



Approches éco-compatibles en catalyse homogène : développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour la formation de molécules complexes

Marie Vayer

► To cite this version:

Marie Vayer. Approches éco-compatibles en catalyse homogène : développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour la formation de molécules complexes. Catalyse. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. [〈NNT : 2018SACLS444〉](#). [〈tel-02352683〉](#)

HAL Id: tel-02352683

<https://theses.hal.science/tel-02352683v1>

Submitted on 7 Nov 2019

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

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



HAL Authorization

Approches éco-compatibles en catalyse homogène : développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour la formation de molécules complexes

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571 Sciences chimiques : Molécules,
Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes. (2MIB)

Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 06 novembre 2018, par

Marie Vayer

Composition du Jury :

M. Bill Morandi
Professeur, ETH Zürich

Rapporteur

M. Sébastien Thibaudeau
Professeur, Université de Poitiers (–IC2MP)

Rapporteur

M. Adrien Quintard
Chargé de recherche, Université d'Aix-Marseille (–iSm2)

Examineur

Mme Géraldine Masson
Directrice de recherche, Université Paris-Saclay (–ICSN)

Présidente du jury

M. Vincent Gandon
Professeur, Université Paris-Saclay (–ICMMO)

Directeur de thèse

M. Christophe Bour
Maitre de Conférences, Université Paris-Saclay (–ICMMO)

Co-directeur de thèse

Remerciements

Madame Masson, Monsieur Morandi, Monsieur Thibaudeau, Monsieur Quintard,

Je vous remercie d'avoir pris le temps d'examiner et de juger ce travail.

Vincent,

Je souhaite, tout d'abord, te remercier d'avoir accepté d'intégrer un peu de féminité (et donc de susceptibilité) dans ton équipe très masculine. J'ai énormément apprécié la grande liberté que tu m'as donné tout au long de cette thèse, tout en sachant que ta porte était toujours ouverte à la discussion et ceux très tôt le matin. J'aimerais noter que ton efficacité hors du commun sur l'écriture des articles ainsi que ta volonté à toujours vouloir tirer le meilleur du boulot effectué a rendu le travail à tes côtés très valorisant et stimulant. J'ai beaucoup appris avec toi tant au niveau de la chimie que des règles de typographie, sans oublier tes anecdotes et blagues en tout genre durant le déjeuner. Merci aussi pour avoir partagé un congrès aux États-Unis avec moi ; j'en garde un excellent souvenir.

Christophe,

Mes remerciements envers toi sont infinis et ne peuvent tenir en un seul paragraphe....

Tout au long de ma thèse, tu as incarné plusieurs figures : mon chef tout d'abord, puis mon ami et je te remercie infiniment d'être toutes ces personnes pour moi. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir supporté toutes mes humeurs, bonnes ou mauvaises, mon caractère borné ainsi que ma grande susceptibilité. Tu m'as constamment poussé à aller encore plus loin, à tirer le meilleur de moi-même et tu es toujours le premier à m'encourager. J'ai aussi énormément apprécié travailler avec toi au laboratoire et tu as réussi à me transmettre ta passion de la chimie et de la recherche dès le début. Je voudrais aussi souligner ta constante bonne humeur et ton implication dans les projets qui ont vraiment contribué à rendre cette thèse très agréable.

Je te remercie aussi d'avoir partagé plusieurs moments avec moi et de m'avoir donné la chance de participer à de nombreuses aventures. La plus incroyable restera l'Argentine où les souvenirs sont nombreux : Buenos Aires (ses stades de foot et ses églises), Rosario (et ses nombreux bars) et les chutes d'Iguazu évidemment. Il y a eu les États-Unis avec la Nouvelle Orléans puis Miami et je te remercie sincèrement de m'avoir intégré à ce voyage. Enfin, la SECO à Lacanau (moins exotique) mais avec de supers moments partagés. Merci infiniment pour tout ça et pour tout le reste.

L'ECM,

Mes premiers remerciements vont à Emmanuelle qui gère extrêmement bien cette équipe. Il est vraiment très facile et agréable de discuter avec toi et un grand merci pour tes précieux conseils.

Je souhaite ensuite remercier tous les permanents du laboratoire pour les échanges que j'ai pu avoir avec eux. Je pense particulièrement à David qui a été une belle rencontre et que j'ai

appris à connaître durant la dernière année de ma thèse. Merci pour ton soutien et tes nombreux conseils.

Je tiens à remercier Emilie et sa bonne humeur communicative. Merci de t'impliquer autant dans la vie du laboratoire et de rendre notre vie plus facile. Tu es toujours disponible et enthousiaste pour nous aider analytiquement dans nos recherches.

Enfin, un grand merci à tous les doctorants et post-doctorants du laboratoire anciens ou présents : Lucile, Sokna, Clément, Nico, Alex, Guillaume F, Bastien, Guillaume T, Zhilong, Sara et tous les autres....

La plateforme technique,

Un grand merci à Jean-Pierre et Amandine pour leur aide quasi-quotidienne en RMN. Merci à Tanya et Delphine pour la spectrométrie de masse et à Régis pour les RX.

Vincent,

Je te remercie d'avoir été mon punching-ball et d'avoir supporté mes humeurs pendant les deux premières années. Rapidement, j'ai découvert que tu étais quelqu'un de génial et que tu allais devenir un pilier pour moi durant cette thèse. Je n'oublierais pas les apéros, les pauses café du matin et les repas ensemble ponctués par ton humour et ta taquinerie quasi-constante. Merci pour tous ces moments à tes côtés et de toutes façons tu sais bien que tu es le meilleur, le plus intelligent, un dieu vivant ... (sans exagérer bien sûr !).

Pauline,

Merci pour ta fidélité et je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Tu es mon modèle du fait de ton travail, de ta façon d'être et de ton intégrité. J'ai apprécié tous ces apéros en ta compagnie qui ont aiguisé le début de ma thèse et fait naître une réelle amitié entre nous qui s'est concrétisée par de nombreux voyages ensemble. Mon seul regret est que tu sois parti trop tôt. Enfin, je te remercie pour ton sourire et cette joie de vivre qui ne te quitte pas, surtout ne change rien.

Nico,

Merci pour les parties de golf et les pauses café mais aussi pour tes précieux conseils chimiques ou concernant le code de la route.

La team apéro,

L'ancienne : Vincent, Pauline, Bastien, P.A., Kévin, Florian, Clément, Claire, Natacha, Aurélien ... et évidemment Didier. Les séminaires tardifs, le plus souvent musicaux ont contribué à la bonne ambiance de l'institut.

La nouvelle : David, Alex, Guillaume, Nico, Stéphane ...

Mes amis,

Clémentine, Raphaël, Johanna, Jonathan, Wilfried ...

Ma famille,

Un énorme merci à ma famille qui m'a soutenu et encouragé dans ce projet de thèse. Finalement je vais réussir à être docteur quand même (bon d'accord, pas en médecine ...) et vous n'y êtes pas pour rien. Merci particulièrement à mes parents, mes grands-parents et mes frères et sœurs : Antoine, Capucine et Quentin. Votre soutien est le plus important et il est irremplaçable.

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION GENERALE	13
CHAPITRE 1 : ADDITION INTRAMOLECULAIRE DE B-CETOESTERS SUR DES DIENES-1,3 CATALYSEE PAR DES ACIDES	17
I. INTRODUCTION.....	19
II. BIBLIOGRAPHIE	21
1. <i>Méthodes pour former des bicyclolactones</i>	21
a. Par addition intramoléculaire d'un groupement carboxyle sur une oléfine	21
i. Halolactonisation	21
ii. Utilisation des complexes du palladium.....	22
b. Par voie radicalaire	23
i. Utilisation de l'étain	23
ii. Utilisation du cuivre	23
iii. Utilisation d'un sel de sodium et d'un perfluoroalkyle iodé	23
c. Par cycloaddition.....	24
i. Cycloaddition [2+2] d'énamines.....	24
ii. Cycloaddition [3+2] entre un alcynyltungsténate et un époxyde	25
iii. Cycloaddition [4+2] : réaction de Diels-Alder.....	26
iv. Cycloaddition [4+2] : réaction d'hétéro Diels-Alder	26
d. Par réaction domino	27
e. Par réaction de carboalkoxylation intermoléculaire de β -cétoesters sur des diènes-1,3	29
2. <i>Le triflate de bismuth pour la catalyse de réactions de cyclisation</i>	29
a. Additions inter- et intramoléculaires de nucléophiles carbonés	30
i. Hydroalkylation d'alcènes	30
ii. Hydroarylation d'alcènes	31
iii. Hydroarylation de diènes-1,3.....	32
iv. Hydroarylation d'allènes	33
v. Cycloisomérisation de triènes et d'aryldiènes	34
b. Additions intramoléculaires de nucléophiles oxygénés	35
i. Les alcools en tant que nucléophiles.....	35
ii. Les cétones en tant que nucléophiles	36
iii. Les esters en tant que nucléophiles	37
III. RÉSULTATS ET DISCUSSION	38
1. <i>Solvant, catalyseur, température et temps</i>	38
a. Choix du solvant et du système catalytique.....	38
b. Optimisation du temps de réaction et de la température	39
c. Etude des charges catalytiques.....	40
d. Etude de l'influence de l'eau.....	41
e. Essais au micro-onde	41
f. Bilan de l'étude	42

2.	<i>Applications et étendues de la méthodologie</i>	43
a.	Variation du fragment diénique	43
i.	Substrats allyliques	43
ii.	Substrats homoallyliques	45
b.	Variation du lien entre le β -cétoester et le diène	49
c.	Autres variations	50
3.	<i>Application de la méthodologie à la synthèse racémique de la ramulosine</i>	50
4.	<i>Mécanisme de la réaction</i>	51
IV.	CONCLUSION	53
CHAPITRE 2 : REACTIVITE DES 7-ALCYNILCYCLOHEPTATRIENES		55
I.	INTRODUCTION	57
II.	BIBLIOGRAPHIE	61
1.	<i>Activation carbophile en présence d'un acide de Lewis π</i>	61
a.	Les carbocations non classiques	61
i.	Définition	61
ii.	Exemples de carbocations non classiques	62
iii.	Carbocations non classiques stabilisés par un métal	63
2.	<i>Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6</i>	65
a.	Cas des complexes d'or et de platine	65
i.	Les complexes d'or(I)	65
ii.	Les sels de platine(II) et de platine(IV)	68
b.	Les sels de mercure(II)	70
c.	Cas des sels de gallium et d'indium	70
i.	Les sels de gallium(III)	71
ii.	Les sels d'indium(III)	73
d.	Cas des sels d'argent	74
3.	<i>Réactions d'hydroarylation d'allènes et d'alcènes</i>	75
a.	Cas des complexes d'or et de platine	75
i.	Les complexes d'or	75
ii.	Les sels de platine	77
b.	Cas des sels de mercure	79
c.	Cas des complexes de gallium et d'indium	80
d.	Cas des acides de Brønsted	82
4.	<i>"Hidden catalysis"</i>	84
III.	RÉSULTATS ET DISCUSSION	86
1.	<i>Choix du motif 7-alcynylcycloheptatriène</i>	86
2.	<i>Utilisation d'un 7-alcynylcycloheptatriène arylé comme un outil prédictif</i>	89
a.	Étude de différents catalyseurs	89
b.	Expériences complémentaires et mécanismes de formation des produits	100
i.	Formation du composé tricyclique B6a	100

ii.	Etude des produits isolés précédemment.....	103
iii.	Réactions d'hydroarylation	105
iv.	Réaction de cycloisomérisation.....	107
c.	Recherche de nouveaux complexes pouvant remplacer ceux à base de métaux nobles	111
3.	<i>Le 7-alcynylcycloheptatriène comme plateforme de synthèse</i>	<i>113</i>
a.	Formation d'indènes.....	114
i.	Variations structurales du lien de l'arényne.....	114
ii.	Fonctionnalisation du groupement aryle	116
iii.	Substitution du groupement aryle par un groupement allyle.....	117
b.	Réaction d'hydroarylation.....	118
i.	Variations structurales du lien de l'arényne.....	118
ii.	Fonctionnalisation du groupement aryle	119
c.	Réaction tandem d'hydroarylation d'allènes/Friedel-Crafts.....	123
i.	Optimisation de la réaction.....	124
ii.	Variation du nucléophile aromatique	126
iii.	Variations structurales de l'arényne	127
iv.	Mécanisme de la réaction	128
d.	Particularité du lien acétone.....	129
IV.	CONCLUSION	135
CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE BROMOALLÈNES ET APPLICATIONS EN SYNTHÈSE		139
I.	INTRODUCTION.....	141
II.	SYNTHÈSE DE BROMOALLÈNES	143
1.	<i>Considérations bibliographiques.....</i>	<i>143</i>
a.	Synthèse du bromopropadiène	143
b.	Synthèse de bromoallènes à partir de méthanesulfonates propargyliques	144
c.	Synthèse de bromoallènes par bromation directe d'alcools propargyliques.....	145
d.	Synthèse de bromoallènes par réarrangement de Saucy-Marbet	147
e.	Synthèse de bromoallènes par bromoéthérification, bromolactonisation et bromoestérification	147
i.	Réaction de bromoéthérification	147
ii.	Réaction de bromolactonisation	148
iii.	Réaction de bromoestérification.....	149
2.	<i>Résultats et discussion</i>	<i>150</i>
a.	Optimisation de la réaction.....	151
b.	Exemplification de la réaction.....	155
i.	Exemplification avec des diméthyles malonates.....	155
ii.	Exemplification avec des 7-alcynylcycloheptatriènes simples	156
c.	Mécanisme de la réaction.....	159
d.	Réaction avec d'autres électrophiles halogénés	159
3.	<i>Conclusion</i>	<i>161</i>
III.	UTILISATION DES BROMOALLÈNES COMME INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE.....	161
1.	<i>Considérations bibliographiques.....</i>	<i>161</i>

a.	Réactions de cyclisation sur les bromoallènes.....	161
b.	Réactions de couplage C-C et C-N.....	164
i.	Couplage de Suzuki-Miyaura.....	164
ii.	Couplage de Sonogashira.....	166
iii.	Couplage de Stille.....	166
iv.	Couplage de type Ullmann.....	167
2.	<i>Réactions de couplage sur les bromoallènes : résultats et discussion</i>	168
a.	Couplage de type Ullmann.....	168
b.	Couplage de Suzuki-Miyaura.....	169
c.	Couplage de Sonogashira.....	169
d.	Conclusion.....	170
3.	<i>Réaction de CH-propargylation sur les bromoallènes et extension à d'autres nucléophiles : résultats et discussion</i>	171
a.	Réaction de CH-propargylation : considérations bibliographiques.....	171
b.	Étude de la réaction de CH-propargylation sur des bromoallènes catalysée par GaCl ₃	174
i.	Optimisation de la réaction.....	175
ii.	Mécanisme de la réaction.....	179
iii.	Étude de l'étendue de la réaction : variation du nucléophile.....	180
iv.	Extension de la réaction aux nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés.....	183
v.	Étude de l'étendue de la réaction : variation du bromoallène.....	186
IV.	CONCLUSION.....	187
CHAPITRE 4 : N-ETHYLATION REDUCTRICE D'IMINES AVEC L'ETHANOL.....		189
I.	INTRODUCTION.....	191
II.	BIBLIOGRAPHIE.....	194
1.	<i>Concept d'autotransfert d'hydrogène</i>	194
2.	<i>Alkylation d'amines primaires ou secondaires avec des alcools</i>	195
a.	Complexes d'éléments de transition de la 2 ^{ème} et 3 ^{ème} période.....	197
i.	Catalyseurs à base de ruthénium.....	197
ii.	Catalyseurs à base d'iridium.....	200
b.	Complexes d'éléments de transition de la 1 ^{ère} période : cas du cuivre, du cobalt, du manganèse et du nickel	204
i.	Catalyseurs à base de cuivre.....	204
ii.	Catalyseurs à base de cobalt.....	206
iii.	Catalyseurs à base de manganèse.....	208
iv.	Catalyseurs à base de nickel.....	209
c.	Complexes d'éléments de transition de la 1 ^{ère} période : cas du fer.....	210
III.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	218
1.	<i>Objectif et résultats préliminaires</i>	218
2.	<i>Optimisation des conditions opératoires</i>	219
a.	Étude de divers catalyseurs de fer.....	219

b.	Étude du solvant	221
c.	Etude de la concentration	222
d.	Étude de la charge catalytique.....	223
e.	Ajout d'un desséchant	224
f.	Étude de l'alcool utilisé	225
3.	<i>Exemplification de la réaction</i>	226
a.	Variation des substituants de l'imine sur la <i>para</i> -anisidine	226
i.	Imines aromatiques.....	226
ii.	Imines allyliques et aliphatiques	230
d.	Variation des substituants de l'imine issue de la N-allylamine	231
i.	Imines aromatiques.....	231
ii.	Imines allyliques et aliphatiques	232
a.	Variation des substituants de l'imine issue de la (4-méthoxyphényl)méthanimine	233
i.	Imines N-aromatiques.....	233
ii.	Imines N-aliphatiques	234
b.	Autres imines	235
4.	<i>Étude mécanistique</i>	237
5.	<i>Version intermoléculaire</i>	242
IV.	CONCLUSION	245
	CONCLUSION GENERALE	247
	LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ORALES	251
	EXPERIMENTAL SECTION	255

Liste des abréviations

°C	degrès Celsius	DFT	density fonctionnal theory
1,4-CHD	1,4-cyclohexadiène	DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine
Å	ångström	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
Ac	acétyle	DMSO	diméthylsulfoxyde
AIBN	2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)	DPEphos	Bis(2-diphénylphosphinophényl)éther
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique	dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
aq.	aqueux	dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
Ar	aryle	<i>dr</i>	ratio diastéréomérique
Atm	atmosphère	<i>ee</i>	excès énantiomérique
BAr _F	tétrakis[(3,5-trifluorométhyl)phényl]borate	<i>endo</i>	endocyclique
Bn	benzyle	équiv. ou equiv	équivalent
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	ESI	ionization par électronébuliseur
BT	benzotriazole	Et	éthyle
Bu	butyle	<i>exo</i>	exocyclique
BV	basse vacante	FT-IR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
cat.	catalyseur	GC	chromatographie en phase gazeuse
CHT	cycloheptatriène	h	heure
cod	cyclooctadiène	hex	hexyle
conv.	conversion	HO	haute occupée
Cp	cyclopentadiényle	HRMS	spectroscopie de masse haute résolution
Cp*	pentaméthylcyclopentadiène	<i>i</i> Pr	isopropyle
CPME	méthoxycyclopentane	JohnPhos	(2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
Cy	cyclohexyle	JosyPhos	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_P</i>)-2-(diphénylphosphino)ferrocényl]éthylidicyclohexylphosphine
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	K	kelvin
dba	dibenzylidèneacétone	M	mol.L ⁻¹
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne	Me	méthyle
DCE	1,2-dichloroéthane	MeNO ₂	nitrométhane
DCM	dichlorométhane		

min	minute	TFA	trifluoroacétique
Ms	mésylate	TFBN	trifluorobenzonitrile
MS	tamis moléculaire	THF	tétrahydrofurane
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	TMS	triméthylsilyle
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -butyllithium	tol	tolyle
NCD	norcaradiène	TPP	tétraphénylporphyrine
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide	Ts	toluènesulfonyl
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique	UV	ultraviolet
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide	XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
NOE	Nuclear Overhauser Effect		
Nu	nucléophile		
OAc	acétate		
pent	pentyle		
pftb	perfluoro- <i>tert</i> -butanol		
Ph	phényle		
pH	potentiel hydrogène		
pKa	constante d'acidité		
ppm	partie par million		
Pr	propyle		
Py	pyridine		
Quant.	quantitatif		
Rdt	rendement		
RMN ou NMR	résonnance magnétique nucléaire		
t.a. ou rt	température ambiante		
TBCD	2,4,4,6-tétrabromocyclohexa-2,5-diènone		
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle		
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle		
TC	thiophénylcarboxylate		
Temp.	température		
Tf	trifluorométhanesulfonyl		

Introduction générale

Le développement de nouvelles méthodes de synthèse basées sur des procédés simples et efficaces constitue le principal objectif de la chimie organique moderne. Les avantages qui en découlent dynamisent la production industrielle dans des domaines variés tels que la chimie médicinale, l'agrochimie, la cosmétologie ou encore les matériaux. C'est pourquoi il est nécessaire d'élaborer des réactions originales qui permettent d'améliorer l'efficacité de la transformation (en accélérant le temps de réaction par exemple), de diminuer le nombre d'étapes et d'accéder à des composés inédits impossible à obtenir par des méthodes classiques. A cet égard, la catalyse moléculaire s'est avérée être un outil de choix et son importance s'est encore accrue depuis l'avènement de la chimie verte. En effet, elle est nommée explicitement dans l'un des douze principes énoncés par Anastas et Warner.¹

De nombreuses transformations en catalyse homogène reposent sur l'utilisation de catalyseurs à base de métaux nobles (Ru, Rh, Ir, Pd, Pt, Ag, Au...). Cependant, les principales limitations concernent la rareté et la toxicité de ces métaux de transition qui rendent onéreux les processus les impliquant. Pour lutter contre le coût élevé de ces éléments rares, plusieurs stratégies sont envisageables :

- l'utilisation de systèmes hétérogènes recyclables peut permettre de diminuer le coût en catalyseur, mais cet avantage est contrebalancé par l'étape nécessaire de greffage et de récupération ;
- l'amélioration de l'efficacité du processus (grâce à l'utilisation de ligands ou d'additifs originaux) qui permet de n'engager qu'une infime quantité de catalyseur
- le remplacement des métaux nobles par des éléments plus abondants de la première période des métaux de transition, ou par des éléments éco-compatibles des blocs s et p.

C'est donc dans ce contexte, et plus particulièrement dans cette dernière approche, que s'inscrit cette thèse. L'objectif de mes travaux a été le développement de nouvelles transformations qui permettent de synthétiser, en un minimum d'étapes, des composés ouvrant un accès innovant à des produits naturels en utilisant des catalyseurs sacrificiels, peu coûteux et abondants.

Dans le premier chapitre, nous présenterons les résultats de l'étude de la réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation sur des diènes-1,3 de β -cétoesters pour conduire à des

¹ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford University Press.

bicyclolactones. L'originalité de cette méthode repose sur l'utilisation conjointe du triflate de bismuth et de l'acide triflique qui permet la transformation.

Dans le second chapitre, nous allons nous intéresser au motif 7-alcynycycloheptatriène. A partir de ce motif combiné à un noyau aromatique, nous avons mis au point un système expérimental qui permet de révéler la dureté ou la mollesse d'un acide de Lewis π et sa capacité à générer des carbènes ou des carbocations non classiques. Ce motif a, par la suite, été utilisé comme précurseur pour la synthèse de diverses structures moléculaires complexes.

Dans un troisième chapitre, nous allons étudier la formation de bromoallènes à partir de 7-alcynylcycloheptatriène et d'un agent de bromation. Les bromoallènes synthétisés ont ensuite été fonctionnalisés par des réactions de couplage C-N et C-C. Enfin, une réaction de CH-propargylation à partir de bromoallènes sera présentée et elle sera étendue à d'autres nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés.

Dans un quatrième chapitre, nous allons exposer les résultats obtenus sur la réaction d'alkylation d'imines avec l'éthanol, qui est utilisé comme bloc de construction C2, et un catalyseur de fer. Cette transformation conduit à la formation d'amines tertiaires portant trois substituants différents. Les aspects mécanistiques de cette réaction d'alkylation d'imines seront également traités.

**Chapitre 1 : Addition intramoléculaire de
β-cétoesters sur des diènes-1,3 catalysée par des
acides**

I. INTRODUCTION

Les bicyclolactones fusionnées sont des intermédiaires clés en synthèse organique. Ce sont également des motifs structuraux rencontrés dans une grande variété de produits naturels tels que la ramulosine,^{2a} la terrétonine C,^{2b} la ricciocarpine A,^{2c} la (+)-actinoboline,^{2d} la (-)-bactoboline^{2e} et la salvinorine A^{2f} (Schéma 1).

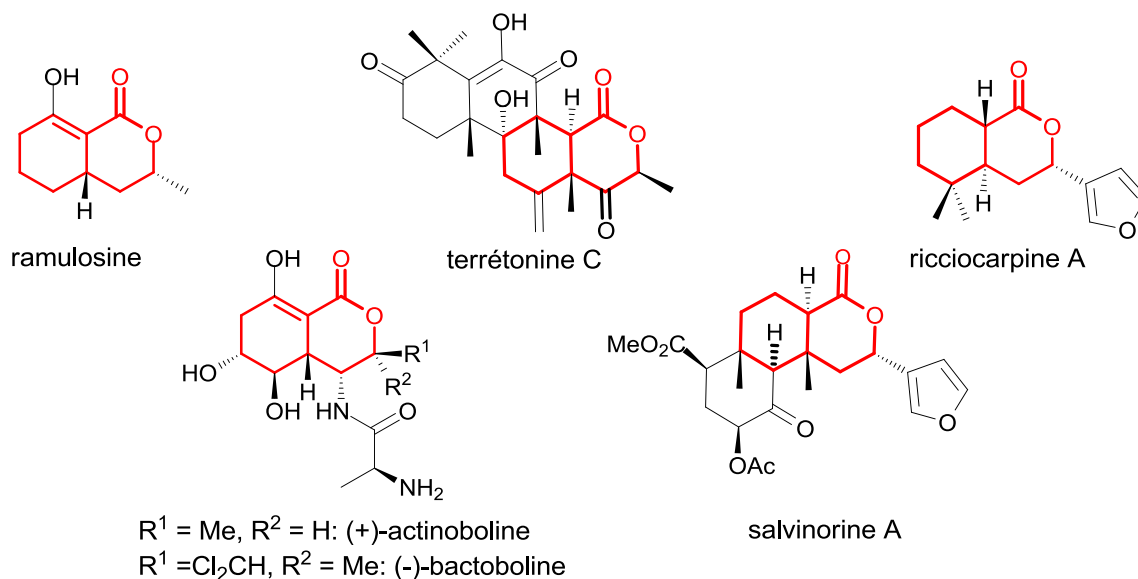
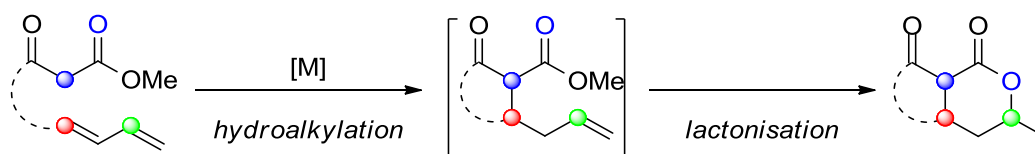


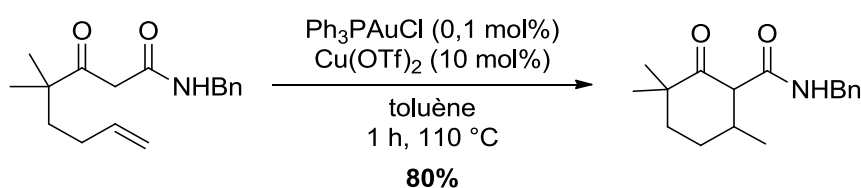
Schéma 1. Molécules naturelles possédant un motif bicyclolactone

Il existe un certain nombre de voies d'accès à ces motifs structuraux, tel que l'addition intramoléculaire d'un groupement acide carboxylique sur une oléfine, l'addition d'un radical alkoxy-carbonyl sur un alcyne, diverses cycloadditions, ou encore les réactions en cascades. Ces diverses méthodes de formation de bicyclolactones seront développées dans les considérations bibliographiques en début de ce chapitre, puis nous détaillerons la méthode que nous avons développée et qui consiste à former ce motif structural *via* une réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation à partir d'un diène-1,3 et d'un β -cétoester (Schéma 2).

² (a) Md. S. Islam, K. Ishigami, H. Watanabe, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1074 ; (b) G. -Y. Li, B. -G. Li, T. Yang, J. -H. Yin, H. -Y. Qi, G. -Y. Liu, G. -L. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1243 ; (c) G. Wurzel, H. Becker, *Phytochemistry* **1990**, 29, 2565 ; (d) M. E. Munk, D. B. Nelson, F. J. Antosz, D. L. Herald, T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1087 ; (e) I. Ueda, T. Munakata, J. Sakai, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1980**, 36, 3128 ; (f) B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, D. Siebert, K. C. Rice, S. Steinberg, P. Ernsberger, R. B. Rothman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 11934.

Schéma 2. Condensation d'un β -cétoester sur un diène-1,3

En effet, l'une des thématiques du laboratoire porte sur la π -catalyse utilisant, entre autres, des complexes d'or capables de promouvoir la réaction d'hydroalkylation intramoléculaire sur des β -cétoamides (Schéma 3).³ Cette réaction permet la formation de composés cycliques par création d'une liaison C-C entre un composé β -dicarboxylé et un alcène non activé.

Schéma 3. Réaction d'hydroalkylation d'un éne- β -cétoamide avec le système Au/Cu

Après avoir étudié ces réactions d'hydroalkylation intramoléculaires d'alcènes non activés, le diène-1,3 **A1a** a été examiné (Schéma 4).⁴ Il s'est avéré que la réactivité de ces composés différait de celle observée dans le cas de simples alcènes. En effet, nous avons observé une réaction tandem inédite d'hydroalkylation/lactonisation intramoléculaire en présence d'un catalyseur d'or, [(JohnPhos)AuCl], et du triflate de cuivre comme activateur (voir Chapitre 2, Schéma 101). En explorant les différents modes d'activation, il a été démontré que la présence du catalyseur d'or n'était pas nécessaire à la réaction et que d'autres acides de Lewis, notamment le triflate de bismuth, pouvaient être utilisés pour favoriser la formation de la bicyclicolactone **A3a**. De plus, nous avons noté que la présence d'eau avait une influence positive sur la formation de la bicyclicolactone souhaitée.

³ A. Guerinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5848.

⁴ (a) Weizhen Fang. *Hydroalkylation asymétrique d'oléfines non activées*. Thèse de doctorat d'université en chimie organique. Université Paris-Sud, **2014** ; (b) Marie Vayer. *Réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation sur des diènes-1,3*. Stage de L3 et de M2. Université Paris-Sud, **2013** et **2015**.

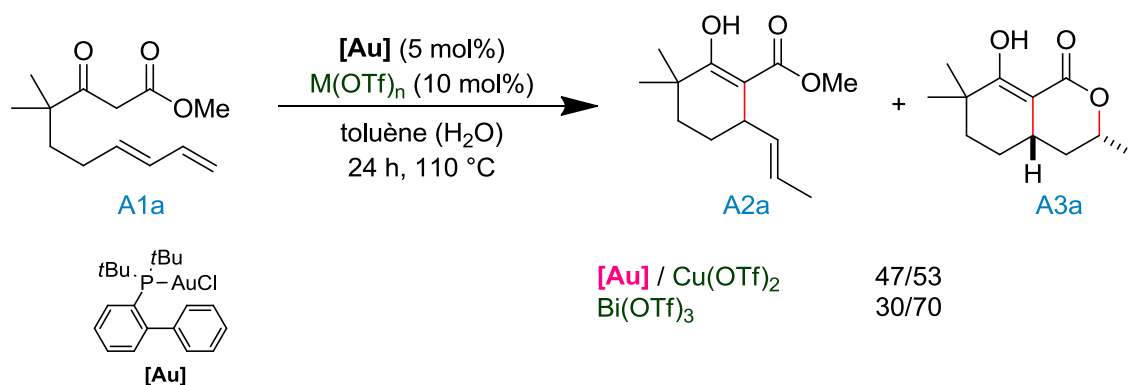


Schéma 4. Réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation

Au vu de ces résultats préliminaires, nous avons souhaité explorer plus en détails cette transformation pour laquelle il n'existe qu'un seul précédent très particulier (voir partie II-1-e).

II. BIBLIOGRAPHIE

1. Méthodes pour former des bicyclicolactones

a. Par addition intramoléculaire d'un groupement carboxyle sur une oléfine

i. Halolactonisation

Les réactions d'halolactonisations permettent de préparer de façon conventionnelle des lactones à partir d'acides 1, n -énoïques. La réaction d'iodolactonisation a été décrite pour la première fois dans le début des années 1900 par l'équipe de Bougault.⁵ Elle consiste à dissoudre l'acide carboxylique dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis à traiter le mélange avec une solution d'iode dans de l'iodure de potassium. Cette procédure a été utilisée par la suite, par exemple, pour convertir l'acide cyclohex-1-én-1-ylacétique en γ -iodolactone (Schéma 5).⁶ De la même manière, des réactions de bromolactonisation ont aussi été largement rapportées, au contraire des réactions de chlorolactonisation qui restent relativement limitées.⁷

⁵ (a) M. J. Bougault, *Compt. rend.* **1904**, 139, 864 ; (b) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **1908**, 14, 145 ; (c) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.* **1911**, 22, 125.

⁶ J. Klein, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3611.

⁷ M. Dowle, D. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 171.

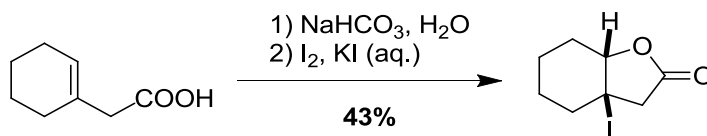


Schéma 5. Iodocyclisation d'un acide carboxylique insaturé

ii. Utilisation des complexes du palladium

Bäckvall a démontré qu'un acide carboxylique pouvait être additionné intramoléculairement à un complexe π -allyl palladium généré à partir d'un diène. La *para*-benzoquinone (BQ) et MnO_2 ont été utilisés comme oxydant et ont permis d'obtenir le produit attendu avec une régiosélectivité *cis* totale (Schéma 6).⁸

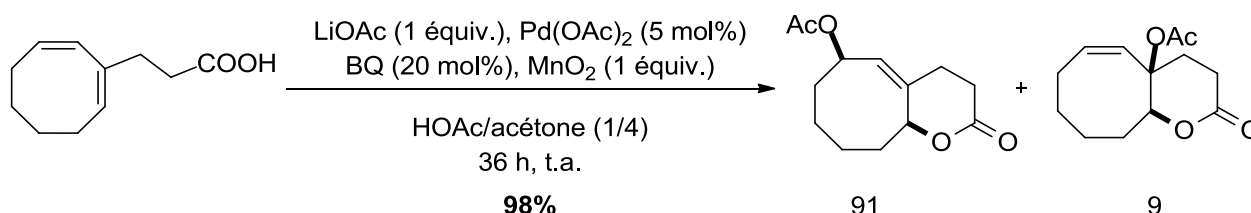
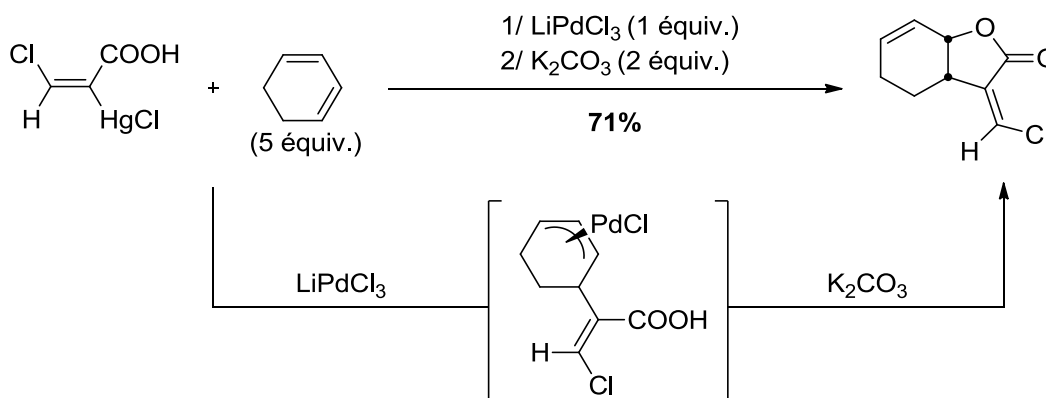


Schéma 6. Oxydation intramoléculaire 1,4 avec un acide carboxylique

Précédemment, le palladium avait déjà été utilisé par Larock en 1984 pour former des bicyclic lactones à partir d'un diène et d'un réactif organomercurique (Schéma 7).⁹ Tout d'abord, une liaison C-C est créée entre les deux partenaires grâce au complexe de palladium pour conduire à un (π -allyl)palladium. Ensuite, le carbonate de potassium déprotonne l'acide sous forme de carboxylate qui s'additionne au complexe π -allyl. Après traitement aqueux, la bicyclic lactone est obtenue avec un bon rendement.

Schéma 7. Formation d'une bicyclic lactone via un (π -allyl)palladium

⁸ R. C. Verboom, B. A. Persson, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3102.

⁹ R. C. Larock, L. W. Harrison, M. H. Hsu, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3662.

b. Par voie radicalaire

i. Utilisation de l'étain

Bachi et Bosch ont développé une méthode générale pour synthétiser des γ - et δ -lactones par addition intramoléculaire d'un radical alkoxy-carbonyl, formé par réaction entre un phénylsélénium carbonate et Bu_3SnH en présence d'AIBN, sur une insaturation (Schéma 8).¹⁰ Cette cyclisation radicalaire a l'avantage d'être très régiosélective, favorisant l'addition 5-*exo*-dig, et donne accès à des lactones monocycliques, bicycliques ou spiraniques avec de bons rendements.

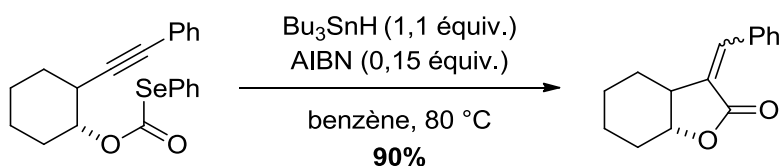
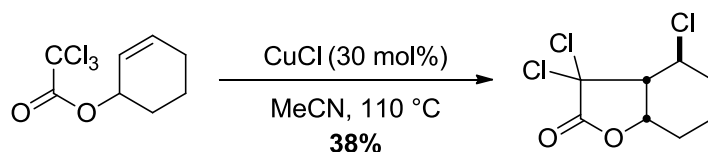


Schéma 8. Cyclisation radicalaire d'un phénylsélénium carbonate en présence d'étain

ii. Utilisation du cuivre

Le groupe de Nagashima a montré qu'il était possible de former des γ -lactones trichlorées à partir d'allyltrichloroacétates en utilisant un sel de cuivre (Schéma 9).¹¹ L'usage de 30 mol% de chlorure de cuivre dans l'acétonitrile à 110 °C a permis l'accès à la bicyclolactone désirée avec un rendement de 38%. De plus, il est à noter que cette bicyclolactone a été obtenue avec une stéréochimie relative *cis* mais que celle-ci est dépendante du trichloroacétate de départ.

Schéma 9. Cyclisation radicalaire d'un allyltrichloroacétate en γ -lactone trichlorée

iii. Utilisation d'un sel de sodium et d'un perfluoroalkyle iodé

Des bicyclolactones fluorées ont été synthétisées via une réaction tandem de cycloaddition/lactonisation entre l'acide 2-allyl-4-pentanoïque et un perfluoroalkyle iodé (Schéma 10)¹². Tout d'abord, le dithionite de sodium initie une réaction de cyclisation

¹⁰ M. D. Bachi, E. Bosch, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4696.

¹¹ H. Nagashima, K. Seji, N. Ozaki, H. Wakamatsu, K. Itoh, Y. Tomo, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 985.

¹² X. Yang, X. Yang, W. Pan, Y. Wang, W. Cai, F. Wu, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7288.

radicalaire pour conduire à un intermédiaire iodé qui va ensuite conduire à la bicyclolactone après substitution de l'iode par ion hydroxyle et réaction d'estérification intramoléculaire. D'excellents résultats ont été obtenus avec l'acide 2-allyl-4-pentanoïque. Néanmoins, lorsqu'un substituant est placé en position 2 de l'acide 2-allyl-4-pentanoïque, la chimio- ainsi que la stéréosélectivité de la réaction diminuent.

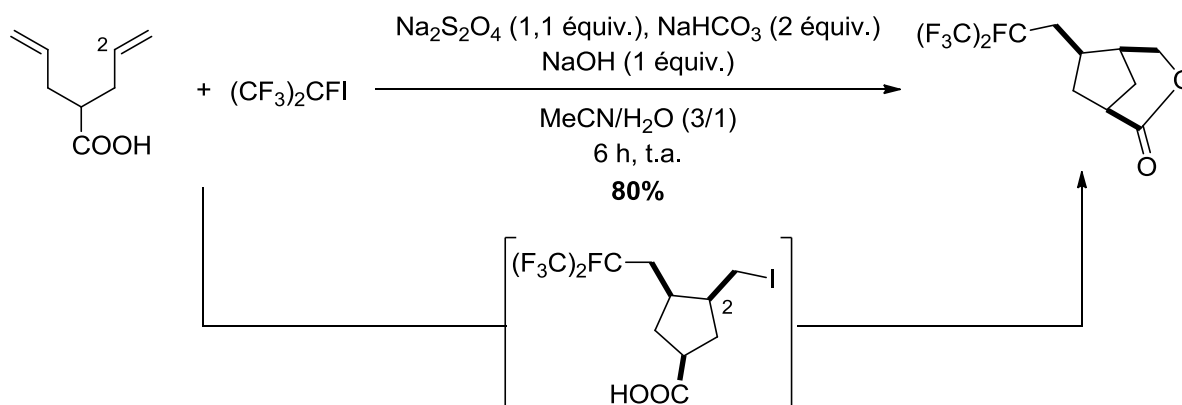


Schéma 10. Cyclisation radicalaire initiée par le dithionite de sodium suivie d'une lactonisation

c. Par cycloaddition

i. Cycloaddition [2+2] d'énamines

Des γ -bicyclolactones ont été synthétisées par cyclisation intramoléculaire [2+2] d'énamines (Schéma 11).¹³ Dans un premier temps, la condensation d'une amine sur la cétone du composé de départ conduit à une énamine qui peut ensuite former un intermédiaire cyclobutane instable. Celui-ci est ensuite traité avec de l'iodométhane et du carbonate de potassium à chaud pour avoir accès au cyclobutène correspondant avec une excellente diastéréosélectivité *cis*.

¹³ A. Throup, L. H. Patterson, H. M. Sheldrake, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9554.

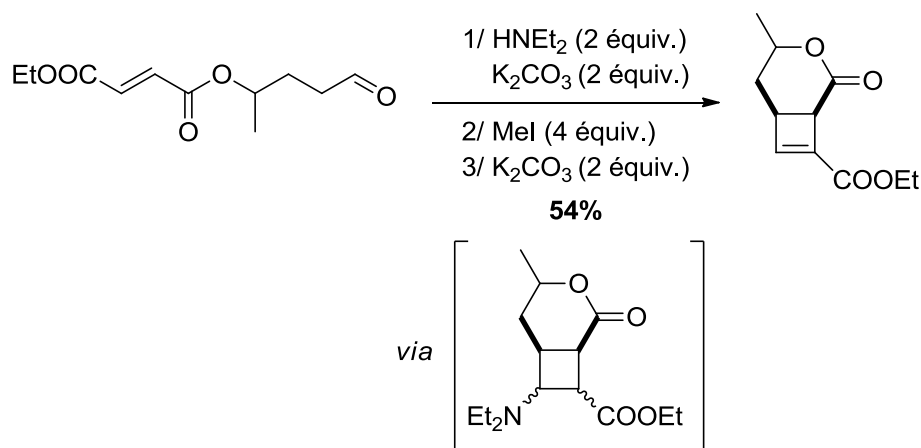


Schéma 11. Cycloaddition [2+2] intramoléculaire

ii. Cycloaddition [3+2] entre un alcynyltungsténate et un époxyde

Le groupe de Liu a montré en 2003 qu'en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, un alcynyltungsténate réagissait avec un époxyde *via* une cyclisation [3+2] intramoléculaire pour former diastéréosélectivement des γ -bicyclolactones (Schéma 12).¹⁴ Le mécanisme proposé implique, tout d'abord, la formation d'une espèce vinylidénium de tungstène *via* une cyclisation 5-*exo-dig* après ouverture de l'époxyde assistée par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Ensuite, l'alcoolate généré s'additionne sur le carbone central du vinylidénium de tungstène pour former le second cycle. Enfin, la bicyclolactone est formée après hydrolyse avec un excellent rendement de 86% et une diastéréosélectivité en faveur du produit *cis*. Un grand nombre de bicyclolactones a pu ainsi être synthétisé avec de nombreux groupements fonctionnels.

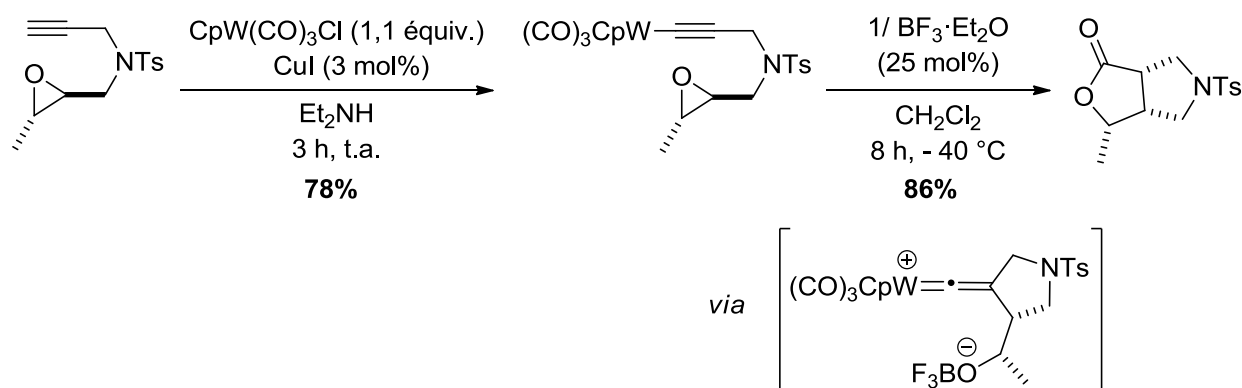


Schéma 12. Cycloaddition [3+2] d'un alcynyltungstène avec un époxyde

¹⁴ R. Madhushaw, C. -L. Li, H.-L. Su, C.-C. Hu, S. -F. Lush, R. -S. Liu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1872.

iii. Cycloaddition [4+2] : réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder entre le 3,5-dibromo-2-pyrone et divers diénophiles a permis d'avoir accès à des bicyclolactones avec de très bons rendements et dans la plupart des cas une bonne sélectivité en faveur du composé *endo* (Schéma 13).¹⁵ L'avantage de cette méthode est que les molécules obtenues sont facilement fonctionnalisables. En effet, 2,4 équivalents de Bu_3SnH permettent de substituer complètement les atomes de brome par des hydrogènes et un couplage de Heck a aussi pu être réalisé avec l'acrylate de méthyle pour former le diénoate correspondant.

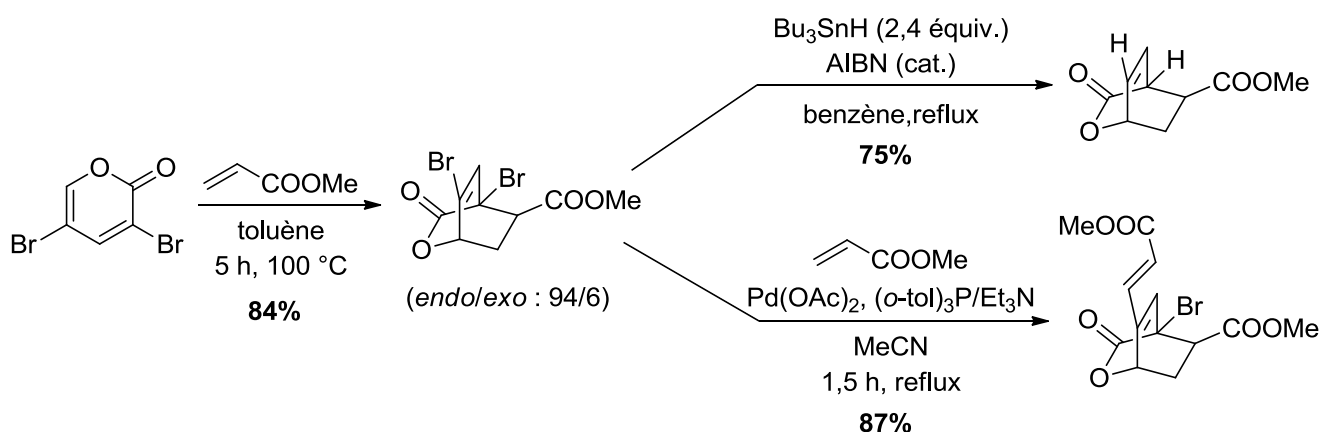


Schéma 13. Réaction de Diels-Alder entre le 3,5-dibromo-2-pyrone et un diénophile

iv. Cycloaddition [4+2] : réaction d'hétéro Diels-Alder

Le groupe d'Augé a décrit, en 1991, la formation d' α -hydroxy- γ -lactones en utilisant la réaction d'hétéro Diels-Alder entre le cyclopentadiène ou le cyclohexadiène et une solution aqueuse d'acide glyoxylique (Schéma 14).¹⁶ Les bicyclolactones sont formées après un réarrangement du cycloadduit.

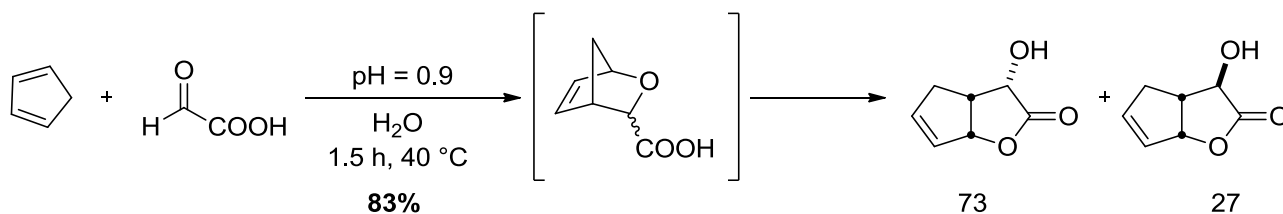


Schéma 14. Réaction d'hétéro Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'acide glyoxylique

¹⁵ C.-G. Cho, Y.-W. Kim, Y.-K. Lim, J.-S. Park, H. Lee, S. Koo, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 290.

¹⁶ A. Lubineau, J. Augé, N. Lubin, *Tetrahedron* **1991**, 32, 7529.

d. Par réaction domino

Le groupe de Lautens a utilisé la chimie du rhodium pour synthétiser des bicyclolactones hautement fonctionnalisées grâce à des réactions dominos combinant une ouverture de cycle asymétrique, une isomérisation d'alcool allylique et une oxydation (Schéma 15).¹⁷ Une amine secondaire est utilisée comme nucléophile pour initier cette ouverture de cycle et les bicyclolactones ont été obtenues avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

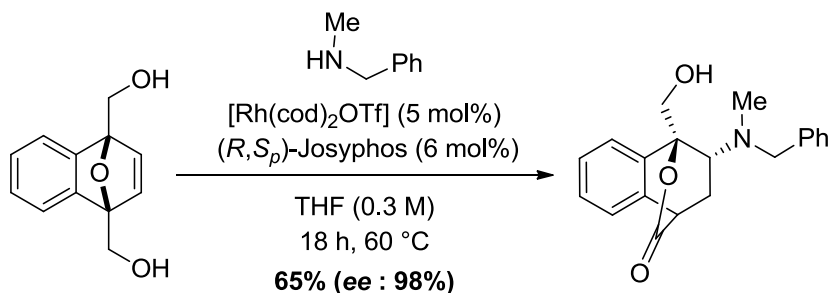


Schéma 15. Réaction domino catalysée par du rhodium permettant l'accès à des bicyclo[2.2.2]lactones

Le mécanisme proposé implique une première étape d'ouverture énantiosélective de cycle et une addition de l'amine qui conduit à la formation d'un alcool allylique (Schéma 16, **I**) qui s'isomérisé ensuite en aldéhyde (Schéma 16, **II**). Cet aldéhyde, qui se trouve à proximité d'un alcool tertiaire, peut ensuite former un hémiacétal avec celui-ci qui sera ensuite oxydé pour former la bicyclolactone attendue (Schéma 16, **III**).

¹⁷ A. Boyer, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7346.

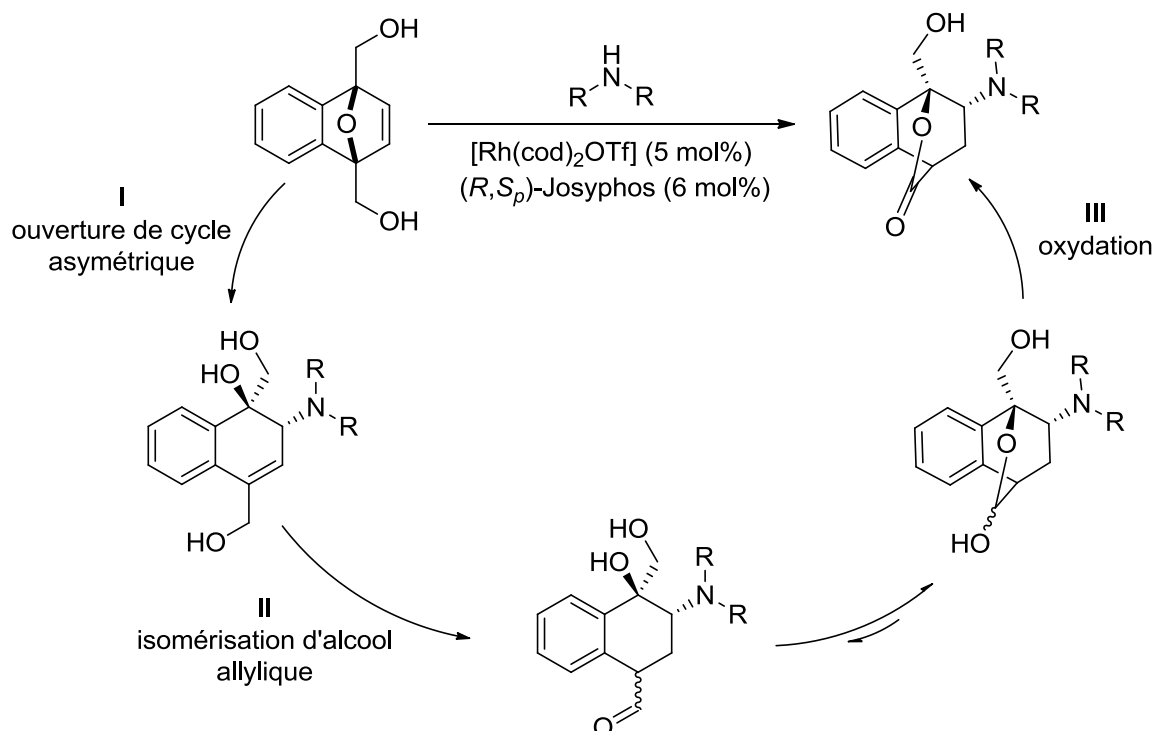


Schéma 16. Mécanisme proposé pour la formation de bicyclolactones catalysée au rhodium

Plus récemment, des lactones polycycliques ont pu être synthétisées par le groupe de Tomilov en utilisant des cyclopropanes jouant le rôle de dipôles-1,3 et des aldéhydes aromatiques en présence de trichlorure de gallium. Un intermédiaire zwitterionique est formé *in situ* et réagit avec deux équivalents de l'aldéhyde aromatique pour former des lactones polycycliques avec une excellente régio- et diastéréosélectivité (Schéma 17).¹⁸

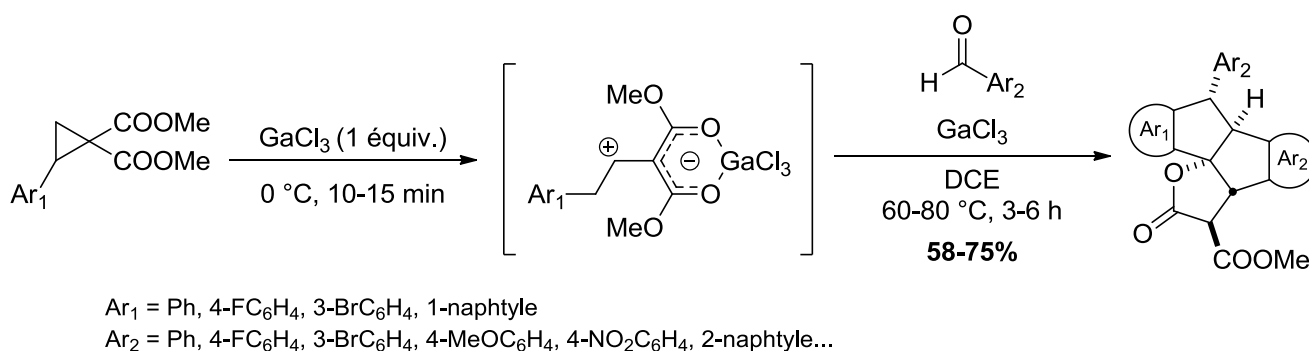


Schéma 17. Réaction domino pour la synthèse de lactones polycycliques

¹⁸ D. D. Borisov, R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12233.

e. Par réaction de carboalkoxylation intermoléculaire de β -cétoesters sur des diènes-1,3

En examinant la littérature, il s'avère qu'une réaction d'addition intermoléculaire de β -cétoesters sur des diènes-1,3 a été rapportée par le groupe de Li (Schéma 18).¹⁹ Les auteurs décrivent une réaction de carboalkoxylation intermoléculaire entre un β -cétoester et le cyclooctadiène en utilisant du triflate de gallium conjointement avec de l'acide triflique. Le produit est formé *via* une addition en cascade impliquant une hydroalkylation suivie d'une lactonisation, en présence à la fois d'un acide de Lewis et d'un acide de Brønsted. Cependant, l'étendue de la réaction est limitée aux β -cétoesters aromatiques et celui-ci peut être substitué mais le nombre d'exemples est très limité. De plus, les rendements sont, la plupart du temps, modérés en raison de la polymérisation possible du diène engagé.

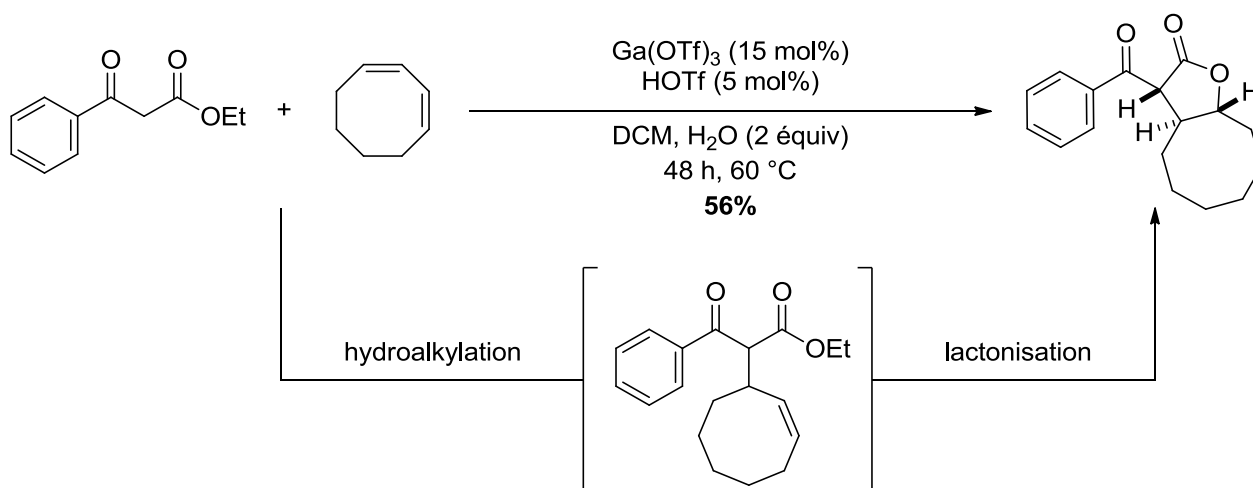


Schéma 18. Réaction intermoléculaire de carboalkoxylation de diènes endocycliques

Après avoir décrit de manière non exhaustive différentes méthodes de formation de bicyclolactones, nous allons développer les réactions de cyclisation impliquant du triflate de bismuth, qui sera le catalyseur de choix dans notre réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation.

2. Le triflate de bismuth pour la catalyse de réactions de cyclisation

Le bismuth est un élément métallique relativement peu courant. C'est le 73^{ème} élément le plus abondant dans la croûte terrestre, ce qui est proche du classement de l'argent. A l'état naturel, il se trouve généralement sous forme de bismuthine (Bi_2S_3) et est le plus souvent associé aux minerais de plomb, d'argent et d'étain. Il possède un seul isotope "stable" (^{209}Bi). Les

¹⁹ R. V. Nguyen, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17184.

domaines majeurs d'application de ce métal se trouvent dans les cosmétiques et en médecine.²⁰ Il est présent à l'état d'oxydation +3 et +5, le premier étant le plus stable. Les sels de bismuth sont de puissants acides de Lewis σ capables d'activer des fonctions oxygénées, azotées ou soufrées vis-à-vis d'additions ou de substitutions. De plus, les sels de bismuth sont capables d'activer des fonctions carbonées insaturées et donc d'agir en tant qu'acide de Lewis π (Schéma 19). Ce sont ces deux caractéristiques complémentaires qui font des sels de bismuth des composés attrayants.²¹ En particulier, le triflate de bismuth, qui est un solide blanc, est très utilisé en catalyse homogène en raison de sa disponibilité commerciale et de son prix peu élevé (environ 9 € pour 1 mmol). Il est manipulable aisément et, bien qu'hygroscopique, il peut être utilisé hors de la boîte à gant, sans perte d'activité, pendant une dizaine de jours environ. Il est aussi plus acide de Lewis que BiCl_3 ou BiBr_3 de par la présence des anions triflates qui sont relativement encombrants et très électronégatifs ce qui entraîne une forte charge positive sur l'atome de bismuth. De plus, ils représentent une alternative aux métaux de transition nobles largement utilisés dans le domaine de la catalyse homogène impliquant l'activation de liaisons C-C multiples.

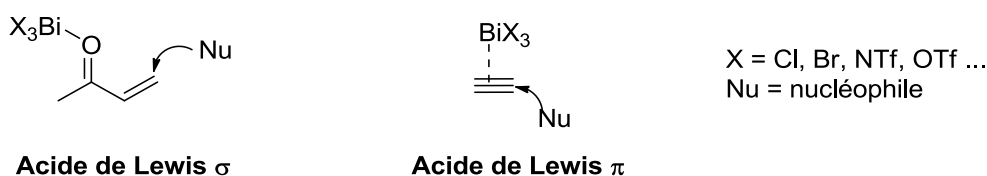


Schéma 19. Acidités de Lewis σ et π des sels de Bi(III)

Dans cette partie, seules les réactions catalysées par le triflate de bismuth en tant qu'acide de Lewis carbophile seront développées. Des réactions de cyclisations impliquant des nucléophiles carbonés ou oxygénés sont détaillées ci-dessous.

a. Additions inter- et intramoléculaires de nucléophiles carbonés

i. Hydroalkylation d'alcènes

L'hydroalkylation de divers styrènes, du norbornène et du cyclohexadiène avec des composés 1,3-dicarbonylés jouant le rôle de nucléophiles carbonés a été publié par le groupe de Rueping

²⁰ (a) J. A. R. Salvador, S. A. C. Figueiredo, R. M. A. Pinto, S. M. Silvestre, *Future Med. Chem.* **2012**, 4, 1495 ;
(b) H. Sun, H. Li, P. J. Sadler, *Chem.Ber./Recueil* **1997**, 130, 669.

²¹ Pour une revue sur les cyclisations catalysées par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$: P. Ondet, G. Lemièrre, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4, 761.

en 2007.²² Les composés alkylés ont été obtenus en utilisant 5 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ avec de bons rendements. Cette méthodologie a pu être étendue à une version intramoléculaire et a permis d'accéder à une cyclohexanone substituée *via* une réaction de type Conia-ène (Schéma 20).²³

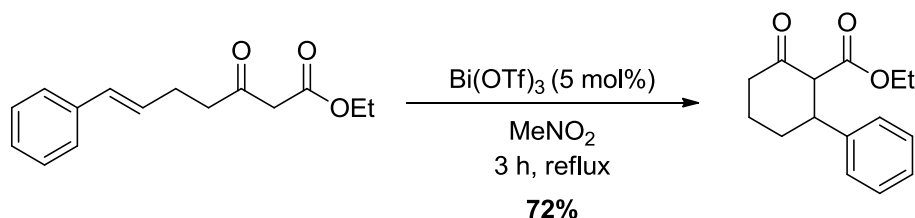


Schéma 20. Hydroalkylation intramoléculaire de β -cétoesters

ii. Hydroarylation d'alcènes

Des dérivés du chromane ont pu être synthétisés à partir de phénols prénylés grâce à un réarrangement sigmatropique [1,3] puis à une cyclisation intramoléculaire (Schéma 21).²⁴ Les auteurs ont proposé une activation de l'alcène par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ pour former un carbocation allylique qui va ensuite se recombiner pour donner le produit *ortho*-prénylé. Ce composé va ensuite immédiatement cycliser pour donner des chromanes avec de bons rendements.

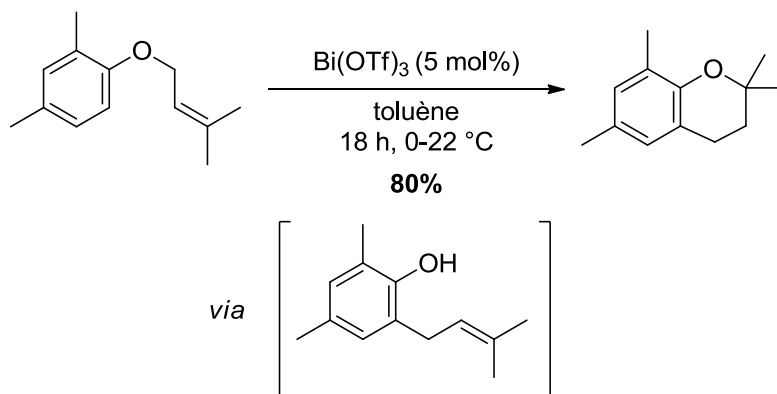


Schéma 21. Réarrangement [1,3] et cyclisation catalysée par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Le groupe de Duñach a développé l'hydroarylation intramoléculaire d'arène-ènes catalysée par du bismuth. $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ s'avère être le complexe le plus actif et il a l'avantage de pouvoir être recyclé cinq fois sans perte d'activité. Des composés bicycliques à six ou sept

²² M. Rueping, B. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, 9, 1391.

²³ D. Hack, M. Blümel, P. Chauhan, A. R. Philipps, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6059.

²⁴ T. Ollevier, T. M. Mwene-Mbeja, *Synthesis* **2006**, 23, 3963.

chainons ont ainsi pu être synthétisés avec de bons rendements, surtout dans le cas des alcènes terminaux (Schéma 22).²⁵

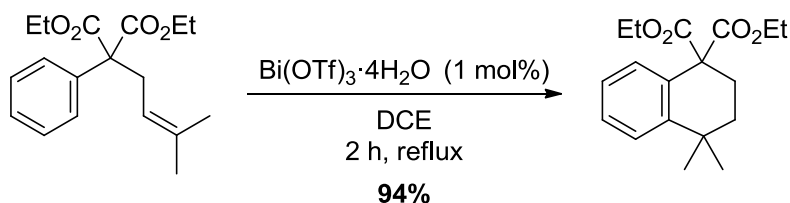


Schéma 22. Hydroarylation catalytique d'oléfines

iii. Hydroarylation de diènes-1,3

L'équipe de Duñach et Lemièrre a aussi montré qu'il était possible de réaliser une double hydroarylation intermoléculaire entre des arènes riches en électrons et un équivalent d'isoprène. Pour cela, 5 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ont été utilisés dans le nitrométhane à température ambiante pendant 2 h pour générer des composés bicycliques avec de très bons rendements (Schéma 23).²⁶

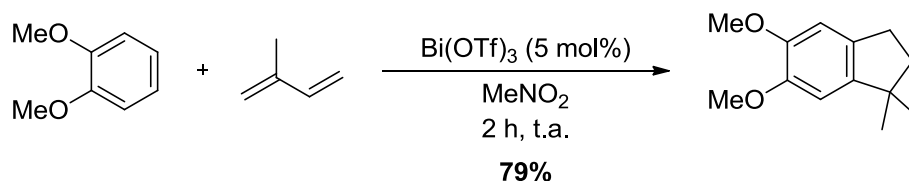


Schéma 23. Réaction de double hydroarylation entre le 1,2-diméthoxybenzène et l'isoprène

De plus, cette méthodologie de synthèse a pu être utilisée pour réaliser une double réaction tandem d'allylation/cyclisation entre le thymol et 2 équivalents d'isoprène. Le composé tétracyclique correspondant a été synthétisé avec un excellent rendement de 92% (Schéma 24).

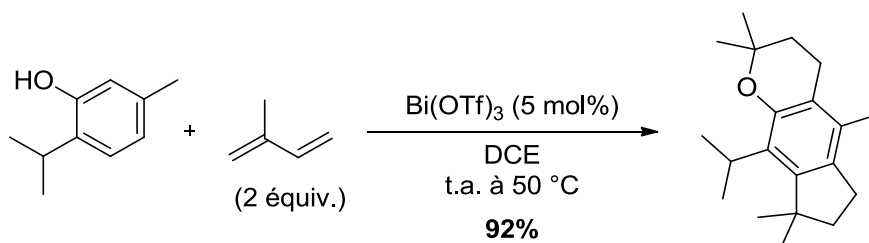


Schéma 24. Double réaction tandem entre le thymol et l'isoprène

²⁵ B. Cacciuttolo, S. Poulain-Martini, F. Fontaine-Vive, M. Abdo, H. El Kashef, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7458.

²⁶ P. Ondet, L. Lempenauer, E. Duñach, G. Lemièrre, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 999.

Le groupe de Caggiano a développé une réaction de type Friedel-Crafts entre des phénols électroniquement appauvris et de l'isoprène (2 équiv.) (Schéma 25).²⁷ Divers chromanes substitués ont alors été obtenus avec de bons rendements et cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse de produits naturels biologiquement actifs.

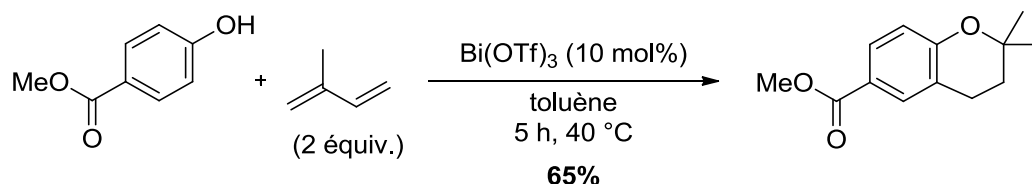


Schéma 25. Prénylation et cyclisation du parabène de méthyle

iv. Hydroarylation d'allènes

La réaction d'hydroarylation d'allènes peut être catalysée par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dans le nitrométhane à température ambiante et permet d'avoir accès à des dérivés bicycliques avec de bons rendements (Schéma 26, Éq. 1).²⁸ Lorsque la réaction est réalisée au reflux du nitrométhane, une seconde réaction d'hydroarylation se produit permettant alors la formation de composés tricycliques (Schéma 26, Éq. 2). De plus, cette double hydroarylation est possible en version intermoléculaire avec d'excellents rendements.

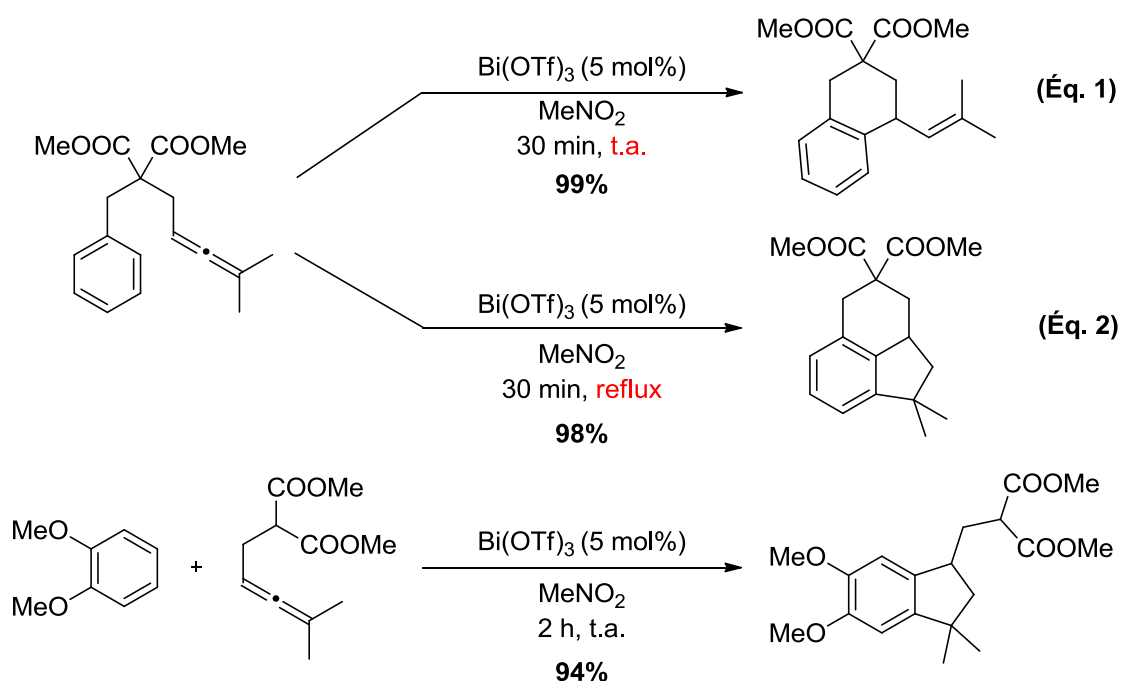


Schéma 26. Hydroarylation d'allènes catalysée par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

²⁷ K. E. Judd, L. Caggiano, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5201.

²⁸ G. Lemièrre, B. Cacciuttolo, E. Belhassen, E. Duñach, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2750.

v. Cycloisomérisation de triènes et d'aryldiènes

L'équipe de Duñach a également montré que des triènes pouvaient être cyclisés en composés polycycliques avec de bons rendements en présence de 5 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (Schéma 27).²⁹ La réaction procède *via* une activation de la double liaison terminale du groupement géranyle, qui entraîne alors une cascade cationique de deux cyclisations suivies d'un réarrangement 1,2 de méthyle.

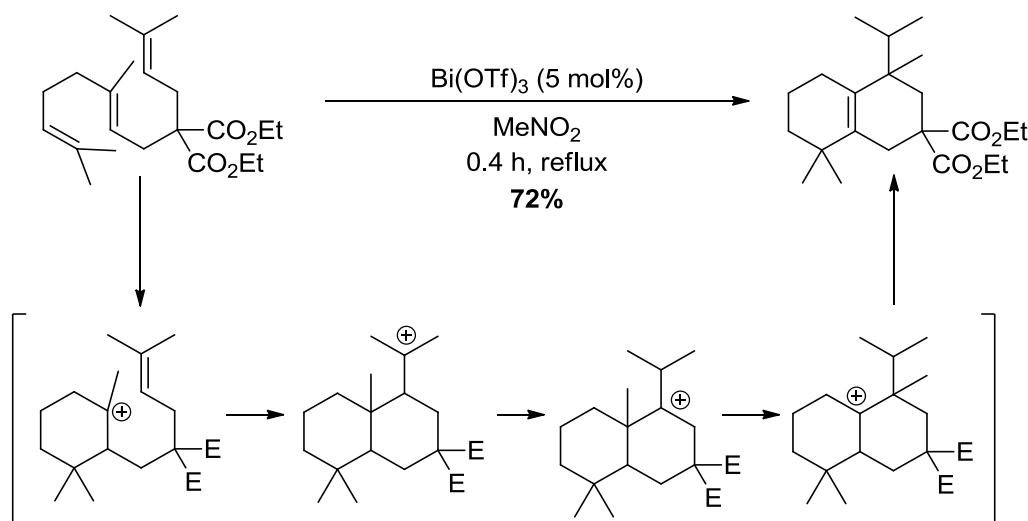


Schéma 27. Double cyclisation et réarrangement 1,2 de méthyle à partir d'un triène

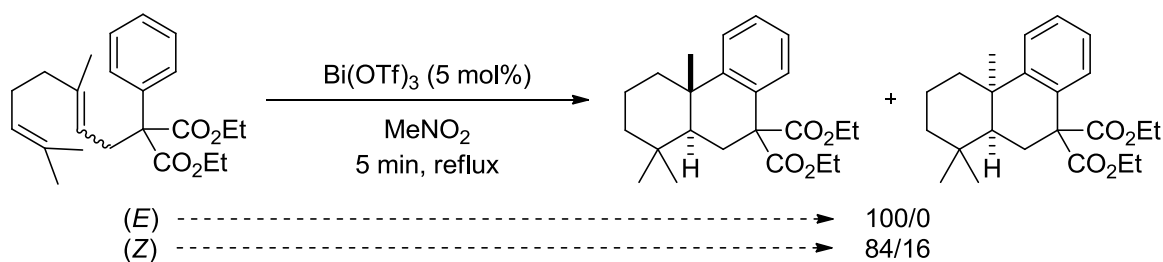
De la même manière, des aryldiènes ou aryltriènes ont pu être convertis en polycycles aromatiques avec d'excellents rendements. Dans ce cas, la stéréochimie du substrat de départ est importante puisqu'avec le substrat (*E*), une sélectivité totale en faveur du produit *trans* a été obtenue, conformément au postulat de Stork-Eschenmoser.³⁰ En revanche, lorsque le substrat (*Z*) a été utilisé, un mélange de composé *cis* et *trans* a été obtenu (Schéma 28). Le mécanisme de la réaction et sa stéréosélectivité ont été confirmés par des études expérimentales et théoriques.³¹ Il est d'ailleurs à noter que la réaction ne fonctionne pas en présence de tamis moléculaire et que l'acide triflique, probablement issu de l'hydrolyse partielle du catalyseur, catalyse en partie la réaction. Cela laisse à supposer que la réaction de cycloisomérisation est catalysée par un acide de Lewis assisté par un acide de Brønsted.³²

²⁹ J. Godeau, S. Olivero, S. Antoniotti, E. Duñach, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3320.

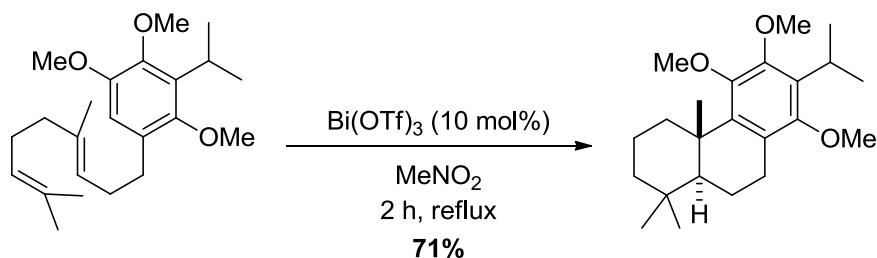
³⁰ (a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068 ; (b) P. A. Stadler, A. Echenmoser, H. Schinz, G. Stork, *Helv. Chim. Acta.* **1957**, 40, 2191.

³¹ J. Godeau, F. Fontaine-Vive, S. Antoniotti, E. Duñach, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16815.

³² H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924.

Schéma 28. Cyclisation d'un aryldiène en présence de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Ce type de polycyclisation a ensuite été appliqué à l'accès à un intermédiaire de la synthèse totale de la taiwaniaquinones A/F et des taiwaniaquinols B/D (Schéma 29).³³ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ s'est avéré être le catalyseur le plus actif et quatre produits naturels ont pu ainsi être préparés après diverses transformations de cet intermédiaire commun.

Schéma 29. Synthèse d'un composé tricyclic catalysé par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$

Outre la formation de liaisons C-C, le bismuth est aussi capable d'activer des alcènes vis-à-vis de nucléophiles oxygénés.

b. Additions intramoléculaires de nucléophiles oxygénés

i. Les alcools en tant que nucléophiles

Une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'oléfines non activées permettant d'accéder à des éthers cycliques a été développée par le groupe de Lambert (Schéma 30).³⁴ Des éthers cycliques fonctionnalisés ont alors été obtenus avec d'excellents rendements et une bonne diastéréosélectivité.

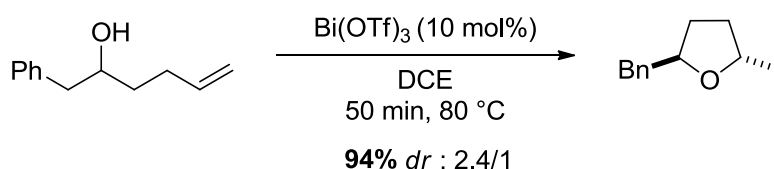


Schéma 30. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes non activés

³³ J. Deng, R. Li, Y. Luo, J. Li, S. Zhou, Y. Li, J. Hu, A. Li, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2022.

³⁴ B. D. Kelly, J. M. Allen, R. E. Tundel, T. H. Lambert, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1381.

Duñach a développé une réaction tandem entre un α -hydroxyéther d'énol et un alcène pour former des composés bicycliques liés à un oxaspirocycle en utilisant une faible charge catalytique de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (1 mol%) (Schéma 31).²⁶ Le mécanisme montre que l'éther d'énol est tout d'abord activé par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ pour former un intermédiaire oxacarbénium qui est engagé dans la double cyclisation *via* un mécanisme concerté.

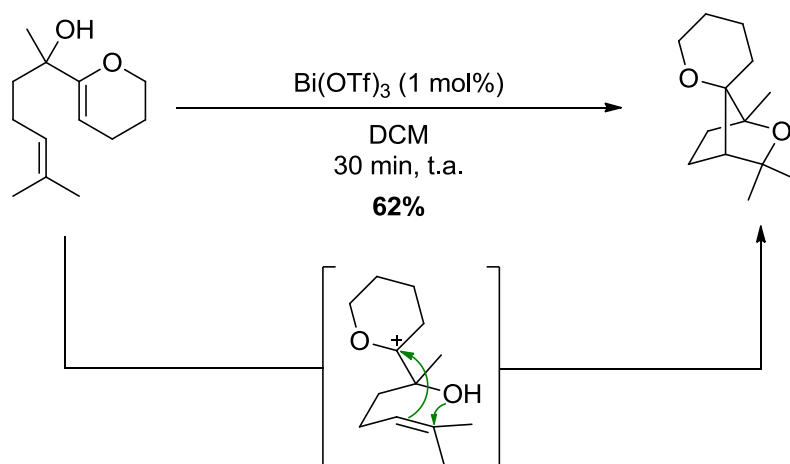
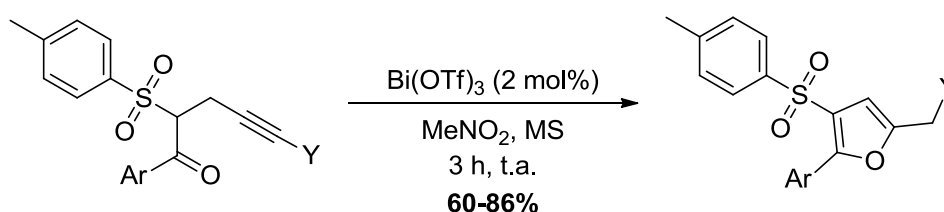


Schéma 31. Réaction tandem entre un α -hydroxy éther d'énol et un alcène

ii. Les cétones en tant que nucléophiles

Des 2-arylfuranes ont pu être synthétisés avec de bons rendements par réaction intramoléculaire entre une arylcétone et un alcyne *via* une cyclisation 5-*exo*-dig (Schéma 32).³⁵ Divers groupements aromatiques donneurs ou accepteurs sur l'arylcétone ainsi que des substituants sur l'alcyne sont compatibles avec la réaction.



Ar = 4- FC_6H_4 , 4-MeOC $_6\text{H}_4$, 4-MeC $_6\text{H}_4$, 2-naphtalène ...
Y = H, Me, Et

Schéma 32. Synthèse d'arylfuranes par réaction entre un alcyne et une arylcétone

³⁵ M.-Y. Chang, Y.-C. Cheng, Y.-J. Lu, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1264.

iii. Les esters en tant que nucléophiles

Des γ -lactones ont pu être formées par réaction entre une oléfine et un des groupements esters catalysées par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ hydraté (Schéma 33).²⁵ Seules des lactones à cinq chaînons ont pu être synthétisées mais les rendements sont excellents. Le mécanisme proposé implique la formation d'un intermédiaire cationique qui peut ensuite subir une addition nucléophile d'un des esters et qui après régénération du catalyseur et départ d'une molécule d'éthanol va permettre d'obtenir la γ -lactone attendue.

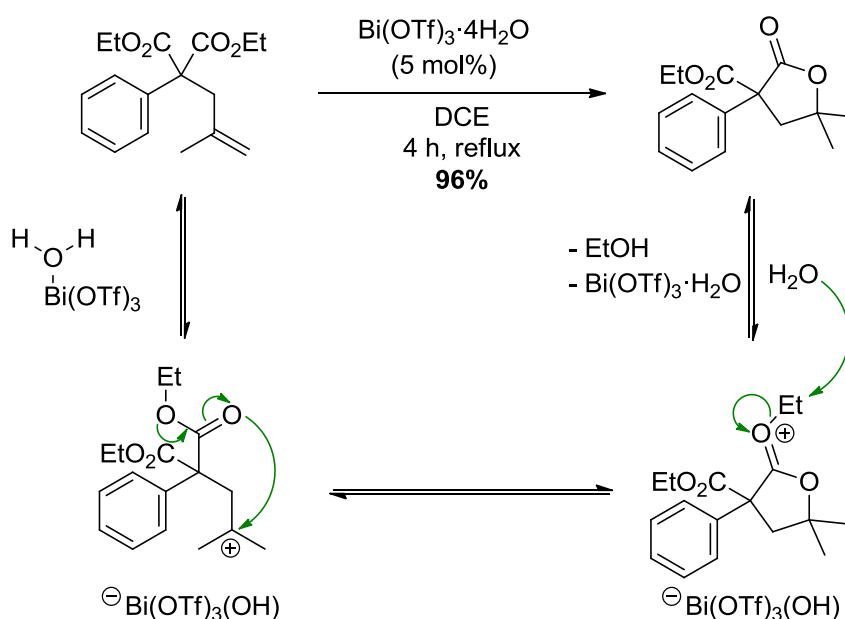


Schéma 33. Réaction de lactonisation et mécanisme proposé

Des lactones peuvent aussi être formées avec de bons rendements par hydrooxycarbonylation intramoléculaire d'un alcynylester. Le mécanisme proposé implique une activation à la fois de l'alcyne et de l'ester (Schéma 34).³⁶

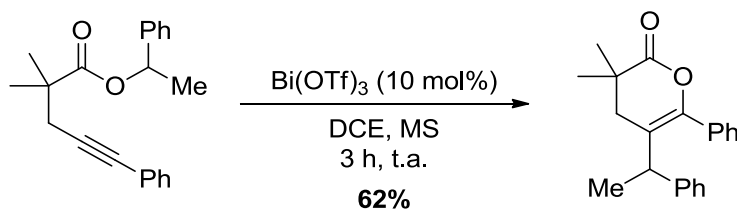


Schéma 34. Réaction de carbo-oxycarbonylation d'un alcynylester

³⁶ K. Komeyama, K. Takahashi, K. Takaki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5119.

III. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Au vu des résultats préliminaires obtenus au laboratoire, rappelés dans l'Introduction, sur la réaction d'addition de β -cétoesters sur des diènes-1,3, nous avons donc étudié cette réaction pour déterminer les meilleures conditions réactionnelles ainsi que son étendue.

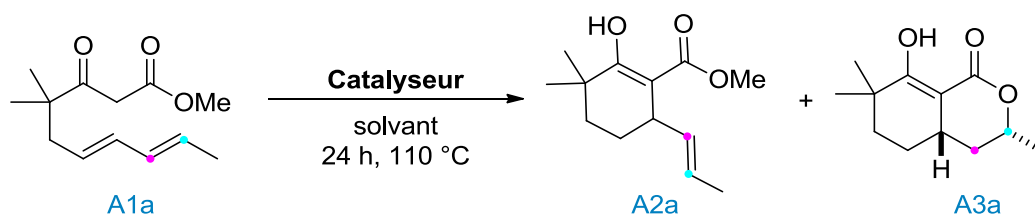
1. Solvant, catalyseur, température et temps

a. Choix du solvant et du système catalytique

A partir de ces résultats préliminaires, divers solvants et catalyseurs ont été testés pendant 24 h sur le diène **A1a** (Tableau 16). Dans la continuité de nos travaux sur la réaction d'hydroalkylation d'alcènes non activés, le système catalytique (JohnPhos)AuCl/Cu(OTf)₂ a tout d'abord été utilisé dans le toluène (entrée 1). 20% du produit de carboalkoxylation **A3a** attendu ont été obtenus mais ce ratio a pu être amélioré grâce à la présence d'eau dans le milieu. En effet, la formation de la lactone **A3a** implique une perte de méthanol qui est probablement favorisée en présence d'eau (voir partie mécanisme). Nous avons donc utilisé du toluène hydraté volontairement : le toluène est agité dans une ampoule à décanter en présence d'eau puis la phase organique est récupérée telle quelle. Le ratio a alors pu être augmenté à 53% (entrée 2). Dans le 1,2-dichloroéthane hydraté, le ratio chute à 17% (entrée 3).

Nous nous sommes ensuite intéressés aux différents catalyseurs utilisés et dans un premier temps, aux triflates métalliques. De faibles ratios de la lactone **A3a** ont été obtenus en utilisant Cu(OTf)₂, AgOTf, Al(OTf)₃, Ga(OTf)₃, In(OTf)₃ (entrées 4-8). Bi(OTf)₃ a permis d'augmenter le ratio à 71% en faveur de la lactone **A3a** (entrée 9, 40% de rendement isolé). Dans un second temps, divers acides de Brønsted ont été testés. HOTf a permis d'avoir accès à la lactone **A3a** exclusivement avec un bon rendement de 65% et un ratio diastéréomérique de 84% en faveur du produit *cis* (entrée 10). Le produit d'hydroalkylation **A2a** a pu être obtenu sélectivement avec HNTf₂ (entrée 11). Au vu des résultats rapportés par le groupe de Li (voir Schéma 18).¹⁹ Nous avons donc combiné le triflate de bismuth avec divers acides de Brønsted. Avec HOTf, le rendement a pu être augmenté à 76% (entrée 12) alors qu'avec d'autres acides de Brønsted (MsOH, APTS, HNTf₂) le ratio en faveur de la lactone **A3a** est plus faible (entrée 13-15).

Tableau 1. Optimisation du système catalytique



Entrée	Catalyseur ^a	Solvant	Ratio A2a/A3a ^b	Rdt A3a [%]	trans/cis
1	Au/Cu(OTf) ₂ ^c	toluène	80/20		-
2	Au/Cu(OTf) ₂ ^c	toluène (H ₂ O)	47/53		-
3	Au/Cu(OTf) ₂ ^c	DCE (H ₂ O) ^d	83/17		-
4	Cu(OTf) ₂	toluène (H ₂ O)	41/59	-	-
5	AgOTf	toluène (H ₂ O)	66/34	-	-
6	Al(OTf) ₃	toluène (H ₂ O)	88/12	-	-
7	Ga(OTf) ₃	toluène (H ₂ O)	78/22	-	-
8	In(OTf) ₃	toluène (H ₂ O)	86/14	-	-
9	Bi(OTf) ₃	toluène (H ₂ O)	29/71	-	-
10	HOTf	toluène (H ₂ O)	0/100	65	84/16
11	HNTf ₂	toluène (H ₂ O)	100/0	-	-
12	Bi(OTf)₃/HOTf	toluène (H ₂ O)	0/100	76	86/14
13	Bi(OTf) ₃ /HNTf ₂	toluène (H ₂ O)	86/14	-	-
14	Bi(OTf) ₃ /APTS	toluène (H ₂ O)	82/18	-	-
15	Bi(OTf) ₃ /MsOH	toluène (H ₂ O)	40/60	-	-

^a Les réactions ont été réalisées en présence de 5 mol% de catalyseur, à une concentration $c = 0.15$ M, sauf indication contraire. ^b Le ratio a été déterminé par ¹H RMN. ^c (JohnPhos)AuCl (5 mol%), Cu(OTf)₂ (10 mol%).

^d La réaction a été réalisée à 80 °C.

b. Optimisation du temps de réaction et de la température

Après avoir trouvé le meilleur système catalytique pour cette réaction, le temps de la réaction ainsi que la température ont été optimisés (Tableau 2). Tout d'abord, la réaction a été réalisée à 80 °C pendant des durées variables. Plus le temps de la réaction est allongé, plus le ratio en faveur de la lactone **A3a** est élevé et la conversion est totale au bout de 60 h (entrées 1-4). Ensuite, le temps de la réaction a été fixé à 24 h et la température a été modifiée. La réaction ne fonctionne pas à température ambiante et plus la température de réaction est élevée, plus le ratio en faveur de la bicyclolactone est important (entrées 5-7). Pour avoir une conversion totale, la température doit donc être de 110 °C pour 24 h de réaction.

Tableau 2. Optimisation du temps de réaction et de la température

$\text{A1a} \xrightarrow[\text{toluène (H}_2\text{O)}]{\text{Bi(OTf)}_3 \text{ (5 mol\%)} \quad \text{HOTf (5 mol\%)}} \text{A2a} + \text{A3a}$

Entrée	Temps [h]	Température [°C]	Ratio A2a/A3a	Rdt A3a [%]
1	5	80	79/21	19
2	24	80	35/65	39
3	48	80	23/77	38
4	60	80	0/100	67
5	24	25	NR	-
6	24	50	85/15	13
7	24	110	0/100	76

c. Etude des charges catalytiques

Diverses combinaisons de charges catalytiques entre Bi(OTf)_3 et d'HOTf ont été testées (Tableau 3). Lorsque les proportions de Bi(OTf)_3 /HOTf sont de 1/5 ou de 5/1, la conversion en lactone **A3a** n'a pas été totale (entrées 1 et 2). Celle-ci a augmenté lorsque l'on a introduit autant de Bi(OTf)_3 que d'HOTf (entrée 3) et elle est totale lorsque les charges catalytiques sont de 5 mol% chacune (entrée 4). Ainsi, il faut une charge catalytique équivalente de 5 mol% entre Bi(OTf)_3 et HOTf pour avoir une formation exclusive de la lactone **A3a**.

Tableau 3. Étude de l'influence de la charge catalytique sur la réaction

$\text{A1a} \xrightarrow[\text{toluène (H}_2\text{O)} \quad 24 \text{ h, } 110^\circ\text{C}]{\text{Bi(OTf)}_3 \text{ (1-5 mol\%)} \quad \text{HOTf (1-5 mol\%)}} \text{A2a} + \text{A3a}$

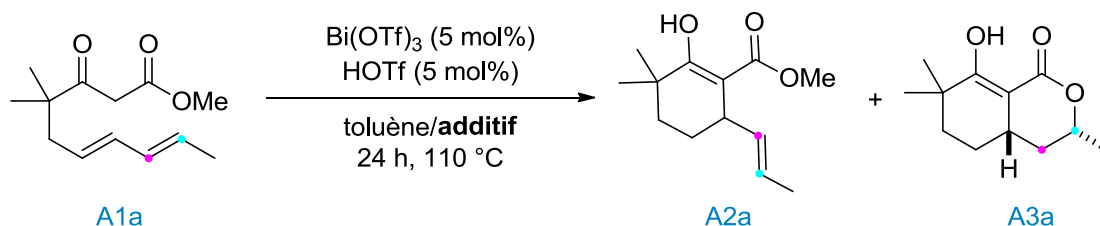
Entrée	Bi(OTf)_3 [mol%]	HOTf [mol%]	Ratio A2a/A3a	Rdt A3a [%]
1	1	5	38/62	44
2	5	1	21/79	52
3	3	3	8/92	71
4	5	5	0/100	76

d. Etude de l'influence de l'eau

Comme mentionné précédemment, la présence d'eau est nécessaire à la réaction de lactonisation. Nous avons donc voulu contrôler la quantité d'eau introduite dans le milieu réactionnel et voir son effet dans celle-ci (Tableau 4). Lorsque l'on ajoute 1 équivalent d'eau à du toluène distillé, le produit **A3a** est obtenu exclusivement mais le rendement n'est que de 43% (entrée 1). Il chute alors à 11% lorsque 10 équivalents d'eau sont ajoutés (entrée 2) et un mélange complexe de produits est obtenus avec 100 équivalents (entrée 3). L'ajout de MgSO_4 heptahydraté permet quant à lui d'avoir conversion totale en lactone **A3a** et un rendement similaire à celui obtenu en utilisant du toluène hydraté (entrée 4).

Une titration de notre toluène hydraté par la méthode de Karl Fischer nous a permis d'estimer qu'il contenait 290 ppm d'eau soit environ 0,1 équivalent dans nos conditions réactionnelles. Cela explique le rendement similaire obtenu avec $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ mais cela montre aussi que, bien que l'eau soit nécessaire à la réaction, elle ne doit pas être introduite en quantité trop importante sous peine de dégradation des produits.

Tableau 4. Étude de l'influence de la quantité d'eau sur la réaction



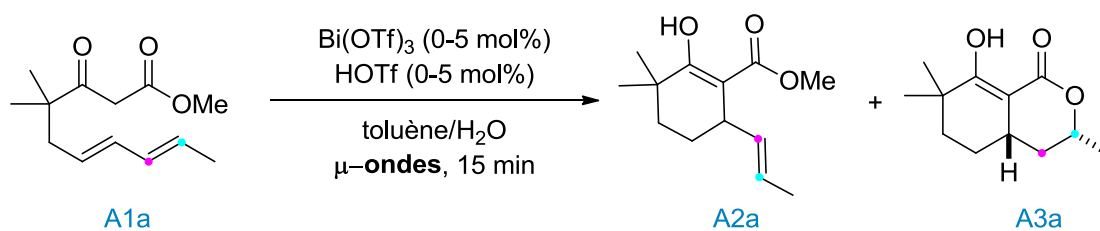
Entrée	Additif	Quantité [équiv]	Ratio A2a/A3a	Rdt A3a [%]
1	H ₂ O	1	0/100	43
2	H ₂ O	10	0/100	11
3	H ₂ O	100	- ^a	-
4	MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,15	0/100	64

^a Mélange complexes de produits

e. Essais au micro-onde

Quelques tests ont été réalisés au micro-onde (Tableau 5). A 120 °C, le meilleur ratio en faveur de la bicyclolactone a été obtenu en utilisant HOTf (entrées 1-3). La température a ensuite été augmentée à 150 °C et la conversion en lactone **A3a** a été totale. Néanmoins, le rendement n'est que de 28% et beaucoup de dégradation a été observée (entrée 4). C'est pourquoi, nous avons décidé de ne pas poursuivre dans cette voie.

Tableau 5. Tests réalisés au micro-onde



Entrée	Catalyseur	Température [°C]	Ratio A2a/A3a	Rdt A3a [%]
1	Bi(OTf) ₃	120	81/19	11
2	Bi(OTf) ₃ /HOTf	120	66/34	35
3	HOTf	120	25/75	44
4	HOTf	150	0/100	28

f. Bilan de l'étude

Pour obtenir les meilleurs résultats, il faut donc utiliser un mélange de 5 mol% de Bi(OTf)₃ et de 5 mol% d'HOTf dans le toluène hydraté pendant 24 h à 110 °C. De plus, il est à noter que la réaction est diastéréosélective puisque la bicyclolactone *trans* est majoritaire (*trans/cis* : 84/14). La configuration relative a été déterminée par effet NOE puis confirmée par diffraction des rayons X (Figure 1).

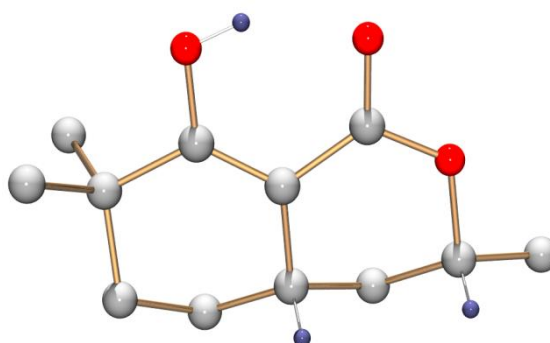


Figure 1. Structure de la bicyclolactone **A3a** obtenue par diffraction des rayons X (les hydrogènes sont omis pour plus de clarté)

Le rôle catalytique de l'ion métallique *versus* celui du proton n'est toujours pas clairement identifié et fait toujours débat dans certaines transformations.³⁷ Néanmoins, nous pouvons envisager la possibilité que cette réaction soit catalysée par un acide de Lewis assisté par un acide de Brønsted (LBA).³²

³⁷ (a) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287 ; (b) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.

2. Applications et étendues de la méthodologie

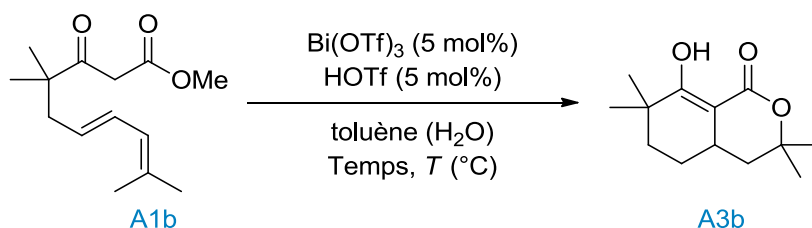
Nous avons ensuite voulu étendre cette méthodologie à d'autres diènes de β -cétoesters allyliques et homoallyliques et nous nous sommes rapidement aperçus que pour chaque substrat, le temps de réaction, la température et parfois le système catalytique devait être réoptimisé.

a. Variation du fragment diénique

i. Substrats allyliques

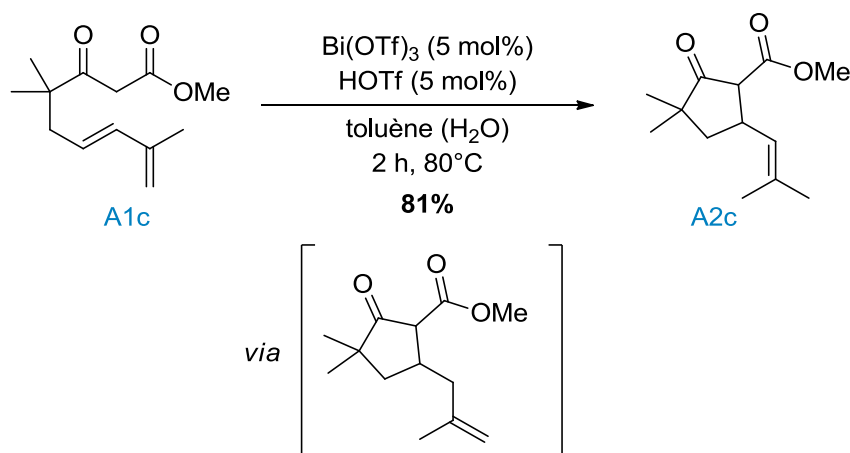
Le β -cétoester **A1b** a été étudié en variant la température et le temps réactionnel (Tableau 6). Dans un premier temps, à 110 °C, la lactone **A3b** a été obtenue exclusivement au bout de 2 h de réaction mais le rendement n'était que de 36% (entrée 1). Dans le but de l'améliorer, la température a été diminuée à 80 °C. Bien que le temps réactionnel soit allongé, le rendement a été augmenté à 58% (entrée 2). La température a aussi pu être abaissée à 50 °C mais la réaction est encore plus longue (9 h) et le rendement n'est pas meilleur (entrée 3).

Tableau 6. Cyclisation du β -cétoester **A1b** avec différentes conditions

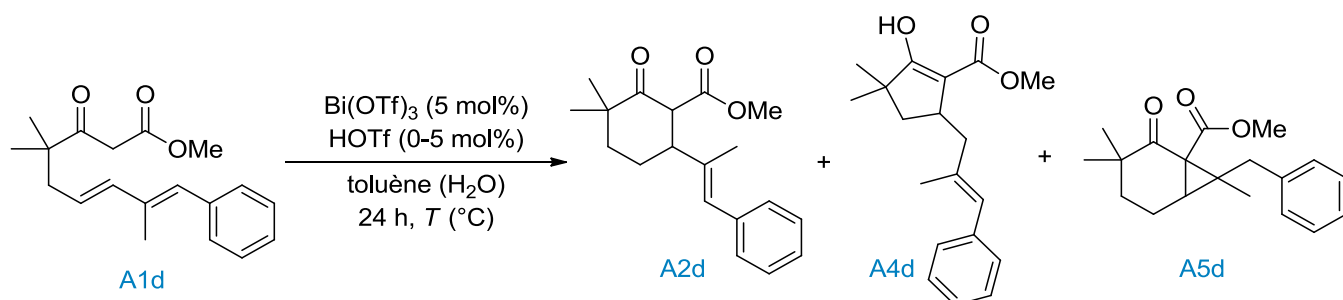


Entrée	Température [°C]	Temps [h]	Rdt A3b [%]
1	110	2	36
2	80	6	58
3	50	9	58

Le substrat **A1c**, dont la position du groupement méthyle change par rapport à **A1a**, a donc été mis en réaction avec le système Bi(OTf)₃/HOTf, dans le toluène hydraté à 80 °C pendant 2 h. Cependant, seul le produit d'hydroalkylation **A2c** issu d'une cyclisation 5-*exo-trig* a été obtenu avec un excellent rendement de 81%. La double liaison terminale s'est isomérisée et la formation de bicyclolactone [5/6] n'a jamais été observée dans ce cas. Il est à noter que le composé a été isolé uniquement sous sa forme β -cétoester et non sous sa forme énol comme c'est généralement le cas avec les bicyclolactones (Schéma 35).

Schéma 35. Cyclisation du β -cétoester **A1c**

Pour essayer d'augmenter la réactivité observée avec le type de substrat précédent, un groupement phényle a été introduit en position terminale du diène **A1d** (Tableau 7). Néanmoins, ce substrat s'avère être très réactif puisque, en présence de Bi(OTf)_3 et d' HOTf , la réaction d'hydroalkylation a lieu à température ambiante et un mélange entre un produit de cyclisation 6-*endo*-trig **A2d** et 5-*exo*-trig **A4d** a été isolé (entrée 1). Lorsque la température est augmentée à 80 °C, avec Bi(OTf)_3 seul comme catalyseur, le composé d'hydroalkylation a pu être majoritairement obtenu avec un rendement de 77% (entrée 2). En combinant, Bi(OTf)_3 à HOTf , le produit de lactonisation n'est pas obtenu mais nous supposons la formation d'un bicyclic issu d'une seconde cyclisation 3-*exo*-trig à partir du produit d'hydroalkylation **A2d** (entrée 3). Seul ce substrat a permis la formation de ce type de composé dont la structure n'a néanmoins pas encore été confirmée à ce jour.

Tableau 7. Réaction de cyclisation du β -cétoester **A1d**

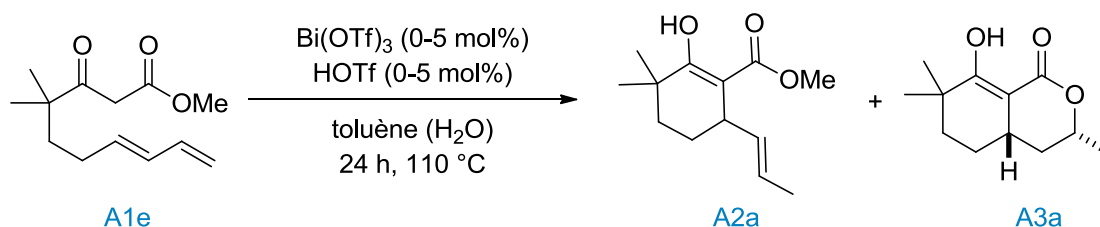
Entrée	Catalyseur	Température [°C]	Ratio A2d/A4d/A5d [%]
1	$\text{Bi(OTf)}_3/\text{HOTf}$	25	50/50/0
2	Bi(OTf)_3	80	90 ^a /10/0
3	$\text{Bi(OTf)}_3/\text{HOTf}$	80	0/0/100 ^b

^a Rendement isolé de 77%. ^b Produit **A5d** obtenu avec un mélange complexe d'autres produits.

ii. Substrats homoallyliques

Le substrat **A1e** a été étudié en utilisant différents systèmes catalytiques (Tableau 8). $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ seul n'a pas permis d'avoir un ratio satisfaisant en faveur du produit bicyclique mais celui-ci a pu être augmenté en utilisant HOTf (entrées 1 et 2). La lactone **A3a** a été obtenue exclusivement avec un rendement modéré de 54% lorsque le système $\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$ a été utilisé (entrée 3). La bicyclolactone synthétisée a une structure identique à celle obtenue avec le β -cétoester **A1a** qui diffère par la position du fragment diénique qui est interne dans **A1a** et terminal dans **A1e**. Nous pouvons alors envisager une isomérisation de la double liaison pour expliquer la formation du même composé **A3a**.

