underline{\text{CH}}_3$), 20.9 ($\underline{\text{CH}}_3$), 22.5 ($\underline{\text{CH}}_2$), 25.2 ($\underline{\text{CH}}_2$), 27.6 ($\underline{\text{CH}}_2$), 31.4 ($\underline{\text{CH}}_2$), 102.7 ($\underline{\text{CH}}$), 133.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 142.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 148.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 169.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$).

2-Methyl-5-propylfuran-3-yl butyrate (4.2j)



Prepared following the **General procedure O** in 68 % yield (71 mg, 0.33 mmol) from **4.1j** (104 mg, 0.49 mmol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$; Mw = 210.273 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.58 (pentane/ Et_2O 90:10);
 IR (neat) ν_{\max} 943, 1149, 1240, 1372, 1456, 1652, 1761, 2874, 2933, 2962 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 1.62 (qt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}_2$), 1.75 (qt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}_2$), 2.14 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_{\text{furan}}$), 2.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 5.96 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$);
 ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 10.7 ($\underline{\text{CH}}_3\text{C}_{\text{furan}}$), 13.8 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 13.9 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$), 18.6 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}_2$), 21.3 ($\text{CH}_3\underline{\text{CH}}_2$), 30.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 36.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2$), 102.1 ($\underline{\text{CH}}$), 134.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 137.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 152.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{furanq}}$), 171.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$);
 HR-MS 233.115 ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 233.115).

2-Methyl-5-phenethylfuran-3-yl 3-phenylpropanoate (4.2k)

Prepared following the **General procedure O** in 74 % yield (76 mg, 0.23 mmol) from **4.1k** (103 mg, 0.31 mmol).

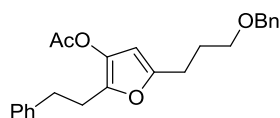
$C_{22}H_{22}O_3$; Mw = 334.415 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.51 (pentane/Et₂O 80:20);

IR (neat) ν_{max} 697, 747, 789, 933, 1075, 1135, 1235, 1371, 1453, 1495, 1651, 1758, 2860, 2921, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 5.93 (s, 1H, CH), 7.18–7.26 (m, 6H, H_{Ar}), 7.27–7.34 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 10.7 (CH₃), 30.5 (CH₂), 31.1 (CH₂), 34.2 (CH₂), 35.7 (CH₂), 102.5 (CH), 126.2 (C_p), 126.6 (C_p), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.7 (2 x C_o or C_m), 134.0 (C_{furanq} or C_i), 138.7 (C_{furanq} or C_i), 140.2 (C_{furanq} or C_i), 141.2 (C_{furanq} or C_i), 151.8 (C_{furanq} or C_i), 170.9 (C_{ester});

HR-MS 357.145 (C₂₂H₂₂O₃ + Na calcd 357.146).

5-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-phenethylfuran-3-yl acetate (4.2l)

Prepared following the **General procedure O** in 65 % yield (68 mg, 0.18 mmol) from **4.1l** (105 mg, 0.28 mmol).

$C_{24}H_{26}O_4$; Mw = 378.468 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.43 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 578, 697, 734, 1071, 1099, 1206, 1367, 1453, 1495, 1759, 2856, 2925, 3027 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84 (tt, J = 7.5, 6.3 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H, (CH₂)₂Ph), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H, (CH₂)₂Ph), 3.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂(CH₂)₂C(O)), 4.23 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.89 (s, 1H, CH), 7.06–7.30 (m, 10H, H_{Ar});

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 20.8 (CH₃), 25.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 34.1 (CH₂), 69.4 (CH₂C_{furan}), 73.1 (CH₂C_{furan}), 102.4 (C_p), 126.2 (2 x C_o or C_m), 127.7 (C_p), 127.8 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 128.5 (2 x C_o or C_m), 134.2 (C_{furanq} or C_i), 138.7 (C_{furanq} or C_i), 141.1 (C_{furanq} or C_i), 141.4 (C_{furanq} or C_i), 152.4 (C_{furanq} or C_i), 168.7 (C_{ester});

HR-MS 402.175 (C₂₄H₂₆O₄ + Na calcd 402.176).

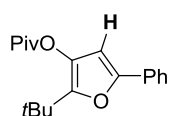
6.5 SELRES NMR studies (Chapitre 5)

6.5.1 Complementary general informations

Proton (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a 500 (or 600 in one case) MHz Bruker Avance II spectrometer equipped with a 5 mm DCH dual cryoprobe, with z-gradient and operating at 500.130 MHz for ^1H and 125.758 MHz for ^{13}C . For $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR, data are presented as follow: (chosen proton), ^{13}C chemical shift (ppm) and coupling constant (J/Hz) or folded 1J ($^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$), actually the acquisition method prevented the direct lecture of the 1J ($^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$) constant that is folded. The pulse sequence used for measuring nJ ($^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$) coupling constants is similar to the *seljresqfsp* sequence of the Bruker library. Experiments were acquired at 293 K with a relaxation delay of 3 s. Acquisition parameters were adjusted when necessary but typically spectral windows were set to 25 KHz for ^{13}C and 50 Hz for nJ ($^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$). Data size was at least 16k points in the direct dimension and 32 points in the indirect dimension. Broadband decoupling during acquisition was achieved by a composite pulse sequence Waltz16. Refocusing of ^{13}C magnetization during evolution period was performed with an adiabatic shape pulse Crp60comp.4 of 2 ms. Simultaneously, a selective 180° pulse focused on the chosen proton frequency was achieved with a refocusing band-selective pulse (Re-Burp) of 80 ms.

6.5.2 Furans (4.2a, 4.2d, 4.4, 5.1a-b)

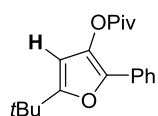
2-(*tert*-Butyl)-5-phenylfuran-3-yl pivalate (4.2d)



Synthesis and characterizations of this compound were already described in the experimental section corresponding to the Chapter 4.

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}_{\text{furanic}}$ 6.59 ppm) δ 102.7 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 131.0 ($^3J_{\text{CH}} = 1.0$ Hz), 148.9 ($^2J_{\text{CH}} = 7.6$ Hz), 149.1 ($^2J_{\text{CH}} = 4.9$ Hz).

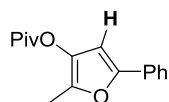
5-(*tert*-Butyl)-2-phenylfuran-3-yl pivalate (4.4)



Synthesis and characterizations of this compound were already described in the experimental section corresponding to the Chapter 4. Analysis was performed on 5.1:1 mixture of **4.2d:4.4**.

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\text{H}_{\text{furanic}}$ 6.24 ppm) δ 101.2 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 138.4 ($^2J_{\text{CH}} = 5.0$ Hz), 161.6 ($^2J_{\text{CH}} = 7.7$ Hz).

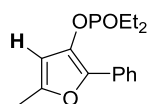
2-Methyl-5-phenylfuran-3-yl pivalate (4.2a)



Synthesis and characterizations of this compound were already described in the experimental section corresponding to the Chapter 4.

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\text{H}_{\text{furanic}}$ 6.64 ppm) δ 102.1 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 131.0 ($^3J_{\text{CH}} = 1.1$ Hz), 139.8 ($^2J_{\text{CH}} = 5.4$ Hz), 150.1 ($^2J_{\text{CH}} = 7.6$ Hz).