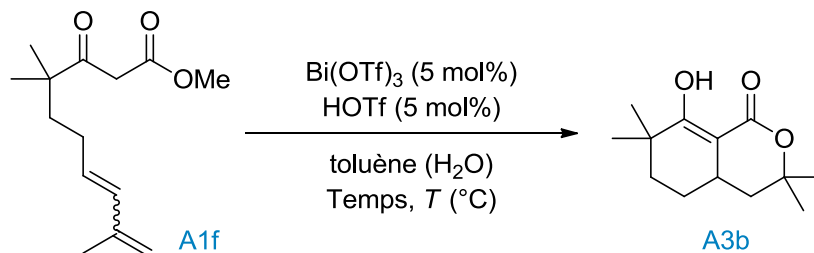
Tableau 8. Cyclisation du β -cétoester **A1e** avec différentes conditions



Entrée	Catalyseur	Ratio A2a/A3a	Rdt A3a [%]	trans/cis
1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	44/56	20	-
2	HOTf	14/86	50	-
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$	0/100	54	82/18

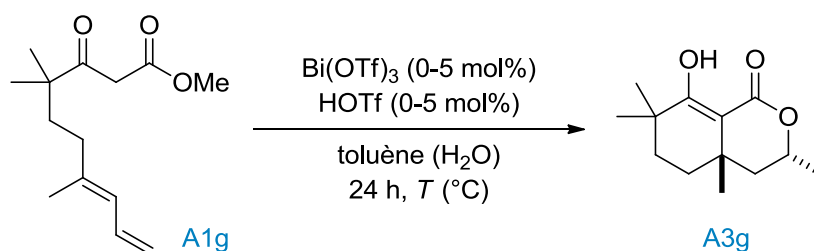
De même, les substrats **A1b** et **A1f** ont permis d'accéder à la même bicyclolactone **A3b**. Il est à noter que dans ce cas, le produit d'hydroalkylation intermédiaire n'a jamais été isolé (Tableau 6 et Tableau 9).

Avec le β -cétoester **A1f**, à 110 °C pendant 24 h, le rendement n'a été que de 40% (entrée 1). Néanmoins, ce rendement a pu être légèrement amélioré à 49% en diminuant la température à 80 °C (entrée 2). Le meilleur résultat est obtenu en arrêtant la réaction dès que la lactone **A3b** s'est formée, soit au bout de 5 h. Celle-ci a alors été obtenue avec un très bon rendement de 79% (entrée 3).

Tableau 9. Cyclisation du β -cétoester **A1f** avec différentes conditions

Entrée	Température [$^{\circ}\text{C}$]	Temps [h]	Rdt A3b [%]
1	110	24	40
2	80	24	49
3	80	5	79

Le β -cétoester **A1g**, dont la position du méthyle varie par rapport au substrat précédent, a ensuite été étudié (Tableau 10). En présence du système $\text{Bi(OTf)}_3/\text{HOTf}$, la bicyclicolactone **A3g** a été obtenue avec une diastéréosélectivité totale et un bon rendement de 67% quand la réaction a été réalisée à 80 $^{\circ}\text{C}$ pendant 24 h (entrée 1). Lorsque la température est augmentée à 110 $^{\circ}\text{C}$, le rendement a chuté considérablement (entrée 2). Il est de plus à noter que l'acide triflique comme catalyseur ne peut pas être utilisé puisque seuls des produits de dégradation ont été observés (entrée 3).

Tableau 10. Cyclisation du β -cétoester **A1g** avec différentes conditions

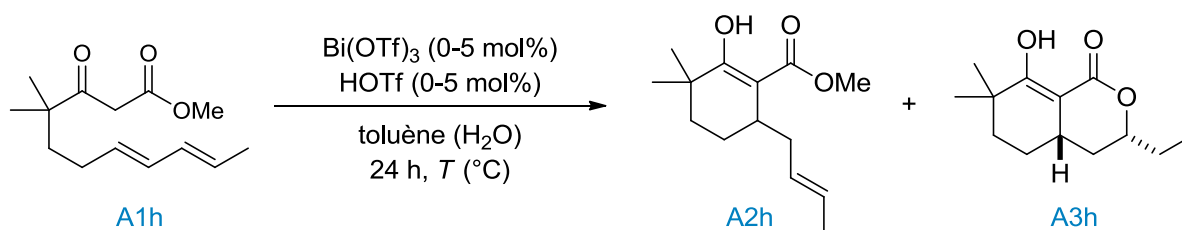
Entrée	Catalyseur	Température [$^{\circ}\text{C}$]	Rdt A3g [%]	<i>trans/cis</i>
1	$\text{Bi(OTf)}_3/\text{HOTf}$	80	76	100/0
2	$\text{Bi(OTf)}_3/\text{HOTf}$	110	21	100/0
3	HOTf	80	- ^a	-

^a De la décomposition est observée

Dans la poursuite de notre étude sur l'influence de la position du méthyle sur le fragment diénique, le β -cétoester **A16**, a été naturellement étudié. À 80 $^{\circ}\text{C}$, un mélange 50/50 entre le

produit d'hydroalkylation **A17** et la lactone **A18** a été obtenu (entrée 1). En augmentant la température à 110 °C, la bicyclolactone attendue a pu être synthétisée avec un rendement satisfaisant de 52% et un ratio diastéréoisomérique de 90/10 (entrée 2). De même, dans ce cas, l'acide triflique ne permet pas de catalyser la réaction et donne uniquement de la décomposition (entrée 3).

Tableau 11. Cyclisation du β -cétoester **A1h** avec différentes conditions



Entrée	Catalyseur	Température [°C]	Ratio A2h/A3h	Rdt A3h [%]	trans/cis
1	Bi(OTf) ₃ /HOTf	80	50/50	-	-
2	Bi(OTf)₃/HOTf	110	0/100	52	90/10
3	HOTf	80	- ^a	- ^a	-

^a De la décomposition est observée

Le β -cétoester **A1i**, qui possède un groupement isopropyle à la place du méthyle du substrat **A1f**, a ensuite été testé. Ce substrat est très réactif ; il n'y a plus aucune trace du β -cétoester de départ au bout de 30 min à température ambiante. Un mélange complexe de produits dont nous n'avons pas réussi à déterminer les structures a été observé par RMN. Néanmoins, en augmentant la température à 50 °C, la bicyclolactone **A3i** a pu être isolée et caractérisée avec un rendement de 42% (Schéma 36).

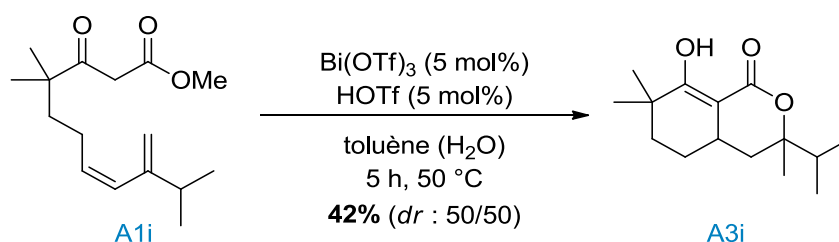


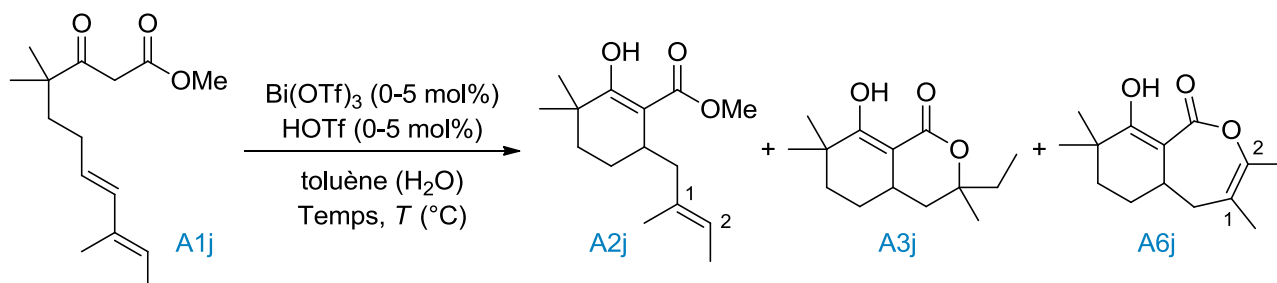
Schéma 36. Synthèse de la bicyclolactone **A1i**

Le composé **A1j**, qui possède deux méthyles sur le fragment diénique, a ensuite été évalué en catalyse (Tableau 12). En utilisant le système Bi(OTf)₃/HOTf à 80 °C pendant 4 h, la bicyclolactone attendue **A3j** a été obtenue avec un bon rendement de 71% (entrée 1). Une

augmentation de la température à 110 °C n'est pas bénéfique à la réaction (entrée 2). De plus, comme on pouvait s'y attendre, aucune diastéréosélectivité n'a été observée entre le groupement méthyle et éthyle.

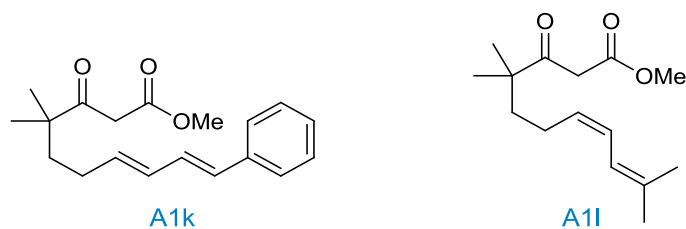
Sans HOTf, la bicyclolactone **A3j** a été formée quasi exclusivement avec un temps de réaction plus long mais un rendement similaire (entrée 3). Étonnamment, en augmentant la température à 110 °C, la bicyclolactone **A3j** attendue a été non seulement obtenue mais une autre bicyclolactone insaturée **A6j** a aussi été isolée (entrée 4). La formation de ce produit n'est pas expliquée à ce jour mais provient très certainement d'une seconde cyclisation 7-*endo*-trig sur le composé d'hydroalkylation **A2j**.

Tableau 12. Cyclisation du β -cétoester **A1j** dans différentes conditions

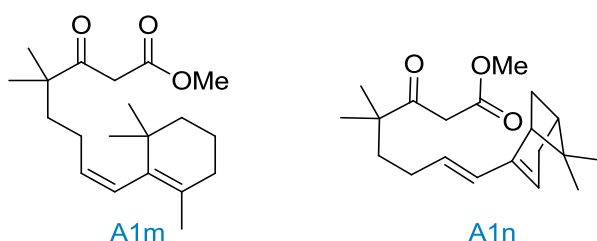


Entrée	Catalyseur	Température [°C]	Temps [h]	Ratio A2j/A3j/A6j	Rdt A3j [%]	Rdt A6j [%]
1	Bi(OTf) ₃ /HOTf	80	4	0/100/0	71	-
2	Bi(OTf) ₃ /HOTf	110	4	0/100/0	53	-
3	Bi(OTf) ₃	80	24	6/94/0	68	-
4	Bi(OTf) ₃	110	24	0/58/42	46	33

Nous avons ensuite introduit un groupement phényle en bout de chaîne sur le fragment diénique. Néanmoins, après l'essai de plusieurs conditions expérimentales sur le β -cétoester **A1k**, seuls des produits de dégradation ont été obtenus. De même, lorsqu'un groupement *gem*-diméthyle a été placé en bout de chaîne, de la décomposition a été observée (Schéma 37). Cela peut s'expliquer par le fait que le pseudo carbocation formé ici après l'étape d'hydroalkylation serait alors benzylique dans le premier cas et tertiaire dans le second, conduisant à la formation d'une lactone à sept chaînons. La synthèse de bicyclolactones [6/7] semble donc inaccessible avec notre réaction.

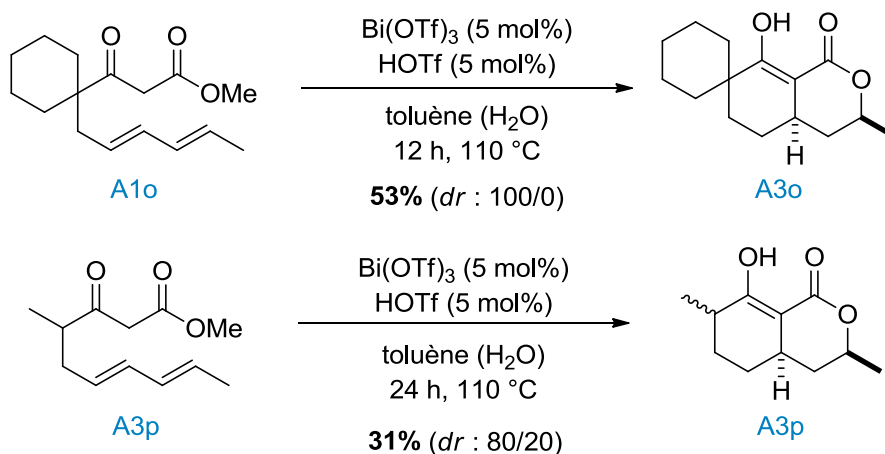
Schéma 37. Diènes de β -cétoester donnant lieu à de la dégradation

Les substrats **A1m** et **A1n** ont ensuite été synthétisés dans le but de former des bicyclolactones plus complexes. Néanmoins, dans les deux cas, des mélanges complexes de produits de réarrangement des fragments cycliques ont été obtenus (Schéma 38).

Schéma 38. β -cétoester ne conduisant pas à des lactones

b. Variation du lien entre le β -cétoester et le diène

Après avoir étudié l'influence des substituants du fragment diénique sur la réactivité, nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du lien *gem*-diméthyle entre le β -cétoester et le diène (Schéma 39). En le remplaçant par un lien cyclohexyle, la lactone **A1o** correspondante a été obtenue avec un rendement de 53% et une diastéréosélectivité totale en faveur du produit *trans*. En ayant un seul méthyle en lien, la bicyclolactone **A3p** a été difficilement obtenue avec un faible rendement de 31% et un mélange de quatre diastéréoisomères dont deux majoritaires (le *trans* est en proportion 80/20 dans les deux cas).

Schéma 39. Formation des bicyclolactones **A1o** et **A3p**

Comme nous pourrions le confirmer par la suite avec la synthèse racémique de la ramulosine, le *gem*-dialkyle permet de favoriser la cyclisation et il est nécessaire, dans notre cas, pour limiter la décomposition.

c. Autres variations

Nous avons voulu voir l'influence du groupement ester sur la réaction. Pour cela, le méthyle de l'ester du composé **A1a** a été remplacé par un groupement *tert*-butyle. Cependant, en présence du système $\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$, seule de la dégradation a été observée et nous n'avons donc pas insisté pour tester d'autres groupements esters.

Le β -cétoacide analogue au composé **A1a** a aussi été synthétisé puis testé en présence de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ et d' HOTf à 110 °C et à 50 °C mais, dans les deux cas, seule de la dégradation a été obtenue.

Dans le but d'obtenir des bicyclolactones avec des tailles de cycles différentes, un substrat contenant 3 carbones entre le β -cétoester et le fragment diénique a été synthétisé (Schéma 40). Dans un premier temps, **A1q** a été testé en présence du système $\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$ à 80 °C. Nous avons observé un mélange de produits d'hydroalkylation, de lactones et de produits de dégradation. En augmentant la température à 110 °C, une bicyclolactone a bien été obtenue, accompagnée de produits de dégradation mais la structure n'a pas pu être déterminée en raison de la complexité du spectre RMN. La présence de la bicyclolactone est toutefois attestée par la présence en RMN de signaux similaires aux bicyclolactones précédentes.

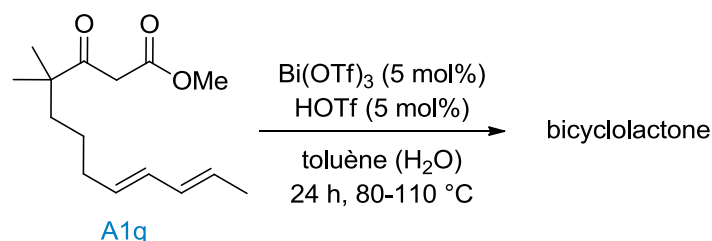


Schéma 40. Substrat avec 3 carbones entre le β -cétoester et le fragment diénique

3. Application de la méthodologie à la synthèse racémique de la ramulosine

Pour valoriser l'intérêt de notre méthode de formation de bicyclolactone, la réaction a été appliquée à la synthèse racémique d'un produit naturel : la ramulosine qui est un métabolite

provenant d'un champignon endophyte^{38,2a} et qui a fait l'objet de synthèses totales.³⁹ Elle a pu être synthétisée à partir de deux β -cétoesters différents mais comme ceux-ci ne possèdent pas de lien dialkyle, beaucoup de décomposition a été observée. En effet, que ce soit à partir du substrat **A1r** ou du substrat **A1s**, la lactone attendue **A3r** a été obtenue avec le système $\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$, pendant 24 h, à 110 °C mais les rendements sont faibles (36% à partir de **A1r** et 27% à partir de **A1s**). Cependant, le diastéréoisomère majoritaire est identique à la ramulosine désirée et nous avons pu la synthétiser en seulement trois étapes avec un rendement global de 22% (Schéma 41).

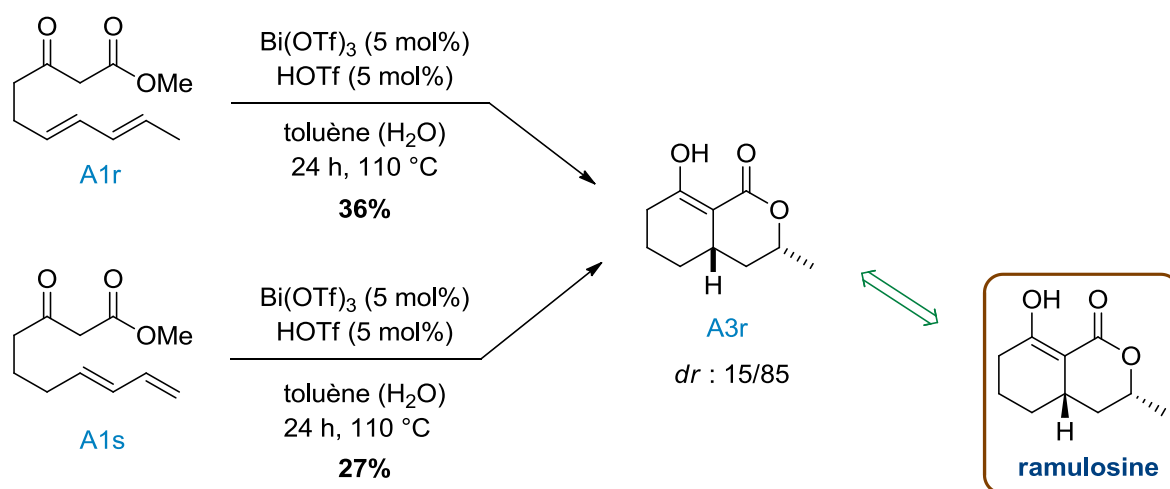


Schéma 41. Synthèse racémique de la ramulosine

4. Mécanisme de la réaction

Pour savoir si cette réaction tandem est concertée ou séquentielle, nous avons isolé le produit d'hydroalkylation **A2a** puis nous l'avons remis en réaction pendant 24 h, à 110 °C en présence du système $\text{Bi}(\text{OTf})_3/\text{HOTf}$. La lactone **A3a** a bien été formée ce qui indique que la réaction de carboalkoxylation passe par une première cyclisation 6-*endo*-trig.

Le mécanisme proposé implique donc une première étape dans laquelle les cations allyliques régioisomères **II** et **III** sont formés par addition de Bi^{3+} ou H^+ sur le fragment diénique

³⁸ M. Kumar, M. Qadri, P. R. Sharma, A. Kumar, S. S. Andotra, T. Kaur, K. Kapoor, V. K. Gupta, R. Kant, A. Hamid, S. Johri, S. C. Taneja, R. A. Vishwakarma, S. Riyaz-Ul-Hassan, B. A. Shah, *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, 194.

³⁹ Sélection d'exemples pour la synthèse totale de la ramulosine : (a) R. Cordova, B. B. Snider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 25, 2945 ; (b) K. M. Pietrusiewicz, I. Salamonczyk, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2837 ; (c) M. Asaoka, S. Sonoda, H. Takei, *Chem. Lett.* **1989**, 1847 ; (d) D. Enders, A. Kaiser, *Synthesis*, **1996**, 209 ; (e) A. G. Schultz, Y. -J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2071.

(Schéma 42). Dans le cas où $R = H$, le régioisomère **III** est le plus attendu en raison de la stabilisation du cation. Cela permet donc d'expliquer pourquoi à partir de deux substrats différents nous pouvons avoir accès à la même bicyclolactone (Schéma 41 par exemple). Le β -cétoester activé peut ensuite réaliser une addition nucléophile sur le diène activé pour donner l'intermédiaire **IV**. Celui-ci peut former le produit d'hydroalkylation **V** après régénération du catalyseur ou alors subir une attaque de l'ester pour former un intermédiaire oxonium **VI**. Deux voies mécanistiques sont alors envisagées et permettent de rationaliser le rôle de l'eau :

- voie (i) : qui implique une addition nucléophile de l'eau et permet, après prototropie, départ de méthanol et régénération du catalyseur, de former la bicyclolactone **VIII**.
- voie (ii) : qui implique une déalkylation promu par l'ion triflate pour donner la bicyclolactone **VIII** et du MeOTf. Celui-ci est ensuite décomposé en HOTf et méthanol en présence d'eau.

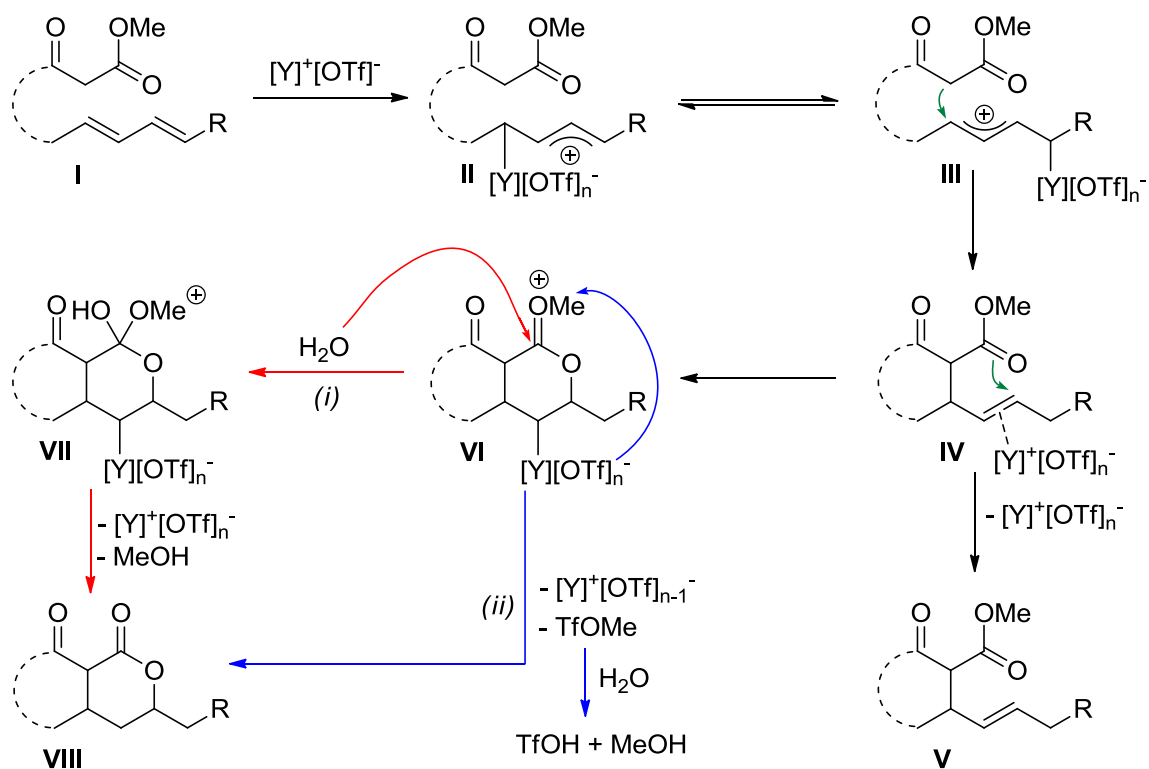


Schéma 42. Mécanisme proposé pour la réaction de carboalkoxylation

Pour distinguer ces deux voies mécanistiques, nous avons réalisé la réaction en présence de toluène hydraté avec $^{18}OH_2$ (Schéma 43). La présence de ^{18}O -**A3a** a pu être confirmée par spectrométrie de masse avec toutefois un faible taux d'incorporation de 10%. Nous avons pu

en conclure que la voie (ii) était la plus probable puisqu'elle ne fait pas intervenir l'eau directement.

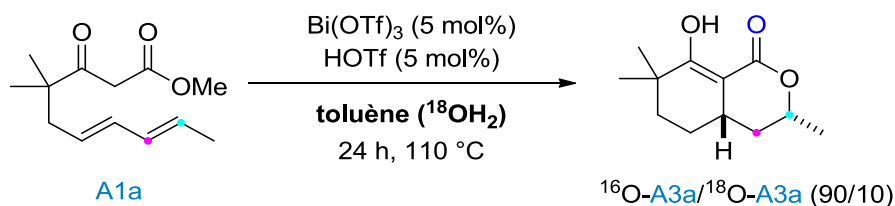


Schéma 43. Cyclisation de **A1a** réalisée dans le toluène hydraté avec $^{18}\text{OH}_2$

IV. CONCLUSION

A l'aide du caractère carbophile de Bi(OTf)_3 assisté par HOTf, diverses bicyclic lactones ont pu être synthétisées (Schéma 44).⁴⁰ Dans cette transformation, deux sites nucléophiles du fragment β -cétoester (C et O) et deux sites électrophiles non contigus du fragment diénique sont exploités pour réaliser une réaction inédite d'addition de β -cétoesters sur des diènes-1,3. Cette méthode permet d'avoir accès à des bicyclic lactones qui sont des motifs que l'on retrouve dans certains produits naturels comme la ramulosine qui a ainsi pu être synthétisée sous sa forme racémique.

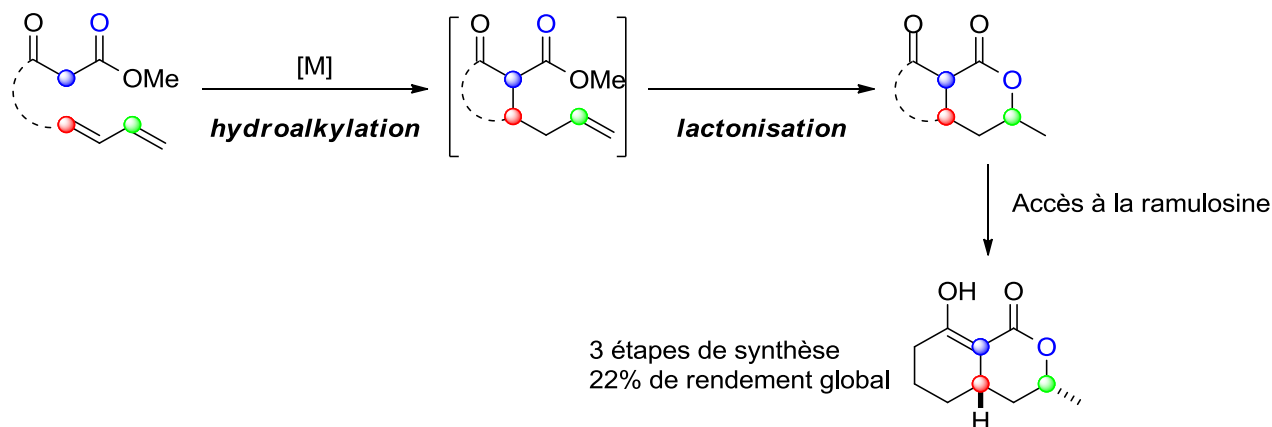


Schéma 44. Réaction tandem d'hydroalkylation/lactonisation sur des β -cétoesters 1,3-diénoïques

Ainsi, nous avons développé une méthode complémentaire à la réaction de cyclopropanation, catalysée par le palladium, rapportée par le groupe de Lambert (Schéma 45, Éq. 1)⁴¹ et à la

⁴⁰ M. Vayer, W. Fang, R. Guillot, S. Bezzenine-Lafollée, C. Bour, V. Gandon, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 584.

⁴¹ R. W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496.

1,2-aminoalkylation de diène-1,3 décrite par le groupe de Yang (Schéma 45, Éq. 2)⁴² et nous avons étendu le scope des diènes-1,3 de β -cétoesters.

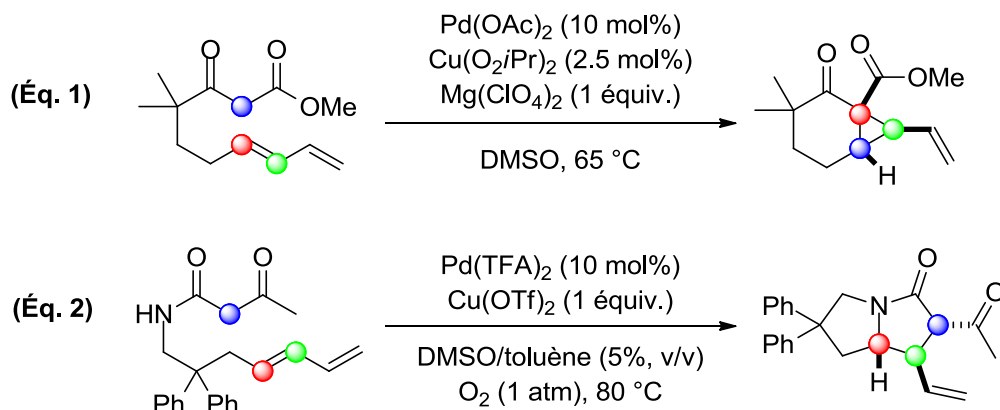


Schéma 45. Précédente réaction impliquant les diènes-1,3 de β -cétoesters ou de β -cétoamides

Après avoir développé une méthodologie pour accéder à diverses bicyclolactones, nous pouvons désormais considérer l'introduction d'hétéroatomes dans le lien du β -cétoester 1,3-diénique qui nous permettrait d'avoir accès à des composés bis-hétéroaromatiques. Nous aimerions aussi diriger nos efforts vers la formation de systèmes bicycliques 6/7 comme le composé **A6j**. Enfin, l'étude de systèmes plus conjugués, tels que des triènes par exemple, est aussi envisagé.

⁴² D. Xing, D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4370.

Chapitre 2 : Réactivité des 7-alcynylcycloheptatriènes

I. INTRODUCTION

Un acide de Lewis est une entité dont l'atome central possède une orbitale vacante (lacune électronique), le rendant capable d'accepter un doublet d'électrons et donc de créer une liaison covalente avec une base de Lewis. On peut classer les acides de Lewis en deux catégories : i) les **acides de Lewis durs** (faible rayon atomique de l'atome central, peu polarisable, degré d'oxydation élevé) qui se lient à des bases dures (fortement chargées, charge très localisée, peu polarisables), ii) les **acides de Lewis mous** (rayon atomique élevé de l'atome central, degré d'oxydation faible, polarisabilité élevée) qui se lient préférentiellement à des bases molles, hautement polarisables (principe "Hard and Soft Acids and Bases" (HSAB) énoncé par Pearson) (Tableau 13, Tableau 14).⁴³

Tableau 13. Caractéristiques des acides de Lewis durs et mous

Acide de Lewis dur	Acide de Lewis mou
Faible rayon atomique, peu polarisable	Rayon atomique élevé, polarisable
Degré d'oxydation élevé	Degré d'oxydation faible
Donne des liaisons à caractère ionique prononcé	Donne des liaisons à caractère covalent prononcé

Tableau 14. Quelques exemples d'ions centraux d'acides de Lewis selon la classification de Pearson

Acides de Lewis durs

H^+ , Ca^{2+} , Ti^{4+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} ...

Acides de Lewis intermédiaires

Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Rh^{3+} , Ir^{3+} , Ru^{3+} , Bi^{3+} ...

Acides de Lewis mous

Au^+ , Ag^+ , Cu^+ , Hg^{2+} , Pt^{2+} , Pt^{4+} , Pd^{2+} , Ga^{3+} ...

On peut affiner cette classification en ajoutant la notion d'**acides de Lewis σ** , qui vont préférentiellement activer un substrat en s'associant à un doublet non liant d'un atome électronégatif, et d'**acides de Lewis π** , qui vont préférentiellement activer un substrat par association à un nuage π (orbitale moléculaire HO de recouvrement des orbitales atomiques p

⁴³ T. -L. Ho, *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1977.

pures). En général, les acides de Lewis σ sont durs et les acides de Lewis π sont mous (Schéma 46).

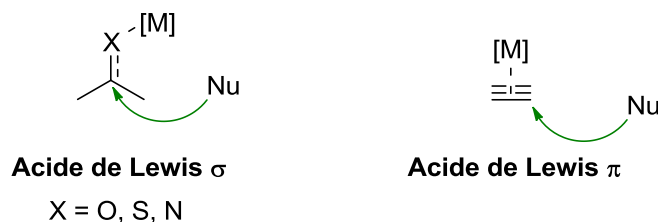


Schéma 46. Acidité de Lewis σ et π

Plus précisément, un acide de Lewis σ peut être défini comme une espèce capable d'activer des fonctions oxygénées (il est alors qualifié d'**oxophile**), azotées ou soufrées afin de catalyser des réactions d'addition nucléophile, de substitution, de cycloaddition, etc. Un acide de Lewis π peut quant à lui être défini comme une espèce capable d'activer des liaisons C-C multiples d'alcynes, d'alcènes ou d'allènes (il est alors qualifié de **carbophile**) par diminution de la densité électronique du système π , conférant alors un caractère électrophile au substrat.⁴⁴

Néanmoins, la frontière n'est pas très bien définie entre les catégories durs/mous, σ/π , oxophile/carbophile, car le caractère de l'acide de Lewis est intimement lié à celui de la base de Lewis. Un même acide de Lewis pourra révéler un caractère dur ou mou selon le substrat à activer, voire les deux à la fois.

Hormis cette relation acide/base qui rend la distinction parfois difficile, de nombreux paramètres intrinsèques à l'acide de Lewis peuvent également influencer sa réactivité. En effet, les propriétés de l'atome central peuvent varier en fonction de son degré d'oxydation, de la nature des contre-ions si l'espèce est chargée, ou encore de la nature des ligands.⁴⁵ L'exemple suivant illustre la divergence de réactivité observée en fonction du catalyseur. Ici deux composés différents sont isolés à partir d'un même substrat (Schéma 47),⁴⁶ par utilisation de deux catalyseurs à base d'or qui possèdent des propriétés acides de Lewis π différentes.

⁴⁴ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

⁴⁵ F. Jaroschik, A. Simonneau, G. Lemièrre, K. Cariou, N. Agenet, H. Amouri, C. Aubert, J. -P. Goddard, D. Lesage, M. Malacria, Y. Gimbert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ACS Catal.* **2016**, 6, 5146.

⁴⁶ (a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804 ; (b) G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11358.

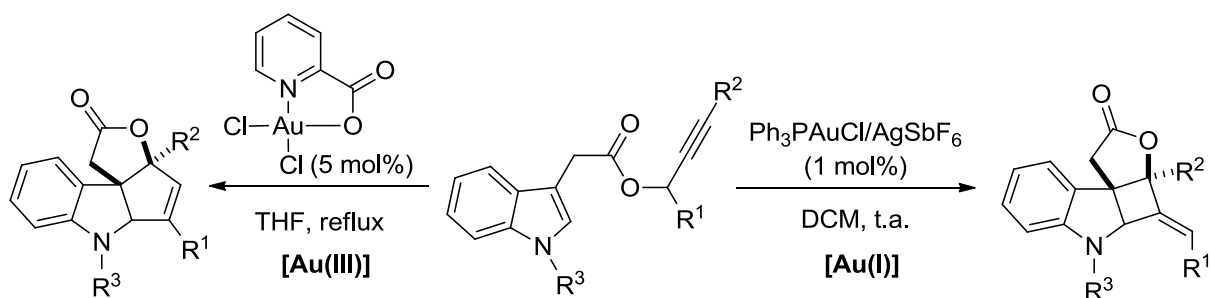


Schéma 47. Divergence de réactivité dans la cyclisation d'un composé indolique

Comme nous l'avons vu plus haut, une liaison π C-C peut être considérée comme une base de Lewis molle. C'est pourquoi dans le cas de substrats tels que les énynes-1, n , les acides de Lewis π les plus mous sont très efficaces (Schéma 48). L'activation passe en général par la complexation de la fonction alcyne, suivie de l'addition nucléophile de la fonction alcène. L'intermédiaire obtenu est un carbocation non classique qui sera défini dans la deuxième partie. Les complexes de métaux tardifs mous comme le platine ou l'or sont très adaptés pour ce type d'activation car ils permettent d'une part une bonne adéquation énergétique entre l'orbitale BV de l'alcyne complexé et la HO de l'alcène (alcynophilie cinétique), et d'autre part ils sont capables de stabiliser les carbocations non classiques en participant à sa délocalisation. Celle-ci confère un caractère carbénique à l'intermédiaire. Cependant, si le substrat peut facilement conduire à un carbocation classique stabilisé comme dans le cas des hydroarylations d'allènes, des acides de Lewis π plus durs ou même des acides de Brønsted peuvent alors activer la liaison π C-C. L'acide de Lewis agira alors comme un « gros proton » plutôt qu'un précurseur de carbène.

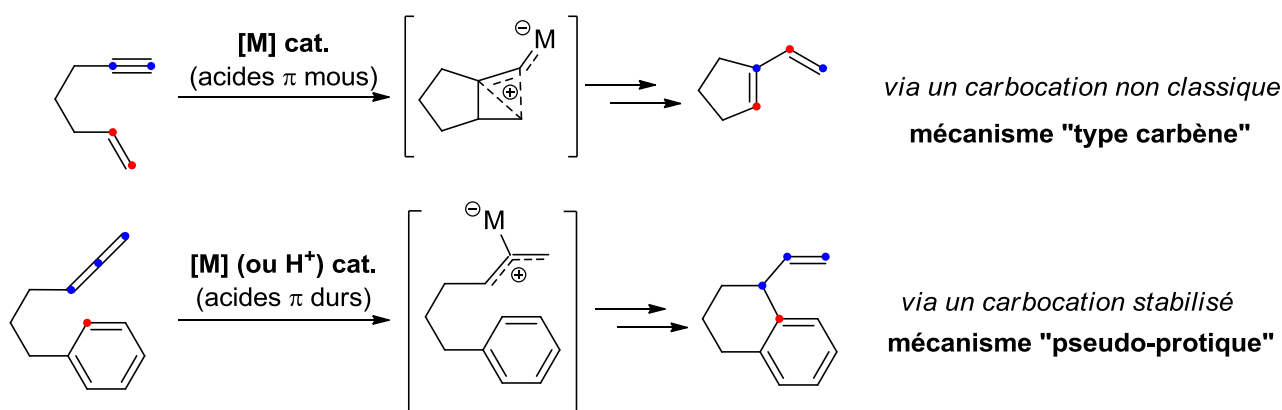


Schéma 48. Réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 et d'hydroarylation d'allènes

Le choix d'un catalyseur adapté à l'une ou l'autre des réactions ci-dessus peut a priori se faire sur la base de lignes directrices simples. On peut se dire par exemple que l'utilisation de ligands faiblement π -accepteurs favorisera la rétro-donation du métal vers le carbocation et encouragera donc la voie « carbène ». Cependant, ces lignes directrices souffrent de nombreuses exceptions liées à la complexité mentionnée ci-dessus d'anticiper la corrélation entre l'acide et la base de Lewis.

Nous avons voulu mettre au point un système expérimental simple capable de révéler le degré de « mollesse » d'un acide de Lewis π et prédire ainsi son caractère générateur de carbènes ou de carbocations. Nous avons imaginé que les 7-alcynylcycloheptatriènes arylés pourraient être des substrats de choix, puisqu'ils permettraient de combiner la chimie des cycloisomérisations d'énynes à celle des hydroarylations d'allènes (Schéma 49). En effet, le motif 7-alcynylcycloheptatriène est a priori isomérisable en phényllallène.

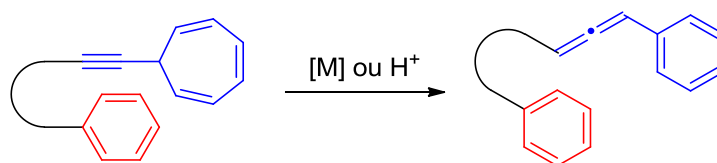


Schéma 49. 7-Alcynylcycloheptatriène arylé et sa forme isomérisée en phényllallène

Après une introduction sur la stabilité des carbocations, nous décrirons les méthodes de cycloisomérisation d'énynes-1,6 et d'hydroarylation d'allènes et d'alcènes catalysées par les acides de Lewis. Ensuite, nous présenterons nos résultats sur l'utilisation de différents acides de Lewis pour la transformation de 7-alcynylcycloheptatriènes arylés.

II. BIBLIOGRAPHIE

1. Activation carbophile en présence d'un acide de Lewis π

a. Les carbocations non classiques

i. Définition

Un carbocation est une espèce de basse valence et dont le carbone central est déficient en électrons. Il possède une orbitale p vacante et il est plan, ce qui correspond à une hybridation sp^2 de son carbone central (Schéma 50).

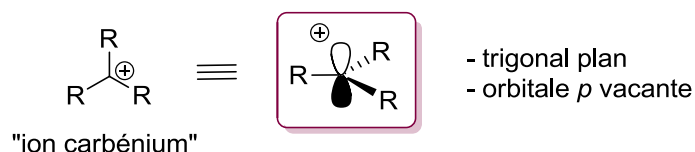


Schéma 50. Représentation d'un ion carbénium

Les carbocations peuvent être stabilisés par assistance d'un hétéroatome (résonance d'un doublet libre, assistance anchimérique), par résonance d'un système π (stabilisation allylique, homoconjugaison) ou par participation d'une liaison σ (hyperconjugaison, interaction non classique). En fonction de l'implication des atomes voisins dans la stabilisation du carbocation ainsi que de son degré de substitution, il est possible de les classer tel qu'au Schéma 51.⁴⁷

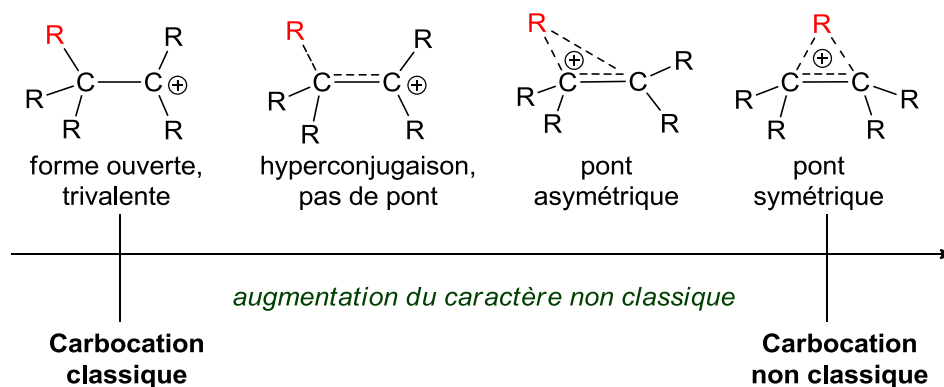


Schéma 51. Caractère classique ou non classique des carbocations

Ainsi, un carbocation non classique est une espèce à 3 centres et à 2 électrons délocalisés et ne peut pas être représenté par une structure de Lewis. Le cation contient alors au moins un carbone lié à deux centres déficients en électrons et possède une coordinance plus élevée

⁴⁷ G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1393. (conférence du prix Nobel 1995)

qu'usuellement (pentacoordiné pour le carbone dans la plupart des cas, voir exemples ci-après).

ii. Exemples de carbocations non classiques

L'exemple qui a été le plus étudié est celui du cation 2-norbornyle. Il a été montré qu'après ionisation formelle du 2-norbornane, la charge positive n'était pas localisée sur un seul atome de carbone. En effet, la participation d'une liaison σ C-C correctement orientée permet de former un ion ponté (Schéma 52). L'existence de ce carbocation non classique a été confirmée récemment grâce à l'obtention des clichés par diffraction des rayons X qui ont montré que ce cation adopte bien une géométrie non classique.⁴⁸ Ces cristaux ont été obtenus en faisant réagir, à très basse température (40 K soit environ - 233 °C), le bromure de norbornyle avec du tribromure d'aluminium dans le dibromométhane pour conduire à un sel de formule $[\text{C}_7\text{H}_{11}]^+[\text{Al}_2\text{Br}_7]^- \cdot \text{CH}_2\text{Br}_2$.

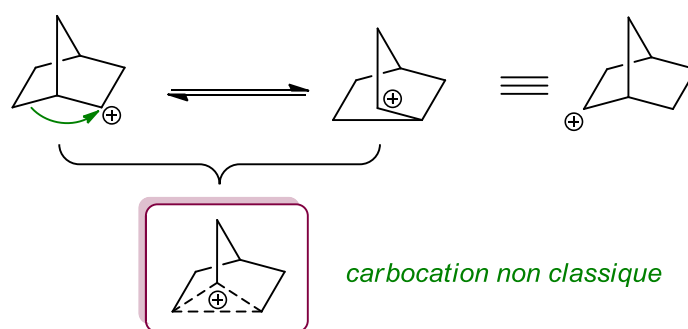


Schéma 52. Représentation du cation 2-norbornyle

D'autres carbocations non classiques ont été étudiés par Surya, Prakash et Olah.⁴⁹ On peut citer, entre autres l'ion méthonium, le cation cyclopropylcarbinyle, le cation 7-norbornényle, ou encore l'ion phénonium (Schéma 53).

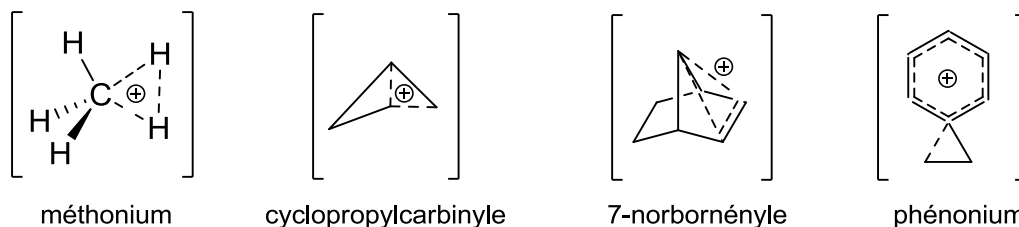


Schéma 53. Exemples de carbocations non classiques

⁴⁸ F. Scholz, D. Himmel, F. W. Heinemann, P. V. R. Schleyer, K. Meyer, I. Krossing, *Science* **2013**, 341, 62.

⁴⁹ G. A. Olah, V. Prakash Reddy, G. K. Surya Prakash, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 69.

iii. Carbocations non classiques stabilisés par un métal

Comme mentionné précédemment, les éléments tels que l'or et le platine sont de bons candidats pour l'activation de liaisons π C-C.⁵⁰ Cette propriété découle en partie des effets relativistes. En effet, lorsque les éléments sont relativement lourds ($Z > 70$), la vitesse des électrons de valence par rapport à la célérité de la lumière ne peut plus être négligée. Cela entraîne notamment une contraction stabilisante des sous-couches s et p , d'où une électronégativité très élevée et un rayon atomique très faible. Les effets de cette particularité sur la réactivité des complexes d'or, pris comme exemple ici mais il en est de même avec d'autres métaux de transition tardifs, ont été étudiés théoriquement par Pyykkö.⁵¹ L'énergie de l'orbitale $6s$, qui est la plus basse vacante (BV), est fortement abaissée, ce qui augmente alors le pouvoir électrophile de l'or et lui permet d'activer des fonctions insaturées nucléophiles (alcènes, allènes et alcynes). De plus, l'orbitale $5d$, qui est la plus haute occupée (HO), est déstabilisée énergétiquement ce qui facilite le recouvrement de cette orbitale avec l'orbitale p_x du ligand pour conduire à une liaison π par rétro-donation d'électrons du métal vers le ligand (Schéma 54).

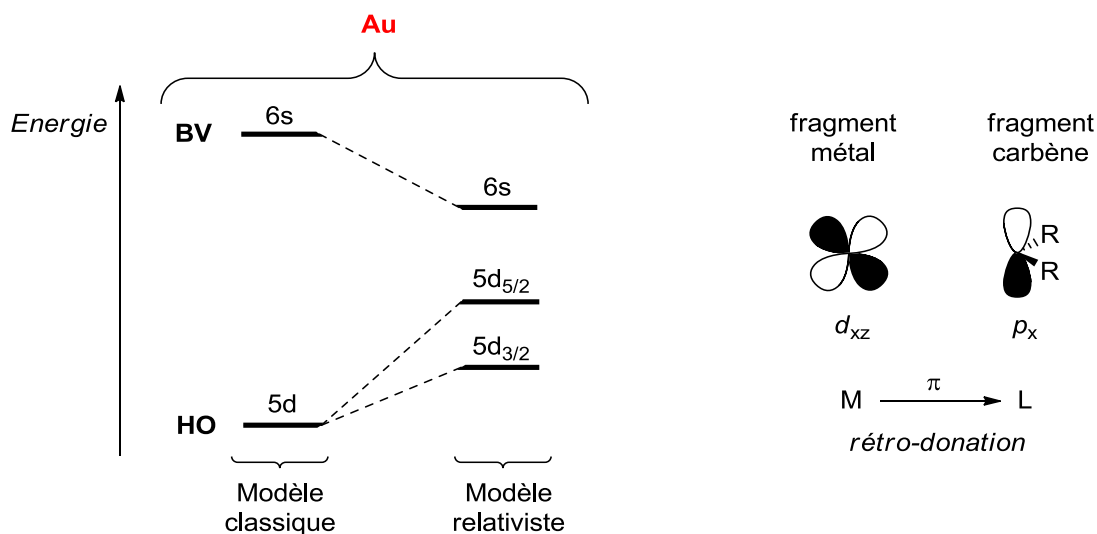


Schéma 54. Conséquence des effets relativistes sur la HO et la BV de l'or et phénomène de rétro-donation

Regardons maintenant l'influence des propriétés relativistes de l'or sur l'activation d'insaturations et l'addition d'un nucléophile externe. Tout d'abord, le métal se complexe à l'insaturation (l'alcyne dans notre cas) ce qui engendre une déplétion importante d'électrons

⁵⁰ (a) A Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 614 ; (b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395.

⁵¹ (a) J. -P. Desclaux, P. Pyykkö, *Chem. Phys. Lett.*, **1976**, 39, 300 ; (b) P. Pyykkö, J.-P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 276.

et favorise ainsi l'addition d'un nucléophile. L'approche de ce nucléophile en *anti* entraîne alors le glissement ("slippage") du métal le long de la triple liaison ce qui exacerbe l'électrophilie de l'insaturation et permet la formation d'une liaison entre le nucléophile et le complexe. L'intermédiaire formé peut alors être vu comme une espèce vinyl-métal ou comme une espèce carbénique^{50b,52} en raison de la rétro-donation importante du métal vers le ligand. (Schéma 55).

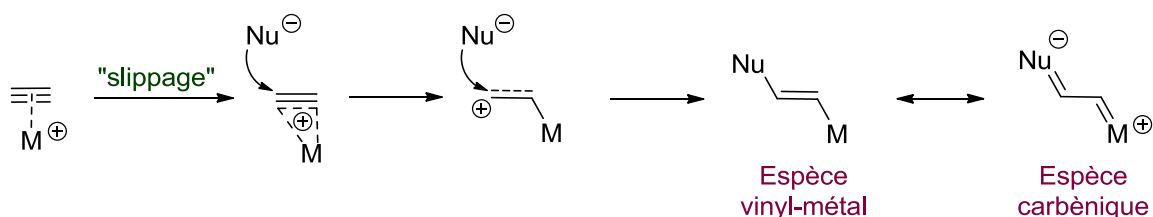


Schéma 55. Activation d'un alcyne et addition d'un nucléophile

Dans le cas où le nucléophile est une oléfine, l'intermédiaire évolue alors vers la formation de différentes espèces dégénérées qui sont considérées comme des carbocations non classiques (Schéma 56).

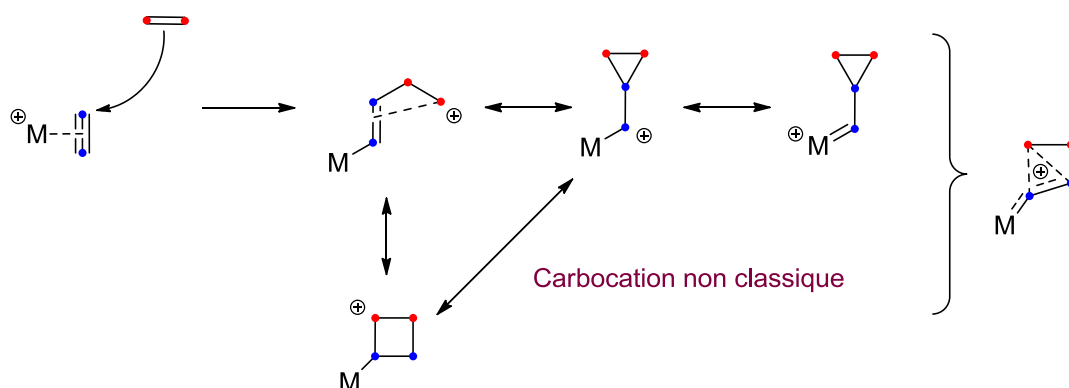


Schéma 56. Addition d'un alcène sur un alcyne activé par un complexe alcynophile

Le nombre de formes dégénérées augmente encore dans le cas des composés polyinsaturés ce qui explique la grande diversité structurale des produits formés lors de ces transformations.

⁵² Y. Wang, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7332.

2. Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 sont parmi les réactions qui illustrent le mieux la diversité moléculaire que peuvent conférer les acides de Lewis π .⁵³ Ces transformations sont très utiles en synthèse organique puisqu'elles permettent d'avoir accès à des architectures moléculaires complexes à partir de réactifs simples d'accès.

Les métaux étudiés se limiteront à l'or, le platine, le mercure, le gallium, l'indium, l'argent et le cuivre. Des cycloisomérisations sont également possibles grâce aux propriétés redox de métaux de transition tels que Pd, Ru, Co, Rh, Ir Notre discussion est focalisée sur les acides de Lewis, c'est-à-dire à des mécanismes isohypsiques au cours duquel le degré d'oxydation formel du métal reste inchangé.

a. Cas des complexes d'or et de platine

Comme expliqué précédemment, les complexes d'or (I ou III) et de platine (II ou IV) sont de très bons catalyseurs pour les cycloisomérisations d'énynes-1,6 et ces réactions ont été largement étudiées dans le cas de l'or et du platine.^{44,54}

i. Les complexes d'or(I)

Au vu des propriétés particulières de l'or et de sa capacité à former des carbocations non classiques, différents squelettes carbonés peuvent être obtenus lors des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. Pour expliquer la formation de ces divers produits, de nombreuses études mécanistiques ont été réalisées expérimentalement ou par calculs DFT,⁵⁵ permettant d'élaborer un mécanisme général (Schéma 57).

Tout d'abord, le métal se lie à l'alcyne pour former le complexe η^2 -alcyne **A**. Une addition nucléophile de l'alcène par une cyclisation de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig entraîne ensuite la formation des cyclopropyl-carbènes d'or **B** ou **C**. Cette représentation cyclopropyl-carbène est

⁵³ (a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *104*, 1317 ; (b) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.- G. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

⁵⁴ (a) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028 ; (b) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.

⁵⁵ (a) A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305 ; (b) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863 ; (c) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215 ; (d) L. Añorbe, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4938 ; (e) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328 ; (f) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146 (g) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677 ; Corrigendum: *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5096.

une des formes limites du carbocation non classique (voir Schéma 56). Elle présente l'avantage de bien rendre compte de la réactivité observée. En l'absence d'autres nucléophiles, divers réarrangements de squelette sont alors possibles. Le composé **D** est obtenu formellement par ouverture de **B** et migration 1,3 du carbone terminal de l'alcène (simple clivage), alors que le composé **F** est obtenu formellement par clivage intramoléculaire de l'alcène et de l'alcyne (double clivage). D'autre part, le produit de cyclisation 6-*endo*-dig **C** peut subir une extension de cycle pour former **I**, qui permet d'accéder à **J** après isomérisation de la double liaison. Le composé **H** est quant à lui obtenu par protodéauration.

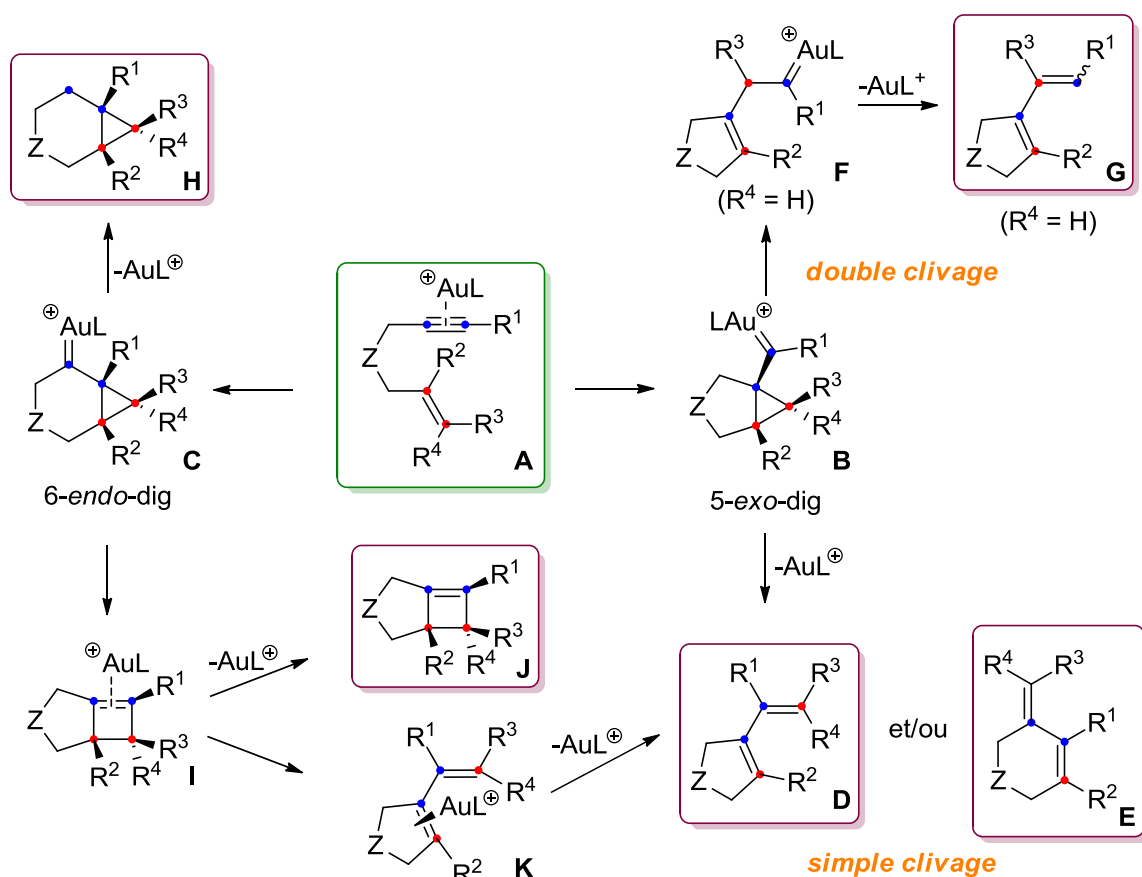


Schéma 57. Mécanisme général pour les cycloisomérisations d'ényne-1,6

Le chemin réactionnel suivi par l'ényne peut être influencé par les différents substituents, les conditions réactionnelles, ainsi que par la nature du catalyseur. Lorsque l'alcyne est terminal et que le lien entre l'alcyne et l'alcène est carboné, la formation du cycle à cinq chaînons est favorisée. En effet, le groupe d'Echavarren a décrit la formation exclusive de cycles à

cinq chaînons, résultant d'une cyclisation 5-*exo*-dig et d'un simple réarrangement, à partir d'énynes-1,6 terminaux présentant un groupement *gem*-diester ou -disulfone dans le lien.⁵⁶ La réaction de cycloisomérisation est catalysée par [(Ph₃P)Au][BF₄], généré *in situ* à partir de (Ph₃P)AuCl et AgBF₄, et conduit au diène-1,3 avec de très bons rendements dans les deux cas (Schéma 58).

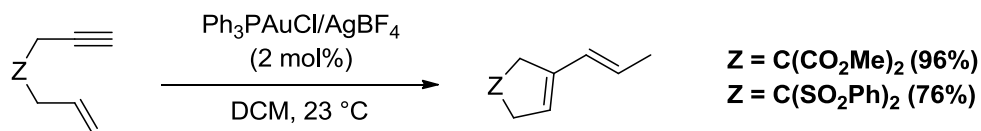


Schéma 58. Réarrangement d'énynes-1,6 par cyclisation 5-*exo*-dig et simple clivage

Lorsque le lien est un éther ou un sulfonamide, une cyclisation 6-*endo*-dig est observée et permet la formation de diènes-1,3 à six chaînons (Schéma 59).⁵⁶

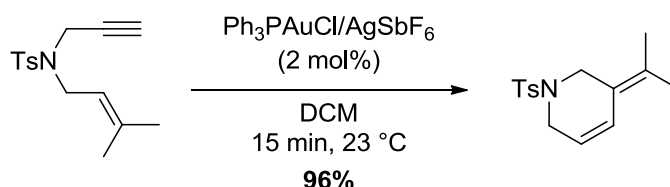


Schéma 59. Réarrangement d'énynes 1,6 par cyclisation 6-*endo*-dig et simple clivage

Il est aussi possible d'accéder à des dérivés oxa- et azabicyclo[4.1.0]heptènes par cycloisomérisation d'énynes.^{55g} Dans le cas du lien sulfonamide, [(Ph₃P)Au][SbF₆] (généré *in situ*) est utilisé comme catalyseur pour conduire majoritairement au produit bicyclique souhaité, toutefois en mélange avec le produit de cyclisation 6-*endo*-dig (Schéma 60, Éq. 1). Avec le lien éther, le produit bicyclique est obtenu exclusivement en utilisant un autre complexe d'or cationique possédant une phosphine plus riche en électrons (Schéma 60, Éq. 2).

⁵⁶ C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402.

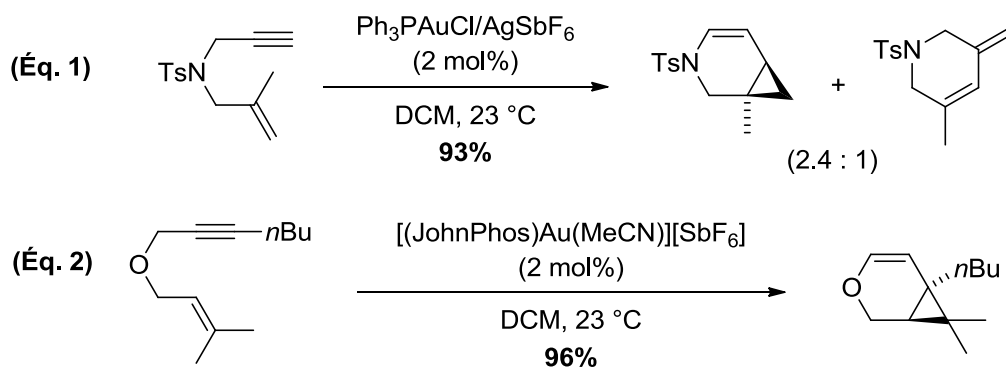


Schéma 60. Synthèse d'oxa- et d'azabicyclo[4.1.0]heptènes par cycloisomérisation d'énynes-1,6

Les énynes-1,6 possédant un lien ester ou amide conduisent quant à eux exclusivement aux cyclobutènes correspondants, en présence d'un complexe phosphine-or cationique (Schéma 61).⁵⁷ Ces cyclobutènes résultent d'une cyclisation 6-*endo*-dig, favorisée par la substitution en position terminale de l'alcyne et la présence du lien ester ou amide, suivi d'une contraction de cycle et d'une isomérisation de la double liaison.

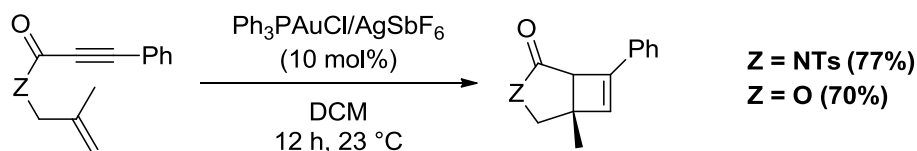


Schéma 61. Formation de cyclobutènes en présence d'or(I)

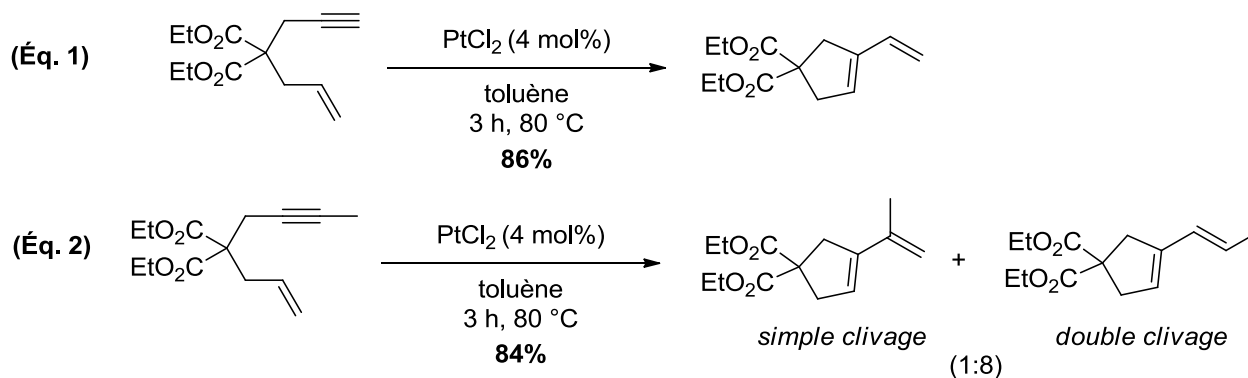
ii. Les sels de platine(II) et de platine(IV)

Après les travaux pionniers de Trost en 1993 à l'aide du complexe $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pt}(\text{OAc})_2$,⁵⁸ l'équipe de Murai à montrer que PtCl_2 pouvait catalyser efficacement des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,*n*.⁵⁹ L'ényn-1,6, dont l'alcyne n'est pas substitué, est traité avec 4 mol% de PtCl_2 , dans le toluène à 80 °C pour conduire à un unique produit de réarrangement avec un excellent rendement de 86% (Schéma 62, Éq. 1). Cependant, lorsque l'alcyne porte un méthyle, un mélange d'isomères est obtenu (Schéma 62, Éq. 2). Dans ce cas, le produit de simple clivage s'avère être le produit minoritaire. Deux voies mécanistiques différentes peuvent donc expliquer la régiosélectivité des produits obtenus et ces mécanismes sont identiques à ceux proposés pour les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysées par des complexes d'or (voir le Schéma 57).

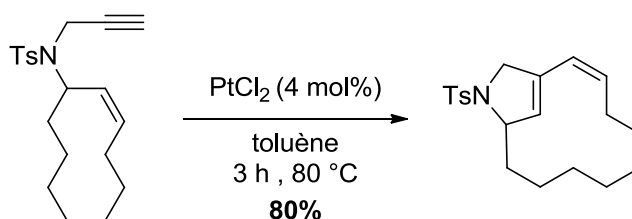
⁵⁷ Y. T. Lee, Y. K. Kang, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7922.

⁵⁸ B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824.

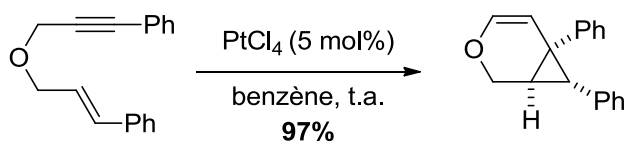
⁵⁹ N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *Organometallics* **1996**, 15, 901.

Schéma 62. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par PtCl_2

Les cycloisomérisations ont aussi été utilisées pour la synthèse de macrocycles. En effet, Fürstner a synthétisé un cycle à douze chaînons avec un rendement 80% (Schéma 63).⁶⁰ La réaction est tolérante puisque des macrocycles contenant des liens carbonés, oxygénés et azotés peuvent être synthétisés avec d'excellents rendements.

Schéma 63. Formation de macrocycles catalysée par PtCl_2

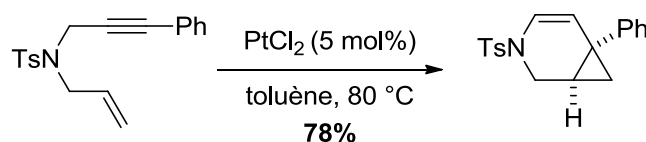
En 1995, le groupe de Blum a rapporté la synthèse d'oxabicyclo[4.1.0]heptènes par réaction entre un allyléther propargylique et 5 mol% de PtCl_4 .⁶¹ La réaction est totalement diastérosélective car elle passe par un intermédiaire analogue à **C** (Schéma 57) et le produit est obtenu avec un excellent rendement (Schéma 64).

Schéma 64. Formation d'oxabicyclo[4.1.0]heptène catalysée par PtCl_4

Fürstner a ensuite étendue cette réaction à des énynes-1,6 contenant un lien sulfonamide et substitués en position terminale de l'alcyne.⁶⁰ Comme précédemment avec le lien éther, le traitement de ces substrats par du PtCl_2 à 80 °C conduisent aux azabicyclo[4.1.0]heptènes avec de bons rendements (Schéma 65).

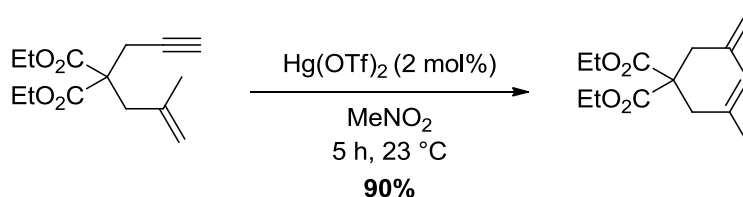
⁶⁰ A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785.

⁶¹ J. Blum, H. Beer-Krafts, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5567.

Schéma 65. Formation d'azabicyclo[4.1.0]heptène catalysée par PtCl_2

b. Les sels de mercure(II)

Le mercure est l'un des éléments dont les effets relativistes sont les plus marqués.^{50a} Ses dérivés sont donc attendus comme de très bons acides de Lewis π . Très peu d'exemples ont cependant été rapportés dans la littérature pour les cycloisomérisations d'énynes impliquant des quantités catalytiques de mercure. Dans le cas des énynes-1,6, un seul cas a été décrit par le groupe d'Echavarren.^{55g} Du triflate de mercure a été utilisé, ce qui a conduit au diène correspondant par une cyclisation 6-*endo*-dig (Schéma 66, Éq. 1). Dans ce cas, la réaction ne passe pas par un cyclopropyl-carbène, mais plutôt par un simple carbocation tertiaire au niveau du carbone méthylé.

Schéma 66. Réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par $\text{Hg}(\text{OTf})_2$

c. Cas des sels de gallium et d'indium

GaCl_3 et InCl_3 sont généralement plutôt considérés comme des acides de Lewis durs, à l'instar de AlCl_3 , TiCl_4 ou encore FeCl_3 , car ils sont capables de promouvoir des réactions de Friedel-Crafts ou des additions nucléophiles sur des dérivés carbonyles.⁶² Ils sont néanmoins également capables d'activer des insaturations carbonées et donc de présenter un caractère d'acide de Lewis mou. Cependant, bien que la structure des produits obtenus soit identique à celle observée dans le cas de l'or et du platine, le mécanisme est différent. En effet, les orbitales d du gallium et de l'indium, qui sont des éléments du groupe principal, étant des orbitales de cœur, la rétro-donation est impossible, ce qui exclut une réactivité propre aux cyclopropyl-carbènes. Dans ce continuum, on se rapprochera plutôt dans ce cas d'une chimie de carbocations.

⁶² M. K. Gupta, T. P. O'Sullivan, *RSC Adv.* **2013**, 3, 25498.

i. Les sels de gallium(III)

La première réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par un complexe de gallium(III) a été rapportée en 2002 par le groupe de Chatani.⁶³ Des énynes ont été traités par 10 mol% de GaCl₃ dans le toluène pendant 1 h à 0 °C, pour former des diènes conjugués avec un très bon rendement (Schéma 67).

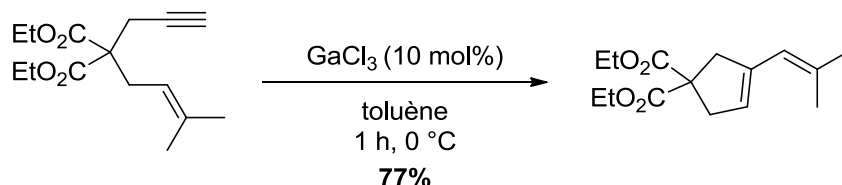


Schéma 67. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par GaCl₃

Le mécanisme proposé pour cette réaction implique dans un premier temps l'addition de GaCl₃ sur la triple liaison de l'ényne pour conduire au carbocation vinylique **I**. L'addition nucléophile de l'alcène puis l'addition du carbone nucléophile du fragment vinyl gallate sur le carbocation tertiaire mène alors au cation cyclobutane **III** qui, après élimination de GaCl₃ et rétro électrocyclisation 4π du cyclobutène **IV**, donne le vinylcyclopentène isolé (Schéma 68). Comme mentionné précédemment, le composé de réarrangement est obtenu sans passer par un carbène, ce qui n'empêche pas la formation initiale d'un carbocation non classique. Selon les auteurs, les complexes **I**, **II** et **III** peuvent en effet être vus comme des formes limites d'un seul et même carbocation non classique.

⁶³ N. Chatani, H. Inoue, T. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10294.

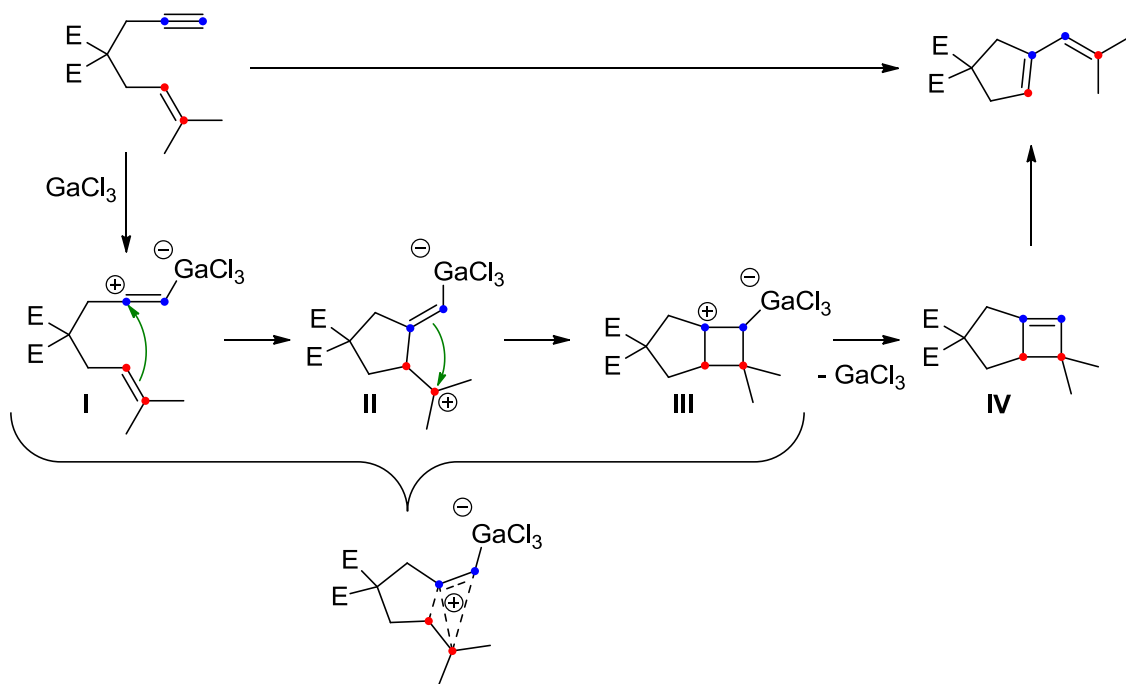
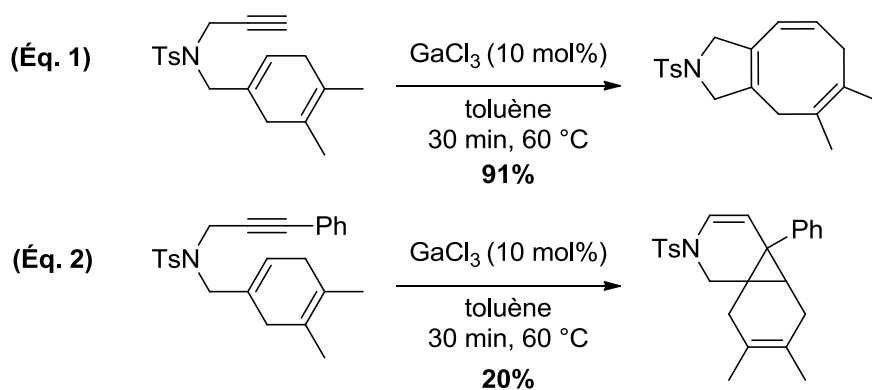


Schéma 68. Mécanisme de formation du vinylcyclopentène

Cette méthodologie a ensuite été utilisée par le groupe de Chung pour synthétiser des composés polycycliques à partir de diénynes-1,6.⁶⁴ Un composé bicyclique peut être obtenu, avec un excellent rendement, par réaction avec un ényne possédant un alcyne terminal (Schéma 69, Éq 1). Néanmoins, bien que le rendement soit faible, un alcyne substitué conduit dans ce cas à un composé tricyclique original contenant un motif cyclopropane (Schéma 69, Éq. 2). La diastéréosélectivité de cette dernière réaction n'est pas commentée par les auteurs.

Schéma 69. Formation de composés polycycliques catalysés par GaCl_3

Cette méthodologie a aussi été utilisée, par le groupe de Sarpong, comme étape dans la synthèse totale du ($\pm$)-salviaspéranol⁶⁵ ou encore de l'hétidine.⁶⁶

⁶⁴ S.M. Kim, S. I. Lee, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5425.

⁶⁵ E. M. Simmons, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2883.

ii. Les sels d'indium(III)

En 2006, Miyanohanan et Chatani ont présenté le premier exemple de cycloisomérisation d'énynes catalysées par un sel d'indium(III).⁶⁷ Dans des conditions similaires à celles de GaCl_3 , le vinyccyclopentène, bien que très majoritaire, est obtenu en mélange avec le produit issu d'une cyclisation 6-*endo*-dig (Schéma 70). Le mécanisme supposé serait identique à celui présenté pour le gallium.

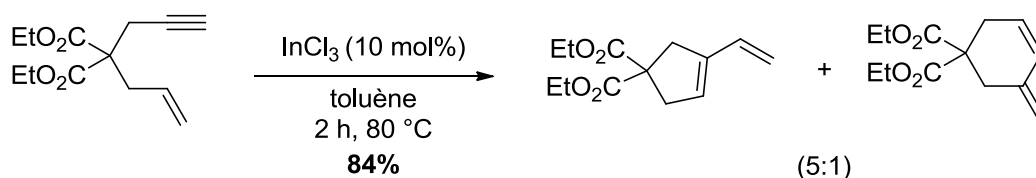


Schéma 70. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 ayant un alcyne terminal catalysée par InCl_3

Cependant, lorsque l'alcyne est substitué par un groupement alkyle, un allylcyclopentène est obtenu (Schéma 71). La formation de ce diène non conjugué suggère un mécanisme différent de celui proposé précédemment. Le groupe de Yu a mené des études théoriques afin de rendre compte de la formation de ces diènes non conjugués, mais celles-ci ont systématiquement prédit la formation de diènes conjugués lorsque qu' InCl_3 était utilisé comme espèce active. Face à cette incohérence, le groupe de Yu a suggéré qu' InCl_3 pouvait former un ion InCl_2^+ *in situ* et que celui-ci serait l'espèce catalytiquement active.⁶⁸

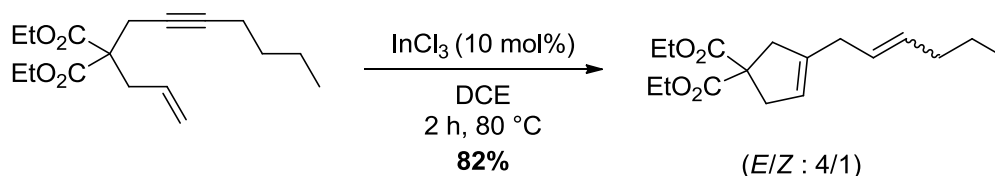


Schéma 71. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 avec un alcyne disubstitué catalysée par InCl_3

Néanmoins, des études expérimentales plus poussées ainsi que des calculs DFT prenant en compte le lien *gem*-diester, ignoré par le groupe de Yu par simplification, ont permis à notre équipe d'établir un mécanisme où InCl_3 est bien l'espèce active (Schéma 72).⁶⁹ La présence du lien *gem*-diester sur le composé de départ est en effet cruciale au point de contrôler la régiosélectivité. Tout d'abord, le sel d'indium se lie à l'alcyne, ce qui déclenche une cyclisation 5-*exo*-dig pour conduire à l'intermédiaire vinyccyclopropane **B**. Une interaction

⁶⁶ A. M. Hamlin, F. de Jesus Cortez, D. Lapointe, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4854.

⁶⁷ Y. Miyanohana, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2155.

⁶⁸ (a) L. -G. Zhuo, J. -J. Zhang, Z. -X. Yu, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8527 ; (b) L. -G. Zhuo, J. -J. Zhang, Z. -X. Yu, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3809.

⁶⁹ B. Michelet, G. Thiery, C. Bour, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10925.

entre un des atomes d'oxygène du carbonyle et le proton **Hb** permet d'assister le transfert-1,2 de ce proton pour conduire, après décooordination du sel d'indium, à l'allylcyclopentène observé.

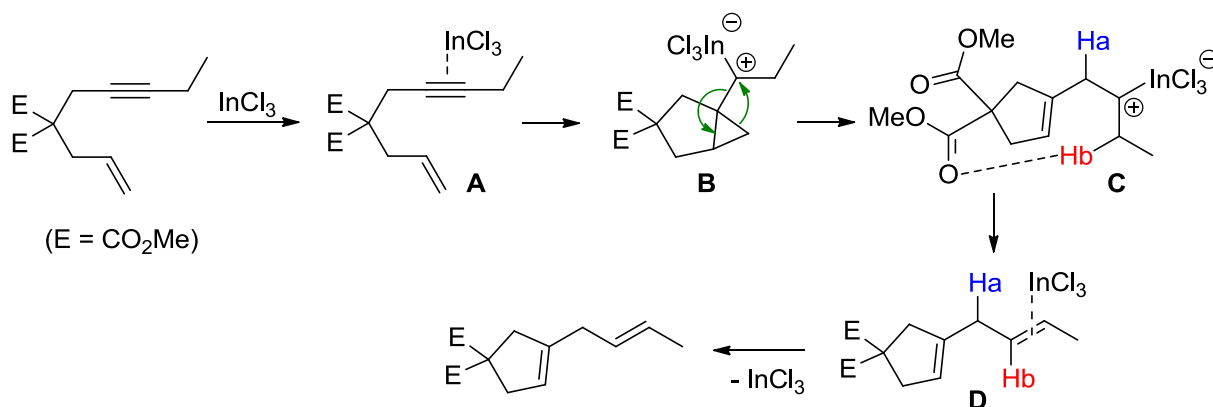


Schéma 72. Mécanisme proposé pour la formation de l'allylcyclopentène

d. Cas des sels d'argent

Bien que l'argent soit très alcynophile,⁷⁰ un nombre limité d'exemples a été rapporté concernant les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. En effet, l'argent est un métal qui, dans le cas des alcynes terminaux, conduit à la formation d'acétylures d'argent et donc ne favorise pas les réactions de cycloisomérisation. Malgré cela, certaines cycloisomérisations d'énynes-1,6 ont aussi rapportés.^{53b} Par exemple, en 2012, le groupe de Shin a décrit la formation de diènes-1,4 à partir d'énynes-1,6 possédant un lien amide.⁷¹ La formation de tels composés résulte d'une cyclisation 5-exo-dig et n'est possible qu'en présence de la fonction amide.

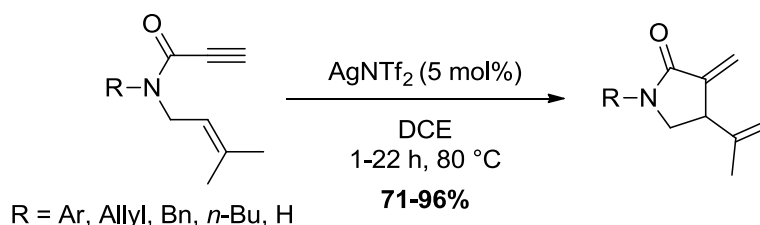


Schéma 73. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 possédant un lien amide

⁷⁰ G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8124.

⁷¹ J. Koo, H. -S. Park, S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 834.

Après avoir exposé des exemples de cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysés par des acides de Lewis, nous allons nous intéresser aux réactions d'hydroarylation intramoléculaires d'allènes et d'alcènes.

3. Réactions d'hydroarylation d'allènes et d'alcènes

L'hydroarylation peut être définie comme l'addition d'un groupement aryle et d'un atome d'hydrogène sur une insaturation (un allène ou un alcène dans notre cas). Elle peut aussi être vue comme l'insertion d'un allène ou d'un alcène dans une liaison Ar-H. C'est une réaction qui est économe en atomes par comparaison, par exemple, aux réactions de couplage qui nécessitent la pré-fonctionnalisation du substrat aromatique (aromatiques halogénés, triflates, boranes, etc).⁷²

Dans cette partie, nous nous limiterons aux réactions d'hydroarylation intramoléculaires d'allènes et d'alcènes.

a. Cas des complexes d'or et de platine

i. Les complexes d'or

La première réaction d'hydroarylation intramoléculaire d'allènes catalysée par un complexe d'or(I) a été rapportée par le groupe de Nelson en 2006.⁷³ Le pyrrole a été utilisé en tant que nucléophile et un hétérocycle énantioenrichi a été obtenu avec un excellent rendement de 92% à partir d'un allène chiral (Schéma 74). Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale du (-)-rhazinilam et plus récemment par le groupe de Toste dans la synthèse totale de la flindérole B et C.⁷⁴

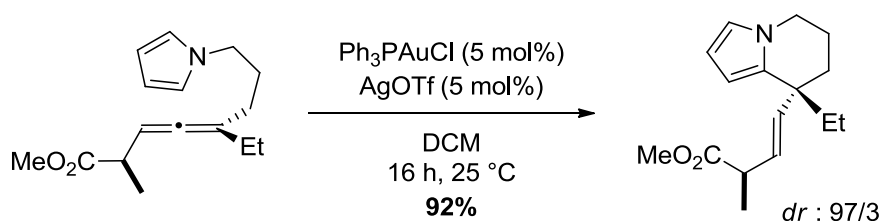


Schéma 74. Réaction d'hydroarylation d'un allène à l'aide d'un pyrrole

⁷² T. de Haro, C. Nevado, *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**, 5, 1621.

⁷³ Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10352.

⁷⁴ R. M. Zeldin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1706.

La même année, le groupe de Widenhoefer a étudié la réactivité de divers allénylindoles en présence de (JohnPhos)AuCl, activé par un sel d'argent.⁷⁵ Des composés polycycliques ont été obtenus avec de très bons rendements pour les allénylindoles possédant des groupements électro-donneurs ou -attracteurs sur l'indole (Schéma 75). De plus, la réaction est tolérante des substituants sur le carbone interne ou sur les carbones terminaux de l'allène.

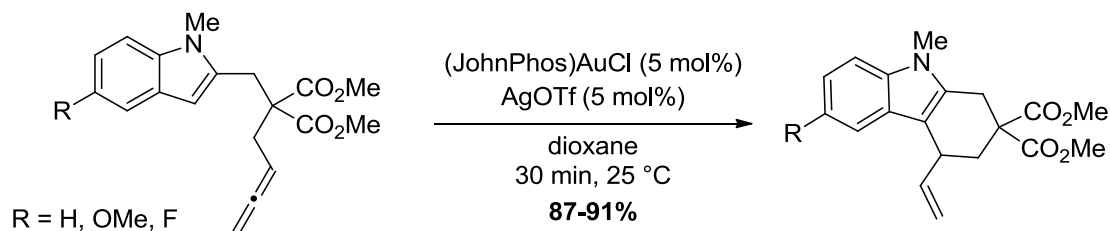


Schéma 75. Hydroarylation intramoléculaire de 2-allénylindoles

Gagné a ensuite rapporté une réaction d'hydroarylation intramoléculaire utilisant des 4-allénylarènes contenant des aromatiques riches en électrons.⁷⁶ Un complexe phosphite or(I), ligand plus π -acide qu'une phosphine rendant l'or plus électrophile, a permis d'accéder à divers vinylbenzocycles avec de très bons rendements (Schéma 76).

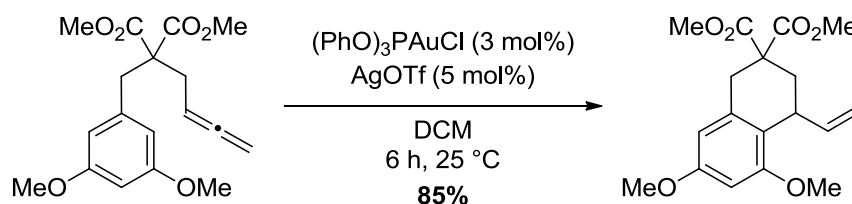


Schéma 76. Synthèse de vinylbenzocycles par hydroarylation de 4-allénylarènes

Récemment, des dérivés du chromane ont été synthétisés par hydroarylation d'allènes catalysée par Ph₃PAuCl activé par AgNTf₂. Dans ce cas, des aromatiques possédant des substituants donneurs mais aussi faiblement attracteurs tels que des halogènes sont tolérés (Schéma 77).⁷⁷

⁷⁵ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

⁷⁶ M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2439.

⁷⁷ A. Fazeli, D. Pflästerer, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *J. Organomet. Chem.* **2015**, 795, 68.

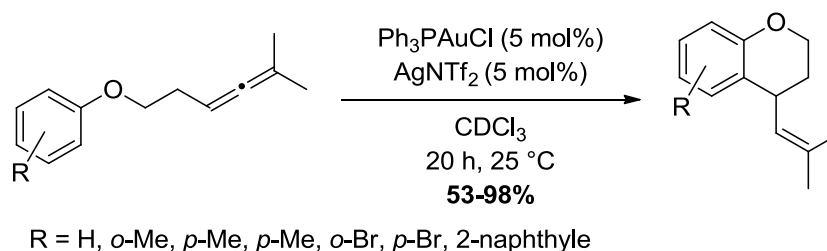


Schéma 77. Synthèse de dérivés du chromane par hydroarylation d'allènes intramoléculaire

La réaction d'hydroarylation d'alcènes intramoléculaires est difficile puisqu'à notre connaissance, un seul exemple a été rapporté dans la littérature. La combinaison d'un sel d'or(III) avec un sel d'argent pour générer un complexe d'or cationique a permis de catalyser l'hydroarylation intramoléculaire d'une oléfine non activée avec des aromatiques diversement substitués (Schéma 78).⁷⁸ Des dihydrobenzopyranes, des tétralines et des tétrahydroquinolines ont été obtenus avec de bons rendements. De plus, bien que les meilleurs résultats soient obtenus avec de l'or(III) plus électrophile, AuCl permet aussi de catalyser la réaction avec un rendement de 75% (uniquement lorsque X = O).

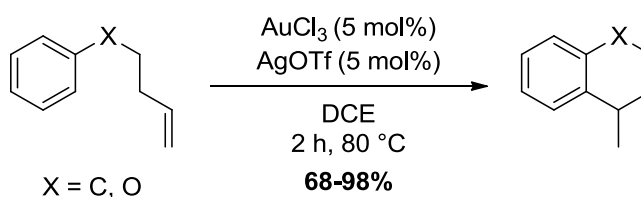


Schéma 78. Hydroarylation intramoléculaire d'alcènes non activés

ii. Les sels de platine

Basé sur des résultats obtenus par réaction domino d'hydroarylation/hydroxylation intermoléculaire de β -allénols,⁷⁹ le groupe de Ma a étudié la cyclisation intramoléculaire de 1-(indol-2-yl)-2,3-allénols catalysée par PtCl₂.⁸⁰ Divers carbazoles substitués ont été obtenus avec de très bons rendements (Schéma 79).

⁷⁸ M. Jean, P. Van de Weghe, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3509.

⁷⁹ W. Kong, J. Cui, Y. Yu, G. Chen, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1213.

⁸⁰ W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Comm.* **2009**, 4572.

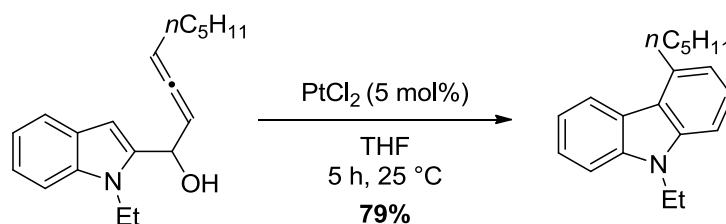


Schéma 79. Synthèse de carbazoles par réaction tandem d'hydroarylation/hydroxylation

Les auteurs ont proposé un mécanisme qui implique un intermédiaire de type carbène métallique. Tout d'abord, le complexe de platine va se lier à l'allène qui va ensuite subir une addition nucléophile de l'indole pour former un intermédiaire vinylplatine. Lors de cette étape, de l'acide chlorhydrique est libéré ce qui va permettre de protoner le groupement hydroxyle. Après élimination d'eau, le carbène de platine est obtenu pour finalement conduire au carbazole désiré après un transfert de proton 1,2 (Schéma 80).

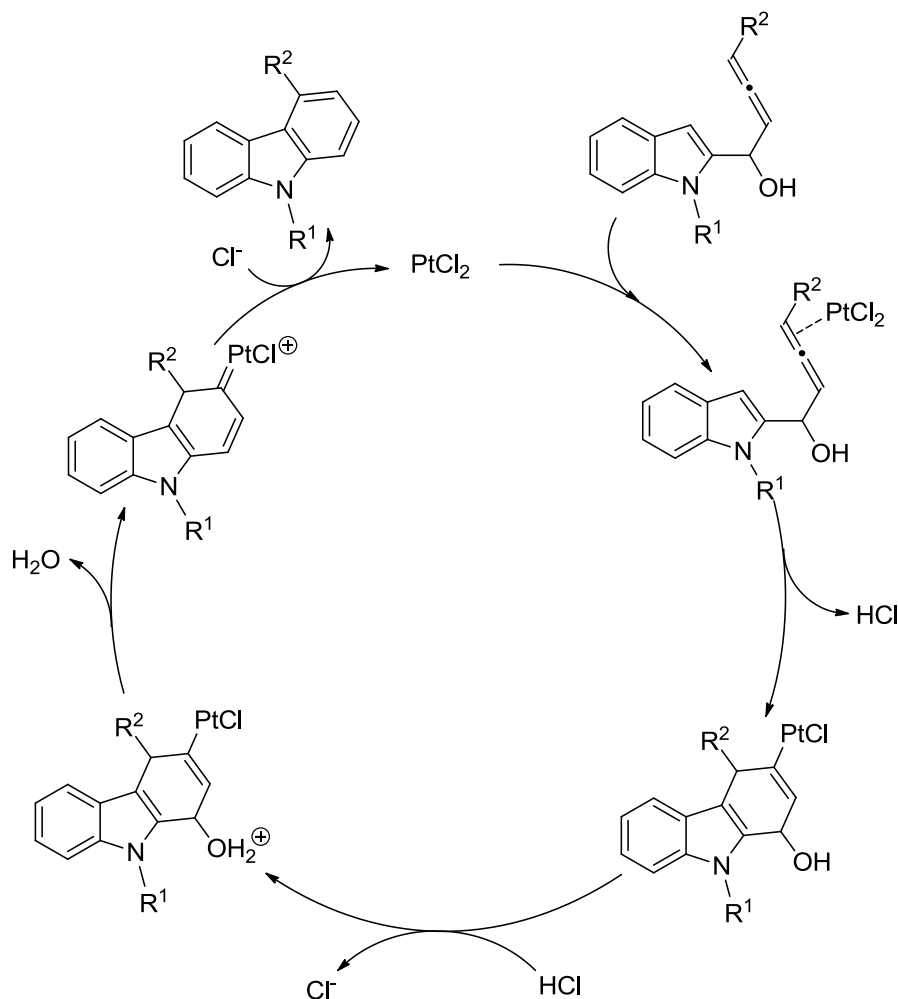


Schéma 80. Mécanisme proposé pour la réaction tandem d'hydroarylation/hydroxylation

En 2010, le groupe de Lee a élaboré des conditions expérimentales permettant de synthétiser des 1,4-dihydronaphtalènes par réaction d'hydroarylation intramoléculaire entre un allène et un groupement aromatique.⁸¹ Divers substituants sont tolérés sur le cycle aromatique ainsi que sur la position terminale de l'allène. De plus, il est à noter que PtCl_2 seul ne permet pas de catalyser la réaction et qu'il doit être activé au préalable avec un sel d'argent pour former le complexe cationique *in situ*, le rendant plus électrophile (Schéma 81).

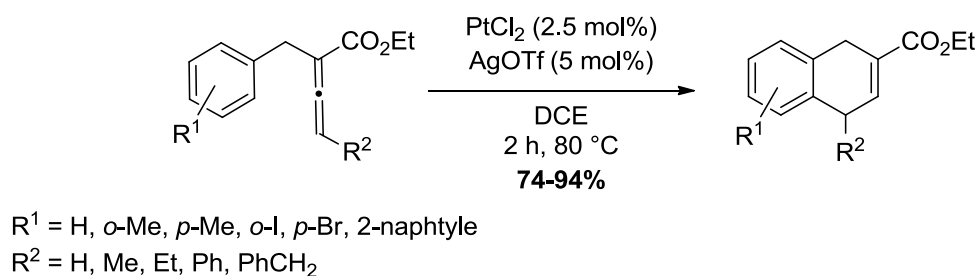


Schéma 81. Synthèse de 1,4-dihydronaphtalènes catalysée par un complexe de platine

Le groupe de Widenhoefer a développé une réaction d'alkylation intramoléculaire d'indoles substitués en C2, catalysée par PtCl_2 .⁸² La réaction d'hydroarylation a lieu dans le dioxane qui contient des traces d'acide chlorhydrique pour conduire aux produits tricycliques avec d'excellents rendements (Schéma 82). A notre connaissance, il s'agit à ce jour du seul exemple d'hydroarylation d'alcènes catalysée au platine rapporté dans la littérature.

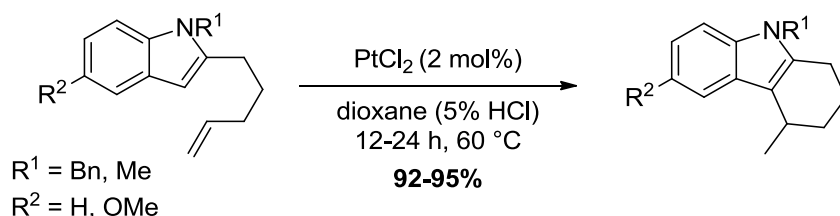


Schéma 82. Hydroarylation d'alcènes non activés catalysée par PtCl_2

b. Cas des sels de mercure

A notre connaissance, la réaction d'hydroarylation d'alcène intramoléculaire catalysée par un sel de mercure n'a jamais été rapportée dans la littérature et un seul exemple a été décrit concernant l'hydroarylation intramoléculaire d'aryllallènes.⁸³ Lors de cette transformation, un centre quaternaire est formé en présence de 5 mol% de $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ dans le nitrométhane

⁸¹ J. Mo, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2570.

⁸² C. Liu, X. Han, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3700.

⁸³ H. Yamamoto, M. Ueda, N. Yamasaki, A. Fujii, I. Sasaki, K. Igawa, Y. Kasai, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2864.

(Schéma 83). Un mécanisme a été proposé par les auteurs. Celui-ci implique le transfert direct d'hydrogène du cycle aromatique au vinyl mercure suivi d'une migration 1,2 du mercure.

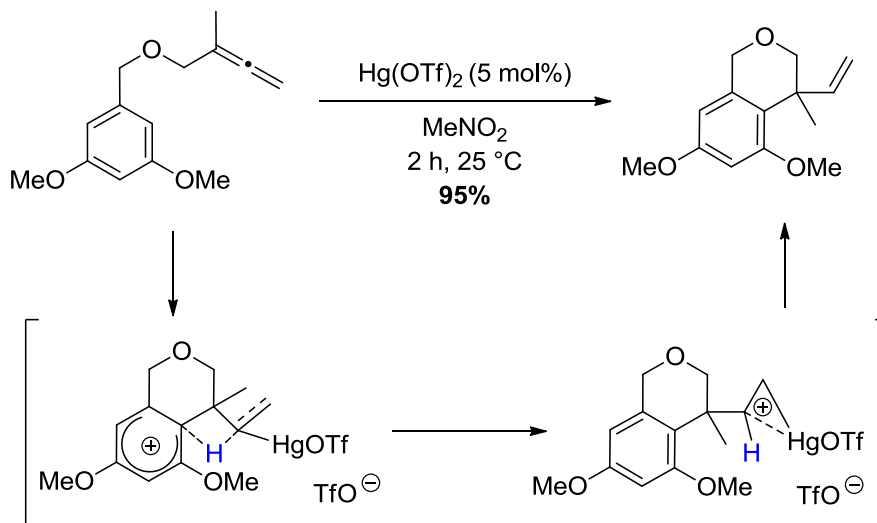


Schéma 83. Hydroarylation d'aryllallènes catalysée par $\text{Hg}(\text{OTf})_2$

c. Cas des complexes de gallium et d'indium

L'hydroarylation d'allènes catalysée par un complexe d'indium et de gallium a été rapportée dans le cas particulier de la formation de composés hétéroaromatiques.⁸⁴ InCl_3 s'avère être plus efficace que GaCl_3 . En effet, le temps de réaction est plus court avec InCl_3 (5 h au lieu de 15 h avec GaCl_3) et le rendement est supérieur (Schéma 84).

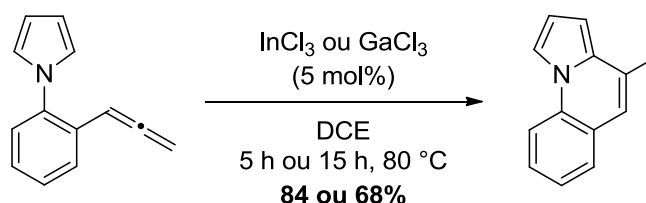


Schéma 84. Hydroarylation d'un allène catalysée par InCl_3 et GaCl_3

Après avoir étudié l'hydroarylation d'alcynes catalysée par un complexe NHC cationique de gallium,⁸⁵ notre équipe a montré que ce complexe pouvait aussi catalyser l'hydroarylation d'allènes et d'alcènes.⁸⁶ En présence de 5 mol% de $[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2][\text{SbF}_6]$, généré *in situ*, à 80 °C

⁸⁴ V. Mamane, P. Hanner, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

⁸⁵ (a) S. Tang, J. Monot, A. El-Hellani, B. Michelet, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10239 ; (b) B. Michelet, S. Tang, G. Thiery, J. Monot, H. Li, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1603.

⁸⁶ Dr. Bastien Michelet. *Les complexes cationiques du gallium(III) et de l'indium(III) : de nouveaux outils pour la synthèse organique*. Thèse de doctorat d'université en chimie organique. Université Paris-Sud, **2015**.

pendant 2 h, l'aryllallène subit une double réaction d'hydroarylation pour conduire au composé tricyclique avec un excellent rendement de 97%. Lorsque la réaction a été effectuée à température ambiante, un mélange entre le produit tricyclique et le produit de simple hydroarylation est obtenu (Schéma 85). Un résultat similaire avait été observé précédemment par le groupe de Duñach qui a décrit cette même réaction en présence de triflate de bismuth, dans le nitrométhane.²⁸ Cette réaction a été développée dans la partie précédente (Chapitre 1, Schéma 24).

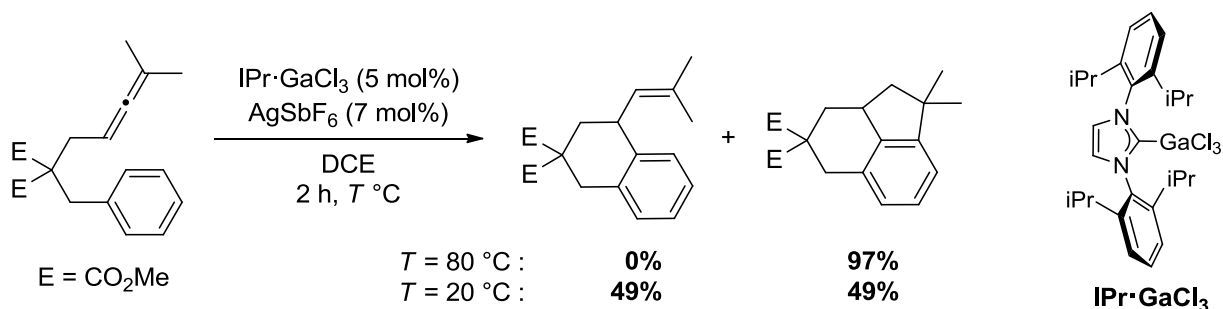


Schéma 85. Réaction d'hydroarylation d'un aryllallène

Par ailleurs, notre groupe a également démontré que, dans des conditions similaires, l'arénène est converti en tétrahydronaphtalène avec un rendement de 83% (Schéma 86).

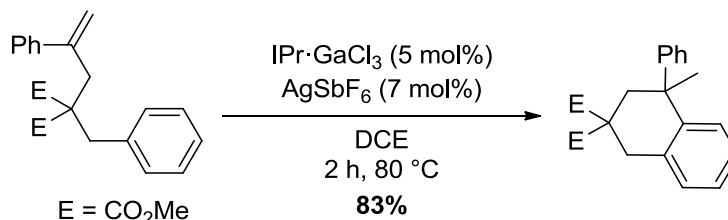
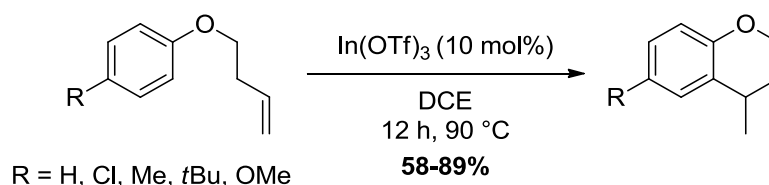


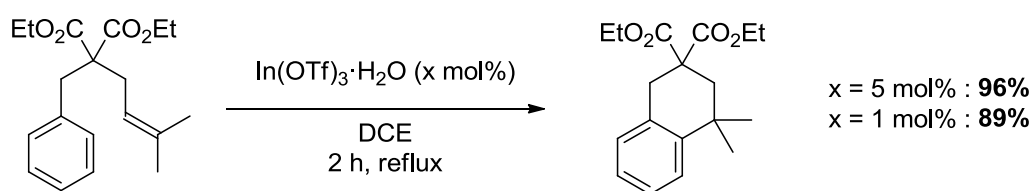
Schéma 86. Cyclisation d'un arénène

En 2010, il a été montré que $\text{In}(\text{OTf})_3$ pouvait catalyser des réactions d'hydroarylation intramoléculaires d'alcènes non activés, c'est-à-dire ne possédant pas de groupements électroattracteurs.⁸⁷ Des dérivés de la tétraline et du chromane ont été synthétisés dans le 1,2-dichloroéthane à 80 °C pendant 12 h avec de bons rendements (Schéma 87).

⁸⁷ K. Xie, S. Wang, P. Li, X. Li, Z. Yang, X. An, C. -C. Guo, Z. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4466.

Schéma 87. Synthèse de dérivés du chromane catalysée par $\text{In}(\text{OTf})_3$

Le groupe de Duñach a étudié la réaction d'hydroarylation d'alcènes et a montré l'efficacité de $\text{In}(\text{OTf})_3$ sous sa forme hydraté.²⁵ La transformation a lieu au reflux du 1,2-dichloroéthane ou du nitrométhane et la charge catalytique du complexe d'indium peut être diminuée à 1 mol% (Schéma 88).

Schéma 88. Hydroarylation intramoléculaire catalysée par $\text{In}(\text{OTf})_3$

Des groupements esters ou nitriles sont tolérés et la réaction est particulièrement efficace avec des alcènes *gem*-disubstitués ou des dérivés cinnamyles (Schéma 89). Cela suggère donc que lors de la réaction, des intermédiaires carbocationiques stabilisés (tertiaires ou benzyliques) sont formés après activation de la double liaison par le sel d'indium.

Conditions générales : $\text{In}(\text{OTf})_3$ (5 mol%), DCE ou MeNO_2 , reflux, 2-6 h

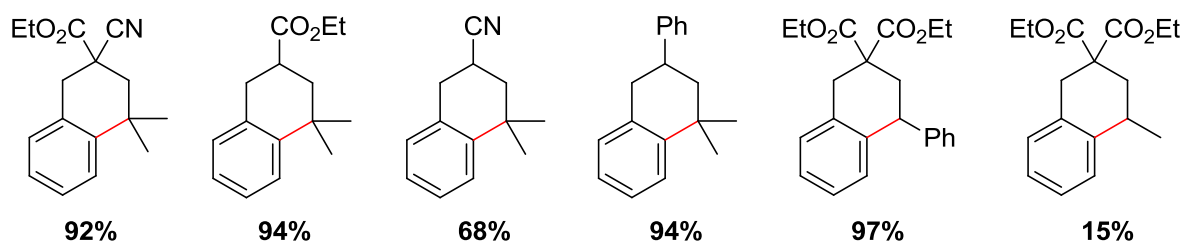


Schéma 89. Exemples de tétralines obtenues par cyclisation

d. Cas des acides de Brønsted

Les acides de Brønsted sont eux aussi capables de catalyser efficacement les réactions d'hydroarylation intramoléculaires d'aryllallènes ou d'arénènes. L'équipe de Duñach a montré que l'hydroarylation d'aryllallènes pouvait être catalysée par l'acide triflique.²⁸ En effet, le produit correspondant a été isolé avec un excellent rendement de 97% (Schéma 90). L'allène est, dans un premier temps, protoné par l'acide triflique pour conduire à un intermédiaire

cationique où la charge positive est délocalisée. Le composé issu d'une cyclisation 6-*exo*-trig est finalement obtenu.

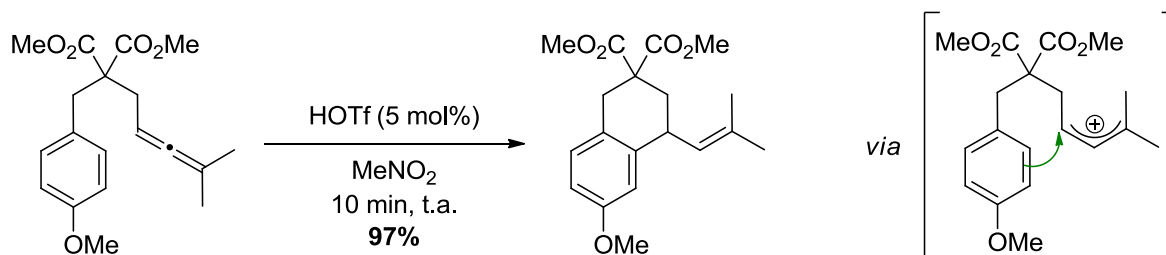


Schéma 90. Hydroarylation d'un arylallène catalysée par HOTf

Des dihydroquinolones peuvent être obtenues par réaction d'hydroarylation d'arylcinnamides catalysée par l'acide trifluoroacétique.⁸⁸ Dans ce cas, les conditions opératoires dépendent de la nature électronique de la partie cinnamide. Plus l'arène est enrichi en électrons, plus la réaction est facilitée (Schéma 91).

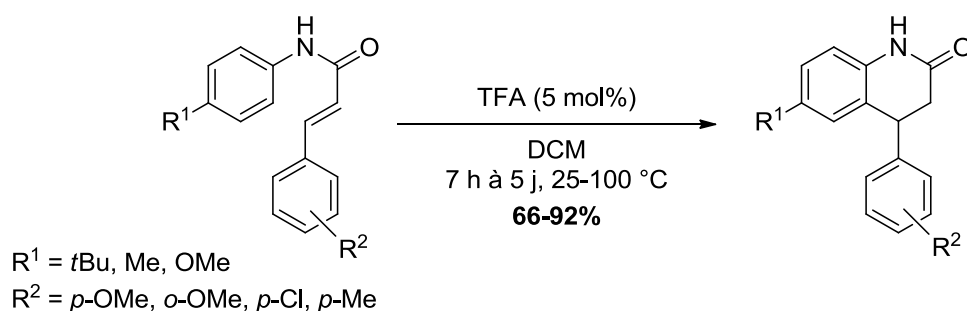


Schéma 91. Hydroarylation d'aryl-cinnamides catalysée par le TFA

Enfin, HNTf_2 est aussi capable de promouvoir les réactions d'hydroarylation intramoléculaires avec, dans ce cas, des alcènes simples et non polarisés ainsi qu'une large variété de dérivés aromatiques.⁸⁹ La charge catalytique d'acide utilisée est seulement de 0,5 mol% et permet d'accéder à diverses tétralines avec d'excellents rendements (Schéma 92).

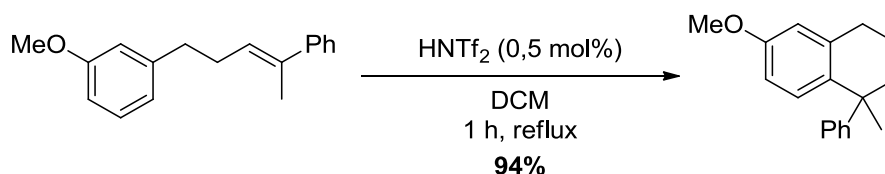


Schéma 92. Hydroarylation d'arénènes catalysée par HNTf_2

⁸⁸ K. Li, L. N. Foresee, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2881.

⁸⁹ S. A. Bonderoff, F. G. West, M. Tremblay, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4600.

Après avoir passé en revue l'activation des alcynes, des allènes et des alcènes par divers métaux ou par des protons, nous souhaiterions mettre en exergue les problèmes liés à ce type d'activation du nuage π .

4. "Hidden catalysis"

De nombreuses transformations organiques impliquent l'utilisation d'acides de Lewis, comme montré précédemment dans le cas des cycloisomérisations d'énynes 1,*n* ou dans le cas des hydroarylations d'alcènes ou d'allènes. Cependant, certains acides de Lewis sont capables de libérer des protons de diverses façons dans le milieu réactionnel ou de se décomposer en d'autres acides de Lewis qui peuvent alors entrer en compétition avec le catalyseur initial (Schéma 93).⁹⁰ Ainsi, l'utilisation d'acides de Lewis durs suscite des questions quant à la nature exacte de l'espèce active.

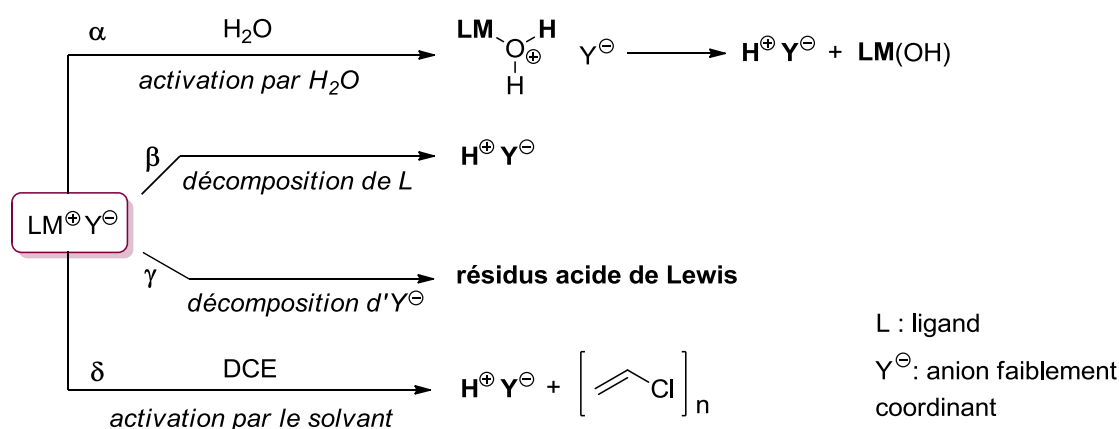


Schéma 93. Différentes voies possibles de décomposition du catalyseur

Tout d'abord, en présence de traces d'eau, le catalyseur peut être hydraté pour former des complexes avec une ou plusieurs molécules d'eau ou être hydrolysé pour générer des acides de Brønsted (voie α). La décomposition de $Bi(OTf)_3$ a été très étudiée par le groupe de Duñach qui a réussi à déterminer que, dans ce cas, l'espèce active résultait de l'hydratation du sel de bismuth (Schéma 94).³¹

⁹⁰ (a) T. C. Wabnitz, J. -Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484 ; (b) D. Munz, M. Webster-Gardiner, R. Fu, T. Strassner, W. A. Goddard III, T. B. Gunnoe, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 769.

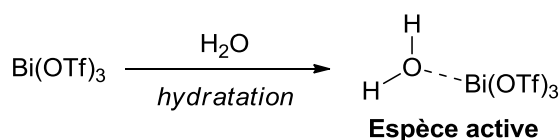
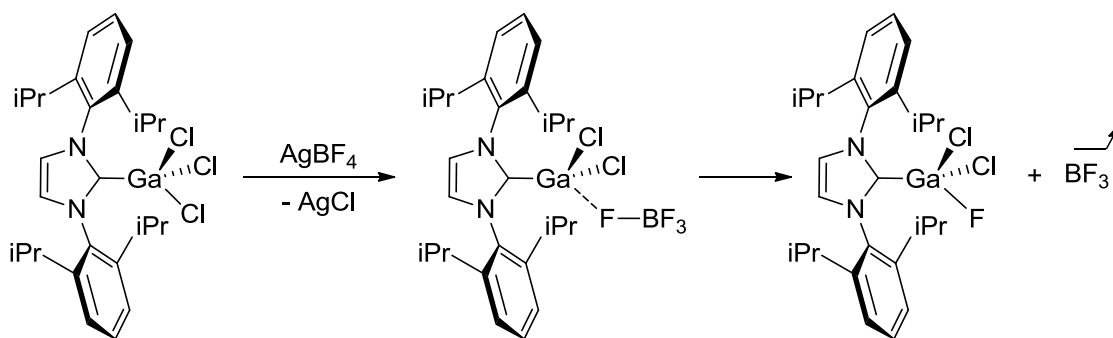
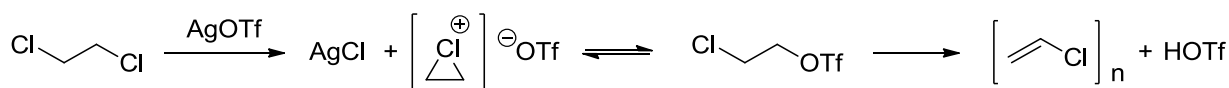


Schéma 94. Hydratation du triflate de bismuth

De plus, lorsqu'un pré-catalyseur cationique porte un ligand faiblement coordonnant (OTf^- , NTf_2^- , BF_4^- , SbF_6^- , PF_6^- ...), le contre-ion correspondant peut être source de superacides (HOTf , HNTf_2 , HSbF_6 ...), ou d'acides de Lewis (voies β et γ). On peut citer par exemple la décomposition de l'anion BF_4^- en BF_3 , qui peut lui-même se décomposer en HF sous certaines conditions. Notre équipe a aussi montré que le complexe $\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3$ activé par AgBF_4 conduit à la formation d'un complexe de gallium lié à un atome de fluor ainsi qu'à du BF_3 gazeux (Schéma 95).⁹¹

Schéma 95. Libération de BF_3 par activation de $\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3$ avec AgBF_4

Enfin, de l'acide triflique peut aussi être générer lorsque du triflate d'argent est placé en présence de 1,2-dichloroéthane (voie δ).⁹² Le solvant va alors réagir avec AgOTf via une substitution qui est favorisée par la précipitation d' AgCl . De l'acide triflique est libéré à la fois par élimination de type E1 et par hydrolyse du 2-chloroéthyltriflate en présence de traces d'eau.⁹³

Schéma 96. Formation d' HOTf à partir d' AgOTf dans le 1,2-dichloroéthane

Il est donc difficile de savoir quelle est la vraie espèce catalytique puisque dans de nombreux cas, des métaux et des protons peuvent promouvoir la même réaction. Hormis une étude systématique longue sur chaque réaction, il n'existe pas de système simple permettant de

⁹¹ C. Bour, J. Monot, S. Tang, R. Guillot, J. Farjon, V. Gandon, *Organometallics* **2014**, 33, 594.

⁹² T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9353.

⁹³ J. W. Lown, A. V. Joshua, L. W. McLaughlin, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 798.

déterminer la nature exacte du catalyseur. C'est aussi dans ce contexte que nous avons étudié la réactivité des 7-alcynylcycloheptatriènes arylés, dans l'espoir de révéler ce type d'information.

III. RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Choix du motif 7-alcynylcycloheptatriène

Au vu de la difficulté à classer les différents acides de Lewis en raison des nombreux facteurs influençant le caractère plus ou moins dur ou plus ou moins mou du métal (état d'oxydation, nature du contre-ion ou du ligand), nous avons cherché à développer un substrat capable de combiner la chimie des cycloisomérisations d'énynes-1,*n* et des hydroarylations d'allènes dans le but de différencier le comportement de "type carbène" ou de "type pseudo-protique" de l'acide de Lewis π . Pour cela, le motif 7-alcynylcycloheptatriène peut s'avérer être un bon candidat.

D'une part, le groupe d'Echavarren a décrit la cycloisomérisation de ce type de composé, catalysée par divers complexes d'or pour accéder à des indènes.⁹⁴ Un intermédiaire fluxionnel non classique : le cation 9-barbaralyl,⁹⁵ possédant plus de 181 400 formes dégénérées,⁹⁶ stabilisé par un complexe d'or, est à l'origine de la formation de ces deux indènes (Schéma 97).

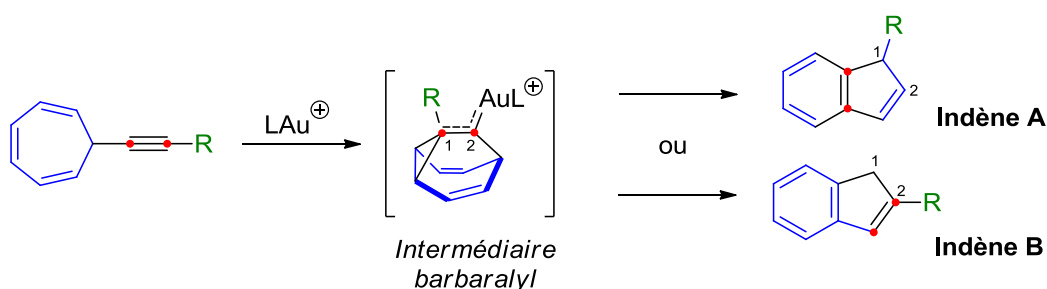


Schéma 97. Transformation des 7-alcynylcycloheptatriènes en indènes catalysée par un complexe d'or

La formation de l'indène substitué en position 1 ou 2 dépend de la nature du catalyseur d'or utilisé (Schéma 98). En effet, celui-ci a une influence sur la fluxionalité du cation 9-barbaralyl et donc sur les diverses évolutions possibles de l'intermédiaire cationique.⁹⁴ Un mélange a été

⁹⁴ P. R. McGonigal, C. de León, Y. Wang, A. Homs, C.R. Solorio-Alvarado, A.M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13093.

⁹⁵ (a) J. B. Lambert, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1901 ; (b) P. Ahlberg, C. Engdahl, G. Jons-ll, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1583.

⁹⁶ D. Cremer, P. Svensson, E. Kraka, P. Ahlberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7445.

obtenu entre l'indène **A** et **B** en utilisant un complexe cationique carbène N-hétérocyclique or(I), phosphine or(I) ou le trichlorure d'or. Le régioisomère **B** a été isolé exclusivement en présence d'un complexe phosphite or(I) cationique considéré comme plus électrophile. A contrario, le complexe d'or(III) PicAuCl₂ a conduit au régioisomère **A**. De plus, il est à noter qu'aucune réactivité n'a été observée dans le cas du triflate d'argent, du dichlorure de platine ou encore du trichlorure de gallium.

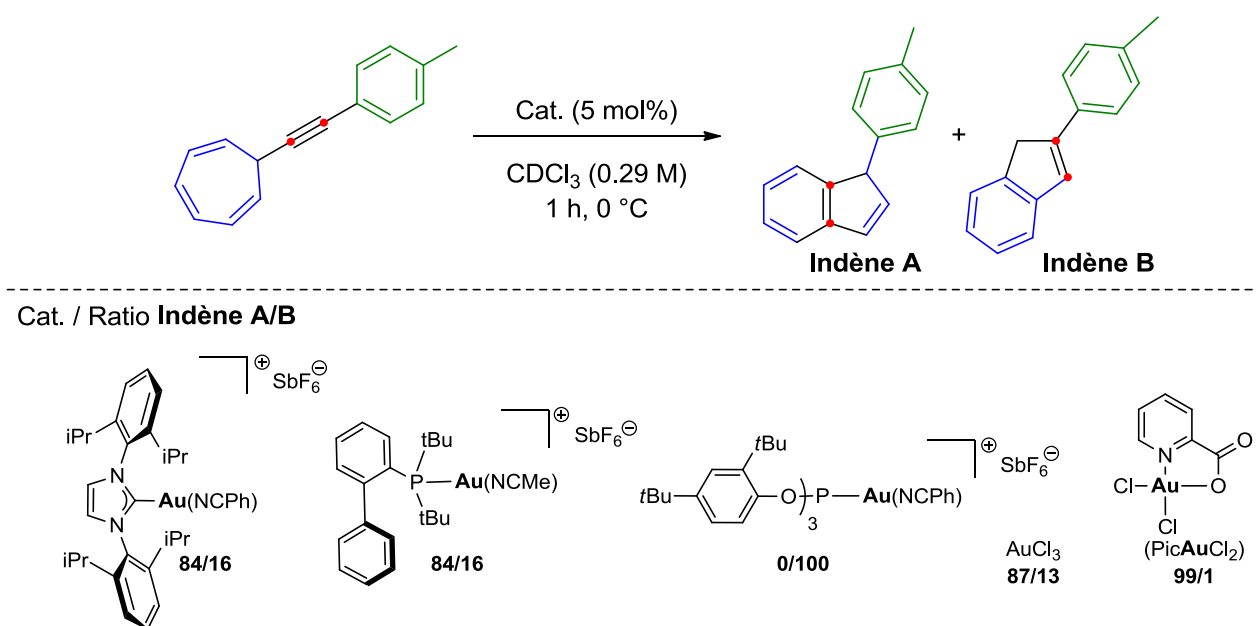


Schéma 98. Traitement d'un 7-alcynylcycloheptatriène avec divers catalyseurs d'or

D'autre part, le groupe de Kitagawa a montré qu'il était possible d'accéder à un phényllallène à partir du motif 7-alcynylcycloheptatriène en utilisant de l'acide trifluoroacétique (TFA) à 60 °C pendant 960 h (Schéma 99).⁹⁷ Le mécanisme proposé implique tout d'abord un équilibre entre la forme cycloheptatriène et la forme norcaradiène (NCD)⁹⁸ via une électrocyclisation 6 π . Cette dernière est ensuite protonée pour conduire à un cation vinylique qui peut ensuite se réarranger pour former un cation arénium. Enfin, l'aryllallène est obtenu après réaromatisation.

⁹⁷ (a) T. Kitagawa, J. Kamada, S. Minegishi, K. Takeuchi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3011 ; (b) S. Minegishi, J. Kamada, K. Takeuchi, K. Komatsu, T. Kitagawa *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3497.

⁹⁸ K. Takeuchi, H. Fujimoto, T. Kitagawa, T. Fujii, K. Okamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 461.

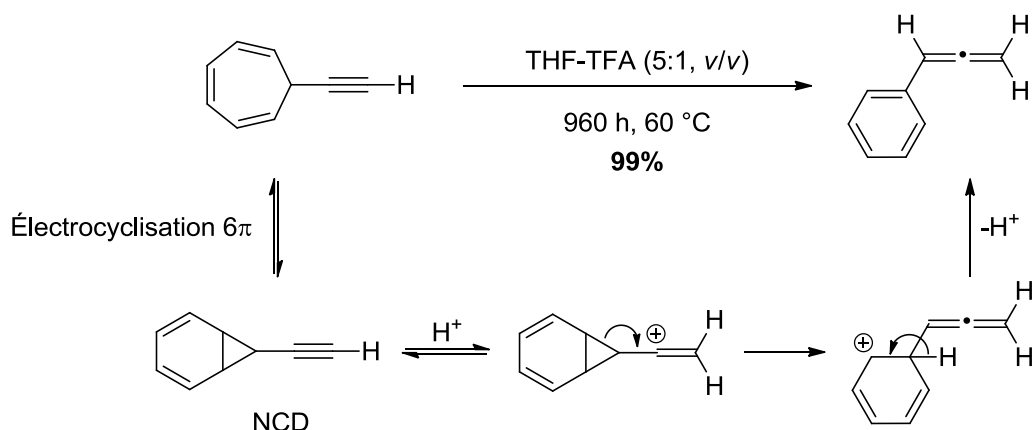
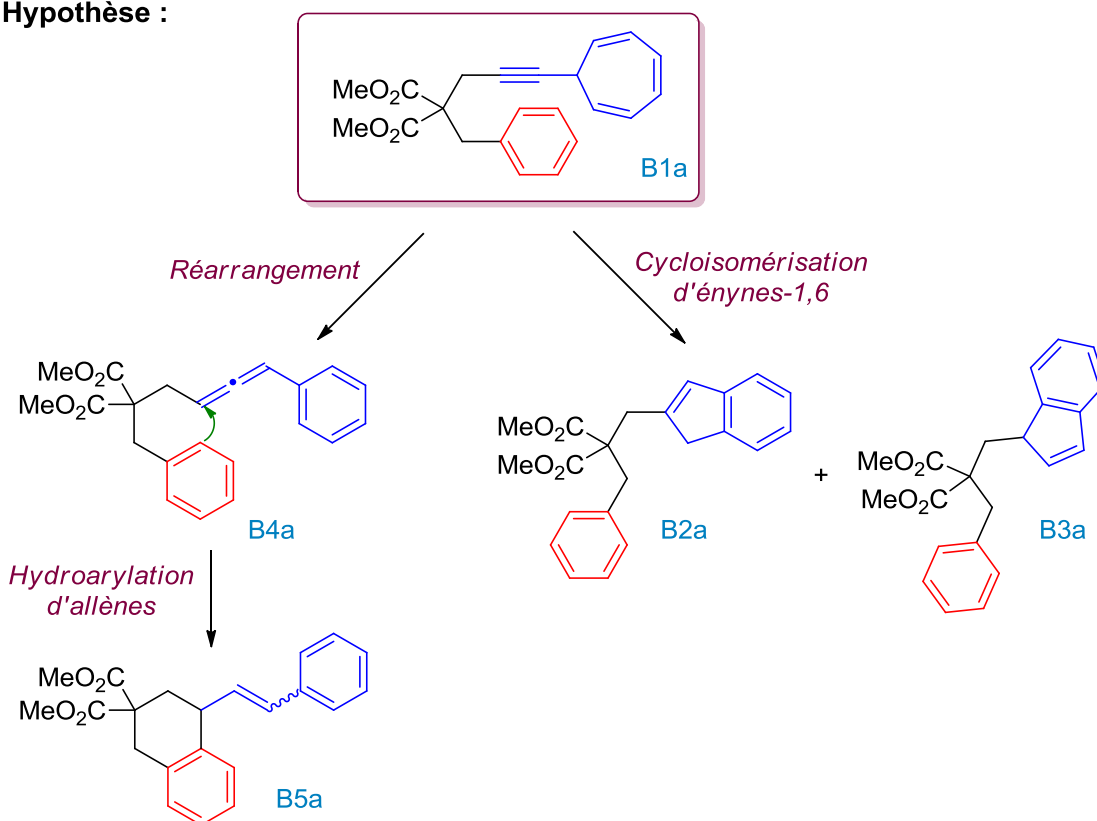


Schéma 99. Réarrangement d'un 7-alcynylcycloheptatriène en phényllallène

Sur cette base, nous pouvons penser qu'en choisissant judicieusement le substituant porté par l'alcyne du fragment 7-alcynylcycloheptatriène tel que **B1a**, nous pourrions observer : *i.* la formation des indènes **B2a** et **B3a** par réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 impliquant un mécanisme de type « carbène », ou *ii.* la formation de l'allène **B4a** par un mécanisme de type « pseudo-protique » qui pourrait être engagé dans une réaction subséquente d'hydroarylation d'allène intramoléculaire (Schéma 100).

Hypothèse :Schéma 100. Diverses voies possibles pour la transformation du composé **B1a**

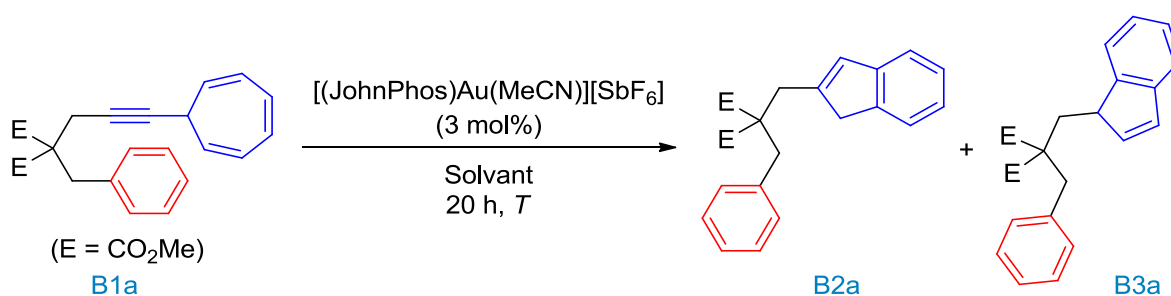
Dans une première partie, nous verrons que ce composé **B1a** peut être utilisé comme un outil qui permet de différencier les acides de Lewis π durs ou mous et d'identifier la présence de protons. Dans une seconde partie, nous montrerons que les 7-alcynylcycloheptatriènes arylés peuvent être utilisés comme précurseurs de structures moléculaires originales.

2. Utilisation d'un 7-alcynylcycloheptatriène arylé comme un outil prédictif

a. Étude de différents catalyseurs

Dans un premier temps, nous nous sommes appuyés sur les travaux publiés par le groupe d'Echavarren⁹⁴ et nous avons testé un complexe cationique phosphine or(I) dans diverses conditions (Tableau 15). Lorsque la réaction est réalisée dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante la conversion est totale et les indènes **B2a** et **B3a** sont formés exclusivement avec un ratio de 90/10 en faveur de **B2a** et un rendement de 57% (entrée 1). Une augmentation de la température à 80 °C a entraîné une amélioration du rendement à 76% (entrée 2). Enfin, l'utilisation du toluène a permis la formation des indènes avec un rendement de 87% (entrée 3). La réaction peut donc être réalisée dans le 1,2-dichloroéthane et dans le toluène. Cependant, le 1,2-dichloroéthane a été préféré comme solvant pour la suite du projet en raison de la volonté d'étudier la formation éventuelle de protons fortuits générés par l'acide de Lewis dans ce solvant.⁹²

Tableau 15. Tests d'un complexe phosphine or(I) cationique dans diverses conditions



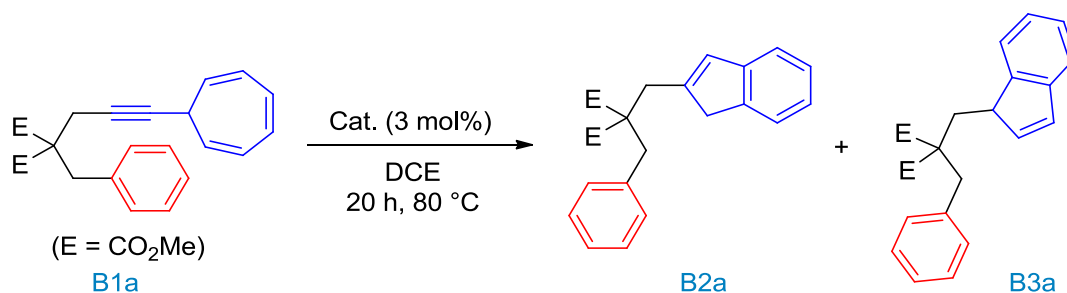
Entrée	Solvant	Température [°C]	Ratio B2a/B3a	Rdt [%]
1	DCE	25	90/10	57
2	DCE	80	80/20	76
3	toluène	80	85/25	87

L'influence de divers catalyseurs d'or sur la réaction a ensuite été étudiée (Tableau 16). Nous avons obtenu des résultats distincts des travaux originaux réalisés par Echavarren. Cela peut s'expliquer par le fait que nos conditions opératoires et notre substrat sont différents des siens. En effet, dans son cas, la réaction a été réalisée dans le CDCl_3 pendant 1 h à 0 °C avec des 7-alcynylcycloheptatriènes substitués par des groupements alkyles ou aryles. Dans notre cas, la réaction est réalisée à 80 °C, dans le 1,2-dichloroéthane, pendant 20 h.

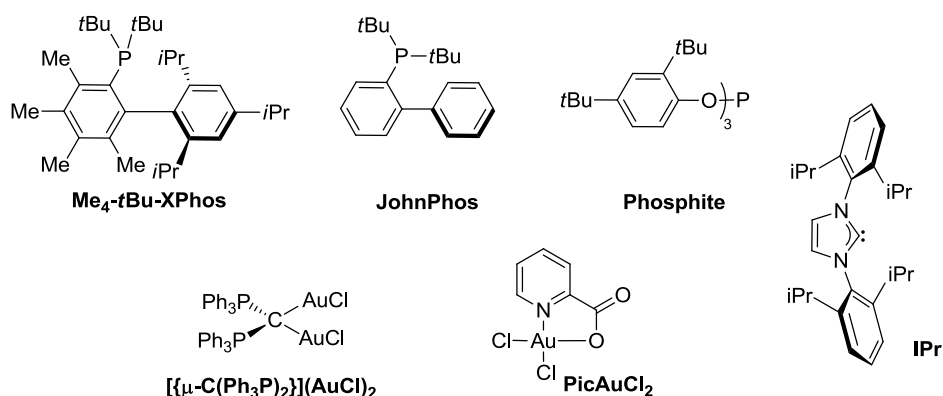
Aucune réaction n'a été observée avec AuCl et AuCl_3 (entrées 1-2). Avec des complexes d'or(I) cationiques ayant un contre-ion NTf_2^- ou SbF_6^- , les indènes **B2a** et **B3a** ont été obtenus. Dans le cas où le ligand est une phosphine, l'indène **B2a** a été obtenu exclusivement ou très majoritairement (entrées 3-5). Cependant, lorsque le ligand est un carbène, l'indène **B3a** a été favorisé dans le cas du contre-ion NTf_2^- (entrée 5) et un mélange des deux indènes a été obtenu avec le contre-ion SbF_6^- (entrée 6). Des complexes neutres d'or(I) activés par AgSbF_6 pour générer *in situ* l'espèce active ont ensuite été testés et ils ont également conduit aux indènes **B2a** et **B3a** (entrées 7-11). Ici, il est important de noter que, bien que les ratios entre **B2a** et **B3a** soient différents dans certains cas, **les résultats sont similaires, que la métathèse d'anions soit réalisée avant l'addition du substrat ou directement en sa présence**. Enfin, aucune conversion n'a été observée avec un complexe d'or(I) possédant un ligand carbodiphosphorane, qui est fortement σ - et π -donneur (entrée 12),⁹⁹ ou avec le complexe d'or(III) PicAuCl_2 , très électrophile (entrée 13). Ainsi, une large variété de complexes d'or(I) conduit aux indènes **B2a** et **B3a** indépendamment du ligand et du contre-ion utilisé. Néanmoins, le ratio obtenu entre **B2a** et **B3a** est très difficilement rationalisable puisqu'il dépend de la combinaison du ligand et du contre-ion.

⁹⁹ A. El-Hellani, C. Bour, V. Gandon, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1865.

Tableau 16. Tests de différents catalyseurs d'or



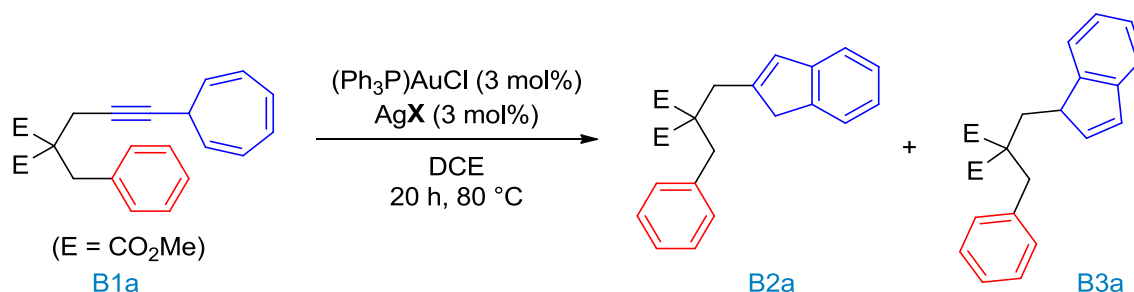
Entrée	Catalyseur	Ratio B2a/B3a	Rdt [%]
1	AuCl	-	-
2	AuCl₃	-	-
3	[(Ph₃P)Au][NTf₂]	100/0	68
4	[(Me₄-tBu-XPhos)Au][NTf₂]	90/10	78
5	[(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆]	80/20	76
6	[IPr·Au][NTf₂]	37/63	72
7	[IPr·Au(PhCN)][SbF₆]	60/40	64
8	(JohnPhos)AuCl/AgSbF₆	100/0	48
9	(Ph₃P)AuCl/AgSbF₆	60/40	69
10	(phosphite)AuCl/AgSbF₆	85/15	42
11	IPr·AuCl/AgSbF₆	58/42	72
12	[{μ-C(Ph₃P)₂}] (AuCl)₂/AgSbF₆	-	-
13	PicAuCl₂	-	-



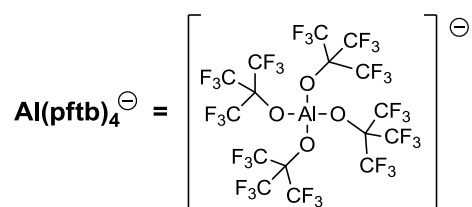
L'influence du contre-ion sur la réaction a ensuite été étudiée (Tableau 17). Pour cela, le complexe d'or(I) (Ph₃P)AuCl a été activé par divers sels d'argent. Avec des contre-ions relativement coordonnant tels que OTf⁻ et NTf₂⁻, un mélange d'indènes **B2a** et **B3a** a été synthétisé (entrées 1-2). Les mêmes composés ont été obtenus pour les anions SbF₆⁻ et BF₄⁻.

qui sont plus faiblement coordinants (entrées 3-4). Cependant, aucune réactivité n'a été observée avec l'anion PF_6^- et avec l'anion $\text{Al}(\text{pftb})_4^-$ (entrées 5-6). Ce dernier, synthétisé par Krossing en 2001,¹⁰⁰ est considéré comme l'un des anions les moins coordinants.^{100,101}

Tableau 17. Étude de l'influence du contre-ion



Entrée	Sel d'argent	Ratio B2a/B3a	Rdt [%]
1	AgOTf	90/10	64
2	AgNTf_2	75/25	59
3	AgSbF_6	60/40	69
4	AgBF_4	85/15	53
5	AgPF_6	-	-
6	$[\text{Ag}(\text{DCM})_3][\text{Al}(\text{pftb})_4]$	-	-



Lorsque les sels d'argents ont été utilisés seuls en tant que catalyseurs, les indènes **B2a** et **B3a** ne sont en revanche plus générés (Tableau 18). Avec AgSbF_6 , le produit **B5a** issu d'une réaction d'hydroarylation de l'allène **B4a** a été obtenu très majoritairement. Un produit tricyclique **B6a** issu d'une seconde réaction d'hydroarylation sur **B5a** a aussi été observé (entrée 1). Ce composé peut être obtenu exclusivement et avec un bon rendement de 71% en augmentant la charge catalytique à 7 mol% d' AgSbF_6 (entrée 2). L'utilisation d' AgOTf et d' AgNTf_2 conduit à la formation de **B5a** (entrées 3-4) alors que dans le cas d' AgBF_4 , des traces d'allène **B4a** subsistent (entrée 5). L'utilisation d' AgPF_6 est moins efficace puisque la

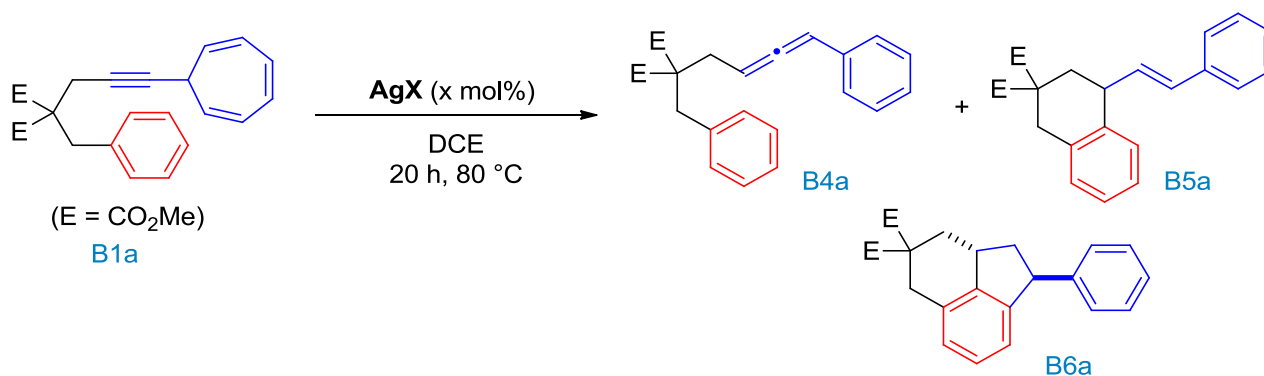
¹⁰⁰ I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 490.

¹⁰¹ S. M. Ivanova, B. G. Nolan, Y. Kobayashi, S. M. Miller, O. P. Anderson, S. H. Strauss, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 503.

conversion est seulement de 63% et que l'allène **B4a** est le seul produit isolé (entrée 6). Le sel d'argent $[\text{Ag}(\text{DCM})_3][\text{Al}(\text{pftb})_4]$ permet quant à lui de promouvoir la réaction pour conduire uniquement au composé **B5a** (entrée 7). Enfin, le complexe phosphine argent $(\text{JohnPhos})\text{AgSbF}_6$ ¹⁰² a été testé et il s'est avéré inactif (entrée 8).

Comme mentionné précédemment, les indènes **B2a** et **B3a** ont été obtenus exclusivement en présence d'un pré-catalyseur d'or(I) activé par un sel d'argent et les résultats sont identiques que le catalyseur soit activé en présence du substrat ou *a posteriori*. Or, les sels d'argent seuls conduisent à des produits différents. Ce constat est donc particulièrement intéressant puisqu'il suggère que *la métathèse d'anions est plus rapide que la cyclisation catalysée par l'argent*.

Tableau 18. Tests de différents sels d'argent



Entrée	Sel d'argent	Charge catalytique [mol%]	Ratio B4a/B5a/B6a	Rdt [%]
1	AgSbF ₆	5	0/90/10	57
2	AgSbF ₆	7	0/0/100	71
3	AgOTf	5	0/100/0	52
4	AgNTf ₂	5	0/100/0	81
5	AgBF ₄	10	10/90/0	80
6	AgPF ₆	10	100/0/0 ^a	-
7	$[\text{Ag}(\text{DCM})_3][\text{Al}(\text{pftb})_4]$	10	0/100/0	78
8	$[(\text{JohnPhos})\text{Ag}][\text{SbF}_6]$	5	-	-

^a 63% de conversion

Néanmoins, lorsque l'espèce active d'or(I) est générée à partir de Cu(OTf)₂ et non d'un sel d'argent,³ la métathèse d'anions est lente et réversible ce qui implique que, dans ce cas,

¹⁰² P. Pérez-Galán, N. Delpont, E. Herrero-Gómez, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324.

l'abstracteur d'halogénure peut entrer en compétition avec le complexe cationique d'or(I) pour la transformation du substrat (Schéma 101).

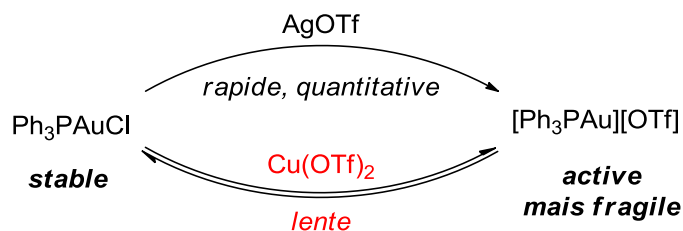
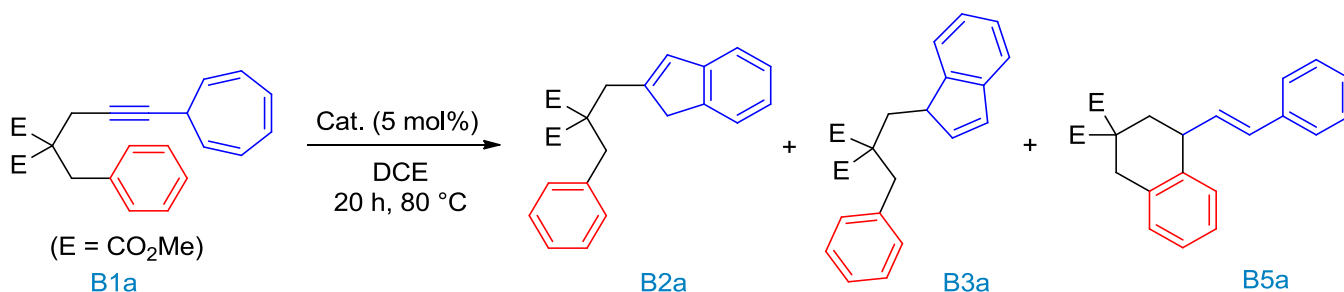


Schéma 101. Activation d'un complexe d'or avec un sel d'argent ou de cuivre, par métathèse d'anions

En effet, ce résultat a pu être observé lorsque $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ et $(\text{JohnPhos})\text{AuCl}$ sont activées par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Tableau 19). Dans ce cas, l'indène **B2a** a été obtenu comme produit minoritaire alors que le produit d'hydroarylation **B5a** est majoritaire (entrées 1-2). Il est clair que l'indène provient de l'action du complexe cationique d'or(I) alors que le composé **B5a** provient de celle de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. De plus, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ seul conduit exclusivement au composé **B5a** (entrée 3), ce qui confirme que, dans ce cas, l'abstracteur d'halogénure n'est pas innocent dans la réaction. Il est aussi à noter que les complexes d'or non activés $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ et $(\text{JohnPhos})\text{AuCl}$ ne catalysent pas la réaction.

Tableau 19. Comparaison de systèmes catalytiques $\text{LAuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ avec $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ seul.

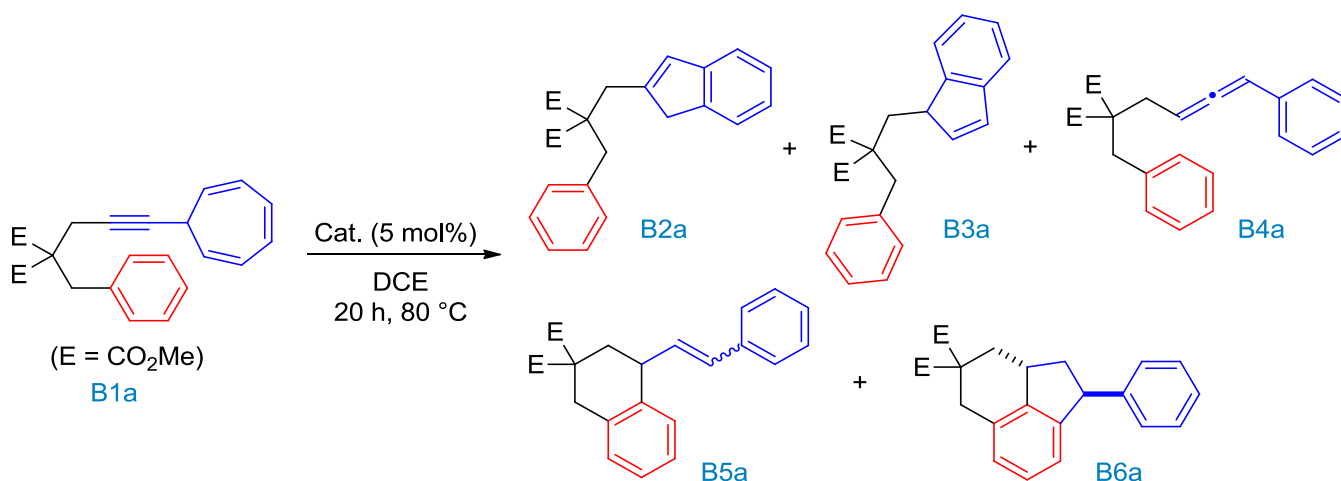


Entrée	Catalyseur	Ratio B2a/B3a/B5a	Rdt [%]
1	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20/0/80	87
2	$(\text{JohnPhos})\text{AuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20/0/80	82
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0/0/100	96

Encouragés par cette différence de sélectivité observée entre les complexes d'or(I) et certains catalyseurs d'argent ou de cuivre, nous avons poursuivi notre étude des différents acides de Lewis π en commençant par ceux issus de métaux du bloc *d* (Tableau 20). Contrairement aux chlorures de fer(II) et de fer(III) qui ne permettent pas de promouvoir la réaction

(entrées 1-2), une conversion de 81% en faveur de l'allène **B4a** a été obtenue avec $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ (entrée 3). Par comparaison, aucune conversion n'a été observée avec $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$, CuCl_2 ou encore avec $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (entrées 4-6). Comme mentionné précédemment, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ permet d'accéder exclusivement au produit d'hydroarylation **B5a**, avec un excellent rendement, et il en est de même avec le complexe cationique de cuivre(II) $[(\text{MeCN})_5\text{Cu}][\text{SbF}_6]_2$ (entrées 7-8).¹⁰³ Des complexes du platine ont ensuite été testés et ils ont conduit aux indènes **B2a** et **B3a** lorsque la réaction a eu lieu dans le toluène (entrées 9-10). En effet, il est à noter qu'aucune conversion n'a été observée lorsque la réaction a été réalisée dans le 1,2-dichloroéthane avec PtCl_2 et que le rendement est faible avec un complexe cationique de platine(II)¹⁰⁴ (**B2a/B3a** : 82/18, rdt : 32%). Enfin, des sels de mercure(II) ont été étudiés. HgCl_2 n'a pas permis de promouvoir la réaction mais l'indène **B2a** a pu être isolé lorsque $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ a été utilisé, avec toutefois un faible rendement (entrées 10-11).

Tableau 20. Tests de différents catalyseurs issus de métaux du bloc d



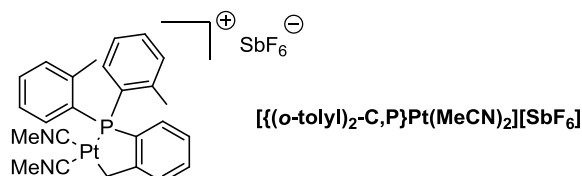
Entrée	Catalyseur	Produit ^a	Rdt [%]
1	FeCl_2	-	-
2	FeCl_3	-	-
3	$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$	B4a/B5a (90/10) ^b	-
4	$\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$	-	-
5	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	-	-
6	CuCl_2	-	-
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	B5a	96

¹⁰³ D. Leboeuf, J. Huang, V. Gandon, A. J. Frontier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10981.

¹⁰⁴ C. Ferrer, M. Raducan, C. Nevado, C. K. Claverie, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6306.

8	$[(\text{MeCN})_5\text{Cu}][\text{SbF}_6]_2$	B5a ^c	74
9	PtCl₂	B2a/B3a (55/45) ^d	54
10	$[\{(o\text{-tolyl})_2\text{-C,P}\}\text{Pt}(\text{MeCN})_2][\text{SbF}_6]$	B2a/B3a (43/57) ^d	99
11	HgCl₂	-	-
12	Hg(OTf)₂	B2a	21

^a Si rien n'est précisé, **B5a** est de configuration *E*. ^b 81% de conversion. ^c Ratio *E/Z* : 55/45. ^d Réaction réalisée dans le toluène.



Nous nous sommes ensuite intéressés aux acides de Lewis π dont le métal est issu du groupe principal (Tableau 21). Dans un premier temps, des complexes du calcium et du bismuth ont été testés. Le sel de calcium $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$, qui est connu pour son caractère acide de Lewis σ ,¹⁰⁵ n'a pas permis pas de promouvoir la réaction. Néanmoins, lorsqu'il a été activé par un sel d'ammonium pour former, par métathèse d'anions, un supposé complexe hétéroleptique $\text{Ca}(\text{NTf}_2)(\text{PF}_6)$ qui est plus acide de Lewis,¹⁰⁶ **B5a** a été obtenu exclusivement (entrées 1-2). Le même composé **B5a** a été isolé en présence de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ avec un excellent rendement alors que BiCl_3 , insoluble dans le 1,2-dichloroéthane, s'est montré inactif (entrées 3-4).

Différents complexes de gallium(III) et de gallium(I) ont ensuite été étudiés. $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ n'a pas permis une conversion complète du 7-alcynylcycloheptatriène et a conduit uniquement à l'allène **B4a** (entrée 5). Les halogénures de gallium(III) entraînent la formation de l'indène **B2a**, indépendamment de l'halogénure, avec des rendements de 42 à 48% (entrées 6-8). Ce résultat est cohérent avec le fait que ces espèces catalytiques sont connues pour isomériser les énynes-1,6 en passant par un carbocation non classique. Le carbène de gallium(III) $\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3$ activé par AgSbF_6 donne quant à lui des résultats qui divergent. En effet, il a été montré précédemment par notre équipe que ce complexe était un acide de Lewis π plus actif que GaCl_3 . Cela explique donc que la formation des indènes n'est pas observée mais qu'un mélange entre le produit d'hydroarylation **B5a** et le composé tricyclique **B6a** est obtenu (entrée 9). Le complexe cationique correspondant stabilisé par un ligand nitrile, $[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2(\text{TfBN})][\text{SbF}_6]$, connu pour être encore moins réactif dans des réactions

¹⁰⁵ (a) M. Pesset, B. Michelet, R. Guillot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5318 ; (b) L. Marin, V. Gandon, E. Schulz, D. Lebœuf, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1157.

¹⁰⁶ M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3684.

d'hydroarylation,^{85a} a conduit uniquement à l'allène **B4a** (entrée 10). Enfin, nous avons étudiés des complexes de gallium(I) qui ont été récemment utilisés en tant qu'acide de Lewis π en catalyse homogène.¹⁰⁷ L'indène **B2a** a été formé sélectivement en présence de Ga₂Cl₄, de formule [Ga][GaCl₄]¹⁰⁸ et qui est considéré comme une source de Ga(I) (entrée 11). Le complexe [Ga(PhF)₂][Al(pftb)₄], décrit par le groupe de Krossing,¹⁰⁹ et qui a été exploité dans notre laboratoire comme acide de Lewis π ,¹⁰⁷ a permis d'obtenir majoritairement le composé **B6a** en mélange avec **B5a** (entrée 12). De manière intéressante, il a été possible de synthétiser exclusivement le produit tricyclique **B6a** en augmentant la charge catalytique à 10 mol% (entrée 13). Il est à noter qu'avec ce catalyseur, la réaction doit être stoppée lorsque la conversion est totale, soit au bout de 4 h, pour éviter la dégradation des composés formés.

Enfin, des complexes d'indium(III) et d'indium(I) ont été étudiés. In(NTf₂)₃ a conduit uniquement au produit d'hydroarylation **B5a** (entrée 14) alors que InCl₃ a permis d'accéder à l'indène **B2a** (entrée 15) pour les mêmes raisons que GaCl₃. Avec In(OTf)₃ un mélange entre l'indène **B2a**, l'allène **B4a** et le produit d'hydroarylation **B5a** a été observé (entrée 16). Comme l'indène **B2a** ne peut pas provenir de l'allène **B4a** (voir Tableau 26), cela montre que le triflate d'indium(III) est un acide de Lewis π suffisamment mou pour pouvoir isomériser un ényne mais aussi suffisamment dur pour pouvoir accéder à l'allène puis pour l'activer et ainsi réaliser une réaction d'hydroarylation. Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'il montre qu'il y a bien un continuum entre les acides de Lewis π durs et mous. Les mêmes conclusions peuvent être tirées avec le complexe [IPr·InCl₂][SbF₆]¹¹⁰ qui a conduit à un mélange entre **B2a**, **B5a** et **B6a** (entrée 17). Enfin les complexes d'indium(I) commerciaux InOTf et InCl n'ont pas permis de promouvoir la réaction (entrées 18-19). Cependant, l'indène **B2a** a été obtenu exclusivement en utilisant le complexe d'indium(I) [In(PhF)₂][Al(pftb)₄], possédant un anion très faiblement coordinant, jamais utilisé en catalyse, et s'avère donc être un bon acide de Lewis π mou (entrée 20).

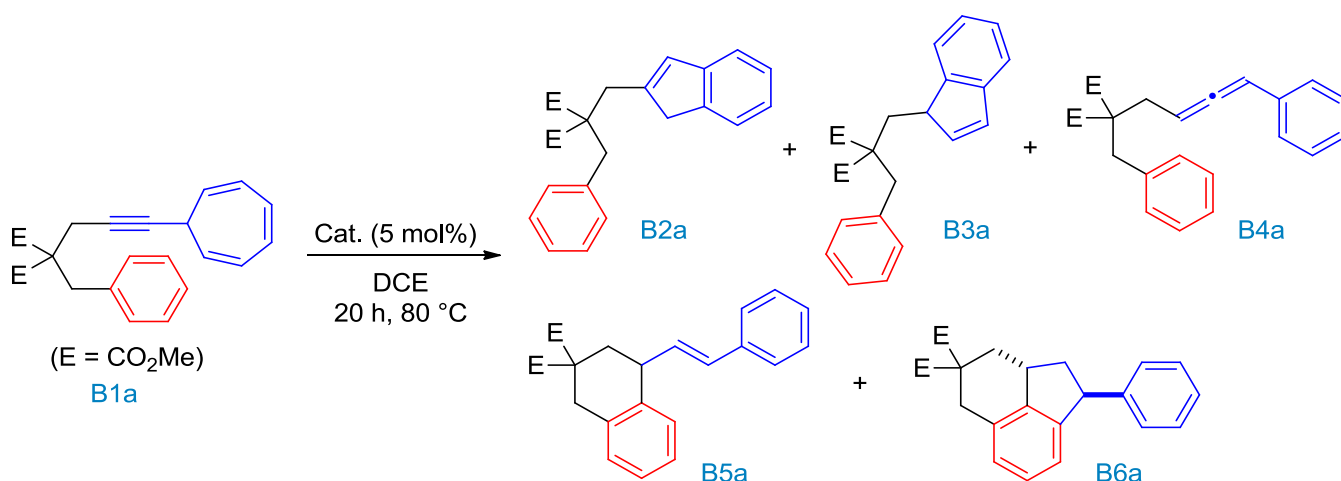
¹⁰⁷ (a) Z. Li, G. Thiery, M. R. Lichtenhaler, R. Guillot, I. Krossing, V. Gandon, C. Bour, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 544. (b) Dr. Guillaume Thiery. *Synthèse et étude de l'activité catalytique de nouveaux complexes cationiques bien définis à base de gallium(I) et d'indium(I), évaluation de divers sels à l'anion faiblement coordinant en tant qu'abstracteurs d'halogénures*. Thèse de doctorat d'université en chimie organique. Université Paris-Sud, **2016**.

¹⁰⁸ (a) L. A. Woodward, G. Garton, H. L. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3723 ; (b) G. Garton, H. M. Powell, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1957**, 4, 84.

¹⁰⁹ J. M. Slattery, A. Higelin, T. Bayer, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3228.

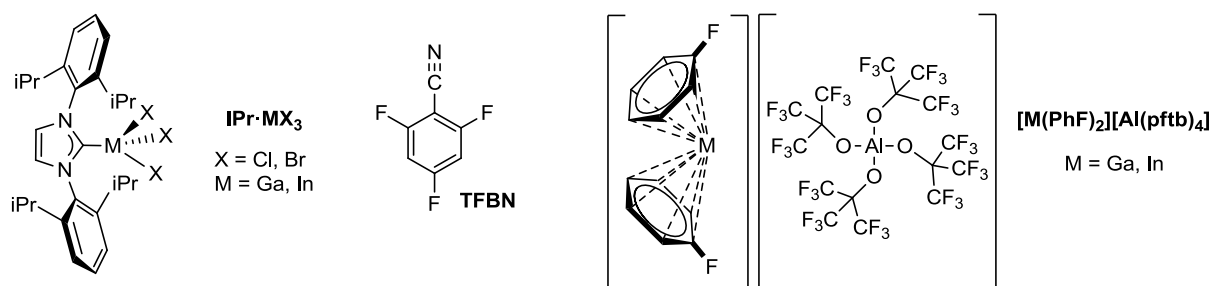
¹¹⁰ B. Michelet, J. -R. Colard-Itté, G. Thiery, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7401.

Tableau 21. Tests de différents catalyseurs issus de métaux du groupe principal



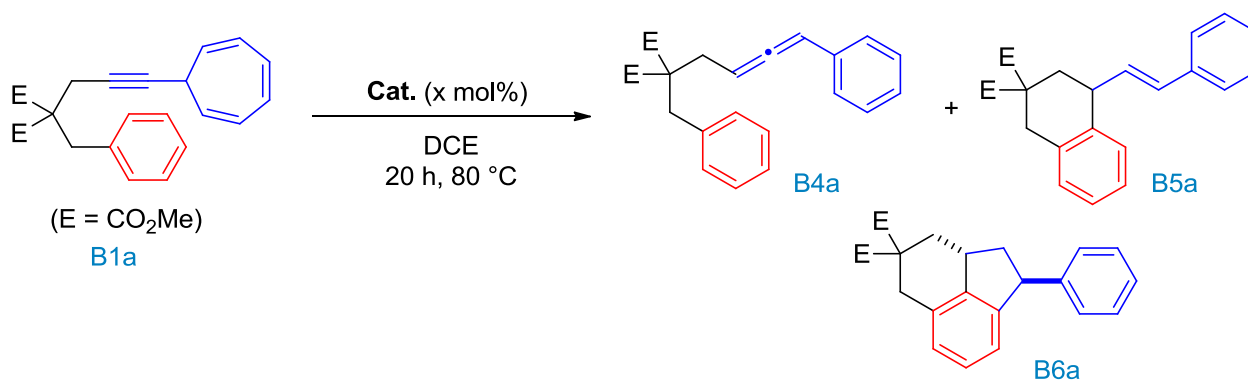
Entrée	Catalyseur	Produit	Rdt [%]
1	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$	-	-
2	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/n\text{Bu}_4\text{PF}_6$	B5a	70
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	B5a	91
4	BiCl_3	-	-
5	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$	B4a (50% conv)	-
6	GaCl_3	B2a	42
7	GaBr_3	B2a	44
8	GaI_3	B2a	48
9	$\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3/\text{AgSbF}_6$	B5a/B6a (80/20)	96
10	$[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2(\text{TfBN})][\text{SbF}_6]$	B4a	70
11	Ga_2Cl_4	B2a	62
12	$[\text{Ga}(\text{PhF})_2][\text{Al}(\text{pftb})_4]^a$	B5a/B6a (33/67)	49
13	$[\text{Ga}(\text{PhF})_2][\text{Al}(\text{pftb})_4]^{a,b}$	B6a	65
14	$\text{In}(\text{NTf}_2)_3$	B5a	73
15	InCl_3	B2a	63
16	$\text{In}(\text{OTf})_3$	B2a/B4a/B5a (20/40/40)	67
17	$\text{IPr}\cdot\text{InBr}_3/\text{AgSbF}_6$	B2a/B5a/B6a (30/60/10)	68
18	InOTf	B4a (20% conv)	-
19	InCl	-	-
20	$[\text{In}(\text{PhF})_2][\text{Al}(\text{pftb})_4]$	B2a	67

^a La réaction est arrêtée au bout de 4 h. ^b La charge catalytique est de 10 mol%.



Des acides de Lewis plus durs et pour certains très oxophiles ont été testés (Tableau 22). Néanmoins, aucune réaction n'a eu lieu en leurs présences, excepté avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ qui a donné un mélange entre l'allène **B4a** et le produit d'hydroarylation **B5a** avec un rendement très faible (entrées 1-4). Il est à noter que l'utilisation de SbF_5 , qui est un acide de Lewis très puissant, a conduit exclusivement au composé tricyclique **B6a** (entrée 5).

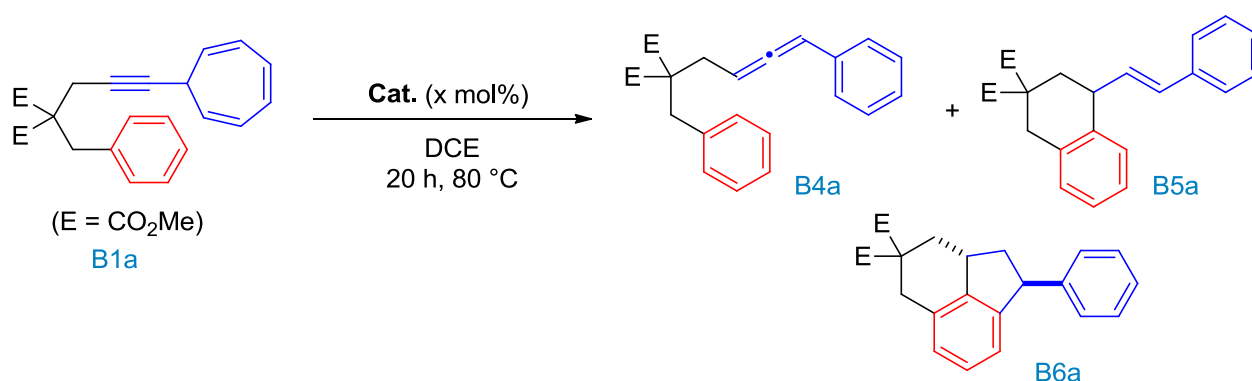
Tableau 22. Étude de la réaction en présence d'acides de Lewis durs



Entrée	Catalyseur	Ratio B4a/B5a/B6a	Rdt [%]
1	SnCl_4	-	-
2	TiCl_4	-	-
3	AlCl_3	-	-
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	48/52/0	22
5	SbF_5	0/0/100	41

Dans un dernier temps, des acides de Brønsted ont été étudiés (Tableau 23). L'utilisation d'acide triflique a permis d'obtenir le produit d'hydroarylation **B5a** avec un bon rendement (entrée 1). Le triflimide, quant à lui, a conduit à un mélange entre **B5a** et **B6a** (entrée 2). Lorsque la charge catalytique de triflimide a été abaissée à 0,5 mol%, la conversion n'a été que de 71% et l'allène **B4a** a été isolé (entrée 3). L'acide chlorhydrique ne permet pas de catalyser la réaction (entrée 4).

Tableau 23. Étude de la réaction en présence d'acides de Brønsted



Entrée	Catalyseur	Charge catalytique [mol%]	Ratio B4a/B5a/B6a	Rdt [%]
1	HOTf	5	0/100/0	69
2	HNTf₂	5	0/60/40	54
3	HNTf₂	0,5	100/0/0 ^a	69
4	HCl	5	-	-

^a 71% de conversion

b. Expériences complémentaires et mécanismes de formation des produits

Nous avons montré précédemment que lorsque le composé **B1a** est mis en réaction avec divers acides de Lewis π , plusieurs composés sont obtenus. Par la suite, nous nous sommes intéressés au mécanisme de formation de ces différents produits et plus particulièrement à la formation du composé tricyclique **B6a**.

i. Formation du composé tricyclique **B6a**

Nous avons étudié le composé tricyclique **B6a** en raison de sa structure complexe et des catalyseurs nécessaires à sa formation. En premier lieu, il a été observé en utilisant 5 mol% d' AgSbF_6 , comme produit très minoritaire. Sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X. Elle révèle une configuration relative *trans* entre les deux atomes d'hydrogène portés par les carbones stéréogènes (Figure 2). La réaction de formation de ce composé tricyclique **B6a** est donc diastéréosélective.

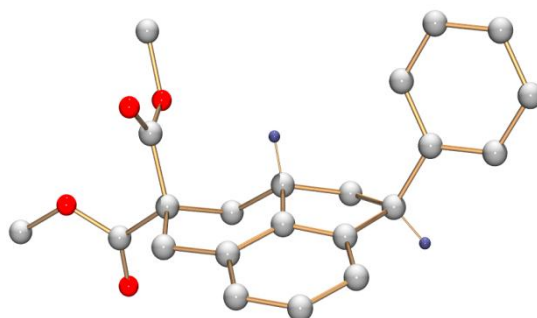
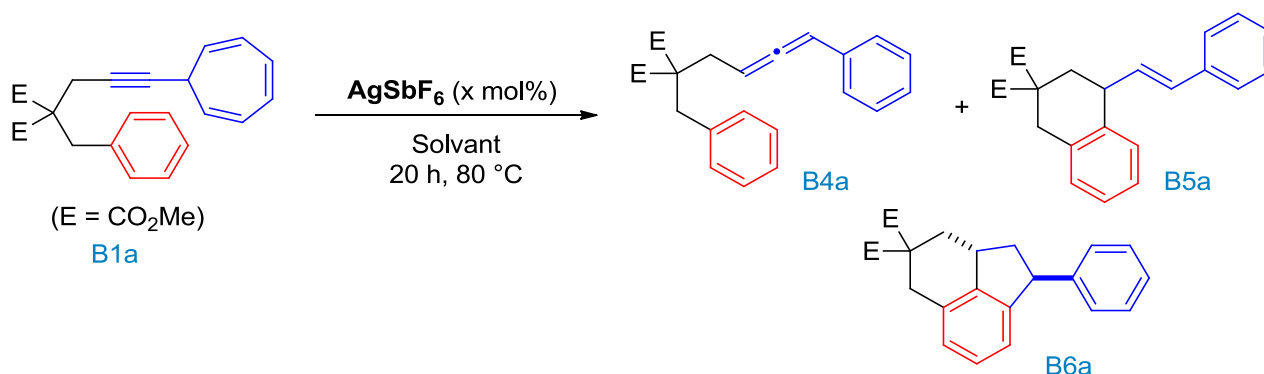


Figure 2. Cliché de diffraction des rayons X de **B6a** (les hydrogènes sont omis pour plus de clarté)

Nous avons ensuite étudié la formation de ce composé en faisant varier la quantité de sel d'argent utilisée et en changeant le solvant de la réaction (Tableau 24). Le même ratio a été obtenu entre **B5a** et **B6a** lorsque la charge catalytique d' AgSbF_6 est diminuée à 3 mol% et le rendement n'est plus que de 36% (entrée 1). Néanmoins, lorsque la charge catalytique est augmentée à 7 mol%, le produit tricyclique **B6a** seul a été isolé avec un bon rendement de 71% (entrée 3). Le composé **B6a** a aussi été isolé exclusivement dans le dichlorométhane avec, cependant, un rendement plus faible (entrée 4). Dans le toluène, la conversion n'est plus que de 42% et seul l'allène **B4a** a été obtenu (entrée 5). Enfin, aucune réactivité n'a été observée dans le THF et le nitrométhane (entrées 6-7).

Tableau 24. Étude de la réaction en présence d' AgSbF_6

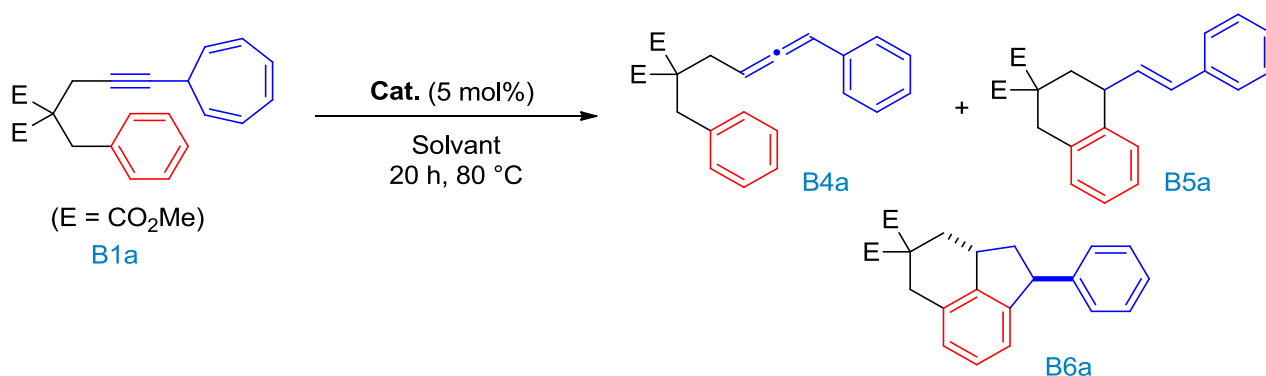


Entrée	Charge catalytique [x mol%]	Solvant	Ratio B4a/B5a/B6a	Rdt [%]
1	3	DCE	0/90/10	36
2	5	DCE	0/90/10	57
3	7	DCE	0/0/100	71
4	7	DCM	0/0/100	50
5	7	toluène	100/0/0 ^a	-
6	7	THF	-	-

7	7	MeNO ₂	-	-
^a 42% de conversion				

Nous avons ensuite comparé, les catalyseurs conduisant à **B6a** dans le 1,2-dichloroéthane et dans le toluène (Tableau 25). Nous pouvons remarquer que, dans tous les cas, lorsque la réaction est réalisée dans le toluène, le composé tricyclique **B6a** n'est plus formé. Dans le cas d'HNTf₂, seul le composé **B5a** a été isolé (entrée 2) et il en est de même avec 10 mol% de [Ga(PhF)₂][Al(pftb)₄] (entrée 4). Dans le toluène, l'activité de [IPr·InBr₂][SbF₆] est altérée : la conversion n'est que de 42% et seul l'allène a été observé (entrée 6). Ainsi, le composé **B6a** n'est obtenu que dans le 1,2-dichloroéthane qui est un solvant connu pour générer des protons.⁹² Cela indique que la seconde réaction d'hydroarylation permettant de former **B6a** est probablement protocatalysée.

Tableau 25. Tests de divers catalyseurs dans le toluène



Entrée	Cat.	Solvant	Ratio B4a/B5a/B6a	Rdt [%]
1	HNTf ₂	DCE	0/60/40	54
2	HNTf ₂	toluène	0/100/0	80
3	[Ga(PhF) ₂][Al(pftb) ₄] ^a	DCE	0/0/100	62
4	[Ga(PhF) ₂][Al(pftb) ₄] ^a	toluène	0/100/0	57
5	IPr·InBr ₃ /AgSbF ₆	DCE	0/60/10 (+ 30% de B2a)	68
6	IPr·InBr ₃ /AgSbF ₆	toluène	100/0/0 ^b	36

^a La charge catalytique est de 10 mol% et la réaction est arrêtée au bout de 4 h. ^b 42% de conversion.

De plus, il a été montré précédemment par notre équipe que IPr·InBr₃ activé par AgSbF₆ permettait de libérer du HSbF₆ dans le 1,2-dichloroéthane (Schéma 102).¹¹¹ En effet, il a été

¹¹¹ C. Bour, R. Guillot, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6066.

supposé qu'une fois la métathèse d'anion réalisée, le complexe pouvait réagir avec des traces d'eau résiduelles contenues dans le solvant ou dans le sel d'argent très hygroscopique, pour former le complexe correspondant d'indium hydroxyde et du HSbF_6 .



Schéma 102. Equation de formation de HSbF_6 à partir de $[\text{IPr}\cdot\text{InBr}_2][\text{SbF}_6]$

Tous ces résultats nous poussent donc à conclure que la formation du composé tricyclique **B6a** est due à la présence de protons.

ii. Etude des produits isolés précédemment

Pour établir le mécanisme de formation des différents produits obtenus, nous avons testés **B2a** et **B5a** en présence d' AgSbF_6 . Tout d'abord, comme nous pouvions nous y attendre, l'indène **B2a** n'a pas réagi en présence d' AgSbF_6 (Schéma 103).

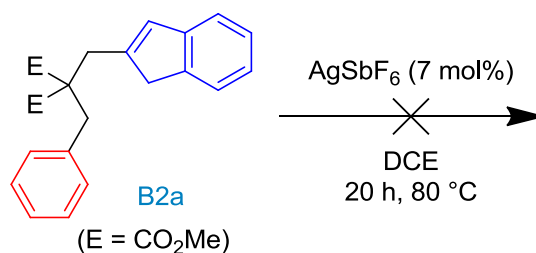


Schéma 103. Réaction entre l'indène **B2a** et AgSbF_6

Le composé **B5a**, quant à lui, a conduit à la formation du produit **B6a** en présence de 7 mol% d' AgSbF_6 (Schéma 104). Cela indique donc que le composé tricyclique **B6a** provient du composé d'hydroarylation **B5a**.

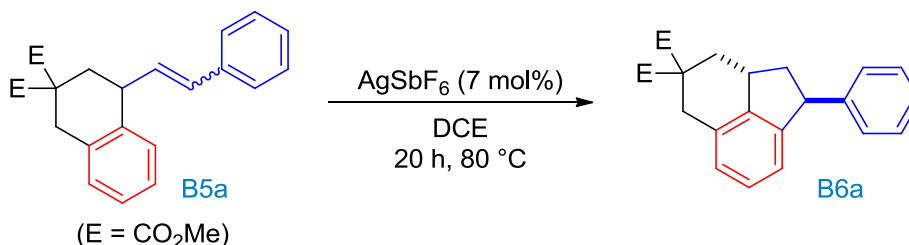
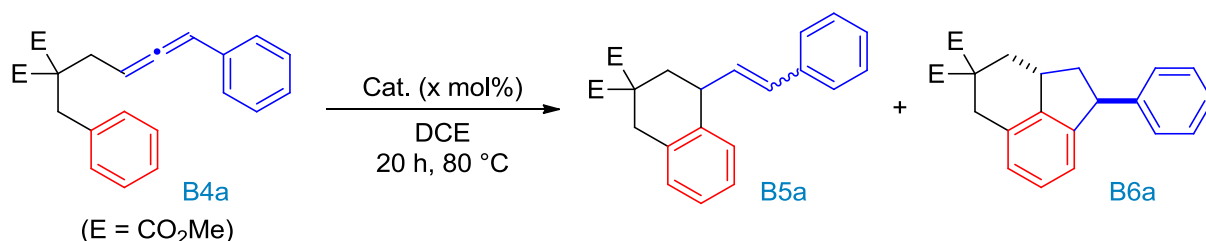


Schéma 104. Réaction entre le composé **B5a** et AgSbF_6

Enfin, l'allène **B4a** a été testé en présence de divers catalyseurs (Tableau 26). Aucune réaction n'a été observée lorsque l'allène a été traité avec $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}][\text{SbF}_6]$ (entrée 1). Néanmoins, lorsqu'un phosphite d'or, qui est le complexe d'or le plus électrophile de la série,

a été utilisé, il a été possible d'accéder au composé **B5a** avec un rendement de 33% (entrée 2). Il en est de même avec GaCl_3 qui a conduit à **B5a** avec un rendement de 69% (entrée 3). Avec ces catalyseurs, les indènes **B2a** et **B3a** n'ont jamais été obtenus ce qui montre donc que l'allène n'est pas un intermédiaire dans la formation des indènes. Le complexe $[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2][\text{SbF}_6]$ et AgOTf ont permis d'accéder exclusivement au composé **B5a** (entrées 4-5). Un mélange entre **B5a** et **B6a** a été obtenu avec AgSbF_6 (entrée 6) alors que **B6a** a été isolé avec un rendement de 57% en présence d' HOTf (entrée 7). Ces résultats indiquent que l'allène est un intermédiaire à la formation de **B5a** qui est lui-même un intermédiaire pour accéder à **B6a**.

Tableau 26. Réactivité de l'allène **B4a** en fonction des différents catalyseurs



Entrée	Cat.	Charge catalytique [mol%]	Ratio B5a ^a / B6a	Rdt [%]
1	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$	3	-	-
2	(phosphite) $\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$	3	100/0	33
3	GaCl_3	5	100 ^b /0	69
4	$\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3/\text{AgSbF}_6$	5	100/0	51
5	AgOTf	5	100/0	78
6	AgSbF_6	7	50 ^c /50	78
7	HOTf	5	0/100	57

^a si rien n'est précisé, **B5a** est de configuration (*E*). ^b Ratio *E/Z* : 55/45. ^c Ratio *E/Z* : 65/35.

iii. Réactions d'hydroarylation

Pour confirmer les hypothèses faites lors de l'étude des intermédiaires et établir le mécanisme de formation des produits **B5a** et **B6a**, nous avons donc décidé de suivre par RMN du proton la réaction entre notre composé de départ **B1a** et 7 mol% d'AgSbF₆ (Figure 3). Pour cela, la réaction a été réalisée dans le CD₂Cl₂, à 80 °C, en tube scellé. A t = 0, nous avons pu repérer les protons caractéristiques du composé de départ (en violet). Après 3 h de réaction, nous avons remarqué un léger déplacement chimique de ces protons caractéristiques qui correspond probablement à la coordination du métal sur l'alcyne. De plus, nous avons aussi observé la formation de l'allène (en vert). Après 6 h de réaction, le produit de départ a été totalement consommé et il en a été de même pour l'allène **B4a**. Un mélange de diastéréoisomères du composé **B5a** a alors été observé (en rose et bleu). Ce mélange a ensuite été converti totalement en composé tricyclique **B6a** (en orange) au bout de 30 h.

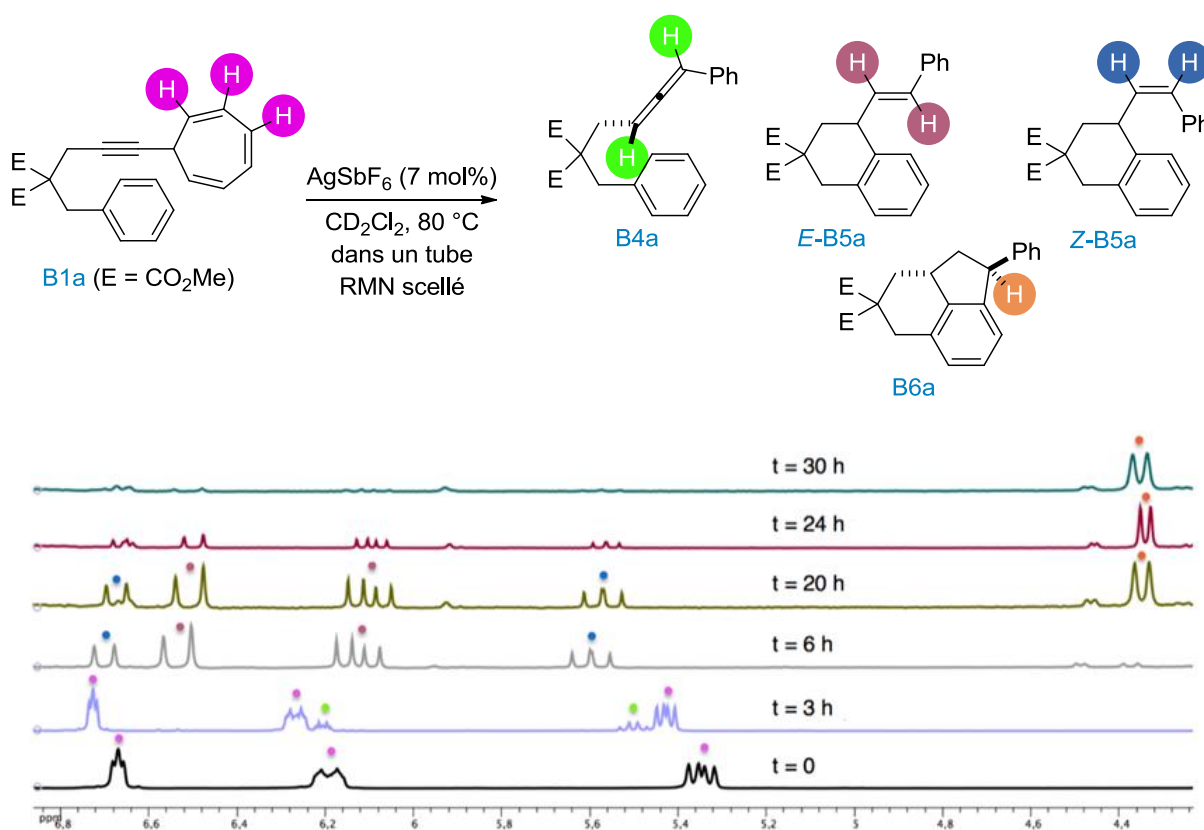


Figure 3. Superposition des spectres issus du suivi en RMN ¹H de la réaction entre **B1a** et AgSbF₆

L'étude des intermédiaires ainsi que le suivi par RMN ¹H nous ont donc conduit à proposer le mécanisme suivant (Schéma 105). Tout d'abord, la forme norcaradiène **I**, obtenue par une électrocyclisation 6 π , s'isomérise en phényllallène **B4a** (voir Schéma 99). L'allène **B4a** peut alors réagir avec le noyau aromatique selon une réaction d'hydroarylation d'allènes. En effet,

en présence d'un métal ou d'un proton, le cation allylique **II** est alors formé. Une addition nucléophile du noyau aromatique *via* une cyclisation 6-*exo*-trig conduit, après réaromatisation, au composé bicyclique **B5a**. Enfin, une réaction d'hydroarylation d'alcènes est réalisée en présence d'un proton (comme démontré précédemment). L'alcène est alors protoné ce qui conduit à la formation d'un carbocation benzylique stabilisé **III** qui peut ensuite subir une seconde addition nucléophile de l'aromatique pour conduire, après réaromatisation, au composé tricyclique **B6a**.

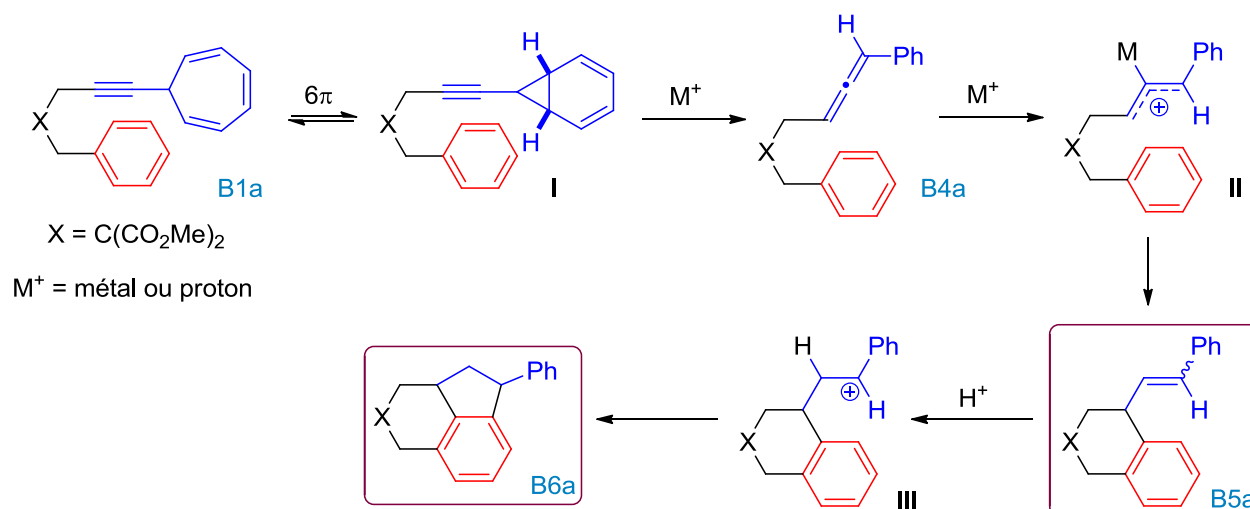


Schéma 105. Mécanisme proposé pour la formation de **B5a** et **B6a**

Nous avons ensuite essayé de comprendre pourquoi la formation des indènes **B2a** et **B3a** n'avait pas lieu en présence de sels d'argent. Pour expliquer cela, nous avons étudié la réaction au moyen de calculs DFT.

iv. Réaction de cycloisomérisation

Pour la formation des indènes **B2a** et **B3a** par cycloisomérisation d'énynes-1,6, le mécanisme suivant a été proposé, étayé par le mécanisme proposé par Echavarren (Schéma 106).⁹⁴ Les différentes voies possibles de ce mécanisme, supportées par des calculs DFT (M06-2X/6-311+G(2d,p)), réalisés par Vincent Gandon, seront détaillées ci-dessous.

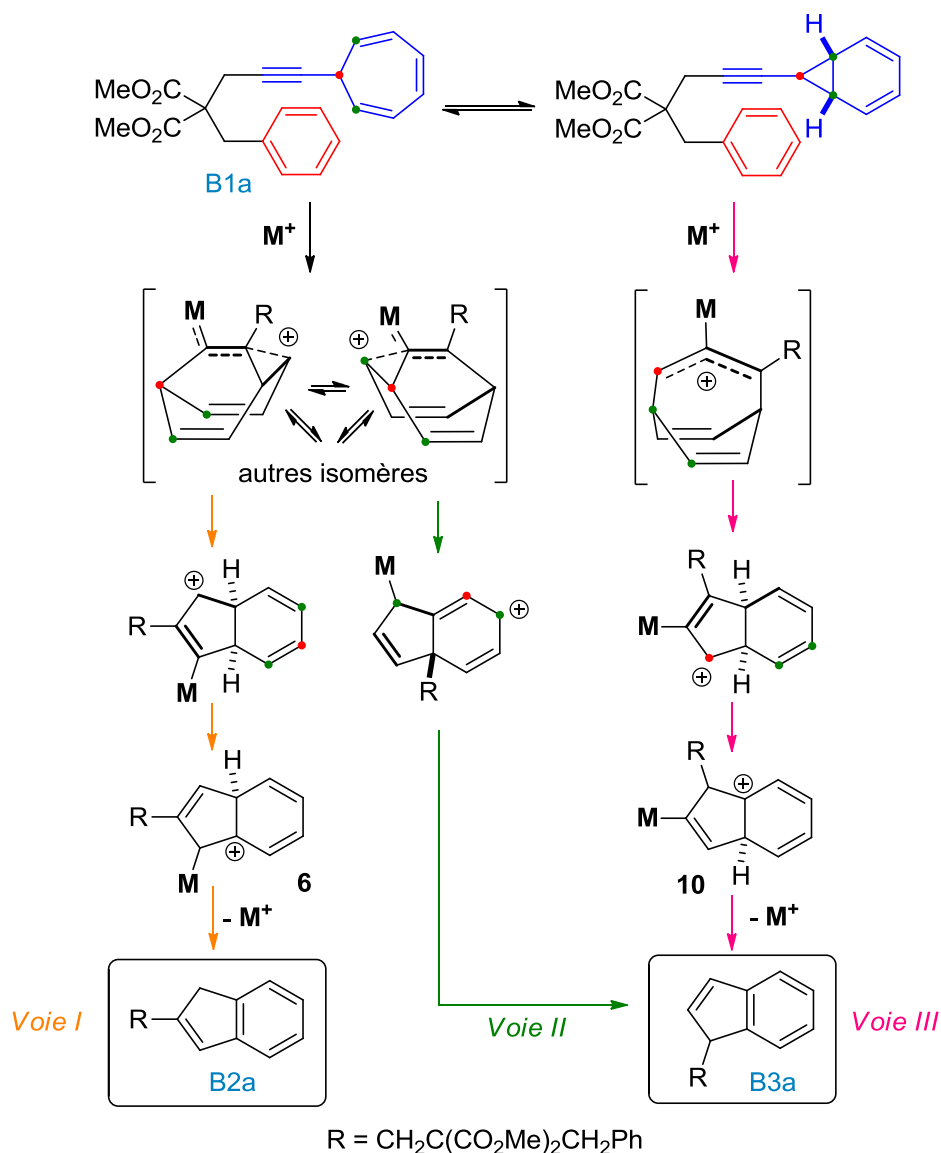


Schéma 106. Mécanisme proposé pour la formation des indènes **B2a** et **B3a**

Notre substrat étant relativement complexe, le 7-(propynyl)cyclohepta-1,3,5-triène a été utilisé comme substrat modèle. Les calculs ont été réalisés avec divers fragments métalliques : Me_3PAu^+ , $AgOTf$, $GaCl_3$ et $InCl_3$.

Le mécanisme de formation de l'indène **B2a** (voie I), analogue de **E**, est détaillé dans le schéma ci-dessous (Schéma 107). Dans un premier temps, le fragment métallique va se lier à

l'alcyne pour former le complexe **A**. La déplétion électronique de l'alcyne entraîne l'addition nucléophile de la double liaison centrale du fragment 1,3,5-triène pour conduire au carbocation non classique **B**. Ce dernier se réarrange en un cation allylique bicyclique **C**. Un premier transfert de proton 1,2 transforme **C** en un complexe de type Wheland **D**. Un second transfert de proton 1,2 permet d'accéder à l'indène complexé **E**. Finalement, l'indène **B2a** est obtenu après décomplexation du métal.

Voie I

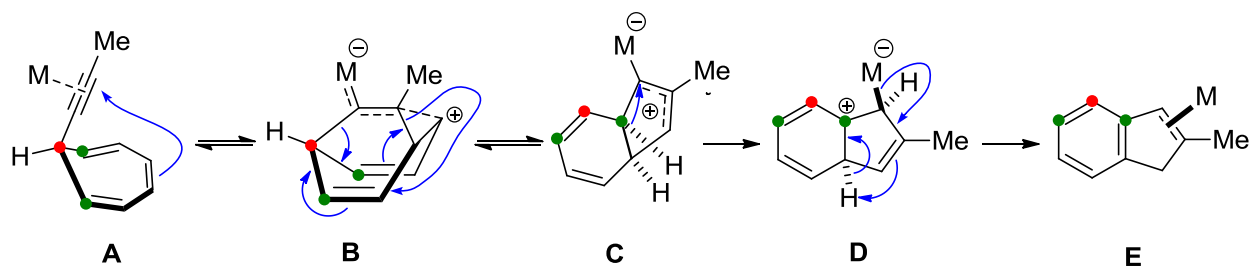


Schéma 107. Mécanisme rendant compte de la formation de l'indène **B2a**

Pour ce mécanisme, l'étape limitante est l'addition nucléophile de l'oléfine sur **A** et la réaction peut être considérée comme réversible jusqu'à l'intermédiaire **C**. Le complexe **E** est beaucoup plus stable (de 60 kcal/mol) que le complexe **A** de départ. Nous pouvons aussi constater que les catalyseurs les plus actifs pour former l'indène **B2a** par cette voie sont Me_3PAu^+ et GaCl_3 suivi par InCl_3 . Cependant, comme observé expérimentalement, la réaction n'est pas favorable avec AgOTf puisque la barrière pour passer de **A** à **B** est proche de 28 kcal/mol (Tableau 27).

Tableau 27. Énergies libres (ΔG_{298} , kcal/mol) calculées par rapport à **A** pour les intermédiaires et les états de transition qui conduisent à **E**

	Me_3PAu^+	AgOTf	GaCl_3	InCl_3
A	0	0	0	0
TS_{AB}	13.9	27.6	13.2	17.9
B	-0.3	16.6	-2.8	5.8
TS_{BC}	11.5	23.7	9.6	15.9
C	-8.7	6.2	-7.6	-1.0
TS_{CD}	4.9	17.3	5.6	11.4
D	-29.2	-26.0	-32.0	-30.7
TS_{DE}	-23.0	-18.2	-25.5	-24.4
E	-60.1	-57.7	-63.1	-62.0

Pour expliquer la formation de l'indène **B3a**, analogue de **G**, deux voies mécanistiques sont possibles (*voie II* et *voie III*). La première voie (*voie II*) passe par la formation d'un carbocation non classique (Schéma 108). Le carbocation non classique **B**, qu'on peut également définir comme un cyclopropylcarbènoïde, est formé de la même manière que précédemment et se réarrange ensuite en un cation diallylique **F**. Une transposition 1,2 de méthyle conduit ensuite au complexe **G** puis à l'indène **B3a** après décomplexation.

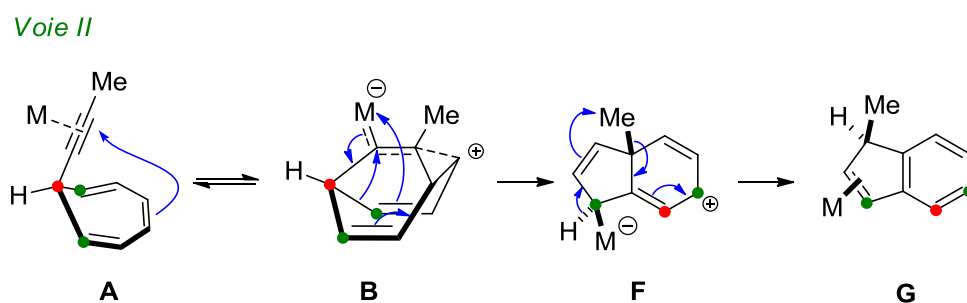


Schéma 108. Mécanisme rendant compte de la formation de l'indène **B3a**

De même, l'étape limitante est celle de formation de l'intermédiaire **B** et ce mécanisme n'est pas favorisé avec AgOTf (Tableau 28).

Tableau 28. Énergies libres (ΔG_{298} , kcal/mol) calculées par rapport à **A** pour les intermédiaires et les états de transition qui conduisent à **G**

	Me₃PAu⁺	AgOTf	GaCl₃	InCl₃
A	0	0	0	0
TS_{AB}	13.9	27.6	13.2	17.9
B	-0.3	16.6	-2.8	5.8
TS_{BF}	13.2	29.9	11.7	17.4
F	-22.3	-20.3	-22.9	-21.9
TS_{FG}	3.0	4.1	1.3	0.7
G	-56.3	-55.3	-57.1	-56.4

La seconde voie mécanistique (*voie III*) pour accéder à **B3a**, analogue de **G**, est décrite ci-dessous (Schéma 109). Après coordination du fragment métallique pour former **A**, une électrocyclisation 6π conduit au complexe norcaradiène **H**. Le cation allylique **I** est ensuite formé par une addition nucléophile d'une des doubles liaisons du cyclohexadiène sur l'alcyne. Ce cation ponté allylique se réarrange ensuite en un cation allylique bicyclique **J**. S'ensuit alors un transfert de proton 1,2 pour accéder à un intermédiaire de type Wheland **K**. Enfin, le complexe final **G** est obtenu après élimination de H^+ et protodémétallation. Il est à noter que cette dernière étape n'a pas été calculée par DFT. En effet, elle consiste formellement en un

transfert de proton 1,3 qui est interdit par symétrie. Elle implique donc l'assistance d'un transporteur de proton extérieur qui peut provenir d'une molécule d'eau, du solvant ou d'autres espèces non identifiées.

Voie III

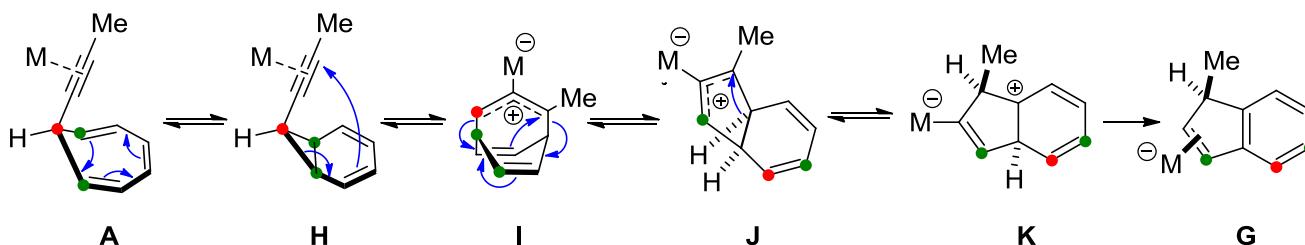


Schéma 109. Formation de l'indène **B3a** en passant par un carbocation allylique

Pour ce mécanisme, l'étape limitante correspond à la formation de **J** et cette réaction peut être considérée comme réversible jusqu'au complexe **K**. Nous pouvons aussi noter que la nature du métal n'influence pas significativement l'électrocyclisation 6π , qui est une étape simple dans tous les cas. De même, Me_3PAu^+ et GaCl_3 s'avèrent être les catalyseurs les plus actifs, suivis par InCl_3 puis par AgOTf qui a encore une haute barrière énergétique.

Tableau 29. Énergies libres (ΔG_{298} , kcal/mol) calculées par rapport à **A** pour les intermédiaires et les états de transition qui conduisent à **G**

	Me_3PAu^+	AgOTf	GaCl_3	InCl_3
A	0	0	0	0
TS_{AH}	7.1	7.8	5.0	6.4
H	-0.2	-1.3	-2.1	-2.1
TS_{HI}	12.8	22.7	11.0	17.1
I	3.9	16.4	3.6	8.0
TS_{IJ}	14.8	30.7	14.6	21.8
J	-8.3	9.2	-7.9	-1.5
TS_{JK}	12.3	29.7	14.5	21.0
K	-5.1	16.5	-0.2	6.2
G	-56.3	-55.3	-57.1	-56.4

Les hautes barrières énergétiques observées dans le cas d' AgOTf peuvent s'expliquer par le fait qu'il forme un chélate dans le cas du complexe **A** et du complexe **H** (Figure 4).

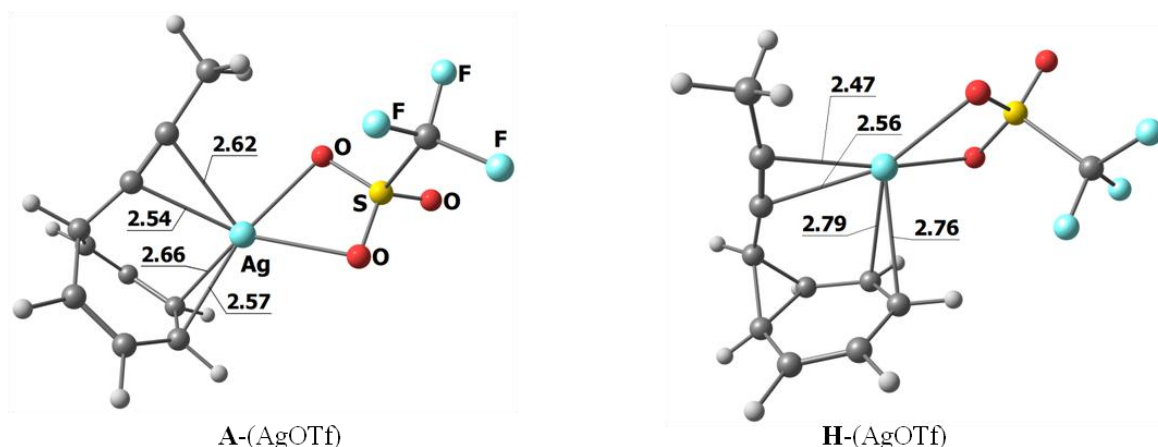


Figure 4. Structures calculées de complexes chélates avec AgOTf

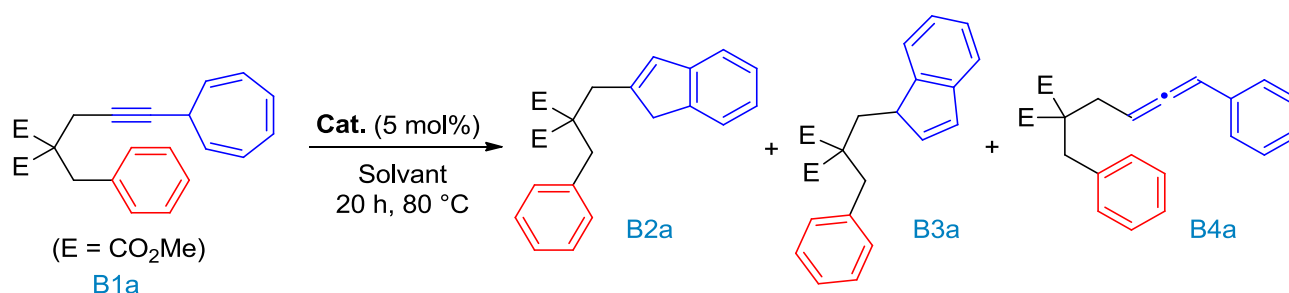
Enfin, les deux voies de formation de l'indène **B3a** peuvent être comparées. Dans le cas de Me_3PAu^+ , de GaCl_3 et d' InCl_3 , l'énergie relative du cyclopropylcarbénioïde **B** est plus faible que celle du cation allylique **I** ce qui suggérerait que la première voie serait la plus favorable dans le cas de ces fragments métalliques. Nous pouvons aussi comparer la formation des indènes **B2a** et **B3a**. Le mécanisme de formation de **B2a** est cinétiquement et thermodynamiquement plus favorable, ce qui correspond aux données expérimentales puisque **B2a** est, dans la majorité des cas, l'indène majoritaire. Cependant, nous ne pouvons pas rationaliser entièrement la sélectivité entre les deux indènes en raison du substrat modèle utilisé qui n'est pas identique à notre composé **B1a**.

c. Recherche de nouveaux complexes pouvant remplacer ceux à base de métaux nobles

Après avoir montré que la sélectivité de la réaction dépendait de la nature de l'acide de Lewis π utilisé et établi le mécanisme de formation des différents produits, nous avons voulu utiliser notre composé pour identifier de nouveaux complexes qui pourraient être actifs dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes avec pour objectif de remplacer l'or ou le platine. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous et la réaction a été réalisée préférentiellement dans le toluène pour s'affranchir de la formation de protons fortuits (Tableau 30). Divers complexes de nickel, de cuivre et de cobalt ont été testés, mais aucune réactivité n'a été observée (entrées 1-7). Des porphyrines de manganèse et de fer ont ensuite été synthétisées puisqu'il a été montré auparavant que ce type de composés pouvait catalyser

des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6.¹¹² Cependant, ces complexes se sont avérés inactifs en présence de notre substrat **B1a** (entrées 8-11). Il en est de même avec un composé d'iode hypervalent très électrophile, [(Ph)₂I][OTf] (entrée 12). Enfin, un carbène de zinc a été testé. Seul, celui-ci est inactif mais il s'est avéré que lorsqu'il a été activé par un complexe d'argent, il a conduit à la formation majoritaire de l'indène **B2a** en mélange avec l'indène **B3a** et l'allène **B4a** (entrée 13-14). Ce complexe de zinc a ensuite été testé dans diverses réactions de cycloisomérisation et les premiers résultats obtenus sont prometteurs.¹¹³

Tableau 30. Tests de divers complexes organométalliques

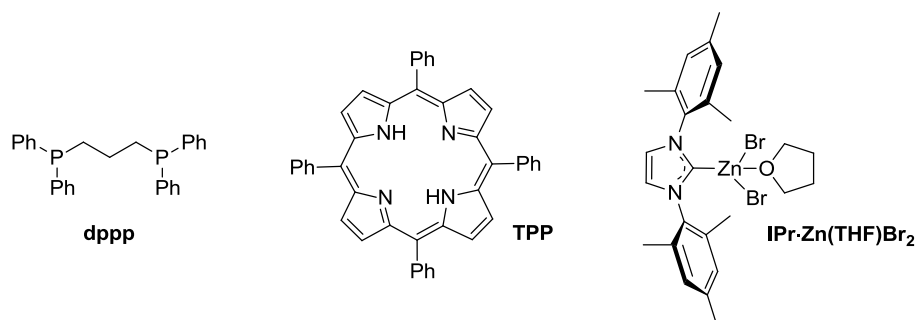


Entrée	Cat.	Solvant	Produit	Rdt [%]
1	(Cy ₃ P) ₂ NiCl ₂ /AgSbF ₆	toluène	-	-
2	(dppp)NiCl ₂ /AgSbF ₆	toluène	-	-
3	Ni(cod) ₂ /IPr.Cl	toluène	-	-
4	[Cu(PhCN) ₄][BF ₄]	DCE	-	-
5	[(Ph ₃ P)CoCl]/AgSbF ₆	toluène	-	-
6	[(Ph ₃ P)CoI ₃][NBu ₄]	toluène	-	-
7	[(THF)CoI ₃][NBu ₄]	toluène	-	-
8	(TPP)MnCl	toluène	-	-
9	(TPP)MnCl/AgSbF ₆	toluène	-	-
10	(TPP)FeCl	toluène	-	-
11	(TPP)FeCl/AgSbF ₆	toluène	-	-
12	[(Ph) ₂ I][OTf]	toluène	-	-
13	IPr·Zn(THF)Br ₂	DCE	-	-
14	IPr·Zn(THF)Br ₂ /AgSbF ₆ ^a	DCE	B2a/B3a/B4a (87/3/10)	80 ^b

^a La réaction a été réalisée avec une charge catalytique 17 mol% . ^b La conversion est de 86%.

¹¹² T. Ozawa, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3008.

¹¹³ Jiaxin Tian (2017-2021). *Catalyse à l'or(I)*. Thèse de doctorat d'université en chimie organique. Université Paris-Sud, en préparation.