Diethyl (5-methyl-2-phenylfuran-3-yl) phosphate (5.1a)



Prepared following the **General procedure O** in 88 % yield from diethyl (5-oxo-5-phenylpent-3-yn-2-yl) phosphate.²²²

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$; Colorless oil; TLC R_f 0.30 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 490, 578, 659, 693, 761, 800, 905, 1011, 1147, 1277, 1445, 1630, 2913, 2985 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (td, $J = 7.1$ Hz, $J_{\text{HP}} = 0.9$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, CCH_3), 4.15–4.27 (m, 4H, CH_2CH_3), 6.28 (s, 1H, CH), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_p), 7.37 (dd, $J = 8.6, 7.5$ Hz, 2H, H_m), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_o);

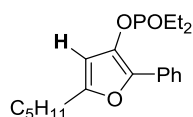
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.3 (CH_3), 16.2 (d, $J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 64.9 (d, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz, CH_2), 103.5 (CH), 123.6 (2 x C_o), 126.6 (C_p), 128.6 (2 x C_m), 129.9 (C_i), 135.6 (d, $J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, CPh), 138.1 (d, $J_{\text{CP}} = 6.9$ Hz, COP(O)OEt_2), 150.0 (CCH_3);

^{31}P NMR (162.0 MHz, CDCl_3) δ -5.32 (P(O));

HR-MS 333.084 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P} + \text{Na}$ calcd 333.086);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\text{H}_{\text{furanic}}$ 6.28 ppm) δ 14.3 ($^3J_{\text{CH}} = 1.2$ Hz), 103.5 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 150.0 ($^2J_{\text{CH}} = 7.9$ Hz).

Diethyl (5-pentyl-2-phenylfuran-3-yl) phosphate (5.1b)²²²



Prepared following the **General procedure O** in 94 % yield from diethyl (1-oxo-1-phenylnon-2-yn-4-yl) phosphate.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$; Mw = 334.396 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.24 (cyclohexane/EtOAc 60:40);

²²² Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.33 (td, $J = 7.2$ Hz, $J_{\text{HP}} = 1.1$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.33–1.37 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.64–1.70 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 4.16–4.26 (m, 4H, OCH_2CH_3), 6.29 (s, 1H, CH), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_p), 7.37 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, H_m), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_o);

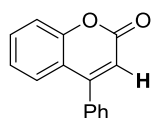
^{13}C NMR (150.9 MHz, CDCl_3) δ 14.1 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 16.2 (d, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 22.5 ($(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.5 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28.6 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 31.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 64.9 (d, $J_{\text{CP}} = 6.1$ Hz, OCH_2), 102.7 (CH), 123.7 (2 x C_o), 126.6 (C_p), 128.6 (2 x C_m), 130.0 (C_i), 135.6 (d, $J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz, C_{Ph}), 137.9 (d, $J_{\text{CP}} = 10.5$ Hz, $\text{C}_{\text{OP(O)OEt}_2}$), 154.4 ($\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$);

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ -5.18;

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\text{H}_{\text{furanic}}$ 6.29 ppm) δ 28.6 ($^3J_{\text{CH}} = 1.0$ Hz), 102.7 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 154.4 ($^2J_{\text{CH}} = 7.8$ Hz).

6.5.3 Flavonoïde family (5.2-5.4)

4-Phenyl-(2H)-chromen-2-one (5.2)²²³



Prepared following reported procedures²²³ in 95 % yield (105 mg, 0.47 mmol) from 2-oxo-2H-chromen-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate (173 mg, 0.50 mmol).

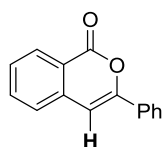
$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; Mw = 222.243 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.23 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.38 (s, 1H, H_{alkene}), 7.23 (dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH})_2\text{CO}$), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHCO), 7.44–7.47 (m, 2H, H_o), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH})_3\text{CO}$), 7.52–7.55 (m, 3H, $\text{H}_{m/p}$), 7.55 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H, CHCHCO);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 115.3 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 117.5 (CHCO), 119.1, (CCO), 124.3 ($\text{CH}(\text{CH})_2\text{CO}$), 127.1 ($\text{CH}(\text{CH})_3\text{CO}$), 128.6 (2 x C_o), 129.0 (2 x C_m), 129.8 (C_p), 132.1 (CHCHCO), 135.3 (C_i), 154.3 (CO), 155.8 ($\text{C}_{\text{alkenePh}}$), 160.9 (C_{ester});

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.38 ppm) δ 115.3 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 119.1 ($^3J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz), 128.6 ($^4J_{\text{CH}} = 0.9$ Hz), 135.3 ($^3J_{\text{CH}} = 5.0$ Hz), 155.8 ($^2J_{\text{CH}} = 1.1$ Hz), 160.9 ($^2J_{\text{CH}} = 4.1$ Hz).

3-Phenyl-(1H)-isochromen-1-one (5.3)

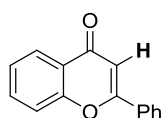


Commercially available from Sigma Aldrich (CAS Number 4809-08-9).

²²³ Cheval, N. P.; Dikova, A.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8765.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H, H_{alkene}), 7.41–7.53 (m, 5H, $\text{H}_{\text{p/m}}$, CHCC(O) and $\text{CH}(\text{CH})_2\text{CC(O)}$), 7.72 (dd, $J = 8.0, 6.9$ Hz, 1H, CHCHCC(O)), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_o), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH})_3\text{CC(O)}$);
 ^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 102.0 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 120.7 ($\text{C}_{\text{ArCalkeneH}}$), 125.4 ($2 \times \text{C}_o$), 126.1 ($\text{CH}(\text{CH})_2\text{CC(O)}$), 128.3 (CHCC(O)), 129.0 ($2 \times \text{C}_m$), 129.8 ($\text{CH}(\text{CH})_3\text{CC(O)}$), 130.1 (C_p), 132.1 (C_i), 135.0 (CHCHCC(O)), 137.6 ($\text{C}_{\text{ArC(O)}}$), 153.7 ($\text{C}_{\text{alkeneO}}$), 162.5 (C_{ester});
 ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.96 ppm) δ 102.0 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 120.7 ($^2J_{\text{CH}} = 5.4$ Hz), 153.7 ($^2J_{\text{CH}} = 5.3$ Hz).

2-Phenyl-(4H)-chromen-4-one (5.4)²²³



Prepared following reported procedures²²⁴ in 83 % yield (74 mg, 0.33 mmol) from 2-oxo-2H-chromen-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate (90 mg, 0.40 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; Mw = 222.243 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.30 (cyclohexane/EtOAc 70:30);

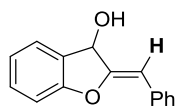
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H, H_{alkene}), 7.42 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H, CHCHCC(O)), 7.49–7.55 (m, 3H, $\text{H}_{\text{p/m}}$), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHCO), 7.70 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H, CHCHCO), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_o), 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHCC(O));

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 107.7 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 118.2 (CHCO), 124.1 (CC(O)), 125.4 (CHCHCC(O)), 125.8 (CHCC(O)), 126.4 ($2 \times \text{C}_o$), 129.2 ($2 \times \text{C}_m$), 131.7 (C_p), 131.9 (C_i), 133.9 (CHCHCO), 156.4 (C_{ArO}), 163.5 ($\text{C}_{\text{alkeneO}}$), 178.6 (C_{ketone});

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.83 ppm) δ 107.7 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 124.1 ($^3J_{\text{CH}} = 3.8$ Hz), 163.5 ($^2J_{\text{CH}} = 5.5$ Hz), 178.6 ($^2J_{\text{CH}} = 2.2$ Hz).