La réactivité particulière de ce substrat a permis d'identifier un complexe d'indium(I) synthétisé au laboratoire, et possédant un contre-ion peu coordonnant, comme un bon acide de Lewis π actif dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes (Schéma 110, Tableau 19, entrée 20). Par la suite, ce complexe prometteur a été utilisé pour réaliser des réactions d'hydroamination intramoléculaires d'alcènes non activés avec des amines secondaires libres.¹¹⁴

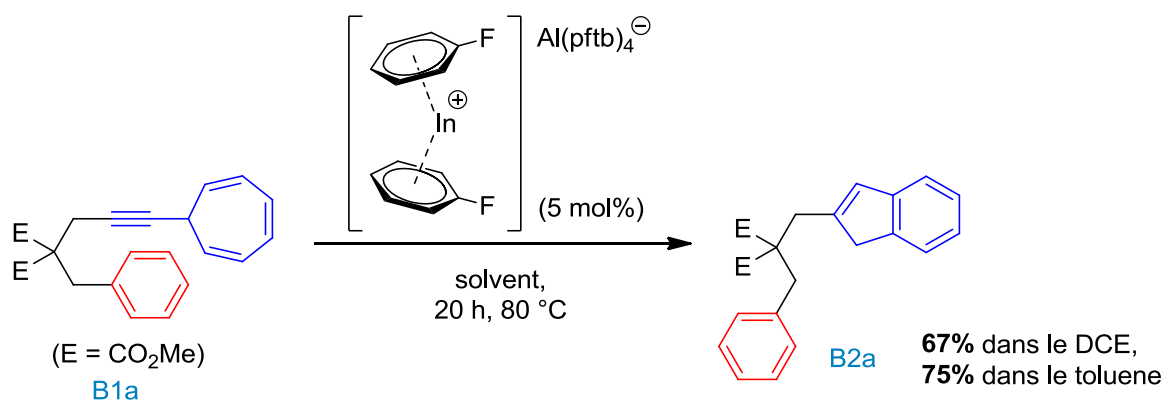


Schéma 110. Réaction de cycloisomérisation à partir de **B1a** catalysée par un complexe d'indium(I)

3. Le 7-alcynylcycloheptatriène comme plateforme de synthèse

Après avoir utilisé le motif 7-alcynylcycloheptatriène comme outil pour classer les différents acides de Lewis π , nous avons voulu utiliser ce motif comme précurseur de molécules complexes. En effet, les acides de Lewis π mous devraient conduire à des indènes alors que les acides de Lewis π durs pourraient conduire à divers composés polycycliques issus d'une réaction d'hydroarylation. Par cette méthode, plusieurs structures tricycliques complexes pourraient aussi être obtenues.

¹¹⁴ Zhilong Li (2016-2020). *Catalyse par des complexes de gallium et d'indium*. Thèse de doctorat d'université en chimie organique. Université Paris-Sud, en préparation.

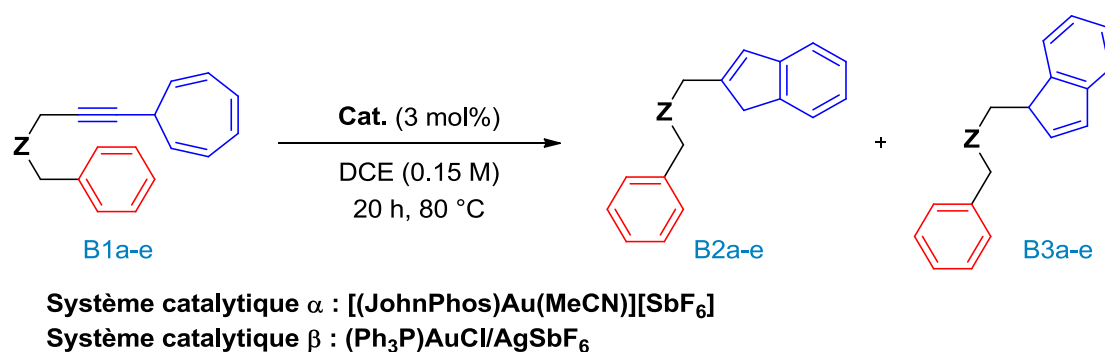
a. Formation d'indènes

Pour accéder à divers indènes, nous avons choisi deux catalyseurs d'or(I) différents qui se sont avérés efficace auparavant : un complexe d'or(I) possédant un ligand MeCN labile [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] donc déjà actif en catalyse et un complexe d'or(I) neutre (PPh₃)AuCl qui doit être activé par un sel d'argent AgSbF₆. Les conditions expérimentales ont été optimisées dans la partie précédente et la réaction est donc réalisée dans le 1,2-dichloroéthane, à 80 °C pendant 20 h. Le lien porté par l'arényne, la substitution sur le groupement aromatique ainsi que la substitution par un groupement allyle ont été étudié dans les parties suivantes.

i. Variations structurales du lien de l'arényne

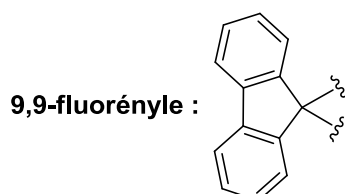
Tout d'abord, le lien *gem*-diester de l'arényne **B1a** a été remplacé par différents groupements carbonés, azotés ou oxygénés (Tableau 31). Comme décrit précédemment, avec un lien *gem*-diester, un mélange d'indènes a été obtenu avec de bons rendements (entrées 1-2). Dans les deux cas, l'indène **B2a** substitué en position 2 est majoritaire. Lorsque le lien diester a été substitué par un lien monoester, seule de la dégradation a été isolée (entrée 3). De même, avec l'arényne **B1c** possédant un lien éther, seules des traces d'indènes ont été observées en mélange avec des sous-produits de polymérisation (entrées 4-5). Avec l'arényne **B1d** lié par un lien tosylamine, les indènes **B2d** et **B3d** ont été obtenus avec un ratio de 60/40 en faveur de l'indène substitué en position 2, indépendamment du complexe d'or(I) utilisé (entrées 6-7). Un autre arényne possédant un groupement fluorényle comme lien a été mis en réaction et seul l'indène **B2e** a été isolé avec un rendement de 63% dans le cas du catalyseur **α** (entrée 8) et de 88% dans le cas du catalyseur **β** (entrée 9).

Tableau 31. Étude de l'influence du lien de l'arényne dans la réaction de cycloisomérisation



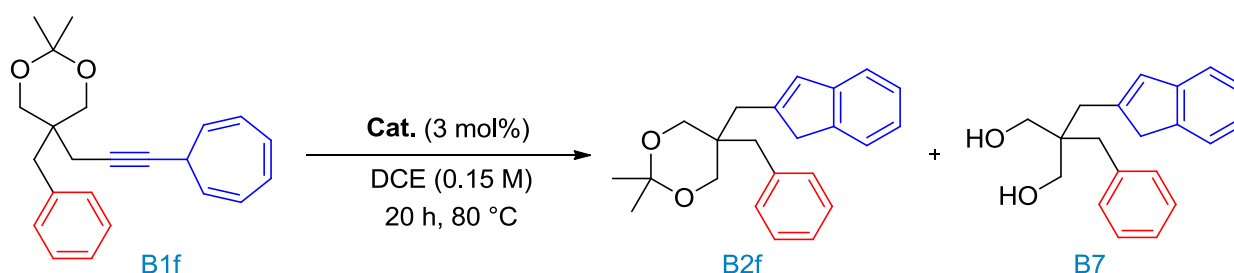
Entrée	Substrat	Z	Système catalytique	Ratio B2/B3	Rdt [%]
1	B1a	(MeO ₂ C) ₂ C	α	80/20	87
2	B1a	(MeO ₂ C) ₂ C	β	60/40	69
3	B1b	(EtO ₂ C)C	α	- ^a	-
4	B1c	O	α	- ^a	-
5	B1c	O	β	- ^a	-
6	B1d	NTs	α	60/40	83
7	B1d	NTs	β	60/40	65
8	B1e	9,9-fluorényle	α	100/0	63
9	B1e	9,9-fluorényle	β	100/0	88

^a De la dégradation a été observée.



Enfin, l'arényne **B1f** lié par un groupement acétone a pu être entièrement converti en indène **B2f** mais la déprotection partielle de l'acétal a été observée (Tableau 32). En effet, avec le catalyseur α , un ratio 50/50 entre l'indène **B2f** et le diol **B7** correspondant a été obtenu alors qu'avec le catalyseur β , **B7** est majoritaire (ratio de 35/65 entre l'indène **B2f** et **B7**). La déprotection de l'acétone peut s'expliquer aisément par la présence de traces d'eau fortuites et la formation d'acides de Brønsted provenant du contre-ion du complexe d'or(I).

Tableau 32. Réaction de cycloisomérisation d'un arényne possédant un lien acétone



Système catalytique α : [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆]

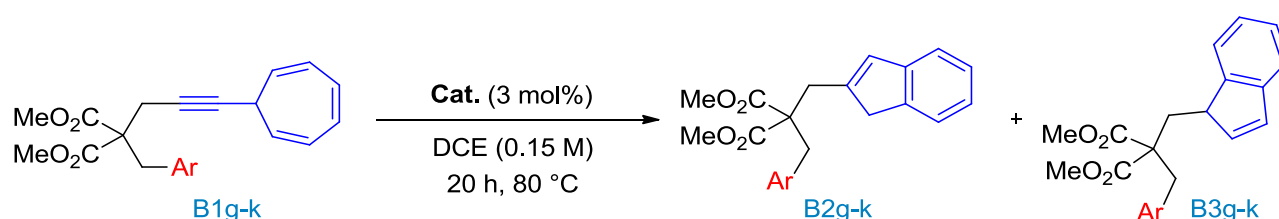
Système catalytique β : (Ph₃P)AuCl/AgSbF₆

Entrée	Système catalytique	Ratio B2f/B7	Rdt B2f/B7 [%]
1	α	50/50	45/34
2	β	35/65	30/29

ii. Fonctionnalisation du groupement aryle

L'influence de la substitution du cycle aromatique de l'arényne **B1a** a également été étudiée (Tableau 33). Nous pouvons remarquer que celle-ci n'a quasiment aucune influence sur la réactivité du composé vis-à-vis de la réaction de cycloisomérisation. Un groupement méthoxy ou un chlore en position *méto* du lien carboné a permis d'accéder aux indènes **B2g** et **B2h** respectivement avec de bons rendements, indépendamment du catalyseur utilisé (entrées 1-4). Avec un aromatique substitué en position 3 et 5 par un méthyle ou par un groupement méthoxy, le ratio est légèrement diminué en faveur de l'indène **B2i-j** et les rendements sont bons (entrées 5-8). Avec un groupement naphthalène, un mélange des deux indènes **B2k** et **B3k** a été isolé, avec le catalyseur α , avec un rendement de 69% (entrée 9). Avec le catalyseur β , **B2k** a été obtenu exclusivement avec néanmoins une diminution du rendement (entrée 10).

Tableau 33. Cycloisomérisation d'arénynes mono- et polysubstituées sur le groupement aryle



Système catalytique α : [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆]

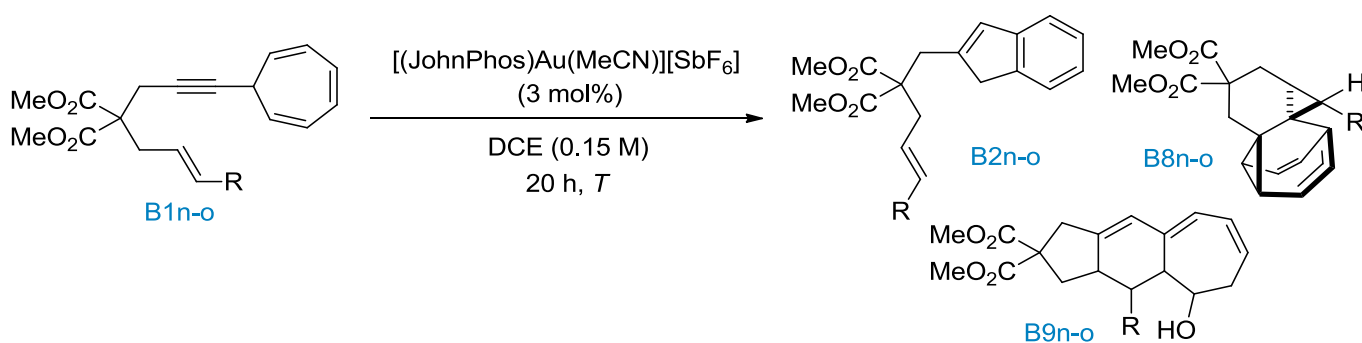
Système catalytique β : (Ph₃P)AuCl/AgSbF₆

Entrée	Substrat	Ar	Système catalytique	Ratio B2/B3	Rdt [%]
1	B1g	<i>m</i> -methoxybenzène	α	87/13	84
2	B1g	<i>m</i> -methoxybenzène	β	95/5	91
3	B1h	<i>m</i> -chlorobenzène	α	85/15	86
4	B1h	<i>m</i> -chlorobenzène	β	90/10	65
5	B1i	3,5-diméthylbenzène	α	80/20	69
6	B1i	3,5-diméthylbenzène	β	85/15	56
7	B1j	3,5-diméthoxybenzène	α	75/25	67
8	B1j	3,5-diméthoxybenzène	β	80/20	55
9	B1k	2-naphtalène	α	85/15	69
10	B1k	2-naphtalène	β	100/0	39

iii. Substitution du groupement aryle par un groupement allyle

Le groupement aromatique de l'arényne **B1a** a ensuite été remplacé par un groupement allyle substitué ou non (Tableau 34). Tout d'abord, lorsque le groupement allyle n'est pas substitué, seules des traces d'indène **B2n** ont pu être observées (entrée 1). Néanmoins, lorsque l'alcène est substitué par un phényle en position terminale, plusieurs composés ont pu être isolés (entrée 2). En effet, l'indène **B2o** souhaité a été obtenu majoritairement en mélange avec un composé de type barbaralane **B8o** très minoritaire et un composé tricyclique **B9o** dont la structure est supposée. Ce résultat est surprenant puisque l'ényne **B2o** avait été étudié auparavant par Echavarren,⁹⁴ et il avait obtenu exclusivement **B8o** en utilisant un carbène d'or à température ambiante, dans le dichlorométhane, pendant 16 h. Nous avons donc réalisé la réaction à température ambiante mais nous avons remarqué que le ratio entre les différents produits était similaire (entrée 3). Nous pouvons donc supposer que la réactivité du composé est dépendante de la nature du complexe d'or utilisé.

Tableau 34. Cycloisomérisation d'énynes-1,6



Entrée	Substrat	R	T [°C]	Ratio B2/B8/B9	Rdt [%]
1	B1n	H	80	Traces ^a /0/0	- ^a
2	B1o	Ph	80	54/14/32	49/8/25
3	B1o	Ph	25	52/17/31	38/12/25

^a De la dégradation a été observée

Au cours de cette réaction, il y a compétition entre plusieurs réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. L'une a conduit au composé **B8n**, comme décrit par Echavarren,⁹⁴ alors que la seconde a conduit au composé **B9n**. Un mécanisme peut être proposé pour la formation de ce dernier (Schéma 111). Dans un premier temps, le complexe d'or active l'alcyne ce qui provoque une réaction de cyclisation 5-exo-trig. Le carbocation benzylique **B** formé est piégé par une des doubles liaisons du cycloheptatriène pour aboutir à un intermédiaire tricyclique cationique **C**. Une molécule d'eau fortuite s'additionne alors sur ce carbocation pour conduire

à l'intermédiaire **D**. Enfin, le composé **B9n** pourrait être obtenu après isomérisation des doubles liaisons du cycle à sept chaînons et régénération du catalyseur.

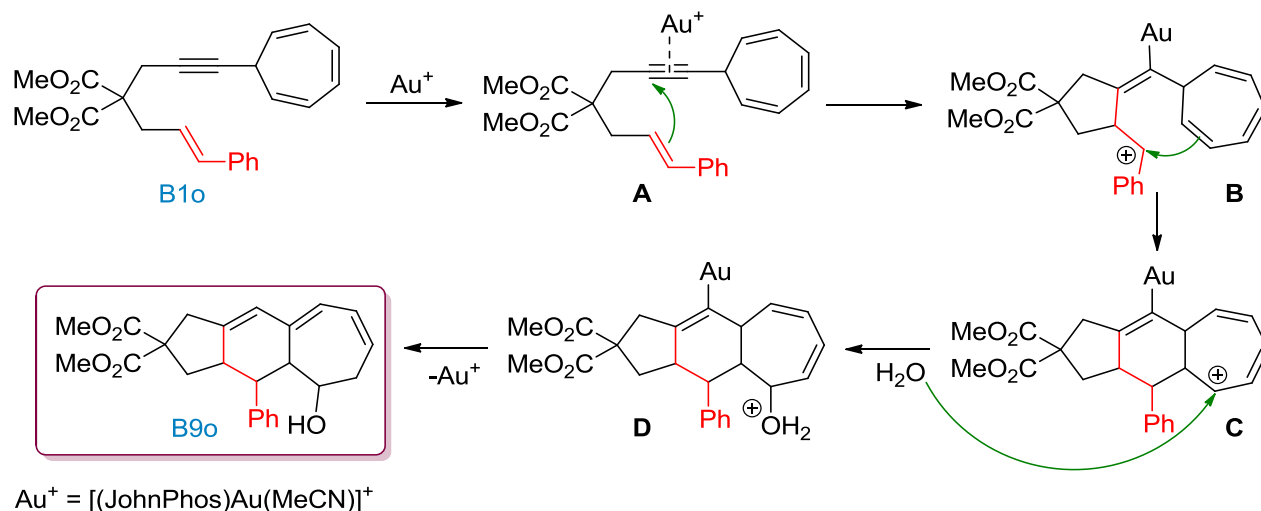


Schéma 111. Mécanisme proposé pour la formation du composé **B9o**

b. Réaction d'hydroarylation

Comme dans la partie précédente, les conditions opératoires ont déjà été optimisées pour parvenir aux composés bicycliques issus d'une réaction d'hydroarylation d'allène. Nous avons choisi de comparer les résultats obtenus avec $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, qui donnait les meilleurs rendements, et AgSbF_6 qui permettait d'observer le composé tricyclique. La réaction est réalisée dans le 1,2-dichloroéthane, à 80 °C, pendant 20 h.

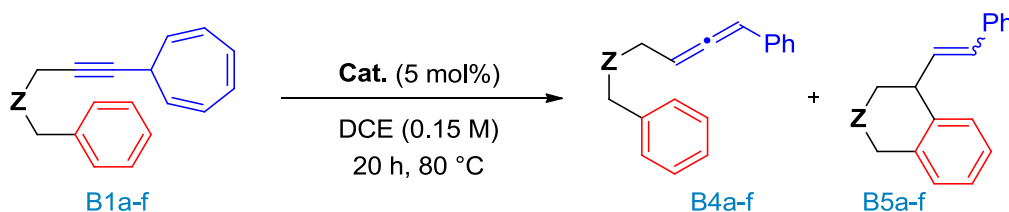
i. Variations structurales du lien de l'arényne

Tout d'abord, l'influence du lien de l'arényne a été étudiée (Tableau 35). Aucune conversion n'a été observée lorsqu'un lien monoester a été introduit à la place du lien *gem*-diester (entrées 3 et 4). Ce résultat peut s'expliquer par l'absence de l'effet de *gem*-disubstitution.¹¹⁵ L'arényne **B1c** possédant un lien éther n'a pas conduit au composé d'hydroarylation en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ mais il a été possible d'isoler l'allène **B5c**, avec toutefois un faible rendement, en utilisant AgSbF_6 (entrées 5 et 6). Avec un arényne contenant un lien tosylamine, le produit d'hydroarylation **B5d** a pu être obtenu avec $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, bien que le rendement ne soit que de 23% en raison de la présence de produits de dégradation (entrée 7). L'allène **B4d** a quant à lui été isolé avec un rendement de 43% en présence d' AgSbF_6 (entrée 8). L'arényne **B1e** contenant un lien fluorényle a conduit, dans les deux cas, au produit

¹¹⁵ M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.

d'hydroarylation **B5e** avec des rendements satisfaisants (entrées 9 et 10). Enfin, avec le lien acétonide, seule de la dégradation a été obtenue (entrées 11 et 12).

Tableau 35. Étude de l'influence du lien de l'arényne dans la réaction d'hydroarylation



Entrée	Substrat	Z	Cat.	Ratio B4/B5	Rdt [%]
1	B1a	(MeO ₂ C) ₂ C	Cu(OTf) ₂	0/100	96
2	B1a	(MeO ₂ C) ₂ C	AgSbF ₆	0/90 (10% tricycle)	57
3	B1a	(EtO ₂ C)C	Cu(OTf) ₂	sm	-
4	B1b	(EtO ₂ C)C	AgSbF ₆	sm	-
5	B1c	O	Cu(OTf) ₂	- ^a	- ^a
6	B1c	O	AgSbF ₆	100/0	28
7	B1d	NTs	Cu(OTf) ₂	0/100	23
8	B1d	NTs	AgSbF ₆	100/0	43
9	B1e	9,9-fluorényle	Cu(OTf) ₂	0/100	40
10	B1e	9,9-fluorényle	AgSbF ₆	0/100	62
11	B1f	acétonide	Cu(OTf) ₂	- ^a	- ^a
12	B1f	acétonide	AgSbF ₆	- ^a	- ^a

^a De la dégradation est observée

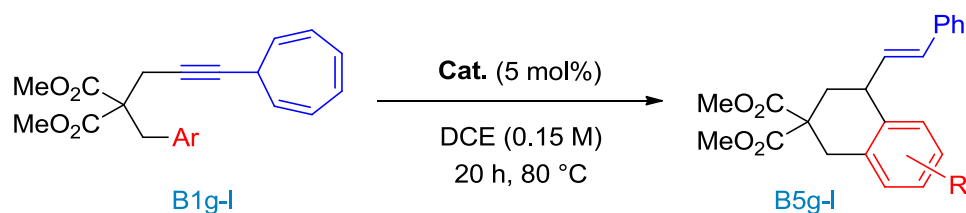
Au vu de ces résultats, nous remarquons qu'il est possible d'isoler l'allène en utilisant AgSbF₆ avec le lien éther et tosylamine. Cependant, seul l'arényne **B1e** possédant un lien fluorényle, moins sensible, est sujet à l'hydroarylation avec un rendement satisfaisant.

ii. Fonctionnalisation du groupement aryle

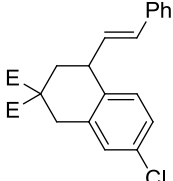
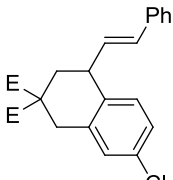
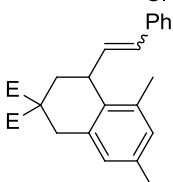
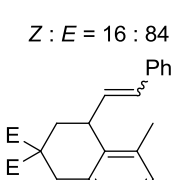
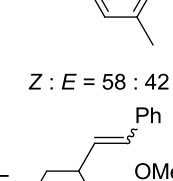
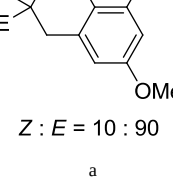
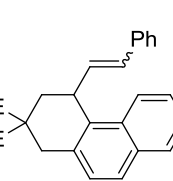
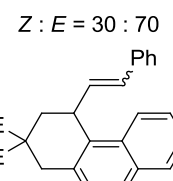
Plusieurs arénynes possédant un cycle aromatique mono- ou polysubstitué ont été synthétisés et mis en réaction avec Cu(OTf)₂ et AgSbF₆ (Tableau 36). La cyclisation en *para* du groupement fonctionnel est généralement majoritaire lorsque l'arényne possède un groupement électrodonneur, tel qu'un groupement méthoxy, en position *méta* du lien carboné. Néanmoins, en utilisant Cu(OTf)₂, nous avons observé un mélange quasi 50/50 entre le produit de cyclisation en *para* et en *ortho* (entrée 1). Cependant, le rendement de la réaction

est excellent et la diastéréosélectivité est totale en faveur du composé **B5g** de stéréochimie (*E*). Avec AgSbF_6 , seul le composé de cyclisation en *para* **B5g** a été isolé mais le rendement n'est que de 36% et le stéréoisomère (*Z*) est majoritaire (entrée 2). L'arényne **B1h** possédant un chlore en *mé*ta a conduit exclusivement au composé d'hydroarylation en *para* **B5h** de configuration (*E*) avec de bons rendements (entrées 3-4). Le substrat **B1i** a été converti en bicyclic **B10i** avec un rendement de 77% et de 47% en présence de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et d' AgSbF_6 respectivement (entrées 5-6). Lorsque les méthyles ont été remplacés par des groupements méthoxy, le rendement chute considérablement avec $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et aucune réaction n'a été observée avec AgSbF_6 (entrées 7-8). L'arényne **B1k** contenant un groupement naphthalène a été transformé efficacement en composé d'hydroarylation **B5k** (entrées 9-10). La diastéréosélectivité est inversée en fonction du catalyseur utilisé. En effet, avec $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, le composé (*E*) est majoritaire alors qu'avec AgSbF_6 , le composé (*Z*) est favorisé. Cependant, à ce jour, nous n'avons pas encore d'explication concernant la diastéréosélectivité observée. Le composé polysubstitué **B1l** a permis d'accéder au produit d'hydroarylation **B5l** avec des rendements de moyens à très bons (entrées 11-12).

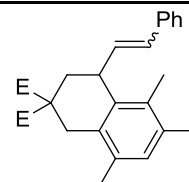
Tableau 36. Hydroarylation d'arénynes mono- et polysubstitués sur le groupement aryle



Entrée	Substrat	Ar	Cat.	Produit B5	Rdt [%]
1	B1g	<i>m</i> -methoxybenzène	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	 58 : 42	88
2	B1g	<i>m</i> -methoxybenzène	AgSbF_6	 Z : E = 67 : 33	36

3	B1h	<i>m</i> -chlorobenzène	Cu(OTf) ₂		67
4	B1h	<i>m</i> -chlorobenzène	AgSbF ₆		67
5	B1i	3,5-diméthylbenzène	Cu(OTf) ₂	 Z : E = 16 : 84	77
6	B1i	3,5-diméthylbenzène	AgSbF ₆	 Z : E = 58 : 42	47
7	B1j	3,5-diméthoxybenzène	Cu(OTf) ₂	 Z : E = 10 : 90	38
8	B1j	3,5-diméthoxybenzène	AgSbF ₆	- ^a	-
9	B1k	2-naphtalène	Cu(OTf) ₂	 Z : E = 30 : 70	82
10	B1k	2-naphtalène	AgSbF ₆	 Z : E = 85 : 15	50
11	B1l	2,4,5-triméthylbenzène	Cu(OTf) ₂	 Z : E = 15 : 85	83

12

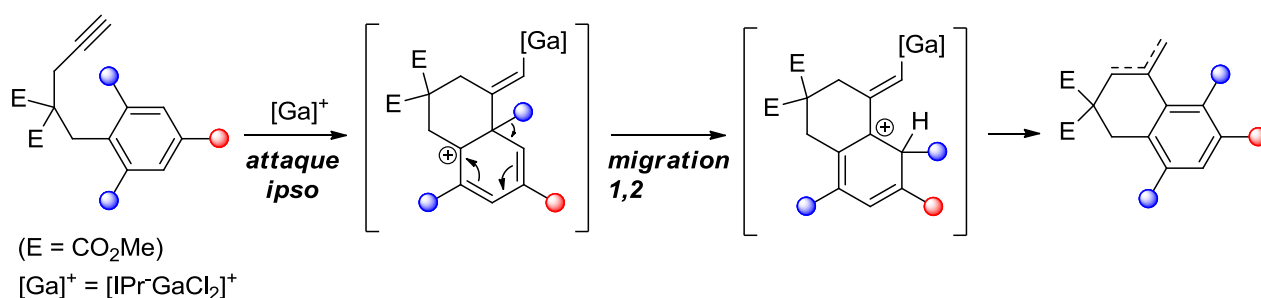
B1l2,4,5-
triméthylbenzèneAgSbF₆

50

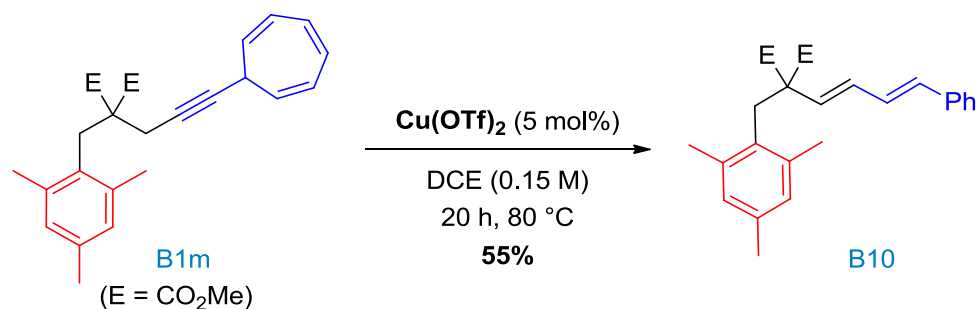
Z : E = 50 : 50

^a Pas de réaction.

Enfin, le composé triméthylé en position 2,4,6 **B1m** a été testé. Nous souhaitions obtenir le composé **B5m** qui aurait pu être obtenu par substitution électrophile aromatique en position *ipso*. En effet, il a été montré précédemment par notre équipe, que dans le cas des hydroarylations d'alcynes, une attaque *ipso* de l'alcyne était possible lorsque le noyau aromatique était stabilisé en *ortho* et conduisait après une migration-1,2 de méthyle et réaromatisation au composé désiré (Schéma 112).^{85b}

Schéma 112. Mécanisme proposé pour l'attaque *ipso*/migration-1,2 de méthyle

Néanmoins, le composé d'hydroarylation n'a pas été obtenu mais nous avons observé une décumulation de l'allène formé au cours de la réaction en présence de Cu(OTf)₂ pour conduire au diène-1,3 **B10** (Schéma 113).

Schéma 113. Réactivité de **B1m** en présence de Cu(OTf)₂

L'isomérisation d'allène en diène-1,3 a déjà été rapportée dans la littérature en utilisant des métaux tels que du palladium¹¹⁶ et de l'or¹¹⁷ ou encore en présence d'acides de Brønsted.¹¹⁸ De plus, en présence d'AgSbF₆, le composé **B5m** désiré, ainsi que le composé **B10** n'ont pas été obtenus et seule de la dégradation a été observée.

c. Réaction tandem d'hydroarylation d'allènes/Friedel-Crafts

Nous avons vu dans la partie précédente que des dérivés du 7-alcynylcycloheptatriènes pouvaient être utilisés comme substrat pour effectuer des réactions d'hydroarylation d'allènes en présence d'acides de Lewis π durs. En comparant les résultats obtenus avec divers catalyseurs dans le 1,2-dichloroéthane et dans le toluène, nous avons pu observer en utilisant HOTf dans le toluène, l'incorporation du toluène sur le composé d'hydroarylation **B5a** (Schéma 114).

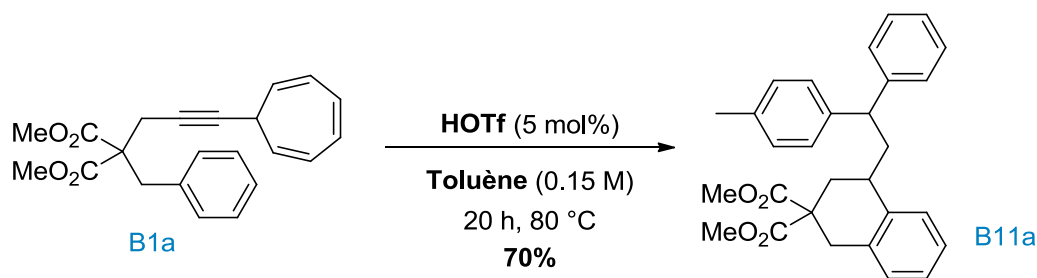


Schéma 114. Résultat obtenu par réaction entre **B1a** et HOTf dans le toluène

Ce type de réaction tandem, où un intermédiaire électrophile issu d'une cyclisation peut être piégé par un nucléophile aromatique, a déjà été étudié dans le cadre de réarrangement d'énynes, d'allénynes ou de diynes catalysés à l'or^{54a} mais aussi par notre équipe en utilisant des complexes de gallium (Schéma 115).^{85a}

¹¹⁶ (a) M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3809 ; (b) Y. Al-Jawaheri, M. Turner, M. C. Kimber, *Synthesis* **2018**, 50, A-H.

¹¹⁷ C.-M. Ting, Y.-L. Hsu, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6577.

¹¹⁸ (a) T. L. Jacobs, R. N. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6397 ; (b) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, M. Gohain, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Álvarez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027.

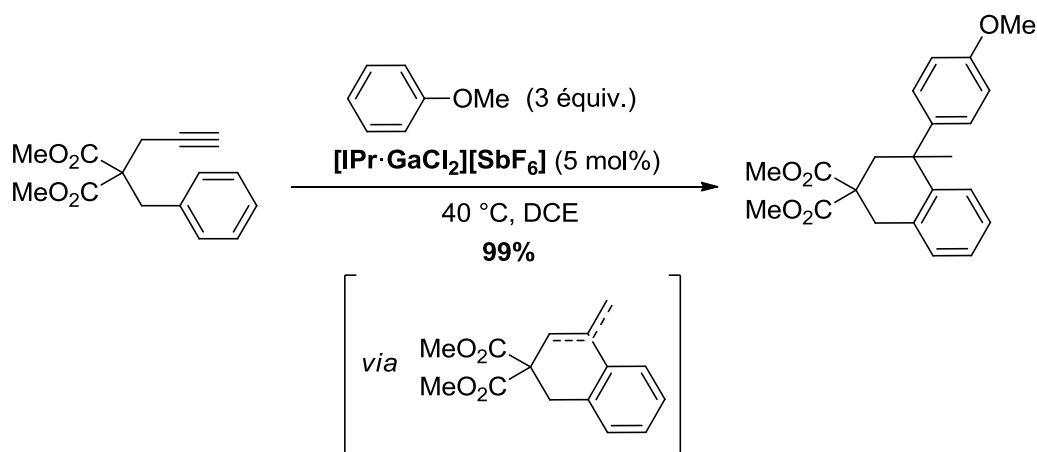
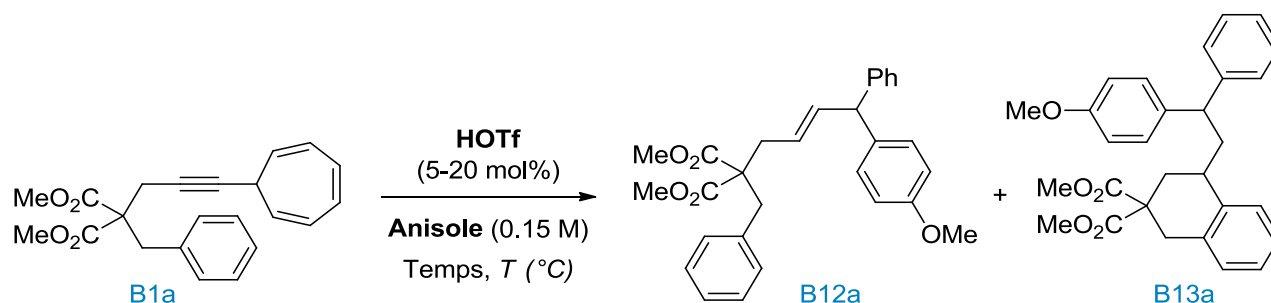


Schéma 115. Réaction tandem de cycloisomérisation/Friedel-Crafts catalysées par un complexe de gallium

i. Optimisation de la réaction

Pour optimiser la réaction, nous avons décidé d'utiliser l'anisole, plus riche en électrons que le toluène, comme nucléophile. Tout d'abord, la réaction a été réalisée directement dans l'anisole, qui a alors été utilisée à la fois comme solvant et comme nucléophile (Tableau 37). Avec 5 mol% d'HOTf, à 80 °C pendant 24 h, un mélange entre le composé **B12a** et **B13a** a été obtenu (entrée 1). Pour favoriser la formation du composé bicyclic, la charge catalytique d'HOTf a été augmentée à 20 mol% mais aucune amélioration n'a été observée (entrée 2). Le temps de réaction a ensuite été diminué à 15 h ce qui a entraîné une diminution du composé **B13a** désiré (entrée 3). Enfin, lorsque la température a été augmentée à 110 °C, **B13a** a été isolé très majoritairement (entrée 4). De plus, il est à noter que la réaction n'est pas diastéréosélective et, par conséquent, un mélange 50/50 des deux diastéréoisomères a été obtenu.

Tableau 37. Optimisation de la réaction en utilisant l'anisole comme solvant et nucléophile

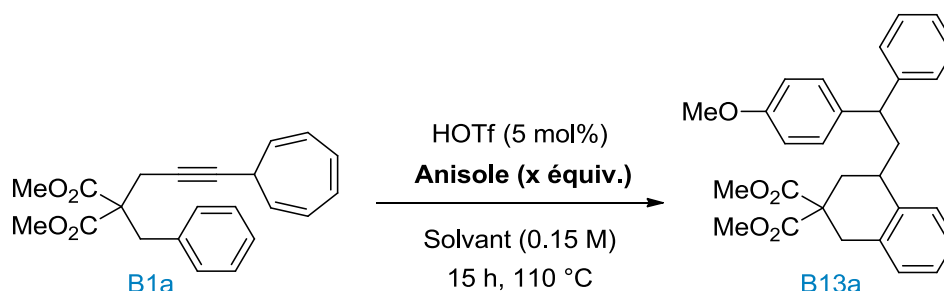


Entrée	Charge catalytique [mol%]	T [°C]	Temps [h]	Ratio B12a/B13a
1	5	80	24	48/52

2	20	80	24	45/55
3	5	80	15	73/27
4	5	110	15	5/95

Précédemment, la réaction était directement réalisée dans l'anisole à une concentration de 0,15 M ce qui correspond à environ 80 équivalents de nucléophile. Pour limiter la formation du produit insaturé issu d'une réaction intermoléculaire (favorisée dans ce cas) et le coût du nucléophile introduit, la quantité d'anisole a été diminuée et le milieu réactionnel a été dilué dans un solvant (Tableau 38). Dans un premier temps, la réaction a été réalisée à 110 °C, avec 10 équivalents d'anisole dans divers solvants. Dans le 1,2-diméthoxyéthane, l'allène **B4a** a été obtenu (entrée 1). Dans le nitrométhane et dans le 1,2-dichloroéthane, seul le composé désiré **B13a** a été obtenu avec un rendement de 84% et de 77% respectivement (entrées 2-3). Le nombre d'équivalents d'anisole a ensuite pu être limité à trois, sans altération significative du rendement (entrée 4).

Tableau 38. Variation des solvants et de la quantité d'anisole utilisée



Entrée	Solvant	Nombre d'équivalents (x équiv)	Rdt [%]
1	DME	10	- ^a
2	MeNO ₂	10	84
3	DCE	10	77
4	DCE	3	72

^a L'allène correspondant est exclusivement obtenu

De manière générale, nous avons remarqué que trois équivalents d'anisole étaient nécessaires pour obtenir de bons rendements. Cet excès peut s'expliquer par la réversibilité de la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts qui a été démontré par notre équipe.^{85b} Divers nucléophiles aromatiques ont ensuite été utilisés dans la réaction tandem en présence d'acide triflique, dans le 1,2-dichloroéthane, à 110 °C, pendant 15 h.

ii. Variation du nucléophile aromatique

Divers nucléophiles aromatiques ont été utilisés en présence de l'arényne **B1a** dans la réaction tandem d'hydroarylation/Friedel-Crafts. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 39). Les dérivés possédant des substituants de type 1-méthoxy-2-méthylbenzène et le 1,2-diméthoxybenzène ont conduit aux produits de réaction tandem **B14a** et **B15a** respectivement avec de bons rendements (entrées 1-2). Le 1-chloro-2-méthoxybenzène, moins nucléophile que les précédents, a réagi modestement et a conduit à un mélange entre le composé tricyclique **B6a** et le composé de tandem **B16a** (entrée 3). Dans le cas du 1,2,3-triméthoxybenzène, un mélange de deux produits a été isolés : celui issu d'une attaque en *para* **B17a_{para}** et en *méta* du groupement méthoxy en vert **B17a_{méta}** (entrée 4). Il en est de même avec le 1,3-diméthoxyphénol pour lequel aucune sélectivité n'a été observée entre le produit d'attaque en *para* du phénol **B18a_{para}** et celui d'attaque en *para* du groupement méthoxy **B18a_{méta}** (entrée 5). Avec le 1,3-diméthyl-2-méthoxybenzène, les effets inductifs donneurs des groupements méthyles sont négligeables par rapport aux effets mésomères donneurs du groupement hydroxyl et seul le composé d'addition en *para* du groupement hydroxy **B19a** a été isolé (entrée 6). Néanmoins, lorsqu'aucun substituant n'est présent en position ortho sur le phénol, les produits d'addition en *ortho* et en *para* ont été obtenus (entrée 7). Enfin, le 1-(phénylsulfonyl)indole a conduit à un mélange entre le composé d'addition nucléophile en position 1 et 2 de l'indole (entrée 8).

Tableau 39. Réaction tandem avec divers nucléophiles aromatiques

COC(=O)C1(C)C#CC2=CC=CC=C1C2 + Ar-H >> [HOTf (5 mol%), DCE (0.15 M), 15 h, 110 °C] COC(=O)C1(C)C2=CC=CC=C1C2(Ar)C3=CC=CC=C3

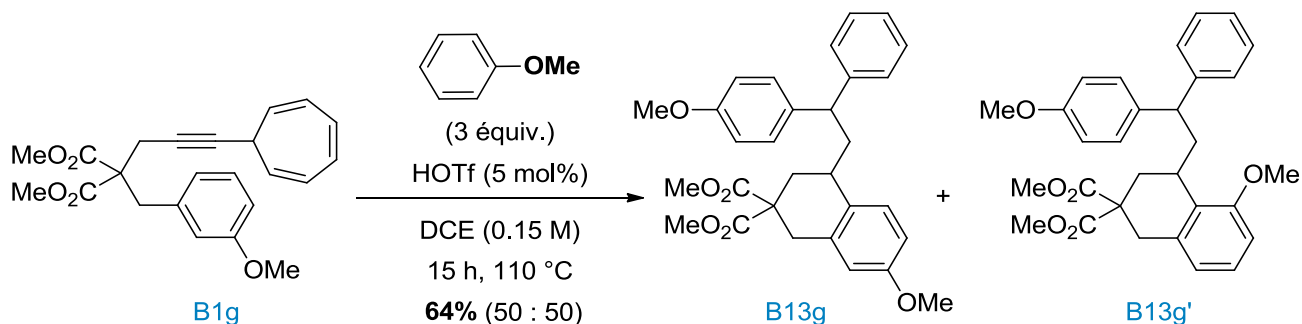
Entrée	Ar-H	Produit (ratio)	Rdt [%]
1		B14a	66
2		B15a	72

3		B16a/B6a (55/45)	42 ^a
4		B17a_{para}/B17a_{méta} (50/50)	68
5		B18a_{para}/B18a_{méta} (50/50)	70
6		B19a	43
7		B20a_{para}/B20a_{ortho} (50/50)	55
8		B21a₁/B21a₂ (50/50)	64

^a Rendement isolé de **B16a**

iii. Variations structurales de l'arényne

Par la suite, plusieurs arénynes diversement substitués ont été testés dans cette réaction tandem. Tout d'abord, l'arényne **B1g** possédant un groupement méthoxy en position *méta* a conduit à un mélange entre deux composés (Schéma 116). Le premier est issu du composé d'hydroarylation en position *para* par rapport au groupement méthoxy **B5g** et le second est issu du composé d'hydroarylation en position *ortho* **B5g'**. Les deux produits ont pu être isolés avec un bon rendement de 64%.

Schéma 116. Réaction tandem d'hydroarylation/Friedel-Crafts avec **B1g**

L'arényne **B1i**, diméthylé en position 2 et 6, est moins réactif (Schéma 117). En effet, le produit de réaction tandem **B13i** a été isolé en mélange avec le composé d'hydroarylation **B5i** et le rendement en composé souhaité n'est que de 39%.

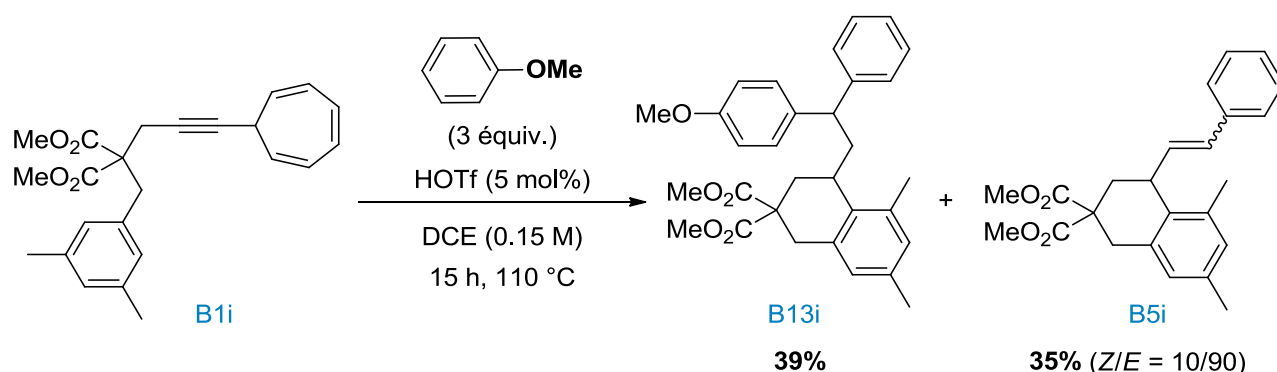


Schéma 117. Réaction tandem d'hydroarylation/Friedel-Crafts avec **B1i**

Enfin, quelques arénynes se sont montrés incompatibles avec la réaction tandem (Schéma 118). Dans tous les cas, de la dégradation a été observée. Ce résultat n'est pas surprenant avec le lien éther qui n'a jamais conduit au composé d'hydroarylation. Avec le lien tosylamine et le lien fluorène, des traces de composés souhaités ont été obtenues mais la présence de nombreux produits de dégradation ne permet pas de les isoler et de les identifier.

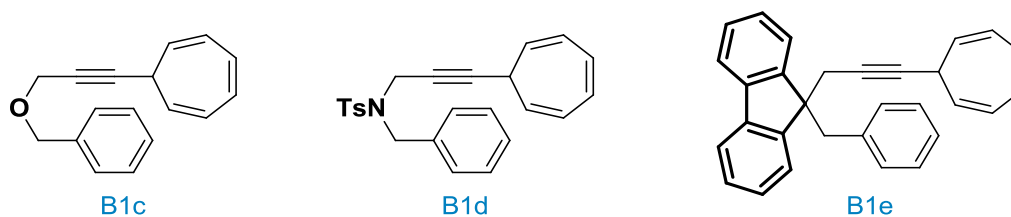


Schéma 118. Substrats incompatibles avec la réaction tandem d'hydroarylation/Friedel-Crafts

iv. Mécanisme de la réaction

Deux voies mécanistiques sont alors envisageables pour cette réaction (Schéma 119). En milieu acide, l'allène **B4a** est tout d'abord formé comme décrit dans la partie précédente. A partir de cet intermédiaire commun, deux voies sont possibles. La voie 1 implique une réaction d'hydroarylation d'allène qui est suivie par une alkylation de Friedel-Crafts en présence d'anisole. La voie 2 débute par l'alkylation de Friedel-Crafts pour conduire à un intermédiaire acyclique insaturé **B12a** qui va ensuite subir une réaction de cyclisation 6-exo-trig pour aboutir à **B13a**. Le composé intermédiaire **B12a** n'a été observé que dans le Tableau 37, quand l'anisole a été utilisé comme solvant, donc en milieu très concentré. Dans ce cas, la

réaction d'alkylation intermoléculaire prédomine sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire. Ce résultat se confirme puisque lorsque le temps de réaction est augmenté de 15 à 24 h (Tableau 37, entrées 1 et 3), le ratio en faveur du composé **B13a** augmente. Cependant, lorsque le milieu réactionnel est dilué et que trois équivalents d'anisole sont utilisés, la réaction d'hydroarylation d'allènes intramoléculaire devrait être favorisée. Des études mécanistiques sont en cours au laboratoire pour confirmer que la voie 1 est préférentiellement empruntée.

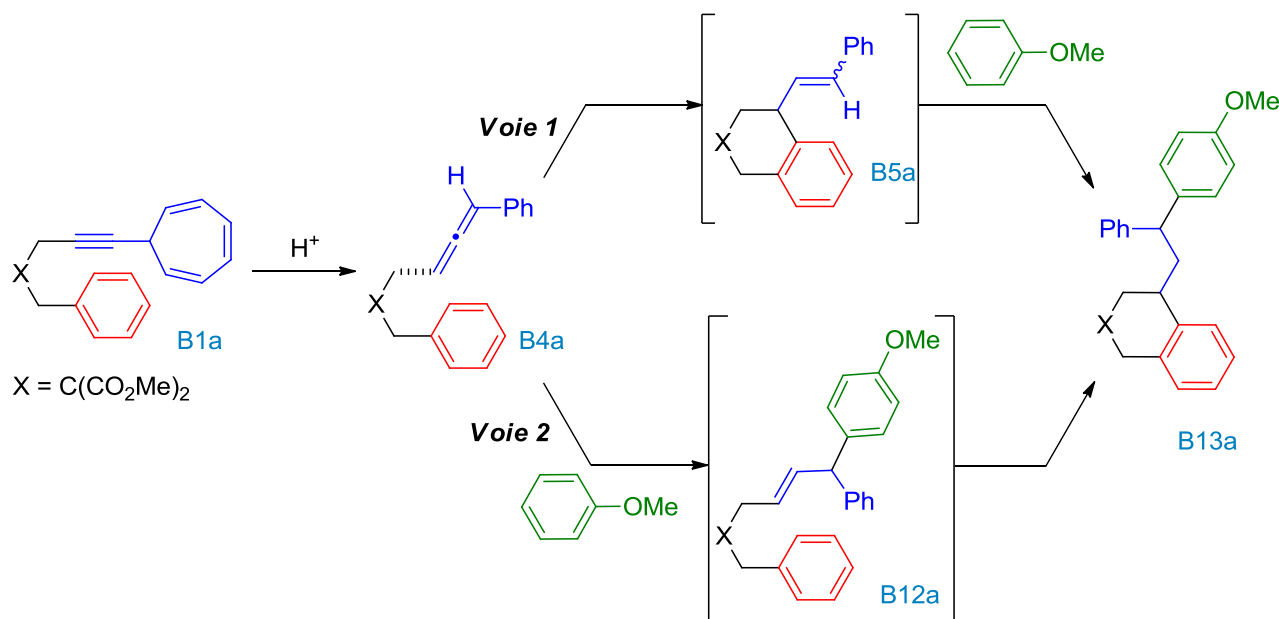


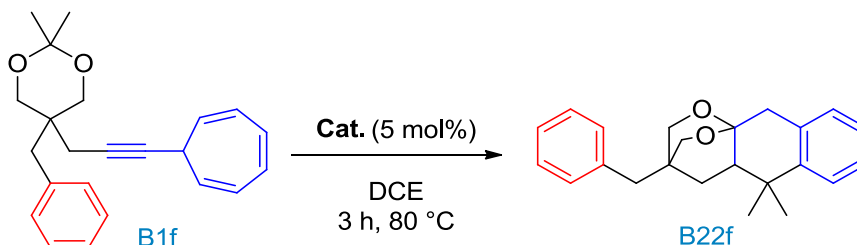
Schéma 119. Voies mécanistiques possibles pour la réaction tandem d'hydroarylation d'allènes/Friedel-Crafts

d. Particularité du lien acétonide

Comme mentionné précédemment, notre objectif était de pouvoir synthétiser plusieurs analogues du composé tricyclique **B6a**. Ce composé est obtenu exclusivement lorsque le composé **B1a** est traité avec, notamment, 10 mol% de $[Ga(PhF_2)][Al(pftb)_4]$ (Tableau 21, entrée 13). Néanmoins, tous les substrats de départ testés (**B1b-B1e**, **B1g** et **B1k**) avec ce catalyseur n'ont conduit qu'à la dégradation du substrat. Avec **B1f** possédant un lien acétonide, le composé souhaité n'a pas été obtenu mais il a été possible d'isoler un autre produit polycyclique **B22f** dont la structure a été confirmée par RMN 2D. Intéressés par la structure de ce nouveau composé, nous avons donc décidé de tester différents catalyseurs (Tableau 40). Le complexe correspondant d'indium, $[In(PhF_2)][Al(pftb)_4]$, n'a pas permis de former le composé désiré (entrée 2). Il en a été de même avec d'autres complexes de gallium, $AgSbF_6$, le complexe d'argent correspondant $[Ag(DCM)_3][Al(pftb)_4]$ ou encore avec

Bi(OTf)₃ (entrées 3-7). Enfin, l'acide *p*-toluènesulfonique a été testée mais aucune réactivité n'a été observée (entrée 8).

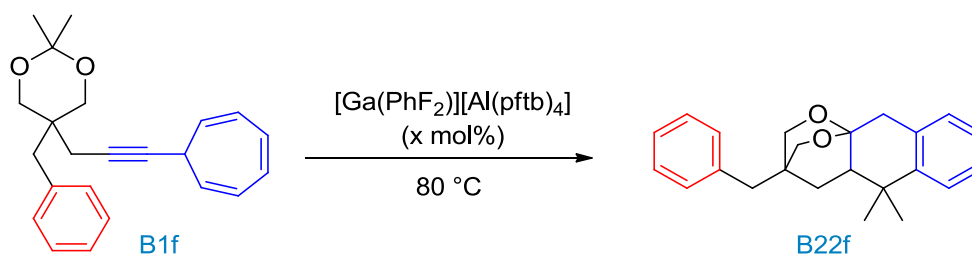
Tableau 40. Tests de différents catalyseurs sur le composé **B1f**



Entrée	Cat.	Produit	Rdt [%]
1	[Ga(PhF ₂)][Al(pftb) ₄] ^a	B22f	50
2	[In(PhF ₂)][Al(pftb) ₄]	s.m.	-
3	Ga ₂ Cl ₄	dégradation	-
4	IPr·GaCl ₃ /AgSbF ₆	s.m.	-
5	AgSbF ₆	dégradation	-
6	[Ag(DCM) ₃][Al(pftb) ₄]	s.m.	-
7	Bi(OTf) ₃	dégradation	-
8	APTS	s.m.	-

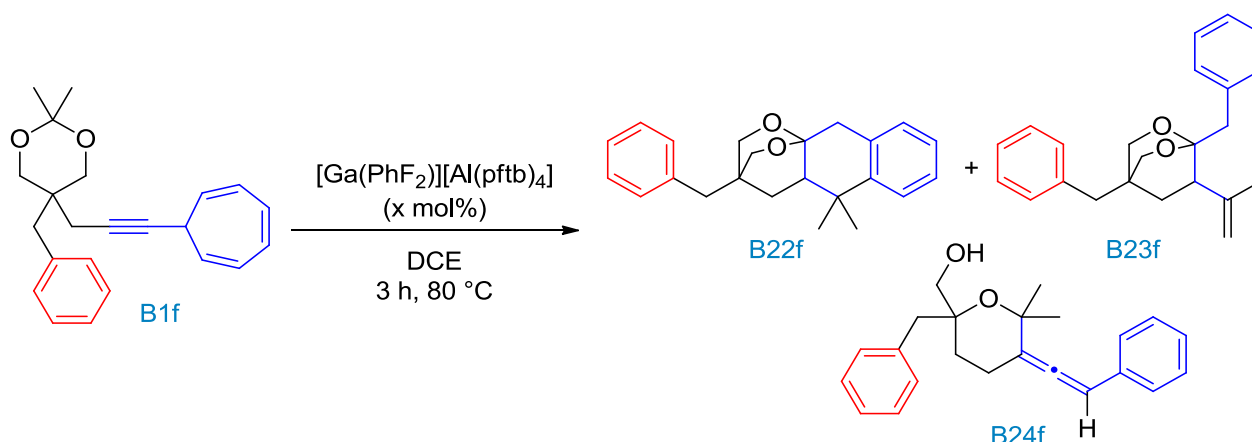
^a 10 mol% de catalyseur ont été utilisés

Ainsi, le composé **B22f** n'a été obtenu qu'en présence de [Ga(PhF₂)][Al(pftb)₄] et nous avons donc optimisée les conditions réactionnelles avec celui-ci (Tableau 41). Il est à noter que ce lot de catalyseur est issu d'une collaboration entre notre équipe et celle du Pr. Ingo Krossing, qui est à l'origine de la synthèse de ce complexe de gallium.¹⁰⁹ Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en présence de 10 mol% de catalyseur, dans le 1,2-dichloroéthane, à 80 °C, pendant 20 h. Le composé désiré a été isolé avec un rendement de 50% (entrée 1). Lorsque la réaction a eu lieu dans le toluène, le rendement a chuté à 25% (entrée 2). Le temps de réaction a ensuite été abaissé à 3 h sans changement notable (entrée 3). Lorsque la charge catalytique du complexe de gallium a été diminuée à 5 mol%, le rendement a été légèrement amélioré à 55% (entrée 4).

Tableau 41. Optimisation des conditions en utilisant le premier lot de $[Ga(PhF_2)][Al(pftb)_4]$ 

Entrée	Charge catalytique [mol%]	Solvant	Temps [h]	Rdt [%]
1	10	DCE	20	50
2	10	toluène	20	25
3	10	DCE	3	47
4	5	DCE	3	55

Nous voulions ensuite diminuer la température de la réaction mais nous avons dû utiliser un autre lot de complexe de gallium et celui-ci s'est avéré beaucoup moins actif. Les résultats obtenus avec ce nouveau lot de catalyseur sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 42). Avec 2 mol% de catalyseur, aucune réactivité n'a été observée (entrée 1). Contrairement au lot précédent, 5 mol% de catalyseur n'a pas permis de conduire au composé **B22f** mais a donné un mélange entre le composé **B23f** et **B24f** avec un rendement global satisfaisant (entrée 2). Lorsque la charge catalytique a été augmentée à 7 mol%, le produit **B22f** a été, de nouveau, obtenu exclusivement avec cependant un rendement moyen de 34% (entrée 3). Il en est de même avec 10 mol% de catalyseur (entrée 4).

Tableau 42. Optimisation des conditions en utilisant le second lot de $[Ga(PhF_2)][Al(pftb)_4]$ 

Entrée	Charge catalytique [mol%]	Ratio B22f/B23f/B24f	Rdt B22f/B23f/B24f [%]
1	2	s.m.	-
2	5	0/60/40	0/42/30
3	7	100/0/0	34/0/0
4	10	100/0/0	32/0/0

Le rendement moyen obtenu pour cette réaction peut être expliqué par la présence de produits de polymérisation observés dans le spectre RMN ^1H du mélange réactionnel brut. La présence de ces polymères est encore plus importante avec le second lot de catalyseur ce qui explique les rendements plus faibles obtenus dans ce cas. Cependant, le fait d'avoir isolé dans un second temps le composé **B23f** permet de comprendre ce résultat. En effet, celui-ci pourrait s'expliquer par le fait qu'il a été montré précédemment par l'équipe de Krossing que ce complexe de gallium était un bon catalyseur pour la polymérisation de l'isobutylène.¹¹⁹

Nous nous sommes ensuite intéressés au mécanisme de formation des différents produits. Comme nous l'avons montré dans la partie précédente, lorsque $[\text{Ga}(\text{PhF}_2)][\text{Al}(\text{pftb})_4]$ est utilisé dans le 1,2-dichloroéthane, des protons peuvent être libérés dans le milieu réactionnel. De plus, au vu des changements de résultats obtenus avec deux lots de catalyseur différents, il est donc difficile de déterminer l'espèce catalytique réellement active et nous la nommerons X^+ pour la suite.

Tout d'abord, nous avons proposé le mécanisme ci-dessous pour la formation de **B23f** qui est un intermédiaire possible au composé **B22f** (Schéma 120). Dans un premier temps, l'acétonide est déprotégé en présence de traces d'eau et de X^+ pour conduire au diol **I** et entraîner la libération d'acétone. Le motif 7-alcynylcycloheptatriène de **I** se réarrange ensuite en phényllallène correspondant **II**. S'ensuit alors une addition nucléophile 6-*endo*-trig de l'alcool sur l'allène pour conduire au tétrahydropyrane **III** qui permet d'accéder ensuite au dihydropyrane **IV** après une isomérisation de la double liaison. Assistée par l'atome d'oxygène voisin, cette double liaison va alors réagir avec l'acétone pour conduire à l'oxonium **V** qui va ensuite subir une seconde cyclisation de l'alcool primaire sur l'oxonium

¹¹⁹ M. R. Lichtenthaler, A. Higelin, A. Kraft, S. Hughes, A. Steffani, D. A. Plattner, J. M. Slattery, I. Krossing, *Organometallics* **2013**, 32, 6725.

pour conduire à l'alcool tertiaire **VI**. Enfin, en milieu acide, une molécule d'eau s'élimine pour conduire au composé vinylique **B23f**.

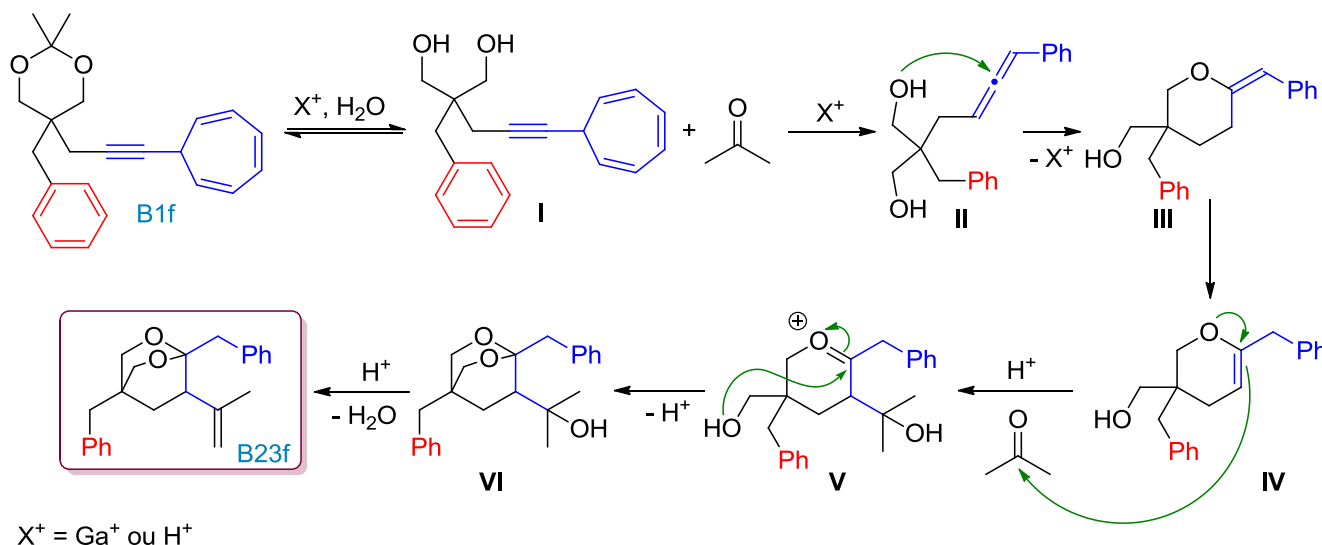


Schéma 120. Mécanisme proposé pour la formation du composé **B23f**

Pour accéder au composé polycyclique **B22f**, le mécanisme est identique jusqu'à **VI**. Deux possibilités sont alors envisageables à partir de cet intermédiaire (Schéma 121). La première consiste à réaliser une addition nucléophile de l'aromatique sur le carbone quaternaire portant l'alcool, après que celui-ci ait été au préalable protoné, entraînant ainsi la libération d'une molécule d'eau (voie 1). La seconde possibilité implique une hydroarylation intramoléculaire sur le composé **B23f** pour conduire au produit désiré **B22f** (voie 2).

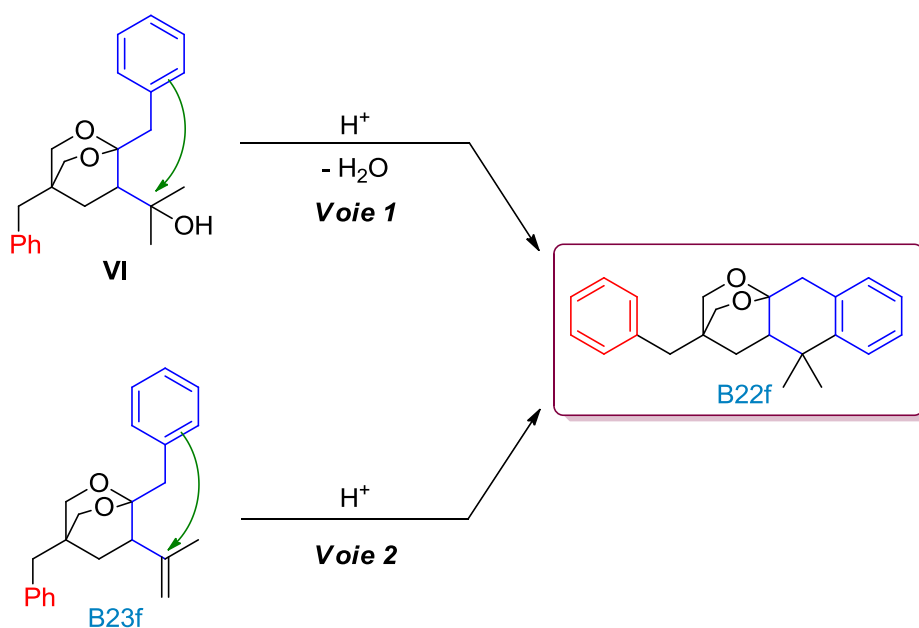


Schéma 121. Voies possibles pour la formation du composé **B22f**

Enfin, un mécanisme pour la formation de **B24f** a pu être proposé (Schéma 122). Tout d'abord, en milieu acide, l'acétonide peut être partiellement déprotégé pour conduire à l'oxonium **VII**. Un équilibre entre la forme cycloheptatriène et norcaradiène est alors possible et permet de former, après addition nucléophile de la triple liaison sur l'oxonium assisté par le cyclopropyle, l'allène trisubstitué **IX**. Le composé **B24f** est enfin obtenu après réaromatisation.

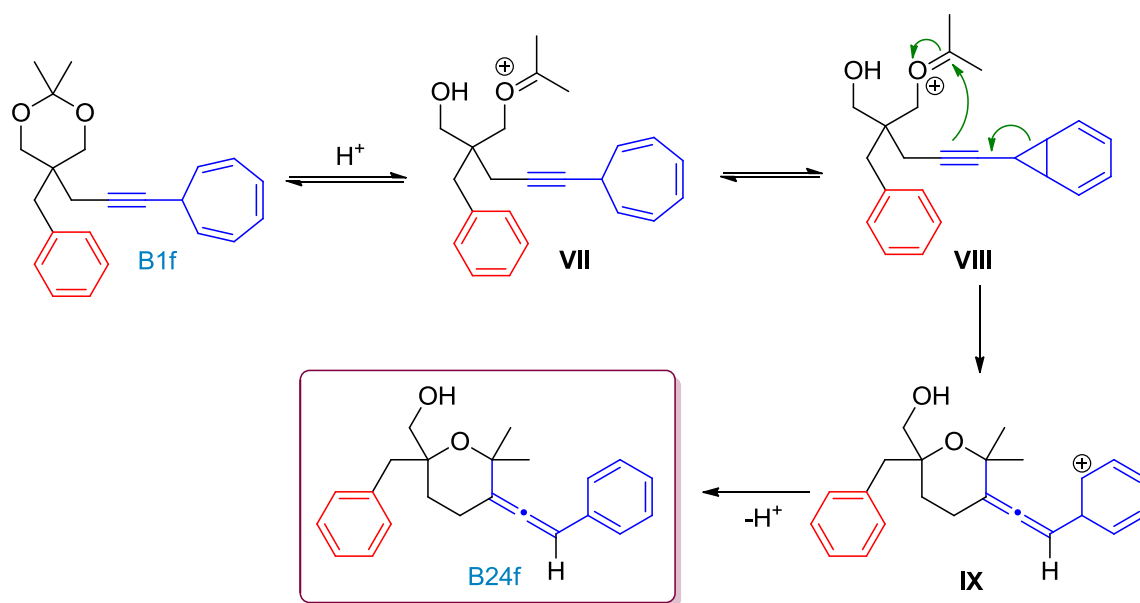
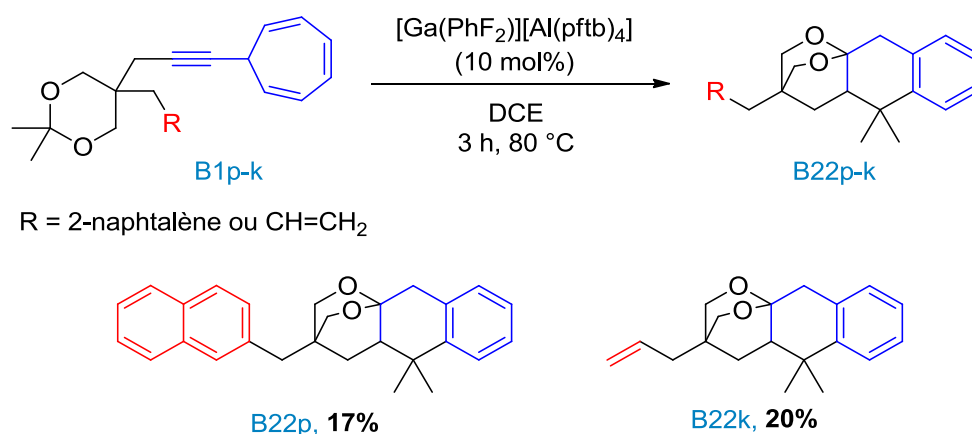


Schéma 122. Mécanisme proposé pour la formation du composé **B24f**

Pour finir, l'étendue de la réaction a été très rapidement étudiée. Le groupement phényle (en rouge) ne réagissant pas au cours de la transformation, a donc été modifié (Schéma 123). Il a été remplacé par un groupement naphthalène qui a conduit au composé désiré **B22p** avec néanmoins un faible rendement de 17%. De même, avec groupement vinylique, le composé souhaité **B22k** a été isolé mais le rendement n'est que de 20%.

Schéma 123. Exemplification de la réaction en présence de $[\text{Ga}(\text{PhF}_2)][\text{Al}(\text{pftb})_4]$

Ainsi, il est possible de modifier la structure du composé polycyclique **B22f** mais pour le moment, les rendements sont modérés. Des réactions d'optimisation sont donc encore nécessaires pour tenter de limiter la polymérisation.

IV. CONCLUSION

En conclusion, nous avons synthétisé un substrat qui permet de former sélectivement différents produits provenant de l'activation d'un alcyne (**B1a**), d'un allène (**B4a**) ou d'un alcène (**B5a**), chacun dérivant de l'espèce précédente (Figure 5).¹²⁰ Les acides de Lewis π les plus mous tels que des complexes d'or, de platine, de mercure, de gallium ou d'indium permettent la formation des indènes **B2a** et **B3a** par une réaction de cycloisomérisation ayant un carbocation non classique comme intermédiaire. Le mécanisme de cette réaction a pu être supporté par des calculs DFT. D'autre part, les acides de Lewis π les plus durs conduisent au composé **B5a** qui est formé par une réaction d'hydroarylation d'allène qui passe par un cation allylique. Avec des acides de Lewis π encore plus durs, **B1a** est transformé en composé tricyclique **B6a**. Les résultats obtenus dans les différents solvants et la large variété de catalyseurs testés possédant divers contre-ions faiblement coordinants suggèrent que **B6a** est formé grâce à la participation de protons.

¹²⁰ M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 13901.

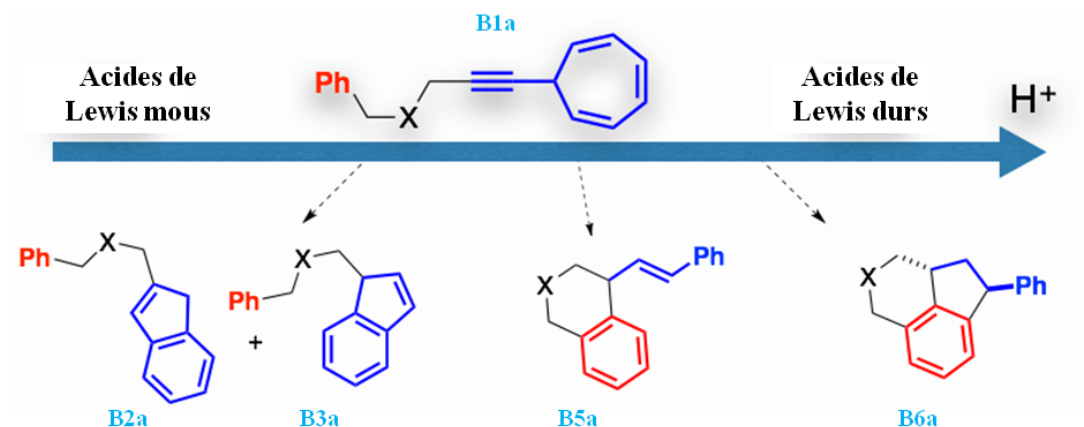


Figure 5. Structure des différents composés obtenus en fonction de l'acidité de Lewis π du catalyseur

Grace à ce composé, de nouveaux complexes actifs en π -catalyse peuvent être identifiés. En effet, si un nouveau complexe convertit **B1a** en indènes **B2a** ou **B3a**, ce sera très probablement un bon catalyseur pour le réarrangement d'énynes-1, n . Si ce complexe conduit à **B5a**, ce sera probablement un bon complexe pour l'hydroarylation. Enfin, si ce complexe permet la formation de **B6a**, ce sera aussi un bon catalyseur d'hydroarylation mais son activité pourra être expliquée par la génération d'acides de Brønsted provenant de l'hydrolyse du sel métallique. Ce système permet aussi d'identifier quelle est l'espèce active dans un système impliquant deux catalyseurs (par exemple l'activation d'un complexe d'or par un sel d'argent) mais aussi de révéler la présence de traces d'eau fortuites.

Dans un second temps, le motif 7-alcynylcycloheptatriène a été utilisé comme plateforme synthétique pour accéder à diverses structures complexes (Schéma 124). La réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6, sur ce motif, a pu être étendue à des arénynes possédant divers liens et divers substituants sur le noyau aromatique. Ces mêmes substrats ont pu être utilisés dans une réaction d'hydroarylation d'allènes catalysée par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ou AgSbF_6 conduisant alors à des composés bicycliques. Une réaction tandem a aussi pu être développée, catalysée uniquement par un acide de Brønsted, l'acide triflique. Enfin, il s'est avéré que l'arényne possédant un lien acétone conduisait à des composés polycycliques inédits en utilisant un complexe de gallium : $[\text{Ga}(\text{PhF}_2)][\text{Al}(\text{pftb})_4]$.

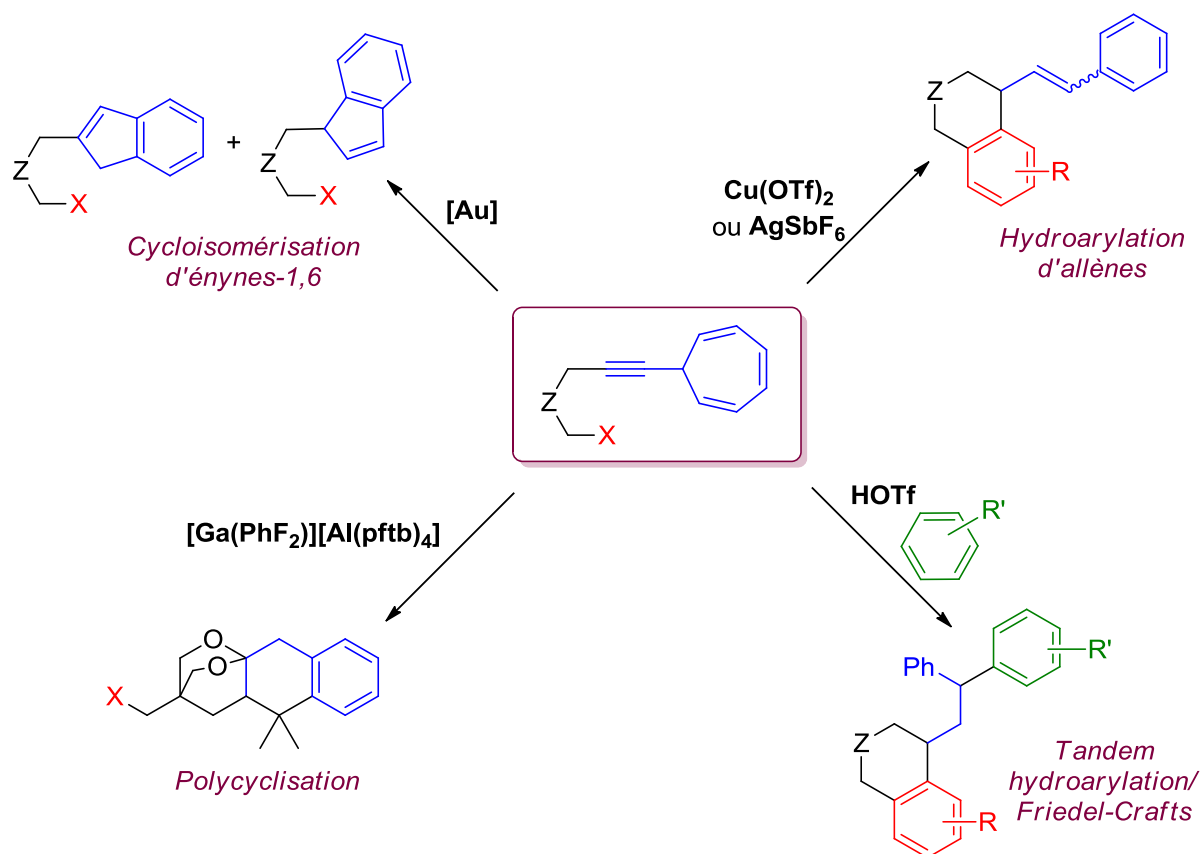


Schéma 124. Transformations chimiques développées sur le motif 7-alcynylcycloheptatriène

A ce jour, trois complexes (Ga_2Cl_4 , $[In(PhF)_2][Al(pftb)_4]$ et $IPr \cdot Zn(THF)Br_2$) ont pu être identifiés comme étant actifs dans les réactions de cycloisomérisation d'énynes et pouvant ainsi remplacer les complexes de métaux nobles. En particulier, le complexe d'indium(I) est utilisé comme catalyseur dans des réactions d'hydroamination intramoléculaires d'alcènes non activés avec des amines secondaires libres.

Chapitre 3 : Synthèse de bromoallènes et applications en synthèse

I. INTRODUCTION

Le motif bromoallène se rencontre fréquemment dans les molécules naturelles (Schéma 125).¹²¹ Le panacène a été le premier bromoallène naturel isolé, en 1977, à partir des glandes digestives d'un lièvre de mer.¹²² Cette famille compte aujourd'hui une trentaine de membres. Ce sont, pour la plupart, des composés dioxabicycliques possédant un motif bromoallène exocyclique qui ont été isolés à partir d'algues rouges ou de mollusques.¹²³ La complexité structurale de ces composés fait que, à ce jour, seuls quelques-uns ont été la cible de synthèses totales (les plus décrits sont le panacène,¹²⁴ le kumausallène,¹²⁵ le laurallène¹²⁶ et l'isolaurallène^{127,126e}).

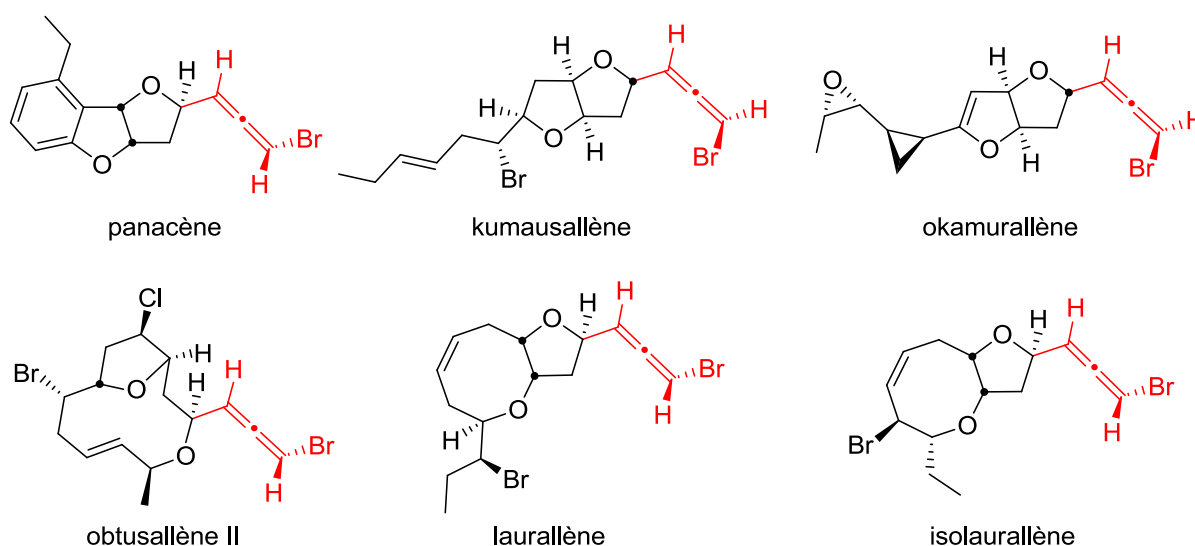


Schéma 125. Produits naturels possédant un motif bromoallène

¹²¹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.

¹²² R. Kinnel, A. J. Duggan, T. Eisner, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3913.

¹²³ T. Rezanka, V. M. Dembitsky, *Phytochemistry* **2001**, 56, 869.

¹²⁴ (a) K. S. Feldman, C. Crawford Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4011 ; (b) K. S. Feldman, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3031 ; (c) J. Boukouvalas, M. Pouliot, J. Robichaud, S. MacNeil, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3597 ; (d) C. Sabot, D. Bérard, S. Canesi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4629, (e) N. Alnafta, J. P. Schmidt, C. L. Nesbitt, C. S. P. McErlean, *Org. Lett.* **2016**, 18, 6520.

¹²⁵ (a) T. A. Grese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2468 ; (b) P. A. Evans, V. S. Murthy, J. D. Roseman, A. L. Rheingold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3175 ; (c) R. Fernández de la Pradilla, C. Alhambra, A. Castellanos, J. Fernández, P. Manzano, C. Montero, M. Ureña, A. Viso, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10693 ; (d) J. B. Werness, W. Tang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3664 ; (e) S. Das, C. V. Ramana, *Tetrahedron* **2015**, 71, 8577.

¹²⁶ (a) J. Ishihara, Y. Shimada, N. Kanoh, Y. Takasugi, A. Fukuzawa, A. Murai, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8371 ; (b) M. T. Crimmins, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5473 ; (c) T. Saitoh, T. Suzuki, M. Sugimoto, H. Hagiwara, T. Hoshi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3175 ; (d) M. Sasaki, A. Hashimoto, K. Tanaka, M. Kawahata, K. Yamaguchi, K. Takeda, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1803 ; (e) M. Jung Kim, T. Sohn, D. Kim, R. S. Paton, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20178.

¹²⁷ (a) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1533 ; (b) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1817 ; (c) D. Kim, *Synlett* **2014**, 25, 33.

Outre le fait que ce motif structural soit retrouvé dans de nombreuses molécules naturelles, il a également été utilisé à plusieurs occasions comme intermédiaire clef en synthèse organique (Schéma 126). A partir de ce motif, des composés cycliques ainsi que des liaisons C-C ou C-N ont pu être formés comme nous le verrons dans la partie III.

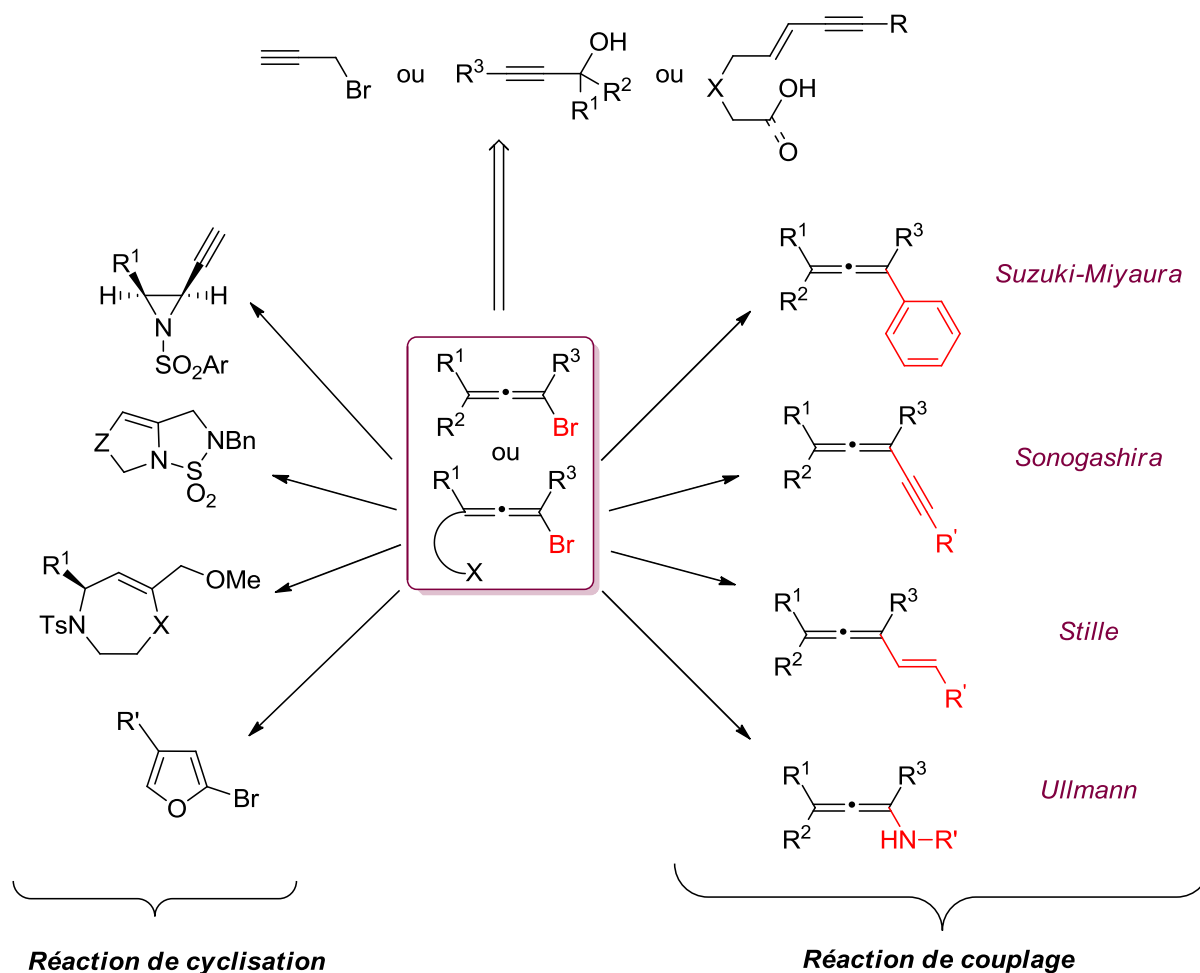


Schéma 126. Fonctionnalisation des bromoallènes

Les méthodes pour former ce type de composé ne sont pas abondantes, en particulier celles permettant d'accéder à des bromoallènes trisubstitués. Ces différentes méthodologies, ainsi que les réactions utilisant des bromoallènes comme intermédiaires, seront exposées dans les parties suivantes. C'est donc dans ce contexte que nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse, complémentaire à celles déjà rapportées, pour accéder à des bromoallènes trisubstitués.

Notre approche repose sur l'utilisation de 7-alcynylcycloheptatriènes, étudiés dans le chapitre précédent. En effet, le groupe de Kitagawa a rapporté la synthèse de phényllallène, en milieu acide concentré, à partir de 7-alcynylcycloheptatriènes (Schéma 127).⁹⁷

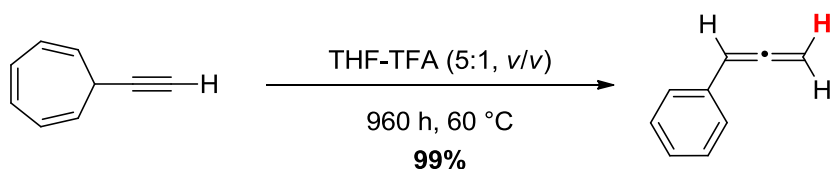


Schéma 127. Réarrangement d'un 7-alcynylcycloheptatriène en phényllallène en milieu acide

Nous avons supposé qu'en utilisant un donneur de brome électrophile plutôt qu'un donneur de proton, il serait possible d'accéder à des bromoallènes (Schéma 128). Dans le cas de Kitagawa, le proton est la source électrophile nécessaire au réarrangement et la remplacer par un ion bromonium devrait permettre d'atteindre notre objectif.

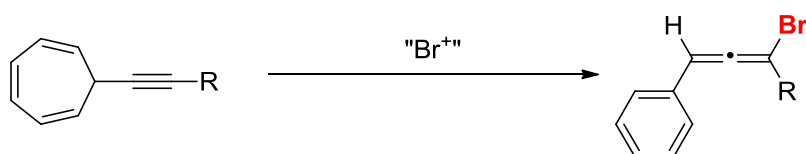


Schéma 128. Réaction supposée d'un 7-alcynylcycloheptatriène en présence d'un ion bromonium

Dans les sections suivantes, nous allons donc trouver les conditions optimales et étudier l'étendue et les limites de la réaction. La fonctionnalisation de ces bromoallènes sera aussi étudiée et nous montrerons qu'il est possible de créer des liaisons C-C, C-N et C-H à partir de ces composés.

II. SYNTHÈSE DE BROMOALLÈNES

1. Considérations bibliographiques

Diverses méthodes de formation de bromoallènes ont été rapportées dans la littérature. Des bromoallènes mono-, di- et plus rarement trisubstitués peuvent être obtenus par réarrangement de composé bromés, par addition d'un atome de brome sur des alcools propargyliques ou encore par bromoéthérification, bromolactonisation ou bromoestérification.

a. Synthèse du bromopropadiène

En 1953, Jacobs et Brill ont rapporté la synthèse du bromopropadiène par isomérisation du bromure de propargyle en présence de bromure de cuivre(I).¹²⁸ Pour cela, une distillation fractionnée de 24 h à une température comprise entre 72,8 et 73,5 °C a été nécessaire pour conduire au bromopropadiène en mélange avec le bromure de propargyle (75-85% de pureté). Le bromure de propargyle a ensuite été éliminé par traitement du mélange avec de la

¹²⁸ T. L. Jacobs , W. F. Brill, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1314.

diéthylamine suivi d'une distillation. Cette procédure contraignante a été améliorée en 1991 par Brandsma (Schéma 129).¹²⁹ Le bromure de propargyle a été converti en bromopropadiène en utilisant un mélange de bromure de cuivre et de bromure de lithium au reflux du tétrahydrofurane pendant 3 h. Le mélange obtenu a alors été traité avec de la diéthylamine dans l'eau à 5 °C pendant 15 min, conduisant après distillation au composé désiré avec un rendement modéré d'environ 60%.

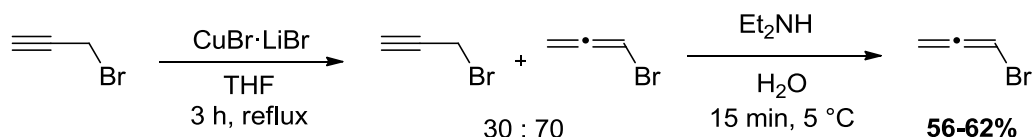


Schéma 129. Formation du bromopropadiène catalysée par le cuivre

Pour accéder au bromopropadiène, une autre méthode a été rapportée par Billups et Bachman, qui consiste à un réarrangement thermique du 1-bromocyclopropène (Schéma 130).¹³⁰ La pyrolyse à 400 °C, sous 0,5 torr, a permis d'isoler le bromopropadiène avec des rendements de 60 à 65% contenant néanmoins une importante quantité de bromure de propargyle comme produit secondaire (environ 15%).

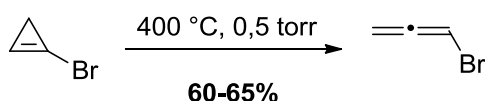


Schéma 130. Réarrangement thermique du bromocyclopropène

b. Synthèse de bromoallènes à partir de méthanesulfonates propargyliques

Des bromoallènes di- et trisubstitués peuvent être obtenus par réaction entre un méthanesulfonate propargylique, provenant de l'alcool propargylique correspondant, avec un bromocuprate (Schéma 131).¹³¹ Les bromoallènes sont synthétisés par substitution nucléophile (S_N2') de la partie propargylique du substrat par le bromocuprate de lithium en tant que nucléophile et entraînant le départ nucléofuge du groupement mésylate. La formation de l'allène est largement influencée par la présence de substituants encombrants permettant d'éviter la formation d'un bromure de propargyle non désiré par une S_N2 . De plus, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale du panacène.^{124a}

¹²⁹ L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 69.

¹³⁰ W. E. Billups, R. E. Bachman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1825.

¹³¹ M. Montury, J. Goré, *Synth. Commun.* **1980**, 10, 873.

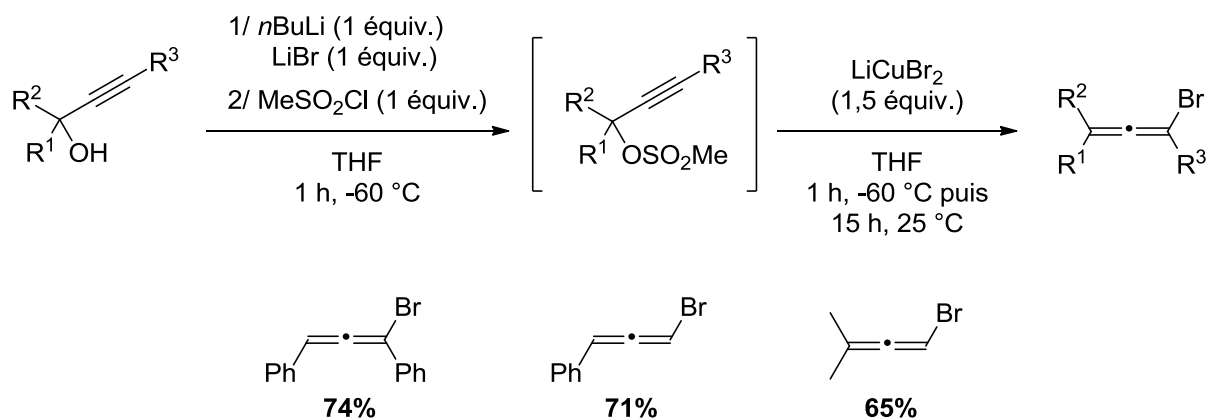


Schéma 131. Réaction entre des méthanesulfonates propargyliques et un bromocuprate

Cette même réaction s'avère être totalement énantiospécifique et a été rapportée par Vermeer et Elsevier, en utilisant un alcool propargylique énantioenrichi sans perte d'excès énantiomériques.¹³²

c. Synthèse de bromoallènes par bromation directe d'alcools propargyliques

Dans le but d'accéder à divers tétracènes, le groupe de McGlinchey a développé la bromation directe des 9-alcynylfluorénols en présence d'acide bromhydrique en solution dans l'acide acétique (Schéma 132).¹³³ Des bromoallènes tétrasubstitués possédant un groupement phényle, *p*-tolyle, *p*-anisyle ou encore triméthylsilyle ont été isolés avec d'excellents rendements (85-94%).

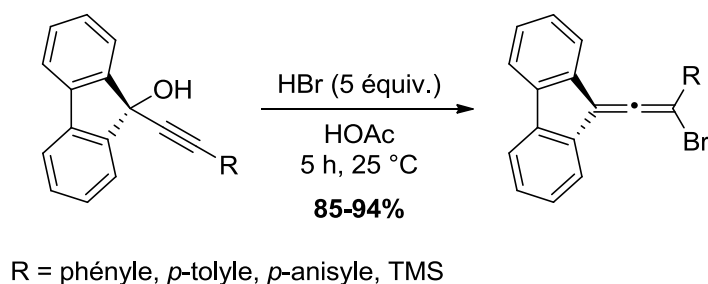


Schéma 132. Formation de bromoallènes en présence d'HBr

La bromation directe d'alcools propargyliques a également été rapportée par Bao en 2009, en utilisant le *N*-bromosuccinimide comme agent électrophile de bromation associé à la

¹³² (a) C. J. Elsevier, J. Meijer, G. Tadema, P. M. Stehouwer, H. J. T. Bos, P. A. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2194 ; (b) C. J. Elsevier, P. Vermeer, A. Gedanken, W. Runge, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 364.

¹³³ E. V. Banide, B. C. Molloy, Y. Ortin, H. Müller-Bunz, M. J. McGlinchey, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2611.

triphénylphosphine (Schéma 133).¹³⁴ La réaction a lieu dans des conditions douces (température ambiante, 3 h) pour conduire aux bromoallènes correspondants avec de très bons rendements. Néanmoins, elle est limitée à la présence d'un groupement aromatique en position propargylique.

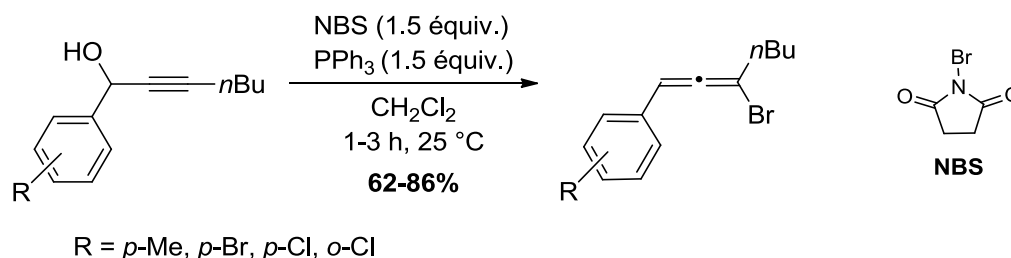


Schéma 133. Bromation d'alcools propargyliques par un mélange NBS/PPh₃

Le mécanisme proposé par les auteurs est exposé ci-dessous (Schéma 134). Tout d'abord, le *N*-bromosuccinimide réagit avec la triphénylphosphine pour générer un sel de phosphonium (ainsi que l'amidure correspondant) qui peut ensuite réagir avec l'alcool propargylique pour donner l'intermédiaire **I** et le succinimide comme produit secondaire. S'ensuit alors une réaction d'halodéoxosubstitution intramoléculaire pour accéder au bromoallène souhaité et libérer de l'oxyde de triphénylphosphine.

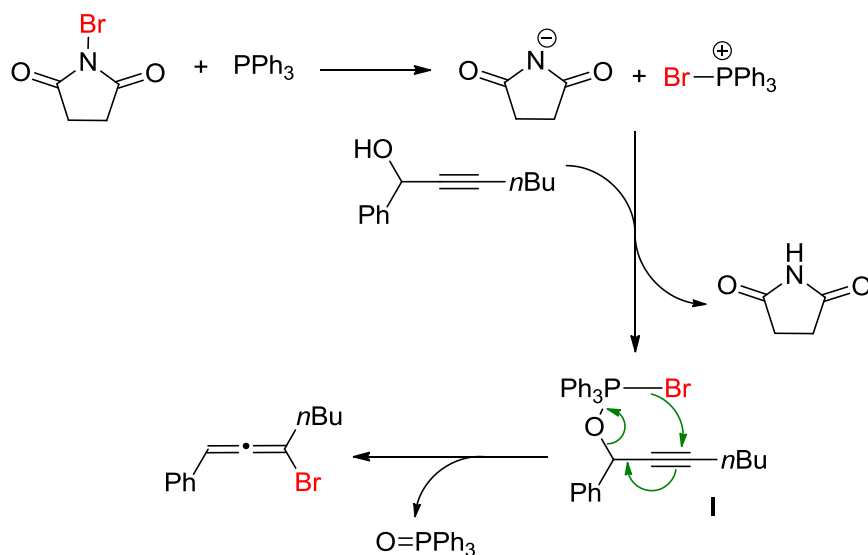


Schéma 134. Mécanisme proposé pour la préparation de bromoallènes avec NBS/PPh₃

¹³⁴ X. Du, Y. Dai, R. He, S. Lu, M. Bao, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3940.

d. Synthèse de bromoallènes par réarrangement de Saucy-Marbet

Le groupe de Hsung a rapporté une méthode de formation de bromoallène impliquant un réarrangement de Saucy-Marbet.¹³⁵ Pour cela, un alcool propargylique bromé en position terminale de l'alcyne réagit avec le triéthylorthoacétate en présence d'acide acétique pour conduire au bromoallène correspondant avec un excellent rendement (Schéma 135). De plus, cette réaction s'est avérée être stéréospécifique lorsque l'alcool propargylique de départ est énantionopurs et permet alors de conduire à des allènes énantioenrichis avec un excellent transfert de chiralité.

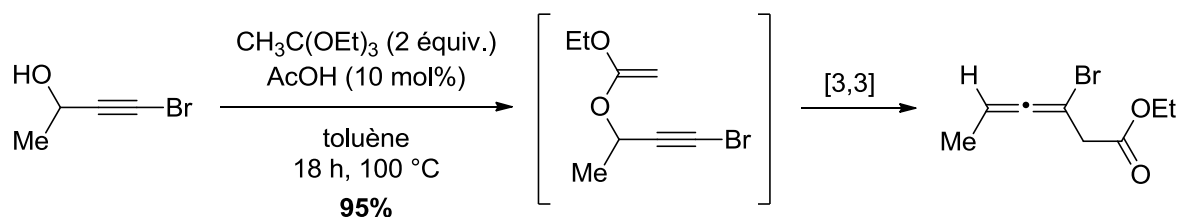


Schéma 135. Formation de bromoallènes par réarrangement de Saucy-Marbet

e. Synthèse de bromoallènes par bromoéthérification, bromolactonisation et bromoestérification

i. Réaction de bromoéthérification

La réaction de bromoéthérification d'énynes a été rapportée pour la première fois en 1982 par Feldman pour accéder au (±)-panacène.^{124b} Un mélange de deux diastéréoisomères provenant d'une addition *anti* et *syn* de l'alcool sur le bromonium porté par l'alcyne a été obtenu.

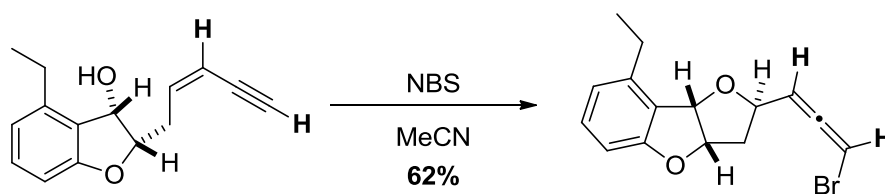


Schéma 136. Réaction de bromoéthérification pour accéder au (±)-panacène

Cette réaction, et plus particulièrement sa diastéréosélectivité, a été par la suite étudiée par le groupe de Braddock en 2009 (Schéma 137).¹³⁶ Dans un premier temps, les deux diastéréoisomères de l'hept-4-én-6-yn-1-ol **A** ont été testés. L'ényn (*E*) conduit à un mélange

¹³⁵ Y. Tang, L. Shen, B. J. Dellaria, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6404.

¹³⁶ D. C. Braddock, R. Bhuva, Y. Pérez-Fuertes, R. Pouwer, C. A. Roberts, A. Ruggiero, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Chem. Commun.* **2008**, 1419.

6/1 en faveur du produit d'addition *syn* alors que l'ényn (*Z*) conduit à un mélange 7/1 toujours en faveur du produit *syn*. Pour confirmer ce résultat, un ényne pouvant cristalliser a été utilisé et il s'est avéré que le composé d'addition *syn* était bien le diastéréoisomère majoritaire. Ainsi, en fonction de la configuration du composé de départ, il est possible d'avoir accès aux deux épimères du bromoallène correspondant.

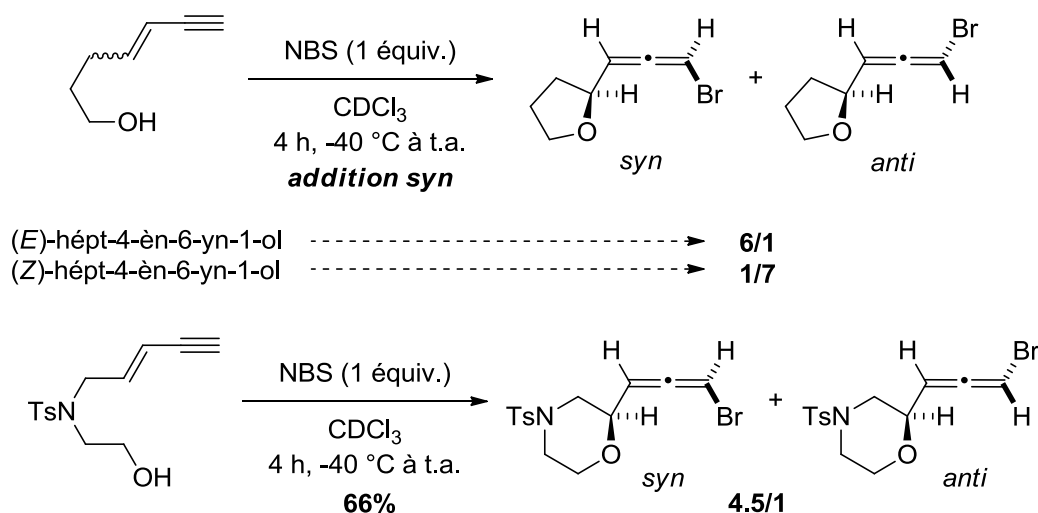


Schéma 137. Réactions de bromoéthérification stéréospécifiques

ii. Réaction de bromolactonisation

Le groupe de Tang a décrit une réaction de bromolactonisation-1,4 d'énynes conjugués permettant d'accéder à divers bromoallènes à partir d'acides carboxyliques (Schéma 138).¹³⁷ La réaction est réalisée en présence d'un léger excès de *N*-bromosuccinimide et de DABCO utilisé comme catalyseur. Le DABCO permet de faciliter l'addition du brome et du nucléophile sur l'oléfine en formant une espèce bromée plus électrophile. Des bromoallènes substitués par des lactones à cinq chaînons ont aussi été obtenus avec de très bons rendements et une excellente diastéréosélectivité, à partir d'acide-1,4 ényaniques (*E*) possédant différents substituants sur la position terminale de l'alcyne (Éq. 1). A partir de l'énynes (*Z*), l'épimère correspondant a été observé (Éq. 2). De même, il a été montré que le produit majoritaire est le composé d'addition *syn*. Des lactones à six chaînons ont aussi été isolées et des liens éther ou tosylamine sont tolérés (Éq. 3).

¹³⁷ W. Zhang, H. Xu, H. Xu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832.

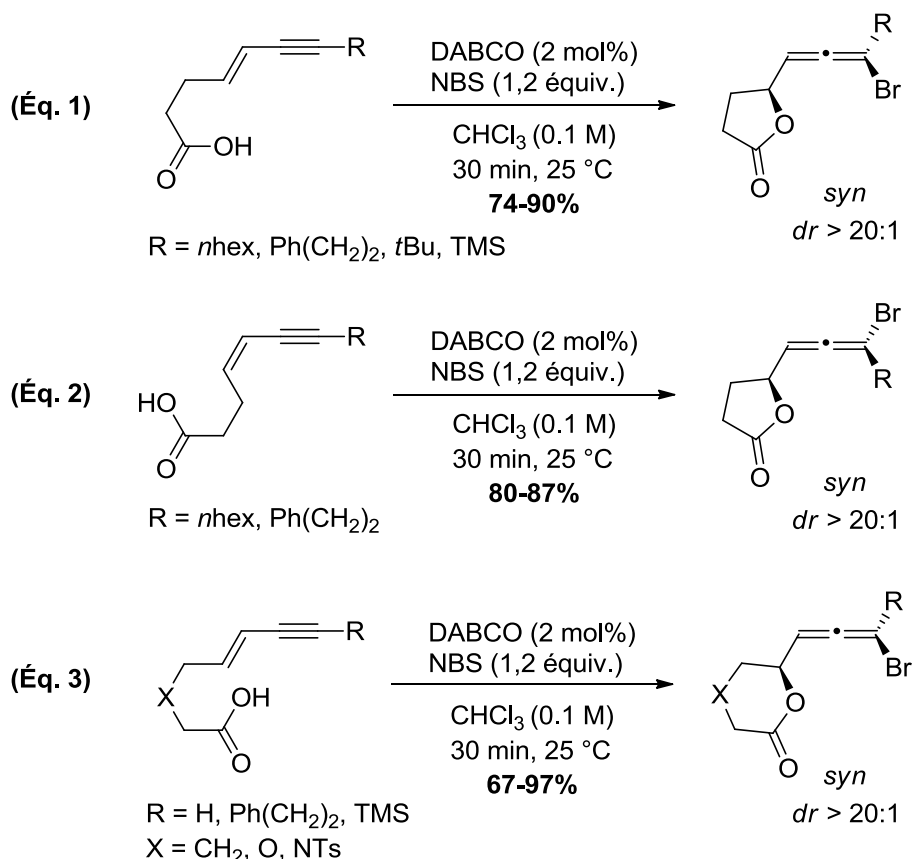


Schéma 138. Bromolactonisation d'énynes catalysé par le DABCO

Le même groupe a ensuite développé une version énantiosélective de cette réaction en utilisant une urée chirale comme catalyseur à la place du DABCO.¹³⁸

iii. Réaction de bromoestérification

Basé sur les résultats obtenus sur la réaction de bromolactonisation, le groupe de Tang a rapporté une réaction de bromoestérification intermoléculaire d'alcools ényaniques (Schéma 139).¹³⁹ Différents acides carboxyliques ont été utilisés, les meilleurs résultats étant obtenus avec des acides carboxyliques aromatiques enrichis en électrons.

¹³⁸ W. Zhang, S. Zheng, N. Liu, J. B. Werness, I. A. Guzei, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3664.

¹³⁹ H. -Y. Wang, W. Zhang, C. M. Schienebeck, S. R. Bennett, W. Tang, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 386.

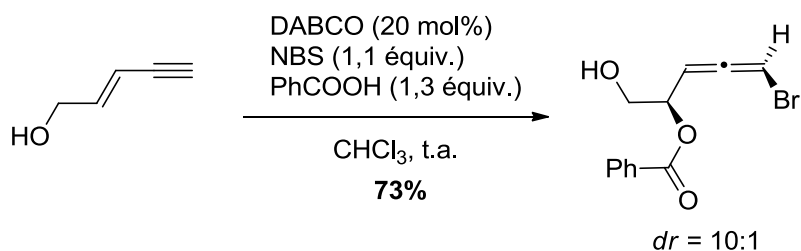


Schéma 139. Bromoestérification intermoléculaire d'énynes conjugués

Après avoir exploré toutes les méthodes de formation de bromoallènes rapportées dans la littérature, nous pouvons constater que peu de méthodes de synthèse de bromoallènes trisubstitués ont été décrites et c'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude.

2. Résultats et discussion

Nous avons voulu développer une méthode simple pour accéder à des bromoallènes trisubstitués. Pour cela, notre expérience sur la réactivité du motif 7-alcynylcycloheptatriène nous a poussé à penser que ce composé pourrait être un précurseur adéquat. En effet, comme mentionné précédemment, par comparaison avec les travaux de Kitagawa, un ion bromonium pourrait réagir avec le 7-alcynylcycloheptatriène pour former un bromoallène (Schéma 140).

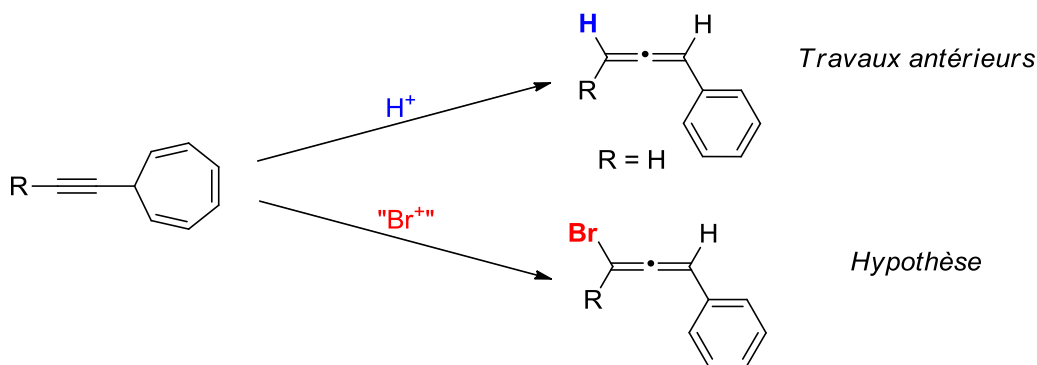


Schéma 140. Formation supposée de bromoallènes par comparaison avec les résultats rapportés par Kitagawa

Pour valider notre hypothèse, la réaction a été réalisée sur le composé **B1a**, qui a été notre substrat de référence dans le chapitre 2, en présence d'une quantité stœchiométrique de *N*-bromosuccinimide (Schéma 141). De manière satisfaisante, bien que la conversion ne fût pas totale, le bromoallène souhaité a pu être isolé avec un rendement de 56%.

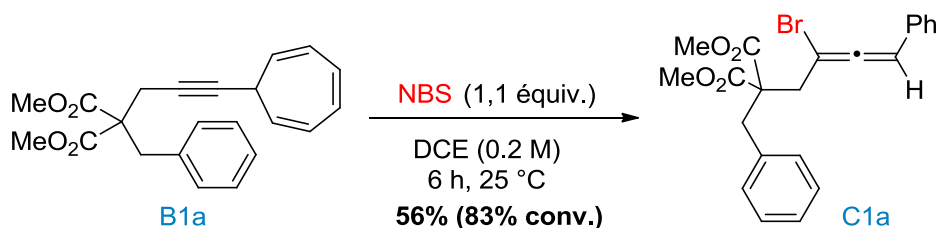
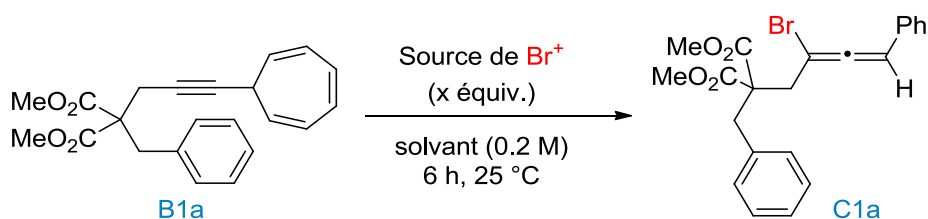


Schéma 141. Résultat préliminaire pour la synthèse de bromoallènes

Ce premier résultat encourageant nous a donc poussé à optimiser les conditions réactionnelles pour accéder efficacement au bromoallène souhaité puis d'en étudier le champ d'application.

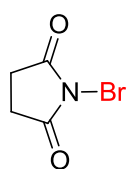
a. Optimisation de la réaction

Dans un premier temps, la réaction a été optimisée en utilisant le composé **B1a** (Tableau 31). Le solvant de la réaction, les sources de brome ainsi que le nombre d'équivalents utilisés ont été étudiés sur une réaction test avec un temps réactionnel fixe de 6 h, à température ambiante. En utilisant 1,1 équivalents de *N*-bromosuccinimide, dans le toluène, seule 15% de conversion a été observée (entrée 1). Il en est de même dans le nitrométhane, puisqu'un mélange complexe de produits a été obtenu (entrée 2). Dans le 1,2-dichloroéthane, la conversion a été largement améliorée à 83% (entrée 3). Celle-ci est totale lorsque trois équivalents de *N*-bromosuccinimide ont été utilisés et le rendement a alors atteint 67% (entrée 4). D'autres sources de Br^+ ont ensuite été testées. Le dibrome, le tribromure de pyridinium, le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH) et la 2,4,4,6-tétabromocyclohexa-2,5-diènone (TBCD) n'ont conduit qu'à un mélange complexe de produits de dégradation ou à une faible conversion (entrées 5-8). Le *N*-bromophthalimide est la seule autre source de bromonium testée permettant la conversion complète du substrat. Le bromoallène **C1a** a alors pu être isolé avec un rendement de 60% (entrée 9). Une augmentation de la quantité de *N*-bromophthalimide utilisée a entraîné la diminution du rendement à 48% et l'apparition d'un produit secondaire non identifié (entrée 10).

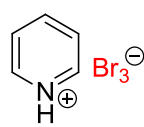
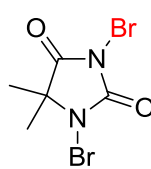
Tableau 43. Optimisation des conditions expérimentales en utilisant le composé **B1a**

Entrée	Br^+	x équiv.	Solvant	Conversion (Rdt) [%]
1	NBS	1,1	toluène	15 (-)
2	NBS	1,1	MeNO_2	- ^{a,b}
3	NBS	1,1	DCE	83 (56)
4	NBS	3	DCE	100 (67)
5	Br_2	1,1	DCE	- ^{a,b}
6	Pyridinium tribromide	1,1	DCE	- ^{a,b}
7	DBDMH	1,1	DCE	- ^{a,b}
8	TBCD	1,1	DCE	15 (-)
9	<i>N</i> -bromophthalimide	1,1	DCE	100 (60)
10	<i>N</i> -bromophthalimide	3	DCE	100 (48)

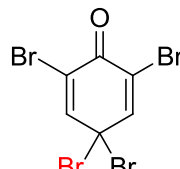
^a Un mélange complexe de produits a été obtenu. ^b Traces de bromoénone **C2a**. ^c Présence d'un composé secondaire non identifié.



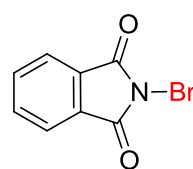
NBS

pyridinium
tribromide

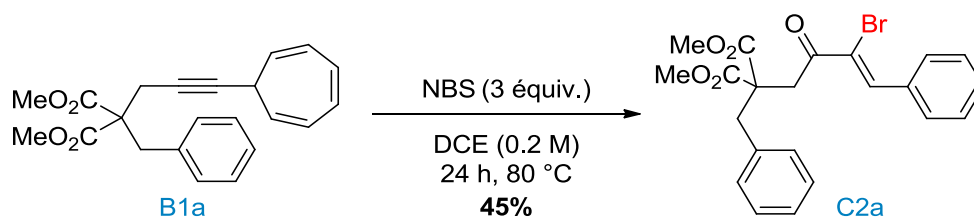
DBDMH



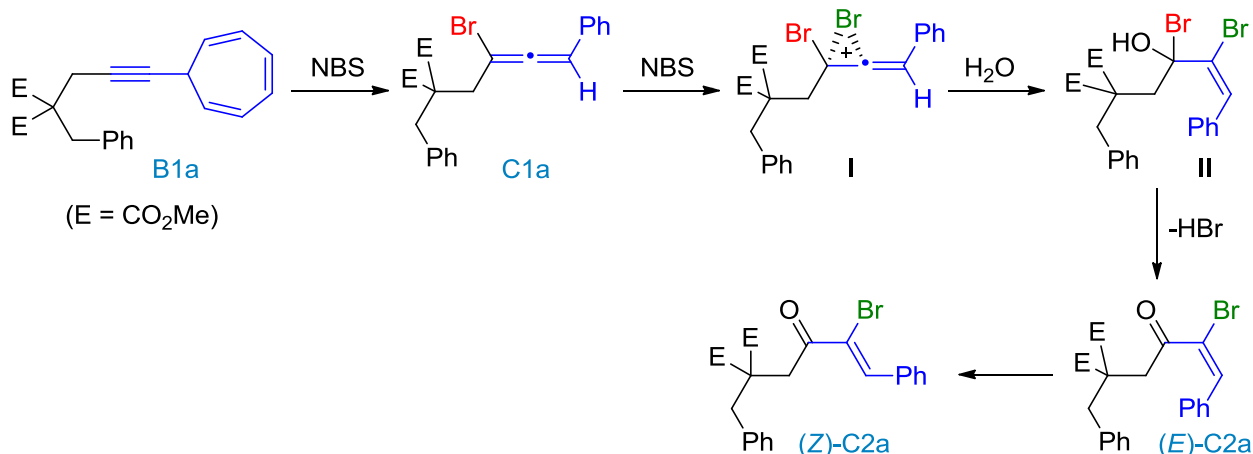
TBCD

*N*-bromophthalimide

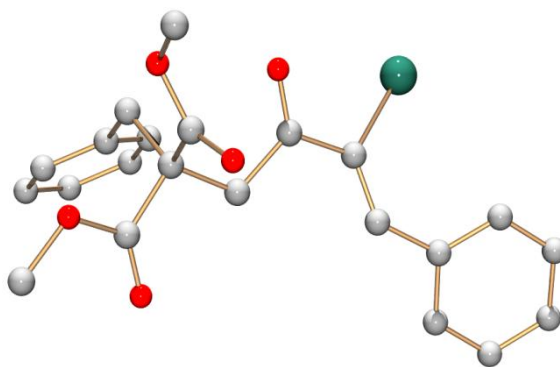
Lors de notre optimisation, la réaction a aussi été chauffée à 80 °C pendant 24 h en présence de trois équivalents de *N*-bromosuccinimide (Schéma 142). Dans ce cas, le bromoallène attendu **C1a** n'a pas été observé et seule une bromoénone a été isolée avec un rendement de 45%.

Schéma 142. Réaction de formation de la bromoénone **C2a**

Seule la présence d'un excès de *N*-bromosuccinimide permet d'expliquer la formation de ce composé. Tout d'abord, nous supposons que le bromoallène **C1a** est formé puis qu'un second équivalent d'agent de bromation intervient pour conduire à un intermédiaire de type bromonium **I**. Cet intermédiaire peut ensuite être piégé par des traces d'eau résiduelles pour conduire à la bromoénone **C2a** de stéréochimie (*E*) qui s'isomérise ensuite en composé thermodynamique (*Z*) (Schéma 143).

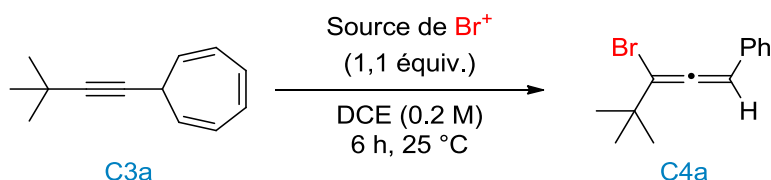
Schéma 143. Mécanisme proposé pour la formation de la bromoénone **C2a**

La stéréochimie (*Z*) de ce composé a pu être déterminée par diffraction des rayons-X (Figure 6).

Figure 6. Structure de la bromoénone **C2** déterminée par diffraction RX (les hydrogènes sont omis pour plus de clarté)

Nous avons ensuite souhaité étendre cette nouvelle réactivité à un substrat plus simple d'accès possédant un groupement *tert*-butyle en position terminale. Dans les mêmes conditions que précédemment, la réaction a été réalisée pendant 6 h à 25 °C dans le 1,2-dichloroéthane en utilisant 1,1 équivalents d'agent de bromation (Tableau 44). En présence de dibrome, le bromoallène **C4a** attendu n'a pas été obtenu, mais un composé de structure indéterminée a été isolé (entrée 1). Le tribromure de pyridinium n'a conduit qu'à un mélange complexe de produits de dégradation (entrée 2). Seuls 50% de conversion ont été obtenus avec le 2,4,4,6-tétrabromocyclohexa-2,5-dièneone (TBCD) (entrée 3). Avec le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH), le *N*-bromophtalimide et le *N*-bromosuccinimide, la conversion est totale et les rendements sont de bons à très bons, dans le cas du *N*-bromosuccinimide (entrées 4-6).

Tableau 44. Optimisation des agents de bromation en utilisant le composé **C3a**



Entrée	Br ⁺	Conversion (Rdt) [%]
1	Br ₂	- ^a
2	Pyridinium tribromide	- ^b
3	TBCD	50 (-)
4	DBDMH	100 (73)
5	<i>N</i> -bromophtalimide	100 (79)
6	NBS	100 (96)

^a Structure indéterminée. ^b Un mélange complexe de produits et de dégradation a été obtenu

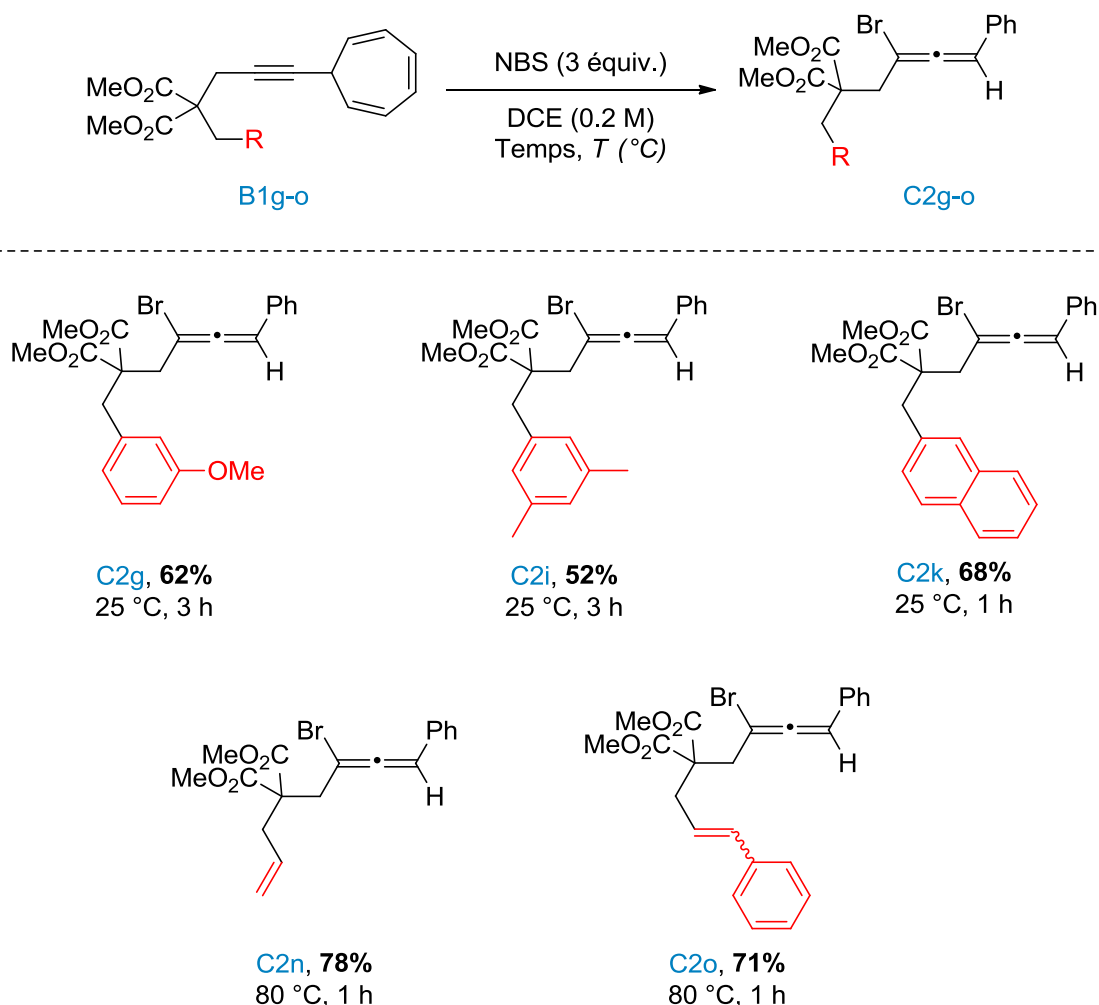
Au vu des résultats d'optimisation obtenus avec les deux substrats modèles **B1a** et **C3a**, le *N*-bromosuccinimide a donc été retenu comme agent de bromation et la réaction a été réalisée, dans la majorité des cas, à température ambiante. Néanmoins, le nombre d'équivalents de *N*-bromosuccinimide introduits ainsi que le temps réactionnel seront à optimiser en fonction du substrat utilisé.

b. Exemplification de la réaction

L'étendue de cette nouvelle réactivité a donc naturellement été étudiée avec, tout d'abord, l'utilisation de substrats contenant un lien *gem*-diméthyle malonate et ensuite sur des composés plus simples d'accès nécessitant uniquement deux étapes de synthèse.

i. Exemplification avec des diméthyles malonates

Plusieurs substrats diméthyles malonates utilisés dans le chapitre précédent (Chapitre II) dans des réactions d'hydroarylation d'allènes ont été réutilisés pour étudier l'étendue de la réaction. Avec cette famille de composés, trois équivalents de *N*-bromosuccinimide ont été introduits et la réaction a généralement été réalisée à température ambiante. Néanmoins, le temps réactionnel a dû être optimisé pour chaque substrat puisqu'il dépend de la réactivité de ceux-ci (Schéma 144). Nous avons ainsi constaté qu'un enrichissement du phényle par un groupement méthoxy en position *mé*ta a permis de réduire le temps réactionnel à 3 h pour conduire au bromoallène **C2g** avec un rendement de 62%. Il en a été de même avec un substituant 3,5-diméthylbenzène pour lequel **C2i** a été isolé avec un rendement de 52% après 3 h de réaction. La réaction est encore plus rapide lorsqu'un groupement naphthalène enrichi le cycle aromatique. Le bromoallène **C2k** a, en effet, été obtenu, après 1 h de réaction, avec un rendement de 68%. Cet effet d'accélération reste mystérieux à ce jour. Enfin, le groupement aromatique a été remplacé par un dérivé allylique substitué ou non. Dans ce cas, les deux composés testés (**B1n-o**) sont moins réactifs que les précédents puisqu'il est nécessaire de chauffer la réaction à 80 °C pour obtenir une conversion totale et un rendement satisfaisant. Dans ce cas, la formation de bromoénone n'est pas observée, bien que la réaction soit chauffée à 80 °C, et les bromoallènes **C2n** et **C2o** ont été isolés avec des rendements respectifs de 78% et de 71%.



Sch\u00e9ma 144. Bromoall\u00e8nes poss\u00e9dant un lien dim\u00e9thyle malonate

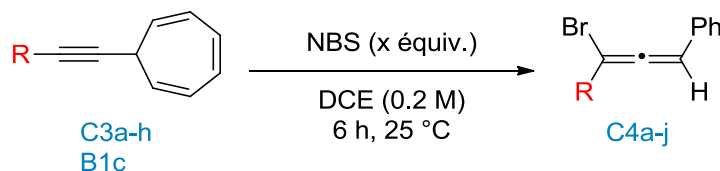
ii. Exemplification avec des 7-alcynylcycloheptatri\u00e8nes simples

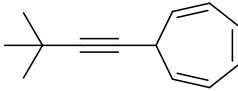
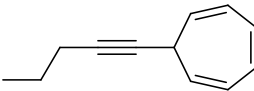
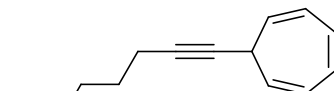
Des substrats plus simples d'acc\u00e8s pouvant \u00eatre facilement synth\u00e9tis\u00e9s \u00e0 partir d'alcynes commerciaux ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s. La r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e dans le 1,2-dichloro\u00e9thane, pendant 6 h \u00e0 temp\u00e9rature ambiante (Tableau 45). Avec ce type de compos\u00e9, contrairement aux compos\u00e9s poss\u00e9dant un lien malonates, le nombre d'\u00e9quivalents a pu \u00eatre diminu\u00e9 \u00e0 2 ou 1,1 \u00e9quivalents et \u00eatre ajust\u00e9 en fonction de la r\u00e9activit\u00e9 du substrat. Le compos\u00e9 poss\u00e9dant un substituant *tert*-butyle **C3a** s'est av\u00e9r\u00e9 tr\u00e8s r\u00e9actif et a fourni le bromoall\u00e8ne d\u00e9sir\u00e9 avec un excellent rendement de 96% (entr\u00e9e 1). Dans ce cas, un exc\u00e8s de *N*-bromosuccinimide (3 \u00e9quivalents) n'a pas d'effet positif. De simples chaines alkyles port\u00e9es par les substrats **C3b** et **C3c** n\u00e9cessitent deux \u00e9quivalents d'agent de bromation pour que la conversion soit totale et conduire aux bromoall\u00e8nes correspondants avec des rendements bons en apparence, mais des

impuretés dont les structures n'ont pas été identifiées n'ont pas pu être séparées des bromoallènes **C4b** et **C4c** (entrées 2-3). Avec un substituant de type phénéthyle, le bromoallène désiré **C4d** a été isolé avec un excellent rendement de 85% en utilisant, dans ce cas uniquement, 1,1 équivalents de *N*-bromosuccinimide (entrée 4). Des groupements alkoxy sur les chaînes alkyles portées par le motif 7-alcynylcycloheptatriène sont compatibles avec les conditions réactionnelles puisque les bromoallènes **C4e** et **C4j** ont été isolés avec un rendement moyen de 49% (entrées 5-6). Ces rendements s'expliquent par la formation d'un produit secondaire qui a pu être identifié par la suite comme le 3,4-dibromo-2-phenyl-2,5-dihydrofurane **C4a'** (Schéma 145). Nous supposons que la présence d'un ion bromonium a permis de cliver le groupement méthyle et benzyle porté par l'atome d'oxygène entraînant une réaction secondaire qui a abouti à un composé cyclique dibromé.

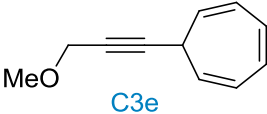
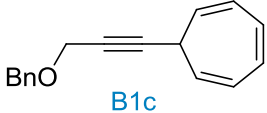
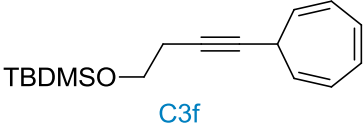
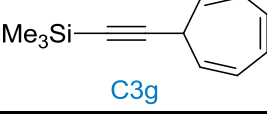
Le bromoallène **C4f** a été isolé en présence de deux équivalents de *N*-bromosuccinimide avec un rendement de 48% (entrée 7). Enfin, l'alcyne silylé **C3g** a pu être converti efficacement en bromoallène **C4g** avec un très bon rendement de 78% (entrée 8). Les bromoallènes silylés sont des intermédiaires utiles en synthèse organique.¹⁴⁰

Tableau 45. Synthèse de bromoallènes provenant de 7-alcynylcycloheptatriènes simples



Entrée	Substrat	Nombre d'équivalents de NBS	Produit	Rdt [%]
1	 C3a	1,1 3	C4a	96 95
2	 C3b	1,1 2 3	C4b	- ^a 74 52
3	 C3c	2	C4c	83

¹⁴⁰ F. D'Aniello, A. le Schoenfelder, A. Mann, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9631.

4		1,1 3	C4d	85 75
5		1,1 3	C4e	49 40
6		1,1 3	C4j	49 41
7		1,1 2	C4f	- ^b 48
8		1,1 3	C4g	78 50 ^c

^a 70% de conversion. ^b 30% de conversion. ^c Formation d'un produit secondaire qui explique la baisse du rdt.

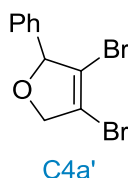


Schéma 145. Produit secondaire formé lors des réactions conduisant à **C4e** et **C4j**

A l'exception des composés possédant un groupement alkoxy, les bromoallènes synthétisés sont extrêmement apolaires et donc difficiles à purifier à priori. Cependant, la réaction est très sélective, par conséquent, une simple filtration sur silice est suffisante pour purifier les bromoallènes. De plus, cette méthodologie a pu être appliquée à l'échelle du gramme sans altération significative du rendement (Schéma 146).

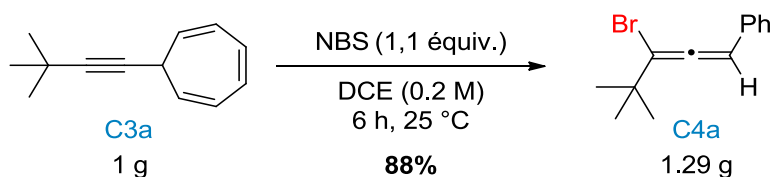


Schéma 146. Formation du bromoallène **C4a** à l'échelle du gramme

Cependant, deux substrats se sont avérés incompatibles avec les conditions réactionnelles décrites précédemment (1,1 équivalents de NBS, 6 h, 25 °C) (Schéma 147). L'alcool libre **C3h** n'a conduit qu'à de la décomposition, et il en est de même avec le 7-alcynylcycloheptatriène conjugué **C3i**. Dans le cas de ce dernier, un bromoallène conjugué

à un alcène serait formé et ce type de structure semble être instable dans nos conditions réactionnelles.



Schéma 147. 7-alkynylcycloheptatriènes incompatibles avec la formation de bromoallènes

c. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de formation de bromoallène ci-dessous est proposé par analogie avec celui du réarrangement en milieu acide de 7-alkynylcycloheptatriènes en phényllallènes suggéré par Kitagawa.⁹⁷ Tout d'abord, le cycloheptatriène **I** est en équilibre avec la forme norcaradiène **II** après une électrocyclisation 6π réversible. La bromation de l'alcyne va ensuite conduire au carbocation vinylique **III**. L'ouverture de la partie cyclopropane va alors former le fragment bromoallène **IV**, qui va conduire au bromoallène **V** après réaromatisation du groupement phényle.

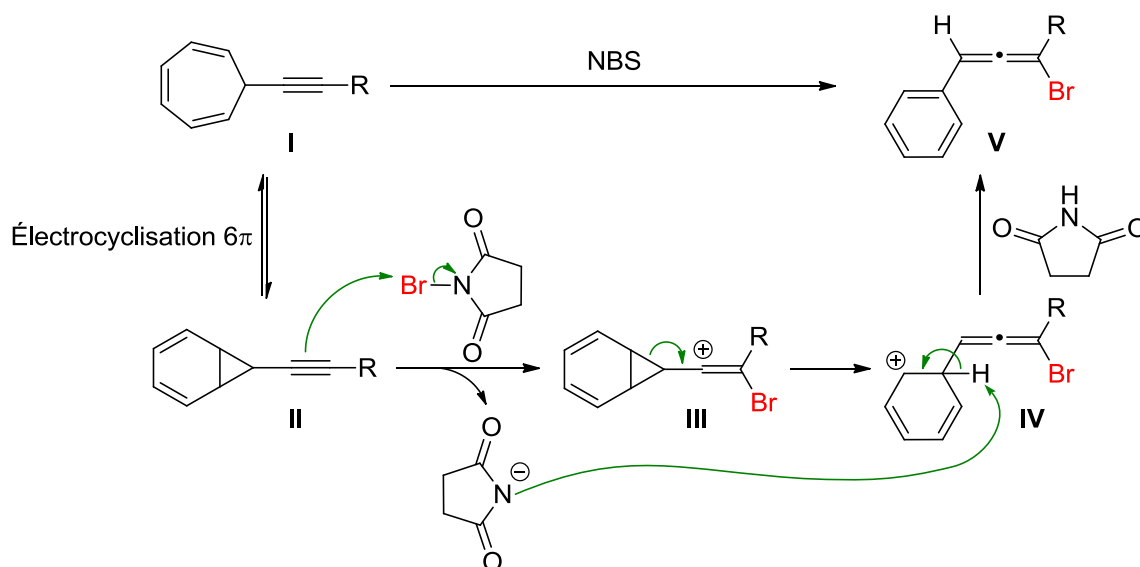
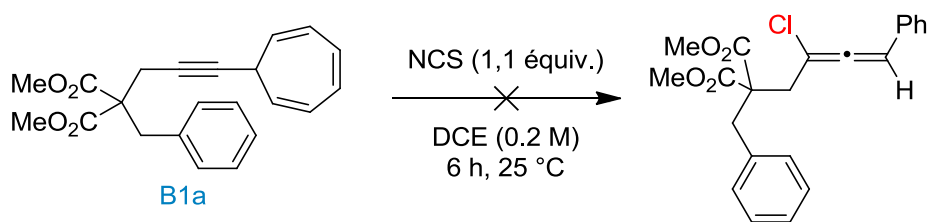


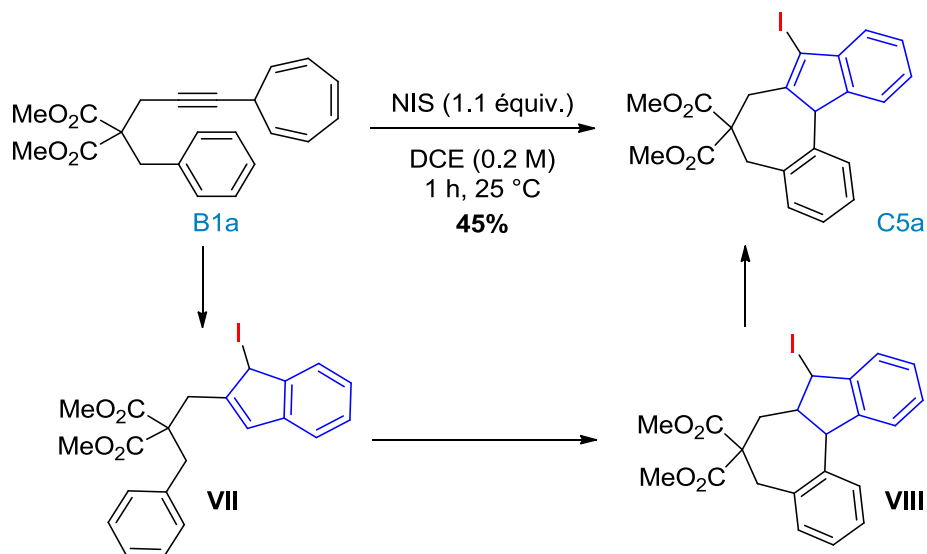
Schéma 148. Mécanisme proposé pour la formation des bromoallènes

d. Réaction avec d'autres électrophiles halogénés

D'autres sources d'halogènes électrophiles peuvent être envisagées pour conduire à des allènes chlorés ou iodés. Des tests ont été réalisés sur le substrat **B1a**. Aucune réactivité n'a été observée en présence de *N*-chlorosuccinimide (Schéma 149).

Schéma 149. Absence de réactivité de **B1a** en présence de NCS

En présence de *N*-iodosuccinimide, la conversion du composé de départ est complète mais l'iodoallène souhaité n'a pas été obtenu. Dans ces conditions, un produit polycyclique iodé **C5a** a été formé avec un rendement de 45% (Schéma 150). La formation de ce composé résulte probablement d'une réaction d'hydroarylation sur un iodoindène intermédiaire suivi d'une oxydation de celui-ci. En effet, nous avons vu dans le chapitre précédent que le motif 7-alkynylcycloheptatriène peut être engagé dans une réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence de complexes d'or(I). Ici, lors de l'utilisation de *N*-iodosuccinimide, le cation I^+ formé est très volumineux, plus mou et plus carbophile que le cation Br^+ . A la manière d'une espèce organométallique carbophile (comme l'or cationique), l'iode est une espèce supposée former des carbocations non classiques.¹⁴¹ Dans notre cas, cela aboutit à la formation d'un iodoindène intermédiaire **VII**. Cet iodoindène va ensuite subir une réaction d'hydroarylation pour conduire au composé tétracyclique **VIII** qui, après oxydation spontanée, forme le produit **C5a**.

Schéma 150. Réactivité de **B1a** en présence de NIS

¹⁴¹ S. Hummel, S. F. Kirsch, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 847.

D'autres agents d'iodation ont été testés, tels que le diacétoxyiodobenzène et le diiode. Cependant, dans le premier cas, aucune conversion n'a été observée, et dans le second, un mélange complexe de composés a été obtenu.

Enfin, le composé **C3a**, plus simple, a été placé en présence de *N*-iodosuccinimide et il conduit, après 5 h de réaction à température ambiante, à l'iodoallène **C6a** souhaité avec un bon rendement de 70% (Schéma 151). Dans ce cas, l'hydroarylation intramoléculaire n'a jamais été observée.

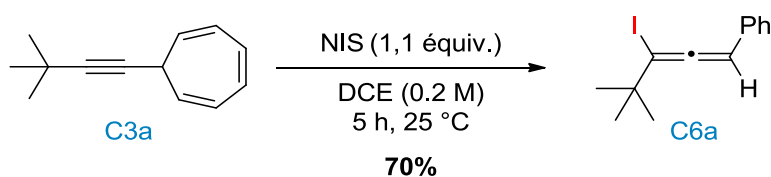


Schéma 151. Formation d'un iodoallène en présence de NIS

3. Conclusion

Divers bromoallènes ont pu être synthétisés par une méthodologie simple et efficace qui peut être appliquée à l'échelle du gramme et qui ne nécessite pas de purification pour les 7-alcynylcycloheptatriènes les plus simples. Nous verrons par la suite que les bromoallènes peuvent être des intermédiaires de synthèse intéressants, notamment dans des réactions de couplage croisés, et cela nous a donc poussé à fonctionnaliser ces composés et à étudier leur réactivité.

III. UTILISATION DES BROMOALLÈNES COMME INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE

1. Considérations bibliographiques

Le motif bromoallène a été utilisé à plusieurs reprises comme intermédiaire de synthèse dans des réactions de cyclisation intra- et intermoléculaires, ou dans des réactions de couplage cupro- et palladocatalysées.

a. Réactions de cyclisation sur les bromoallènes

Des réactions de cyclisation intramoléculaires ont été décrites par le groupe de Tanaka. Tout d'abord, des 2-éthynylaziridines *N*-sulfonylées ont été obtenues par une réaction d'amination

intramoléculaire de bromoallènes en milieu basique (Schéma 152).¹⁴² Le groupement protecteur porté par l'atome d'azote est crucial et dirige la diastéréosélectivité. Le composé *cis* a été exclusivement isolé, avec un très bon rendement, dans le cas du groupement mésityle ou tosyle, alors qu'avec un groupement boc, le rendement chute, tout comme la diastéréosélectivité. Les auteurs n'expliquent pas la sélectivité de leur réaction pour le composé *cis* mais ont observé une isomérisation du produit *trans* en produit *cis*, thermodynamiquement favorable,¹⁴³ au cours de la réaction.

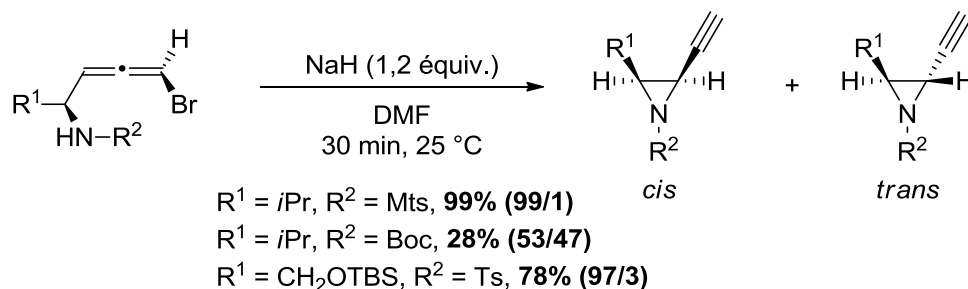


Schéma 152. Formation de 2-éthynylaziridines par réaction d'amination intramoléculaire

Des sulfonamides bicycliques ont également été synthétisés par la même équipe, en présence de la même base (NaH) mais cette fois-ci dans le méthanol (Schéma 153).^{144,145} Différents liens sont tolérés pour cette réaction, et les composés correspondants ont été isolés avec de très bons rendements. Dans cette réaction, le bromoallène subit une première addition nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote le plus proche sur le carbone central de l'allène, qui est par la suite protoné par le méthanol. Une seconde addition nucléophile de l'atome d'azote benzylé permet ensuite de former les sulfamides bicycliques souhaités.

¹⁴² H. Ohno, H. Hamaguchi, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2269.

¹⁴³ T. Ibuka, N. Mimura, H. Aoyama, M. Akaji, H. Ohno, Y. Miwa, T. Taga, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 999.

¹⁴⁴ H. Hamaguchi, S. Kosaka, H. Ohno, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1513.

¹⁴⁵ H. Hamaguchi, S. Kosaka, H. Ohno, N. Fujii, T. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1692.

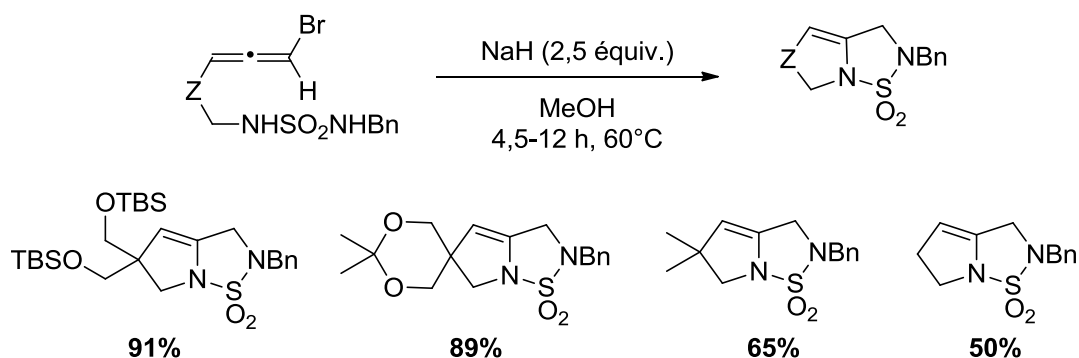


Schéma 153. Synthèse de sulfonamides bicycliques en milieu basique

Les mêmes auteurs ont ensuite développé une synthèse régio- et stéréosélective d'hétérocycles à sept ou huit chaînons contenant un ou deux hétéroatomes, en présence de palladium(0) et d'un alcool ou d'une amine (Schéma 154).¹⁴⁶ Le palladium est ici essentiel pour générer un dication allylique (par addition oxydante du palladium et déprotonation) et pour faciliter l'addition nucléophile intramoléculaire de l'alcool ou de l'amine. Les hétérocycles ont tous été obtenus avec de très bons rendements. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse de dérivés d'azocine, d'azépine, d'oxocine et d'oxépine.¹⁴⁷

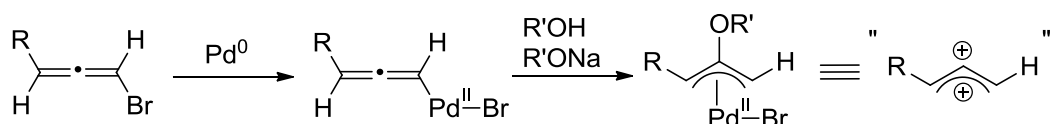
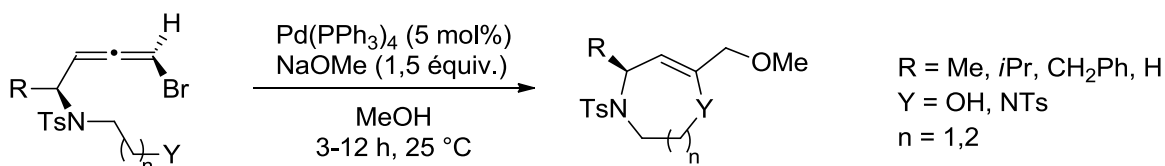


Schéma 154. Synthèse d'hétérocycles à 7 ou 8 chaînons

Des furanes substitués ont ensuite été isolés à partir de bromoallènes en présence de diméthyle malonate et de carbonate de potassium (Schéma 155).¹⁴⁸ Dans ce cas, le bromoallène agit aussi comme un dication allylique et les composés ont été obtenus par réaction tandem intermoléculaire d'addition/cyclisation d'arylbromoallènes de β -dicétones ou de β -cétoesters. Par cette méthode, les auteurs ont été capable d'isoler des méthylénecyclopropanes dicarboxylés en utilisant le diméthyle malonate comme nucléophile et l'hydrure de sodium comme base.

¹⁴⁶ H. Ohno, H. Hamaguchi, M. Ohata, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1749.

¹⁴⁷ H. Ohno, H. Hamaguchi, M. Ohata, S. Kosaka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8744.

¹⁴⁸ L. Xu, X. Huang, F. Zhong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5061.

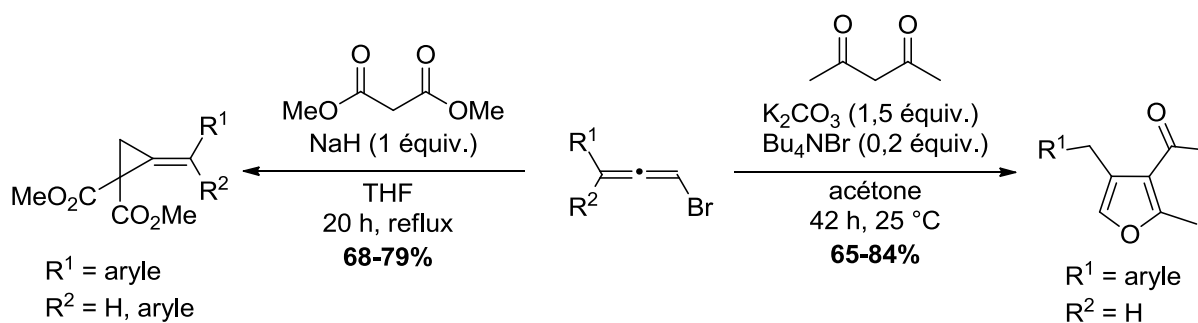


Schéma 155. Réaction tandem d'addition/cyclisation intermoléculaire de bromoallènes

Enfin, le groupe de Gevorgyan a rapporté la synthèse de bromofuranes à partir de bromoallènes en utilisant des complexes d'or comme catalyseurs (Schéma 156).¹⁴⁹ Des furanes bromés en position 2 ou 3 ont pu être obtenus sélectivement en fonction de la nature du complexe d'or utilisé. En effet, en présence d' AuCl_3 à température ambiante, le 3-bromofurane a été isolé avec une très bonne stéréosélectivité qui a encore pu être améliorée en chauffant la réaction à 50 °C (98/2). A contrario, avec $(\text{Et}_3\text{P})\text{AuCl}$ comme catalyseur, le 2-bromofurane a été obtenu quasi exclusivement. Le mécanisme a ensuite été étudié et il a été montré que la régiosélectivité de la réaction était contrôlée par le contre-ion porté par le complexe d'or au moment de son activation.¹⁵⁰

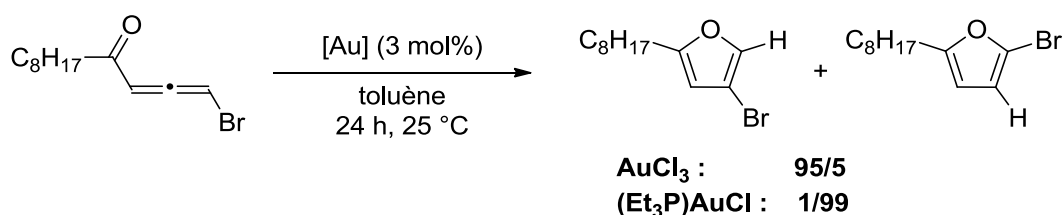


Schéma 156. Cycloisomérisation de cétones bromoalléniques catalysée par des complexes d'or

b. Réactions de couplage C-C et C-N

i. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le premier couplage de Suzuki-Miyaura sur les bromoallènes a été rapporté en 1994 par Gillmann (Schéma 157).¹⁵¹ Des esters alléniques sont alors formés en utilisant l'oxyde d'argent comme base et la triphénylarsine comme ligand du palladium.

¹⁴⁹ A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10500.

¹⁵⁰ Y. Xia, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6940.

¹⁵¹ T. Gillmann, T. Weeber, *Synlett* **1994**, 649.

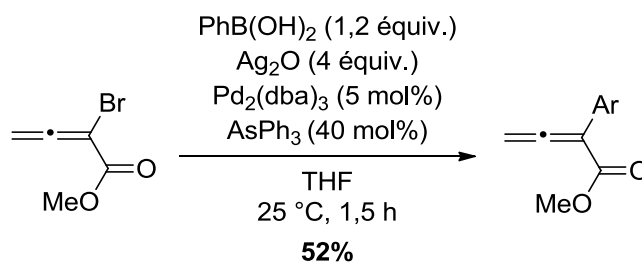


Schéma 157. Couplage de Suzuki-Miyaura entre un bromoallène et un acide boronique

Ces conditions ont ensuite été légèrement améliorées par le groupe de Burke, en 2010, avec pour objectif la synthèse totale de la (–)-péridinine. Néanmoins, la stéréorétention de l'allène n'a pas été contrôlée avec le composé bromé (Schéma 158).¹⁵²

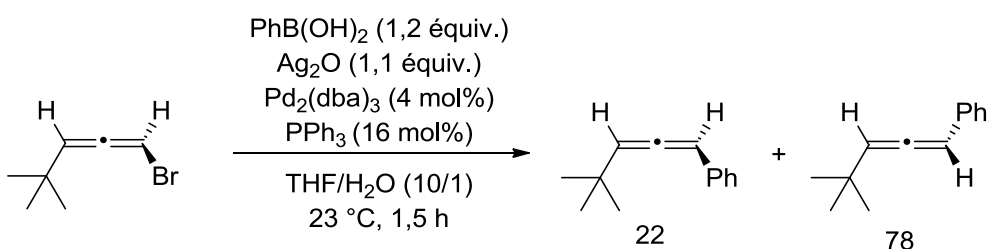


Schéma 158. Réaction de couplage de Suzuki énantiosélective

Plus récemment, la chimiosélectivité de la réaction de couplage entre des bromoallènes substitués par un bromophényle et des acides boroniques a été étudiée (Schéma 159).¹⁵³ L'insertion du palladium dans la liaison C-Br se fait uniquement sur le bromoallène et non sur le cycle aromatique. En effet, il a été montré par des calculs DFT que l'intermédiaire réactionnel obtenu après l'addition oxydante sur l'allène est plus bas en énergie que celui sur le cycle aromatique.

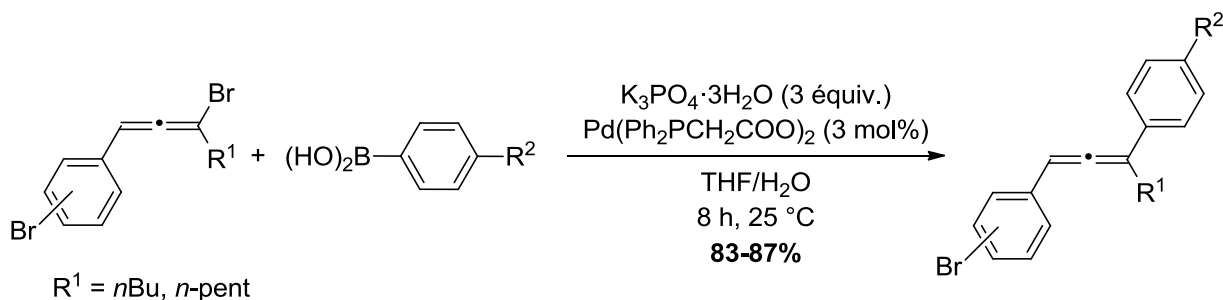


Schéma 159. Réaction de couplage entre un bromoallène substitué par un bromophényle et un acide boronique

¹⁵² E. M. Woerly, A. H. Cherney, E. K. Davis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6941.

¹⁵³ X. Du, X. Liu, L. Xu, W. Jiang, M. Bao, R. He, *Synlett* **2012**, 23 1505.

ii. Couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira n'a jamais été véritablement étudié de manière systématique sur des bromoallènes, mais cette réaction a été utilisée ponctuellement comme étape clef dans la synthèse totale de la cépacine A décrite par l'équipe de Wu (Schéma 160).¹⁵⁴ Dans ce cas, la réaction est réalisée dans l'acétate d'éthyle, en utilisant $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) comme catalyseur et de l'iodure de cuivre est ajouté à hauteur de 15 mol%. Le composé désiré a été obtenu avec un rendement de 54% et un contrôle total de la stéréosélectivité.

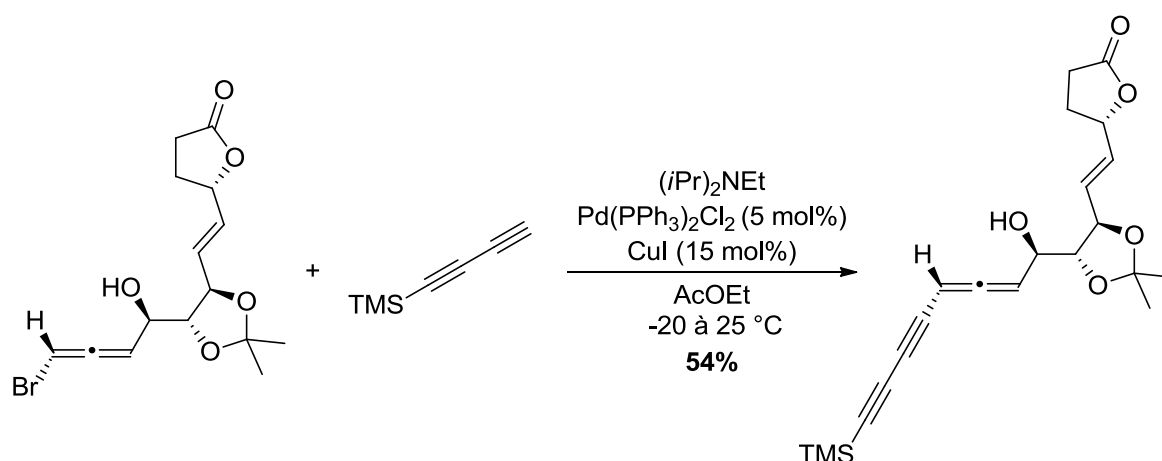


Schéma 160. Formation d'un intermédiaire de la synthèse totale de la cépacine A

iii. Couplage de Stille

De même, la réaction de couplage de Stille n'a pas été étudiée en profondeur, même si deux exemples ont été rapportées par l'équipe de de Lera lors de la synthèse totale de la péridinine et d'un analogue, pour conduire aux allénènes souhaités avec de bons rendements (Schéma 161).¹⁵⁵ La réaction a été réalisée en présence de diisopropylamine, de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, dans un mélange DMF/THF à $40\text{ }^\circ\text{C}$. Les auteurs ont montré qu'une inversion de l'axe de chiralité avait lieu au cours de la réaction. Cette inversion est due à une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ en *anti* du palladium, pour conduire à un propargyl-palladium, suivi d'un réarrangement sigmatropique [1,3] pour former un allényl-palladium.

¹⁵⁴ C. -J. Tang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4887.

¹⁵⁵ B. Vaz, M. Domínguez, R. Alvarez, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1273.

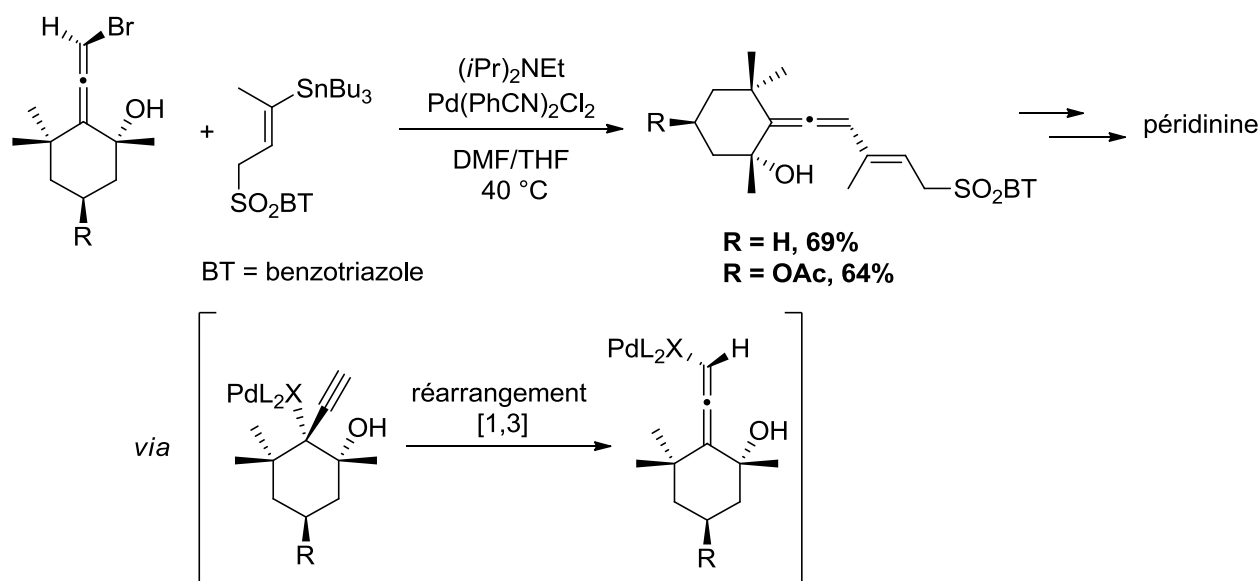


Schéma 161. Formation d'un intermédiaire à la synthèse totale de la péricidine

iv. Couplage de type Ullmann

La synthèse d'allénamides, par un couplage C-N cupro-catalysé entre un bromoallène et des amides, carbamates ou urées, a été décrite par Trost (Schéma 162).¹⁵⁶ Le cuivre thiophénylcarboxylate (CuTC), associé à de la (1*R*,2*R*)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine, a été utilisé comme catalyseur. Cependant, la nécessité d'utiliser une diamine chirale n'a pas été justifiée par les auteurs. L'étendue de la réaction est très large puisque des dérivés d'oxazolidinones et d'hydantoïnes ont été obtenus avec d'excellents rendements, tout comme des dérivés de lactames et des amides acycliques.

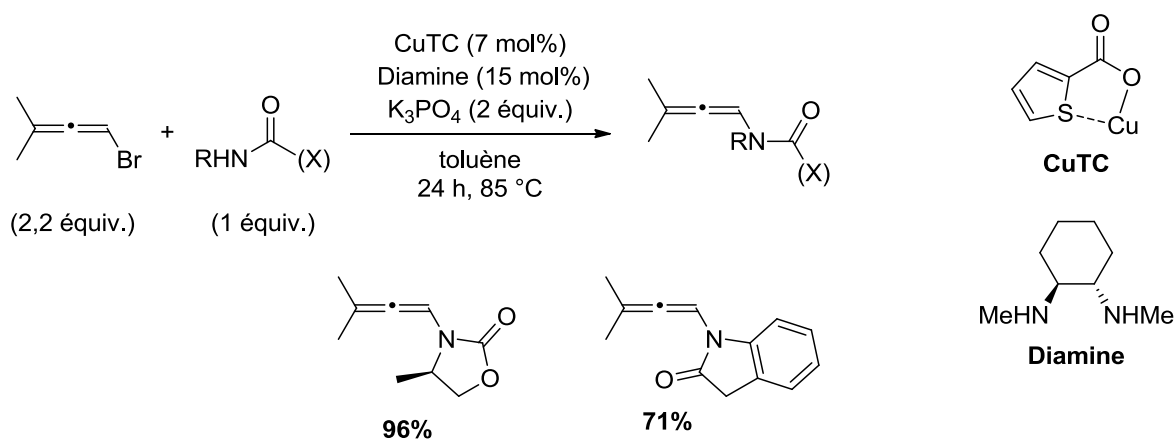


Schéma 162. Synthèse d'allénamides formés par couplage cupro-catalysé

¹⁵⁶ B. M. Trost, D. T. Stiles, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2117.

Par la suite, le groupe de Bäckvall a rapporté la synthèse d'allénamides allyliques formés par une réaction de couplage croisée, catalysé au cuivre, entre un sulfonamide allylique et un bromoallène (Schéma 163).¹⁵⁷ Les composés ont été obtenus avec des rendements de modérés à très bons.

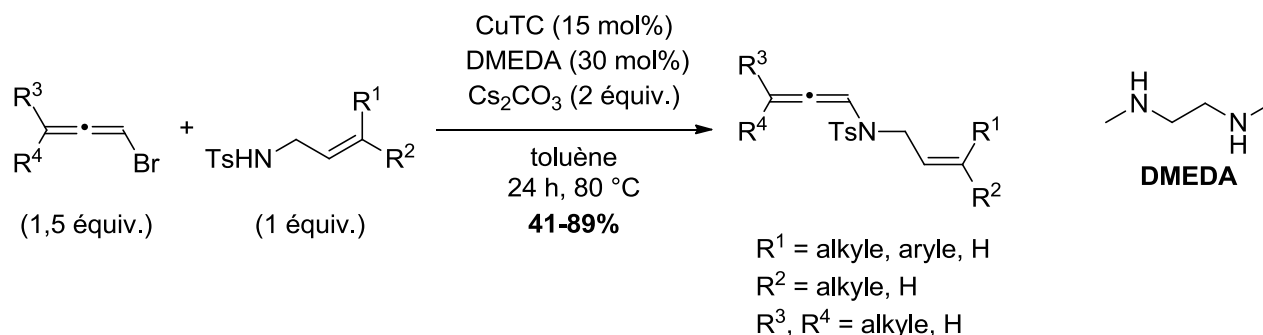


Schéma 163. N-allénylation de sulfonamides allyliques catalysée par le cuivre

2. Réactions de couplage sur les bromoallènes : résultats et discussion

Les réactions de cyclisation impliquant des bromoallènes rapportées dans la littérature sont, la plupart du temps, des réactions intramoléculaires et nécessitent donc d'agencer le substrat. C'est pourquoi, nous avons tourné notre attention vers les réactions de couplage C-N et C-C qui peuvent être appliqués à nos bromoallènes trisubstitués.

a. Couplage de type Ullmann

Un couplage croisé entre le bromoallène **C4a** et l'allyltosylamine a été testé (Schéma 164). Les conditions opératoires développées par le groupe de Bäckvall¹⁵⁷ ont été reproduites et ont permis d'accéder au composé de couplage **C7a** avec une conversion totale et un rendement faible de 25% que nous n'avons pas tenté d'optimiser.

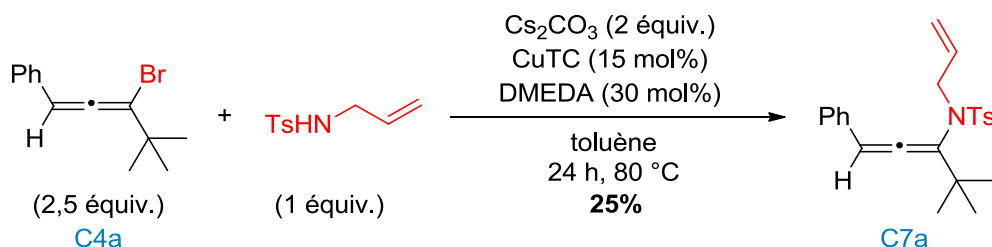


Schéma 164. Réaction de couplage C-N entre l'allyltosylamine et le bromoallène **C4a**

¹⁵⁷ A. Persson, E. V. Johnston, J. Bäckvall, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3814.

b. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le bromoallène **C4a** a ensuite été couplé avec l'acide phénylboronique pour conduire à l'allène **C8a** (Schéma 165). La réaction a été réalisée en présence de deux équivalents d'oxyde d'argent, qui avait été auparavant utilisé comme base pour ce type de couplage,^{151,152} et de palladium tétrakis(triphénylphosphine) qui s'est avéré être un bon catalyseur. Dans ces conditions, après 3 h de réaction dans un mélange THF/H₂O (10/1) à température ambiante, le produit de couplage **C8a** a été isolé avec un bon rendement de 65%, malgré l'encombrement du groupement *tert*-butyle.

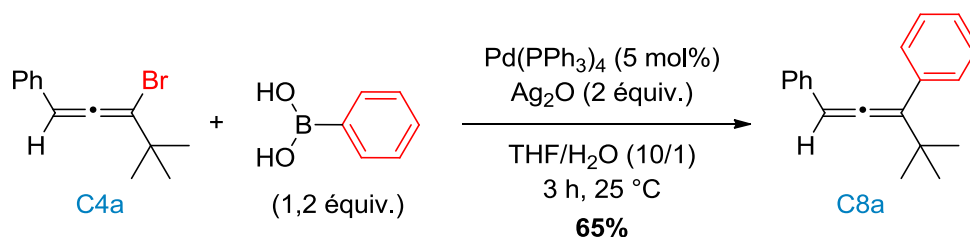
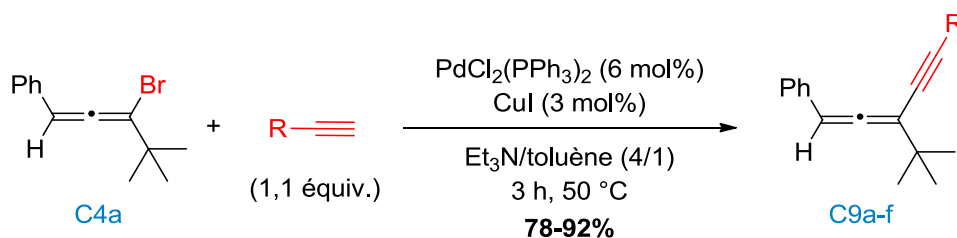


Schéma 165. Couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide phénylboronique et le bromoallène **C4a**

c. Couplage de Sonogashira

Nous avons également souhaité accéder aux allénynes conjugués qui sont des motifs que l'on retrouve dans de nombreuses molécules naturelles et sont donc potentiellement des intermédiaires de synthèse importants.^{121,154,158} C'est pourquoi, le couplage de Sonogashira entre le bromoallène **C4a** et divers alcynes vrais a été étudié (Tableau 46). Les allénynes correspondants ont été formés en présence d'un complexe de palladium(II), associé à de l'iodure de cuivre, dans un mélange de triéthylamine et de toluène pendant 3 h à 50 °C. L'alcyne peut être substitué par des groupements aromatiques, des chaînes alkyles, un cyclopropyle ou encore par un groupement alkoxyalkyle. Dans tous les cas, une simple filtration sur silice permet d'isoler les allénynes **C9a-f** avec d'excellents rendements de 78 à 92%.

¹⁵⁸ C. Darcel, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1845.

Tableau 46. Couplage de Sonogashira entre le bromoallène **C4a** et divers alcynes

Entrée	Alcynes	Produit	Rdt [%]
1		C9a	81
2		C9b	82
3		C9c	88
4		C9d	92
5		C9e	78
6		C9f	87

d. Conclusion

Des réactions de couplages C-N et C-C ont ainsi pu être réalisées sur les bromoallènes trisubstitués synthétisés préalablement et plus d'une dizaine de molécules ont été formées. Plus particulièrement, il a été possible de réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura avec des acides arylboroniques et par la suite, nous avons voulu savoir s'il était possible de former une liaison C-C par réaction entre un bromoallène et un dérivé aromatique directement par activation CH (Schéma 166).

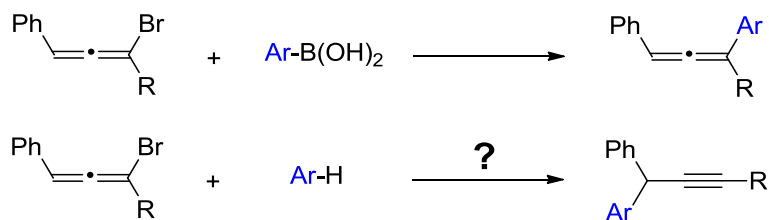


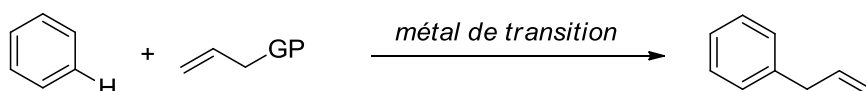
Schéma 166. Réaction de Suzuki sur les bromoallènes et hypothèse d'une activation CH

3. Réaction de CH-propargylation sur les bromoallènes et extension à d'autres nucléophiles : résultats et discussion

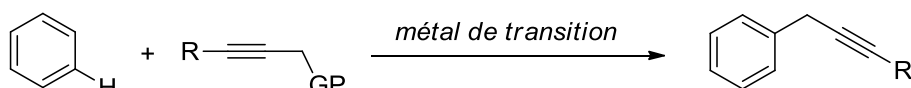
a. Réaction de CH-propargylation : considérations bibliographiques

La réaction entre un bromoallène et un dérivé hétéroaromatique a été très récemment rapportée par le groupe de Glorius qui s'est intéressé à la réaction de CH-propargylation impliquant des bromoallènes.¹⁵⁹ Cette réaction est d'un intérêt majeur puisqu'elle permet de réaliser la construction d'une liaison $C(sp^2)-C(sp^3)$ entre deux fragments moléculaires, mais aussi d'introduire un fragment acétylène en une seule étape. Alors que la CH-allylation est largement rapportée dans la littérature avec de nombreux catalyseurs (Pd, Rh, Ru, Ir, Co, Cu, Mn, Fe ...),¹⁶⁰ la CH-propargylation est très peu décrite,¹⁶¹ notamment celle impliquant des liaisons C-H non activées. Dans la majorité des cas, le partenaire de couplage est un alcyne possédant un groupement partant en position propargylique, mais le groupe de Glorius a récemment montré que des allènes directement liés à un groupement partant (un atome de brome dans son cas) pouvaient aussi être de bons partenaires de couplage (Schéma 167).

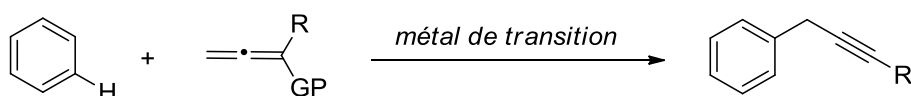
CH-allylation



CH-propargylation



stratégie la plus employée



stratégie employée par le groupe de Glorius

GP = groupement partant

Schéma 167. Réaction de CH-allylation et de CH-propargylation

¹⁵⁹ C. C. Zhu, J. L. Schwarz, S. Cembellín, S. Greßies, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 437.

¹⁶⁰ N. K. Mishra, S. Sharma, J. Park, S. Han, I. S. Kim, *ACS Catal.* **2017**, 7, 2821.

¹⁶¹ (a) Y. Nishibayashi, Y. Inada, M. Yoshikawa, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1495 ; (b) J. J. Kennedy-Smith, L. A. Young, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1325 ; (c) R. Sanz, A. Martínez, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383 ; (d) Y. -B. Yu, Z. -Ji, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3302.

Cependant, la sélectivité de la réaction est souvent difficile à contrôler et l'allène correspondant peut être formé à la place du produit propargylique souhaité.¹⁶¹ En effet, la formation d'un complexe métallique allénique est plus favorable que le complexe métallique propargylique correspondant. Il est donc difficile d'accéder sélectivement au composé de propargylation puisque la formation de l'allène est favorisée dans la majorité des cas (Schéma 168).

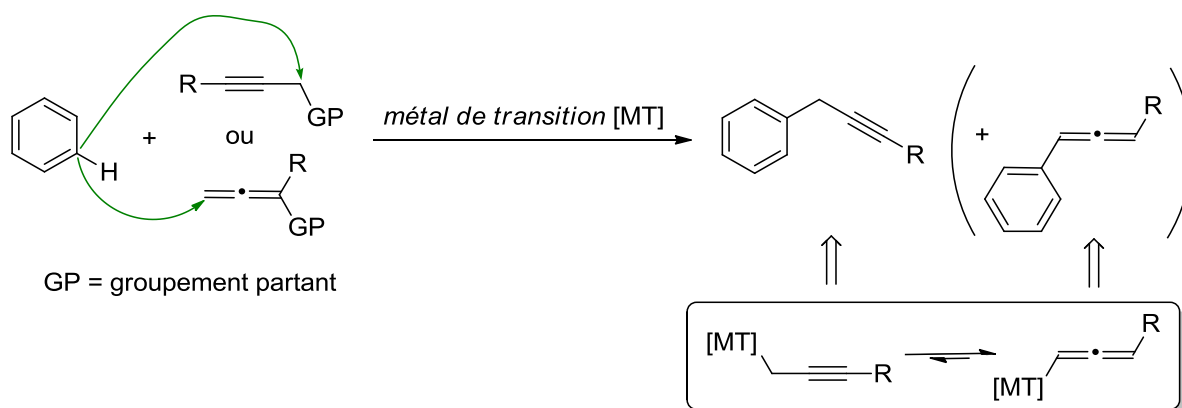


Schéma 168. Sélectivité de la réaction de propargylation directe de liaisons C-H

Seuls certains cas particuliers, telles que des réactions de type Friedel-Crafts réalisées avec des nucléophiles aromatiques électroenrichis **Erreur ! Signet non défini.**^{b,161} ou des composés possédant une liaison C-H propargylique très activée,¹⁶² conduisent majoritairement au produit de CH-propargylation directe. En 2016, le groupe de Ma a développé une méthode permettant d'accéder sélectivement aux composés propargyliques, pour former des carbones quaternaires vicinaux, à partir d'alcynes possédant un groupement partant en position propargylique et de malonitriles ou de malonates, catalysé par un complexe de palladium (Schéma 169).¹⁶³ La sélectivité de cette réaction est contrôlée par le ligand (diphénylphosphino)ferrocène (dppf) et conduit à une large variété de composés propargyliques avec d'excellents rendements. De plus, dans ce cas, la formation du composé allénique est impossible de par la *gem*-disubstitution en position propargylique.

¹⁶² Y. -B. Yu, Z. -Ji, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3302.

¹⁶³ X. Huang, S. Wu, W. Wu, P. Li, C. Fu, S. Ma, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12382.

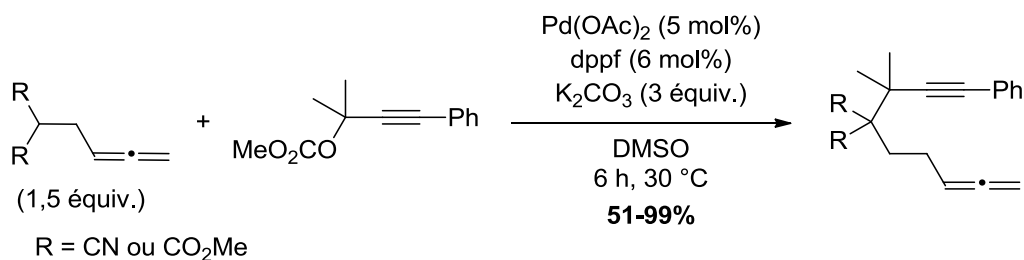


Schéma 169. Formation de centres quaternaires vicinaux par CH-propargylation

Enfin, comme mentionné précédemment, le groupe de Glorius a rapporté une réaction de CH-propargylation de bromoallènes, catalysée par un complexe de manganèse $\text{Mn(CO)}_5\text{Br}$ assisté par un acide de Lewis BPh_3 (Schéma 170).¹⁵⁹ Le triphénylborane a pour rôle d'exacerber l'électrophilie du bromoallène et une quantité catalytique d'eau est ajoutée afin d'améliorer la solubilité de la base utilisée. L'indole possédant un groupement directeur 2-pyridyle est utilisé comme nucléophile et peut être diversement substitué. Néanmoins, seuls quelques nucléophiles hétéroaromatiques sont compatibles avec la réaction, avec toujours la contrainte de posséder un groupement 2-pyridyle directeur. Avec cette méthode, des carbones secondaires, tertiaires et quaternaires peuvent être formés en position propargylique.

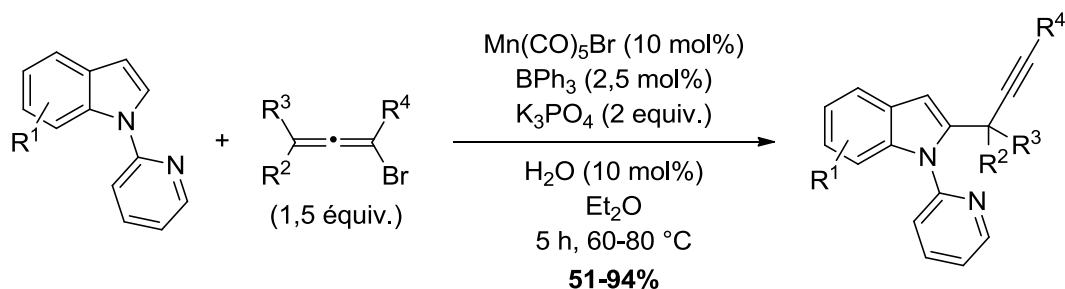


Schéma 170. Réaction de CH-propargylation utilisant des bromoallènes

Nous avons voulu accroître le champ d'application de cette réaction et ainsi tenter d'introduire des nucléophiles autres que l'indole et ses dérivés, et de nous affranchir de la présence d'un groupement directeur (Schéma 171).

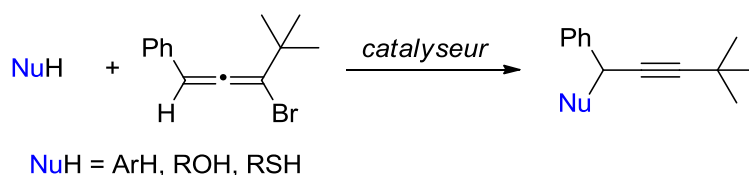


Schéma 171. Objectifs pour la réaction de CH-propargylation

b. Étude de la réaction de CH-propargylation sur des bromoallènes catalysée par GaCl_3

Au vu des résultats très prometteurs, mais très restreints, sur la CH-propargylation, à partir de bromoallènes récemment publiés par le groupe de Glorius et exposés dans la partie précédente (Schéma 170), nous avons donc tourné notre attention vers le développement de cette réaction sur nos substrats décrits précédemment. Tout d'abord, dans la publication de Glorius, seuls des nucléophiles hétéroaromatiques et plus particulièrement des indoles possédant tous un groupement directeur de type 2-pyridyle ont été utilisés. Il n'est fait nulle part mention de l'utilisation d'autres nucléophiles. Nous avons donc testé ses conditions opératoires en utilisant l'allène bromé **C4a** et l'anisole comme nucléophile (Schéma 172). Aucune réactivité n'a été observée.

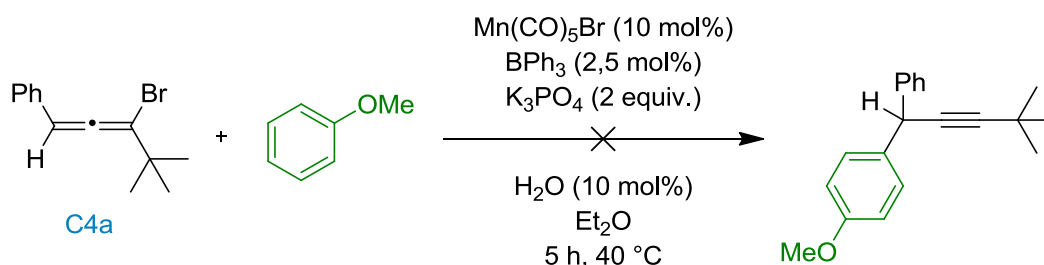


Schéma 172. Test du bromoallène **C4a** en présence d'anisole dans les conditions de Glorius

Les conditions opératoires ont donc été modifiées. De par notre expertise au laboratoire sur l'utilisation des sels de gallium en présence de nucléophiles aromatiques tels que l'anisole,¹⁶⁴ nous avons utilisé une quantité catalytique de GaCl_3 (5 mol%) et deux équivalents de carbonate de potassium, dans le 1,2-dichloroéthane à 80 °C (Schéma 173). Après 2 h de réaction, le composé de départ a été entièrement converti en produit de CH-propargylation **C12aa** avec un rendement de 64%.

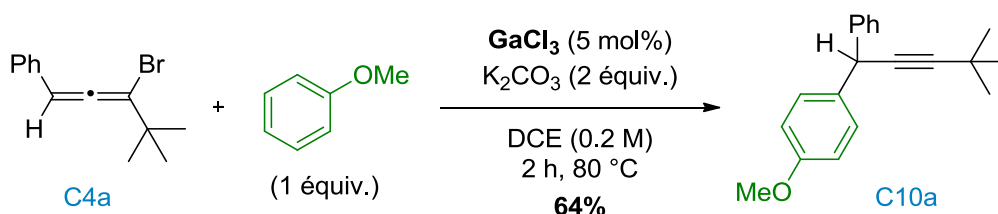


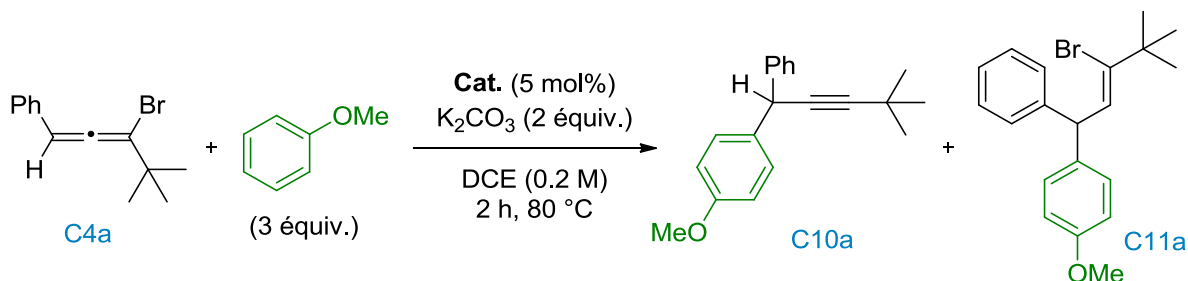
Schéma 173. Test du bromoallène **C4a** en présence d'anisole et de GaCl_3

¹⁶⁴ H. -J. Li, R. Guillot, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8435.

i. Optimisation de la réaction

Au vu du résultat préliminaire très encourageant décrit au schéma précédent, la réaction a ensuite été optimisée. Différents catalyseurs (5 mol%) ont été testés en utilisant cette fois trois équivalents d'anisole (Tableau 31). En présence de GaCl_3 , le composé désiré **C10a** a été isolé avec un rendement de 90% (entrée 1) ; le rendement est similaire avec Ga_2Cl_4 (entrée 2). En utilisant $\text{Ga}(\text{OTf})_3$, seule une très faible conversion est observée (entrée 3). Avec le complexe cationique $[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2][\text{SbF}_6]$, un mélange entre **C10a** et de l'alcène bromé **C11a** été obtenu (entrée 4). Ce résultat n'est pas surprenant puisque le complexe cationique $[\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_2][\text{SbF}_6]$ est un acide de Lewis connu^{85b} pour être plus actif que GaCl_3 et peut donc activer plus facilement l'allène pour catalyser une réaction d'hydroarylation. De même, avec GaBr_3 , InBr_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ et FeCl_3 , le composé **C11a** a été observé mais il n'a jamais été prépondérant (entrées 5-9). Le composé **C10a** a été isolé très majoritairement avec un excellent rendement de 93%, lorsque ZnBr_2 a été employé (entrée 10). Tous les autres acides de Lewis testés n'ont pas permis de synthétiser le produit **C10a** (entrées 11-17), à l'exception d' AuCl qui a conduit à un mélange équimolaire des deux composés avec une conversion de 60% (entrée 18).

Tableau 47. Tests de différents catalyseurs pour la réaction de CH-propargylation



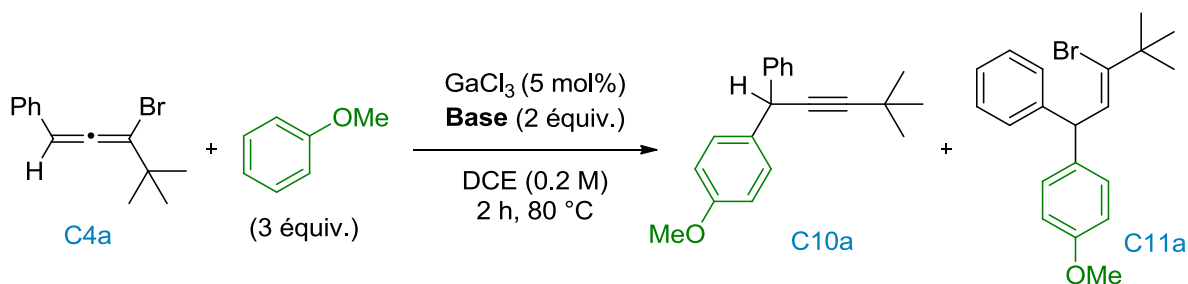
Entrée	Cat.	Ratio C10a/C11a	Rdt [%]
1	GaCl_3	100/0	90
2	Ga_2Cl_4	100/0	87
3	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$	100/0	- ^a
4	$\text{IPr}\cdot\text{GaCl}_3/\text{AgSbF}_6$	27/73	98
5	GaBr_3	77/23	92
6	InBr_3	71/29	92
7	$\text{In}(\text{OTf})_3$	60/40	99
8	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	71/29	90 ^b
9	FeCl_3	52/48	94

10	ZnBr ₂	90/10	93
11	AgOTf	s.m.	-
12	AgSbF ₆	s.m.	-
13	CuCl ₂	100/0	- ^c
14	Ca(NTf) ₂	s.m.	-
15	Ca(NTf) ₂ / <i>n</i> Bu ₄ PF ₆	s.m.	-
16	BF ₃ ·OEt ₂	s.m.	-
17	[(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF ₆]	s.m.	-
18	AuCl	50/50	- ^d

^a 9% de conversion. ^b 90% de conversion. ^c 15% de conversion. ^d 60% de conversion

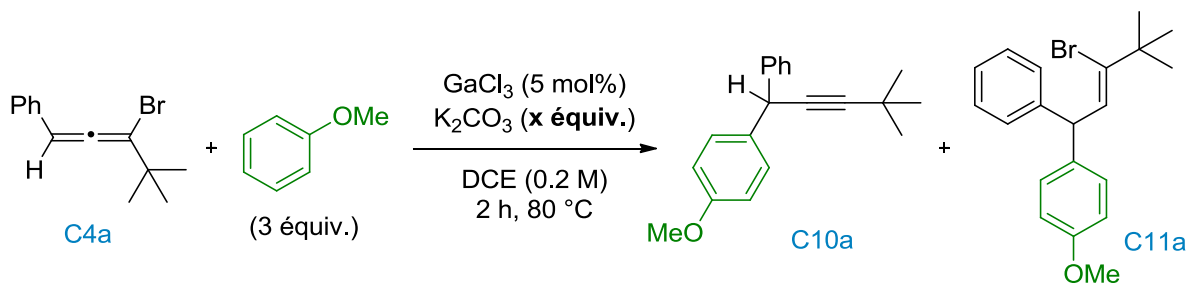
Le trichlorure de gallium a donc été utilisé comme catalyseur pour la suite de l'étude des conditions opératoires. Différentes bases ont ensuite été testées (Tableau 48). Lorsque le carbonate de potassium est remplacé par du carbonate de césium, la conversion n'est plus que de 71% (entrée 2). L'hydrogénocarbonate de sodium conduit à une conversion totale du substrat de départ en un mélange de **C10a** et d'alcène bromé **C11a** avec un excellent rendement de 96% (entrée 3). Le phosphate de potassium tribasique conduit à une conversion de 68% et majoritairement à **C10a** (entrée 4). Le *tert*-butanolate de potassium, quant à lui, n'a pas permis de former le composé désiré (entrée 5).

Nous supposons que la base a pour rôle secondaire de tamponner l'acidité de Lewis du trichlorure de gallium et donc que la différence de réactivité observée entre ces différentes bases inorganiques pourrait s'expliquer indirectement par leur différence de pKa et de solubilité. Toutes les bases utilisées ont un pKa similaire dans l'eau (autour de 10.3 pour K₂CO₃, Cs₂CO₃ et K₃PO₄, de 12.3 pour NaHCO₃) à l'exception du *t*BuOK qui a un pKa d'environ 17. En première approximation, on peut donc imaginer que *t*BuOK est également une meilleure base de Lewis vis-à-vis de cations tels que Ga³⁺. Ce dernier, plus basique inhiberait donc l'acidité de Lewis du catalyseur en formant par exemple Ga(O*t*Bu)₃. La solubilité de la base pourrait également être un facteur important pour avoir une conversion totale et la formation exclusive du composé de propargylation. Ce facteur reste difficile à évaluer, car visuellement aucune base n'est totalement soluble.

Tableau 48. Etude de différentes bases pour la formation de **C10a**

Entrée	Base	Conv. [%]	Ratio C10a/C11a	Rdt [%]
1	K_2CO_3	100	100/0	90
2	Cs_2CO_3	71	59/41	-
3	NaHCO_3	100	44/66	96
4	K_3PO_4	68	90/10	-
5	<i>t</i> BuOK	0	-	-

Après avoir identifié le carbonate de potassium comme étant la base qui donne les meilleurs résultats pour la formation de **C10a**, son influence a été étudiée de manière plus précise (Tableau 49). Lorsqu'un seul équivalent de carbonate de potassium est utilisé, **C10a**, bien que majoritaire, a été isolé en mélange avec **C11a** (entrée 2). Un mélange a aussi été obtenu avec une quantité catalytique de base (entrée 3). Néanmoins, lorsque la réaction a été réalisée en l'absence de base, le composé de CH-propargylation n'a plus été observé ; seul le composé **C11a** est alors très majoritaire avec néanmoins des impuretés non identifiées.

Tableau 49. Étude de l'influence de K_2CO_3 sur la réaction de CH-propargylation

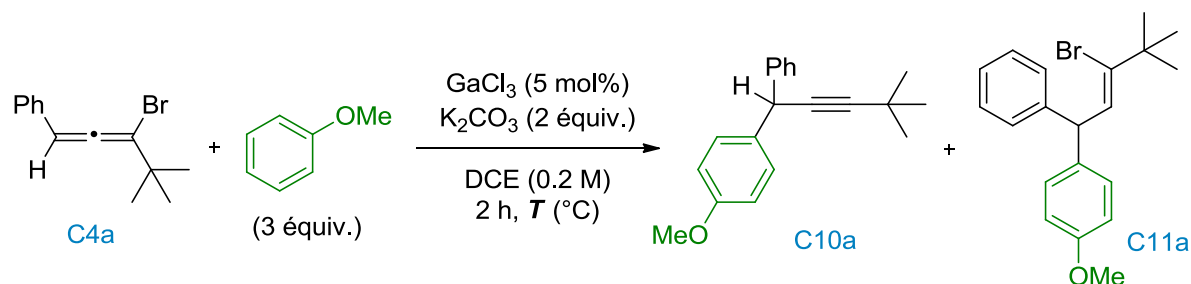
Entrée	<i>x</i> équiv. K_2CO_3	Ratio C10a/C11a	Rdt [%]
1	2	100/0	90
2	1	83/17	81
3	0.2	41/59	- ^a
4	-	0/100 ^b	- ^a

^a Le produit brut n'est pas purifié. ^b Le composé **C11a** est majoritaire mais d'autres composés minoritaires non identifiés sont observés.

On peut donc en conclure que la présence du complexe de gallium et celle de la base sont nécessaires à la réaction. On peut également supposer que si la base n'est pas trop soluble, elle ne désactive pas le catalyseur tout en jouant quand même son rôle de neutralisation de HBr (voir le mécanisme proposé Schéma 174).

Ensuite, l'influence de la température a été étudiée (Tableau 50). La température peut être diminuée jusqu'à 40 °C sans aucune altération du rendement en composé **C10a** (entrées 1-3). A 25 °C, la conversion n'est que de 90% et des traces d'alcène bromé **C11a** sont observées (entrée 4).

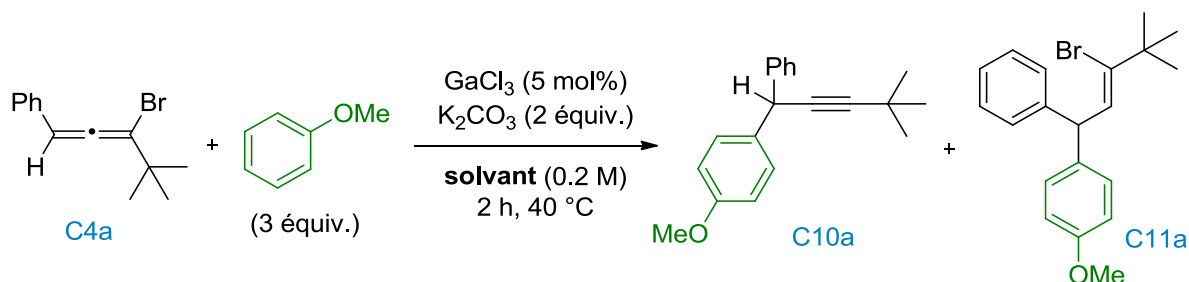
Tableau 50. Étude de l'influence de la température sur la réaction de CH-propargylation



Entrée	Temp. (°C)	Ratio C10a / C11a	Rdt [%]
1	80	100/0	90
2	60	100/0	90
3	40	100/0	91
4	25	91/9	60 (90% conv.)

Enfin, différents solvants ont été testés à 40 °C (Tableau 51). Lorsque la réaction a été réalisée dans le dichlorométhane le composé **C10a** a été isolé avec un rendement de 99% (entrée 2). Dans le toluène, la réaction est aussi possible mais le rendement chute à 75% (entrée 3). Les solvants complexant tels que l'éther, le tétrahydrofurane ou l'acétate d'éthyle n'ont pas permis de promouvoir la réaction (entrées 4-6).

Tableau 51. Test de différents solvants pour la réaction de CH-propargylation

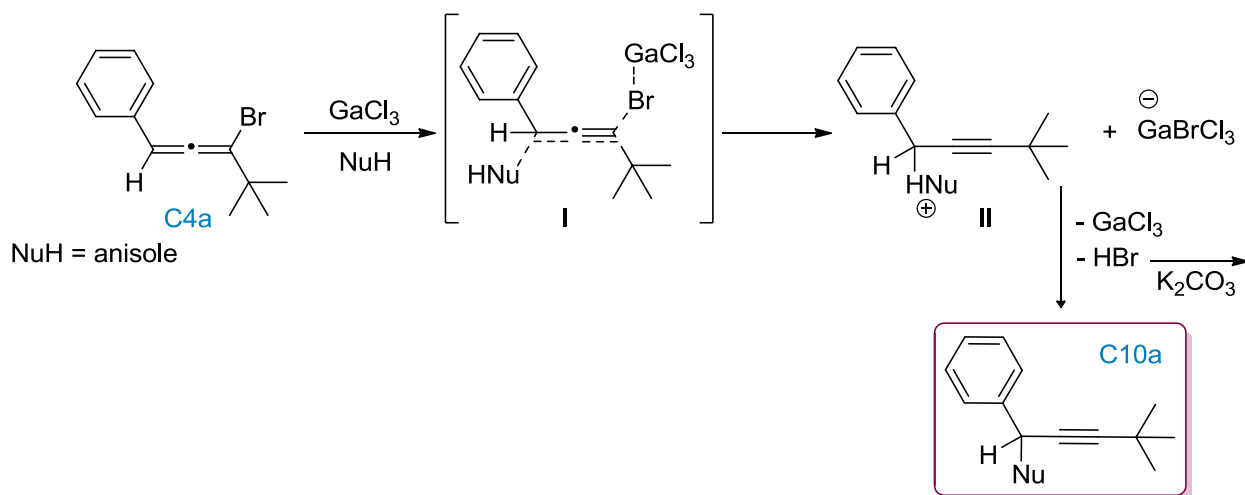


Entrée	Solvant	Ratio C10a/C11a	Rdt [%]
1	DCE	100/0	91
2	DCM	100/0	99
3	toluène	100/0	75
4	Et_2O	-	-
5	THF	-	-
6	AcOEt	-	-

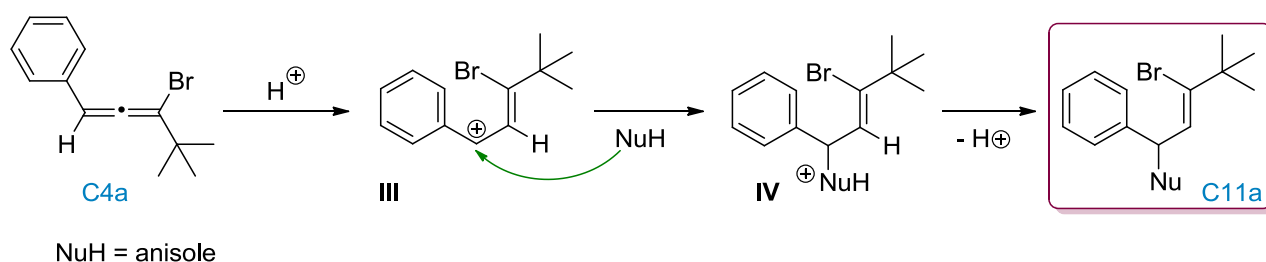
Après l'étude des conditions expérimentales, GaCl_3 s'est avéré être le catalyseur le plus actif, associé à deux équivalents de carbonate de potassium. Bien que la réaction ait pu être réalisée à 80, 60 et 40 °C dans le 1,2-dichloroéthane et dans le dichlorométhane avec des rendements similaires, nous avons décidé d'étudier l'étendue de la réaction à 80 °C dans le 1,2-dichloroéthane. Ce choix s'explique par le fait que certains composés moins réactifs nécessitent de chauffer à 80 °C pour avoir une conversion totale (voir partie *iii*).

ii. Mécanisme de la réaction

Suite aux premiers résultats obtenus, nous avons proposé un mécanisme pour la formation du produit de CH-propargylation **C10a** (Schéma 174). Dans un premier temps, le complexe de gallium se lie à l'atome de brome, entraînant ainsi une déplétion électronique de l'allène. L'approche du nucléophile pourrait ensuite conduire à l'intermédiaire **I** suivi d'une $\text{S}_{\text{N}}2$ du nucléophile sur le carbone benzylique et de la libération d'un complexe anionique de gallium. Le composé propargylé **C10a** est ensuite obtenu après régénération du catalyseur et libération d'acide bromhydrique neutralisé par la base.

Schéma 174. Mécanisme proposé pour la formation de **C10a**

Dans certains cas, l'alcène bromé **C11a** est obtenu et nous proposons le mécanisme suivant pour sa formation (Schéma 175). Tout d'abord, une activation de l'allène par des traces d'acide de Brønsted générerait la formation d'un carbocation vinylique stabilisé **III**. Ensuite, une addition nucléophile de l'anisole conduirait à l'intermédiaire de Wheland **IV** qui formerait l'alcène bromé **C11a** après réaromatisation.

Schéma 175. Mécanisme proposé pour la formation de **C11a**

iii. Étude de l'étendue de la réaction : variation du nucléophile

Nous avons tout d'abord testé des nucléophiles aromatiques autres que l'anisole (Schéma 176). Le 1,3-diméthoxybenzène et le 1-méthoxy-4-méthylbenzène ont conduit aux composés correspondants souhaités **C10b** et **C10c** avec un rendement de 85% et de 94% respectivement. Le 1-méthoxy-3-méthylbenzène fonctionne également mais a entraîné, de manière logique, la formation d'un mélange contenant le produit d'addition en position *para* **C10d** et *ortho* **C10d'** par rapport au groupement méthoxy.

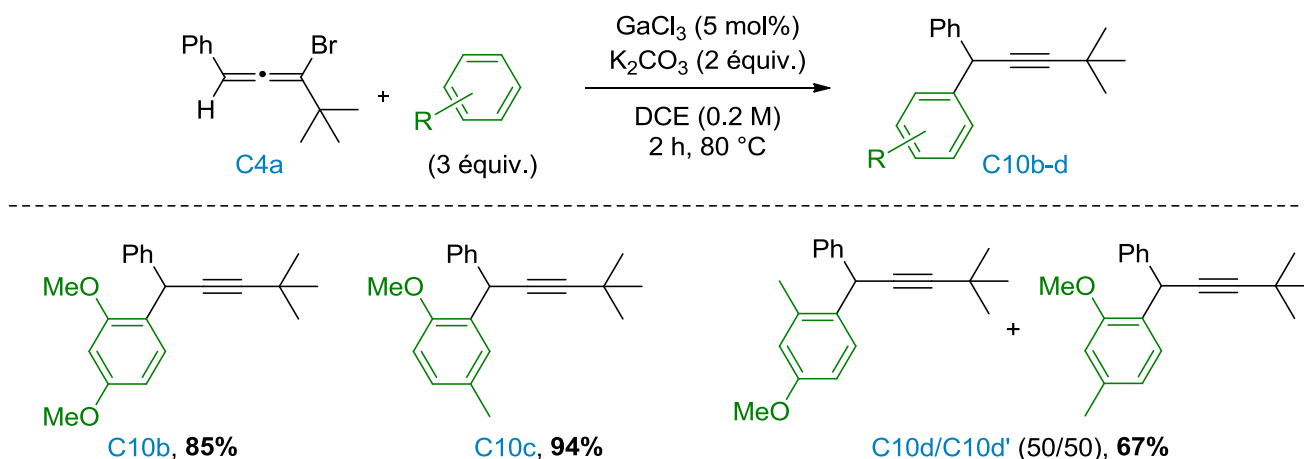


Schéma 176. Réaction de CH-propargylation avec des nucléophiles aromatiques

Le (benzyloxy)benzène et le phénol ont conduit à un mélange de plusieurs composés d'addition qui n'ont pas pu être séparés et identifiés. Enfin, plusieurs nucléophiles aromatiques peu riches en électrons ont été mis en réaction mais seule la dégradation a été observée.

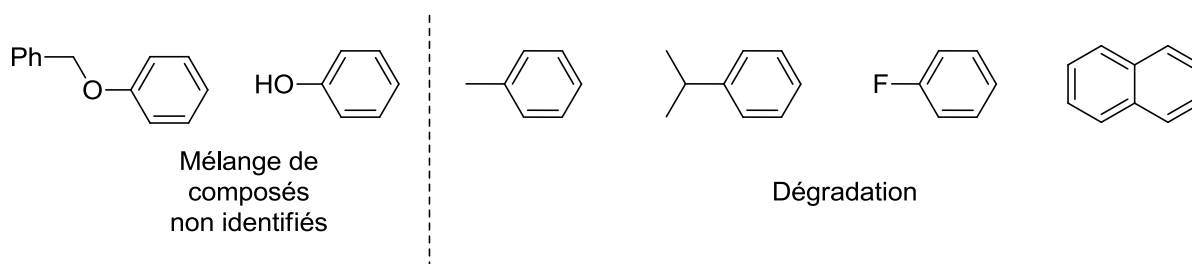


Schéma 177. Nucléophiles aromatiques incompatibles avec la réaction de CH-propargylation

Nous pouvons donc en conclure que la réaction nécessite des nucléophiles aromatiques riches en électrons. Dans ce sens, des nucléophiles hétéroaromatiques ont été testés (Schéma 178). Dans les mêmes conditions, le composé souhaité **C10e** a été isolé avec un excellent rendement de 90%, lorsque l'indole a été utilisé en tant que nucléophile. Le pyrrole, le furane et le thiophène substitués par un méthyle en position 2 et 5 ont conduit aux composés de propargylation avec des rendements de bons à excellents. Un mélange entre le produit de propargylation **C10k** et l'alcène bromé correspondant **C11k** a été observé lorsque le thiophène est utilisé comme nucléophile.

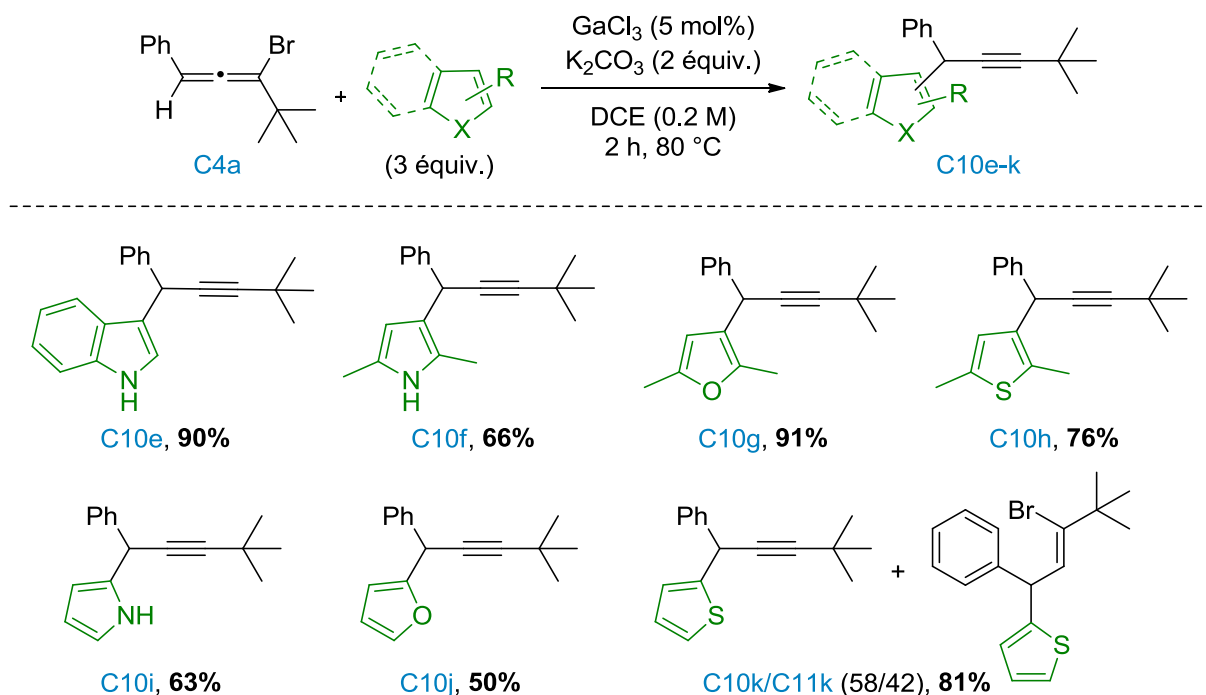


Schéma 178. Réaction de CH-propargylation avec des nucléophiles hétéroaromatiques

Certains nucléophiles hétéroaromatiques ne sont pas compatibles avec la réaction (Schéma 179). C'est le cas du benzofurane qui a conduit uniquement à de la décomposition ou encore du 2-acétylpyrrole et de la pyridine qui n'ont pas été réactifs. En effet, il est connu que ces deux derniers composés peuvent se coordonner très facilement au complexe de gallium, ce qui entraîne une inhibition de son activité catalytique. Il en est de même avec le nucléophile utilisé par le groupe de Glorius, le 1-(pyridin-2-yl)-1H-indole, un indole possédant un groupement directeur sur l'atome d'azote, où seules des traces de produits ont été obtenues dans nos conditions réactionnelles. Notre méthode est donc complémentaire de celle de Glorius, limitée à un seul nucléophile qui ne fonctionne pas dans notre cas.

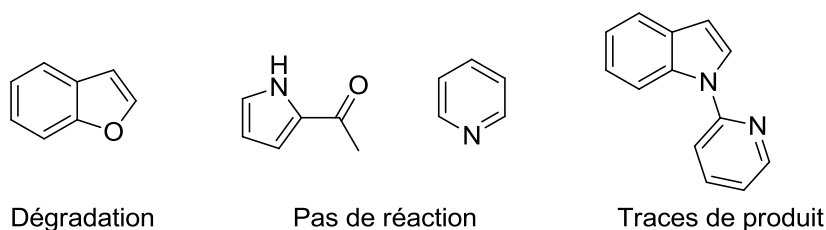


Schéma 179. Nucléophiles hétéroaromatiques incompatibles avec la réaction de CH-propargylation

Nous avons montré qu'une réaction de CH-propargylation était possible avec notre allène bromé et nous allons voir si d'autres nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés sont compatibles.

iv. Extension de la réaction aux nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés

Des alcools ont ensuite été évalués comme nucléophiles (Schéma 180). L'alcool benzylique et l'alcool allylique ont conduit aux composés propargyliques **C12a** et **C12b** avec d'excellents rendements (91% et 82%). Le rendement n'est que de 40% lorsque l'alcool propargylique a été utilisé mais ce résultat n'est pas surprenant puisque l'alcool propargylique est connu pour être instable en présence d'acides de Lewis. L'utilisation de *n*-propanol conduit à la formation du composé souhaité **C12d** avec une conversion de 80% et un rendement moyen de 39% mais celui-ci peut être largement augmenté à 91% lorsque 10 mol% de GaCl₃ sont employés. Avec le 1-bromoéthanol, la conversion est de 50%, ce qui a entraîné un rendement modéré de 40% en composé propargylique **C12e**.