6.5.4 Aurones (5.5a-c, 5.8a, 5.8c) and benzofurane (5.9)

(Z)-2-Benzylidene-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (5.9)^{56c}



Prepared following reported procedures^{56c} in 84 % yield (197 mg, 0.88 mmol) from 2-(1-hydroxy-3-phenylprop-2-yn-1-yl)phenol (233 mg, 1.03 mmol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$; Mw = 224.259 g.mol⁻¹; White solid; TLC R_f 0.22 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 1.52 (br, 1H, H_O), 5.32 (dd, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H, CHOH), 5.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{alkene}), 6.76 (dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz, 1H, CHCHCCH(OH)), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CHCO), 6.96 (dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz,

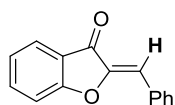
²²⁴ (a) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Saito, K.; Doi, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9993 (b) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526.

^1H , $\underline{\text{CHCHCO}}$, 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_p$), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCCH}}(\text{OH})$), 7.28 (dd, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_m$), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, $\underline{\text{H}}_o$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 72.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{CHOH}}$), 106.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneH}}$), 110.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{HCO}}$), 122.9 ($\underline{\text{CHCHCCH}}(\text{OH})$), 125.9 ($\underline{\text{CHCCH}}(\text{OH})$), 127.0 ($\underline{\text{C}}_p$), 127.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArCH}}(\text{OH})$), 128.8 ($\underline{\text{C}}_m$), 129.2 ($\underline{\text{C}}_m$), 130.4 ($\underline{\text{CHCHCO}}$), 135.4 ($\underline{\text{C}}_i$), 157.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneO}}$), 158.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArO}}$);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}_{\text{alkene}}$ 5.83 ppm) δ 72.5 ($^3J_{\text{CH}} = 3.3$ Hz), 106.1 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 129.2 ($^3J_{\text{CH}} = 5.8$ Hz), 157.6 ($^2J_{\text{CH}} = 4.3$ Hz).

(Z)-2-Benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (5.5a)^{56c}



Prepared following reported procedures^{56c} in 90 % yield (177 mg, 0.80 mmol) from **5.9** (198 mg, 0.88 mmol).

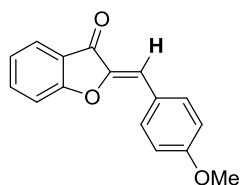
$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; Mw = 222.243 g.mol⁻¹; Yellow solid; TLC R_f 0.16 (pentane/Et₂O 90:10);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{alkene}}$), 7.21 (dd, $J = 7.8, 7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCHCC}}(\text{O})$), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{ArHCO}}$), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_p$), 7.45 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_m$), 7.64 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCHCO}}$), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHC}}_{\text{Ar}}(\text{O})$), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_o$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 113.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArHCO}}$), 113.1 ($\underline{\text{CH}}_{\text{alkene}}$), 121.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArC}}(\text{O})$), 123.6 ($\underline{\text{CHCHCC}}(\text{O})$), 124.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArHCC}}(\text{O})$), 129.0 (2 x $\underline{\text{C}}_m$), 129.995 ($\underline{\text{C}}_p$), 131.6 (2 x $\underline{\text{C}}_o$), 132.4 ($\underline{\text{C}}_i$), 137.0 ($\underline{\text{CHCHCO}}$), 147.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneO}}$), 166.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArO}}$), 184.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}_{\text{alkene}}$ 6.89 ppm) δ 113.1 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 131.6 ($^3J_{\text{CH}} = 6.1$ Hz), 147.0 ($^2J_{\text{CH}} = 4.7$ Hz), 184.9 ($^3J_{\text{CH}} = 3.6$ Hz).

(Z)-2-(4-Methoxybenzylidene)benzofuran-3(2H)-one (5.5b)^{56c}



Prepared following reported procedures^{56c} in 50 % yield (164 mg, 0.65 mmol) from (Z)-2-(4-methoxybenzylidene)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (333 mg, 1.31 mmol).

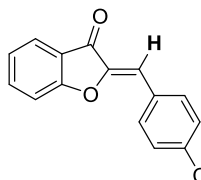
$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$; Mw = 252.269 g.mol⁻¹; Yellow solid; TLC R_f 0.38 (cyclohexane/EtOAc 70:30);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 6.89 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{alkene}}$), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_m$), 7.21 (dd, $J = 7.9, 7.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCHCC}}(\text{O})$), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCO}}$), 7.64 (dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHCHCO}}$), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHC}}_{\text{Ar}}(\text{O})$), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_o$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 55.5 ($\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 113.0 ($\underline{\text{CHCO}}$), 113.6 ($\underline{\text{CH}}_{\text{alkene}}$), 114.6 (2 x $\underline{\text{C}}_m$), 122.0 (OCC), 123.4 ($\underline{\text{CHCHCC}}(\text{O})$), 124.7 ($\underline{\text{CHCC}}(\text{O})$), 125.1 ($\underline{\text{C}}_i$), 133.6 (2 x $\underline{\text{C}}_o$), 136.7 ($\underline{\text{CHCHCO}}$), 146.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneO}}$), 161.2 ($\underline{\text{C}}_p$), 165.9 ($\underline{\text{CO}}$), 184.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.89 ppm) δ 113.6 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 133.6 ($^3J = 6.2$ Hz), 146.0 ($^2J_{\text{CH}} = 4.3$ Hz), 184.7 ($^3J_{\text{CH}} = 3.1$ Hz).

(Z)-2-(4-Chlorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-one (5.5c)^{56c}



Prepared following reported procedures^{56c} in 98 % yield (195 mg, 0.76 mmol) from (Z)-2-(4-chlorobenzylidene)-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (200 mg, 0.77 mmol).

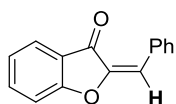
$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_2$; Mw = 256.685 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellow solid; TLC R_f 0.38 (cyclohexane/EtOAc 70:30);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 1H, H_{alkene}), 7.23 (dd, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H, $\text{CHCHCC}(\text{O})$), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CHCO), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_m), 7.67 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H, CHCHCO), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{CHC}_{\text{Ar}}\text{C}(\text{O})$), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 111.7 ($\text{C}_{\text{alkeneH}}$), 113.1 (CHCO), 121.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}(\text{O})$), 123.8 ($\text{CHCHCC}(\text{O})$), 124.9 ($\text{CHCC}(\text{O})$), 129.3 (2 x C_m), 130.9 (C_p), 132.7 (2 x C_o), 136.0 (C_i), 137.2 (CHCHCO), 147.1 ($\text{C}_{\text{alkeneO}}$), 166.193 (C_{ArO}), 184.8 (C_{ketone});

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.82 ppm) δ 111.7 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 132.7 ($^3J = 6.1$ Hz), 147.1 ($^2J_{\text{CH}} = 3.7$ Hz), 184.8 ($^3J_{\text{CH}} = 3.2$ Hz).

(E)-2-Benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (5.8a)



A solution of **5.5a** (93 mg, 0.42 mmol) in CDCl_3 (20 mL) was irradiated by the sunlight during 6 days. Solvent was then evaporated and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/Et₂O 5 to 10%) to yield **5.8a** in 42 % yield (39 mg, 0.18 mmol). Starting material was also partially recovered (29 %, 27 mg, 0.12 mmol).

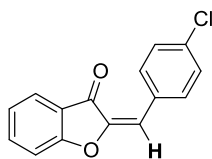
$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$; Mw = 222.243 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellow solid; mp 178 °C; TLC R_f 0.28 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{max} 481, 552, 598, 666, 696, 752, 857, 884, 1023, 1037, 1085, 1144, 1186, 1239, 1297, 1323, 1459, 1475, 1495, 1596, 1656, 1712, 1727 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H, H_{alkene}), 7.18 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H, $\text{CHCHCC}(\text{O})$), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CHCO), 7.39–7.48 (m, 3H, $\text{H}_{m/p}$), 7.63 (dd, $J = 7.5, 6.8$ Hz, 1H, CHCHCO), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{CHC}_{\text{Ar}}\text{C}(\text{O})$), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_o);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 112.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{HCO}$), 122.8 ($\text{CH}_{\text{alkene}}$), 122.9 ($\text{CHCHCC}(\text{O})$), 123.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}(\text{O})$), 124.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{HCC}(\text{O})$), 128.6 (2 x C_m), 130.5 (C_p), 131.0 (2 x C_o), 131.9 (C_i), 136.9 (CHCHCO), 148.2 ($\text{C}_{\text{alkeneO}}$), 165.4 (C_{ArO}), 182.9 (C_{ketone}); HR-MS 245.0606 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd 245.0573);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_{alkene} 6.97 ppm) δ 122.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 131.0 ($^3J_{\text{CH}} = 6.3$ Hz), 131.9 ($^2J_{\text{CH}} = 1.7$ Hz), 148.2 ($^2J_{\text{CH}} = 8.4$ Hz), 182.9 ($^3J_{\text{CH}} = 7.0$ Hz).

(E)-2-(4-Chlorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-one (5.8c)^{213a}

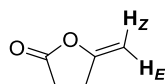
Prepared following reported procedures as a 1:6 mixture of **5.5c**:**5.8c** from **5.5c** (200 mg, 0.77 mmol). Analysis were directly performed on the crude mixture.

C₁₅H₉ClO₂; Mw = 256.685 g.mol⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H, H_{alkene}), 7.53 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H, CHCHCC(O)), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHCO), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_m), 7.98 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H, CHCHCO), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHC_{Ar}CO), 8.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 112.7 (C_{Ar}HCO), 121.4 (CH_{alkene}), 123.0 (CHCHCC(O)), 123.3 (C_{Ar}C(O)), 124.8 (C_{Ar}HCC(O)), 128.8 (2 x C_m), 130.4 (C_i), 132.3 (2 x C_o), 136.3 (C_p), 137.1 (CHCHCO), 148.4 (C_{alkene}O), 165.4 (C_{Ar}O), 183.0 (C_{ketone});

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_{alkene} 7.25 ppm) δ 121.4 (folded ¹J_{CH}), 130.4 (²J_{CH} = 1.6 Hz), 132.3 (³J_{CH} = 6.4 Hz), 148.4 (²J_{CH} = 8.5 Hz), 183.0 (³J_{CH} = 7.0 Hz).

6.5.5 Lactones (5.10a-c, 5.11)**5-Methylenedihydrofuran-2(3H)-one (5.10a)**^{56d}

Prepared following reported procedures^{56d} in 50 % yield (50 mg, 0.51 mmol) from pent-4-ynoic acid (101 mg, 1.03 mmol).

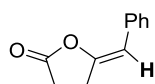
C₅H₆O₂; Mw = 98.101 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC *R*_f 0.18 (pentane/Et₂O 90:10);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.64–2.70 (m, 2H, CH₂C(O)), 2.85–2.91 (m, 2H, CH₂CH₂C(O)), 4.31 (dt, *J* = 2.2, 2.0 Hz, 1H, H_E), 4.72 (td, *J* = 2.3, 2.2 Hz, 1H, H_Z);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.2 (CH₂CH₂C(O)), 28.1 (CH₂C(O)), 88.9 (C_{alkene}H₂), 155.7 (C_{alkene}O), 175.0 (C_{ester});

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_Z 4.72 ppm) δ 25.2 (³J_{CH} = 7.8 Hz), 28.1 (⁴J_{CH} = 1.0 Hz), 88.9 (folded ¹J_{CH}), 155.7 (²J_{CH} = 6.9 Hz);

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_E 4.31 ppm) δ 25.2 (³J_{CH} = 3.3 Hz), 88.9 (folded ¹J_{CH}), 155.7 (²J_{CH} = 6.4 Hz).

(Z)-5-Benzylidenedihydrofuran-2(3H)-one (5.10b(Z))^{56d}

Prepared following reported procedures^{56d} in 49 % yield (94 mg, 0.54 mmol) from 5-phenylpent-4-ynoic acid (190 mg, 1.09 mmol).

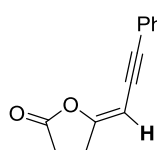
C₁₁H₁₀O₂; Mw = 174.199 g.mol⁻¹; Beige solid; TLC R_f 0.17 (cyclohexane/EtOAc 90 :10);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.68–2.74 (m, 2H, CH₂C(O)), 3.03 (td, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 5.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{alkene}), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_p), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 2H, H_m), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 26.5 (CH₂CH₂C(O)), 27.1 (CH₂C(O)), 105.0 (C_{alkene}H), 126.9 (C_p), 128.4 (2 x C_o), 128.6 (2 x C_m), 134.0 (C_i), 148.2 (C_{alkene}O), 175.1 (C_{ester});

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_{alkene} 5.55 ppm) δ 26.5 (³*J*_{CH} = 3.9 Hz), 105.0 (folded ¹*J*_{CH}), 128.4 (³*J*_{CH} = 5.6 Hz), 148.2 (²*J*_{CH} = 5.6 Hz).

(Z)-5-(3-Phenylprop-2-yn-1-ylidene)dihydrofuran-2(3H)-one (5.10c)^{56d}



Prepared following reported procedures^{56d} in 63 % yield (62 mg, 0.31 mmol) from 7-phenylheptan-4,6-diyonic acid (98 mg, 0.49 mmol).