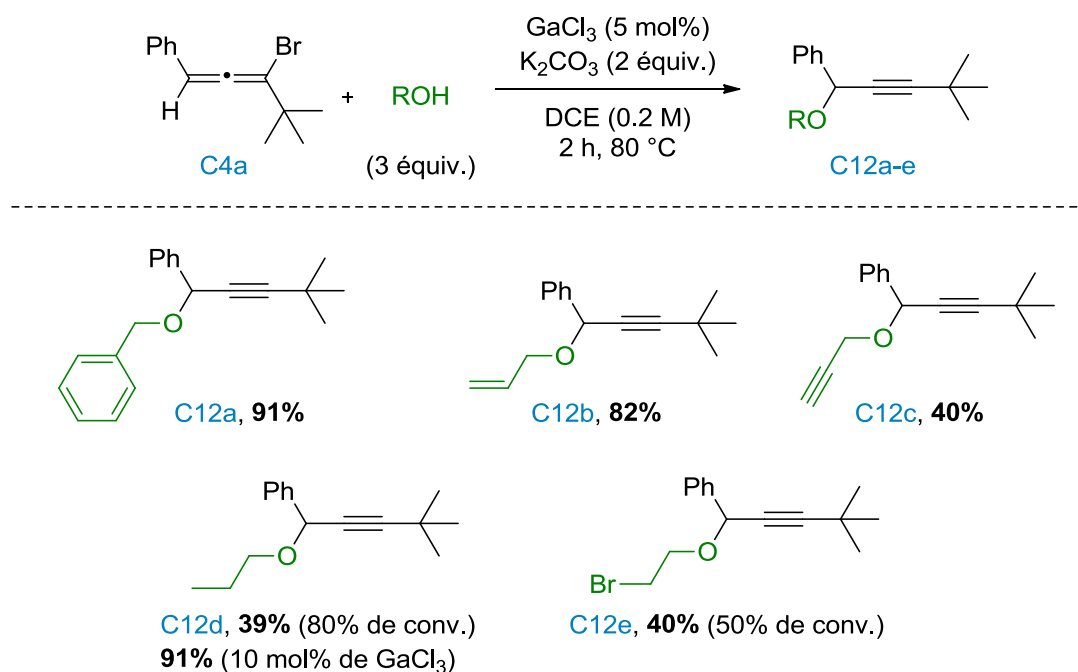


Schéma 180. Formation de composés propargyliques en utilisant des alcools comme nucléophiles

Certains alcools se sont avérés incompatibles avec la réaction (Schéma 55). On peut penser que ces composés bifonctionnels forment des chélates avec le gallium, inhibant son activité, tout comme de simples amines.

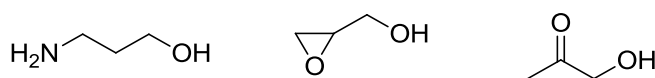


Schéma 181. Alcools incompatibles avec la réaction de CH-propargylation

Les amines sont des nucléophiles qui ne peuvent pas être utilisés dans les mêmes conditions opératoires pour cette réaction et aucune réactivité n'a été observée avec l'aniline en présence de GaCl₃. Néanmoins, en remplaçant GaCl₃ par ZnBr₂ comme catalyseur, il a été possible d'isoler le composé propargylique **C12f** issu de la réaction entre le bromoallène **C4a** et l'aniline, avec un rendement de 53% (Schéma 182).

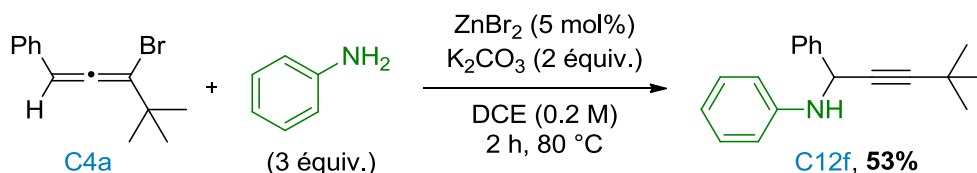
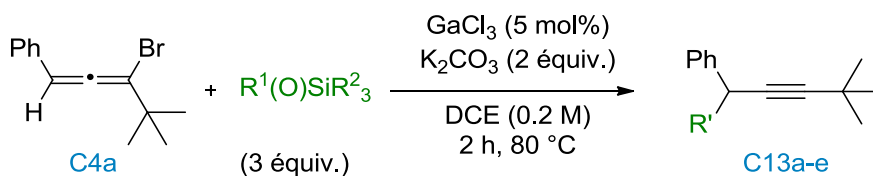


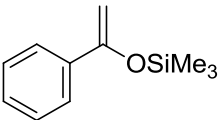
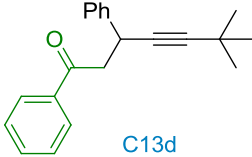
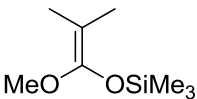
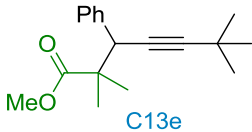
Schéma 182. Réaction entre **C4a** et l'aniline catalysée par ZnBr₂

Des silanes et des éthers d'énols silylés ont ensuite été testés (Tableau 52). En présence de triéthylsilane, le composé **C13a** « formellement réduit » a été isolé avec un rendement de 81% (entrée 1). Il est aussi possible de créer des liaisons carbone-carbone avec l'allylsilane qui conduit à **C13b** avec un excellent rendement de 88% (entrée 2). La réaction est aussi compatible avec les éthers d'énols silylés et il est possible d'introduire une fonction cétone ou ester toujours avec de très bons rendements (69-90%) (entrée 3-5).

Tableau 52. Réaction de CH-propargylation avec des silanes et des éthers d'énols silylés



Entrée	Dérivé silylé	Produit	Rdt [%]
1	Et ₃ SiH	C13a	81
2	SiMe ₃	C13b	88
3	OSiMe ₃	C13c	90

4		 C13d	69
5		 C13e	78

De plus, le composé **C13a** a pu également être isolé, avec un rendement de 92%, en utilisant le 1,4-cyclohexadiène comme donneur d'hydrogène (Schéma 183).¹⁶⁵

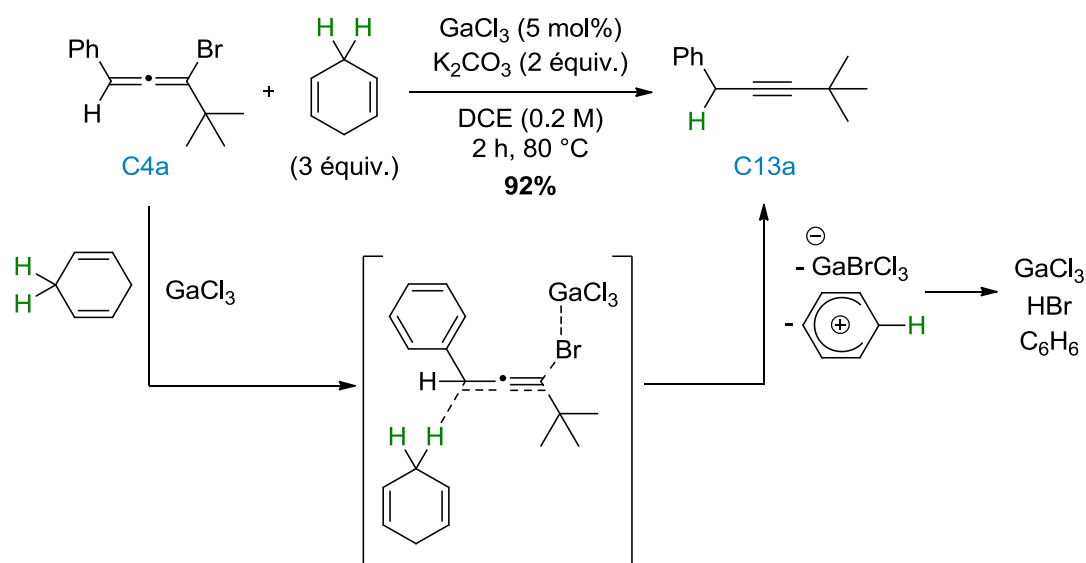


Schéma 183. Formation du composé C13a en présence de 1,4-cyclohexadiène

Enfin, d'autres nucléophiles carbonés tels que le diméthylmalonate ou encore le (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorane se sont avérés incompatibles avec la réaction et aucune réactivité n'a été observée (Schéma 184).

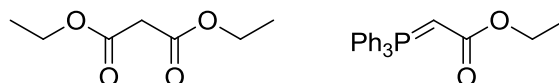


Schéma 184. Nucléophiles incompatibles avec la réaction

¹⁶⁵ B. Michelet, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14488.

v. Étude de l'étendue de la réaction : variation du bromoallène

Après avoir montré que la réaction était tolérante envers différents nucléophiles : des aromatiques, des hétéroaromatiques, des alcools et des dérivés du silicium, nous nous sommes intéressés à varier le bromoallène initial. Cependant, il s'est avéré que changer la structure du bromoallène n'était pas trivial. En effet, de nombreuses limitations structurales sont imposées par la synthèse de ces dérivés bromés ainsi que par leur stabilité dans le milieu réactionnel. La présence d'un groupement silylé ainsi qu'un atome d'hydrogène en position geminale par rapport au brome sont instables dans les conditions réactionnelles (Schéma 185).

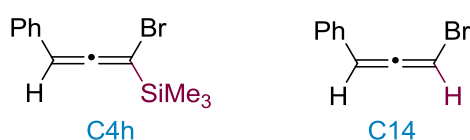


Schéma 185. Bromoallènes ne conduisant qu'à des produits de dégradation

A ce jour, seuls deux bromoallènes sont compatibles avec les conditions réactionnelles et ont été converti en composés de propargylation correspondants souhaités (Schéma 186). Le bromoallène substitué par un groupement phényléthyle **C4d** a conduit au composé de propargylation désiré **C10l** avec un bon rendement de 69% (Éq. 1). Le produit de propargylation **C10m** est aussi isolé avec un très bon rendement de 86% en utilisant le bromoallène substitué par un groupement alkyléther **C4e** (Éq. 2).

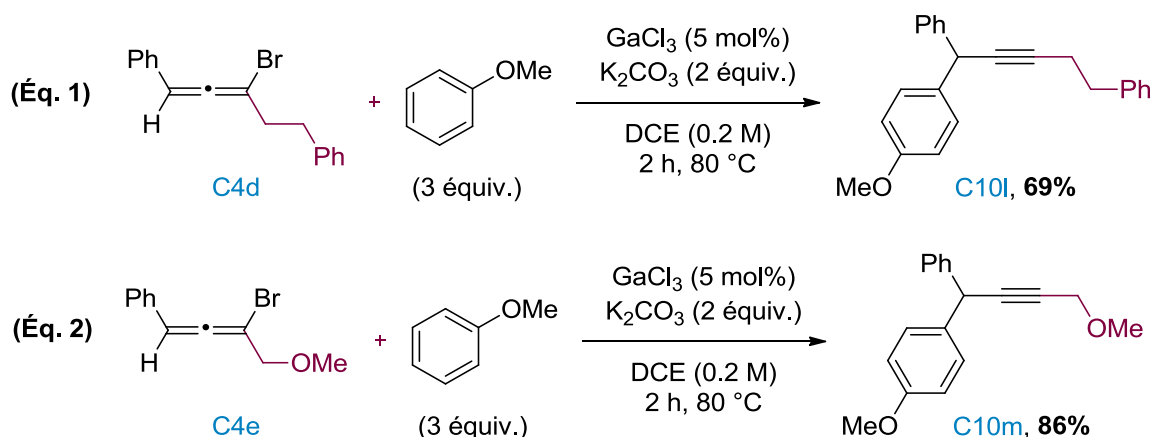


Schéma 186. Premiers résultats de variation du bromoallène

IV. CONCLUSION

Une méthode simple et efficace a été développée pour la synthèse de bromoallènes à partir du motif 7-alcynylcycloheptatriène et de *N*-bromosuccinimide comme source de bromonium.¹⁶⁶ Cette méthodologie, complémentaire à celles déjà rapportées, conduit à des bromophényllallènes trisubstitués avec des rendements de bons à excellents. Les composés bromés ont ensuite été utilisés comme intermédiaires de synthèse. Dans un premier temps, ils ont servi de précurseurs pour introduire un allène par des réactions de couplage C-C ou C-N.¹⁶⁶ Dans un second temps, ils ont été utilisés comme réactifs de départ pour réaliser des réactions de CH-propargylation catalysées par un simple sel de gallium. Les conditions opératoires ont été optimisées pour cette dernière réaction et divers nucléophiles ont été introduits avec succès.

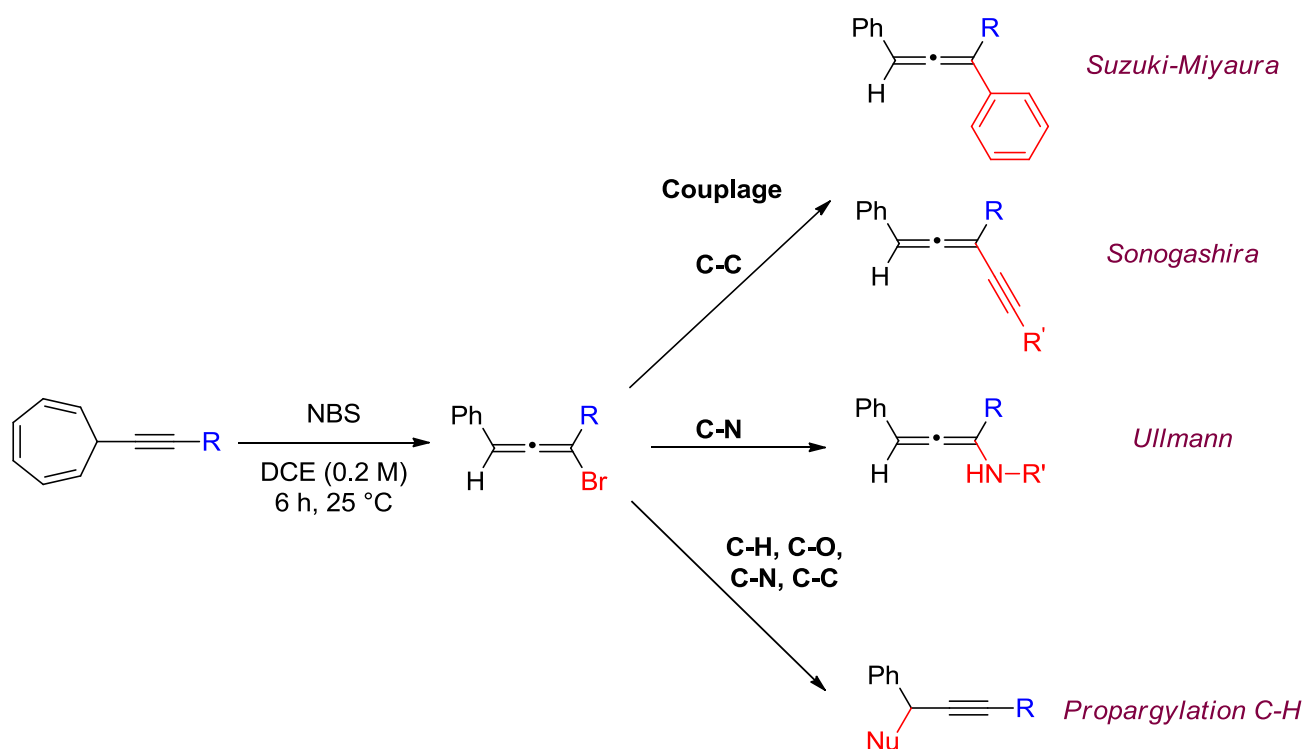


Schéma 187. Méthode de formation de bromoallènes trisubstitués développés et leurs applications comme intermédiaires de synthèse

¹⁶⁶ M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11309.

Des expériences sont toujours en cours pour augmenter le champ d'application de la réaction à divers bromoallènes et des études mécanistiques sont aussi envisagées pour la suite de ce projet.

Chapitre 4 : N-éthylation réductrice d'imines avec l'éthanol

I. INTRODUCTION

Le marché mondial des amines, incluant les éthanolamines et les alkylamines, était de 3600 kT en 2013 et devrait atteindre 4600 kT d'ici 2020.¹⁶⁷ Les amines tertiaires ont une large variété d'applications aussi bien dans le secteur pharmaceutique que dans le domaine des surfactants, des tensioactifs, des détergents, des produits de soin ou encore des peintures.¹⁶⁸ Parmi elles, certaines amines monoéthylées manifestent des propriétés biologiques intéressantes et sont exploitées comme médicaments ou comme agents de protection des cultures (Schéma 188). Par exemple, la flumétraline est un régulateur de croissance de plantes pour le contrôle des plants de tabac développé par Syngenta.¹⁶⁹ Dans le domaine médical, la procaine, qui contient un groupement diéthylamino, est un anesthésique local encore largement utilisé. Plus récemment, l'élacestrant, qui possède deux fonctions amines éthylées dont une tertiaire, est considéré comme un candidat sérieux pour le traitement du cancer du sein. Il est évalué en phase clinique II depuis septembre 2016.

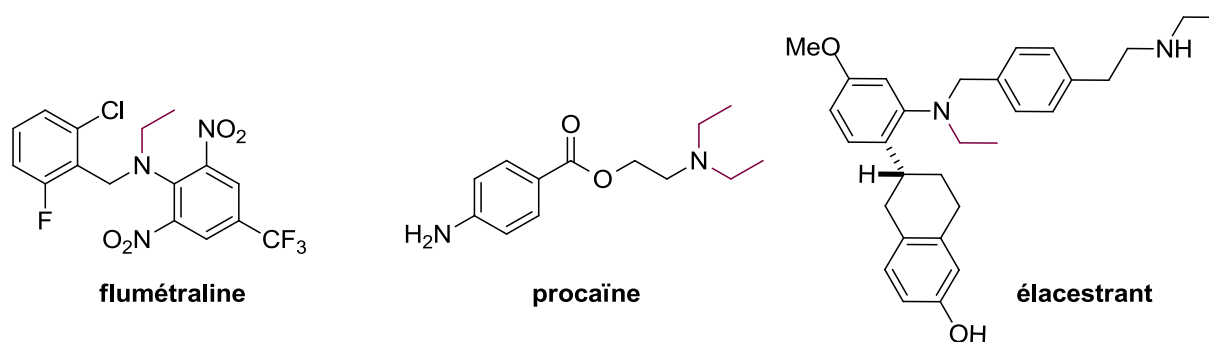


Schéma 188. Agents de protection des cultures et médicaments contenant une amine tertiaire monoéthylée

Les amines tertiaires N-éthylées sont aussi très présentes dans la chimie des matériaux en tant que photorécepteur électrographique, que colorant par transfert thermique¹⁷⁰ ou comme colorant tout court. La rhodamine B est notamment utilisée dans les teintures ou comme un marqueur fluorescent en biologie. Le bleu brillant est le colorant alimentaire bleu le plus utilisé actuellement (par exemple dans les bonbons schtroumpf).

¹⁶⁷ Global Tertiary Amines Market to 2022: Production, Consumption, Revenue, Gross margin and more, DOI 10.1787/100111226661.

¹⁶⁸ (a) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis, Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004** ; (b) Z. Rappoport, J. F. Liebman, *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Wiley, New York, **2009**.

¹⁶⁹ <http://www.syngenta-us.com/labels/prime--ec>

¹⁷⁰ R. Bradbury, *Colorants for Non-Textile Applications* (Ed.: H. S. Freeman, A. T. Peters), Elsevier Science, Amsterdam, **2000**.

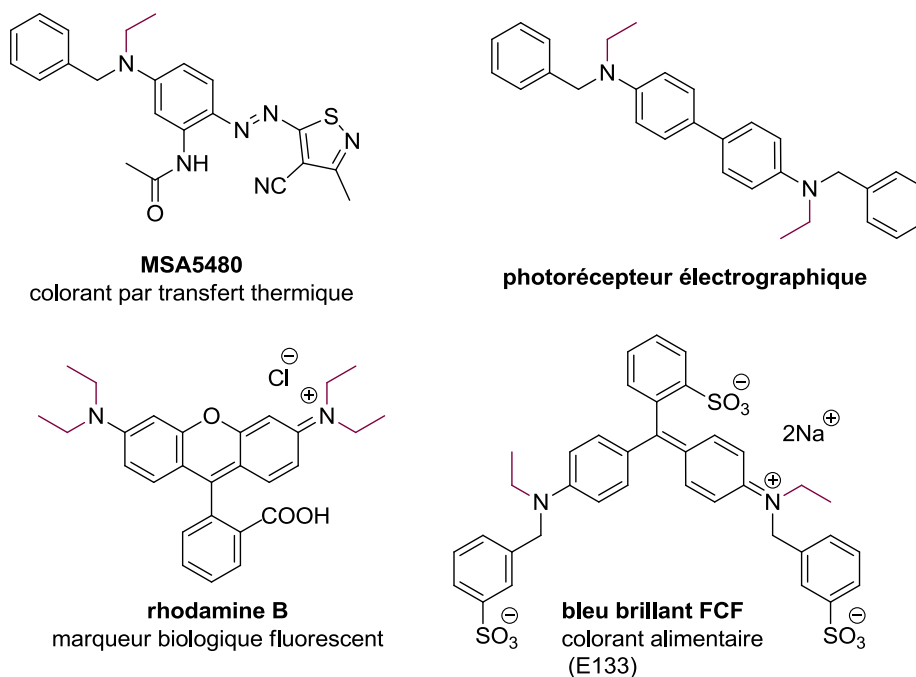


Schéma 189. Applications des amines tertiaires N-éthylées

Cependant, les méthodes classiques pour l'éthylation d'amines reposent sur l'utilisation d'agents d'alkylation ne répondant pas aux enjeux environnementaux, tels que les halogénures d'éthyle, le diéthylsulfate ou le formaldéhyde qui sont des composés toxiques.¹⁷¹ Une alternative à ces méthodes consisterait en l'amination directe d'alcools ou l'alkylation d'amines en utilisant un mécanisme par emprunt d'hydrogène (*hydrogen borrowing strategy*). Cette approche a été utilisée pour l'amination d'alcools sur une large gamme de substrats. La grande disponibilité des réactifs, combinée au fait que l'eau soit le seul sous-produit de cette transformation ouvre de nombreuses perspectives dans l'industrie chimique. Il existe d'ailleurs à l'heure actuelle un certain nombre de procédés industriels qui ont recourt à la stratégie de transfert d'hydrogène.¹⁷² Cependant, cette stratégie à ses limites et seules des amines tertiaires possédant deux ou trois substituants identiques sont accessibles (Schéma 190, Éq. 1). En effet, de l'ammoniac ou une amine primaire peut être polyalkylée pour conduire à une amine tertiaire possédant deux ou trois substituants identiques. Si l'on introduit deux alcools différents dans le milieu cela conduit généralement à un mélange statistique entre les différents produits de N-alkylation possibles (Schéma 190, Éq. 2).¹⁷³

¹⁷¹ D. I. Robinson, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 946.¹⁷² D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6621.¹⁷³ H. -J. Pan, T. W. Ng, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11907.

Travaux antérieurs

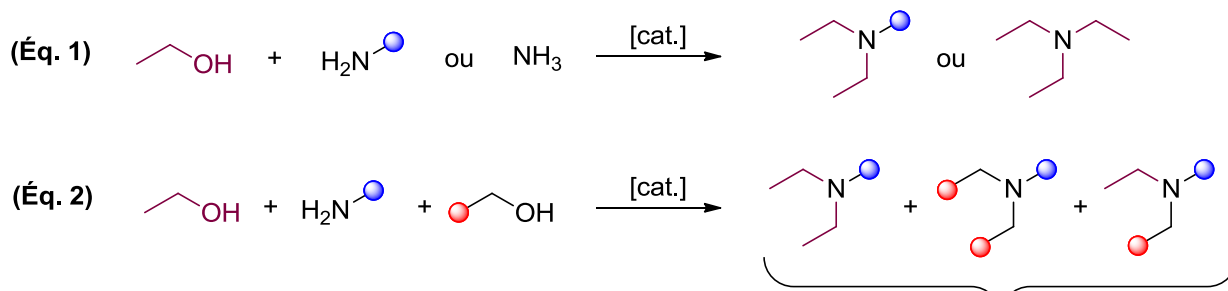


Schéma 190. Travaux précédents pour la formation d'amines tertiaires

C'est donc un véritable challenge d'accéder à des amines tertiaires dissymétriques éthylées et il n'existe, à l'heure actuelle, pas de méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour y accéder simplement en une seule étape.

Nous avons mis au point une stratégie d'éthylation réductrice d'imines utilisant l'éthanol comme bloc de construction C2 (2 carbones) et un simple complexe de fer, stable à l'air, comme catalyseur, pour accéder à ces amines tertiaires dissymétriques (Schéma 191).

Hypothèse initiale

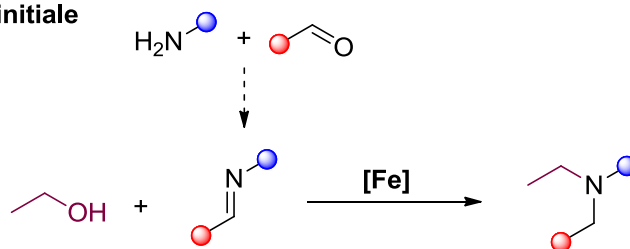


Schéma 191. Stratégie envisagée pour la synthèse d'amines tertiaires dissymétriques

Cette réaction respecte certains critères de la chimie verte puisque le catalyseur est à base de fer, un élément éco-compatible et que l'éthanol, utilisé à la fois comme solvant et comme réactif, peut être produit de manière durable à partir de sources de biomasse de seconde génération, qui ne sont donc pas en concurrence avec la production alimentaire (éthanol cellulosique).¹⁷⁴

Tout d'abord, le concept d'autotransfert d'hydrogène ainsi que la réaction de N-alkylation d'amines seront présentés dans des considérations bibliographiques. Nous exposerons ensuite

¹⁷⁴ A. A. Koutinas, A. Vlysidis, D. Pleissner, N. Kopsahelis, I. Lopez Garcia, I. K. Kookos, S. Papanikolaou, T. H. Kwan, C. S. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2587.

l'optimisation des conditions expérimentales et son étendue. Enfin, le résultat d'études mécanistiques sera détaillé.

II. BIBLIOGRAPHIE

1. Concept d'autotransfert d'hydrogène

Le concept d'autotransfert d'hydrogène, encore appelé stratégie d'emprunt d'hydrogène, est une approche qui combine l'hydrogénation par transfert (évitant alors l'utilisation délicate d'hydrogène moléculaire) avec une ou plusieurs réactions intermédiaires pour accéder à des molécules plus complexes en évitant les étapes de séparation et d'isolement des intermédiaires. Cette stratégie repose sur trois étapes : (i) la déshydrogénation d'une molécule donneuse par un complexe organométallique (emprunt d'hydrogène), (ii) la/les réaction(s) intermédiaire(s) et (iii) l'hydrogénation (restitution de l'hydrogène emprunté) (Schéma 192).

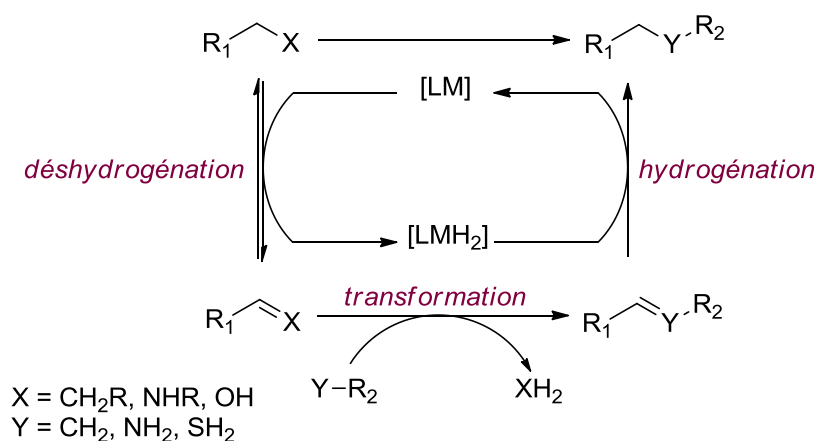


Schéma 192. Concept de l'autotransfert d'hydrogène

La première étape consiste en une déshydrogénation métallocatalysée durant laquelle une molécule donneuse d'hydrogène est temporairement converti en un substrat plus réactif (un alcane est transformé en un alcène, un alcool en cétone, une amine en imine...) et le complexe organométallique [LM] est transformé en une espèce de type [LMH₂] (H₂ peut être sur le métal ou réparti à la fois sur le métal et le ligand). Cette étape correspond formellement à une oxydation du métal, mais comme nous le verrons plus tard, cette oxydation peut être le fruit du ligand L. L'intermédiaire déshydrogéné peut ensuite être engagé dans d'autres transformations chimiques pour conduire à un composé insaturé qui sera finalement réduit par l'espèce métallique [LMH₂]. Le catalyseur est donc réduit pour revenir à son état initial [LM]. Deux catégories de catalyseurs sont utilisées pour ce type de transformation : les complexes pour lesquels le métal est directement lié aux atomes d'hydrogène empruntés (généralement

des métaux nobles comme l'iridium et le rhodium) et ceux pour lesquels le ligand est non innocent et capable de capter un atome d'hydrogène, tout comme le métal (généralement des métaux de la première période comme le fer, le manganèse...) (Schéma 193).

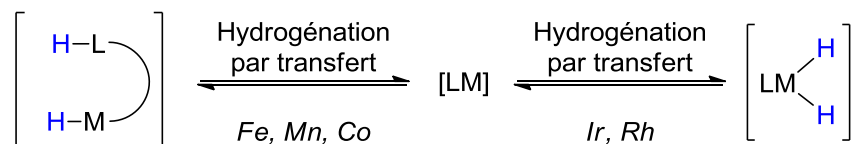


Schéma 193. Différents modes de transfert d'hydrogène par un complexe organométallique

De plus, il est à noter que la seconde étape est une transformation chimique classique ne nécessitant pas nécessairement l'intervention du catalyseur métallique, même si celui-ci peut parfois jouer le rôle d'acide de Lewis. Par cette méthodologie, des alcanes, des alcools et des amines peuvent être activés pour conduire à la formation de liaisons C-C ou C-N.¹⁷⁵

2. Alkylation d'amines primaires ou secondaires avec des alcools

Les méthodes classiques d'alkylation d'amines primaires impliquent l'utilisation de réactifs toxiques comme les halogénures d'alkyles, qui ont tendance à donner des produits de sur-alkylation en raison de la plus grande réactivité de l'amine secondaire formée par rapport à l'amine primaire de départ. La stratégie d'emprunt d'hydrogène appliquée à cette réaction permet de remplacer ces réactifs toxiques par de simples alcools et de générer de l'eau comme seul sous-produit de la réaction.¹⁷⁶ Dans ce cas la monoalkylation est contrôlée car l'amine secondaire formée n'est généralement pas très réactive vis-à-vis de l'aldéhyde formée par emprunt d'hydrogène à l'alcool.

En suivant cette stratégie du transfert d'hydrogène, une première étape implique l'oxydation de l'alcool en aldéhyde ou en cétone correspondant(e). Ce dernier va ensuite réagir avec l'amine, généralement primaire, par une réaction de condensation donnant une imine et de l'eau. Enfin, dans une dernière étape, l'imine est réduite par l'hydruire métallique formé dans l'étape de déshydrogénation pour conduire à l'amine secondaire correspondante (Schéma 194).¹⁷⁷

¹⁷⁵ (a) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, 341, 1229712 ; (b) A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 1410.

¹⁷⁶ R. H. Crabtree, *Organometallics* **2011**, 30, 17.

¹⁷⁷ Q. Yang, Q. Wang, Z. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2305.

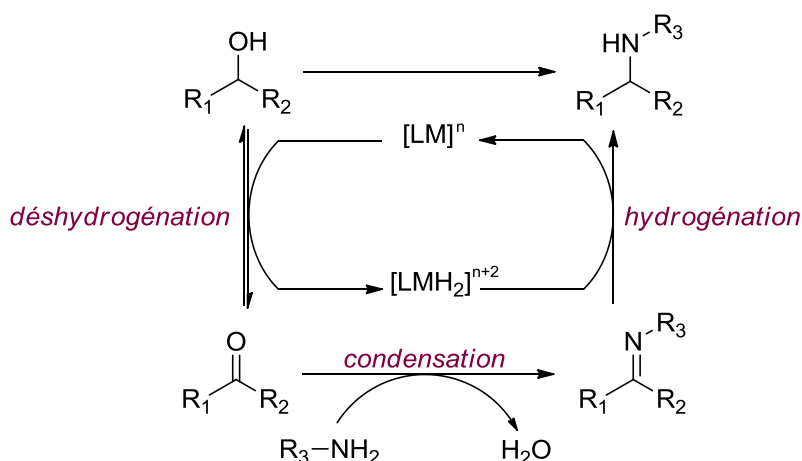


Schéma 194. Mécanisme général pour la N-alkylation d'amines primaires par des alcools

L'utilisation d'alcools comme agents alkylants pour la réaction de N-alkylation d'amines catalysée par un métal de transition, a été décrite pour la première fois par les groupes de Grigg¹⁷⁸ et de Watanabe¹⁷⁹ en 1981. Grigg a rapporté la N-alkylation d'amines primaires et secondaires avec des alcools primaires, par l'utilisation du $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$, pour conduire à des amines secondaires ou tertiaires (Schéma 195, Éq. 1). En parallèle, l'équipe de Watanabe a décrit la N-alkylation d'anilines avec divers alcools, catalysée par $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Schéma 195, Éq. 2). Dans les deux réactions, seuls des alcools primaires ont été utilisés comme donneurs d'hydrogène.

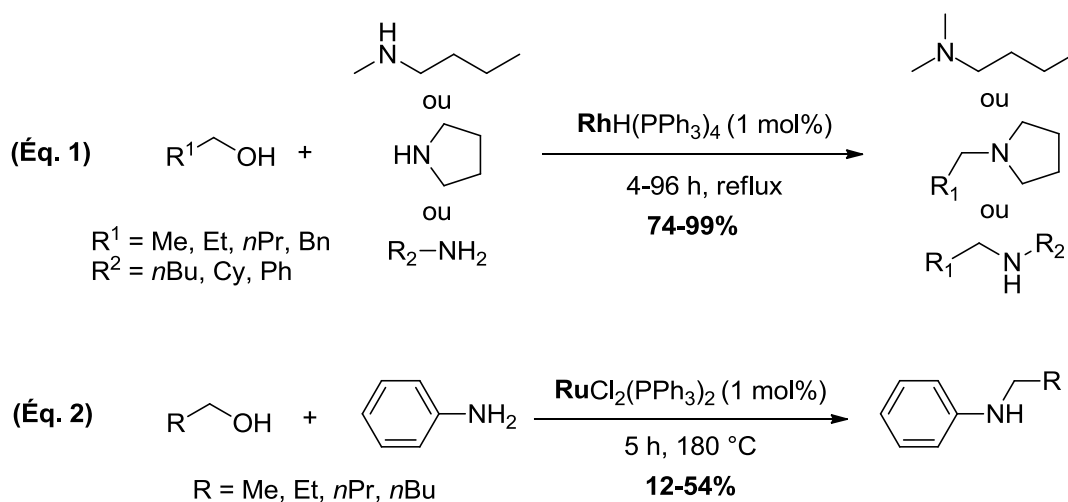


Schéma 195. Résultats rapportés par les équipes de Grigg et de Watanabe sur la N-alkylation d'amines

Ces premiers travaux ont ainsi ouvert la voie au développement et à la généralisation de la réaction de N-alkylation en utilisant des alcools comme donneurs d'hydrogène. Depuis trois

¹⁷⁸ R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611.

¹⁷⁹ Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667.

décennies, ces méthodes ont été largement rapportées dans la littérature. Les complexes d'iridium et de ruthénium ont été les catalyseurs les plus utilisés pour cette transformation, mais au cours de ces dernières années, ces métaux nobles ont été remplacés par des complexes basés sur des métaux de la première période, plus abondants, moins toxiques, tels que le manganèse, le cobalt ou le fer.

a. Complexes d'éléments de transition de la 2^{ème} et 3^{ème} période

Dans cette partie, la réaction d'amination d'alcools employant des complexes à base d'éléments de transition appartenant à la deuxième et à la troisième période sera étudiée et plus particulièrement les complexes de ruthénium et d'iridium. Les réactions impliquant l'ammoniac ne seront pas abordées.

i. Catalyseurs à base de ruthénium

En 2009, le groupe de Williams a rapporté l'alkylation d'amines par des alcools en combinant le complexe $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ avec la phosphine bidentate dppf (Schéma 196).¹⁸⁰ Divers amines primaires ou secondaires ont ainsi été alkylées par l'alcool benzylique ou par des 2-aryléthanol pour conduire, avec de très bons rendements, à des amines secondaires ou tertiaires. Cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse du piribédil qui est un médicament utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson (Schéma 196, Éq. 2).

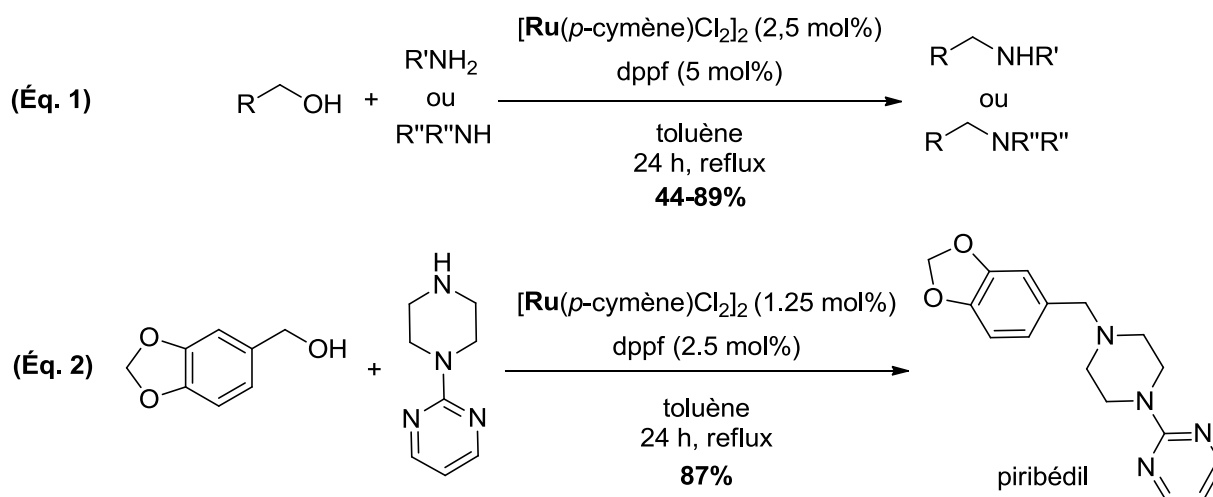


Schéma 196. Réaction de N-alkylation d'amines catalysée par un complexe de ruthénium

¹⁸⁰ M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766.

La synthèse d'amines N-hétérocycliques à partir d'amines primaires a également été décrite mais nécessite l'utilisation d'une base en quantité catalytique (Schéma 197). Toutes ces réactions ont par la suite été optimisées sans solvant, sous activation micro-ondes, etc.¹⁸¹

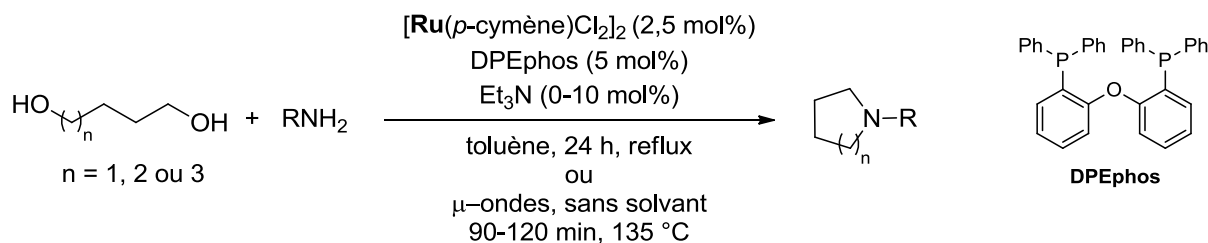


Schéma 197. Formation d'amines N-hétérocycliques à partir d'amines primaires et de diols

En 2015, le groupe de Huynh a développé un nouveau catalyseur de ruthénium contenant un carbène N-hétérocyclique (NHC) (Schéma 198).¹⁸² En présence d'hydrogénocarbonate de sodium et en l'absence de solvant, des amines ont été couplées avec des alcools pour accéder aux amines secondaires ou tertiaires correspondantes avec de très bons rendements.

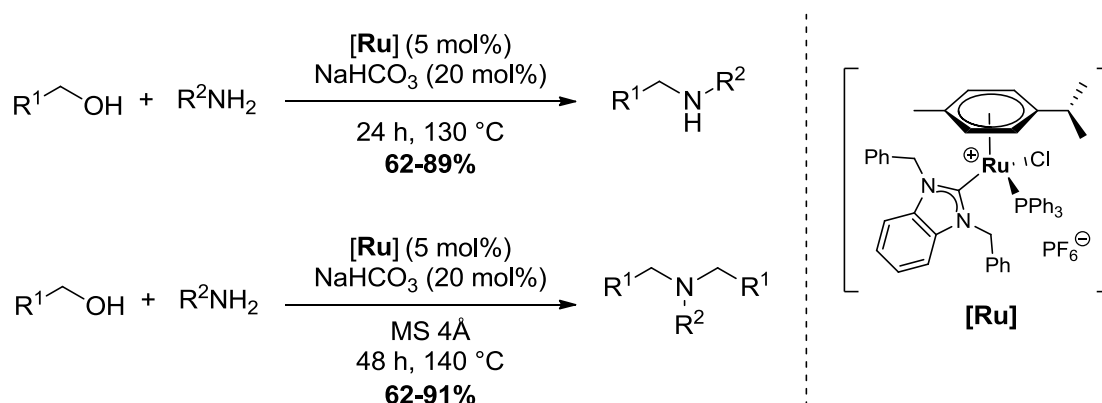


Schéma 198. Monoalkylation et dialkylation d'amines primaires par l'équipe de Huynh

Par ailleurs, le groupe de Martín-Matute a rapporté la monoalkylation sélective d'amines (hétéro)aromatiques en présence d'un complexe de ruthénium(II) possédant un ligand de type pince NNC (Schéma 199).¹⁸³ Une grande variété d'alcools primaires, incluant des alcools substitués par des groupements de type benzène, furane, thiophène, pyridine ou ferrocène, ont été utilisés pour conduire efficacement à l'amine secondaire correspondante, sans formation d'amine tertiaire. Des amino-alcools ont aussi pu être employés et ont conduit à des diamines N-arylées avec de très bons rendements.

¹⁸¹ A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2328.

¹⁸² X. Xie, H. V. Huynh, *ACS Catal.* **2015**, 5, 4143.

¹⁸³ S. Agrawal, M. Lenormand, B. Martín-Matute, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1456.

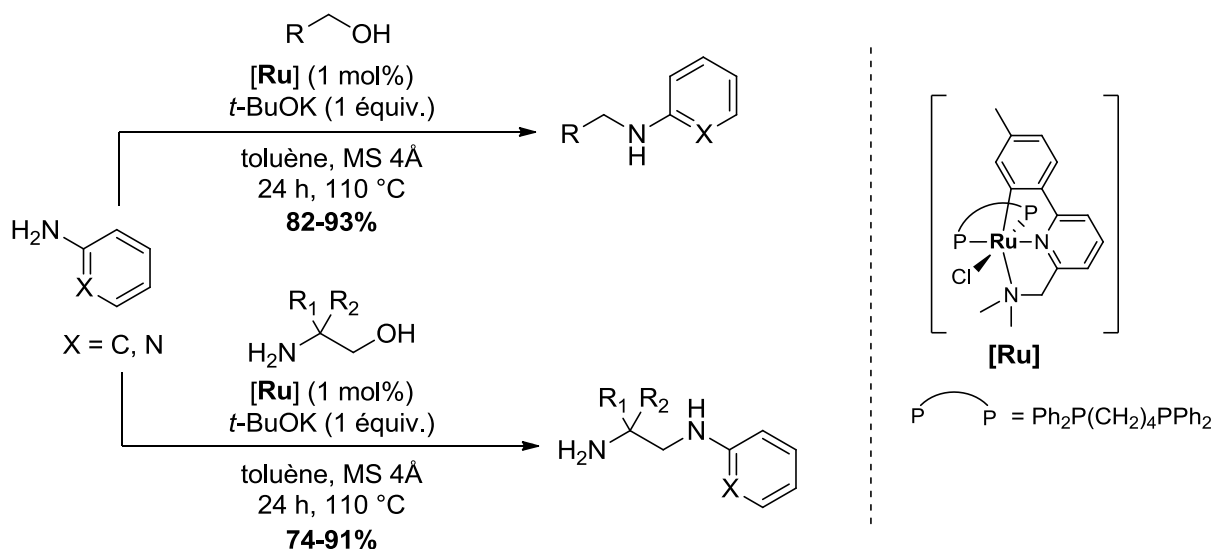


Schéma 199. Monalkylation sélective d'amines (hétéro)aromatiques

L'alkylation d'amines tertiaires par des alcools est aussi possible en utilisant $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et le ligand phosphine 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) (Schéma 200).¹⁸⁴ Des amines tertiaires ont alors été obtenues, leurs structures étant largement influencées par la nature du ligand et du solvant utilisé. En effet, lorsque la réaction a été réalisée dans le chlorobenzène, le composé monoalkylé a été isolé quasi exclusivement alors que dans des conditions sans solvant, le composé bisalkylé a été obtenu exclusivement.

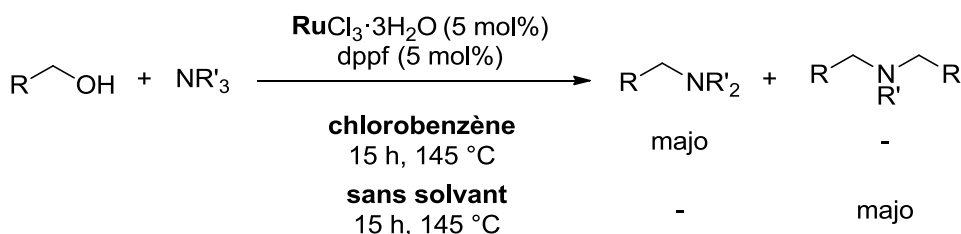


Schéma 200. Alkylation d'amines tertiaires par des alcools

De plus, dans le même article, un exemple a été rapporté de synthèse d'une amine tertiaire dissymétrique par cette méthode. Pour cela, l'amine de départ doit alors être tertiaire et un mélange de trois composés dont une amine tertiaire dissymétrique a été isolé avec un rendement de 58% (Schéma 201).

¹⁸⁴ J. Luo, M. Wu, F. Xiao, G. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2706.

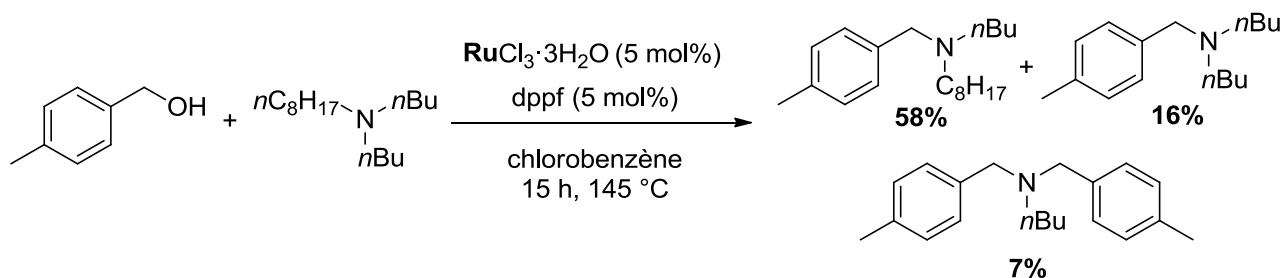


Schéma 201. Réaction entre le 4-méthylbenzène-méthanol et la dibutyloctylamine

ii. Catalyseurs à base d'iridium

Les catalyseurs à base d'iridium ont également été très étudiés dans la réaction de N-alkylation d'amines par des alcools.¹⁸⁵ Parmi eux, les complexes NHC-iridium ont été particulièrement utilisés.¹⁸⁶ Divers complexes d'iridium bifonctionnels contenant un ligand NHC bidentate ont été préparés par le groupe de Martín-Matute et testés dans la réaction d'alkylation d'amines.¹⁸⁷ Le complexe $[\text{Cp}^*(\text{NHC-OH})\text{Ir}(\text{MeCN})][\text{BF}_4]_2$ s'est montré très actif et conduit à des amines aromatiques secondaires et tertiaires (seulement deux exemples d'amines tertiaires dont une seule est dissymétrique) avec d'excellents rendements (Schéma 202). De plus, lorsque le dichlorométhane est utilisé comme co-solvant, il est possible de diminuer la température à 50 °C, pour conduire aux composés désirés avec des rendements quantitatifs, bien qu'un allongement du temps de la réaction soit nécessaire (48-60 h).

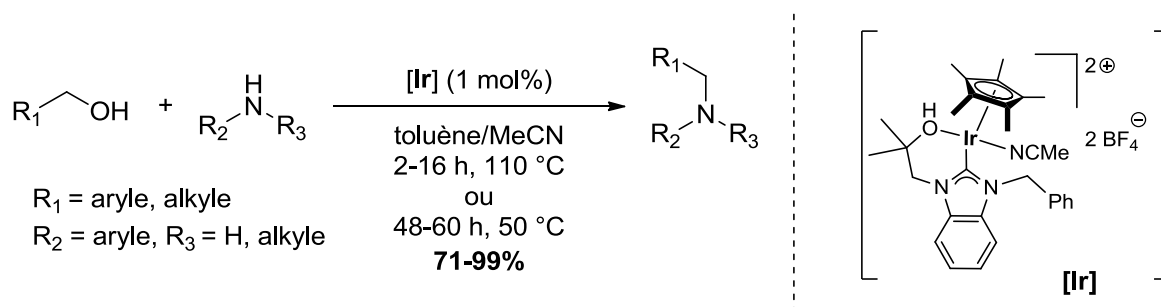


Schéma 202. Alkylation d'amines par des alcools en présence d'un complexe d'iridium bifonctionnel

Le mécanisme de la réaction a été proposé sur la base d'études théoriques et expérimentales (Schéma 203).¹⁸⁸ Les auteurs ont postulé que le proton acide porté par le groupement OH du

¹⁸⁵ O. Saidi, J. M. J. Williams, *Iridium Catalysis*, Topics in Organometallics Chemistry, **2011**, vol. 34, 77-106.

¹⁸⁶ A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474.

¹⁸⁷ A. Bartoszewicz, R. Marcos, S. Sahoo, A. K. Inge, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510.

¹⁸⁸ A. Bartoszewicz, G. González Miera, R. Marcos, P. -O. Norrby, B. Martín-Matute, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3704.

complexe organométallique est d'abord abstrait par l'amine puis le ligand acétonitrile, faiblement coordonnant, se dissocie pour conduire à l'espèce active à 16 électrons. Le complexe ainsi formé, possédant un ligand non-innocent, contient un site basique (l'oxygène) pouvant accepter un proton et un site acide (l'iridium) pouvant accepter un hydruure, peut alors déshydrogéner l'alcool présent dans le milieu. S'ensuit alors une condensation de l'aldéhyde formé avec l'amine pour conduire à une imine qui sera alors hydrogénée en amine secondaire.

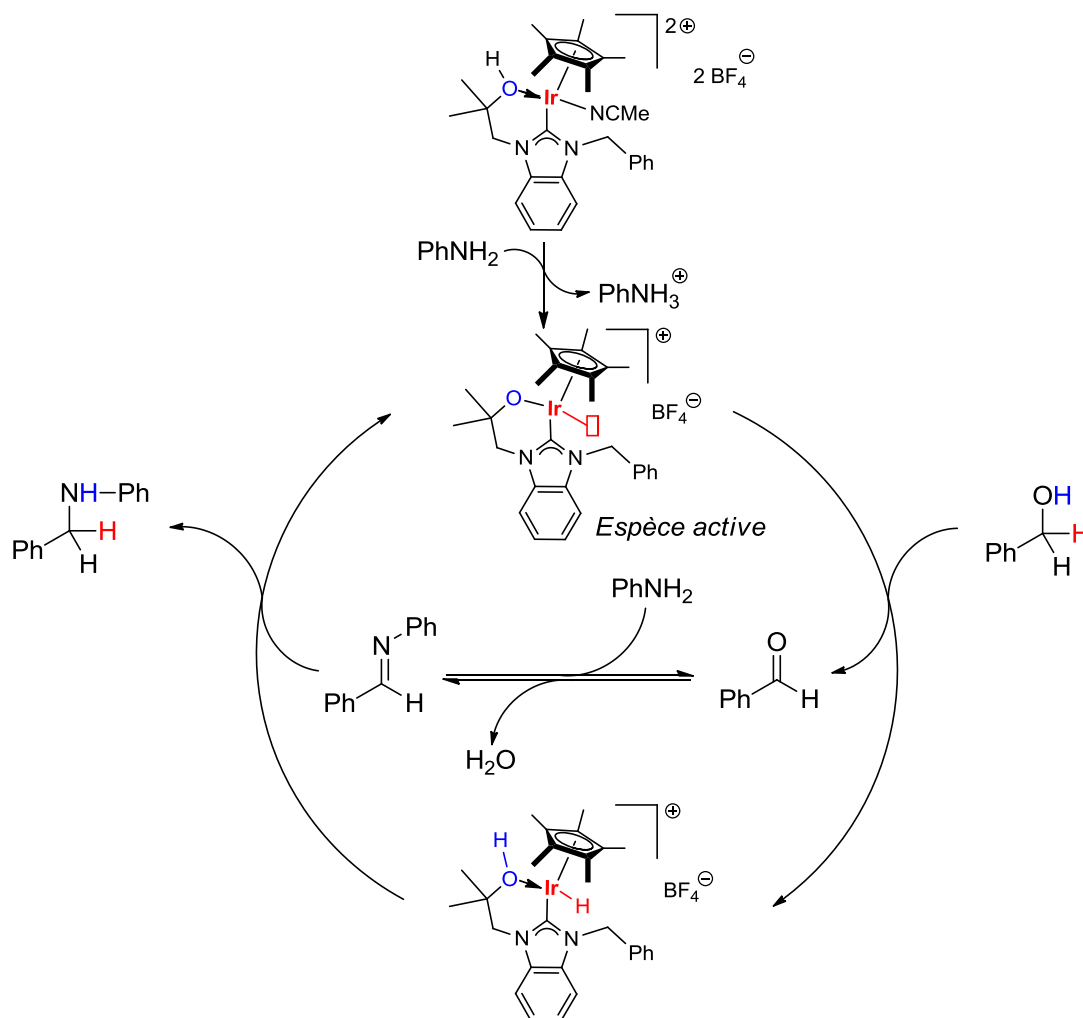


Schéma 203. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation par transfert impliquant le complexe $[\text{Cp}^*(\text{NHC-OH})\text{Ir}(\text{MeCN})][\text{BF}_4]_2$

Un autre complexe d'iridium possédant un ligand NHC bidentate a été utilisé pour la réaction de N-monoalkylation d'amines aromatiques avec divers alcools primaires ainsi que dans une réaction de N-hétérocyclisation (Schéma 204).¹⁸⁹ Durant ce dernier processus, l'alcool est oxydé en aldéhyde qui va ensuite se condenser intramoléculairement avec l'amine et ainsi

¹⁸⁹ J. -Q. Li, P. G. Andersson, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6131.

former une imine. Cette dernière va finalement être réduite pour conduire à une 1,2,3,4-tétrahydroquinoline avec un excellent rendement de 91%.

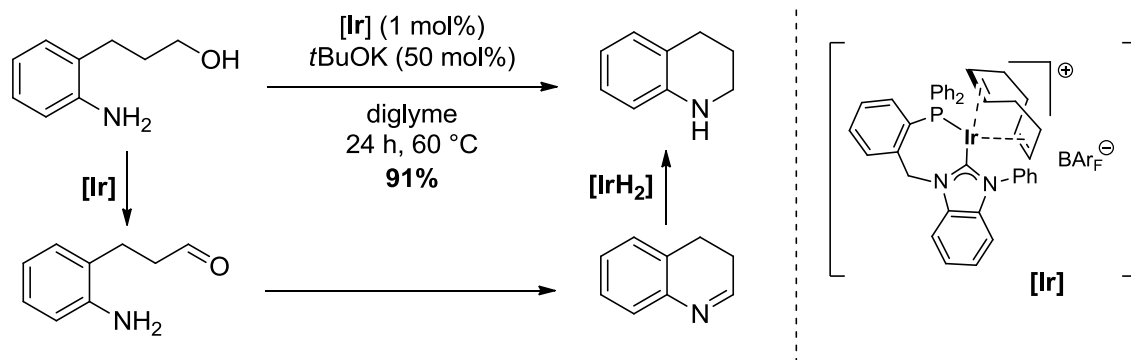


Schéma 204. Réaction d'amination d'alcools intramoléculaire

Le groupe de Kempe s'est aussi beaucoup intéressé à l'alkylation d'amines en utilisant un catalyseur d'iridium présentant un ligand P,N. Tout d'abord, ils ont développé une méthode impliquant la formation *in situ* du catalyseur (1 mol%) en présence du ligand (2 mol%) et de *tert*-butanolate de potassium, dans le diglyme, à 110 °C, pendant 24 h (Schéma 205).¹⁹⁰

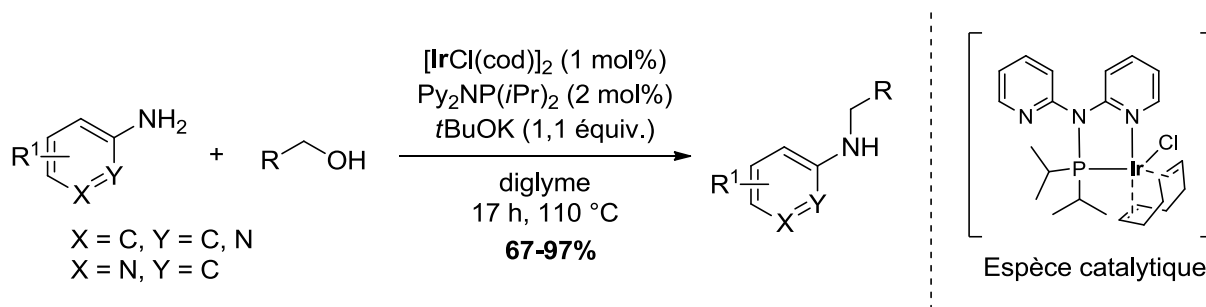


Schéma 205. N-alkylation d'amines aromatiques et hétéroaromatiques primaires

Avec ces conditions réactionnelles, seules des anilines ont été monoalkylées, ainsi que des amines hétéroaromatiques avec de très bons rendements (Schéma 206). En plus de l'utilisation d'alcools benzyliques diversement substitués, des alcools aliphatiques sont également compatibles. La réaction tolère l'introduction de substituants électrodonneurs ou -attracteurs en position *ortho* et *para* des alcools benzyliques.

¹⁹⁰ B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 749.

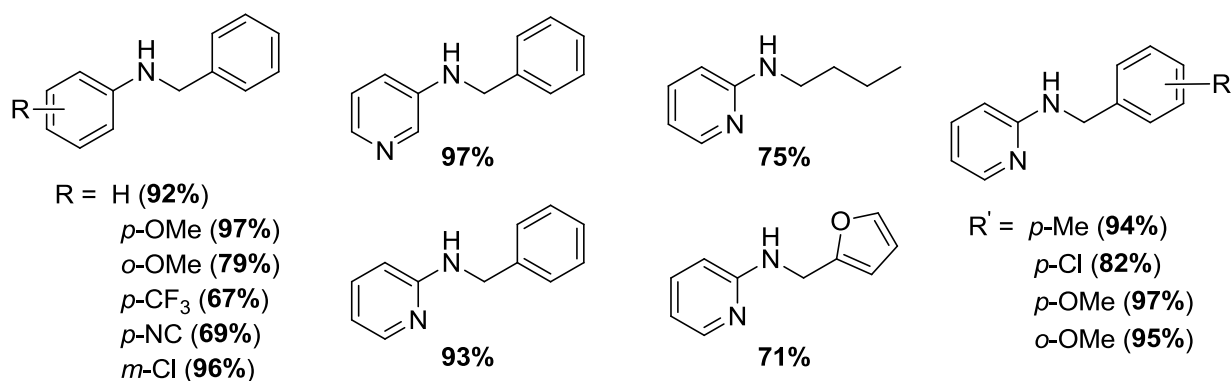


Schéma 206. Sélection de composés synthétisés par amination directe d'alcools

Les conditions réactionnelles ont ensuite été améliorées pour permettre de diminuer la charge catalytique d'iridium utilisée à 0,1 mol%.¹⁹¹ La réaction est alors réalisée sans solvant, à 70 °C, pendant 48 h, et est toujours sélective pour la monoalkylation d'anilines ou d'amines (hétéro)aromatiques.

Ces mêmes auteurs ont par la suite montré qu'un complexe d'iridium possédant un ligand P,N anionique pouvait avoir une meilleure activité catalytique que le complexe d'iridium précédemment utilisé (Schéma 204).¹⁹² Avec ce catalyseur, des diamines symétriques et dissymétriques ont pu être obtenues à partir de dianilines non substituées et de divers alcools benzyliques et aliphatiques. Par cette méthodologie, des analogues de la dapsone, qui est utilisé dans le traitement de la lèpre ou de la malaria,¹⁹³ ont pu être synthétisés (Schéma 207).

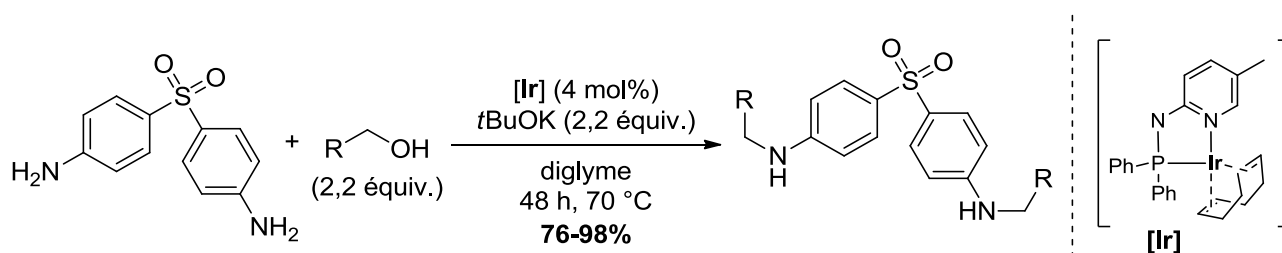


Schéma 207. Synthèse d'analogues de la dapsone par N-alkylation

Enfin, la première synthèse à l'échelle du kilogramme utilisant le concept d'autotransfert d'hydrogène pour l'alkylation sélective d'une benzylamine par un alcool primaire hautement fonctionnalisé a été réalisée par le groupe de Berliner dans le cadre de la synthèse du PF-03463275, un inhibiteur du transporteur de glycine de type 1 (GlyT1) développé pour le

¹⁹¹ B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3790.

¹⁹² S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13193.

¹⁹³ J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5274.

traitement de la schizophrénie.¹⁹⁴ Pour cela, moins de 0,05 mol% de $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ est nécessaire et la réaction a été réalisée dans le toluène, à 110 °C pendant 24 h, en présence d'une solution aqueuse 1 N de bicarbonate de potassium (Schéma 208). Le composé résultant a été isolé avec un rendement de 74%. Cette stratégie en une étape a permis de s'abstraire de trois étapes de synthèse contraignantes pour accéder à cet intermédiaire.

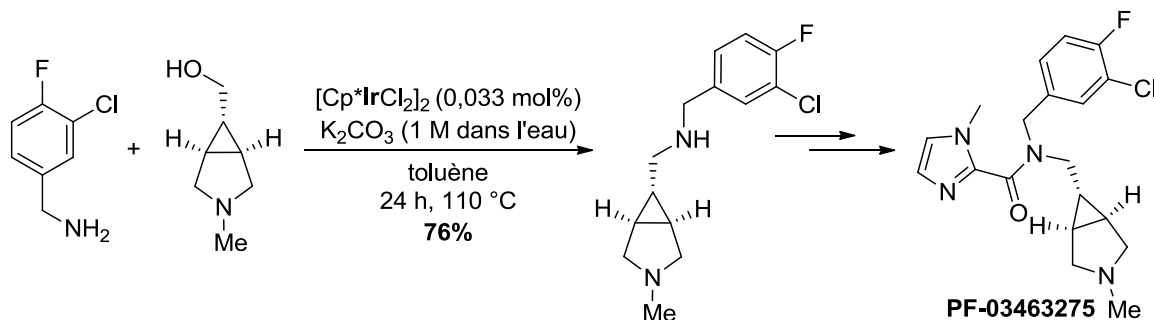


Schéma 208. Synthèse d'un intermédiaire à la synthèse du PF-03463275 par alkylation d'amine

La réaction de N-alkylation d'amines avec des alcools a aussi été rapportée avec des complexes de type pince P,N,P d'osmium,¹⁹⁵ un complexe de rhodium¹⁹⁶ ou encore avec un complexe d'or(I).¹⁹⁷ Toutefois, ces dernières années, les catalyseurs à base d'éléments de la première période, plus abondants, ont été développés.

b. Complexes d'éléments de transition de la 1^{ère} période : cas du cuivre, du cobalt, du manganèse et du nickel

La tendance actuelle pour cette stratégie est de remplacer les métaux nobles par des métaux plus abondants, moins toxiques, de la première période des éléments de transition.

i. Catalyseurs à base de cuivre

Quelques exemples d'alkylation d'amines catalysée par des sels de cuivres ont été rapportés. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ s'est avéré être un bon catalyseur pour cette réaction dans le cas d'amines ayant un

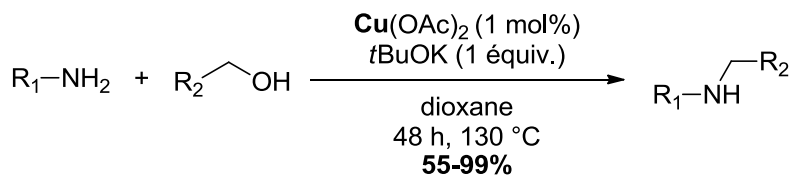
¹⁹⁴ M. A. Berliner, S. P. A. Dubant, T. Makowski, K. Ng, B. Sitter, C. Wager, Y. S. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 1052.

¹⁹⁵ M. Bertoli, A. Choualeb, A. J. Lough, B. Moore, D. Spasyuk, D. G. Gusev, *Organometallics* **2011**, 30, 3479.

¹⁹⁶ T. Zweifel, J. -V. Naubron, H. Grützmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 559.

¹⁹⁷ H. Yang, R. Mao, C. Luo, C. Lu, G. Cheng, *Tetrahedron* **2014**, 70, 8829.

faible caractère nucléophile tels que des anilines ou des amines hétéroaromatiques (Schéma 209).¹⁹⁸



$\text{R}_1 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{2-MeOC}_6\text{H}_4, \text{3-ClC}_6\text{H}_4, \text{2-pyridyle, 4-pyridyle, 2-pyrimidyle}$
 $\text{R}_2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{2-furyle}$

Schéma 209. Alkylation d'anilines et d'amines hétéroaromatiques catalysée par Cu(OAc)_2

Le mécanisme de cette réaction a ensuite été étudié par calculs DFT.¹⁹⁹ L'usage d'une base est nécessaire pour générer l'espèce active Cu(OAc)(OtBu) **I** à partir de Cu(OAc)_2 , qui pourra se coordonner à l'aniline. Ce nouvel intermédiaire **II** ainsi formé va alors oxyder l'alcool en aldéhyde et fournir un complexe hydruure de cuivre **III** et l'amine du ligand va capter le proton (ligand non-innocent). L'aldéhyde et l'amine vont alors se condenser pour former l'imine correspondante qui sera ensuite réduite en amine par l'hydruure de cuivre **III** (Schéma 210).

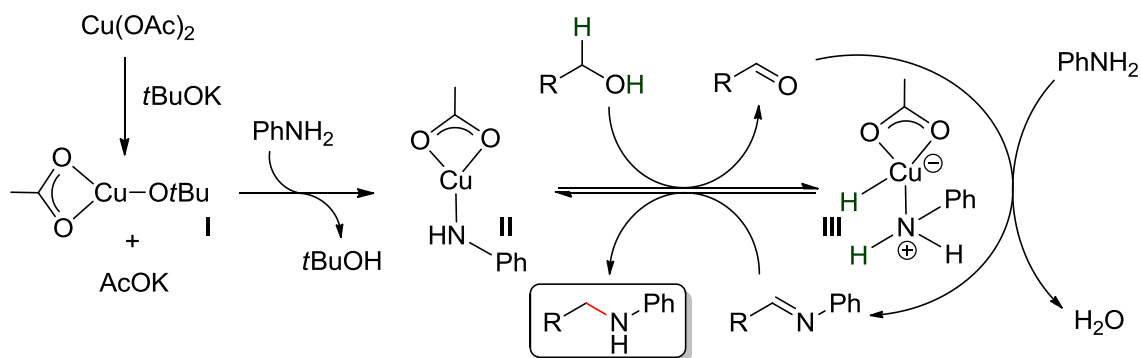


Schéma 210. Mécanisme proposé pour la N-alkylation d'amines avec des alcools catalysée par Cu(OAc)_2

La réaction d'alkylation de 2-aminobenzothiazoles avec divers alcools benzyliques a aussi été rapportée.²⁰⁰ Un sel de cuivre(I), CuCl , a été associé à de l'hydroxyde de sodium pour catalyser la réaction et a ainsi conduit à des amines secondaires avec d'excellents rendements (Schéma 211).

¹⁹⁸ (a) A. Martínez-Asencio, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 325 ; (b) A. Martínez-Asencio, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3140.

¹⁹⁹ G. -M. Zhao, H. -L. Liu, D. -D. Zhang, X. -R. Huang, X. Yang, *ACS Catal.* **2014**, 4, 2231.

²⁰⁰ F. Li, H. Shan, Q. Kang, L. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5058.

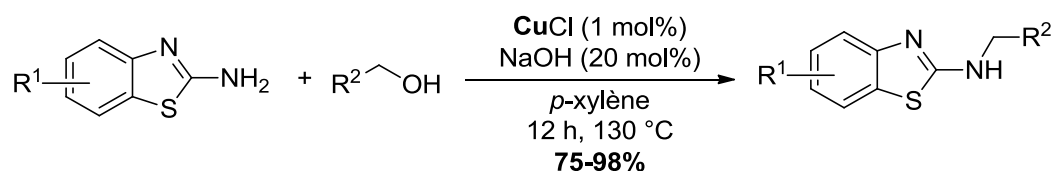


Schéma 211. N-alkylation de 2-aminobenzothiazoles catalysée par CuCl

ii. Catalyseurs à base de cobalt

La réaction de N-alkylation d'amines avec des alcools catalysée par des complexes de cobalt n'a été développée que très récemment et, à ce jour, seuls quelques complexes de types pinces (P,N,P ; P,N,N ou P,C,P) de cobalt se sont avérés efficaces. La première réaction a été rapportée par le groupe de Kempe, en 2015, et elle implique un complexe de cobalt(II) stabilisé par un ligand P,N,P.²⁰¹ Des alcools benzyliques substitués par divers groupements fonctionnels (halogène, alkyle, thioéther, méthoxy) ainsi que des alcools aliphatiques sont compatibles avec la réaction. En revanche, seules des anilines diversement substituées ont pu conduire aux composés de monoalkylation avec des rendements de bons à excellents (Schéma 212).

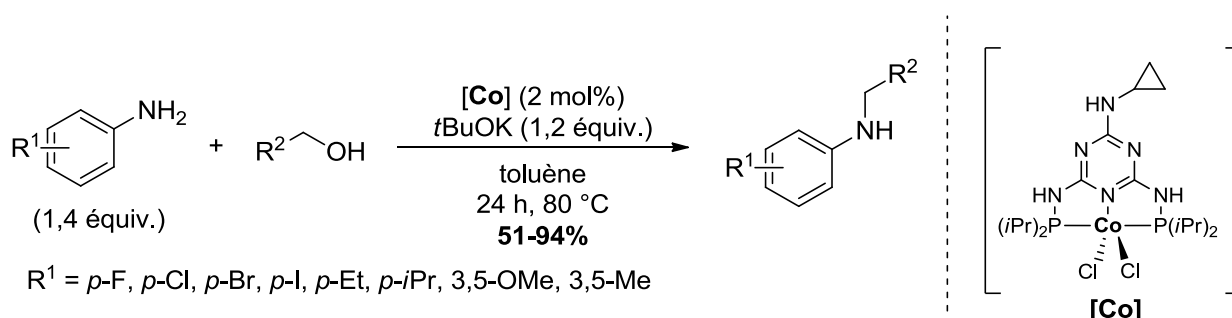
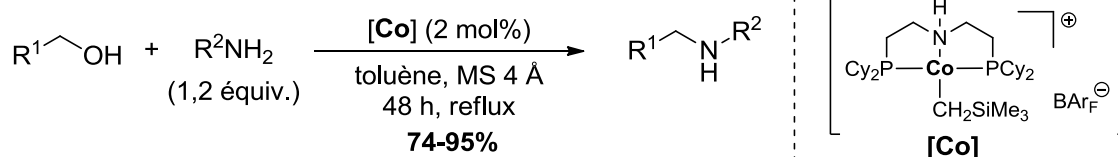


Schéma 212. Alkylation d'amines avec divers alcools catalysée par un complexe de cobalt(II)

Un autre type de complexe de cobalt contenant un ligand P,N,P a été rapporté par le groupe de Zhang.²⁰² La réaction est tolérante à la fois d'alcools et d'amines aromatiques et aliphatiques (Schéma 213). Aucune base n'est nécessaire à la réaction mais la présence de tamis moléculaire 4 Å est indispensable pour accéder à l'amine secondaire (sinon l'imine correspondante est isolée).

²⁰¹ S. Rösler, M. Ertl, T. Irrgang, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15046.

²⁰² (a) G. Zhang, Z. Yin, S. Zheng, *Org. Lett.* **2016**, 18, 300 ; (b) Z. Yin, H. Zeng, J. Wu, S. Zheng, G. Zhang, *ACS Catal.* **2016**, 6, 6546.



R_1 = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, pentyle, propyle, isopropyle, heptyle
 R_2 = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-*i*PrC₆H₄, 2-butyle, 1-hexyle

BAR_F = tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate

Schéma 213. Alkylation d'amines catalysée par un complexe P,N,P de cobalt(II)

Des complexes de cobalt possédant un ligand P,C,P ont aussi été utilisés pour cette réaction.²⁰³ Deux complexes se sont avérés actifs en catalyse et ont permis de diminuer les temps réactionnels par rapport au complexe précédent (Schéma 213). Le catalyseur **1** nécessite la présence d'une base, le *tert*-butanolate de potassium, et la réaction est réalisée dans le toluène, à 80 °C. Dans le cas du catalyseur **2**, qui possède un ligand CH₂SiMe₃ fortement basique, la base n'est plus nécessaire et la réaction a lieu en présence de tamis moléculaire 3 Å, dans le toluène, à 130 °C (Schéma 214).

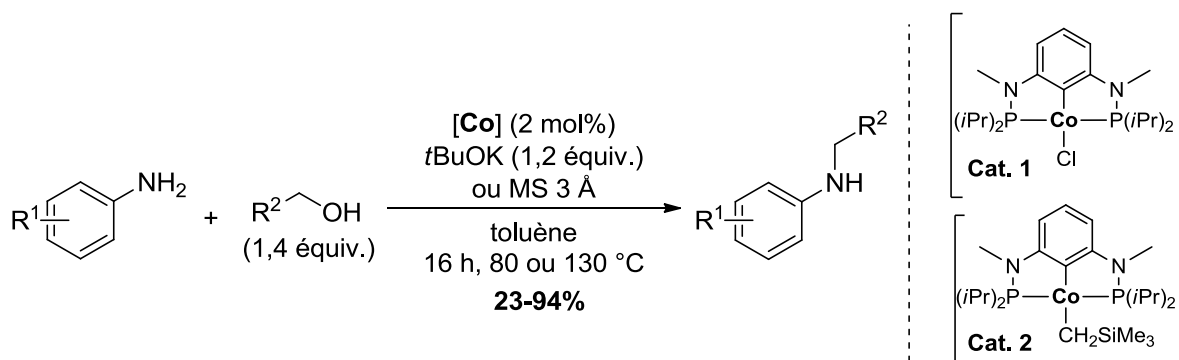


Schéma 214. Alkylation d'amines aromatiques avec un catalyseur de cobalt possédant un ligand P,C,P

Dernièrement, le groupe de Milstein a développé un complexe de cobalt(II) possédant un ligand de type pince P,N,N pour accéder à divers benzimidazoles substitués en position 2 par double alkylation d'amines.²⁰⁴ Une large variété d'alcools benzyliques et aliphatiques ont été utilisés pour conduire efficacement aux composés souhaités (Schéma 215). Il est à noter qu'en l'absence de NaBEt₃H, qui est une source d'hydruure, la réaction est possible mais le rendement est plus faible (67% au lieu de 99% pour la réaction avec l'hexanol). Cela révèle

²⁰³ M. Mastalir, G. Tomsu, E. Pittenauer, G. Allmaier, K. Kirchner, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3462.

²⁰⁴ P. Daw, Y. Ben-David, D. Milstein, *ACS Catal.* **2017**, 7, 7456.

que l'espèce active de cobalt(I) peut être directement obtenue en présence de l'alcool et du diaminobenzène.

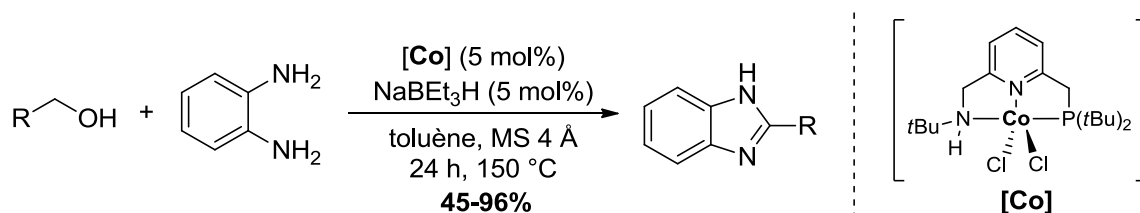


Schéma 215. Synthèse de benzimidazoles substitués en position 2

iii. Catalyseurs à base de manganèse

La première réaction de N-alkylation d'amines avec des alcools catalysée par du manganèse, utilise le dioxyde de manganèse comme catalyseur.²⁰⁵ La réaction doit être réalisée à l'air pour réduire le complexe de manganèse(IV) en manganèse(II) et une base est nécessaire à la réaction. De plus, il a été montré que l'imine est réduite par transfert d'hydrogène de l'alcool de départ pour conduire à l'amine secondaire et à l'aldéhyde correspondant (Schéma 216).²⁰⁶

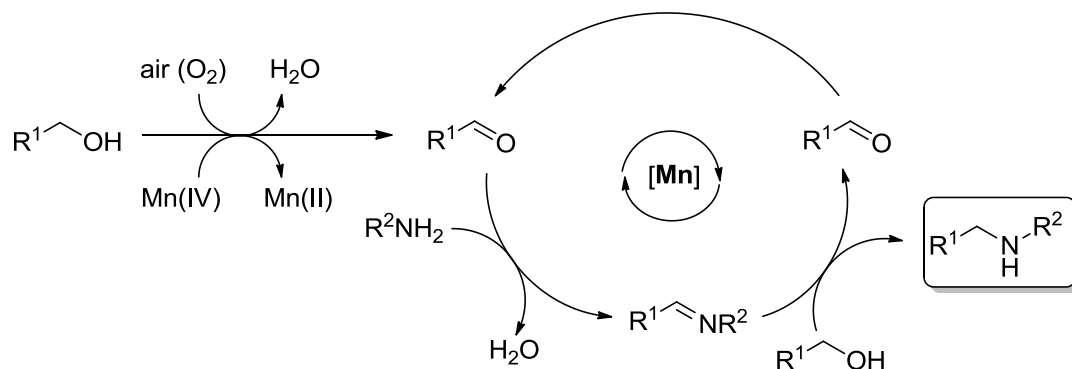


Schéma 216. Mécanisme proposé pour la N-alkylation d'amines par des alcools catalysés par MnO_2

Plus récemment, une collaboration entre les équipes de Beller et de Darcel a conduit au développement de nouveaux complexes de manganèse possédant un ligand pince P,N,P pour la N-alkylation d'amines avec des alcools.²⁰⁷ La réaction a été réalisée en présence de *tert*-butanolate de potassium à 80 °C pendant 24 h. Le système catalytique tolère une large variété de groupements fonctionnels sur les anilines qui ont pu être substituées par des oléfines, des halogènes et des thioéthers. (Schéma 217, Éq. 1). De plus, le premier exemple de méthylation d'amines n'impliquant pas des métaux nobles a été rapporté. Le méthanol a été

²⁰⁵ X. Yu, C. Liu, L. Jiang, Q. Xu, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6184.

²⁰⁶ C. Liu, S. Liao, Q. Li, S. Feng, Q. Sun, X. Yu, Q. Xu, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5759.

²⁰⁷ S. Elangovan, J. Neumann, J.-B. Sortais, K. Junge, C. Darcel, M. Beller, *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12641.

utilisé à la fois comme agent alkylant et comme solvant et a conduit sélectivement à des amines N-méthylées secondaires (Schéma 217, Éq. 2).

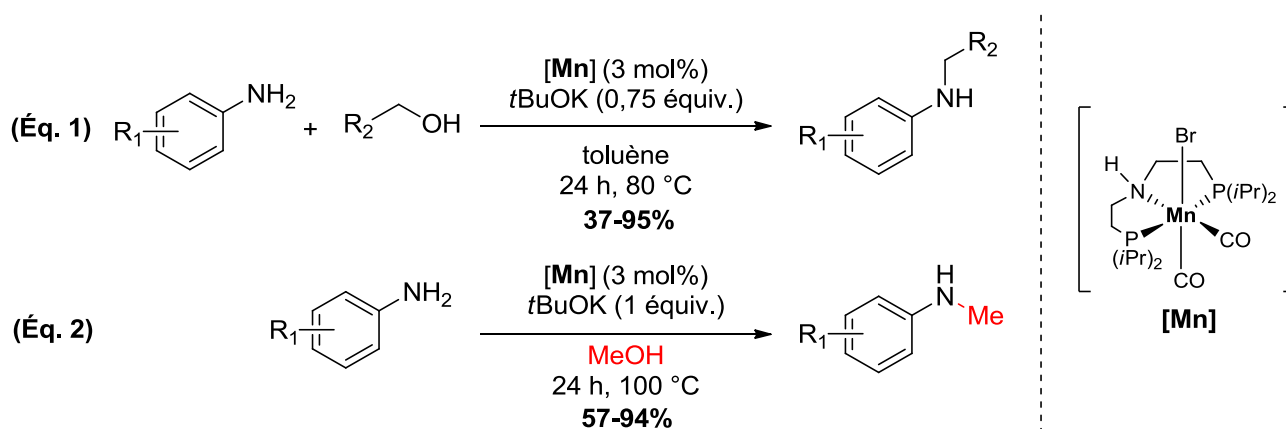


Schéma 217. N-alkylation d'amines catalysée par un complexe de manganèse

iv. Catalyseurs à base de nickel

Un seul exemple impliquant un complexe de nickel a récemment été rapporté dans la littérature.²⁰⁸ Le NiCl₂ associé à la 1,10-phénanthroline, en présence d'une base, permet de catalyser la réaction d'alkylation. L'étendue de celle-ci, bien que limitée aux anilines et aux amines hétéroaromatiques, est très large. Des 2-aryléthanol ou des 2-hétéroaryléthanol ainsi que des alcools aliphatiques ont été employés et plus de cinquante amines secondaires ont pu être obtenues avec de très bons rendements dans la majorité des cas. (Schéma 218). Un mécanisme similaire à celui décrit précédemment avec le complexe P,N,P de manganèse²⁰⁷ est proposé par les auteurs.

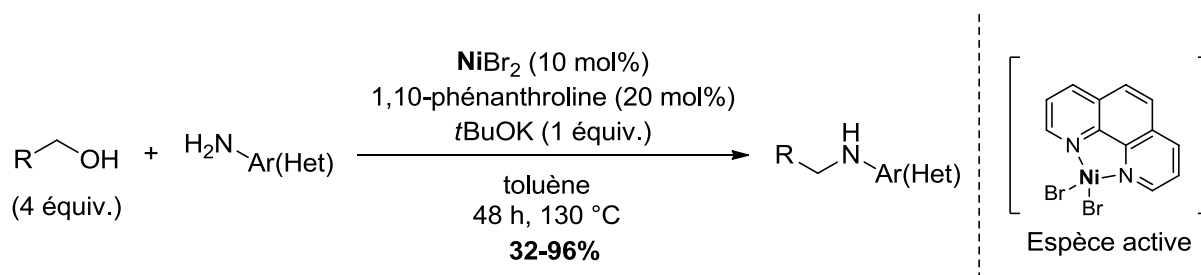


Schéma 218. N-alkylation d'anilines avec divers alcools catalysée par un complexe de nickel

²⁰⁸ M. Vellakkaran, K. Singh, D. Banerjee, *ACS Catal.* **2017**, 7, 8152.

c. Complexes d'éléments de transition de la 1^{ère} période : cas du fer

Ces dernières années, les complexes de fer ont été particulièrement étudiés dans la réaction de N-alkylation d'amines. Les complexes de type cyclopentadiénone de fer sont les candidats idéaux pour cette réaction, de par la présence d'un ligand non-innocent ayant des propriétés rédox.²⁰⁹ Il est donc intéressant ici de commencer par faire un bref historique de ces complexes puis d'exposer leurs modes d'action avant de développer leur utilisation dans la réaction d'alkylation d'amines.

En 1953, Reppe et Vetter ont rapporté la réactivité particulière du fer carbonyle en présence d'alcynes, à chaud, pour conduire à des complexes dont la structure n'était alors pas élucidée.²¹⁰ Il a fallu attendre six années pour que Schrauzer détermine la structure exacte de ces complexes de fer possédant un motif cyclopentadiénone lié au fer(0) par des liaisons π et obtenu par une réaction connue aujourd'hui sous le nom de Pauson-Khand.²¹¹

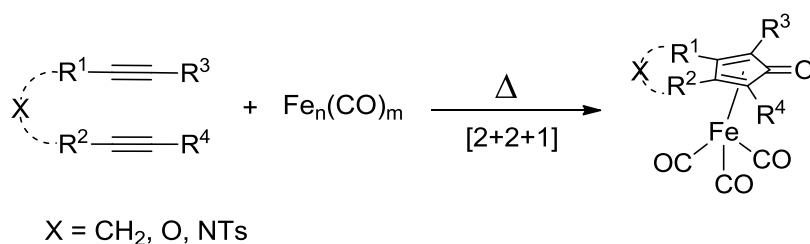


Schéma 219. Formation de complexes de type cyclopentadiénone de fer

Par cette méthode, des complexes de fer tricarbonyle monocycliques et bicycliques diversement substitués ont pu être obtenus. En effet, il est possible de varier facilement les substituants portés par l'alcyne pour moduler les propriétés stériques et électroniques du complexe. Des groupements électroattracteurs (CO_2Me) et électrodonneurs (OMe), tout comme des groupements encombrants (TMS , Ph), ont par la suite été introduits sur ce complexe (Schéma 220).²¹²

²⁰⁹ A. Quintard, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4044.

²¹⁰ W. Reppe, H. Vetter, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 133.

²¹¹ G. N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5307.

²¹² (a) J. L. Boston, D.W. A. Sharp, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3488 ; (b) C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 261 ; (c) R. S. Dickson, C. Mok, G. Connor, *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2143 ; (d) R. J. Kazlauskas, M. S. Wrighton, *Organometallics* **1982**, 1, 602 ; (e) D. Fornals, M. A. Pericàs, F. Serratosa, J. Vinaixa, M. Font-Altaba, X. Solans, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2749 ; (f) A. J. Pearson, J. B. Kim, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2837 ; (g) J. D. Rainier, J. E. Imbriglio, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7272.

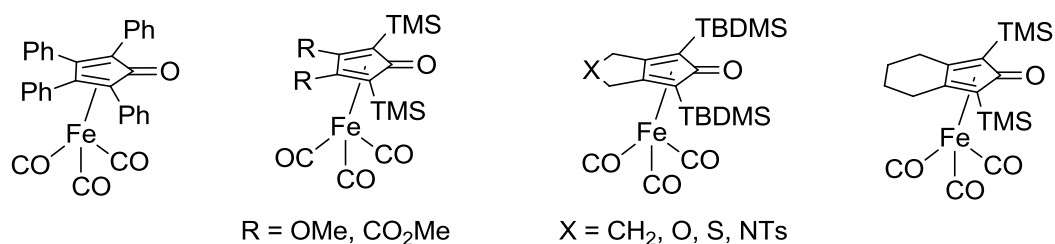


Schéma 220. Exemples de complexes de fer cyclopentadiénone décrits dans la littérature

Tout d'abord, ces complexes ont été très étudiés par les groupes de Knölker et Pearson qui ont pu isoler le premier hydrure hydroxycyclopentadiényle de ce complexe par réaction de celui-ci avec de l'hydroxyde de sodium et traitement avec de l'acide phosphorique (Schéma 221).²¹³ Ce résultat a permis de révéler la vraie nature de ce complexe et notamment le fait qu'il pouvait être utilisé dans des transformations redox.

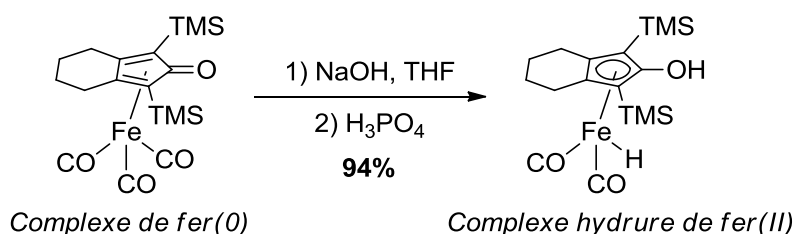


Schéma 221. Complexe hydroxycyclopentadiényle hydrure de fer

Néanmoins, ce n'est qu'en 2007 que la première utilisation du complexe hydroxycyclopentadiényle hydrure de fer a été rapportée par Casey et Guan.²¹⁴ L'acétophénone a pu être hydrogénée en 1-phényléthanol en présence de ce complexe et de dihydrogène, à température ambiante (Schéma 222). Ils ont montré que des aldéhydes, des cétones et des imines pouvaient être sélectivement hydrogénés, alors que les époxydes, les esters, les alcynes et les alcènes non conjugués n'étaient pas affectés lors de la réaction.

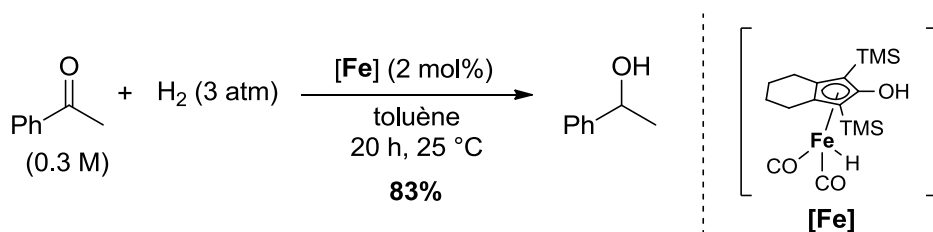


Schéma 222. Premier exemple d'utilisation en catalyse du complexe cyclopentadiénone de fer

²¹³ H. -J. Knölker, E. Baum, H. Goesmann, R. Klauss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2064.

²¹⁴ C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816.

A partir de ces travaux, le mode de fonctionnement de ces complexes a pu être élucidé (Schéma 223). Tout d'abord, le complexe **I** est un précatalyseur inactif mais stable à l'air ; une décoordination d'un ligand carbonyle est donc nécessaire. Pour cela, l'oxyde de triméthylamine est un réactif de choix car il réagit avec un des ligands monoxyde de carbone pour former du dioxyde de carbone et de la triméthylamine et ainsi former un site vacant. Le complexe **II** alors formé possède deux sites actifs qui peuvent être hydrogénés pour former **III**. Ils peuvent également abstraire l'hydrogène d'un donneur d'hydrogène (alcool, thiol) grâce à la basicité de Lewis du ligand cyclopentadiénone pour générer **III** différemment. Les hydrogènes de **III** peuvent alors être transférés à des doubles liaisons polarisées. L'acidité de la fonction hydroxyle permet d'activer le substrat par liaison hydrogène. De plus, il est à noter que les deux espèces catalytiques **II** et **III** sont en équilibre et que cet équilibre dépend des conditions réactionnelles.

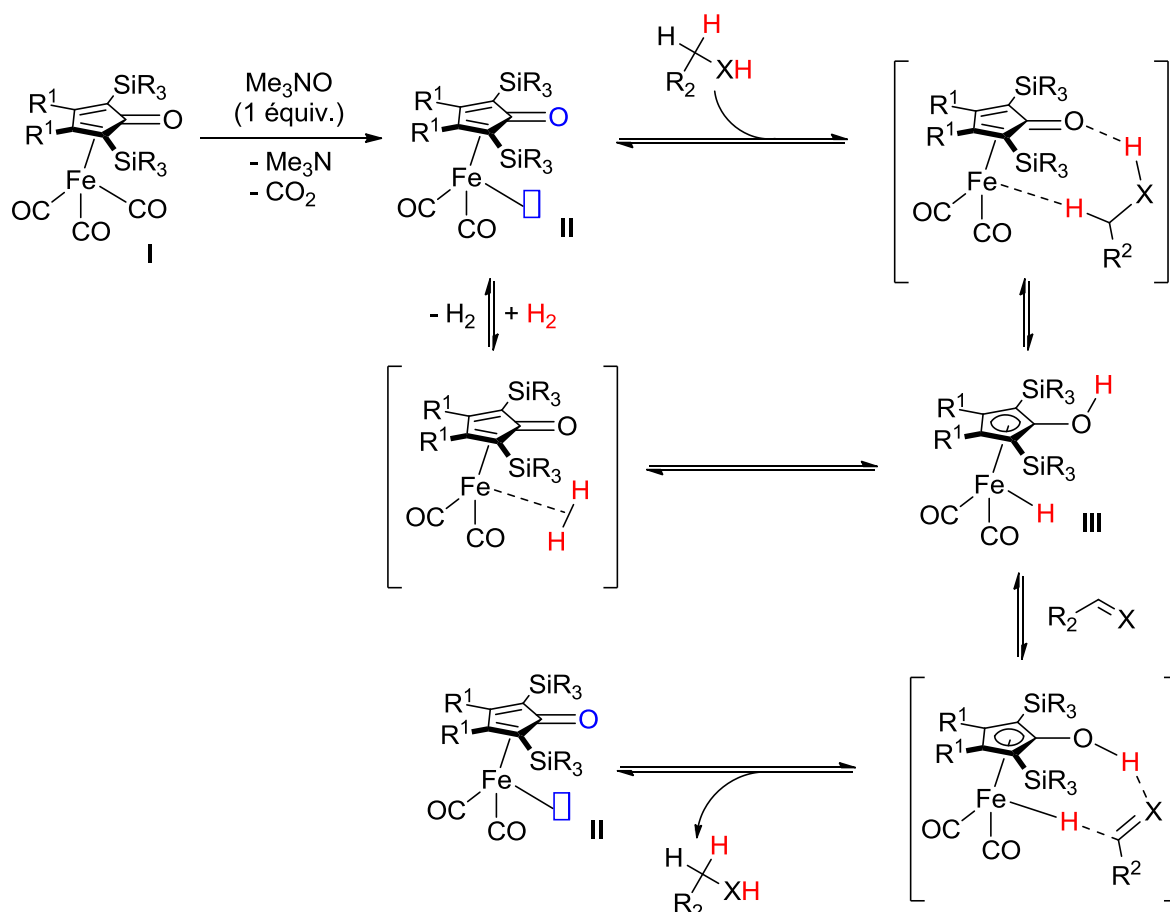


Schéma 223. Réactivités possibles pour le complexe de fer **I**

Ce catalyseur est donc un complexe possédant un ligand redox actif qui permet de catalyser de nombreuses réactions d'oxydation et de réduction et qui a été utilisé par de nombreux

groupes par la suite. L'hydrogénation d'imines,²¹⁵ de cétones et d'aldéhydes²¹⁶ ainsi que la déshydrogénation d'alcools²¹⁷ ont notamment été rapportées (Schéma 224).

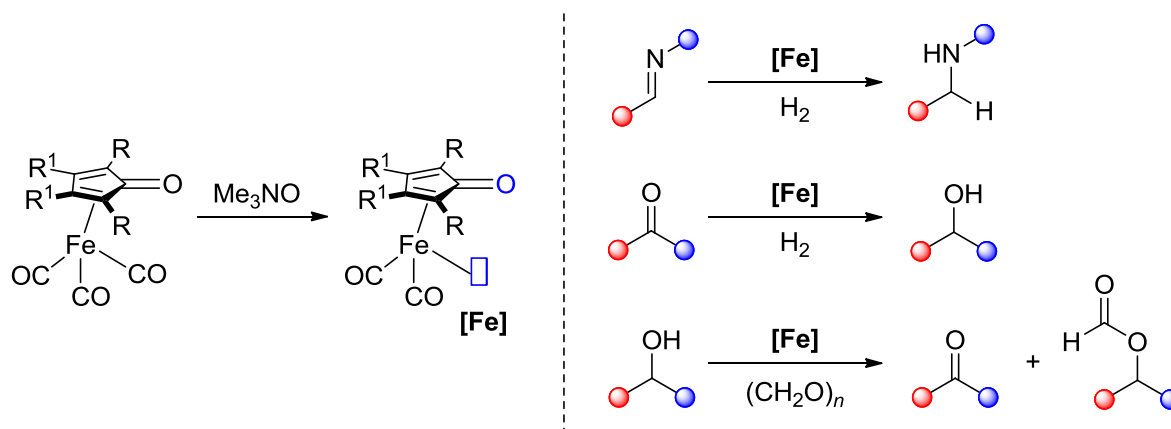


Schéma 224. Réactions de réduction et d'oxydation catalysées par un complexe de fer de type Knölker

Des alkylations d'amines par des alcools par stratégie d'emprunt d'hydrogène ont aussi été rapportées en présence de complexes de type cyclopentadiénone de fer dont les propriétés redox permettent de déshydrogéner l'alcool initial et d'hydrogéner l'imine intermédiaire en l'absence d'hydrogène gazeux. Le premier exemple a été décrit par Barta et Feringa en 2014.²¹⁸ Diverses anilines ont pu être monoalkylées par plusieurs alcools aliphatiques et les amines correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements lorsque la réaction a été réalisée dans le méthoxycyclopentane (Schéma 225, Éq. 1). De plus, les auteurs ont noté que les anilines substituées par divers groupements en *para* étaient plus réactives que les anilines substituées en *ortho* et en *méta* (du tamis moléculaire est nécessaire pour ces dernières) et que les meilleurs résultats ont été obtenus avec celles possédant des groupements électrodonneurs. Des benzylamines ont aussi été alkylées par le pentan-1-ol et dans ce cas, un noyau aromatique substitué en *méta* est plus réactif (Schéma 225, Éq. 2). Enfin, des hétérocycles

²¹⁵ Sélection d'exemples de réduction d'imines : (a) S. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, S. Das, D. Addis, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8121 ; (b) L.-Q. Lu, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2763 ; (c) D. S. Mérel, M. Elie, J.-F. Lohier, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *ChemCatChem* **2013**, 5, 2939 ; (d) S. Vailati Facchini, M. Cettolin, X. Bai, G. Casamassima, L. Pignataro, C. Gennari, U. Piarulli, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1054.

²¹⁶ Sélection d'exemples de réduction de carbonyles : (a) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2499 ; (b) S. Fleischer, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5120 ; (c) R. Hodgkinson, A. Del Grosso, G. Clarkson, M. Wills, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3992 ; (d) S. Vailati Facchini, J.-M. Neudörfl, L. Pignataro, M. Cettolin, C. Gennari, A. Berkessel, U. Piarulli, *ChemCatChem* **2017**, 9, 1461.

²¹⁷ Sélection d'exemples d'oxydation d'alcools : (a) M. G. Coleman, A. N. Brown, B. A. Bolton, H. Guan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 967 ; (b) S. A. Moyer, T. Funk, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5430 ; (c) T. N. Plank, J. L. Drake, D. K. Kim, T. W. Funk, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 597 ; (d) T. C. Johnson, G. J. Clarkson, M. Wills, *Organometallics* **2011**, 30, 1859.

²¹⁸ T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nature Commun.* **2014**, 5, 5602.

azotés à cinq, six ou sept chaînons ont pu être synthétisés, à partir de benzylamines et de diols, par double alkylation, avec de très bons rendements (Schéma 225, Éq. 2).

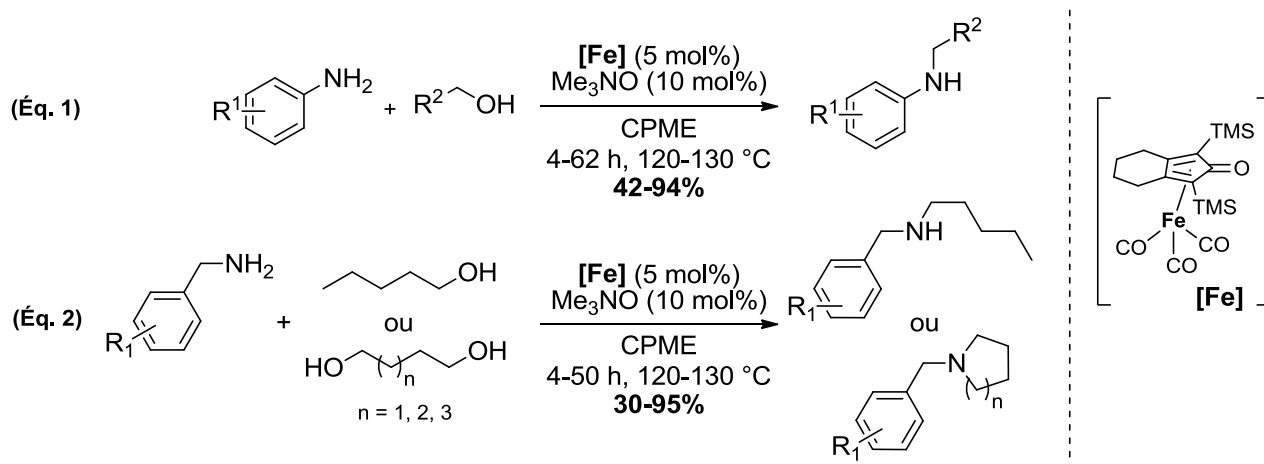


Schéma 225. N-alkylation d'anilines et de benzylamines avec divers alcools par un catalyseur de fer

Néanmoins, dans ces conditions, le rendement n'a été que de 12% pour l'alkylation de la *para*-méthoxyaniline avec l'alcool benzylique. C'est pourquoi, par la suite, les conditions expérimentales ont été modifiées pour réaliser efficacement l'alkylation d'amines par des alcools benzyliques.²¹⁹ Le complexe de fer impliqué est identique mais la réaction a été réalisée dans le toluène à 135 °C en présence de tamis moléculaire (Schéma 226). Des benzylamines secondaires et tertiaires ont alors été obtenues et il est possible d'accéder à des amines tertiaires dissymétriques par réaction entre une amine secondaire portant deux substituants différents et un alcool benzylique.

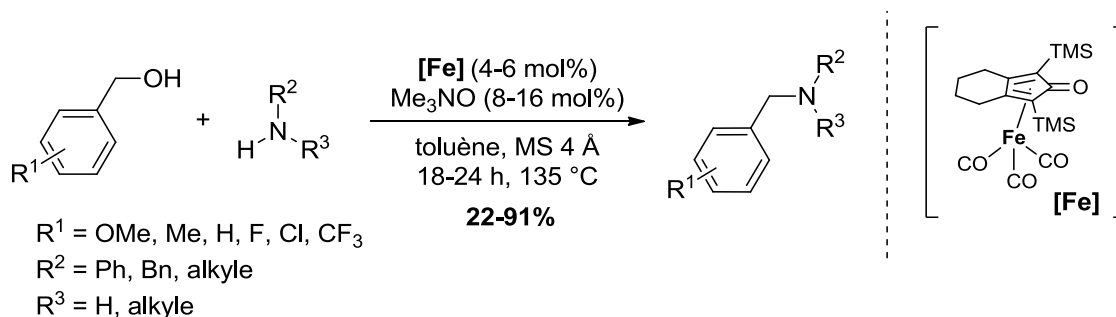


Schéma 226. Formation de benzylamines par N-alkylation d'alcools benzyliques

Enfin, le même groupe a décrit la monoalkylation d'acides aminés par divers alcools aliphatiques pour conduire, après déprotonation, à des surfactants.²²⁰

²¹⁹ T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *ACS Catal.* **2015**, 6, 381.

²²⁰ T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Sci. Adv.* **2017**, 3, eaao6494.

Exactement à la même époque, le groupe de Wills a lui aussi étudié l'alkylation d'amines par des alcools et a développé un nouveau complexe de fer, possédant un ligand cyclopentadiénone tétraphénylé, qui a permis de convertir des anilines et des alcools benzyliques diversement substitués en amines secondaires.²²¹ La réaction doit être conduite dans le xylène à 140 °C pendant 24 h avec nécessairement 10 mol% de catalyseur (Schéma 227).

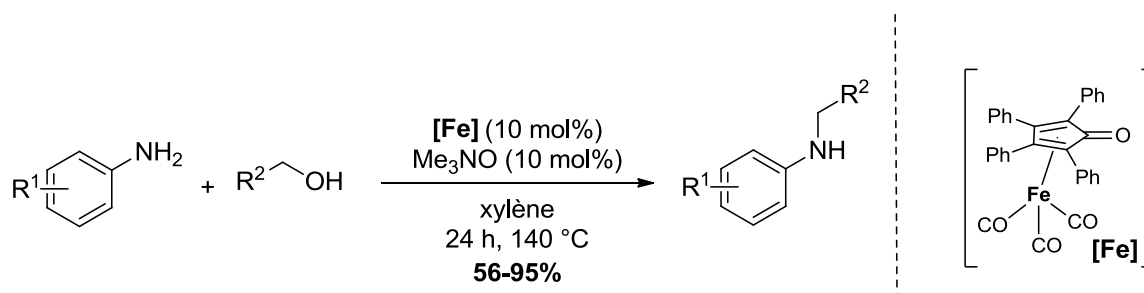


Schéma 227. Amination réductrice d'alcools benzyliques en utilisant le complexe de Wills

Néanmoins, les benzylamines, plus basiques que les anilines, ne sont pas compatibles avec la réaction puisqu'elles inhibent le catalyseur en se complexant au fer, une fois le complexe activé (Schéma 228).

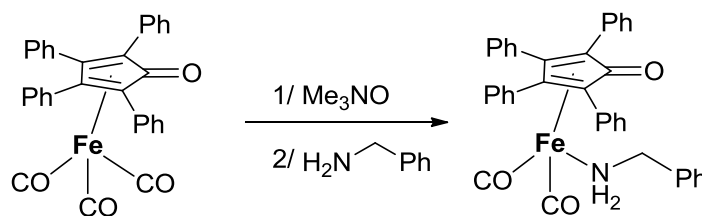


Schéma 228. Complexation de la benzylamine sur le complexe de fer

D'autres complexes cyclopentadiénone de fer tricarbonyles ont été développés par la même équipe. Des amines aliphatiques possédant des insaturations, ainsi que des alcools aliphatiques et des diols ont ainsi pu être utilisés.²²²

Zhao s'est aussi intéressé à l'alkylation d'amines par des alcools en utilisant conjointement au complexe de Knölker un acide de Lewis.¹⁷³ Le fluorure d'argent s'est avéré être l'additif le plus efficace pour favoriser la condensation de l'amine et l'activation de l'imine formée pour faciliter la dernière étape de réduction. Le système est hautement réactif, ce qui a permis la formation sélective d'amines secondaires à partir de benzylamines et d'alcools secondaires

²²¹ A. J. Rawlings, L. J. Diorazio, M. Wills, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1086.

²²² T. J. Brown, M. Cumbes, L. J. Diorazio, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10489.

(Schéma 229). L'utilisation de ces derniers dans la réaction d'amination réductrice n'avait jamais été rapportée de manière générale dans les travaux précédents.