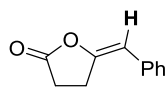
C₁₃H₁₀O₂; Mw = 198.221 g.mol⁻¹; Yellow solid; TLC R_f 0.47 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.72–2.77 (m, 2H, CH₂C(O)), 2.99 (td, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 5.04 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{alkene}), 7.27–7.24 (m, 3H, H_m and H_p), 7.42–7.48 (m, 2H, H_o);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.6 (CH₂CH₂C(O)), 27.5 (CH₂C(O)), 82.3 (C_{alkyne}), 85.6 (C_{alkene}H), 93.8 (C_{alkyne}), 123.4 (C_i), 128.3 (C_p), 128.4 (2 x C_m), 131.6 (2 x C_o), 158.3 (C_{alkene}O), 173.9 (C_{ester});

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_{alkene} 5.04 ppm) δ 25.6 (³*J*_{CH} = 3.2 Hz), 82.3 (^{2/3}*J*_{CH} = 2.3 Hz), 85.6 (folded ¹*J*_{CH}), 93.8 (^{2/3}*J*_{CH} = 4.6 Hz), 123.4 (⁴*J*_{CH} = 1.7 Hz), 131.6 (⁵*J*_{CH} = 1.7 Hz), 158.3 (²*J*_{CH} = 4.8 Hz).

(E)-5-Benzylidenedihydrofuran-2(3H)-one (5.10b(E))²²⁵



Prepared following reported procedures²²⁵ in 68 % yield (207 mg, 1.19 mmol) from pent-4-ynoic acid (263 mg, 2.61 mmol).

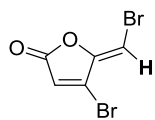
C₁₁H₁₀O₂; Mw = 174.199 g.mol⁻¹; Beige solid; TLC R_f 0.20 (pentane/Et₂O 90:10);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.73–2.79 (m, 2H, CH₂C(O)), 3.17 (td, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H, CH₂CH₂C(O)), 6.33 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{alkene}), 7.20–7.25 (m, 3H, H_{o/p}), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H, H_m);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₂CH₂C(O)), 27.9 (CH₂C(O)), 107.2 (C_{alkene}H), 126.8 (C_p), 127.9 (2 x C_o), 128.8 (2 x C_m), 134.5 (C_i), 151.3 (C_{alkene}O), 174.3 (C_{ester});

¹³C-¹H selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: H_{alkene} 6.33 ppm) δ 25.3 (³*J*_{CH} = 6.2 Hz), 107.2 (folded ¹*J*_{CH}), 127.9 (³*J*_{CH} = 5.3 Hz), 151.3 (²*J*_{CH} = 7.7 Hz).

²²⁵ Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 976.

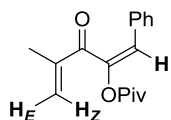
(Z)-4-Bromo-5-(bromomethylene)-2(5H)-furanone (5.11)

Commercially available from Sigma Aldrich (CAS Number 247167-54-0).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.42 (s, 1H, $\underline{\text{H}}\text{CBr}$), 6.50 (s, 1H, $\underline{\text{H}}\text{CC}(\text{O})$);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 93.9 ($\underline{\text{C}}\text{HBr}$), 121.2 ($\underline{\text{H}}\text{CC}(\text{O})$), 135.4 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{CHBr}$), 151.2 ($\underline{\text{C}}\text{BrCHC}(\text{O})$), 165.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}\text{CBr}$ 6.42 ppm) δ 93.9 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 135.4 ($^2J_{\text{CH}} = 4.3$ Hz), 151.2 ($^3J_{\text{CH}} = 10.6$ Hz).

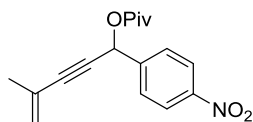
6.5.6 Divinyl ketones (2.3d, 5.6a-b, 2.3k, 5.7a-c)**(E)-4-Methyl-3-oxo-1-phenylpenta-1,4-dien-2-yl pivalate (2.3d)**

Synthesis and characterizations of this compound were already described in the experimental section corresponding to the Chapter 2.

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{HPh}$ 6.84 ppm) δ 124.2 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 129.2 ($^3J_{\text{CH}} = 6.4$ Hz), 144.0 ($^2J_{\text{CH}} = 8.4$ Hz), 193.3 ($^3J_{\text{CH}} = 8.1$ Hz);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}_Z$ 5.94 ppm) δ 17.3 ($^3J_{\text{CH}} = 10.3$ Hz), 127.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 142.7 ($^2J_{\text{CH}} = 2.6$ Hz), 193.3 ($^3J_{\text{CH}} = 7.1$ Hz);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{H}}_E$ 5.53 ppm) δ 17.3 ($^3J_{\text{CH}} = 6.1$ Hz), 127.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 142.7 ($^2J_{\text{CH}} = 1.6$ Hz), 193.3 ($^3J_{\text{CH}} = 13.3$ Hz).

(E)-4-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-2-yl pivalate (5.6a(E))

4-Methyl-1-(4-nitrophenyl)penta-4-en-2-yn-1-yl pivalate was prepared following the **General procedure A** in 66 % yield (5.10 g, 16.9 mmol) from 2-methylbut-1-en-3-yne (2.5 mL, 25.4 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (3.85 g, 36.8 mmol) and trimethylacetic anhydride (6.3 mL, 30.6 mmol).

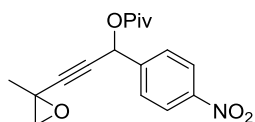
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$; Mw = 301.342 g.mol $^{-1}$; Yellow oil; TLC R_f 0.37 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 411, 418, 433, 469, 495, 525, 552, 580, 695, 753, 826, 853, 903, 938, 1014, 1030, 1083, 1130, 1192, 1271, 1290, 1346, 1459, 1478, 1523, 1608, 1735, 2230, 2873, 2934, 2973 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.90 (dd, $J = 1.5, 1.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 5.32 (dq, $J = 1.7, 1.5$ Hz, 1H, CH_2), 5.37 (dq, $J = 1.7, 1.0$ Hz, 1H, CH_2), 6.61 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 23.2 (CH_3), 27.0 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.8 (CHPh), 83.4 (C_{alkyne}), 89.2 (C_{alkyne}), 123.9 (CH_2), 124.0 (2 x CH_{Ar}), 125.7 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{alkene}}$), 128.3 (2 x CH_{Ar}), 144.5 ($\text{C}_{\text{Ar-q}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{Ar-q}}$), 177.0 (C_{ester});

HR-MS 625.2554 ((2 x $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) + Na calcd 625.2520);



3-(2-Methyloxiran-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl pivalate was prepared following the **General procedure C** in 71 % yield (2.64 g, 8.3 mmol) from 4-methyl-1-(4-nitrophenyl)pent-4-en-2-yn-1-yl pivalate (3.51 g, 11.6 mmol), as a 50/50 mixture of diastereoisomers.

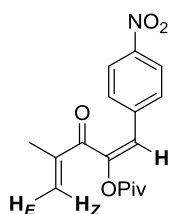
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$; Mw = 317.341 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellow oil; TLC R_f 0.46 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 466, 491, 547, 580, 664, 700, 745, 766, 787, 827, 849, 911, 939, 1002, 1015, 1030, 1071, 1129, 1274, 1347, 1380, 1397, 1460, 1479, 1493, 1523, 1607, 1735, 2873, 2934, 2975 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21/1.21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (s, 3H, CH_3CO), 2.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 6.49/6.49 (s, 1H, CH), 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 22.7 (CH_3CO), 27.1 (3 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.0 (CH_3CO), 55.4 (CH_2), 64.1 (CH_{Ar}), 77.6 (C_{alkyne}), 87.5 (C_{alkyne}), 124.1 (2 x CH_{Ar}), 128.2 (2 x CH_{Ar}), 143.9 ($\text{C}_{\text{Ar-q}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{Ar-q}}$), 176.9 (C_{ester});

HR-MS 340.1181 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ + Na calcd 340.1155);



Prepared following the **General procedure D** in 39 % yield (393 mg, 1.25 mmol) from 3-(2-Methyloxiran-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl pivalate (998 mg, 3.17 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$; Mw = 317.341 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellowish solid; mp 78 °C; TLC R_f 0.42 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 695, 738, 821, 858, 1037, 1103, 1152, 1202, 1273, 1342, 1513, 1592, 1667, 1720, 1745, 2874, 2935, 2976, 3079 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.84 (dd, $J = 1.7, 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 5.67 (dq, $J = 1.7, 1.2$ Hz, 1H, H_E), 5.94 (dq, $J = 1.2, 1.0$ Hz, 1H, H_Z), 6.80 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_O), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_P);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 17.2 (CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.2 (CH_{Ar}), 123.8 (C_m), 128.3 (CH_2), 129.8 (C_o), 139.8 (C_p), 142.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 146.5 ($\text{C}_{\text{alkeneO}}$), 147.4 (C_i), 176.5 (C_{ester}), 192.1 (C_{ketone});

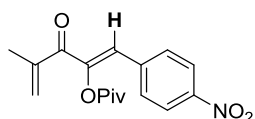
HR-MS 340.1175 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ + Na calcd 340.1155);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: CHAr 6.80 ppm) δ 121.2 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 129.8 ($^3J_{\text{CH}} = 4.7$ Hz), 146.5 ($^2J_{\text{CH}} = 8.4$ Hz), 147.4 ($^2J_{\text{CH}} = 1.0$ Hz), 192.1 ($^3J_{\text{CH}} = 7.8$ Hz);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_Z 5.94 ppm) δ 17.2 ($^3J_{\text{CH}} = 10.2$ Hz), 128.3 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 142.9 ($^2J_{\text{CH}} = 2.4$ Hz), 192.1 ($^3J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: H_F 5.67 ppm) δ 17.2 ($^3J_{\text{CH}} = 6.0$ Hz), 128.3 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 142.9 ($^2J_{\text{CH}} = 1.6$ Hz), 192.1 ($^3J_{\text{CH}} = 13.7$ Hz).

(Z)-4-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-2-yl pivalate (5.6a(Z))



Prepared following reported procedure¹¹⁴ in 68 % yield (75 mg, 0.24 mmol) from 4-methyl-1-(4-nitrophenyl)pent-4-en-2-yn-1-yl pivalate (104 mg, 0.35 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$; Mw = 317.341 g.mol⁻¹; Yellowish solid; mp 68 °C; TLC R_f 0.46 (pentane/Et₂O 90:10);

IR (neat) ν_{max} 691, 748, 778, 850, 892, 1031, 1092, 1164, 1270, 1340, 1514, 1596, 1656, 1716, 1751, 2874, 2934, 2977 cm⁻¹;

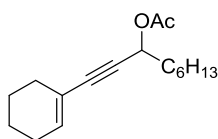
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.01 (dd, $J = 1.4, 1.0$ Hz, 3H, CH₃), 5.86 (dq, $J = 1.4, 1.2$ Hz, 1H, CH₂), 5.90 (dq, $J = 1.2, 1.0$ Hz, 1H, CH₂), 6.88 (s, 1H, CHAr), 7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_o), 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_p);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 18.4 (CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 39.0 (C(CH₃)₃), 123.7 (CHAr), 123.9 (2 x C_m), 125.9 (CH₂), 130.7 (2 x C_o), 138.9 (C_p), 142.6 (C(CH₃)), 147.0 (C_{alkene}O), 147.7 (C_i), 176.0 (C_{ester}), 191.5 (C_{ketone});

HR-MS 340.1175 (C₁₇H₁₉O₅ + Na calcd 340.1155);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: CHAr 6.88 ppm) δ 123.7 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 130.7 ($^3J_{\text{CH}} = 5.4$ Hz), 147.0 ($^2J_{\text{CH}} = 4.6$ Hz), 191.5 ($^3J_{\text{CH}} = 3.8$ Hz).

(Z)-1-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-oxonon-2-en-2-yl acetate (5.6b)



1-(Cyclohex-1-en-1-yl)non-1-yn-3-yl acetate was prepared following the **General procedure B** in 80 % yield (2.68 g, 10.19 mmol) from ethynylcyclohex-1-ene (1.39 g, 13.0 mmol), heptanal (1.8 mL, 13.0 mmol) and acetic anhydride (1.5 mL, 15.4 mmol).

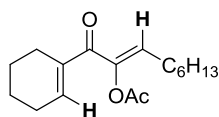
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$; Mw = 262.393 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.43 (cyclohexane/EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 415, 502, 554, 608, 723, 799, 842, 917, 953, 1015, 1116, 1135, 1229, 1300, 1346, 1369, 1435, 1740, 2223, 2858, 2926 cm⁻¹;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅), 1.23–1.35 (6H, CH₂), 1.39–1.45 (2H, CH₂), 1.53–1.64 (4H, CH₂), 1.70–1.80 (2H, CH₂), 2.04–2.13 (m, 4H, CH₂Calkene), 2.07 (s, 3H, CH₃C(O)); 5.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH(CH₂)₅CH₃), 6.12 (m, 1H, H_{alkene});

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5$), 21.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})$), 21.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 22.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 22.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 25.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 25.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 28.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 29.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 31.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 35.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5\text{CH}_3$), 84.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 87.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkyne}}$), 120.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkeneq}}$), 136.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{alkene}}$), 170.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$)

HR-MS 285.180 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{Na}$ calcd 285.183);



Prepared following reported procedure¹¹⁴ in 86 % yield (95 mg, 0.34 mmol) from 1-(cyclohex-1-en-1-yl)non-1-yn-3-yl acetate (103 mg, 0.39 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$; Mw = 278.392 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.22 (pentane/Et₂O 80:20);

IR (neat) ν_{max} 590, 701, 745, 835, 883, 975, 1014, 1092, 1136, 1204, 1250, 1276, 1307, 1435, 1647, 1759, 2857, 2927 cm⁻¹;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 1.23–1.25 (m, 6H, ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$)₃CH₃), 1.43 (tt, J = 7.4, 7.1 Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_3\text{CH}_3$), 1.59–1.69 (m, 4H, ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$)₂CH₂CC(O)), 2.02 (dt, J = 7.6, 7.4 Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_4\text{CH}_3$), 2.21 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})$), 2.20–2.30 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CC}(\text{O})$), 6.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5\text{CH}_3$), 6.69–6.73 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_4\text{CC}(\text{O})$);