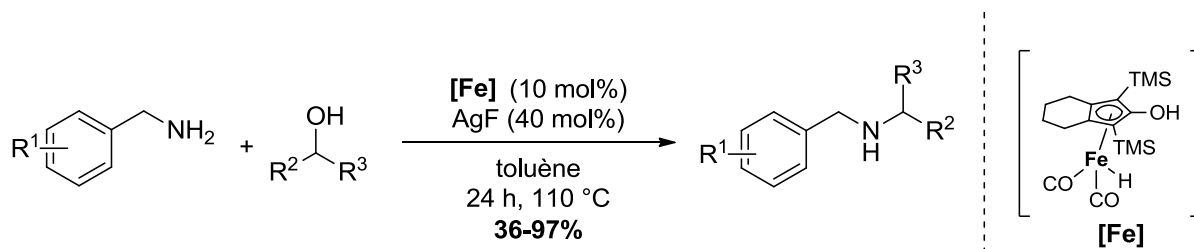


Schéma 229. Alkylation d'amines par des alcools secondaires catalysée par le complexe de Knölker

Enfin, le groupe de Morrill a très récemment développé une méthode de méthylation qui utilise le méthanol comme bloc de construction C1 et un complexe de fer de type Knölker.²²³ Divers arylamines ont été ainsi monométhylées avec de bons rendements (Schéma 230). De plus, les auteurs ont montré qu'il était aussi possible de méthyler des cétones et de C-monométyler des indoles et des oxindoles.

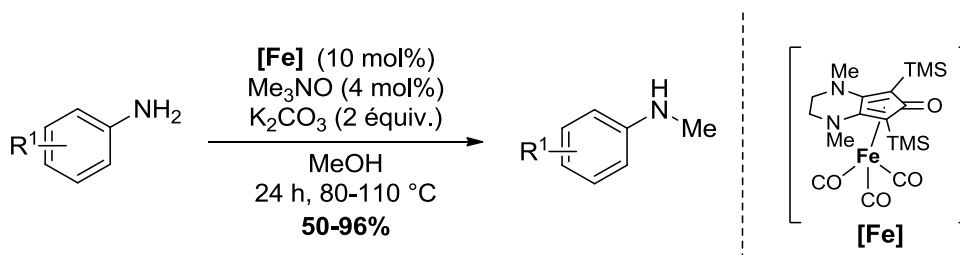


Schéma 230. Méthylation d'arylamines catalysée par un complexe de fer de type Knölker

Tous les exemples précédents traitent de l'alkylation d'amines par des alcools en utilisant un complexe de fer tricarbonyle possédant un ligand redox actif de type cyclopentadiénone. Néanmoins, un exemple utilisant un complexe possédant un ligand pince de type P,N,P a été rapporté pour ce type de réaction.²²⁴ Des amines secondaires monoalkylées sont alors isolées avec de bons rendements (Schéma 231).

²²³ K. Polidano, B. D. W. Allen, J. M. J. Williams, L. C. Morrill, *ACS. Catal.* **2018**, 8, 6440.

²²⁴ M. Mastalir, M. Glatz, N. Gorgas, B. Stöger, E. Pittenauer, G. Allmaier, L. F. Veiros, K. Kirchner, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12316.

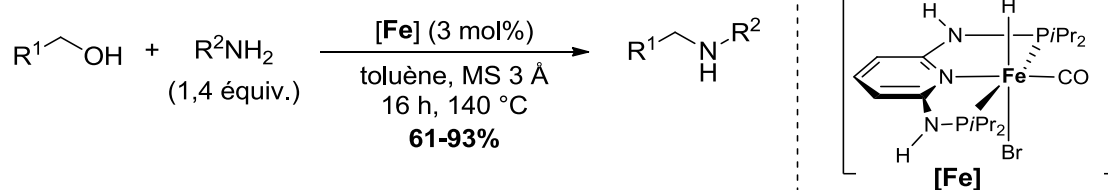


Schéma 231. N-alkylation d'amines en présence d'un complexe de type P,N,P de fer

Comme nous l'avons montré précédemment, de nombreuses méthodologies ont été développées pour accéder à des amines primaires, secondaires ou tertiaires en utilisant la stratégie d'emprunt d'hydrogène. Cependant, la synthèse d'amines tertiaires dissymétriques (possédant trois substituants différents) est très peu rapportée. Seul deux exemples ont été décrits dans la littérature. Le groupe de Barta et Feringa a rapporté la synthèse d'amines tertiaires dissymétriques, employant un complexe de fer de type cyclopentadiénone.²¹⁹ Néanmoins, il est nécessaire d'ajouter deux alcools différents dans le milieu, et les rendements sont modérés dus à la formation de produits secondaires provenant de la dialkylation de l'amine de départ par chacun des alcools (Schéma 232).

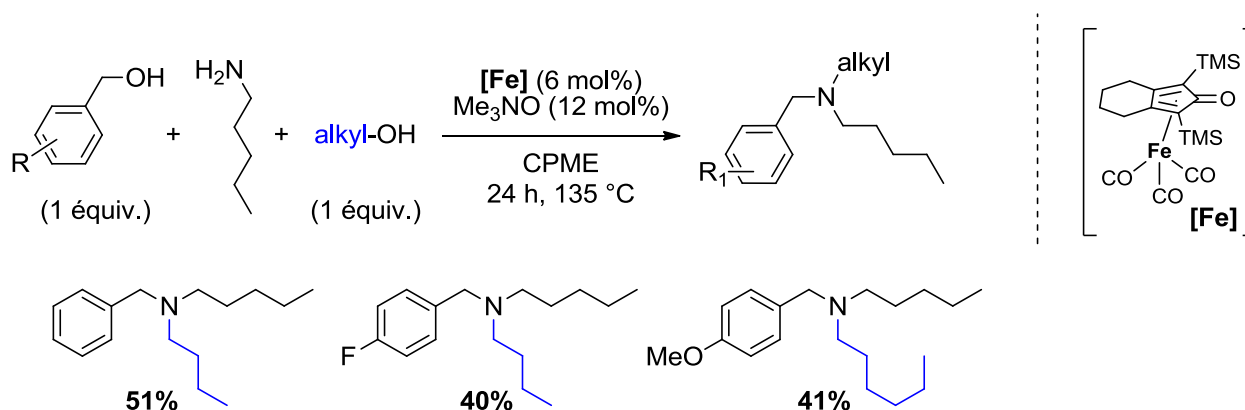


Schéma 232. Synthèse de benzylamines tertiaires dissymétriques catalysée par un complexe de fer

Parallèlement, le groupe de Shi a aussi pu accéder à des amines tertiaires dissymétriques à partir d'amines primaires en utilisant un catalyseur hétérogène à base d'oxyde d'aluminium dopé avec du cuivre.²²⁵ Bien que la sélectivité et les rendements isolés soient très bon dans la plupart des cas, les conditions réactionnelles employées sont drastiques et deux alcools différents sont nécessaires à la réaction (Schéma 233).

²²⁵ S. Pang, Y. Deng, F. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9471.

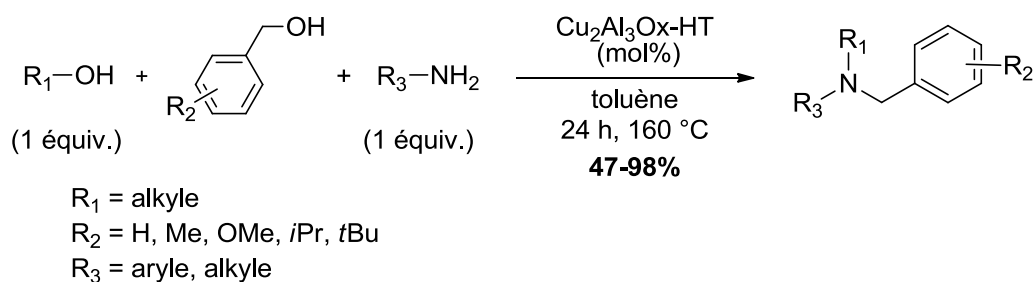


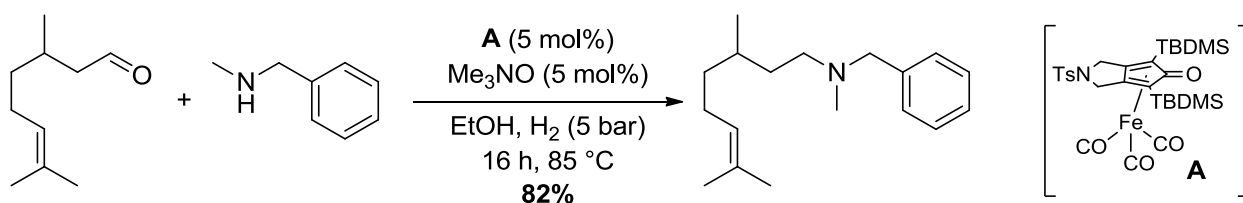
Schéma 233. Synthèse d'amines tertiaires dissymétriques utilisant un catalyseur hétérogène

C'est donc dans ce contexte et face à l'absence de solution efficace que nous avons souhaité développer la synthèse d'amines tertiaires dissymétriques simplement à partir d'imines, en employant le concept de l'hydrogénation par transfert.

III. RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Objectif et résultats préliminaires

L'origine de nos travaux provient de la constatation que les amines tertiaires dissymétriques peuvent être obtenues par alkylation d'amines catalysée par des complexes cyclopentadiénone de fer, mais dans des conditions d'hydrogénation qui ne sont pas par emprunt d'hydrogène. Le groupe de Renaud a rapporté en 2013 l'amination réductrice d'aldéhydes ou de cétones, sous pression d'hydrogène, en présence de divers complexes de fer carbonyles possédant un ligand cyclopentadiénone.²²⁶ Appliquée au citronellal et à la *N*-méthylbenzylamine, cette méthode a conduit à l'amine tertiaire dissymétrique correspondante, en présence d'hydrogène (5 bar), dans l'éthanol, à 85 °C (Schéma 234).

Schéma 234. Réaction entre le citronellal et la *N*-méthylbenzylamine

Nous nous sommes demandé si l'hydrogène moléculaire pouvait être remplacé par une molécule organique qui agirait comme donneuse de H₂. Par le passé, notre équipe a mis au point une réaction d'hydrogénation par transfert d'alcène catalysée par un complexe du gallium exploitant le 1,4-cyclohexadiène comme source d'hydrogène.¹⁶⁵ Nous avons donc

²²⁶ S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J. -F. Lohier, J. -L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881.

voulu étudier l'amination réductrice en remplaçant le dihydrogène gazeux par le 1,4-cyclohexadiène.

Pour évaluer la faisabilité de la réaction, nous avons dans un premier temps utilisé une imine. En effet, la réaction présentée au Schéma 47 est également possible avec des amines primaires et il apparaît clair qu'une imine doit rapidement se former dans ces conditions. La (*E*)-4-méthoxy-*N*-(4-méthoxybenzylidène)aniline **D1a** a donc été synthétisée puis testée en utilisant les conditions expérimentales décrites par le groupe de Renaud (Schéma 235). En présence de trois équivalents de 1,4-cyclohexadiène, une conversion de 28% a été observée. Le composé de réduction **D2a** souhaité a été observé en mélange avec le composé de N-alkylation **D3a**. Nous avons ensuite supposé que la présence de 1,4-cyclohexadiène n'était pas forcément nécessaire à la formation du composé d'éthylation **D3a**. En l'absence de ce donneur d'hydrogène, la conversion s'est avérée totale en faveur du produit d'éthylation **D3a** souhaité.

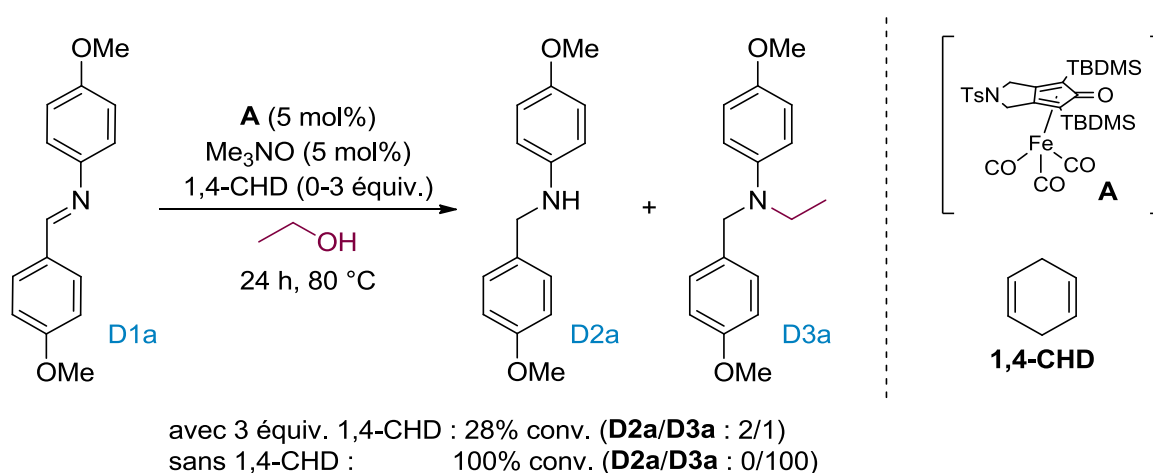


Schéma 235. Premiers tests d'amination réductrice avec ou sans cyclohexadiène

Au vu de ces premiers résultats, et notamment la formation inédite d'une amine tertiaire dissymétrique à partir d'une imine par N-éthylation, l'influence des différents paramètres réactionnels a été étudiée.

2. Optimisation des conditions opératoires

Pour toute l'optimisation des conditions expérimentales, la (*E*)-4-méthoxy-*N*-(4-méthoxybenzylidène)aniline **D1a** a été utilisée comme substrat modèle.

a. Étude de divers catalyseurs de fer

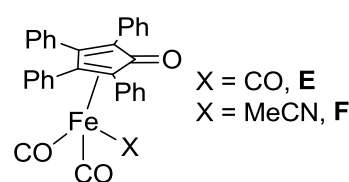
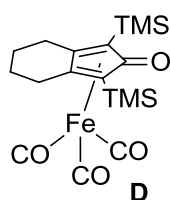
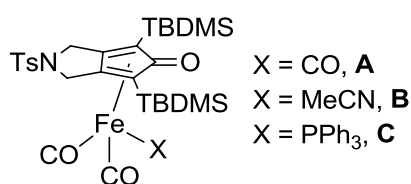
Divers catalyseurs de fer ont été testés pendant 24 h à 110 °C dans l'éthanol en présence de l'imine **D1a** (Tableau 31). Tout d'abord, des catalyseurs de fer commerciaux ont été utilisés.

Le chlorure de fer(II) et l'acétate de fer(II) n'ont pas permis de catalyser la réaction (entrées 1 et 2). Plusieurs catalyseurs de type fer carbonyle, non activés ou préalablement activés par de l'oxyde de triméthylamine, ont été testés mais n'ont montré aucune activité car seule l'imine **D1a** de départ a été récupérée (entrées 3-5). Par la suite, divers complexes fer carbonyles possédant un ligand cyclopentadiénone ont été utilisés. Le complexe **D**, traité par de l'oxyde de triméthylamine, a conduit à un mélange entre l'imine **D1a** de départ, le composé de réduction **D2a** et le produit d'alkylation souhaité **D3a** (entrée 6). Le précatalyseur **E** décrit par Wills,²²¹ ainsi que le complexe de fer-dicarbonyle-acétonitrile **F** déjà actif, n'ont pas été efficaces pour former le produit d'alkylation **D3a** et seul le produit de réduction **D2a** a pu être observé (entrées 7 et 8). Le complexe **A** développé par le groupe de Renaud,²²⁶ activé par de l'oxyde de triméthylamine, a permis d'obtenir exclusivement le produit d'alkylation avec un excellent rendement de 97% (entrée 9). Néanmoins, lorsque ce précatalyseur **A** a été activé par le carbonate de potassium,^{216b} aucune réactivité n'a été observée (entrée 10). Le remplacement d'un monoxyde de carbone par une phosphine a inhibé la réaction (entrée 11). Enfin, le complexe de fer-dicarbonyle-acétonitrile déjà actif **B** a conduit lui aussi au composé d'éthylation désiré **D3a** avec un excellent rendement de 99% (entrée 12). Il est à noter que le complexe **B**, tout comme le complexe **F**, ne nécessite aucune activation au préalable avec de l'oxyde de triméthylamine puisqu'ils sont complexés à des ligands faiblement coordonnant comme l'acétonitrile. De plus, toutes les réactions nécessitant une activation au préalable ont été réalisées en boîte à gants en raison de l'instabilité de l'espèce de fer(0) active formée. Ainsi, seuls les complexes **B** et **F** sont à la fois déjà actifs et stables à l'air et peuvent donc être manipulés à l'extérieur de la boîte à gants.

Tableau 53. N-éthylation de **D1a** en présence de différents catalyseurs de fer

Entrée	Catalyseur	Additif	Ratio GC D1a/D2a/D3a	Rdt D3a [%]
1	FeCl ₂	-	100/0/0	-
2	Fe(OAc) ₂	-	100/0/0	-
3	Fe ₂ (CO) ₉	Me ₃ NO	100/0/0	-

4	$\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$	Me_3NO	100/0/0	-
5	(cod) $\text{Fe}(\text{CO})_3$	Me_3NO	100/0/0	-
6	D	Me_3NO	38/28/34	-
7	E	Me_3NO	43/52/5	-
8	F	-	72/28/0	-
9	A	Me_3NO	0/0/100	97
10	A	K_2CO_3	100/0/0	-
11	C	Me_3NO	100/0/0	-
12	B	-	0/0/100	99

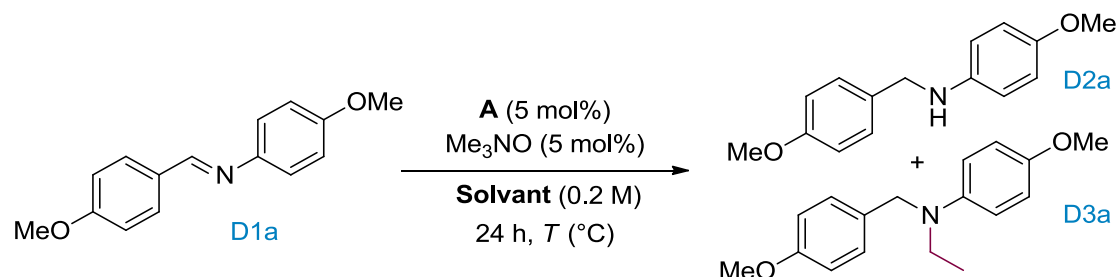


b. Étude du solvant

Divers mélanges de solvants ont ensuite été étudiés en utilisant le précatalyseur **A** et de l'oxyde de triméthylamine (Tableau 54). Nous voulions ainsi pouvoir diminuer la quantité d'éthanol introduite et regarder la faisabilité de la réaction dans différents solvants en présence d'éthanol. Tout d'abord, le 1,2-dichloroéthane et le tétrahydrofurane ont été utilisés à une concentration en substrat de 0.2 M avec trois équivalents d'éthanol introduits. Dans ces conditions (80 °C, 24 h), le produit de réduction **D2a** est très majoritaire et seule une faible quantité du produit d'éthylation **D3a** a été obtenue (entrées 1-2). La quantité d'éthanol a ensuite été augmentée pour tenter d'améliorer le ratio en faveur du composé **D3a**. Le tétrahydrofurane et l'éthanol ont alors été introduits en proportion équivalente, avec une concentration totale en substrat de 0.2 M et le produit d'alkylation **D3a** est très majoritaire (entrée 3). Il en a été de même lorsque la température a été augmentée à 110 °C (entrée 4). Nous avons ensuite pensé que le méthoxycyclopentane (CPME) pouvait être un solvant compatible avec la réaction puisqu'il avait été employé par Feringa et Barta pour l'alkylation d'amine en présence de ce même type de complexe.²¹⁸ Néanmoins, seule une très faible proportion de composé désiré **D3a** a été obtenue et le produit de réduction s'est révélé majoritaire (entrée 5). Il en est de même, lorsque seulement trois équivalents de celui-ci sont introduits dans l'éthanol à une concentration en substrat de 0.2 M (entrée 6). La présence de méthoxycyclopentane semble donc inhiber la formation du produit d'alkylation **D3a**. Enfin, le toluène, qui est un solvant souvent choisi pour ce type de réaction,^{219,224} a été utilisé, à une

concentration en **D1a** de 0.2 M, en présence de dix équivalents d'éthanol. Dans ce cas, aucune réactivité n'a été observée et il en est de même avec trois équivalents d'éthanol (entrées 7-8). Au vu de ces résultats, le meilleur compromis a donc été de réaliser la réaction directement dans l'éthanol.

Tableau 54. N-éthylation de **D1a** en présence de différents solvants



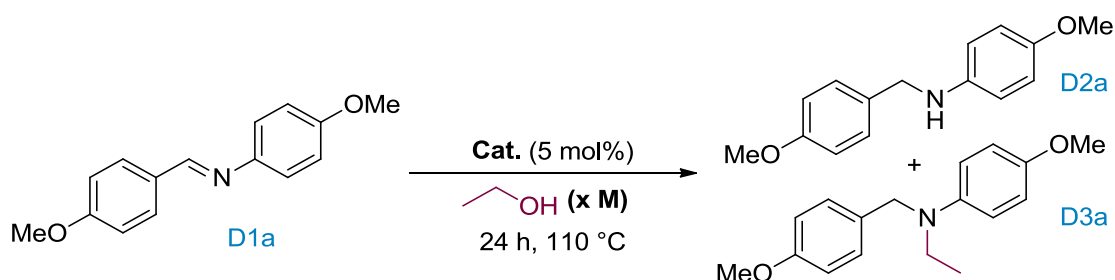
Entrée	Solvant	T [°C]	Ratio GC D1a/D2a/D3a
1	DCE/EtOH (3 équiv.)	80	18/72/ 10
2	THF/EtOH (3 équiv.)	80	27/65/ 8
3	THF/EtOH (1/1)	80	1/15/ 79^a
4	THF/EtOH (1/1)	110	5/23/ 72
5	CPME ^b /EtOH (1/2)	110	18/73/ 9
6	CPME ^b /EtOH (3 équiv.)	110	20/80/ 0
7	toluène/EtOH (10 équiv.)	110	96/4/ 0
8	toluène/EtOH (3 équiv.)	110	100/0/ 0

^a Formation de 5% de produit de dialkylation **D4a**. ^b CPME : méthoxycyclopentane

c. Etude de la concentration

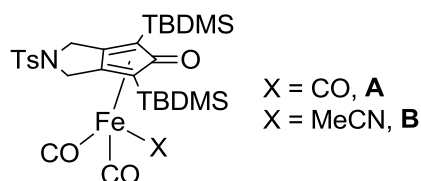
L'influence de la concentration a ensuite été étudiée en présence du précatalyseur **A** activé par l'oxyde de triméthylamine puis en présence du catalyseur **B** (Tableau 55). En présence du complexe **A**, à la concentration de **D1a** de 0.05 M dans l'éthanol, seule 30% d'alkylation ont été observée et la conversion n'est pas totale. Néanmoins, ce ratio a pu être augmenté à 56% lorsque la concentration a été augmentée à 0.4 M (entrées 2-3). En présence du complexe **B**, les résultats sont légèrement différents : le produit d'alkylation **D2a** est majoritaire lorsque la réaction est réalisée à une concentration de 0.05 M (entrée 5). A contrario, à une concentration de 0.4 M, la conversion est modérée et 25% du produit d'éthylation **D3a** a été observée. La concentration doit être de 0.2 M pour avoir exclusivement la formation du composé d'éthylation **D3a** et de manière générale, lorsque le milieu réactionnel est plus dilué ou plus concentré, les résultats sont moins bons et le produit **D3a** n'est pas isolé.

Tableau 55. Etude de l'effet de la concentration sur la réaction de N-éthylation



Entrée	Catalyseur	Concentration (x M)	Ratio GC D1a/D2a/D3a
1	A /Me ₃ NO	0.2	0/0/100
2	A /Me ₃ NO	0.05	26/44/30
3	A /Me ₃ NO	0.4	13/23/56 ^a
4	B	0.2	0/0/100
5	B	0.05	10/20/70
6	B	0.4	39/36/25

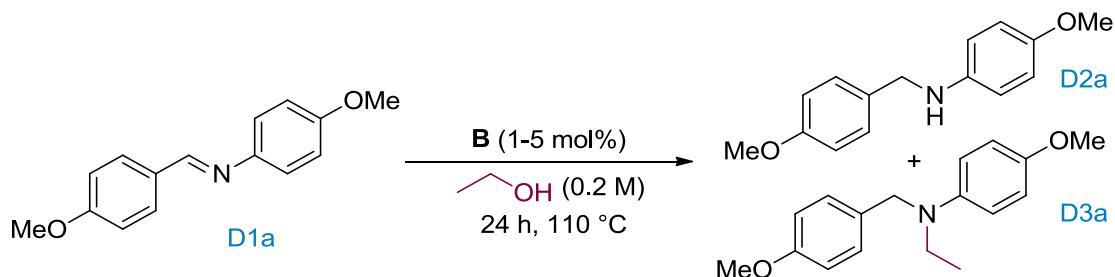
^a Formation de 8% de produit de dialkylation **D4a**



d. Étude de la charge catalytique

La charge catalytique du complexe **B** a ensuite été diminuée (Tableau 56). 1 mol% de catalyseur a conduit uniquement à 9% du produit de réduction **D2a** et le produit d'éthylation **D3a** attendu n'a jamais été observé (entrée 2). 5 mol% de catalyseur sont donc nécessaires.

Tableau 56. Tests avec différentes charges catalytiques sur la réaction de N-éthylation



Entrée	x [mol%]	Ratio GC D1a/D2a/D3a	Rdt D3a [%]
1	5	0/0/100	99
2	1	91/9/0	-

e. Ajout d'un desséchant

Lors des divers tests effectués en présence des complexes **A** et **B**, nous avons pu observer la formation d'un produit issu de l'hydrolyse de l'imine puis de la dialkylation de la *p*-anisidine formée par l'éthanol (Schéma 236).

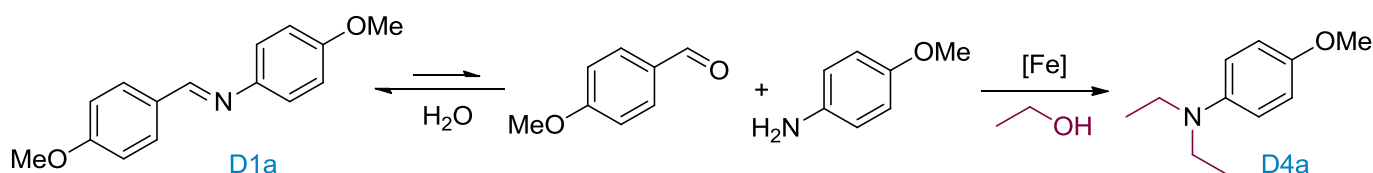
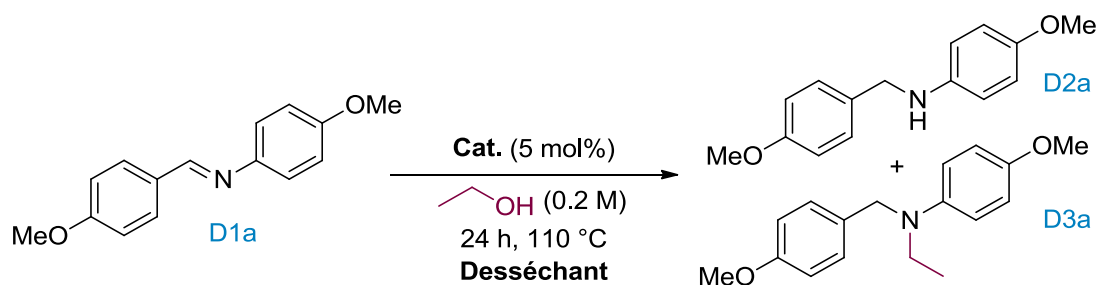


Schéma 236. Formation du produit de dialkylation **D4a** de la *p*-anisidine

L'hydrolyse de l'imine étant due à la présence d'eau dans notre mélange réactionnel, nous avons donc voulu la limiter en introduisant divers desséchants (Tableau 57). Que l'on utilise du tamis moléculaire 4 Å ou du MgSO_4 , la réaction de formation du produit d'éthylation **D3a** a été inhibée (entrées 1-2). De même, lorsque l'éthanol a été préalablement séché sur tamis moléculaire 4 Å, la formation du produit d'éthylation **D3a** attendu est fortement limitée (entrée 3). Il faut noter dans ce cas que le desséchant n'a pas été éliminé par filtration mais laissé à décanter avant prélèvement du surnageant.

Tableau 57. Etude de divers desséchants sur la réaction de N-éthylation



Entrée	Catalyseur	Desséchant	Ratio GC D1a/D2a/D3a
1	A/ Me_3NO	MS 4 Å	79/13/8 ^a
2	A/ Me_3NO	MgSO_4	42/39/22 ^a
3	B	- ^b	1/59/40

^a Plusieurs autres pics dans la zone de la dialkylation ^b EtOH préalablement séché sur tamis moléculaire

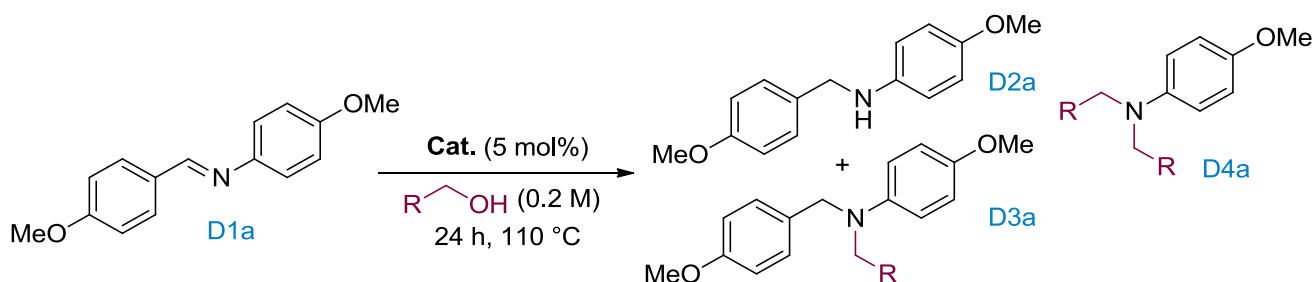
f. Étude de l'alcool utilisé

Pour étudier l'étendue de la réaction et regarder s'il était possible d'introduire diverses chaînes alkyles, plusieurs alcools ont été employés comme solvant (Tableau 58). Tout d'abord, le catalyseur **A** a été utilisé en présence d'oxyde de triméthylamine. Dans le cas du *n*-propanol et de l'isopropanol, le produit d'alkylation n'a pas été formé (entrées 1 et 2). En effet, le *n*-propanol a conduit à 70% du produit de réduction **D2a** alors que l'isopropanol n'a donné qu'une très faible conversion du produit de départ. Lorsque l'hexanol a été utilisé, le produit de réduction de l'imine **D2a** a été majoritaire et des traces du produit d'alkylation ont été observées (entrée 3).

Le catalyseur **B** a ensuite été employé. Parmi tous les alcools testés, l'éthylène glycol est le seul alcool avec lequel l'alkylation de l'imine **D1a** a été observée. Cependant, bien que la conversion soit totale, le rendement est faible (entrée 4). L'alcool benzylique a conduit à un mélange entre le produit de départ **D1a**, le produit de réduction **D2a** et du produit de dialkylation de la *p*-anisidine avec l'alcool benzylique (entrée 5). Comme avec le catalyseur **A**, l'isopropanol n'a donné qu'une faible conversion de l'imine de départ **D1a** (entrée 6). Le *n*-propanol a quant à lui conduit majoritairement au produit de réduction **D2a** et il en a été de même avec le méthanol et le pentanol (entrées 7-9).

Enfin, un autre solvant alcoolique a été combiné à l'éthanol. Cependant, de manière surprenante, aucune trace du produit d'alkylation par l'éthanol n'a été observée. Seul un mélange entre l'imine de départ **D1a** et le produit de réduction **D2a** a été obtenu avec un mélange pentanol/éthanol (entrée 10). Il en a été de même avec l'alcool benzylique lorsque les proportions ont été de 2/1 en faveur de l'alcool benzylique (entrée 11). Lorsque ces proportions ont été inversées, 18% d'alkylation par l'éthanol ont alors été observés (entrée 12). Ainsi, la présence d'un autre alcool combiné à l'éthanol inhibe la formation du produit d'alkylation.

Tableau 58. Etude de divers alcools comme agents alkylant dans la réaction de N-alkylation



Entrée	Catalyseur	Alcool	Ratio GC D1a/D2a/D3a/D4a
1	A/Me ₃ NO	<i>n</i> PrOH	30/70/ 0 /0
2	A/Me ₃ NO	<i>i</i> PrOH	73/16/ 0 /11
3	A/Me ₃ NO	hexanol	17/77/ 6 /0
4	B	éthylène glycol	0/0/ 100 /0 [18%] ^a
5	B	BnOH	10/41/ 0 /49
6	B	<i>i</i> PrOH	88/12/ 0 /0
7	B	<i>n</i> PrOH	11/89/ 0 /0
8	B	MeOH	12/88/ 0 /0
9	B	pentanol	19/81/ 0 /0
10	B	pentanol/EtOH (2/1)	42/58/ 0 /0
11	B	BnOH/EtOH (2/1)	29/17/2/18:34 (Et:Bn)
12	B	BnOH/EtOH (1/2)	18/28/ 19 /18:17 (Et:Bn)

^a Rendement isolé

En conclusion de cette optimisation, le catalyseur le plus efficace s'avère être le complexe de fer **B** de type cyclopentadiénone stabilisé par un ligand acétonitrile. La réaction a été réalisée à 110 °C pendant 24 h, l'éthanol jouant le rôle d'agent alkylant, de réducteur, et bien sûr de solvant. La concentration idéale est de 0.2 M.

Par la suite, les complexes **A** et **B** ont été utilisés lors de l'étude de l'étendue de la réaction.

3. Exemplification de la réaction

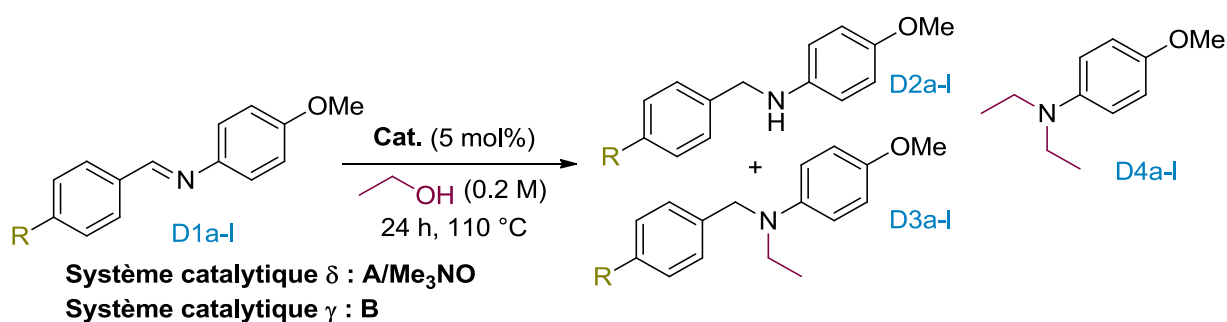
Pour étudier l'étendue de la réaction, plusieurs variations ont été réalisées sur les imines de départ. Dans un premier temps, nous regarderons l'influence de la substitution de la partie aldéhyde en utilisant la *para*-anisidine et l'allylamine comme réactifs pour former les imines correspondantes. Dans un deuxième temps, l'influence de la substitution de la partie amine sera examinée en utilisant le *para*-anisaldéhyde. Enfin, d'autres imines ne rentrant pas dans les catégories précédentes seront présentées.

a. Variation des substituants de l'imine sur la *para*-anisidine

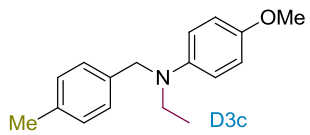
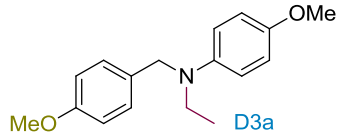
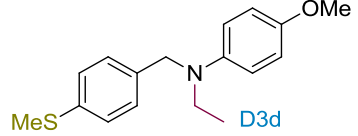
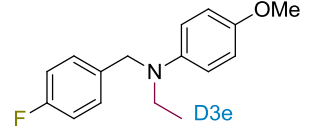
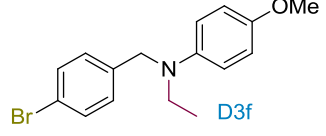
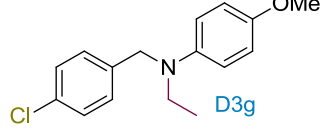
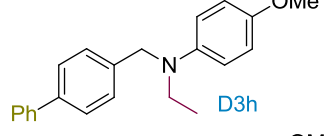
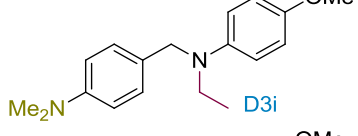
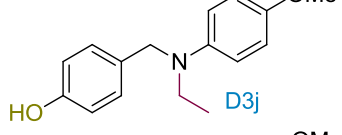
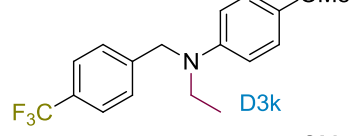
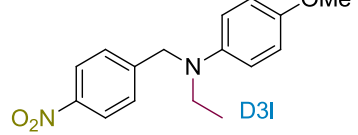
i. Imines aromatiques

Tout d'abord, des imines aromatiques substituées uniquement en position *para* ont été testées en présence de 5 mol% du précatalyseur **A** et d'oxyde de triméthylamine (condition **δ**) ou du

catalyseur **B** (condition γ) (Tableau 59). De manière générale, les résultats sont meilleurs lorsque le catalyseur **B** est employé ; les résultats obtenus avec le complexe **A** ne seront donc pas commentés. A partir d'un aromatique non substitué, nous avons observé la formation du produit **D3b** désiré avec un bon rendement de 68% mais avec une conversion partielle (entrée 1). Lorsqu'un des groupements méthyle ou *p*-méthoxy ont été introduits, la réactivité a été augmentée (entrées 2 et 3). Cela peut s'expliquer par le caractère donneur de ces groupements, respectivement inductif donneur et mésomère donneur, qui peuvent favoriser la réaction de condensation nécessitant une amine nucléophile. Le produit d'éthylation **D3d**, équivalent soufré du produit **D3a**, a été obtenu avec un très bon rendement de 85% (entrée 4). De bons rendements ont aussi été obtenus dans la série des substituants halogénés en position *para*, bien qu'une différence de réactivité ait été observée (entrées 5-7). En effet, il semble que le dérivé chloré soit légèrement plus réactif que le composé bromé, lui-même plus réactif que le fluoré. Il est d'ailleurs à noter que, pour ce dernier, une augmentation de la température à 130 °C a été nécessaire pour avoir une conversion satisfaisante. La substitution par un groupement phényle a permis d'accéder au composé **D3h** uniquement avec une conversion modérée et un rendement de 38% (entrée 8). La présence d'un groupement diméthylamine ou hydroxy a entraîné l'instabilité de l'imine initiale dans les conditions réactionnelles et a conduit à la formation des produits de dialkylation **D4i** et **D4j** respectivement (entrées 9 et 10). Les groupements électroattracteurs, quant à eux, n'ont donné qu'une faible conversion ou n'ont pas été réactifs (entrées 11 et 12).

Tableau 59. Exemplification de N-éthylation d'imines aromatiques substitués en position *para*

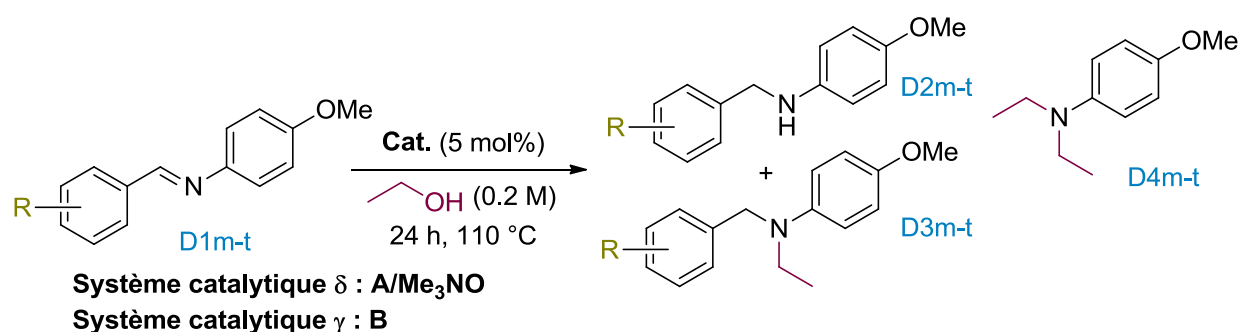
Entrée	Produit	Conditions	Ratio GC D1/D2/D3/D4	Rdt D3 [%]
1		δ γ	16/23/ 48 /13 5/20/ 74 /1	28 68

2		δ γ	0/0/ 100 /0 0/0/ 88 /12	88 55
3		δ γ	0/0/ 100 /0 0/0/ 100 /0	97 99
4		δ γ	34/19/ 43 /4 0/0/ 84 /16	54 85
5		δ γ γ à 130 °C	35/25/ 40 /0 45/37/ 18 /0 6/39/ 55 /0	33 15 44
6		δ γ	- 8/13/ 75 /4	26 68
7		δ γ	48/33/ 19 /0 0/0/ 86 /14	12 74
8		γ	0/29/ 41 /30	38
9		γ	0/0/ 0 /100	0
10		γ	0/0/ 0 /100	0
11		γ	36/39/ 25 /0	20
12		δ γ	100/0/ 0 /0 100/0/ 0 /0	0 0

Des imines aromatiques disubstituées ou substituées en position *ortho* ou *mé*ta ont ensuite été synthétisées (Tableau 60). Le produit d'alkylation **D3m** *ortho*- et *mé*ta-substitué par un méthyle a été obtenu avec un bon rendement de 70% (entrée 1). Il en a été de même pour le groupement naphthalène qui a donné accès à la molécule **D3n** avec un rendement de 72%

(entrée 2). Un groupement dioxolane en positions 3 et 4 de l'aromatique a permis la formation du composé **D3o** avec une conversion quasi complète et un rendement de 78% (entrée 3). Une comparaison entre un aromatique substitué par un groupement méthoxy en position *ortho* et *méta* a ensuite été réalisée (entrées 4 et 5). Il est à noter que l'imine substituée en position *méta* a une réactivité similaire à celle en position *para* mais celle-ci est moindre lors de la substitution en *ortho*. D'autres composés substitués en *méta* ont été testés (entrées 6-8). La substitution par un halogène a conduit à une conversion totale mais à une proportion modérée en composé **D3r**. Comme précédemment, la présence de groupements électroattracteurs a des effets néfastes sur la réaction.

Tableau 60. Exemplification de la N-éthylation avec diverses imines aromatiques



Entrée	Produit	Conditions	Ratio GC D1/D2/D3/D4	Rdt D3 [%]
1		δ γ	- 19/3/ 78 /0	- 50
2		δ γ	- -	70 72
3		δ γ	- 5/0/ 90 /5	- 78
4		δ γ	0/0/ 83 /17 0/0/ 72 /28	49 55
5		δ γ	0/0/ 92 /8 0/0/ 90 /10	78 70

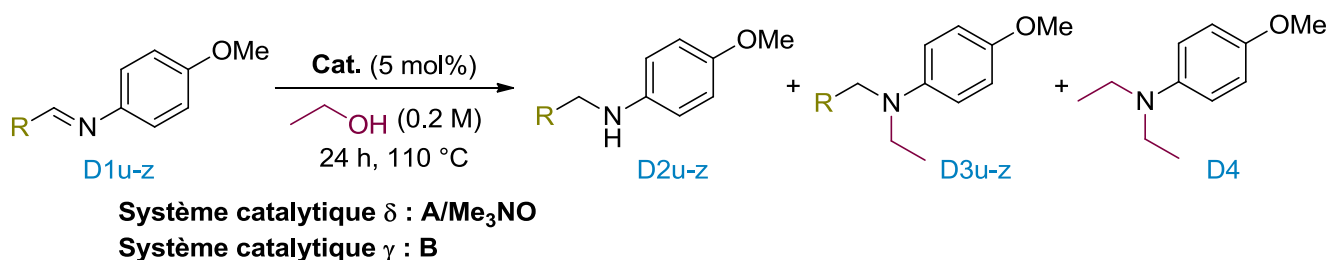
6		δ γ	- 0/31/ 29 /40	- 21
7		δ γ	- 0/16/ 10 /74	- -
8		δ γ	- 100/0/ 0 /0	- 0

ii. Imines allyliques et aliphatiques

Des imines allyliques et aliphatiques ont été synthétisées et testées (Tableau 61). L'imine allylique **D1u** substituée en position terminale par un groupement *gem*-diméthyle est instable dans les conditions réactionnelles et seul le composé de dialkylation **D4** et de la dégradation a été observée (entrée 1). En revanche, l'amine **D3v**, plus riche en électrons par effet mésomère donneur de l'aromatique, a été isolée avec un bon rendement de 67% (entrée 2). L'amine **D3w**, moins riche en électrons, a été obtenue avec un rendement modéré de 30% (entrée 3). De manière intéressante, dans le cas des composés **D3v** et **D3w**, aucune migration de la double liaison C-C n'a été observée, bien que les hydrures de fer soient connus pour cela.²²⁷

Le composé insaturé **D3x** similaire à **D3w** est plus stable et a pu être isolé avec un bon rendement de 54% (entrée 4). Néanmoins, les autres imines aliphatiques testées ont été peu réactives ou instables (entrées 5).

Tableau 61. Exemplification de la N-éthylation d'imines allyliques et aliphatiques



Entrée	Produit	Conditions	Ratio GC D1/D2/D3/D4	Rdt D3 [%]

²²⁷ C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 62170.

1		γ	0/0/0/100 ^a	-
2		γ	-	67
3		δ γ	- -	48 30
4		γ	0/0/78/22	54
5		γ	0/40/17/43	14

^a Présence de produits de dégradation

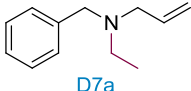
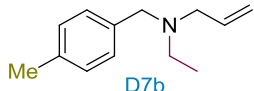
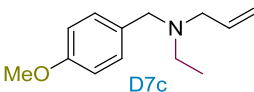
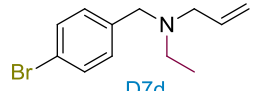
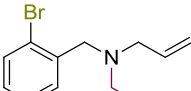
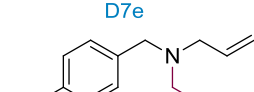
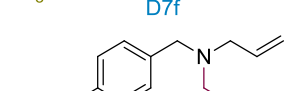
d. Variation des substituants de l'imine issue de la N-allylamine

Plusieurs imines ont été synthétisées en utilisant de l'allylamine et divers aldéhydes.

i. Imines aromatiques

Les imines aromatiques possédant un substituant allyle sur l'atome d'azote sont très réactives et stables dans les conditions réactionnelles, ce qui implique que le produit de dialkylation **D8** n'a jamais été observé (Tableau 62). Le rendement est modéré dans le cas de l'aromatique ne possédant aucun substituant **D7a** et dans le cas du phényle substitué par un groupement méthyle en position *para* **D7b** (entrées 1 et 2). En revanche, d'excellents rendements ont été obtenus pour l'amine possédant un aromatique substitué en *para* par un groupement méthoxy **D7c** ou par un atome de brome **D7d** (entrées 3-4). Un atome de brome est aussi toléré en position *ortho*, sans chute notable du rendement (entrée 5). De plus, il est intéressant de noter que la présence de groupements CF₃ est compatible avec la réaction et a généré le produit d'éthylation **D7f** avec un rendement de 55% (entrée 6). Enfin, de manière satisfaisante, la présence d'un groupement ester n'est pas un obstacle à la formation du composé **D7g** qui a été obtenu, sans réduction de l'ester, avec un bon rendement de 76% (entrée 7).

Tableau 62. Exemplification de la réaction de N-éthylation d'imines avec diverses allylamine

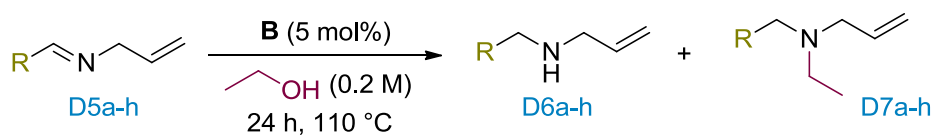
Entrée	Produit	Ratio GC D5/D6/D7	Rdt D7 [%]
1	 D7a	0/0/ 100	57
2	 D7b	0/0/ 100 ^a	38
3	 D7c	0/0/ 100	85
4	 D7d	0/0/ 100	88
5	 D7e	0/0/ 100	72
6	 D7f	0/0/ 100	55
7	 D7g	0/8/ 92 /0	76

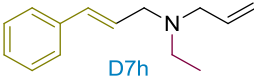
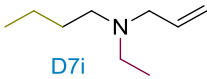
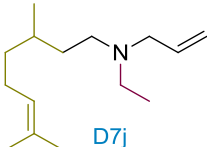
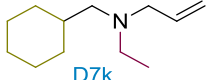
^a Présence de 4-méthylbenzaldéhyde

ii. Imines allyliques et aliphatiques

Des amines bis-allyliques ont également été étudiées. Cependant, les imines de départ **D5h** et **D5i** se sont dégradées au cours de la réaction (entrées 1 et 2). Dans le cas des N-allylamine aliphatiques, de la dégradation a aussi été observée et seul le composé **D7j**, dont l'imine est issue du citronellal, a été isolé avec un rendement de 22% (entrée 3). Il en a été de même une chaîne cyclohexyle, le composé **D7k** souhaité ayant été isolé avec un rendement de 21% (entrée 4).

Tableau 63. Exemplification de la réaction de N-éthylation avec diverses imines allyliques ou aliphatiques



Entrée	Produit	Ratio GC D5/D6/D7	Rdt D7 [%]
1	 D7h	dégradation	0
2	 D7i	dégradation	0
3	 D7j	0/0/100	22
4	 D7k	55/8/37 0/0/100 (130 °C)	- 21

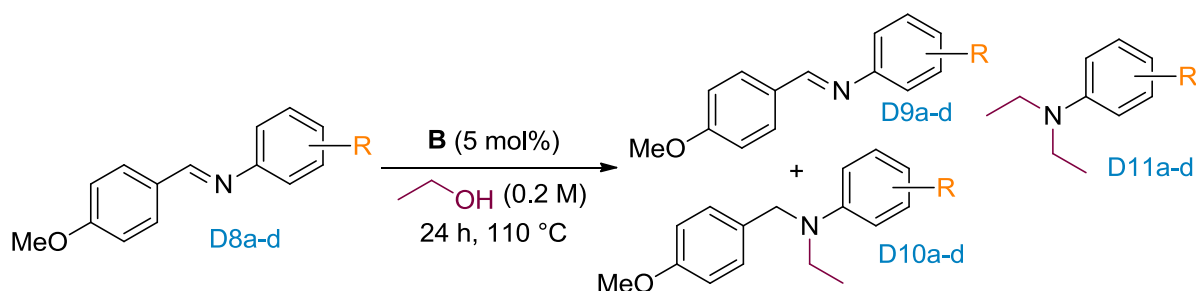
a. Variation des substituants de l'imine issue de la (4-méthoxyphényl)méthanimine

Pour poursuivre l'étude de l'étendue de la réaction, plusieurs imines ont été synthétisées avec du *p*-anisaldéhyde et diverses amines.

i. Imines N-aromatiques

Tout d'abord, des imines N-aromatiques ont été étudiées (Tableau 64). Lorsque l'aromatique porté par l'atome d'azote ne comporte pas de substituants, un mélange entre le composé de réduction **D9a** et d'éthylation **D10a** a été obtenu (entrée 1). L'introduction d'un méthyle en position *para*, qui enrichi le cycle en électrons, est bénéfique puisque le produit d'alkylation **D10b** a été isolé avec un très bon rendement de 88% (entrée 2). Un atome d'iode en position *para* ou groupement méthoxy en position *ortho* ont été, quant à eux, néfastes et les composés désirés n'ont pas été observés ou en faibles proportions (entrées 3-4).

Tableau 64. Exemplification de la réaction de N-éthylation avec diverses imines N-aromatiques

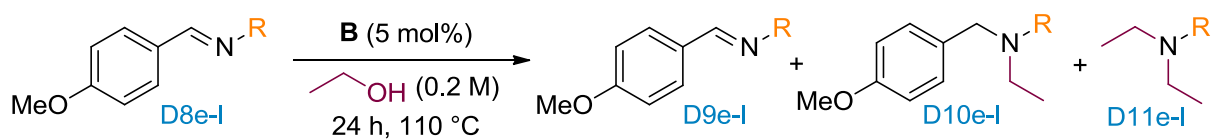


Entrée	Produit	Ratio GC D8/D9/D10/D11	Rdt D10 [%]
1		0/58/ 42 /0	30
2		0/10/ 90 /0	88
3		40/37/ 23 /0	21
4		0/32/ 18 /50	-

ii. Imines N-aliphatiques

Des imines N-aliphatiques ont ensuite été synthétisées puis testées (Tableau 65). Des chaînes aliphatiques sur l'atome d'azote ont conduit aux produits d'alkylation **D10e** et **D10f** avec une conversion totale et d'excellents rendements, indépendamment de la longueur de la chaîne (entrées 1-3). Un substituant cycloalkyle peut aussi être porté directement par l'atome d'azote et a conduit aux composés souhaités **D10h** et **D10i** avec de bons rendements, même dans le cas d'un cycle de type pinène plus complexe (entrées 4 et 5). Le composé N-benzylé a ensuite été testé et le produit d'alkylation correspondant **D10j** a été isolé avec un bon rendement de 71% (entrée 6). Pour le composé homobenzylique, la réactivité est moindre et seul 53% du produit **D10k** a été obtenu (entrée 7). Un groupement furfuryle a aussi pu être introduit et il a conduit au produit d'éthylation **D10l** avec un très bon rendement de 80% (entrée 10).

Tableau 65. Exemplification de la réaction de N-éthylation avec diverses imines N-aliphatiques



Entrée	Produit	Ratio GC D8/D9/D10/D11	Rdt D10 [%]
1	 D10e	0/0/ 100 /0	85
2	 D10f	0/0/ 100 /0	85
3	 D10g	0/0/ 67 /33	51
4	 D10h	0/0/ 100 /0	75
5	 D10i	0/0/ 100 /0	47
6	 D10j	0/0/ 83 /17	71
7	 D10k	0/27/ 73 /0	53
8	 D10l	0/0/87/13	80

Tous les composés d'éthylation obtenus sont des benzylamines tertiaires dissymétriques qui sont des produits intéressants en tant que surfactants, agents de flottaison, détergents pour carburant ou encore additif pour le traitement du caoutchouc.¹⁶⁷

b. Autres imines

Le Tableau 66 regroupe diverses imines aromatiques-N-aromatiques testées. L'imine possédant deux groupements aromatiques sans substituant n'est pas très réactive et le produit d'éthylation **D14a** a été obtenu avec un rendement de 30% (entrée 1). L'ajout d'un substituant

méthyle en *para* sur les deux groupements aromatiques a entraîné une augmentation de la réactivité du composé et a permis la formation du produit désiré **D14b** avec un rendement de 78% (entrée 2).

Tableau 66. Exemplification de la réaction d'éthylation avec divers imines aromatiques-N-aromatiques

Entrée	Produit	Ratio GC D12/D13/D14/D15	Rdt D14 [%]
1		23/42/35/0	30
3		0/4/96/0	78

Des groupements protecteurs tels que le *tert*-butoxycarbone ou le tosylate ont été introduits sur l'atome d'azote (Schéma 237). Dans le cas du *tert*-butoxycarbone, la conversion est totale et le produit d'éthylation **D14c** a été formé avec un rendement de 29%. En revanche, la présence du groupement tosylate a entraîné la dégradation de l'imine de départ dans les conditions réactionnelles. Enfin, une cétimine a été mise à réagir et aucune réactivité n'a été observée.

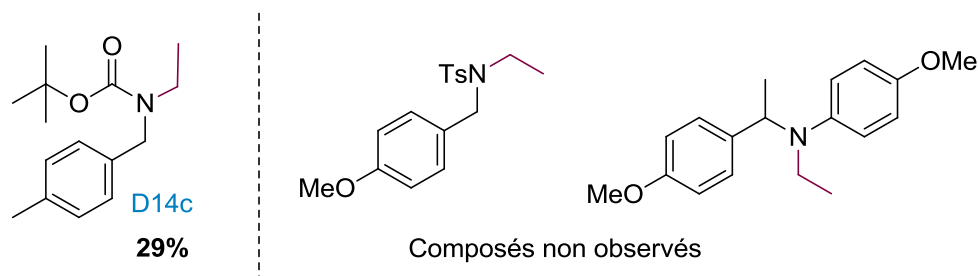


Schéma 237. Imines possédant un groupement protecteur et cétimine éthylées

Ainsi, de nombreuses amines tertiaires dissymétriques ont pu être synthétisées (plus de quarante amines) mais nous avons constaté que la réaction ne fonctionnait qu'en présence

d'éthanol. Pour tenter de comprendre la sélectivité de la réaction pour l'éthanol, nous avons alors réalisé une étude mécanistique.

4. Étude mécanistique

Un suivi cinétique par GC a été réalisé dans les conditions optimisées : catalyseur **B** à 110 °C dans l'éthanol (Figure 7). La conversion de l'imine de départ **D1a** est totale après environ 4 h de réaction. Le composé de réduction **D2a** a alors été observé conjointement à la formation de **D3a**. Après 1 h d'agitation, on remarque la diminution de la concentration de **D2a** au profit d'une augmentation de la concentration en produit d'éthylation **D3a**. Nous pouvons donc en déduire que l'amine **D2a** est un précurseur au composé **D3a**.

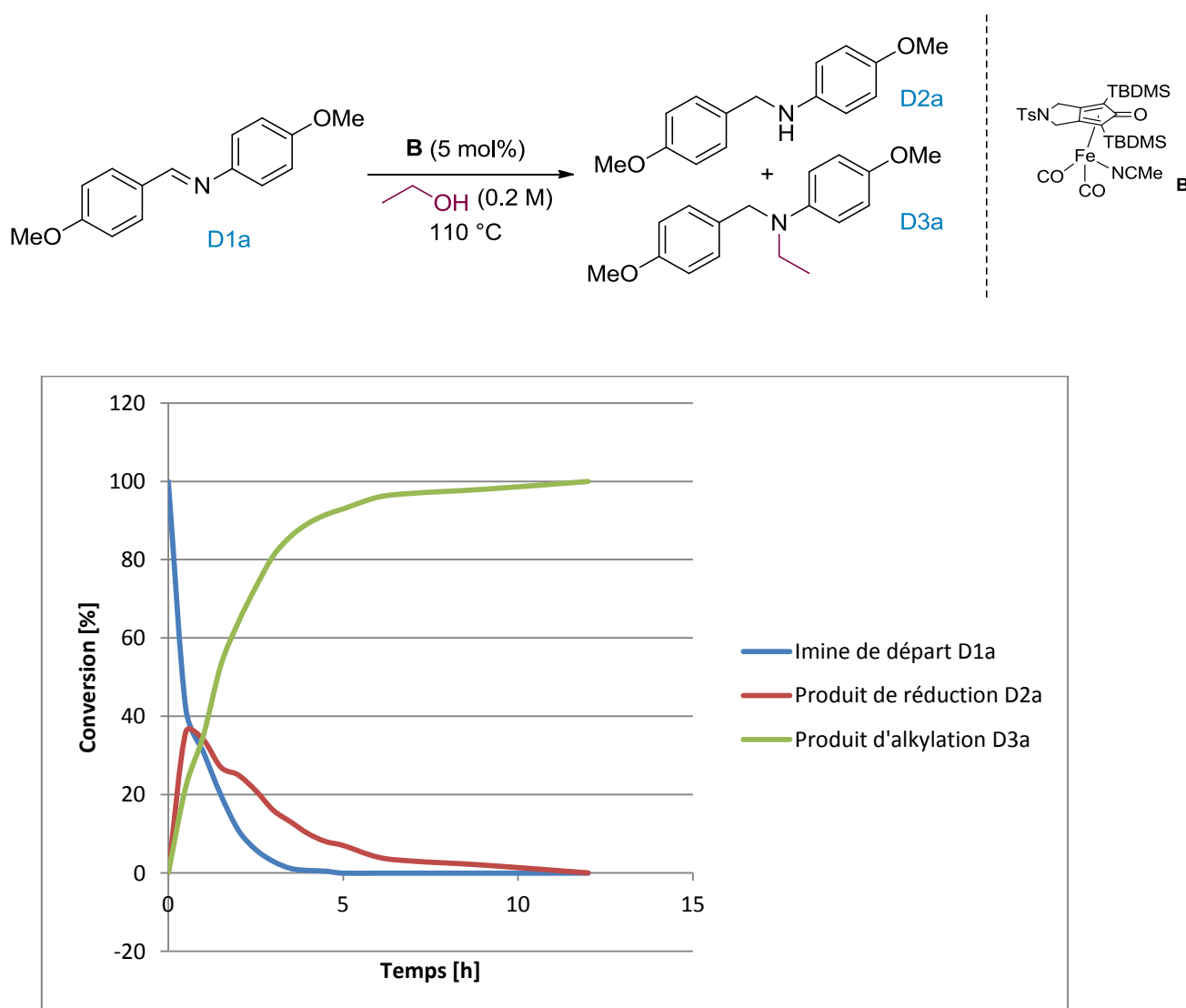


Figure 7. Suivi cinétique par GC de la réaction de N-éthylation d'imine avec l'éthanol

Pour confirmer cette observation, l'amine **D2a** a été mise en réaction dans les conditions standards, soit pendant 24 h à 110 °C dans l'éthanol en présence du complexe de fer **B**.

(Schéma 238). Cependant, seuls 4% du composé d'éthylation **D3a** ont été obtenus. De plus, l'imine de départ **D1a** a pu être observée, ce qui démontre la réversibilité du processus d'oxydation et de réduction de l'imine.

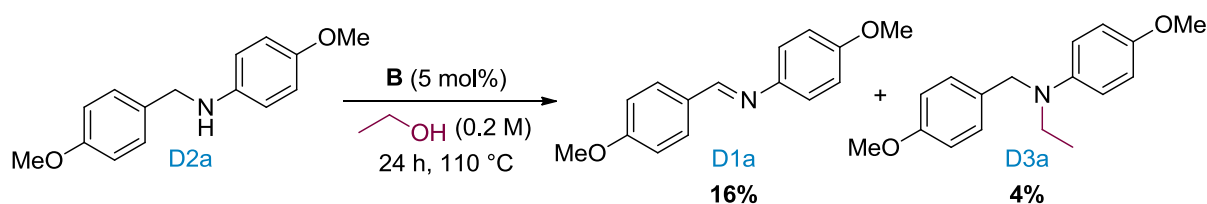


Schéma 238. Réaction de l'amine **D2a** en présence du complexe **B** et d'éthanol

Il est néanmoins possible d'accéder au produit d'éthylation **D3a** à partir de l'amine **D2a** en ajoutant une petite quantité d'acétaldéhyde ou d'imine **D1a** (Schéma 239). En effet, dans les deux cas, la conversion est totale en faveur du composé souhaité **D3a** ce qui implique que les deux cycles catalytiques proposés précédemment sont interdépendants. La faisabilité de la réaction en présence d'une faible quantité d'acétaldéhyde indique aussi que l'acétaldéhyde est un intermédiaire réactionnel.

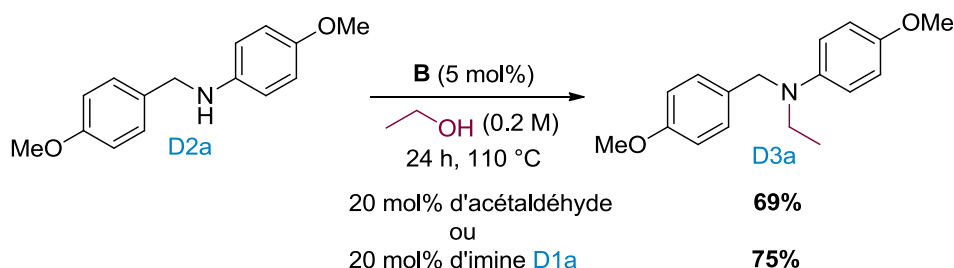


Schéma 239. Formation de **D3a** à partir de l'amine **D2a** en ajoutant de l'acétaldéhyde ou **D1a**

La réaction a ensuite été réalisée, toujours dans les conditions standard, en rajoutant 10 équivalents de triéthylsilane comme agent réducteur et donneur d'hydrogène pouvant entrer en compétition avec l'éthanol (Schéma 240). Dans ces conditions, seul le composé d'hydrogénation **D2a** a été isolé. Cela confirme que l'éthanol est à la fois l'agent de transfert d'hydrogène et l'agent d'alkylation.²²⁸

²²⁸ Pour les hydrosilylations d'imines utilisant un complexe de fer voir : B. Li, J.-B. Sortais, C. Darcel, *RSC Adv.* **2016**, 6, 57603 et les références citées.

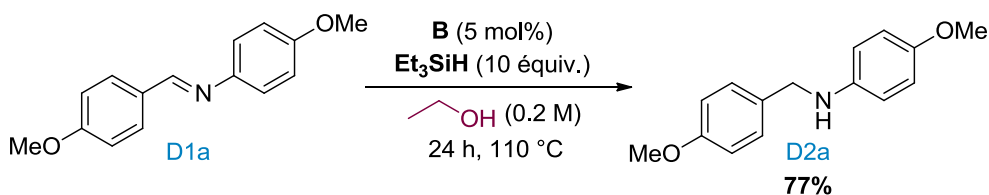


Schéma 240. Réaction de l'imine en présence de triéthylsilane

Des expériences de deutération ont ensuite été menées en utilisant de l'éthanol deutéré (Schéma 241). Le C₂D₅OD a été testé comme solvant de la réaction à une concentration en substrat de 0.2 M et a conduit à une faible proportion d'amine **D2a** sans présence de deutérium (conversion inférieure à 20%). Ainsi la formation du complexe hydrure de fer(II) en présence de C₂D₅OD semble beaucoup moins favorable que dans le cas de l'éthanol,²¹⁴ tout comme la condensation d'acétaldéhyde-*d*4 avec l'amine et l'hydrogénation du composé correspondant. Dans un second temps, l'utilisation d'éthanol deutéré sur la fonction alcool a permis de synthétiser le composé éthylé et deutéré **D3a-d3** avec une incorporation du deutérium sur la position β de la chaîne éthyle. Cela suggère que l'acétaldéhyde produit procède à un échange rapide entre l'hydrogène et le deutérium²²⁹ dans le C₂H₅OD pour devenir D₃CCHO avant d'être piégé par l'amine **D2a**. Ainsi, ces résultats pourraient permettre d'expliquer la sélectivité de la réaction pour l'éthanol. En effet, l'aldéhyde formé au cours de la réaction par le solvant alcoolique doit être rapidement piégé par l'amine, ce qui permet d'exclure les alcools plus encombrés. Pour confirmer cette hypothèse, l'amine **D2a** a été introduite en présence de 20 mol% de propanal, dans le *n*-propanol. Cependant, aucune réactivité n'a été observée ce qui semble indiquer que la condensation du propanal avec l'amine **D2a** n'a pas lieu. De plus, la formation d'une énamine qui doit être ensuite réduite exclu ainsi le méthanol comme agent alkylant.

²²⁹ J. E. Baldwin, R. G. Pudussery, *Chem. Commun.* **1968**, 408.

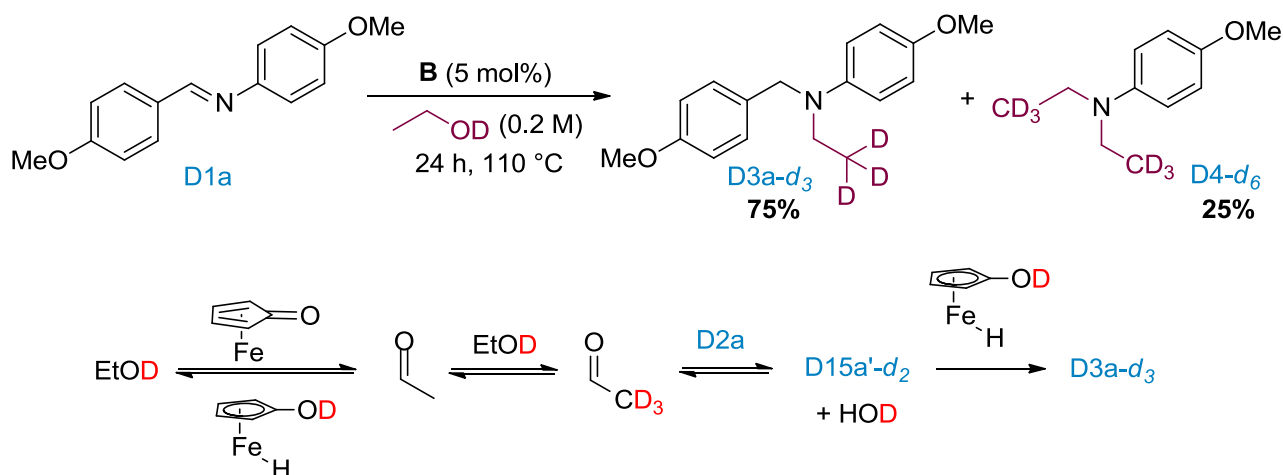


Schéma 241. Réaction de N-éthylation en présence d'EtOD

Comme mentionné précédemment, le piégeage rapide de l'aldéhyde formé ainsi que la réduction de l'énamine résultante seraient à l'origine de la sélectivité pour l'éthanol. Cependant, des calculs DFT ont été réalisés auparavant par Poater et Cavallo dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de Renaud,²²⁶ et la réduction de la double liaison de l'énamine par un complexe de type Knölker a été rapportée comme nécessitant une haute énergie libre d'activation (30 kcal/mol). Étrangement, dans cette étude, l'énamine a été orientée de manière à recevoir l'hydruide de fer sur le carbone électrophile de l'énamine et le proton porté par l'oxygène sur le carbone nucléophile de l'énamine, ce qui est défavorable. Nous avons donc réexaminé, par calculs DFT, l'habilité du complexe **Y** à transférer deux hydrogènes sur une énamine. Cette énamine a été orientée dans le sens naturel de la polarité de la double liaison C=C et du complexe hydruide de fer. Il s'est avéré que l'hydrogénation de l'énamine est efficace et ne requiert une énergie libre d'activation que de 8 kcal/mol (Figure 8). La réaction est modérément exergonique mais la dissociation du complexe et sa réoxydation assure l'irréversibilité du processus. De plus, l'addition d'un groupement méthyle sur la position terminale de la double liaison rends l'étape d'hydrogénation plus lente mais l'énergie libre d'activation est toujours raisonnable (10 kcal/mol). Ainsi, nous pouvons conclure que la réduction de l'énamine par le complexe hydruide de fer n'est pas la seule étape qui justifie l'absence d'alkylation en présence du *n*-propanol. En effet, comme mentionné précédemment, la vitesse de piégeage du propanal qui conduit à la formation de l'énamine est aussi essentiel et permet de justifier la sélectivité observée pour l'éthanol.

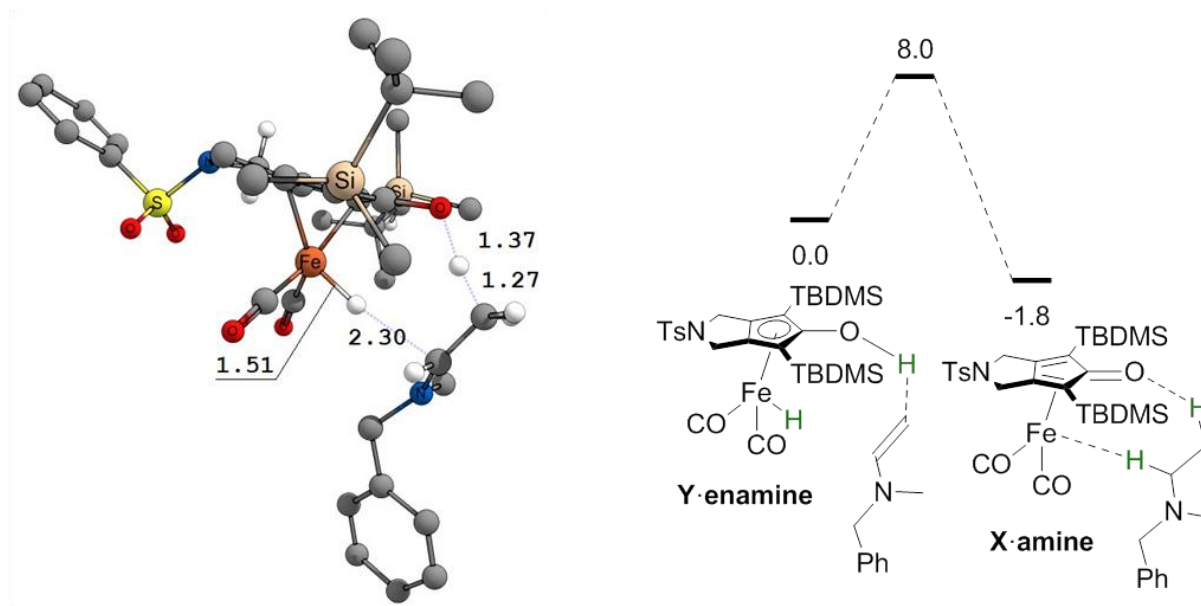


Figure 8. États de transition calculés par DFT pour l'hydrogénation d'une énamine modèle

Après avoir réalisé des études expérimentales et théoriques et en s'appuyant sur les études précédentes, un mécanisme a été proposé pour cette réaction de N-éthylation réductrice d'imines (Schéma 242). Dans un premier temps, l'éthanol se coordine à l'atome de fer central du complexe métallique pour conduire à l'espèce de fer(0) **X** qui possède 18 électrons. Une oxydation concertée de l'éthanal permet de générer de l'acétaldéhyde et un complexe hydrure de fer(II) **Y** à 18 électrons.^{216a,230} Le complexe hydrure ainsi formé peut hydrogéner l'imine **D1a** en amine **D2a** et ainsi régénérer le complexe de fer(0) **X** initial. Une condensation entre l'amine **D2a** et l'éthanal précédemment formé conduit à l'hémiacétal **D15a**¹⁸² puis à l'énamine **D15a'**. Cette énamine est finalement hydrogénée par le complexe **Y** pour donner l'amine tertiaire dissymétrique éthyliée **D3a**. Il est à noter que toutes les étapes sont supposées équilibrées et que seule la dernière est irréversible (calculs DFT).

²³⁰ C. P. Casey, H. Guan, *Organometallics* **2012**, 31, 2631.

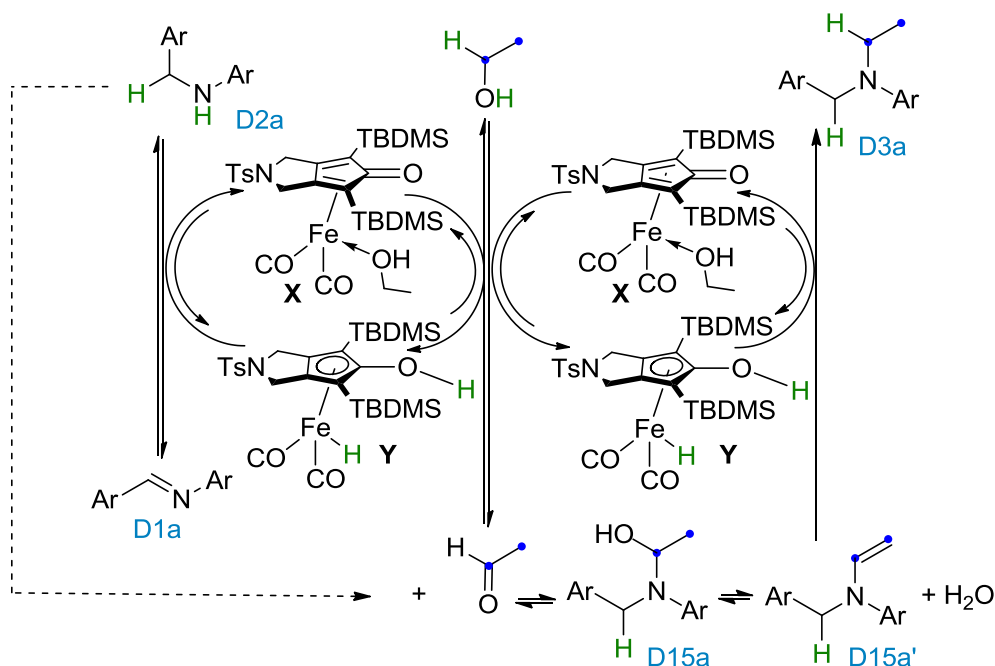


Schéma 242. Mécanisme proposé pour l'éthylation réductrice d'imines avec l'éthanol

De plus, nous pouvons supposer que les substituants portés par le catalyseur ont aussi un rôle crucial dans la faisabilité et la sélectivité de la réaction. En effet, le groupement TBDMS permet d'améliorer la réactivité en évitant la dimérisation du complexe de par son encombrement.^{216a,231} La présence de ce groupement encombrant sur le complexe de fer pourraient aussi expliquer la sélectivité pour l'éthanol vis-à-vis d'alcools plus volumineux tels que le *n*-propanol ou l'isopropanol par exemple.

5. Version intermoléculaire

Pour finir, une version intermoléculaire a été envisagée (Schéma 243). Elle implique la réaction entre un aldéhyde et une cétone en présence d'un complexe de fer tricarbonylé portant un ligand cyclopentadiénone dans l'éthanol à 110 °C sans isolement de l'imine formée.

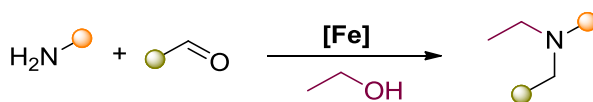


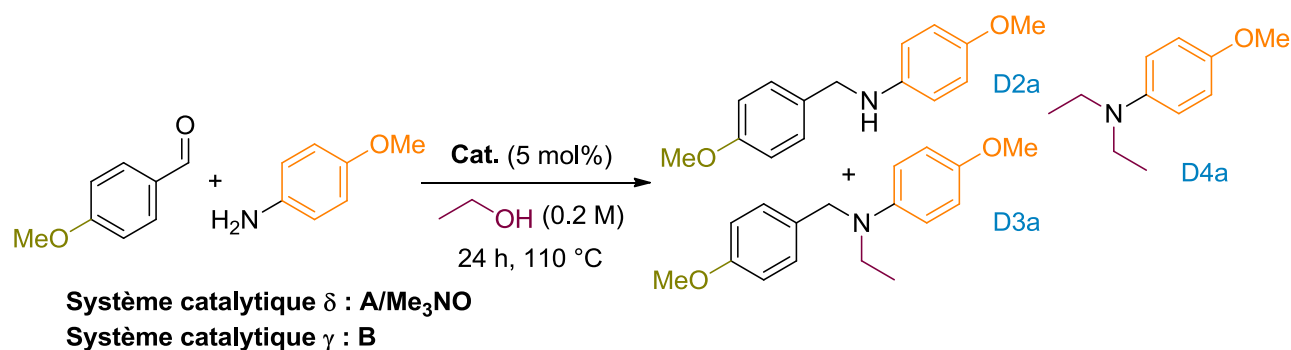
Schéma 243. Réaction entre une amine et un aldéhyde pour conduire à une amine tertiaire dissymétrique

Cette réaction a été réalisée en faisant réagir le *para*-anisaldéhyde avec la *para*-anisidine et les deux systèmes catalytiques ont été envisagés (Tableau 67).

²³¹ M. G. Coleman, A. N. Brown, B. A. Bolton, H. Guan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 967.

Tout d'abord, la réaction a été réalisée en présence du précatalyseur **A** et d'oxyde de triméthylamine. Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale et le produit de diéthylation **D4a** a été observé avec un ratio non négligeable (entrée 1). Ainsi, pour tenter de limiter la présence d'eau dans le milieu réactionnel formée pendant l'étape de condensation de l'imine, des agents desséchants ont été introduits. Néanmoins, bien que la présence de tamis moléculaire 4 Å ou de sulfate de magnésium anhydre tempère la formation de **D4a**, la conversion est toujours modérée et le ratio en composé d'éthylation souhaité **D3a** n'est toujours pas satisfaisant (entrées 2 et 3). Le complexe **B** a ensuite été utilisé comme catalyseur de la réaction. Son utilisation est bénéfique puisque, sans agent desséchant, la conversion est totale avec encore une proportion importante en faveur du produit **D4a** (entrée 4). Comme il est fort probable que la formation du composé **D4a** résulte de la diéthylation de l'amine de départ précédant la formation de l'imine, nous avons essayé de nous affranchir de cette contrainte par une réaction séquentielle. L'imine a tout d'abord été formée dans l'éthanol à 110 °C pendant 1 h avant que le complexe de fer **B** ne soit introduit. Après 24 h de réaction, la conversion est totale, un bon ratio en faveur du produit d'éthylation désiré a été obtenu et le rendement est de 65% (entrée 5). De plus, il est à noter que dans ce dernier cas la présence de sulfate de magnésium anhydre ou de tamis moléculaire n'a pas été bénéfique.

Tableau 67. Optimisation de la réaction de N-éthylation intermoléculaire



Entrée	Cat.	Additif	Ratio GC D1a/D2a/D3a/D4a	Rdt D3a [%]
1	δ	-	18/25/27/30	-
2	δ	MS 4 Å	36/13/ 41 /11	-
3	δ	MgSO ₄	13/25/ 45 /21	-
4	γ	-	0/17/ 42 /41	-
5	γ^a	-	0/0/ 68 /32	65

^a Formation de l'imine in situ avant ajout du catalyseur

L'étendue de la réaction a ensuite été étudiée (Tableau 68). Les produits d'éthylation désirés ont été isolés des composés bis-aromatiques ou possédant une chaîne allyle sur l'atome d'azote (entrées 1-4). Le composé possédant une chaîne alkyle simple sur l'atome d'azote est instable et a conduit majoritairement au produit de diéthylation (entrée 5). Enfin, de manière surprenante, la substitution directe par un cyclopentyle et l'amine benzylée n'a pas conduit aux composés souhaités et seule l'imine correspondante a été formée au cours de la réaction (entrées 6 et 7).

Tableau 68. Exemplification de la réaction de N-éthylation intermoléculaire

Entrée	Produit	Ratio GC imine/réduction/alkylation/dialkylation	Rdt [%]
1		0/18/ 34 /48	10
2		0/48/ 34 /19	26
3		0/51/ 29 /20	19
4		0/0/ 54 /46	35
5		0/0/ 28 /72	-
6		100/0/ 0 /0	-
7		100/0/ 0 /0	-

Ainsi la version intermoléculaire de cette réaction est envisageable mais la formation d'eau dans le milieu au cours de la condensation de l'imine entraîne la formation du composé de dialkylation de l'amine de départ. Néanmoins, la présence de tamis moléculaire ainsi que

l'ajout du catalyseur de fer après la formation de l'imine semblent bénéfiques et permettent d'isoler, dans certains cas, les amines tertiaires correspondantes avec des rendements de modérés à bons.

IV. CONCLUSION

Nous avons développé une méthodologie, complémentaire à celle rapportée par le groupe de Cantat pour accéder à diverses amines méthylées en utilisant le CO₂ comme bloc de construction C1,²³² basée sur le concept d'autotransfert d'hydrogène pour accéder à des amines tertiaires éthylées dissymétriques à partir d'imines et d'éthanol, utilisé comme bloc de construction C2.²³³ Pour cela, un complexe de fer tricarbonyle possédant un ligand cyclopentadiénone redox actif, stable à l'air, a été utilisé. Ce procédé est biocompatible de par l'utilisation d'un complexe à base de fer et d'éthanol, qui peut être produit (dans le cas de l'éthanol cellulosique) à partir des sources de biomasse de seconde génération. La sélectivité de la réaction pour l'éthanol, ainsi que le mécanisme de celle-ci, ont pu être établi par des études mécanistiques expérimentales et confirmé par des calculs DFT. Grâce à cette méthodologie, une quarantaine d'amines tertiaires dissymétriques ont pu être isolées avec des rendements de bons à excellents (Figure 9). Une version intermoléculaire de cette réaction a aussi été envisagée et elle a conduit, dans certains cas, au composé désiré avec des rendements de modérés à bons.

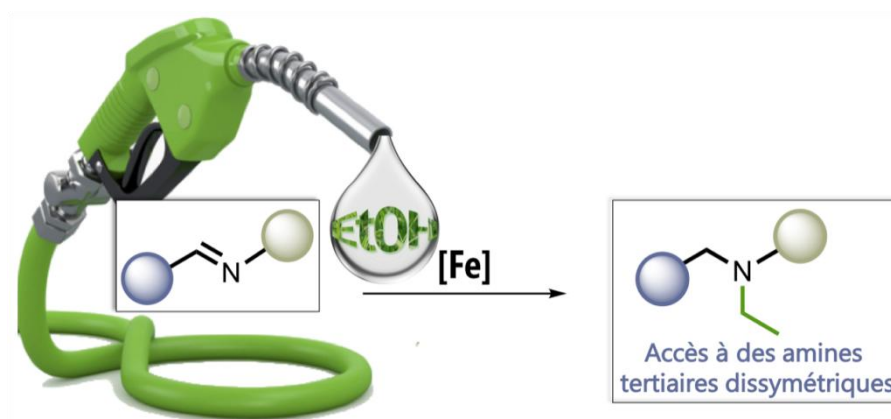


Figure 9. Formation d'amines tertiaires dissymétriques par réaction de N-alkylation d'imines par l'éthanol

²³² O. Jacquet, X. Frogneux, C. Das Neves Gomes, T. Cantat, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2127.

²³³ (a) M. Vayer, S. P. Morcillo, J. Dupont, C. Bour, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3228 ; (b) M. Vayer, C. Bour, V. Gandon, "New process for the synthesis of dissymmetrical tertiary amines." Brevet 1000424436 déposé en septembre 2017.

Cette méthodologie va ensuite être appliquée à la synthèse d'éthylamines tertiaires avec pour objectif de remplacer les agents alkylants utilisés par de l'éthanol pour ainsi accéder à des molécules de protection phytosanitaire, des pigments ou encore des tensio-actifs possédant ce type de motif.

Conclusion générale

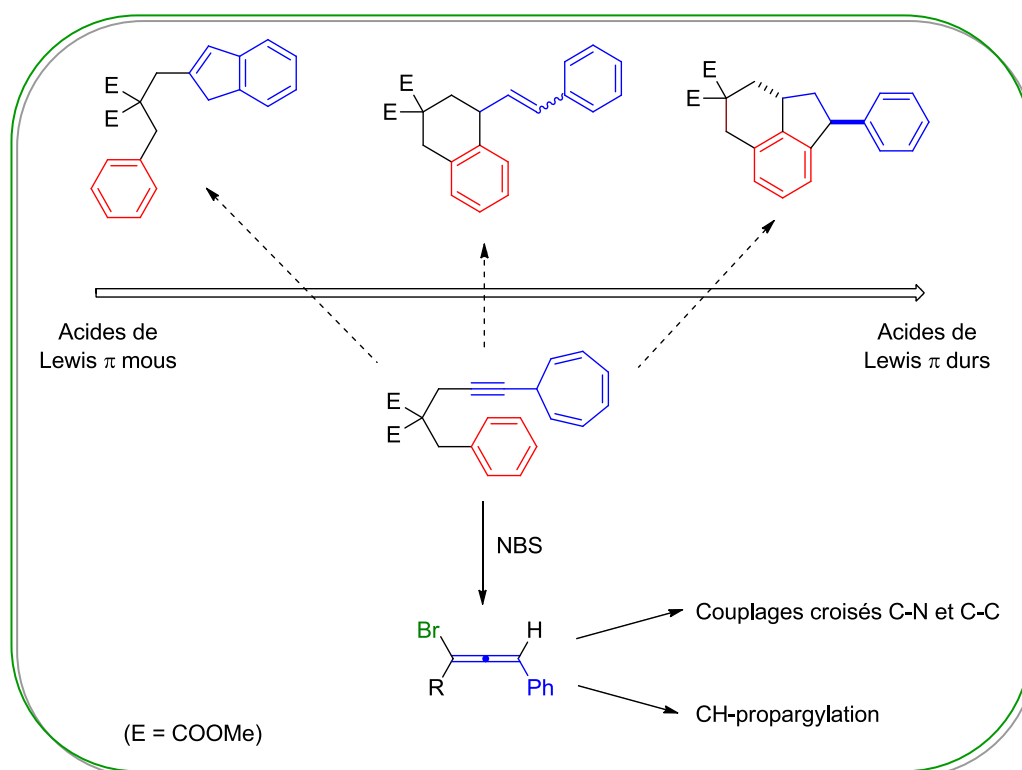
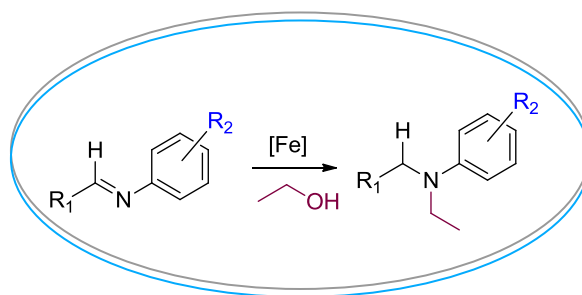
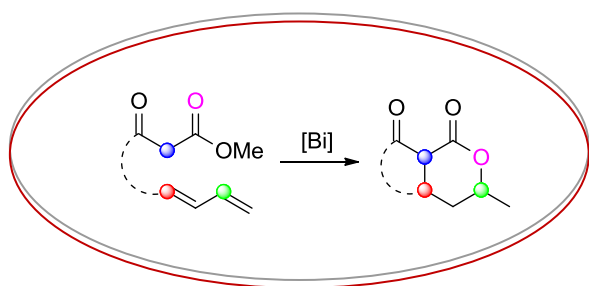
Ces travaux de thèse nous ont permis de développer des nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à des molécules complexes en utilisant, entre autres, des catalyseurs issus, la plupart du temps, du groupe principal ou de la première période des éléments de transition.

Dans une première étude, nous avons examiné la réactivité des diènes-1,3 de β -cétoesters. La combinaison de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ et d'HOTf a permis de synthétiser diverses bicyclolactones directement à partir de ces motifs. De plus, nous avons appliqué cette méthodologie à la synthèse totale racémique de la ramulosine.

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité des 7-alcynylcycloheptatriènes. Tout d'abord, nous avons synthétisé un substrat modèle possédant ce motif associé à un fragment aromatique. Avec ce composé, deux types de réactivité sont possibles : les cycloisomérisations d'énynes-1,6 et les hydroarylations d'allènes. La formation des différents produits issus de ces réactions est dépendante du caractère dur ou mou de l'acide de Lewis π utilisé. Ainsi, grâce à ce composé, de nouveaux complexes actifs en π -catalyse ont pu être identifiés et classés. Dans un second temps, divers 7-alcynylcycloheptatriènes ont été employés comme précurseurs pour la formation de molécules polycycliques fonctionnalisées.

Dans une troisième partie, les 7-alcynylcycloheptatriènes ont été utilisés comme plateforme pour la synthèse de bromophényllallènes en utilisant le *N*-bromosuccinimide comme agent de bromation. Certains bromoallènes ont ensuite été utilisés dans diverses réactions de couplage C-C et C-N puis dans des réactions de CH-propargylation catalysées par un sel de gallium. Grâce à cette dernière méthode, divers nucléophiles (hétéro)aromatiques, oxygénés, azotés ou carbonés ont été introduits avec succès.

Enfin, dans une dernière partie, des amines tertiaires dissymétriques ont été synthétisées de manière simple et efficace en appliquant le concept de l'autotransfert d'hydrogène à des imines. En effet, elles ont pu être *N*-éthylées en présence d'éthanol, utilisé comme un bloc de construction C2, et d'un complexe de fer. Une quarantaine d'amines a pu être obtenue avec des rendements de bons à excellents. Une extension à la version intermoléculaire a également été étudiée et s'est avérée efficace.



Liste des publications et communications orales

PUBLICATIONS

[4] **Synthesis of 3-Substituted 3-Bromo-1-phenylallenes from Alkynylcycloheptatrienes.**

M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11309.

[3] **Iron-Catalyzed Reductive Ethylation of Imines Using Ethanol.**

M. Vayer, S. P. Morcillo, J. Dupont, C. Bour, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3228.

[2] **Revealing the Activity of π -Acid Catalysts Using a 7-Alkynyl Cycloheptatriene.**

M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 13901.

[1] **Acid-catalysed intramolecular addition of β -ketoesters to 1,3-dienes.**

M. Vayer, W. Fang, R. Guillot, S. Bezzenine-Lafollée, C. Bour, V. Gandon, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 584.

BREVET

New process for the synthesis of dissymmetrical tertiary amines.

M. Vayer, C. Bour, V. Gandon, Patent 1000424436 filed on September 2017.

COMMUNICATIONS ORALES

- Gold 2018, Paris, Juillet 2018.
- 55^{ème} Semaine d'Etude en Chimie Organique, Lacanau, Mai 2018.
- 255^{ème} ACS Meeting, La Nouvelle Orléans, USA, Mars 2018.
- 54^{ème} Semaine d'Etude en Chimie Organique, Saint Martin-de-Londres, Mai 2017.
- 15^{ème} Rencontre de Chimie Organique, Université Paris-Est, Mai 2017.
- École de catalyse CHARM₃AT, Cabourg, Avril 2017.
- Journée de l'École Doctorale de Paris-Saclay, CEA, Novembre 2016.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHES

- École de catalyse CHARM₃AT, Cabourg, Avril 2017 (**Prix de poster**).
- Journée de Chimie Organique, École Polytechnique, Septembre 2016.
- 14^{ème} Rencontre de Chimie Organique, Université de Cergy Pontoise, Mai 2016 (**Prix de poster**).
- Journée de l'École Doctorale Paris-Saclay, Ecole Polytechnique, Novembre 2015.

Experimental section

I.	GENERAL INFORMATION.....	259
a.	<i>Chemicals and solvent.....</i>	259
b.	<i>Analytical techniques and apparatus.....</i>	259
i.	TLC.....	259
ii.	GC.....	259
iii.	Flash chromatography.....	259
iv.	NMR.....	259
v.	Mass spectroscopy.....	260
vi.	Infrared spectroscopy.....	260
vii.	X-ray diffraction.....	260
II.	EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 1	261
1.	PROCEDURE FOR THE OPTIMIZATION OF THE FORMATION OF BICYCLOLACTONES (TABLES 1-5).....	261
2.	STARTING MATERIALS	261
a.	<i>Synthesis of allylic brominated compounds</i>	261
i.	Analytical data of ester compounds	262
ii.	Analytical data of allylic alcohols	263
iii.	Analytical data of allylic brominated compounds.....	264
b.	<i>Synthesis of homoallylic iodinated compounds.....</i>	265
i.	Analytical data of homoallylic alcohols.....	266
ii.	Analytical data of homoallylic iodinated compounds	270
c.	<i>General procedure and analytical data of allylic and homoallylic β-ketoesters</i>	273
3.	PROCEDURE AND ANALYTICAL DATA OF HYDROALKYLATION PRODUCTS AND BICYCLOLACTONES.....	283
a.	<i>Analytical data of hydroalkylation products A2 and A4.....</i>	283
b.	<i>Analytical data of bicyclic lactones A3 and A6</i>	285
4.	¹⁸ O LABELING EXPERIMENT.....	289
III.	EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 2	290
1.	STARTING MATERIALS	290
a.	<i>Procedure for the synthesis of arenynes S1a-m and characterization data</i>	290
b.	<i>Procedure for the synthesis of 7-alkynyl cycloheptatriene compounds B1a-m and characterization data</i>	299
2.	THE 7-ALKYNYLCYCLOHEPTATRIENE MOIETY AS A TOOL	307
a.	<i>General procedure for the skeletal rearrangement of B1a</i>	307
b.	<i>General procedure for the cyclization of allene B3a (table 26).....</i>	311
3.	THE 7-ALKYNYLCYCLOHEPTATRIENE MOIETY AS A SYNTHETIC PLATFORM.....	311
a.	<i>Cycloisomerization of 7-alkynylcycloheptatriene derivatives.....</i>	311
b.	<i>Hydroarylation of 7-alkynylcycloheptatriene derivatives.....</i>	317
c.	<i>Tandem hydroarylation/Friedel-Crafts reaction</i>	324
d.	<i>Cyclization of molecule B1f with [Ga(PhF)₂][Al(pftb)₄].....</i>	328
IV.	EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 3	332
5.	PROCEDURE FOR THE OPTIMIZATION OF THE FORMATION OF BROMOALLENES	332
6.	SYNTHESIS OF BROMOALLENES	332
a.	<i>Starting materials</i>	332
b.	<i>Procedure and analytical data for the synthesis bromoallenes C1 and C4</i>	336
c.	<i>Procedure and analytical data of bromoenone C2a (scheme 142)</i>	342
d.	<i>Procedures and analytical data of iodinated compounds C5a and C6a.....</i>	343
7.	REACTIONS WITH BROMOALLENES AS STARTING MATERIAL	344

c.	<i>Procedure for cross-coupling reactions and characterization data for coupling products C7a, C8a and C9a-f</i>	344
d.	<i>Procedure for the CH-propargylation reaction and characterization data for products C10, C11, C12 and C13e</i>	348
e.	<i>Procedure and analytical data of bromoallenes C10l and C10m</i>	357
V.	EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 4	359
1.	SYNTHESIS OF PRECATALYSTS A-F	359
a.	<i>Synthesis of diynes</i>	359
b.	<i>Synthesis of iron tricarbonyl complexes A, D and E</i>	360
c.	<i>Synthesis of iron acetonitriledicarbonyl complexes B and F</i>	361
2.	PROCEDURE FOR THE OPTIMIZATION OF N-ETHYLATION OF IMINES (TABLES 53-58)	362
3.	GENERAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA OF THE IMINES	362
4.	GENERAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA FOR THE ETHYLATED PRODUCT	380
5.	MECHANISTIC INVESTIGATION	395
a.	<i>Procedure for the GC monitoring of the N-ethylation of imine D1a with EtOH (Figure 7)</i>	395
b.	<i>Indirect evidence of acetaldehyde formation (scheme 239)</i>	395
c.	<i>Hydrogenation experiment (scheme 240)</i>	396
d.	<i>Deuteration experiment (scheme 241)</i>	396
6.	PROCEDURES FOR THE INTERMOLECULAR N-ETHYLATION OF IMINE	396

I. GENERAL INFORMATION

a. Chemicals and solvent

Unless otherwise stated, commercially available reagents were used as received without purification.

Solvents were dried by distillation under argon from the followings:

- tetrahydrofuran (THF) : sodium/benzophenone
- diethyl ether (Et₂O) : sodium/benzophenone
- toluene (tol) : sodium
- 1,2-dichloroethane (DCE) : calcium hydride
- dichloromethane (DCM) : calcium hydride
- *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) : calcium hydride
- Ethanol (EtOH) : magnesium

Wet toluene or wet DCE was prepared by shaking toluene with water in a separatory funnel followed by collection of the organic layer. The water content of wet and distilled solvents was routinely checked by Karl-Fischer titration with a Mettler Toledo C20 KF coulometer.

b. Analytical techniques and apparatus

i. TLC

TLC plates (Merck, silica gel 60 F₂₅₄) were visualized by exposure to UV ($\lambda = 254$ nm) and/or *p*-anisaldehyde staining with heat as revealing agent.

ii. GC

Gas-chromatography analysis was performed on a Shimadzu Instrument, equipped with in a ZB-1MS column. In Chapter 4, the used method was 70 °C, 5 min; 10 °C/min to 250 °C; then 250 °C for 5 min.

iii. Flash chromatography

Flash column chromatography was performed on CombiFlash System with prepacked column (40-63 μ m silica). Mixtures of ethyl acetate (EA) and cyclohexane (Cy) or pentane were commonly used. In Chapter 4, silica gel previously treated with 5% of triethylamine was used.

iv. NMR

NMR characterization data were collected at 296 K on a AM 250, AV 300, AV 360 operating at 250, 300, 360 for ¹H NMR. ¹H NMR chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CHCl₃: $\delta = 7.26$ ppm). ¹³C NMR spectra were recorded at 63, 75,

90 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CHCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm).

Data are represented as follows: chemical shift δ (ppm), multiplicity, coupling constant (J) in Hz and integration. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, dd = split doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet, br = broad.

^1H NMR and ^{13}C NMR peak assignments were established on the basis of COSY, DEPT and HSQC correlations.

v. *Mass spectroscopy*

High-resolution mass spectra were obtained by electrospray ionization (ESI) with a TOF instrument (MicrOTOFq Bruker or LCT Waters spectrometer) using ESI-TOF (electrospray ionization-time of flight) or by atmospheric pressure photoionization (APPI) with a Q-TOF (quadrupole time of flight) instrument. MS were recorded on DSQ Thermo Fisher instrument by electronic impact.

Deprotonated molecular ions ($\text{M} - \text{H}^-$), protonated molecular ions ($\text{M} + \text{H}^+$), or sodium adducts ($\text{M} + \text{Na}^+$) were used for empirical formula confirmation.

vi. *Infrared spectroscopy*

Infrared spectra were recorded on a FTIR spectrometer (Perkin-Elmer spectrum one, NaCl pellets or Bruker Vertex 70 ATR Pike Germanium) and are reported in cm^{-1} .

vii. *X-ray diffraction*

X-ray diffraction data was collected by using a Kappa X8 APPEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. The temperature of the crystal was maintained at the selected value (100 K) by means of a 700 series Cryostream cooling device within an accuracy of ± 1 K. The data were corrected for Lorentz polarization and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined against F^2 by fullmatrix least-squares techniques using SHELXL-97 with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.¹

¹ H. D. Flack *Acta Cryst.* **1983**, A39, 876.

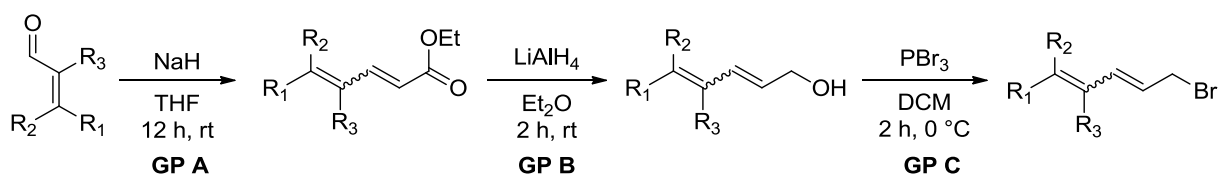
II. EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 1

1. Procedure for the optimization of the formation of bicycclolactones (tables 1-5)

In air, **A1a** (50 mg, 0.22 mmol) and the catalyst (1-5 mol%), were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Then, (wet) solvent (0.15 M), TfOH or Brønsted acid (0-5 mol%) were introduced and the tube was sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at the indicated temperature during the indicated time. The reaction mixture was cooled to rt and quenched with a sat. solution of NaHCO₃ (5 mL). The organic layer was extracted with Et₂O, washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to afford the crude product. Purification by FC (12 g of silica, Cy/EA : 90/10) affords the corresponding product.

2. Starting materials

a. Synthesis of allylic brominated compounds



General procedure (A) for the synthesis of esters derivatives

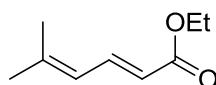
In a two-neck round bottom flask, under argon, was introduced NaH (1.2 equiv, 60% in mineral oil) and anhydrous THF (1 M). Triethyl phosphonoacetate (1.1 equiv) was then dropwise added with a syringe, at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C during 30 min. Then, the aldehyde (1.0 equiv) was added dropwise, with a syringe at 0 °C, and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with EA and the combined organics were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by FC (Cy/EA: 80/20) to afford the pure α,β-unsaturated esters.

General procedure (B) for the synthesis of allylic alcohols derivatives

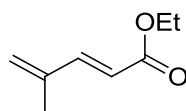
To a stirred solution of the α,β-unsaturated ester (1.0 equiv) in anhydrous DCM (0.2 M) at −78 °C under argon was added DIBAL-H (1.0-1.2 M in hexane, 2.2 equiv) dropwise. The reaction was stirred for 1.5 h at −78 °C, quenched with 10% aq. NaOH (equal volume) and diluted with Et₂O. The resultant mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min. The mixture was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the pure allylic alcohols.

General procedure (C) for the synthesis of allylic bromides derivatives

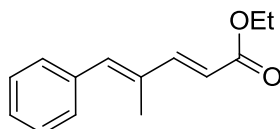
To a stirred solution of the allylic alcohol (1.0 equiv) in anhydrous Et₂O or DCM (0.33 M) at 0 °C, under argon, was added PBr₃ (0.4 equiv). The reaction was stirred until complete by TLC analysis (typically 1-2 h), and poured into sat. aq. NaHCO₃ solution (equal volume). The layers were separated and the aqueous layer extracted with Et₂O (2 × equal volume). The combined organics were washed with brine (equal volume), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the pure allylic bromides. The bromide was used directly in the next step without any purification.

i. Analytical data of ester compounds**(2E)-Ethyl-5-methylhexa-2,4-dienoate**

Following the general procedure A, the ester was obtained from 3-methyl-2-butenal (3.0 g, 36.0 mmol) as a colorless oil (4.8 g, 31.3 mmol, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (dd, *J* = 15.2, 11.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.²

(2E)-Ethyl-4-methylpenta-2,4-dienoate

Following the general procedure A, the ester was obtained from methacrolein (5.0 ml, 60.4 mmol) as a colorless oil (3.6 g, 25.7 mmol, 43%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.³

(2E,4E)-Ethyl 4-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoate

Following the general procedure A, the ester was obtained from (2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-enal (3.0 g, 20.5 mmol) as a colorless oil (2.5 g, 11.6 mmol, 56%). ¹H NMR (360 MHz,

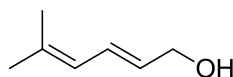
² B. DeBoef, W R. Counts, S. R. Gilbertson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 799.

³ I. T. Crouch, T. Dreier, D. E. Frantz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6128.

CDCl₃: δ 7.52 (d, J = 15.7, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.⁴

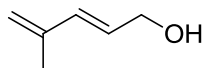
ii. Analytical data of allylic alcohols

(2E)-5-Methylhexa-2,4-dien-1-ol



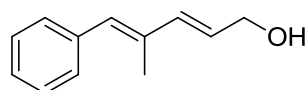
Following the general procedure B, the alcohol was obtained from (2E)-ethyl-5-methylhexa-2,4-dienoate (4.8 g, 31.1 mmol) as a colorless oil (3.4 g, 30.2 mmol, 39%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 6.45 (ddt, J = 15.1, 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (dt, J = 15.1, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.46 (br s, 1H). Spectral properties were consistent with those previously reported.²

(2E)-4-Methylpenta-2,4-dien-1-ol



Following the general procedure B, the alcohol was obtained from (2E)-ethyl-4-methylpenta-2,4-dienoate (4.6 g, 32.8 mmol) as a colorless oil (2.5 g, 25.5 mmol, 78%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 6.34 (dt, J = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.27 (br s, 1H). Spectral properties were consistent with those previously reported.⁵

(2E,4E)-4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dien-1-ol



Following the general procedure B, the alcohol was obtained from (2E,4E)-ethyl 4-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoate (1.7g, 7.9 mmol) as an orange oil (1.7 g, 9.5 mmol, 82%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 7.39-7.21 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 5.96 (dt, J = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.⁶

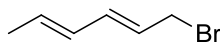
⁴ I. Fleming, M. Rowley, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3181.

⁵ J. Ishihara, S. Nakadachi, Y. Watanabe, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2037.

⁶ J. Wu, L. Sun, W. -M. Dai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8360.

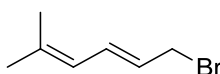
iii. Analytical data of allylic brominated compounds

(2E,4E)-1-Bromohexa-2,4-diene



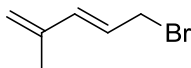
Following the general procedure C, the bromide was obtained from commercially available (2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-ol (5.0 g, 51.0 mmol) as a brown oil (7.3 g, 45.3 mmol, 89%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 6.31-6.17 (m, 1H), 6.05 (ddd, J = 15.1, 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.83-5.69 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.⁷

(2E)-1-Bromo-5-methylhexa-2,4-diene



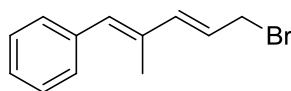
Following the general procedure C, the bromide was obtained from (2E)-5-methylhexa-2,4-dien-1-ol (1.3 g, 10.3 mmol) as a yellow oil (1.5 g, 7.9 mmol, 77%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 6.56-6.14 (m, 1H), 5.88-5.67 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

(2E)-5-Bromo-2-methylpenta-1,3-diene



Following the general procedure C, the bromide was obtained from (2E)-4-methylpenta-2,4-dien-1-ol (2.5 g, 25.5 mmol) as a bright oil (2.0 g, 12.4 mmol, 49%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.37 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 5.84 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H).