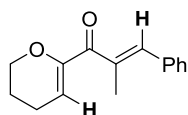
^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 20.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{O})$), 21.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{CC}(\text{O})$), 22.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$), 22.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 24.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CC}(\text{O})$), 25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_3\text{CC}(\text{O})$), 26.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_4\text{CH}_3$), 28.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_3\text{CH}_3$), 29.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{CH}_3$), 31.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 131.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5\text{CH}_3$), 137.7 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})$), 140.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_4\text{CC}(\text{O})$), 145.3 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{O}$), 169.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 191.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 301.175 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 301.177);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_5\text{CH}_3$ 6.05 ppm) δ 26.1 ($^2J_{\text{CH}} = 1.8$ Hz), 28.5 ($^3J_{\text{CH}} = 3.2$ Hz), 131.9 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 145.3 ($^2J_{\text{CH}} = 6.8$ Hz), 191.1 ($^3J_{\text{CH}} = 3.4$ Hz);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_4\text{CC}(\text{O})$ 6.69–6.73 ppm) δ 21.7 ($^3J_{\text{CH}} = 5.5$ Hz), 24.0 ($^3J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz), 25.9 ($^2J_{\text{CH}} = 3.7$ Hz), 137.7 ($^2J_{\text{CH}} = 0.9$ Hz), 140.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 191.1 ($^3J_{\text{CH}} = 6.4$ Hz).

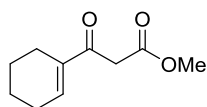
(E)-1-(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-one (2.3k)



Synthesis and characterizations of this compound were already described in the experimental section corresponding to the Chapter 2.

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{HCO}$ 5.82 ppm) δ 14.9 ($^3J_{\text{CH}} = 8.3$ Hz), 21.0 ($^2J_{\text{CH}} = 2.6$ Hz), 21.7 ($^3J_{\text{CH}} = 5.5$ Hz), 113.4 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 151.4 ($^2J_{\text{CH}} = 4.7$ Hz), 193.9 ($^3J_{\text{CH}} = 3.5$ Hz);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{HPh}$ 7.24 ppm) δ 138.9 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 193.9 ($^3J_{\text{CH}} = 6.8$ Hz).

Methyl (*E*)-2-(cyclohex-1-ene-1-carbonyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)acrylate (5.7a)

Methyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-oxopropanoate was prepared following reported procedure⁷⁹ in 67 % yield (1.036 g, 5.69 mmol) from cyclohex-1-ene-1-carboxylic acid (1 mL, 8.47 mmol) and methyl acetate (0.68 mL, 8.47 mmol).

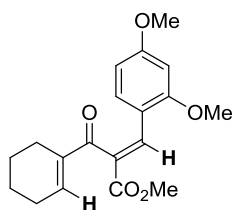
$C_{10}H_{14}O_3$; Mw = 182.219 g.mol⁻¹; Colorless oil; TLC R_f 0.37 (cyclohexane/EtOAc 80:20);

IR (neat) ν_{max} 416, 452, 479, 536, 580, 611, 661, 728, 798, 854, 903, 924, 939, 990, 1021, 1052, 1065, 1147, 1193, 1246, 1273, 1304, 1317, 1378, 1434, 1597, 1635, 1665, 1740, 2860, 2934 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58–1.68 (m, 4H, (CH₂)₂CH₂CH), 1.58–1.64 (m, 4H, CH₂C_{alkene}), 3.69 (s, 2H, CH₂C(O)), 3.73 (s, 3H, CH₃), 6.87–6.93 (m, 1H, CH);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.5 (CH₂), 21.8 (CH₂), 23.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 44.5 (CH₂C(O)), 52.4 (CH₃), 139.1 (C_{alkene}), 142.7 (CH), 168.6 (C_{ester}), 193.3 (C_{ketone});

HR-MS 205.0846 (C₁₀H₁₄O₃ + Na calcd 205.0835).



Prepared following reported procedure²²⁶ in 95 % yield (1.64 g, 4.96 mmol) from methyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-oxopropanoate (1.00 g, 5.49 mmol) and 2,4-dimethoxybenzaldehyde (866 mg, 5.21 mmol).

$C_{19}H_{22}O_5$; Mw = 330.380 g.mol⁻¹; Yellowish solid; mp 99 °C; TLC R_f 0.09 (pentane/Et₂O 70:30);

IR (neat) ν_{max} 401, 461, 530, 768, 802, 826, 927, 995, 1030, 1044, 1072, 1124, 1162, 1192, 1207, 1237, 1301, 1313, 1422, 1434, 1459, 1501, 1593, 1632, 1646, 1706, 2836, 2929, 2945 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50–1.57 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.58–1.64 (m, 2H, CH₂(CH₂)₂CH), 2.07–2.14 (m, 2H, CH₂CH), 2.29–2.35 (m, 2H, CH₂CC(O)), 3.77 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃OAr), 3.82 (s, 3H, CH₃OAr), 6.35 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H_m), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_m), 6.80–6.84 (m, 1H, CH(CH₂)₄), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_o), 8.14 (s, 1H, CHAr);

¹³C NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ 21.6 (CH₂CH₂CH), 21.9 (CH₂(CH₂)₂CH), 22.8 (CH₂CC(O)), 26.3 (CH₂CH), 52.4 (C(O)OCH₃), 55.6 (CH₃OAr), 55.6 (CH₃OAr), 98.3 (C_m), 105.0 (C_m), 115.6 (C_i), 128.1 ((O)CCC(O)), 131.2 (C_oH), 136.9 (CHAr), 139.2 (CH₂CC(O)), 144.8 (CH(CH₂)₄), 159.8 (C_oq), 162.9 (C_p), 166.5 (C_{ester}), 197.8 (C_{ketone});

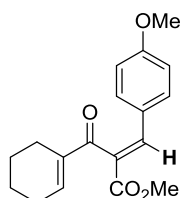
HR-MS 353.1410 (C₁₉H₂₂O₅ + Na calcd 353.1359);

¹³C-¹H selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl₃, chosen proton: CHAr 8.14 ppm) δ 128.1 (² J_{CH} = 4.2 Hz), 131.2 (³ J_{CH} = 6.3 Hz), 136.9 (folded ¹ J_{CH}), 159.8 (³ J_{CH} = 3.5 Hz), 166.5 (³ J_{CH} = 8.2 Hz), 197.8 (³ J_{CH} = 10.1 Hz);

²²⁶ Murugan, K.; Srimurugan, S.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1127.

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\text{CH}(\text{CH}_2)_4$ 6.80–6.84 ppm) δ 21.6 ($^3J_{\text{CH}} = 5.3$ Hz), 22.8 ($^3J_{\text{CH}} = 6.8$ Hz), 26.3 ($^2J_{\text{CH}} = 3.7$ Hz), 139.2 ($^2J_{\text{CH}} = 1.4$ Hz), 144.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 197.8 ($^3J_{\text{CH}} = 7.3$ Hz).

Methyl (*E*)-2-(cyclohex-1-ene-1-carbonyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (5.7b)



Prepared following reported procedure²²⁶ in 84 % yield (1.32 mg, 4.38 mmol) from methyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-oxopropanoate (1.00 g, 5.49 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (0.65 mL, 5.21 mmol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$; Mw = 300.354 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Colorless oil; TLC R_f 0.16 (pentane/ Et_2O 70:30);

IR (neat) ν_{max} 520, 540, 830, 924, 989, 1027, 1070, 1119, 1171, 1200, 1250, 1305, 1433, 1511, 1599, 1632, 1651, 1704, 2839, 2859, 2933 cm^{-1} ;

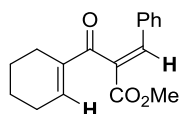
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.54–1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63–1.69 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 2.11–2.16 (m, 2H, CH_2CH), 2.35–2.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$), 3.78 (C(O)OCH₃), 3.81 (s, 3H, CH_3OAr), 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_m), 6.85–6.88 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_o), 7.75 (s, 1H, CHAr);

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ or $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 21.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ or $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 22.8 ($\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$), 26.4 (CH_2CH), 52.5 (C(O)OCH₃), 55.5 (CH_3OAr), 114.3 (2 x C_m), 125.9 (C_i), 128.7 ((O)CCC(O)), 132.2 (2 x C_o), 139.3 ($\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$), 141.8 (CHAr), 145.4 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 161.3 (C_p), 166.2 (C_{ester}), 197.5 (C_{ketone});

HR-MS 323.125 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{Na}$ calcd 323.125);

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ selective *J*-resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: CHAr 7.75 ppm) δ 125.9 ($^2J_{\text{CH}} = 1.1$ Hz), 128.7 ($^2J_{\text{CH}} = 4.3$ Hz), 132.2 ($^3J_{\text{CH}} = 5.9$ Hz), 141.8 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 166.2 ($^3J_{\text{CH}} = 8.1$ Hz), 197.5 ($^3J_{\text{CH}} = 9.8$ Hz).

Methyl (*E*)-2-(cyclohex-1-ene-1-carbonyl)-3-phenylacrylate (5.7c)



Prepared following reported procedure²²⁶ in 81 % yield (581 mg, 2.15 mmol) from methyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-oxopropanoate (500 g, 2.74 mmol) and benzaldehyde (0.27 mL, 2.66 mmol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$; Mw = 270.328 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Yellowish solid; mp 43 °C; TLC R_f 0.19 (cyclohexane/ EtOAc 90:10);

IR (neat) ν_{max} 401, 492, 551, 580, 680, 770, 830, 929, 992, 1068, 1102, 1185, 1212, 1391, 1421, 1497, 1619, 1647, 1713, 2861, 2929 cm^{-1} ;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.52–1.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60–1.66 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 2.09–2.14 (m, 2H, CH_2CH), 2.32–2.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 6.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 7.29–7.35 (m, 5H, $\text{H}_{o/m/p}$), 7.81 (s, 1H, CHPh);

Chapitre 6. Partie expérimentale

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) δ 21.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$ or $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 21.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$ or $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 22.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CC}(\text{O})$), 26.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$), 52.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{m}}$), 130.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{o}}$), 130.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{p}}$), 131.4 ($(\text{O})\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}(\text{O})$), 133.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{i}}$), 139.3 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}(\text{O})$), 142.1 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 145.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_2)_4$), 165.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ester}}$), 196.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ketone}}$);

HR-MS 293.114 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{Na}$ calcd 293.115);

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ selective J -resolved NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , chosen proton: $\underline{\text{C}}\text{HPh}$ 7.81 ppm) δ 130.1 ($^3J_{\text{CH}} = 5.6$ Hz), 131.4 ($^2J_{\text{CH}} = 4.2$ Hz), 133.4 ($^2J_{\text{CH}} = 1.2$ Hz), 142.1 (folded $^1J_{\text{CH}}$), 165.9 ($^3J_{\text{CH}} = 8.1$ Hz), 196.9 ($^3J_{\text{CH}} = 9.7$ Hz).

Catalyse à l'Or(I/III) : de la Réactivité au Catalyseur, en passant par l'Analyse Structurale

Résumé

La catalyse organométallique est l'un des outils les plus puissants de la synthèse chimique, car elle permet de réaliser des transformations sélectives et spécifiques selon le catalyseur employé. Dans ce contexte, les sels et complexes d'or ont émergé il y a une quinzaine d'années et se sont révélés très utiles et attractifs pour la synthèse organique, faisant preuve de propriétés particulières de type acide de Lewis à la fois π (alcyno- alcénophilie) et σ (oxo- azaphile).

L'objectif initial de cette thèse a été d'approfondir l'étude de la réactivité de l'or au travers la mise au point de nouvelles réactions catalysées par l'or(I/III). Si la majorité des réactions développées en catalyse à l'or concerne des processus de type π , nous avons dans un premier temps, souhaité évaluer son potentiel dans une réaction qui repose sur une activation purement σ , la cyclisation de Nazarov. Cette réaction a ensuite été étendue à un processus de type cascade, combinant activations π et σ . De plus, la formation d'un sous-produit inattendu au cours de cette étude a orienté nos recherches vers un nouveau processus catalytique, le réarrangement de γ -acyloxy alcynylcétones en furanes. Par la suite, nous nous sommes aussi intéressés au potentiel de l'or dans les réactions asymétriques, ce qui a conduit au développement d'un nouveau type de complexes d'or chiraux basés sur des ligands de type NHC-oxazoline. Enfin, nous nous sommes proposés d'utiliser la spectroscopie RMN *J*-résolue hétéronucléaire (une méthode simple mais peu exploitée), pour répondre à des problèmes d'attribution structurale.

Mots-clés : catalyse à l'or(I/III), catalyse asymétrique, catalyseurs chiraux d'or(I/III) et d'argent(I), réaction de Nazarov, cyclisation, réarrangement, alcynyloxiranes, divinyl cétones, cyclopenténones, furanes, NHC, oxazolines, spectroscopie RMN *J*-résolue hétéronucléaire

Résumé en anglais

Organometallic catalysis is one of the most powerful tools in chemical synthesis, because, depending on the catalyst, it allows for selective and specific transformations. Thus, the reactivity of gold salts and complexes was revamped around fifteen years ago. Nowadays, they are considered as powerful and very attractive for organic synthesis, showing both π (alcyno- alcénophilie) and σ (oxo- azaphile) Lewis acid properties.

The first objective of this thesis was to study the reactivity of gold catalysts by the development of new reactions catalyzed by gold(I/III). If most of the developed reactions in gold catalysis is related to π activation, we proved its potential in a reaction dealing with σ activation, the Nazarov cyclization. This reaction was then extended to a cascade process, combining both π and σ Lewis acidities. Moreover, the obtainment of an unexpected by-product during the study directed our research towards a new gold catalytic reaction, the formation of furans from γ -acyloxyalkynyl ketones. Subsequently, we were also interested in the potential of gold in asymmetric reactions, which led to the development of new chiral gold complexes, based on NHC-oxazoline type ligands. Finally, we proposed to use the heteronuclear *J*-resolved NMR spectroscopy (a simple but scarce method), to answer some structural assignment problems.

Keywords: gold(I/III) catalysis, asymmetric catalysis, gold(I/III) and silver(I) chiral catalysts, Nazarov reaction, cyclization, rearrangement, alcynyloxiranes, divinyl ketones, cyclopentenones, furans, NHC, oxazolines, heteronuclear *J*-resolved NMR spectroscopy