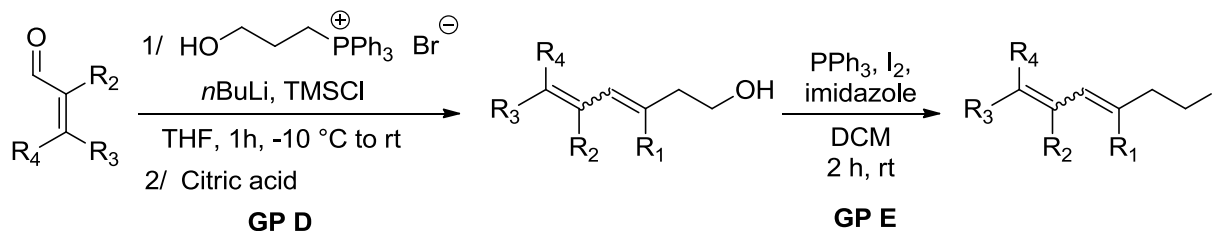
((1E,3E)-5-Bromo-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)benzene



Following the general procedure C, the bromide was obtained from (2E,4E)-4-methyl-5-phenylpenta-2,4-dien-1-ol (1.65 g, 9.5 mmol) as an orange oil (1.8 g, 7.5 mmol, 79%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.41-7.23 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 15.4, 1.5 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 15.4, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).

⁷ E. J. Xu, E. Caro-Diaz, L. Trzoss, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5072.

b. Synthesis of homoallylic iodinated compounds

**Formation of (3-hydroxypropyl)triphenylphosphonium**

To a solution of triphenylphosphine (37.7 g, 1.0 equiv) in toluene (40 mL) was added 3-bromopropanol (20 g, 1.0 equiv). The mixture was stirred at reflux until a white solid was formed. The solid was filtrated, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford the product as a white powder (45 g, 78%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.65 (m, 15H), 4.13 (br s, 1H), 3.86-3.71 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H). Spectral properties were consistent with those previously reported.⁸

General procedure (D) for the synthesis of alcool derivatives

To a solution of (3-hydroxypropyl)triphenylphosphonium (1.0 equiv) in THF (0.34 M) at -10 °C was added *n*BuLi (2.0 equiv). After 1 h at -10 °C, TMSCl (1.0 equiv) was added and the solution was stirred at -10 °C for 30 min. The solution was then cooled to -78 °C, 3-methyl-2-butenal (1.0 equiv) was added slowly and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of citric acid solution (until decoloration of the solution) followed by extraction with Et₂O (3 × equal volume). The combined organic layers were washed with brine (equal volume) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by FC (pentane/Et₂O: 80/20) to afford a colorless oil.

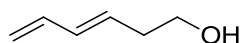
General procedure (E) for the synthesis of iodide derivatives

To a stirring solution of dry DCM (0.2 M) at room temperature is added in the following order: triphenyl phosphine (1.3 equiv), imidazole (1.3 equiv) and disublimated iodine (1.3 equiv) forming a dark orange solution. The alcohol (1.0 equiv) from the previous step is added and the solution immediately turns bright yellow. After 2 h the reaction is complete. 150 ml of glacial pentane was added to the solution. After 30 min, triphenylphosphine oxide was filtrated over a pad of silica gel and elution with 150 ml of pentane affords a bright pink solution. The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to gives the iodide derivative as an orange oil. The iodide was used directly in the next step without purification.

⁸ M. Couturier, Y. L. Dory, F. Rouillard, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1529.

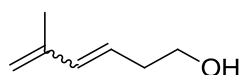
General procedure (F) for synthesis of 1,3-dienyl β -ketoester derivatives

An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar and closed with a septum was evacuated and placed under Ar (balloon). THF (0.25 M) and DIPEA (2.4 equiv) were added and the mixture was cooled at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min. *n*BuLi (2.2 equiv, 2.5 M in hexane) was added by syringe and the resulting solution was stirred for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, the β -ketoester (1.0 equiv) was added and the resulting solution was stirred for 15 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the alkylating diene (1.5 equiv) was added and the reaction was allowed to warm to rt and stirred 14–18 h. Then, the reaction was poured into sat. aq. NH_4Cl solution (equal volume) and this solution was extracted with Et_2O ($3 \times$ equal volume). The combined organic layers were washed with brine (equal volume), dried over MgSO_4 , and evaporated. Purification by FC (Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the desired compound.

i. Analytical data of homoallylic alcohols**(*E*)-Hexa-3,5-dien-1-ol**

A flame-dried 250 mL round bottom flask was charged with LiAlH_4 (2.4 g, 63.1 mmol, 1.36 equiv), suspended in Et_2O (36 mL), and cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of (*E*)-3,5-diene-ethyl ester⁹ (6.5 g, 46.4 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (12 mL) was slowly cannulated into the LiAlH_4 suspension, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring at room temperature for 3 h, the reaction was re-cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, diluted with Et_2O , and slowly quenched with water (2.4 mL), then aq. NaOH solution (15%, 2.4 mL) and finally $3 \times 2.4\text{ mL}$ of water. This biphasic mixture was stirred vigorously for 30 min and dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude (*E*)-hexa-3,5-dien-1-ol (4.3 g, 43.8 mmol, 88%) was taken on to the next step without purification.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6.32 (dt, $J = 16.8, 10.1\text{ Hz}$, 1H), 6.14 (ddd, $J = 15.0, 10.1, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (dt, $J = 15.0, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J = 16.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.1, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.35 (tdd, $J = 7.3, 6.5, 1.4\text{ Hz}$, 2H), 1.80 (br s, 1H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

5-Methylhexa-3,5-dien-1-ol

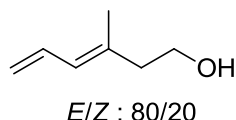
E/Z : 50/50

Following the general procedure D, 5-methylhexa-3,5-dien-1-ol was obtained from methacrylaldehyde (3.0 mL, 36.3 mmol) as a yellow oil (1.5 g, 12.9 mmol, 36%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers, *E/Z* = 50/50):** δ 6.24 (dt, $J = 15.7, 1.4\text{ Hz}$, 1H, *E*),

⁹ E. Stang, C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14892.

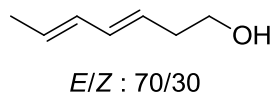
6.00 (dt, $J = 11.7, 1.8$ Hz, 1H, Z), 5.63 (dt, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H, E), 5.41 (dt, $J = 11.7, 7.5$ Hz, 1H, Z), 4.98-4.86 (m, 4H, E/Z), 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H, E/Z), 2.55 (ddt, $J = 7.5, 6.5, 1.8$ Hz, 2H, Z), 2.38 (ddt, $J = 7.2, 6.5, 1.4$ Hz, 2H, E), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

(E)-3-Methylhexa-3,5-dien-1-ol



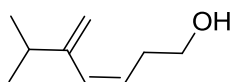
In a 100 mL round bottom flask, (*E*)-*tert*-butyldimethyl((3-methylhexa-3,5-dien-1-yl)oxy)silane¹⁰ (2.1 g, 9.3 mmol, 1.0 equiv) was introduced and diluted in THF (26 mL). Then, TBAF (10.2 mL, 1 M, 10.2 mmol, 1.1 equiv) was slowly added and the mixture was stirred at room temperature during 1 h. The mixture was quenched with a sat. aq. NH_4Cl solution. The organic layers was extracted with Et_2O (2×20 mL), washed with brine, dried with MgSO_4 and concentrated over reduced pressure to afford the desired alcohol as a yellow oil (650 mg, 5.8 mmol, 62%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 6.59 (dd, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H), 5.94 (dq, $J = 11.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 16.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹⁰

(3E,5E)-Hepta-3,5-dien-1-ol



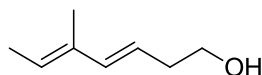
Following the general procedure D, (3E,5E)-hepta-3,5-dien-1-ol was obtained from (*E*)-but-2-enal (3.0 mL, 36.4 mmol) as a yellow oil (2.9 g, 25.9 mmol, 71%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 6.33 (ddt, $J = 15.1, 11.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 11.0, 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.72 (dq, $J = 15.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J = 10.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.44 (ddt, $J = 7.7, 6.5, 1.5$ Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.77 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 131.7 (CH), 130.6 (CH), 126.6 (CH), 124.5 (CH), 62.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 18.3 (CH_3). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

¹⁰ C.-C. Li, C.-H. Wang, B. Liang, X.-H. Zhang, L.-J. Deng, S. Liang, J.-H. Chen, Y.-D. Wu, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6892.

(Z)-6-Methyl-5-methylenehept-3-en-1-ol

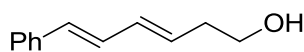
Z/E : 70/30

Following the general procedure D, (Z)-6-methyl-5-methylenehept-3-en-1-ol was obtained from 3-methyl-2-methylenebutanal (5.0 g, 51.0 mmol) as a yellow oil (4.0 g, 28.5 mmol, 67%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 5.99 (dt, J = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 5.54 (dt, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (ddt, J = 7.3, 6.8, 1.6 Hz, 2H), 2.31 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 151.2 (C), 132.1 (CH), 128.0 (CH), 110.8 (CH₂), 62.9 (CH₂), 34.7 (CH₂), 32.2 (CH), 21.6 (2 CH₃).

(3E,5E)-5-Methylhepta-3,5-dien-1-ol

E/Z : 70/30

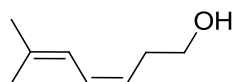
Following the general procedure D, (3E,5E)-5-methylhepta-3,5-dien-1-ol was obtained from tiglic aldehyde (3.0 ml, 31.1 mmol) as a yellow oil (2.6 g, 20.6 mmol, 66%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.15 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (ddt, J = 7.3, 6.4, 1.5 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 137.9 (CH), 134.1 (C), 125.8 (CH), 122.2 (CH), 62.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 13.7 (CH₃), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₈H₁₅O (M + H)⁺ 226.10, found 226.0671.

(3E,5E)-6-Phenylhexa-3,5-dien-1-ol

E/Z : 70/30

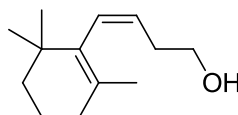
Following the general procedure D, (3E,5E)-6-phenylhexa-3,5-dien-1-ol was obtained from *trans*-cinnamaldehyde (2.0 ml, 15.9 mmol) as a yellow oil (1.7 g, 9.5 mmol, 60%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 7.49-7.23 (m, 5H), 7.11 (dd, J = 15.5, 11.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 12.0, 10.7 Hz, 1H), 5.57 (dt, J = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (ddt, J = 7.8, 6.5, 1.5 Hz, 2H), 2.10 (brs, 1H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹¹

¹¹ W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 841.

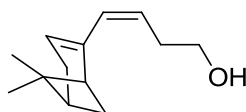
(Z)-6-Methylhepta-3,5-dien-1-ol

Z/E : 70/30

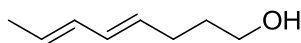
Following the general procedure D, (Z)-6-methylhepta-3,5-dien-1-ol was obtained from 3-methylbut-2-enal (2.5 ml, 26.2 mmol) as a yellow oil (1.8 g, 14.3 mmol, 55%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.32 (td, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (dq, J = 11.6, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 7.7, 6.8 Hz, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.76 (d, J = 12.6, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 136.4 (C), 127.7 (CH), 124.4 (CH), 120.1 (CH), 62.4 (CH₂), 31.1 (CH₂), 26.4 (CH₃), 18.2 (CH₃).

(Z)-4-(2,6,6-Trimethylcyclohex-1-en-1-yl)but-3-en-1-ol

Following the general procedure D, (Z)-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)but-3-en-1-ol was obtained from 2,6,6-trimethylcyclohex-1-ene-1-carbaldehyde (3.2 ml, 19.7 mmol) as a yellow oil (1.6 g, 8.2 mmol, 42%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 5.98 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (qd, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).

(Z)-4-(6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-en-1-ol

Following the general procedure D, (Z)-4-(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-en-1-ol was obtained from (–)-myrtenal (3.0 ml, 19.6 mmol) as a yellow oil (1.6 g, 8.3 mmol, 42%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 5.87 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 5.52 (ddt, J = 3.5, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (qd, J = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 2.44-2.31 (m, 3H), 2.26 (td, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H).

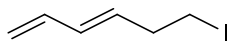
(4E,6E)-Octa-4,6-dien-1-ol

E/Z : 80/20

To a suspension of (2-butenyl)triphenylphosphonium chloride (10.0 g, 28.4 mmol) in dry Et₂O (70 mL) was added *n*BuLi (28.4 mmol, 11.4 mL, 2.5 M in hexane) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 15 min, a solution of oxolan-2-ol¹² in dry Et₂O (5 mL) was added over a period of 5 min. Then after stirring for another 30 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution (25 mL) and then partitioned between Et₂O and, sequentially, water and brine. The combined organic extract was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was chromatographed to yield (4*E*,6*E*)-octa-4,6-dien-1-ol (1.6 g, 12.7 mmol, 45%) as a colorless oil. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.07-5.93 (m, 2H), 5.65-5.50 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (ddt, *J* = 7.4, 6.7, 1.4 Hz, 2H), 2.01-1.62 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

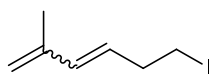
ii. Analytical data of homoallylic iodinated compounds

(*E*)-6-Iodohepta-1,3-diene



Following the general procedure E, the iodide was obtained from (*E*)-hepta-3,5-dien-1-ol (2.0 g, 20.4 mmol) as an orange oil (4.3 g, 20.7 mmol, quant.). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 6.32 (dt, *J* = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (ddd, *J* = 15.3, 10.1, 1.4 Hz, 1H), 5.63 (dt, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (tdd, *J* = 7.3, 6.7, 1.4 Hz, 2H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

6-Iodo-2-methylhepta-1,3-diene

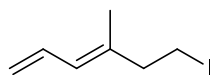


E/Z : 50/50

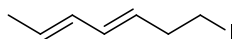
Following the general procedure E, the iodide was obtained from 5-methylhepta-3,5-dien-1-ol (1.45 g, 12.9 mmol) as an orange oil (2.0 g, 9.0 mmol, 70%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of isomers, *E/Z* = 50/50):** δ 6.21 (dt, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H, *E*), 5.98 (dt, *J* = 11.7, 1.5 Hz, 1H, *Z*), 5.58 (dt, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1H, *E*), 5.34 (dt, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H, *Z*), 5.01-4.82 (m, 4H, *E/Z*), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, *E/Z*), 2.85 (ddt, *J* = 7.2, 7.0, 1.5 Hz, 2H, *Z*), 2.67 (ddt, *J* = 7.2, 7.0, 1.4 Hz, 2H, *E*), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

¹² C. A. Elias, A. P. Mihou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4861.

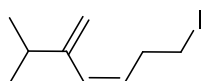
¹³ D. F. Taber, P. Guo, N. J. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11179.

(E)-6-Iodo-4-methylhexa-1,3-diene*E/Z* : 80/20

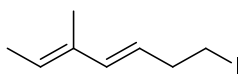
Following the general procedure E, the iodide was obtained from (*E*)-3-methylhexa-3,5-dien-1-ol (600 mg, 5.4 mmol) as an orange oil (1.0 g, 17.8 mmol, 70%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.52 (dt, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 5.87 (dq, *J* = 11.3, 1.42 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

(2E,4E)-7-Iodohepta-2,4-diene*E/Z* : 70/30

Following the general procedure E, the iodide was obtained from (3*E*,5*E*)-hepta-3,5-dien-1-ol (2.9 g, 25.9 mmol) as an orange oil (5.4 g, 24.3 mmol, 94%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.26 (ddt, *J* = 15.0, 11.1, 1.7 Hz, 1H), 6.07 (ddd, *J* = 11.1, 10.7, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (dq, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (ddt, *J* = 7.4, 6.7, 1.4 Hz, 2H), 1.77 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

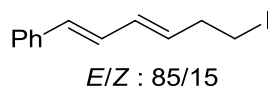
(Z)-1-Iodo-6-methyl-5-methylenehept-3-ene*Z/E* : 70/30

Following the general procedure E, the iodide was obtained from (*Z*)-6-methyl-5-methylenehept-3-en-1-ol (2.0 g, 14.3 mmol) as an orange oil (2.9 g, 11.8 mmol, 83%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 5.98 (dt, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 5.47 (dt, *J* = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (ddt, *J* = 7.5, 7.4, 1.9 Hz, 2H), 2.31 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

(2E,4E)-7-Iodo-3-methylhepta-2,4-diene*E/Z* : 80/20

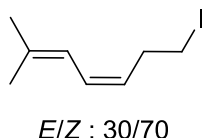
Following the general procedure E, the iodide was obtained from (3*E*,5*E*)-5-methylhepta-3,5-dien-1-ol (2.6 g, 20.6 mmol) as an orange oil (4.0 g, 17.8 mmol, 70%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.13 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (ddt, J = 7.4, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 1.78-1.64 (m, 6H).

((1*E*,3*E*)-6-Iodohexa-1,3-dien-1-yl)benzene



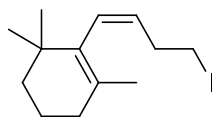
Following the general procedure E, the iodide was obtained from (3*E*,5*E*)-6-phenylhexa-3,5-dien-1-ol (1.6 g, 9.2 mmol) as an orange oil (2.2 g, 7.7 mmol, 84%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 7.45-7.16 (m, 5H), 6.78 (dd, J = 15.7, 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 15.2, 10.4 Hz, 1H), 5.76 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (ddt, J = 7.5, 6.5, 1.5 Hz, 2H).

(*Z*)-7-Iodo-2-methylhepta-2,4-diene



Following the general procedure E, the iodide was obtained from (*Z*)-6-methylhepta-3,5-dien-1-ol (1.8 g, 14.3 mmol) as an orange oil (3.3 g, 13.4 mmol, 97%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.04 (dt, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (dq, J = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dt, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (dt, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 11.5, 6H).

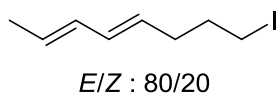
(*Z*)-2-(4-iodobut-1-en-1-yl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-ene



Following the general procedure E, the iodide was obtained from (*Z*)-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)but-3-en-1-ol (1.6 g, 8.2 mmol) as an orange oil (2.0 g, 6.5 mmol, 79%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 5.96 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 1H), 5.47 (dt, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (qd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 1.96 (td, J = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).

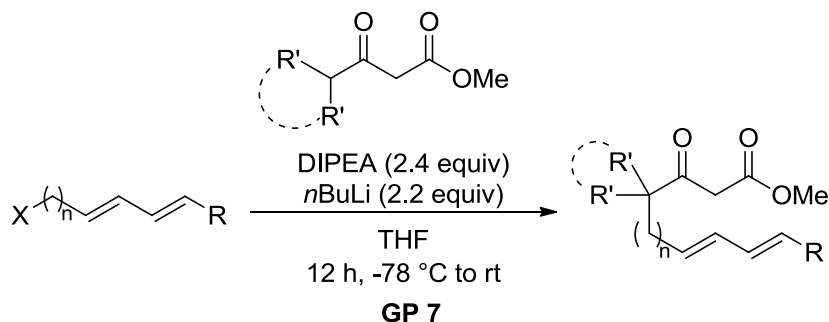
2-((Z)-4-Iodobut-1-en-1-yl)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene

Following the general procedure E, the iodide was obtained from (Z)-4-(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-en-1-ol (1.6 g, 8.3 mmol) as an orange oil (2.1 g, 6.9 mmol, 83%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 5.85 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (ddt, J = 3.7, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 5.23 (dt, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (qd, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.22 (td, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H).

(2E,4E)-8-Iodoocta-2,4-diene

Following the general procedure E, the iodide was obtained from (4E,6E)-octa-4,6-dien-1-ol (1.6 g, 12.7 mmol) as an orange oil (3.3 g, 14.0 mmol, quant.). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 6.11-5.94 (m, 2H), 5.72-5.37 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (ddt, J = 7.4, 6.7, 1.4 Hz, 2H), 1.95-1.65 (m, 2H), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H). Spectral properties were consistent with those previously reported.¹³

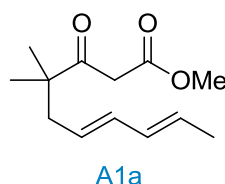
c. General procedure and analytical data of allylic and homoallylic β -ketoesters

**General procedure (F) for synthesis of 1,3-dienyl β -ketoester derivatives**

An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar and closed with a septum was evacuated and placed under Ar (balloon). THF (0.25 M) and DIPEA (2.4 equiv) were added (by syringes) and the mixture was cooled at -78 °C for 15 min. *n*BuLi (2.2 equiv, 2.5 M in hexane) was added by syringe and the resulting solution was stirred for 15 min at -78 °C and allowed to warm to 0 °C. After 15 min at 0 °C, the β -ketoester (1.0 equiv) was added by syringe and the resulting solution was stirred for 15 min at 0 °C. The brominated allylic diene or the iodinated homoallylic diene (1.5 equiv) was added by syringe. The reaction was

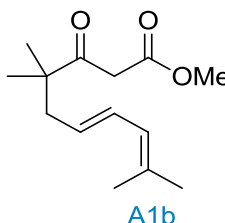
allowed to warm to rt and stirred 14-18 h. Then, the reaction was poured into a sat. aq. NH_4Cl solution (equal volume) and this solution was extracted with Et_2O ($3 \times$ equal volume). The combined organic layers were washed with brine (equal volume), dried over MgSO_4 , and evaporated. Purification by FC (80 g of silica, Cy/EA, 100/0 to 95/5) afforded the desired compound.

Methyl (6E,8E)-4,4-dimethyl-3-oxodeca-6,8-dienoate A1a

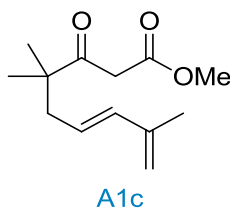


Following the general procedure F, compound **A1a** was obtained from (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-diene (5.3 g, 32.9 mmol) and methyl isobutyrylacetate (3.6 mL, 25.3 mmol) as a yellow oil (4 g, 17.8 mmol, 70%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.07-5.89 (m, 2H), 5.69-5.28 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.12 (s, 6H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 207.5 (C), 168.2 (C), 134.1 (CH), 131.2 (CH), 128.5 (CH), 125.6 (CH), 52.3 (CH_3), 48.6 (C), 44.4 (CH_2), 42.5 (CH_2), 23.9 (2 CH_3), 18.1 (CH_3). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3431, 2968, 1748, 1708, 1651, 1620, 1437, 1322, 1285, 1260, 1220, 1149. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 247.1305, found 247.1302.

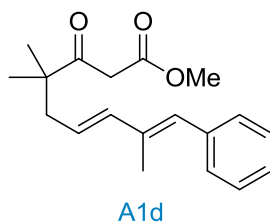
Methyl (6E)-4,4,9-trimethyl-3-oxodeca-6,8-dienoate A1b



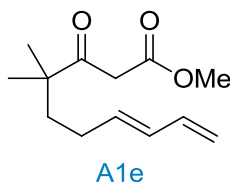
Following the general procedure F, compound **A1b** was obtained from (E)-1-bromo-5-methylhexa-2,4-diene (1.5 g, 8.6 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.0 mL, 7.1 mmol) as a yellow oil (340 mg, 1.4 mmol, 20%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.35-6.15 (m, 1H), 5.84-5.71 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H), 1.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ 207.5 (C), 168.2 (C), 134.5 (C), 130.6 (CH), 134.5 (CH), 124.8 (CH), 52.4 (CH_3), 48.7 (C), 44.6 (CH_2), 42.9 (CH_2), 26.0 (CH_3), 24.0 (2 CH_3), 18.2 (CH_3). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3438, 2969, 2929, 1750, 1707, 1649, 1437, 1402, 1385, 1365, 1323, 1273, 1223, 1154. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 261.1461, found 261.1448.

Methyl (6E)-4,4,8-trimethyl-3-oxonona-6,8-dienoate A1c

Following the general procedure F, compound **A1c** was obtained from (*E*)-5-bromo-2-methylpenta-1,3-diene (2.0 g, 12.4 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.4 ml, 9.5 mmol) as an orange oil (770 mg, 3.4 mmol, 36%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.18-6.09 (m, 1H), 5.44-5.55 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.31 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.15 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 207.3 (C), 168.0 (C), 141.6 (C), 136.5 (CH), 124.7 (CH), 115.6 (CH₂), 52.3 (CH₃), 48.6 (C), 44.3 (CH₂), 42.6 (CH₂), 23.8 (2 CH₃), 18.6 (CH₃). FT-IR (film): ν 2971, 1750, 1708, 1649, 1619, 1437, 1319, 1271, 1222. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 247.1305, found 247.1296.

Methyl (6E,8E)-4,4,8-trimethyl-3-oxo-9-phenylnona-6,8-dienoate A1d

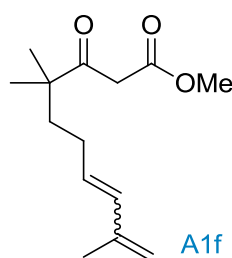
Following the general procedure F, compound **A1d** was obtained from ((1*E*,3*E*)-5-bromo-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)benzene (0.67 g, 2.8 mmol) and methyl isobutyrylacetate (0.27 ml, 1.9 mmol) as an orange oil (150 mg, 0.5 mmol, 27%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.19 (m, 5H), 6.45 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 15.4, 5.3 Hz, 1H), 5.65 (dt, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 207.5 (C), 168.2 (C), 139.0 (CH), 137.9 (C), 135.5 (C), 130.6 (CH), 129.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.6 (CH), 124.2 (CH), 52.4 (CH₃), 48.8 (C), 44.5 (CH₂), 43.0 (CH₂), 24.0 (2 CH₃), 14.1 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 323.1618, found 323.1616.

Methyl (7E)-4,4-dimethyl-3-oxodeca-7,9-dienoate A1e

Following the general procedure F, compound **A1e** was obtained from (*E*)-6-iodohexa-1,3-diene (2.1 g, 10.1 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.5 g, 10.1 mmol) as a yellow oil

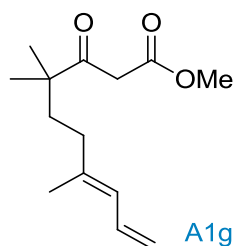
(315 mg, 1.4 mmol, 14%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 6.32-6.17 (m, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 5.66- 5.55 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, ketone and enol forms):** δ 207.5 (C), 184.6 (C), 168.2 (C), 137.3 (CH), 134.1 (CH), 131.0 (CH), 115.4 (CH₂), 87.0 (C), 52.3 (CH₃), 48.1 (2 C), 44.4 (2 CH₂), 39.1 (CH₂), 27.9 (2 CH₂), 24.0 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3433, 2971, 1751, 1707, 1650, 1618, 1437, 1310, 1273, 1218, 1150. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 247.1310, found 247.1295.

Methyl (7Z/E)-4,4,9-trimethyl-3-oxodeca-7,9-dienoate A1f



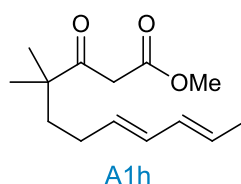
Following the general procedure F, compound **A1f** was obtained from 6-iodo-2-methylhexa-1,3-diene (mixture of isomers, *E/Z* = 50/50) and methyl isobutyrylacetate as a bright yellow oil (84%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of isomers, *E/Z* = 50/50, keto and enol forms):** δ 12.27 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 6.12 (dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz, 1H), 5.82 (dq, *J* = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.15 (s, 6H), 1.14 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, mixture of isomers, *E/Z* = 50/50, keto and enol forms):** δ 207.5 (C), 207.4 (C), 184.6 (C), 168.1 (C), 141.8 (C), 141.5 (C), 133.3 (CH), 132.8 (CH), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 115.4 (CH₂), 115.1 (CH₂), 114.7 (CH₂), 114.3 (CH₂), 86.8 (C), 52.2 (CH₃), 51.1 (CH₃), 48.1 (C), 48.0 (C), 44.0 (CH₂), 40.6 (CH₂), 39.9 (CH₂), 39.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 25.4 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 23.8 (CH₂), 23.2 (CH₃), 18.5 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3446, 1750, 1707, 1648, 1438, 1304, 1268, 1219, 1155. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₄H₂₂O₃Na (M + Na)⁺ 261.1461, found 261.1452.

Methyl (7Z)-4,4,7-trimethyl-3-oxodeca-7,9-dienoate A1g



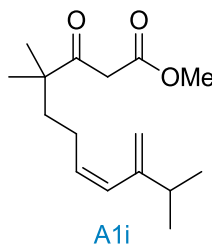
Following the general procedure F, compound **A1g** was obtained from (3*E*)-6-iodo-4-methylhexa-1,3-diene (1.0 g, 4.5 mmol) and methyl isobutyrylacetate (0.58 mL, 4.1 mmol) as a bright yellow oil (250 mg, 1.0 mmol, 26%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, keto and enol forms):** δ 6.61-6.46 (m, 1H), 5.82 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.12-4.96 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, keto and enol forms):** δ 207.4 (C), 184.6 (C), 173.5 (C), 168.1 (C), 138.8 (2 C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 115.1 (CH₂), 114.7 (CH₂), 52.2 (CH₃), 51.1 (CH₃), 48.1 (2 C), 44.4 (2 CH₂), 38.1 (2 CH₂), 34.7 (2 CH₂), 25.5 (2 CH₃), 24.0 (2 CH₃) 16.7 (2 CH₃). **MS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₄H₂₆NO₃ (M + NH₄)⁺ 256.2, found 256.2.

Methyl (7*E*,9*E*)-4,4-dimethyl-3-oxoundeca-7,9-dienoate A1h



Following the general procedure F, compound **A1h** was obtained from (2*E*,4*E*)-7-iodohepta-2,4-diene (3.0 g, 13.5 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.3 mL, 9.0 mmol) as a yellow oil (1.4 g, 5.9 mmol, 65%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, mixture of isomers, *E/Z* = 70/30, keto and enol forms):** δ 6.34-6.18 (m, 1H), 6.14-6.05 (m, 1H), 5.76-5.58 (m, 1H), 5.30-5.12 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.12-1.87 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of isomers, *E/Z* = 70/30, keto and enol forms):** δ 207.7 (C), 184.8 (C), 173.6 (C), 168.3 (C), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 87.0 (C), 52.4 (CH₃), 51.3 (CH₃), 48.3 (C), 48.2 (C), 44.2 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.5 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 25.6 (2 CH₃), 24.1 (2 CH₃), 23.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 18.4 (CH₃), 18.1 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3407, 1750, 1702, 1646, 1625, 1438, 1276, 1219, 1148. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₄H₂₂O₃Na (M + Na)⁺ 261.1461, found 261.1467.

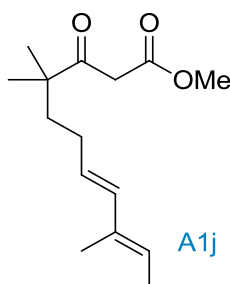
Methyl (7*E*)-4,4,10-trimethyl-9-methylidene-3-oxoundec-7-enoate A1i



Following the general procedure F, compound **A1i** was obtained from (3*E*)-1-iodo-6-methyl-5-methylidenehept-3-ene (3.0 g, 12.0 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.3 mL, 9.2 mmol) as a yellow oil (1.2 g, 4.4 mmol, 48%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 5.83 (dt, J = 11.5,

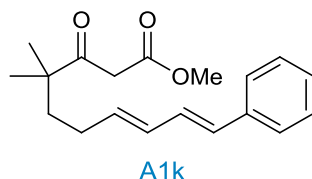
1.7 Hz, 1H), 5.45 (dt, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.14 (s, 6H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 207.6 (C), 168.2 (C), 151.3 (C), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 110.4 (CH_2), 52.3 (CH_3), 48.3 (C), 44.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 34.7 (CH), 24.0 (2 CH_3), 23.9 (CH_2), 21.6 (2 CH_3). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3432, 1750, 1658, 1645, 1625, 1458, 1440, 1256, 1218. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 289.1774, found 289.1776.

Methyl (7E,9E)-4,4,9-trimethyl-3-oxoundeca-7,9-dienoate **A1j**



Following the general procedure F, compound **A1j** was obtained from (2E,4E)-7-iodo-3-methylhepta-2,4-diene (3.0 g, 12.7 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.2 mL, 8.5 mmol) as a bright oil (1.5 g, 5.9 mmol, 70%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , keto and enol forms): δ 6.07-6.01 (m, 1H), 5.49-5.43 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 8H), 1.12 (s, 6H). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 , keto and enol forms): δ 207.6 (C), 184.9 (C), 168.2 (C), 135.4 (2 CH), 134.9 (2 C), 126.0 (2 CH), 125.1 (2 CH), 86.9 (C), 52.3 (CH_3), 51.2 (CH_3), 48.2 (2 C), 44.1 (2 CH_2), 39.8 (2 CH_2), 28.2 (2 CH_2), 24.1 (4 CH_3), 13.7 (2 CH_3), 12.1 (2 CH_3). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3435, 2970, 1751, 1707, 1651, 1622, 1437, 1323, 1274, 1217, 1154. MS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 270.2, found 270.3.

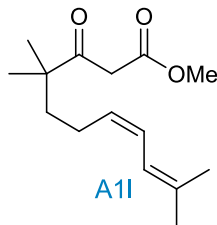
Methyl (7E,9E)-4,4-dimethyl-3-oxo-10-phenyldeca-7,9-dienoate **A1k**



Following the general procedure F, compound **A1k** was obtained from [(1E,3E)-6-iodohexa-1,3-dien-1-yl]benzene (2.0 g, 7.1 mmol) and methyl isobutyrylacetate (0.67 mL, 4.7 mmol) as a colorless oil (530 mg, 1.8 mmol, 38%). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.16 (m, 5H), 6.73 (dd, $J = 15.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 15.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.76 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.18 (s, 6H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 207.6 (C=O), 168.3 (COOMe), 137.6 (C), 134.5 (CH), 131.2 (CH), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (2 CH), 127.4 (CH), 126.3 (2 CH), 52.4 (CH_3), 48.2 (C), 44.2 (CH_2), 39.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 24.2 (2 CH_3). FT-IR (neat, cm^{-1}):

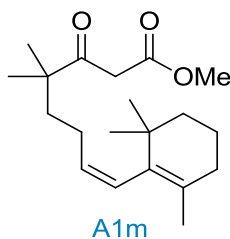
3433, 1747, 1705, 1652, 1405, 1324, 1251, 1158. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₉H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 326.1618, found 323.1612.

Methyl (7E)-4,4,10-trimethyl-3-oxoundeca-7,9-dienoate A1l

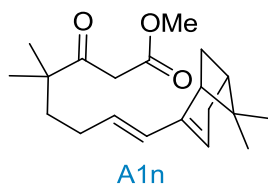


Following the general procedure F, compound **A1l** was obtained from (4Z)-7-iodo-2-methylhepta-2,4-diene (3.0 g, 12.7 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.2 ml, 8.5 mmol) as a yellow oil (1.4 g, 5.4 mmol, 63%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 6.19-6.07 (m, 1H), 6.05-5.93 (m, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 207.7 (C=O), 168.3 (COOMe), 136.0 (C), 128.1 (CH), 125.4 (CH), 120.1 (CH), 52.4 (CH₃), 48.3 (C), 44.2 (CH₂), 39.2 (CH₂), 26.4 (CH₃), 24.1 (2 CH₃), 22.9 (CH₂), 18.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹)**: 3407, 1751, 1701, 1646, 1623, 1439, 1328, 1276, 1220, 1148. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 275.1618, found 275.1616.

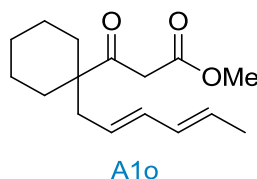
(Z)-methyl 4,4-dimethyl-3-oxo-8-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)oct-7-enoate A1m



Following the general procedure F, compound **A1m** was obtained from (Z)-2-(4-iodobut-1-en-1-yl)-1,3,3-trimethylcyclohex-1-ene (2.0 g, 6.6 mmol) and methyl isobutyrylacetate (0.8 g, 5.5 mmol) as a yellow oil (1.1 g, 3.4 mmol, 63%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 5.83 (ddd, J = 11.8, 2.4, 2.1 Hz, 1H), 5.40 (dt, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 1.95 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.93 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 207.8 (C=O), 168.3 (COOMe), 135.3 (C), 131.3 (CH), 128.2 (C), 128.0 (CH), 52.4 (CH₃), 48.2 (C), 44.1 (CH₂), 39.2 (2 CH₂), 34.3 (C), 32.0 (CH₃), 28.6 (CH₂), 24.0 (CH₂), 24.0 (CH₃), 21.3 (CH₂), 19.4 (2 CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₀H₃₂O₃Na (M + Na)⁺ 343.2244, found 343.2221.

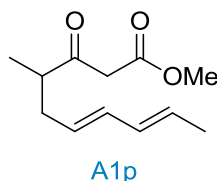
(E)-methyl 8-((1S,5R)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)-4,4-dimethyl-3-oxooct-7-enoate A1n

Following the general procedure F, compound **A1n** was obtained from 2-((Z)-4-iodobut-1-en-1-yl)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene (2.1 g, 6.9 mmol) and methyl isobutyrylacetate (0.9 ml, 6.3 mmol) as a yellow oil (1.2 g, 3.8 mmol, 60%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 5.71 (dd, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 5.43 (ddt, J = 3.5, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.23 (td, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.17-1.11 (m, 7H), 0.86 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 207.7 (C=O), 168.3 (COOMe), 145.1 (C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 122.5 (CH), 52.4 (CH₃), 48.3 (C), 46.5 (CH), 44.2 (CH₂), 40.6 (CH), 40.1 (CH₂), 37.9 (C), 32.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 26.5 (CH₃), 24.4 (CH₂), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 21.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₀H₃₀O₃Na (M + Na)⁺ 341.2087, found 341.2078.

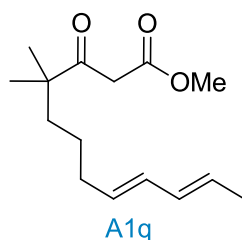
Methyl 3-{1-[(2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-yl]cyclohexyl}-3-oxopropanoate A1o

Following the general procedure F, compound **A1o** was obtained from (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-diene (2.2 g, 13.8 mmol) and methyl 3-cyclohexyl-3-oxopropanoate¹⁴ (1.7 g, 9.2 mmol) as a yellow oil (1.2 g, 4.5 mmol, 49%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.04-5.91 (m, 2H), 5.67- 5.62 (m, 1H), 5.45-5.27 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.64-1.26 (m, 8H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 207.0 (C=O), 168.2 (COOMe), 134.0 (CH), 131.1 (CH), 128.5 (CH), 124.7 (CH), 53.0 (C), 52.2 (CH₃), 44.4 (CH₂), 41.4 (CH₂), 32.7 (2 CH₂), 25.7 (CH₂), 22.6 (2 CH₂), 18.0 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3439, 2933, 2855, 1751, 1704, 1648, 1616, 1437, 1297, 1260, 1229, 1145. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 287.1607, found 287.1607.

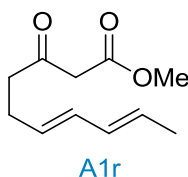
¹⁴ S. A. Bonnett, J. R. Whicher, K. Papireddy, G. Florova, J. L. Smith, K. A. Reynolds, *Chem. Biol.*, **2013**, *20*, 772.

Methyl (6E,8E)-4-methyl-3-oxodeca-6,8-dienoate A1p

Following the general procedure F, compound **A1p** was obtained from (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-diene (3.0 g, 19.0 mmol) and methyl 3-oxovalerate (2.0 ml, 15.8 mmol) as a yellow oil (550 mg, 2.6 mmol, 17%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.10-5.92 (m, 2H), 5.69-5.35 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.77-2.06 (m, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 205.8 (C=O), 167.7 (COOMe), 133.2 (CH), 131.2 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 52.4 (CH₃), 47.9 (CH₂), 46.8 (CH), 35.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 15.8 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3429, 2915, 1645, 1463, 1365, 1275. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₂H₁₉O₃ (M + H)⁺ 210.13, found 211.1471.

Methyl (8E,10E)-4,4-dimethyl-3-oxododeca-8,10-dienoate A1q

Following the general procedure F, compound **A1q** was obtained from (2E,4E)-8-iodoocta-2,4-diene (3.3 g, 14.0 mmol) and methyl isobutyrylacetate (1.7 mL, 11.7 mmol) as a yellow oil (650 mg, 2.6 mmol, 22%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.04-5.90 (m, 2H), 5.74-5.31 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 207.7 (C), 168.1 (C), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 127.2 (CH), 52.2 (CH₃), 48.2 (C), 44.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 32.8 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.9 (2 CH₃), 17.9 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3409, 3016, 2946, 2981, 1749, 1708, 1648, 1622, 1462, 1436, 1401, 1367, 1302, 1265, 1214, 1149. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 275.1618, found 275.1607.

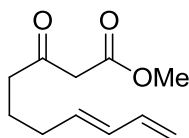
Methyl (6E,8E)-3-oxodeca-6,8-dienoate A1r

To a solution of methyl acetoacetate (1.1 mL, 10.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.7 M) at -10 °C was slowly added NaH (0.390, 1.2 equiv, 60% in mineral oil). The solution was stirred for

15 min at -10 °C until decoloration of the solution. *n*BuLi (3.9 mL, 1.2 equiv, 2.5 M in hexane) was then added dropwise and the solution was stirred 15 min at -10 °C. The (2*E*,4*E*)-1-bromohexa-2,4-diene (2.0 g, 12.4 mmol, 1.3 equiv) was added rapidly. The mixture was stirred 30 min at -10 °C, warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of a sat. aq. NH₄Cl solution (equal volume) followed by extraction with Et₂O (3 × equal volume). The combined organic layers were washed with brine (equal volume) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by FC (80 g of silica, Cy/EA: 100/0 to 95/5) to afford compound **A1r** as a bright oil (580 mg, 8.1 mmol, 37%).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 6.08-5.91 (m, 2H), 5.65-5.44 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (qd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 6.3, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 202.1 (C=O), 186.3 (COOMe), 131.6 (CH), 131.3 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 52.5 (CH₃), 49.2 (CH₂), 42.7 (CH₂), 26.4 (CH₂), 18.1 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3407, 1739, 1716, 1649, 1628, 1437, 1317, 1243, 1154. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₁H₁₆O₃Na (M + Na)⁺ 219.0994, found 219.0992.

Methyl (7*E*)-3-oxodeca-7,9-dienoate **A1s**



A1s

To a solution of methyl acetoacetate (1.2 mL, 11.1 mmol, 1 equiv) in THF (0.7 M) at -10 °C was slowly added NaH (0.532, 1.2 equiv, 60% in mineral oil). The solution was stirred for 15 min at -10 °C until decoloration of the solution. *n*BuLi (5.32 mL, 1.2 equiv, 2.5 M in hexane) was then added dropwise and the solution was stirred 15 min at -10 °C. The (3*E*)-6-iodohexa-1,3-diene (3.0 g, 14.4 mmol, 1.3 equiv) was added rapidly. The mixture was stirred 30 min at -10 °C, warmed to rt and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of a sat. aq. NH₄Cl solution (equal volume) followed by extraction with Et₂O (3 × equal volume). The combined organic layers were washed with brine (equal volume) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by FC (Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford compound **A1s** as a bright oil (1.35 g, 6.9 mmol, 62%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.28 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 9.7 Hz, 1H), 6.04 (ddt, *J* = 15.3, 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.62 (dt, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.9 (tdd, *J* = 7.3, 7.2, 1.5 Hz, 2H), 1.70 (tt, *J* = 7.3, 7.2 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 202.5 (C=O), 167.7 (COOMe), 137.1 (CH), 133.9 (CH), 132.0 (CH), 115.5 (CH₂), 52.5 (CH₃), 49.2 (CH₂), 42.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 22.8 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3451, 1752, 1717, 1646, 1628, 1438, 1316, 1242. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₁H₁₆O₃Na (M + Na)⁺ 219.0992, found 219.0992.

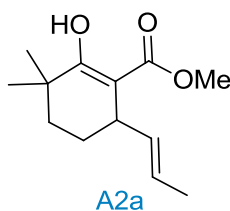
3. Procedure and analytical data of hydroalkylation products and bicyclolactones

General procedure (G) for the synthesis of bicyclolactones derivatives

In air, Bi(OTf)₃ (0-5 mol%) and wet toluene (0.15 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Then, the substrate (50 mg, 1 equiv) and Brønsted acid (5 mol%) were added and the tube was sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C or 110 °C during the indicating time. Then, the reaction mixture was cooled to rt and quenched with a sat. aq. NaHCO₃ solution (5 mL). The organic layer was extracted with Et₂O, washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to afford the crude product. Purification by FC (12 g of silica, Cy/EA: 100/0 to 90/10) affords the corresponding product.

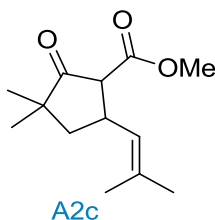
a. Analytical data of hydroalkylation products A2 and A4

(E)-Methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-1-yl)cyclohex-1-enecarboxylate A2a



Following the general procedure G with HNTf₂ during 24 h at 110 °C, **A2a** was obtained from **A1a** (50 mg, 0.22 mmol) as a yellow oil (49 mg, 0.21 mmol, 99%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, keto and enol forms):** δ 12.60 (s, 1H, -OH), 5.53-5.38 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (br s, 1H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, keto and enol forms):** δ 210.1 (C=O), 207.1 (C=O), 179.4 (C-OH), 170.4 (COOMe), 134.5 (C), 132.2 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (C), 59.7 (CH), 52.0 (CH₂), 51.5 (CH₂), 45.2 (CH₂), 44.7 (CH₂), 39.1 (CH), 35.9 (C), 35.5 (C), 33.4 (C), 31.1 27.5 (CH₃), 27.2 (CH), 27.0 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.9 (CH₃), 18.1 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 247.1305, found 247.1303.

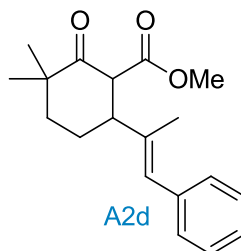
Methyl 3,3-dimethyl-5-(2-methylprop-1-en-1-yl)-2-oxocyclopentanecarboxylate A2c



Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A2c** was obtained from **A1c** (50 mg, 0.22 mmol) as a yellow oil (40.5 mg, 0.18 mmol, 81%). **¹H NMR**

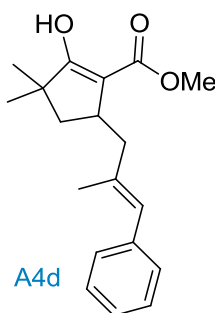
(360 MHz, CDCl₃): δ 4.97 (d, J = 9.1, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.69 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 215.3 (C=O), 169.8 (COOMe), 134.9 (C), 125.8 (CH), 61.6 (CH), 52.5 (CH₃), 46.7 (C), 44.1 (CH₂), 36.5 (CH), 25.9 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.3 (CH₃), 18.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 247.1305, found 247.1302.

(E)-Methyl 3,3-dimethyl-2-oxo-6-(1-phenylprop-1-en-2-yl)cyclohexanecarboxylate A2d



Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 5 h at 80 °C, **A2d** was obtained from **A1d** (50 mg, 0.22 mmol) as a yellow oil (38.5 mg, 0.13 mmol, 77%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.35-7.20 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.12 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 210.2 (C=O), 170.2 (COOMe), 138.3 (C), 137.8 (C), 129.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 58.0 (CH), 52.0 (C), 51.8 (CH₃), 44.9 (CH), 39.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.2 (CH₃), 25.1 (CH₃), 15.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 323.1618, found 323.1612.

(E)-Methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-(2-methyl-3-phenylallyl)cyclopent-1-enecarboxylate A4d

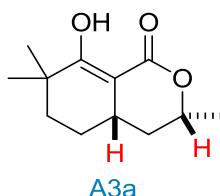


Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 5 h at 80 °C, **A4d** was obtained from **A1d** (50 mg, 0.22 mmol) as a yellow oil. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 12.73 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.22 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 179.8 (C-OH), 141.6 (C), 129.0 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.0 (CH), 125.4 (CH), 51.7 (CH₃), 42.4 (CH), 36.1 (C), 33.4 (CH₂), 27.5 (CH₃), 27.8 (CH₃), 22.9 (CH₂), 18.5 (CH₃).

One C=O signal is missing. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₄O₃Na (M + Na)⁺ 323.1618, found 323.1611.

b. Analytical data of bicyclolactones **A3** and **A6**

8-Hydroxy-3,7,7-trimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3a

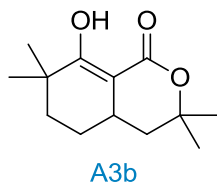


Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A3a** was obtained from **A1a** (50 mg, 0.22 mmol) as a pale yellow oil (35.8 mg, 0.17 mmol, 76%, *dr*: 85/15).

Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A3a** was obtained from **A1e** (50 mg, 0.22 mmol) as a pale yellow oil (25.3 mg, 0.12 mmol, 54%, *dr*: 82/18).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, major diastereomer): δ 13.59 (s, 1H, -OH), 4.45 (qdd, J = 11.4, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 13.4, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 12.5, 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.21, (s, 3H), 1.20 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major diastereomer):** δ 181.3 (C-OH), 177.7 (C=O), 95.3 (C), 76.6 (CH), 37.9 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.6 (C), 34.3 (CH), 27.7 (CH₃), 27.6 (CH₃), 26.8 (CH₂), 21.9 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3018, 2968, 1750, 1708, 1620, 1437, 1322, 12220, 1149. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₂H₁₈O₃Na (M + Na)⁺ 233.1148, found 233.1148. The relative stereochemistry of **A3a** was determined by 2D NOESY and confirmed by X-ray diffraction (CCDC 1001233) as *cis* between the two hydrogens in red.

8-Hydroxy-3,3,7,7-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3b

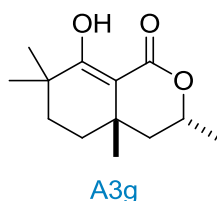


Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 6 h at 80 °C, **A3b** was obtained from **A1b** (50 mg, 0.21 mmol) as a pale yellow oil (27.1 mg, 0.12 mmol, 58%).

Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 5 h at 80 °C, **A3b** was obtained from **A1f** (50 mg, 0.21 mmol) as a pale yellow oil (39.5 mg, 0.18 mmol, 84%).

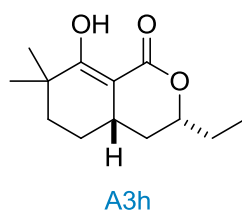
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.76 (s, 1H, -OH), 2.57 (dddd, J = 13.2, 11.1, 3.9, 3.6 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 13.2, 3.9 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 3H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.39 (d, J = 10.2 Hz, 6H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.20, (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 181.4 (C-OH), 172.2 (C=O), 94.4 (C), 81.9 (C), 41.2 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.5 (C), 30.3 (CH), 27.5 (2 CH₃), 26.7 (CH₂), 26.6 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3434, 1627, 1455, 1394, 1372, 1306, 1203, 1127. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 247.1305, found 247.1296.

8-Hydroxy-3,4a,7,7-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3g

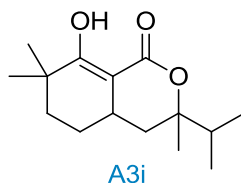


Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 80 °C, **A3g** was obtained from **A1g** (50 mg, 0.21 mmol) as a pale yellow oil (31.7 mg, 0.14 mmol, 67%, *dr*: 100/0). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 13.50 (s, 1H, -OH), 4.78-4.74 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.15 (s, 3H). **¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃):** δ 180.0 (C-OH), 172.0 (C=O), 98.9 (C), 73.4 (CH), 45.0 (CH₂), 36.2 (C), 33.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.1 (C), 27.6 (CH₃), 27.5 (CH₃), 26.3 (CH₃), 22.1 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3433, 2967, 2933, 1737, 1706, 1634, 1456, 1394, 1296, 1262, 1240, 1178, 1137. **MS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₁O₃ (M + H)⁺ 225.1, found 225.1.

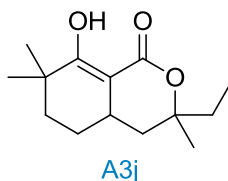
3-Ethyl-8-hydroxy-7,7-dimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3h



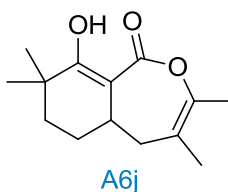
Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 80 °C, **A3h** was obtained from **A1h** (50 mg, 0.21 mmol) as a pale yellow oil (24.7 mg, 0.11 mmol, 52%, *dr*: 90/10). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major diastereomer):** δ 13.60 (s, 1H, -OH), 4.25 (qdd, J = 11.6, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.63-2.44 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, major diastereomer):** δ 180.1 (C-OH), 172.5 (C=O), 95.4 (C), 81.5 (CH), 37.4 (CH₂), 36.4 (C), 35.2 (CH₂), 34.0 (CH), 28.7 (CH₂), 27.6 (CH₃), 27.4 (CH₃), 26.7 (CH₂), 9.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2944, 2928, 1740, 1634, 1602, 1455, 1399, 1278, 1232, 1209, 1162. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀O₃ (M + Na)⁺ 247.1305, found 247.1301.

8-Hydroxy-3-isopropyl-3,7,7-trimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3i

Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 5 h at 50 °C, **A3i** was obtained from **A1i** (50 mg, 0.19 mmol) as a yellow solid (20.0 mg, 0.08 mmol, 42%, *dr*: 50/50). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers):** δ 13.76 (s, 1H, -OH), 2.62-2.50 (m, 1H), 1.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers):** δ 181.3 (C-OH), 172.6 (C=O), 95.0 (C), 85.9 (C), 38.7 (CH), 37.8 (CH₂), 36.7 (C), 35.9 (CH₂), 30.1 (CH), 27.8 (CH₃), 27.7 (CH₃), 27.1 (CH₂), 22.7 (CH₃), 17.2 (CH₃), 17.0 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3428, 1631, 1451, 1392, 1300, 1282, 1199. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₅H₂₅O₃ (M)⁺ 253.1800, found 253.1798.

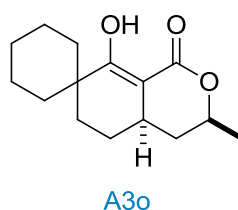
3-Ethyl-8-hydroxy-3,7,7-trimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3j

Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 80 °C, **A3j** was obtained from **A1j** (50 mg, 0.20 mmol) as a pale yellow oil (33.4 mg, 0.14 mmol, 71%, *dr*: 50/50). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers):** δ 13.77 (s, 1H, -OH), 2.63-2.44 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 0.97 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers):** δ 181.4 (C-OH), 172.6 (C=O), 172.4 (C=O), 94.9 (C), 94.7 (C), 83.7 (C), 83.4 (C), 39.2 (CH₂), 38.7 (CH₂), 37.8 (2 CH₂), 36.7 (2 C), 35.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.3 (CH), 30.1 (CH), 27.7 (4 CH₃), 27.0 (2 CH₂), 26.7 (CH₃), 24.8 (CH₃), 8.5 (CH₃), 7.9 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3429, 2975, 2933, 1633, 1455, 1393, 1281, 1236, 1200, 1151, 1129. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₄H₂₂O₃Na (M + Na)⁺ 261.1467, found 261.1658.

9-Hydroxy-3,4,8,8-tetramethyl-5a,6,7,8-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1(5H)-one A6j

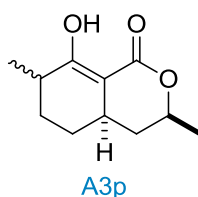
Following the general procedure G with Bi(OTf)₃ during 24 h at 110 °C, **A6j** was obtained from **A1j** (50 mg, 0.20 mmol) as a pale yellow oil (15.4 mg, 0.06 mmol, 33%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 16.00 (s, 1H, -OH), 2.59 (ddt, J = 13.6, 11.0, 5.3 Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H). **¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃)**: δ 190.7 (C-OH), 183.8 (C=O), 151.8 (C), 129.8 (C), 104.6 (C), 39.1 (CH₂), 37.1 (CH₂), 36.6 (C), 33.2 (CH), 27.5 (CH₃), 27.4 (CH₃), 26.8 (CH₂), 21.6 (CH₃), 11.1 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₄H₂₀O₃Na (M + Na)⁺ 259.1305, found 259.1299.

8'-Hydroxy-3'-methyl-4',4a',5',6'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,7'-isochromen]-1'(3'H)-one A3o



Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 12 h at 110 °C, **A3o** was obtained from **A1o** (50 mg, 0.19 mmol) as a pale yellow oil (25.2 mg, 0.10 mmol, 53%, *dr*: 100/0). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 13.80 (s, 1H, -OH), 4.45 (qdd, J = 11.3, 6.0, 2.4 Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82-1.41 (m, 8H), 1.36 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.32-1.11 (m, 4H). **¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃)**: δ 181.7 (C-OH), 172.7 (C=O), 95.9 (C), 76.7 (CH), 40.1 (C), 37.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.8 (CH), 31.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.3 (CH₂), 21.0 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹)**: 3431, 2928, 2859, 1634, 1599, 1449, 1396, 1269, 1241, 1226, 1202, 1167, 1115. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₂₃O₃ (M + H)⁺ 251.1642, found 251.1633.

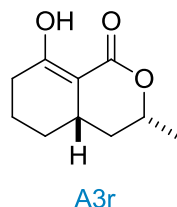
8-Hydroxy-3,7-dimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-isochromen-1-one A3p



Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A3p** was obtained from **A1p** (50 mg, 0.24 mmol) as a yellow solid (14.1 mg, 0.07 mmol, 31%, *dr*: 80/20). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers)**: δ 13.52 (s, 1H), 13.31 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 2.53-2.35 (m, 4H), 2.02-1.77 (m, 8H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.34-1.26 (m, 4H), 1.21-0.91 (m, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers)**: δ 178.3 (C-OH), 178.1 (C-OH), 172.2 (C=O), 172.0 (C=O), 96.2 (C), 76.5 (CH), 74.8 (CH), 37.6 (CH₂), 37.5 (CH₂), 34.7 (CH), 33.5 (CH), 32.7 (CH), 30.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 19.6 (CH₃), 18.1 (CH₃). **FT-IR (neat,**

cm⁻¹: 3431, 1638, 1454, 1402, 1303, 1236, 1150, 1114. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₁₁H₁₆O₃Na (M + Na)⁺ 219.0992, found 219.0986.

(3*R*,4*aS*)-8-Hydroxy-3-methyl-3,4,4*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-isochromen-1-one A3r

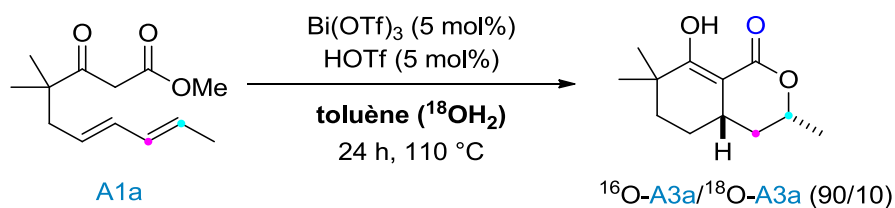


Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A3r** was obtained from **A1r** (50 mg, 0.25 mmol) as a pale yellow oil (16.8 mg, 0.09 mmol, 36%, *dr*: 85/14).

Following the general procedure G with Bi(OTf)₃/HOTf during 24 h at 110 °C, **A3r** was obtained from **A1s** (50 mg, 0.25 mmol) as a pale yellow oil (12.7 mg, 0.07 mmol, 27%, *dr*: 85/14).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, major diastereomer): δ 13.25 (s, 1H, -OH), 4.45 (qdd, *J* = 11.5, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26-1.06 (m, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers)**: δ 174.9 (C-OH), 172.3 (C=O), 96.9 (C), 76.7 (CH), 37.7 (CH₂), 33.1 (CH), 29.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.1 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹)**: 1641, 1449, 1413, 1302, 1272, 1250 1235, 1172, 1105. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₁₀H₁₄O₃Na (M + Na) 205.0840, found 205.0835.

4. ¹⁸O Labeling experiment

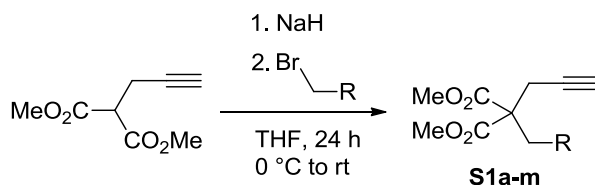


The general procedure G was followed with **A1a** in wet toluene (humidified with ¹⁸OH₂) during 8 h at 110 °C. After purification, the ¹H NMR spectral data were consistent with the values observed for **A3a**. HRMS *m/z* (% relative intensity, ion): 233.1148 (90%, C₁₂H₁₈NaO₃, ¹⁶O-A3a), 235.1193 (10%, C₁₂H₁₈NaO₂¹⁸O₁, ¹⁸O-A3a). The percentage of ¹⁸O in synthetic ¹⁸O-A3a was therefore calculated to be 10%.

III. EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 2

1. Starting materials

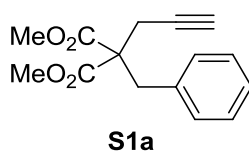
a. Procedure for the synthesis of arenynes **S1a-m** and characterization data



General procedure (H) for the synthesis of arenynes **S1a-m**

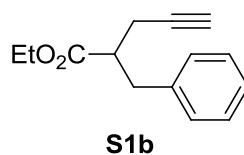
Following a modified procedure reported by Müller,¹⁵ dimethyl propargyl malonate (1.0 equiv) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.2 equiv) in THF (0.4 M) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature until the evolution of hydrogen gas subsided. The benzyl or allyl bromide (1.2 equiv) was then added at 0 °C. After stirring the mixture at room temperature for further 24 h, the reaction was quenched with 20 mL of water. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (80 g SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) providing **S1a-m**.

Dimethyl 2-benzyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate **S1a**

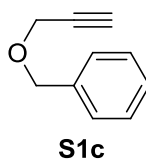


Following the general procedure H, **S1a** was obtained from benzyl bromide (3.6 g, 21.2 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (3.8 g, 14.6 mmol, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.26 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (2 C=O), 135.4 (C), 129.8 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.2 (CH), 79.2 (C), 72.1 (CH), 58.3 (2 CH₃), 52.7 (C), 37.5 (CH₂), 22.2 (CH₂). FT-IR (neat, cm⁻¹): 3260, 2951, 2358, 1739, 1496, 1455, 1448, 1430, 1294, 1287, 1243, 1211, 1087, 1068. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₅H₁₆O₄Na (M + Na)⁺ 283.0941, found 283.0939. Spectroscopic data for **S1a** match those previously reported in literature.¹⁵

¹⁵ X.-B. Lu, L. Shi, Y.-M. Wang, R. Zhang, Y.-J. Zhang, X.-J. Peng, Z.-C. Zhang, B. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1664.

Ethyl 2-benzylpent-4-ynoate S1b

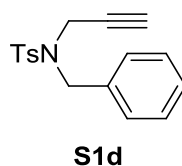
Diisopropylamine (8.7 mL, 62.4 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at -78 °C to *n*BuLi (1.6 M in hexane, 37 mL, 59.5 mmol, 1.05 equiv). Ethyl 3-phenylpropanoate (10 g, 56.7 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Propargyl bromide (6.41 mL, 59.5 mmol, 1.05 equiv) was then added and the mixture was stirred for 2 h at -78 °C. After allowing the solution to warm to room temperature, the reaction was quenched with a sat. aq. NH₄Cl solution and the organic layer was extracted three times with Et₂O. The organic layer was washed with an aq. HCl 2M solution, then with a sat. aq. NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by FC (80 g of silica, Cy/EA: 100/0 to 95/5) to afford **S1b** (8.1 g, 37.4 mmol, 66%). Spectroscopic data for **S1b** match those previously reported in literature.¹⁶

((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene S1c

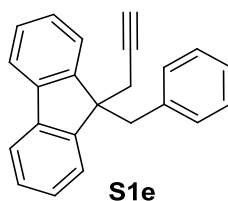
To benzyl alcohol (4.0 mL, 38.6 mmol, 1.0 equiv) in 20 mL of THF, was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.3 g, 57.9 mmol, 1.5 equiv) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature until the evolution of hydrogen gas subsided, and then propargyl bromide (6.2 mL, 57.9 mmol, 1.5 equiv) was added at -78 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight, and 20 mL of water were added. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by FC (80 g of silica, Cy/AE, 100/0 to 90/10) to afford **S1c** (3.98 g, 27.2 mmol, 71%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.31 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.2 (C), 128.4 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.8 (CH), 79.6 (C), 74.6 (C), 71.5 (CH₂), 57.0 (CH₂). MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₀H₁₀ONa (M + Na)⁺ 169.06 found, 169.07. The data correspond to those previously reported in the literature.¹⁷

¹⁶ B. Michelet, S. Tang, G. Thierry, J. Monot, H. Li, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1603.

¹⁷ S. T. A. Shah, K. M. Khan, H. Hussain, M. U. Anwar, M. Fecker, W. Voelter, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6652.

N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **S1d*

To *N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (5.23 g, 20.0 mmol, 1 equiv) in 10 mL of THF, was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.96 g, 24.0 mmol, 2.4 equiv) at -20 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature until the evolution of hydrogen gas subsided, and then propargyl bromide (2.2 mL, 24.0 mmol, 2.4 equiv) was added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight, and 20 mL of water were added. The two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by FC (80 g of silica, Cy/EA, 100/0 to 95/5) providing **S1d** as a white solid (5.81g, 19 mmol, 97%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 7H), 4.36 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 143.6 (C), 136.0 (C), 134.9 (C), 129.5 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.1 (CH), 127.8 (2 CH), 77.4 (C), 74.0 (C), 49.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₇H₁₈NO₂SNa (M + Na)⁺ 322.091, found 322.100. Spectroscopic data for **S1d** match those previously reported in literature.¹⁸

9*-Benzyl-9-(prop-2-yn-1-yl)-9H-fluorene **S1e*

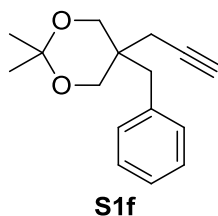
Following a modified procedure from Plenio,¹⁹ *n*BuLi (1.6 M in hexane, 25 mL, 40 mmol, 1.33 equiv) was added at -78 °C to a solution of fluorene (4.99 g, 4.16 mL, 30 mmol, 1.0 equiv) in THF (60 mL). The solution was stirred for 2 h at room temperature. After cooling to -78 °C again, benzyl bromide (5.38 mL, 45 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred for 10 min at -78 °C and then 20 h at room temperature. The solid residue was filtered out. Water (100 mL) was added to the reaction mixture which was then extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After filtration and evaporation, the combined solids were recrystallized from pentane/MeOH/EA (90 mL/60 mL/60 mL) to afford pure 9-benzyl-9H-fluorene as a white powder (3.55 g, 13.9 mmol, 46%) which was directly used in the next step.

¹⁸ W. Huang, Q. Shen, J. Wang, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1586.

¹⁹ C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2701.

Following a similar procedure, *n*BuLi (1.6 M in hexane, 11.3 mL, 18.2 mmol, 1.33 equiv) was added at -78 °C to a solution of 9-benzyl-9*H*-fluorene (3.5 g, 13.7 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (30 mL). The solution was stirred for 3 h at room temperature. After cooling to -78 °C again, the reaction mixture was quenched with propargyl bromide (3.05 g, 2.21 mL, 20.5 mmol, 1.5 equiv), stirred for 10 min at -78 °C and then for an additional 12 h at room temperature. The brown solid residue was filtered out. Water (100 mL) was added to the reaction mixture which was then extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered through a pad of silica gel to afford **S1e** in quantitative yield (3.98 g, 13.5 mmol) after evaporation. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.87 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). Spectroscopic data for **S1e** match those previously reported in literature.²⁰

5-Benzyl-2,2-dimethyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane **S1f**



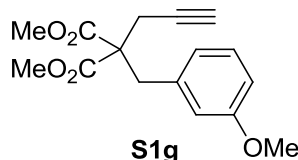
A solution of **S1a** (4.0 g, 15.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was slowly added to a stirred suspension of LiAlH₄ (1.4 g, 36.9 mmol, 2.4 equiv) in THF (60 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 10 mL ether and cooled to 0 °C. 1.4 mL of water was slowly added followed by 1.4 mL of a aq. 10% NaOH solution. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 15 min. Two spoons of MgSO₄ were added and the mixture was stirred again for 15 min, filtered through a pad of celite and evaporated to give the corresponding diol as a pale yellow oil (3.0 g, 14.7 mmol, 96%). The product was directly engaged in the next step.

In a solution of diol (3.0 g, 14.7 mmol, 1.0 equiv), *p*-TsOH (126 mg, 0.73 mmol, 0.05 equiv) and 2,2-dimethoxypropane (4.03 mL, 32.3 mmol, 2.2 equiv) in THF (30 mL) was stirred at room temperature overnight. 20 mL water was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by FC (80 g of silica, Cy/EA, 100/0 to 97/3) to afford substrate **S1f** (2.9 g, 11.6 mmol, 81%) as a colorless oil. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.25-7.11 (m, 5H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 136.4 (C), 130.2 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.4 (CH), 98.0 (C), 80.7 (C), 71.6 (CH), 66.5 (2 CH₂), 37.8 (CH₂), 36.1 (C), 24.4 (CH₃), 23.1 (CH₃), 21.7 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3293, 2990, 2861, 2442, 1605, 1477, 1452, 1370, 1259, 1220, 1194, 1155, 1109, 1078, 1059, 1037, 990, 930 866, 832, 760, 735, 644. **MS (ESI⁺):** *m/z*

²⁰ B. Michelet, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14488.

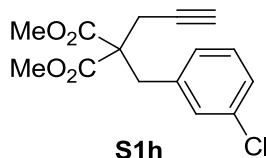
calculated for $C_{16}H_{20}NaO_2$ ($M + Na$)⁺ : 267.14. found 267.18. Spectroscopic data for **S1f** match those previously reported in literature.²¹

Dimethyl 2-(3-methoxybenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1g



Following the general procedure H, **S1g** was obtained from 3-(bromomethyl)anisole (1.6 g, 7.9 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (1.4 g, 4.8 mmol, 73%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.71 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 2.6 Hz, 1H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 170.0 (2 C=O), 159.6 (C), 136.9 (C), 129.4 (CH), 122.1 (CH), 115.7 (CH), 112.5 (CH), 79.3 (C), 72.2 (CH), 58.2 (2 CH₃), 55.1 (CH₃), 52.8 (C), 37.5 (CH₂), 22.3 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3266, 2952, 2362, 1727, 1583, 1436, 1192, 1058, 687. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for $C_{16}H_{18}O_5Na$ ($M + Na$)⁺ 313.1046, found 313.1047. Spectroscopic data for **S1g** match those previously reported in literature.²²

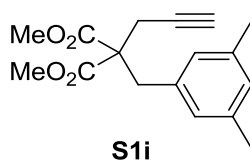
Dimethyl 2-(3-chlorobenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1h



Following the general procedure H, **S1h** was obtained from 1-(Bromomethyl)-3-chlorobenzene (1.2 g, 5.0 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (1.0 g, 3.6 mmol, 87%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (dt, J = 6.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.70 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 2.8 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 169.8 (2 C=O), 137.5 (C), 134.3 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 78.9 (C), 72.5 (CH), 58.1 (2 CH₃), 52.9 (C), 37.1 (CH₂), 22.2 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3288, 2363, 1734, 1432, 1208, 1195, 1179, 853. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for $C_{15}H_{15}O_5ClNa$ ($M + Na$)⁺ 317.0551, found 317.0545. Spectroscopic data for **S1h** match those previously reported in literature.²²

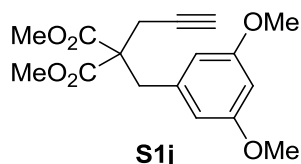
²¹ H. -J. Li, R. Guillot, V. Gandon, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8435.

²² N. Chatani, H. Inoue, T. Ikeda, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4913.

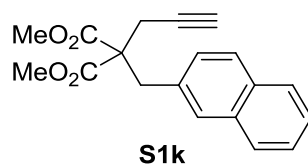
Dimethyl 2-(3,5-dimethylbenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1i

PBr₃ (0.36 equiv, 2.48 mL, 26.4 mmol) was carefully added to a solution of (3,5-dimethylphenyl)methanol (1.0 equiv, 10 g, 73.4 mmol) in DCM (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then quenched with cold water (40 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL), a sat. aq. NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to afford the pure α -bromomesitylene (14.5 g, 72.7 mmol) as a white solid in quantitative yield which was directly used in the next step.

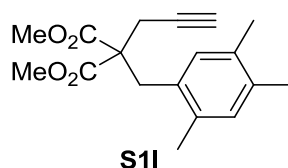
Following the general procedure H, **S1i** was obtained from α -bromomesitylene (1.4 g, 7.2 mmol, 1.1 equiv) as a white solid (1.3 g, 4.5 mmol, 69%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 2.70 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.15 (t, J = 2.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 170.1 (2 C=O), 137.8 (C), 135.2 (C), 128.9 (CH), 127.6 (2 CH), 79.4 (C), 72.0 (CH), 58.3 (C), 52.6 (2 CH₃), 37.3 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.3 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3288, 3019, 2953, 1741, 1606, 1435, 1295, 1276, 1207, 1069, 1053, 854. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₀O₄Na (M + Na)⁺ 311.1254, found 311.1247. Spectroscopic data for **S1i** match those previously reported in literature.²⁰

Dimethyl 2-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1j

Following the general procedure H, **S1j** was obtained from 1-(bromomethyl)-3,5-dimethoxybenzene (3.0 g, 13.0 mmol, 1.1 equiv) as a white solid (2.8 g, 8.7 mmol, 74%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.36-6.32 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 2.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 2.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 170.0 (2 C=O), 160.7 (2 C), 137.6 (C), 107.9 (2 CH), 99.1 (CH), 79.3 (C), 72.2 (CH), 58.2 (C), 55.2 (2 CH₃), 52.8 (2 CH₃), 37.7 (CH₂), 22.3 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2948, 2362, 2339, 1731, 1356, 1244, 1180, 1156. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₀O₆Na (M + Na)⁺ 343.1152, found 343.1146. Spectroscopic data for **S1j** match those previously reported in literature.²²

Dimethyl 2-(naphthalen-2-ylmethyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1k

Following the general procedure H, **S1k** was obtained from 2-(bromomethyl)naphthalene (2.6 g, 11.8 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (1.8 g, 5.8 mmol, 59%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.83-7.76 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.49- 7.45 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.74 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 2.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** 170.3 (2 C=O), 133.4 (C), 133.0 (C), 132.5 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 79.3 (C), 72.3 (CH), 58.4 (C), 52.8 (2 CH₃), 37.6 (CH₂), 22.3 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3268, 2960, 1738, 1440, 1285, 1200, 1176, 1063. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₁₈O₄Na (M + Na)⁺ 333.1097, found 333.1086. Spectroscopic data for **S1k** match those previously reported in literature.²²

Dimethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)-2-(2,4,5-trimethylbenzyl)malonate S1l

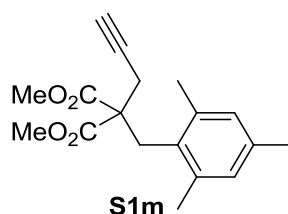
NaBH₄ (574 mg, 15.2 mmol, 0.75 equiv) was added to a solution of 2,4,5-trimethylbenzaldehyde (3 g, 20.2 mmol, 1 equiv) in EtOH (150 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. After evaporation of the solvent, water (150 mL) and HCl 0.1 M (50 mL) were added. The white precipitate was filtered, rinsed with water and dried under vacuum to afford pure (2,4,5- trimethylphenyl)methanol in quantitative yield (1.99 g, 15.2 mmol) which was directly used in the next step.

PBr₃ (0.56 mL, 6.0 mmol, 0.36 equiv) was carefully added to a solution of (2,4,5-trimethylphenyl)methanol (2.5 g, 16.6 mmol, 1 equiv) in DCM (25 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then treated with cold water (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL), sat. aq. NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL), dried with MgSO₄ and concentrated to afford the pure 1-(bromomethyl)-2,4,5-trimethylbenzene as a white solid in 56% yield (1.99 g, 9.3 mmol) which was directly used in the next step.

Following the general procedure H, **S1l** was obtained from 1-(bromomethyl)-2,4,5-trimethylbenzene (1.0 g, 4.7 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (0.8 g, 2.6 mmol, 68%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.91 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (t, J = 2.6 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz,**

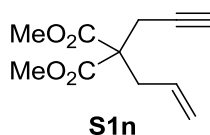
CDCl₃: δ 170.5 (2 C=O), 135.2 (C), 134.6 (C), 133.6 (C), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 130.8 (C), 79.8 (C), 71.8 (CH), 58.4 (C), 52.6 (2 CH₃), 33.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 19.2 (CH₃), 19.1 (CH₃), 19.0 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹)**: 3284, 2952, 1740, 1436, 1282, 1214, 1175, 1050, 666. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 325.1410, found 325.1419. Spectroscopic data for **S1l** match those previously reported in literature.²⁰

Dimethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)malonate S1m



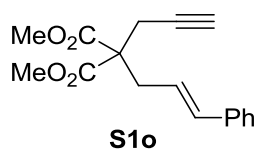
Following the general procedure H, **S1m** was obtained from 2-(bromomethyl)-1,3,5-trimethylbenzene (1.2 g, 5.6 mmol, 1.2 equiv) as a colorless oil (1.4 g, 4.6 mmol, 99%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 6.81 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (t, J = 2.5 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 170.9 (2 C=O), 138.2 (2 C), 136.1 (C), 130.6 (C), 129.1 (2 CH), 79.8 (C), 71.4 (CH), 58.5 (C), 52.5 (2 CH₃), 31.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 20.8 (2 CH₃), 20.7 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹)**: 3283, 2953, 1736, 1435, 1199. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 325.1410, found 325.1397. Spectroscopic data for **S1m** match those previously reported in literature.¹⁶

Dimethyl 2-allyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1n



Following the general procedure H, **S1n** was obtained from allyl bromide (2.6 g, 21.7 mmol, 1.2 equiv) as a yellow oil (2.2 g, 10.5 mmol, 53%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 5.60 (ddt, J = 17.0, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.02 (t, J = 2.7 Hz, 1H). Spectroscopic data for **S1n** match those previously reported in literature.²³

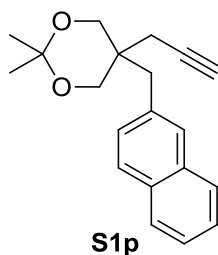
Dimethyl 2-cinnamyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate S1o



²³ Z. Chai, H.- F. Wang, G. Zhao, *Synlett* **2009**, 11, 1785.

Following the general procedure H, **S1o** was obtained from cinnamyl bromide (3.1 g, 15.8 mmol, 1.2 equiv) as a white solid (2.3 g, 8.0 mmol, 61%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.35-7.19 (m, 5H), 6.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 2.6 Hz, 1H). Spectroscopic data for **S1o** match those previously reported in literature.²⁴

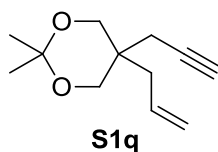
2,2-Dimethyl-5-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane S1p



A solution of **S1k** (1.5 g, 4.8 mmol, 1 equiv) in Et₂O (10 mL) was slowly added to a stirred suspension of LiAlH₄ (0.44 g, 11.6 mmol, 2.4 equiv) in Et₂O (15 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 10 mL of Et₂O and cooled to 0 °C. 1.4 mL of water was slowly added followed by 1.4 mL of an aq. 10% NaOH solution. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 15 min. Two spoons of MgSO₄ were added and the mixture was stirred again for 15 min, filtered through a pad of celite and evaporated to give the corresponding diol as a pale yellow oil (1.0 g, 3.9 mmol, 81%). The product was directly engaged in the next step.

In a solution of diol (1.2 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv), *p*-TsOH (81.2 mg, 0.47 mmol, 0.1 equiv) and 2,2-dimethoxypropane (3.5 mL, 28.3 mmol, 6 equiv) in THF (10 mL) was stirred at room temperature overnight. 20 mL water was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography over silica gel to afford substrate **S1p** (730 mg, 2.48 mmol, 53%) as a colorless oil. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.85-7.76 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 3.73 (q, J = 10.2 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.23 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 134.2 (C), 133.4 (C), 132.2 (C), 128.8 (2 CH), 127.7 (CH), 127.6 (2 CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 98.2 (C), 80.7 (C), 71.8 (CH), 66.8 (2 CH₂), 38.0 (CH₂), 36.5 (C), 24.3 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.0 (CH₂).

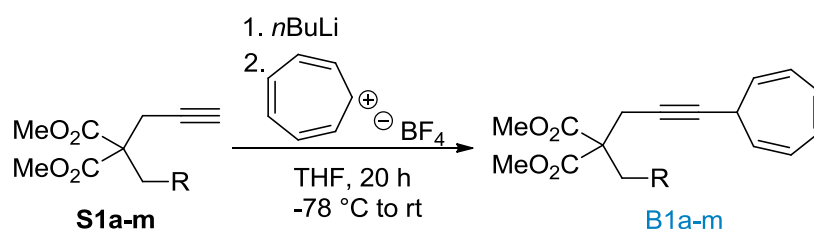
²⁴ E. Jimenez-Nunez, C. Claverie, C. Bour, D. Cardenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7892.

5-Allyl-2,2-dimethyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane S1q

A solution of **S1n** (1.2 g, 5.7 mmol, 1 equiv) in Et₂O (10 mL) was slowly added to a stirred suspension of LiAlH₄ (0.52 g, 13.7 mmol, 2.4 equiv) in Et₂O (15 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 10 mL of Et₂O and cooled to 0 °C. 0.5 mL of water was slowly added followed by 0.5 mL of an aq. 10% NaOH solution. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 15 min. Two spoons of MgSO₄ were added and the mixture was stirred again for 15 min, filtered through a pad of celite and evaporated to give the corresponding diol as a pale yellow oil (0.9 g, 5.8 mmol, quant.). The product was directly engaged in the next step.

In a solution of diol (0.9 g, 5.8 mmol, 1.0 equiv), *p*-TsOH (50 mg, 0.29 mmol, 0.05 equiv) and 2,2-dimethoxypropane (1.6 ml, 12.8 mmol, 2.2 equiv) in THF (12 ml) was stirred at room temperature overnight. 20 mL water was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography over silica gel to afford substrate **S1q** (640 mg, 3.3 mmol, 56%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.75 (ddt, *J* = 16.8, 10.4, 7.6 Hz, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.11 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). Spectroscopic data for **S1r** match those previously reported in literature.²⁵

b. Procedure for the synthesis of 7-alkynyl cycloheptatriene compounds B1a-m and characterization data

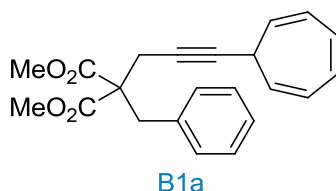
**General procedure (I) for the synthesis of 7-alkynyl cycloheptatriene compounds B1a-m**

Compound **S1a-m** (1.0 equiv) was placed in an oven-dried 250 mL screw-cap tube fitted with a septum under a nitrogen atmosphere. Dry THF (0.1 M) was added and the resulting solution was cooled to -78 °C before adding *n*BuLi (1.5 equiv) and stirred for 1 h at this temperature. Tropylium tetrafluoroborate (1.2 equiv) was added, and then, the cooling bath was removed. After stirring the mixture at room temperature for 20 h, the reaction was quenched with a sat.

²⁵ I. Ojima, A. T. Vu, S-Y. Lee, J. B. McCullagh, A. C. Moralee, M. Fujiwara, T. H. Hoang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9164.

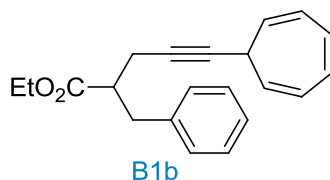
aq. NH_4Cl solution (30 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by FC (80 g of silica, Cy/AE: 100/0 to 97/3) to afford the desired product.

1,3-Dimethyl-2-benzyl-2-[3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl]propanedioate **B1a**

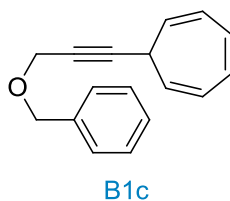


Following the general procedure I, **B1a** was obtained from **S1a** (1.0 g, 3.8 mmol, 1.0 equiv) as a yellow oil (1.0 g, 2.9 mmol, 74%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.23 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.19 (dddd, $J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 5.34 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.42 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (2 C=O), 135.8 (C), 131.1 (2 CH), 130.0 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.3 (CH), 124.9 (2 CH), 123.8 (2 CH), 85.8 (C), 75.4 (C), 58.8 (C), 52.9 (2 CH_3), 37.7 (CH_2), 31.8 (CH), 22.6 (CH_2). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3029, 2952, 1739, 1496, 1454, 1435, 1280, 1243, 1207, 1180, 1084. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 373.1410, found 373.1412.

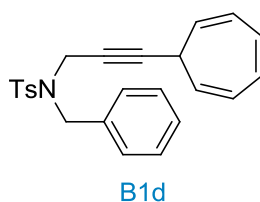
Ethyl 2-benzyl-5-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)pent-4-ynoate **B1b**



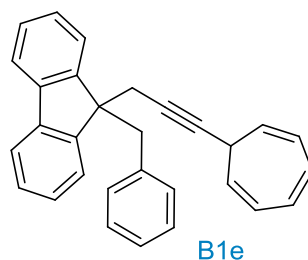
Following the general procedure I, **B1b** was obtained from **S1b** (1.9 g, 8.8 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (430 mg, 1.4 mmol, 16%) and a mixture of two diastereoisomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.25 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.21-6.12 (m, 2H), 5.32 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C=O), 138.8 (C), 131.1 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.6 (CH), 124.7 (2 CH), 124.0 (2 CH), 83.9 (C), 77.3 (C), 60.7 (CH_2), 46.8 (CH), 37.1 (CH_2), 31.9 (CH), 23.6 (CH_2), 14.4 (CH_3).

7-(3-(Benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene B1c

Following the general procedure I, the **B1c** was obtained from **S1c** (2.0 g, 13.7 mmol) as a dark yellow oil (2.5 g, 10.6 mmol, 77%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.40-7.34 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 6.21-6.15 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.24 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 137.7 (C), 131.1 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.0 (CH), 124.9 (2 CH), 123.2 (2 CH), 88.3 (C), 76.2 (C), 71.6 (CH₂), 57.8 (CH₂), 31.9 (CH). **FT-IR (film):** ν 3028, 2853, 1698, 1603, 1593, 1495, 1454, 1390, 1354, 1260. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₁₆ONa (M + Na)⁺ 259.1093, found 259.1094.

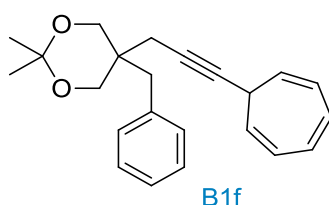
N-Benzyl-N-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

Following the general procedure I, **B1d** was obtained from **S1d** (2.0 g, 6.7 mmol) as an orange solid (1.0 g, 2.6 mmol, 38%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 7H), 6.63 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 6.14-6.07 (m, 2H), 4.94 (dt, J = 9.2, 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 143.6 (C), 136.2 (C), 135.2 (C), 131.1 (2 CH), 129.7 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 CH), 124.8 (2 CH), 123.1 (2 CH), 87.8 (C), 72.5 (C), 50.1 (CH₂), 36.2 (CH₂), 31.5 (CH), 21.7 (CH₃). **FT-IR (film):** ν 3062, 3027, 2915, 2850, 1602, 1495, 1476, 1448, 1390, 1282, 1155, 1079. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₃NO₂SNa (M + Na)⁺ 412.1342, found 412.1336.

9-Benzyl-9-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-9H-fluorene B1e

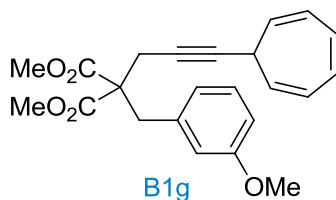
Following the general procedure I, **B1e** was obtained from **S1e** (0.9 g, 3.1 mmol) as a sticky yellow oil (600 mg, 1.6 mmol, 51%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 2H), 6.26-6.18 (m, 2H), 5.35 (dt, J = 9.1, 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.73 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 148.9 (2 C), 140.2 (2 C), 137.3 (C), 131.0 (2 CH), 130.3 (2 CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.1 (CH), 124.7 (2 CH), 124.4 (2 CH), 123.7 (2 CH), 119.7 (2 CH), 84.3 (C), 77.9 (C), 53.4 (C), 42.8 (CH₂), 31.8 (CH), 29.0 (CH₂). **FT-IR (film):** ν 3028, 2920, 1598, 1495, 1455, 1392, 1349, 1305, 1162, 1118, 1094, 1055. **HRMS (ESI⁺):** no response.

5-Benzyl-5-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane B1f



Following the general procedure I, **B1f** was obtained from **S1f** (1.0 g, 4.1 mmol) as a colorless oil (1.35 g, 4.0 mmol, 99%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.33-7.23 (m, 5H), 6.67 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 6.23-6.15 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 136.8 (C), 131.2 (2 CH), 130.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.6 (CH), 124.9 (2 CH), 124.0 (2 CH), 98.3 (C), 85.1 (C), 76.5 (C), 66.9 (2 CH₂), 38.2 (CH₂), 36.5 (C), 31.9 (CH), 24.3 (CH₃), 23.7 (CH₃), 22.3 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3026, 2990, 2938, 2861, 1699, 1601, 1495, 1453, 1385, 1370, 1264, 1195, 1155, 1110. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₆O₂Na (M + Na)⁺ 357.1825, found 357.1790.

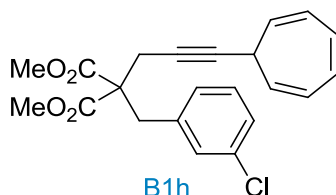
Dimethyl 2-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(3-methoxybenzyl)malonate B1g



Following the general procedure I, **B1g** was obtained from **S1g** (1.39 g, 4.8 mmol, 1 equiv) as a colorless oil (0.9 g, 2.4 mmol, 49%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.18 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 2.73 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 170.4 (2 C=O), 159.7 (C), 137.3 (C), 131.2 (2 CH), 129.5 (CH), 124.9 (2 CH), 123.8 (2 CH), 122.3 (CH), 115.8 (CH), 112.6 (CH), 85.9 (C), 75.4 (C), 58.7 (C), 55.2 (CH₃), 52.8 (2 CH₃), 37.7 (CH₂), 31.8

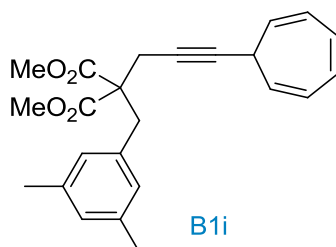
(CH), 22.7 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3024, 2956, 1737, 1641, 1610, 1490, 1434, 1304, 1282, 1263, 1242, 1208, 1180, 1053. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₃H₂₄O₅Na (M + Na)⁺ 403.1516, found 403.1502.

Dimethyl 2-(3-chlorobenzyl)-2-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)malonate B1h



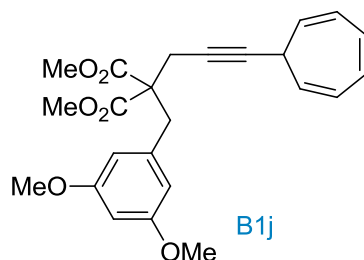
Following the general procedure I, **B1h** was obtained from **S1h** (0.8 g, 2.7 mmol) as a colorless oil (0.4 g, 1.0 mmol, 38%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.19 (dddd, *J* = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.34 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 170.1 (2 C=O), 137.9 (C), 134.4 (C), 131.2 (2 CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 125.0 (2 CH), 123.6 (2 CH), 86.1 (C), 75.0 (C), 58.6 (C), 53.0 (2 CH₃), 37.4 (CH₂), 31.8 (CH), 22.7 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3026, 2952, 1739, 1598, 1432, 1331, 1298, 1276, 1206, 1181, 1082, 1064, 1047. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₂H₂₁ClO₄Na (M + Na)⁺ 407.1021, found 407.1009.

Dimethyl 2-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(3,5-dimethylbenzyl)malonate B1i



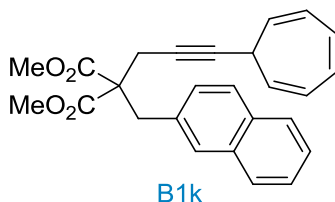
Following the general procedure I, **B1i** was obtained from **S1i** (1.3 g, 4.5 mmol) as a yellow oil (0.82 g, 2.2 mmol, 48%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.19 (dddd, *J* = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.27 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 170.5 (2 C=O), 137.9 (2 C), 135.6 (C), 131.2 (2 CH), 128.9 (CH), 127.8 (2 CH), 124.9 (2 CH), 123.8 (2 CH), 85.7 (C), 75.5 (C), 58.8 (C), 52.7 (2 CH₃), 37.6 (CH₂), 31.8 (CH), 22.6 (CH₂), 21.5 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3026, 2952, 1738, 1642, 1606, 1435, 1334, 1296, 1275, 1241, 1206, 1067, 1051. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₄H₂₆O₄Na (M + Na)⁺ 401.1723, found 401.1723.

Dimethyl 2-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(3,5-dimethoxybenzyl)malonate B1j



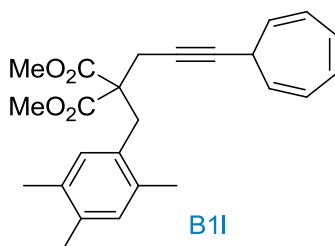
Following the general procedure I, **B1j** was obtained from **S1j** (2.8 g, 8.9 mmol) as a yellow oil (1.4 g, 3.4 mmol, 39%). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.34 (s, 3H), 6.18 (dddd, $J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 170.4 (2 C=O), 160.8 (2 C), 137.9 (C), 131.2 (2 CH), 124.9 (2 CH), 123.7 (2 CH), 108.1 (2 CH), 99.2 (CH), 85.9 (C), 75.4 (C), 58.6 (C), 55.4 (2 CH_3), 52.9 (2 CH_3), 37.9 (CH_2), 31.8 (CH), 22.7 (CH_2). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3026, 2953, 1738, 1644, 1609, 1597, 1460, 1431, 1291, 1204, 1152, 1073. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 433.1622, found 433.1599.

Dimethyl 2-[(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(naphthalen-2-ylmethyl)]malonate B1k



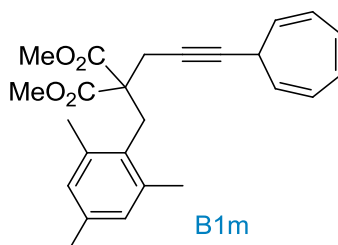
Following the general procedure I, **B1k** was obtained from **S1k** (1.8 g, 5.8 mmol) as a yellow oil (1.2 g, 3.0 mmol, 52%). $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.47- 7.43 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.22 (dddd, $J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 5.39 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 170.5 (2 C=O), 133.5 (C), 133.3 (C), 132.7 (C), 131.2 (2 CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.0 (2 CH), 123.8 (2 CH), 85.9 (C), 75.4 (C), 58.9 (C), 52.9 (2 CH_3), 37.9 (CH_2), 31.8 (CH), 22.7 (CH_2). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3025, 2652, 1738, 1601, 1436, 1330, 1288, 1243, 1204, 1065, 1050. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 423.1567, found 423.1547.

Dimethyl 2-[(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(2,4,5-trimethylbenzyl)]malonate B1l

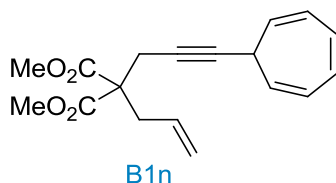


Following the general procedure I, **B1l** was obtained from **S1l** (0.8 g, 2.6 mmol, 1.1 equiv) as a yellow oil (0.62 g, 1.6 mmol, 60%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 5.91 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 2.46 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 170.9 (2 C=O), 135.3 (C), 134.8 (C), 133.7 (C), 132.2 (CH), 131.8 (CH), 131.2 (C), 131.1 (2 CH), 124.9 (2 CH), 123.8 (2 CH), 85.5 (C), 76.1 (C), 57.0 (C), 52.7 (2 CH₃), 33.7 (CH₂), 31.9 (CH), 22.8 (CH₂), 19.5 (CH₃), 19.3 (CH₃), 19.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2996, 2951, 2863, 1734, 1504, 1456, 1435, 1279, 1207, 1183, 1116, 1069, 1048, 1024. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₅H₂₈O₄Na (M + Na)⁺ 415.1880, found 415.1862.

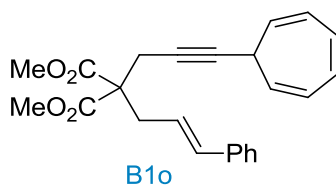
Dimethyl 2-[(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)]malonate B1m



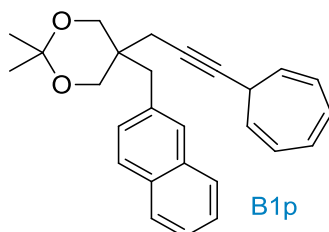
Following the general procedure I, **B1m** was obtained from **S1m** (1.4 g, 4.6 mmol) as a yellow oil (1.75 g, 4.5 mmol, 96%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.80 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.16 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.28 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 171.3 (2 C=O), 138.4 (2 C), 136.2 (C), 131.1 (2 CH), 130.8 (C), 129.2 (2 CH), 124.8 (2 CH), 123.8 (2 CH), 85.0 (C), 76.2 (C), 59.0 (C), 52.6 (2 CH₃), 31.8 (CH), 31.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 21.0 (2 CH₃), 20.9 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2952, 2870, 1734, 1612, 1435, 1379, 1335, 1305, 1277, 1237, 1212, 1178, 1074, 1058. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₅H₂₈O₄Na (M + Na)⁺ 415.1754, found 415.1769.

Dimethyl 2-allyl-2-[(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)]malonate B1n

Following the general procedure I, **B1n** was obtained from **S1n** (1.0 g, 4.8 mmol, 1 equiv) as a pale yellow oil (0.77 g, 2.6 mmol, 54%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.64 (dd, *J* = 3.7, 2.3 Hz, 2H), 6.19-6.11 (m, 2H), 5.65 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 2H), 5.22-5.10 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (2 C=O), 132.0 (CH), 131.1 (2 CH), 124.8 (2 CH), 123.9 (2 CH), 119.9 (CH₂), 85.1 (C), 74.9 (C), 57.4 (C), 52.9 (2 CH₃), 36.8 (CH₂), 31.8 (CH), 23.1 (CH₂). FT-IR (neat, cm⁻¹): 2953, 1739, 1437, 1327, 1291, 1250, 1218, 1141. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₈H₂₀O₄Na (M + Na)⁺ 323.1254, found 323.1248.

Dimethyl 2-cinnamyl-2-[(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)]malonate B1o

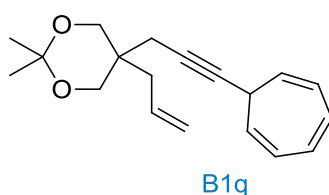
Following the general procedure I, **B1o** was obtained from **S1o** (1.0 g, 4.8 mmol, 1 equiv) as a pale yellow oil (0.77 g, 2.6 mmol, 54%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.22 (m, 5H), 6.67 (dd, *J* = 3.7, 2.3 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.22-6.15 (m, 2H), 6.06 (ddt, *J* = 17.0, 9.8, 7.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.00 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H). Spectroscopic data for **B1o** match those previously reported in literature.²⁶

5-(3-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-5-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,3-dioxane B1p

²⁶ P. R. McGonigal, C. de León, Y. Wang, A. Homs, C. R. Solorio-Alvarado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13093.

Following the general procedure I, **B1p** was obtained from **S1p** (750 mg, 2.5 mmol) as a colorless oil (810 mg, 2.1 mmol, 83%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.85-7.76 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 6.69 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 6.24-6.18 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). **¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃):** δ 134.6 (C), 133.5 (C), 132.4 (C), 131.2 (2 CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (3 CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (2 CH), 123.9 (2 CH), 98.4 (C), 85.2 (C), 67.0 (2 CH₂), 38.4 (CH₂), 36.9 (C), 31.9 (CH), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.5 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3052, 2990, 2862, 1728, 1698, 1632, 1600, 1508, 1489, 1476, 1450, 1371, 1254, 1153, 1108, 1063, 1037. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₇H₂₈O₂Na (M + Na)⁺ 407.1982, found 407.1961.

5-Allyl-5-(3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane **B1q**



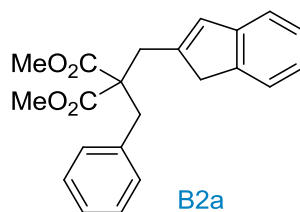
Following the general procedure I, **B1q** was obtained from **S1q** (0.6 g, 3.2 mmol) as a colorless oil (730 mg, 2.6 mmol, 78%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.65 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 6.19-6.12 (m, 2H), 5.78 (ddt, J = 16.8, 10.4, 7.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.11 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.40 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 132.7 (CH), 131.1 (2 CH), 124.7 (2 CH), 124.1 (2 CH), 119.0 (CH₂), 98.2 (C), 84.4 (C), 76.6 (C), 66.9 (2 CH₂), 37.2 (CH₂), 35.7 (C), 31.9 (CH), 25.8 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.0 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3075, 2991, 2938, 2863, 1726, 1699, 1638, 1597, 1476, 1440, 1371, 1267, 1228, 1198, 1117, 1090, 1068. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₄O₂Na (M + Na)⁺ 307.1669, found 307.1655.

2. The 7-alkynylcycloheptatriene moiety as a tool

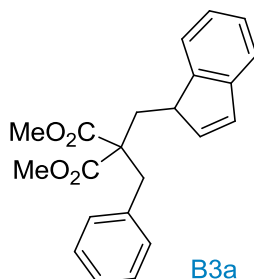
a. General procedure for the skeletal rearrangement of **B1a**

General procedure (J) for the skeletal rearrangement of **B1a** (tables 15-25, table 30 and scheme 110)

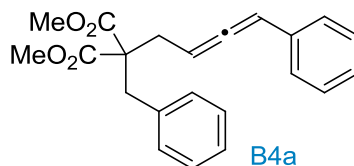
In air, **B1a** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) and the catalyst (1-7 mol%) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Distilled DCE or toluene (0.7 mL, 0.2 M) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

1,3-Dimethyl 2-benzyl-2-(1H-inden-2-ylmethyl)propanedioate B2a

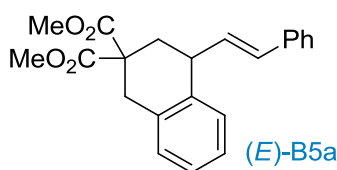
Following the general procedure J, the reaction was performed with [(Ph₃P)Au][NTf₂] (table 16, entry 3) afforded **B2a** as a yellow oil (34 mg, 68%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.38 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.09 (s, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.6 (2 C=O), 144.9 (C), 142.2 (C), 143.3 (C), 136.1 (C), 130.5 (CH), 130.1 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 120.5 (CH), 59.2 (C), 52.7 (2 CH₃), 42.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 34.5 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2952, 1734, 1697, 1660, 1645, 1495, 1457, 1439, 1274, 1238, 1199, 1180. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 373.1410, found 373.1410.

1,3-Dimethyl 2-benzyl-2-(1H-inden-1-ylmethyl)propanedioate B3a

Following the general procedure J, the reaction was performed with IPr·AuCl/AgSbF₆ (table 16, entry 11) afforded a mixture of **B2a** and **B3a** (58/42) as a yellow oil (36 mg, 72%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.36-7.15 (m, 9H), 6.81 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.48 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 14.6, 3.1 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.6, 11.3 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 172.3 (C=O), 171.8 (C=O), 147.7 (C), 143.6 (C), 137.5 (CH), 135.9 (C), 131.8 (CH), 130.1 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 121.2 (CH), 58.7 (C), 52.6 (2 CH₃), 46.3 (CH), 39.5 (CH₂), 34.9 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2952, 1733, 1696, 1660, 1645, 1624, 1602, 1493, 1448, 1435, 1270, 1236, 1199, 1180. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 373.1410, found 373.1405.

1,3-Dimethyl 2-benzyl-2-(4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)propanedioate B4a

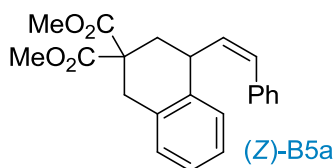
Following the general procedure J, the reaction was performed with [IPr·GaCl₂(TFBN)][SbF₆] (table 21, entry 10) afforded **B4a** as a yellow oil (35 mg, 70%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.33-7.29 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.22 (dt, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 5.52 (td, J = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.68 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 207.1 (C), 171.1 (C=O), 135.9 (C), 134.1 (C), 130.1 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.0 (2 CH), 95.1 (CH), 89.4 (CH), 59.2 (C), 52.7 (2 CH₃), 38.2 (CH₂), 31.8 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2952, 1735, 1495, 1448, 1434, 1279, 1241, 1206, 1178, 1084. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 373.1410, found 373.1399.

2,2-Dimethyl 4-[(E)-2-phenylethenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,2-dicarboxylate (E)-B5a

Following the general procedure J, the reaction was performed with Cu(OTf)₂ (table 20, entry 7) afforded (**E**)-**B5a** as a colorless oil (48 mg, 96%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-7.25 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 15.9, 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 16.5, 2.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.6, 11.0 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 172.1 (C=O), 171.3 (C=O), 137.2 (C), 136.5 (C), 133.4 (C), 132.9 (CH), 132.0 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 CH), 53.6 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 40.7 (CH), 35.4 (CH₂), 35.1 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2952, 1733, 1696, 1660, 1645, 1624, 1602, 1493, 1448, 1435, 1270, 1236, 1199, 1180. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₂O₄Na (M + Na)⁺ 373.1410, found 373.1401. Spectroscopic data for (**E**)-**B5a** match those previously reported in literature.²⁷

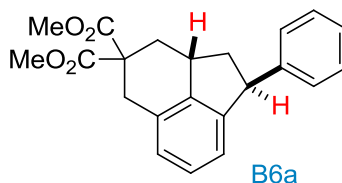
²⁷ H. Liu, Y.-H. Wang, L.-L. Zhu, X.-X. Li, W. Zhou, Z. Chen, W.-X. Hu *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2990.

2,2-Dimethyl 4-[(Z)-2-phenylethenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,2-dicarboxylate (Z)-B5a



Following the general procedure J, the reaction was performed with $[(\text{MeCN})_5\text{Cu}][\text{SbF}_6]_2$ (table 20, entry 8) afforded an unseparable mixture of (*E/Z*)-**B5a** as a yellow oil (37 mg, 74%). The following signals were obtained by comparing those of pure (*E*)-**B5a** with those of the (*E/Z*)-**B5a** mixture. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.07 (m, 9H), 6.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 11.4, 10.2 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 11.9, 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 16.6, 0.9 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 13.5, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.5, 11.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 172.1 (C=O), 171.1 (C=O), 137.1 (C), 136.9 (C), 134.6 (CH), 133.3 (C), 130.9 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (3 CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 53.7 (C), 52.9 (CH_3), 52.8 (CH_3), 35.2 (CH), 35.0 (CH_2), 34.8 (CH_2). FT-IR of the mixture (neat, cm^{-1}): 3029, 2952, 1733, 1697, 1660, 1644, 1494, 1455, 1435, 1272, 1236, 1199, 1180. HRMS of the mixture (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 373.1410, found 373.1403.

4,4-Dimethyl 1-phenyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydroacenaphthylene-4,4-dicarboxylate dimethyl 2-((1*H*-inden-1-yl)methyl)-2-benzylmalonate B6a



Following the general procedure J, the reaction was performed with AgSbF_6 (table 18, entry 2) afforded **B6a** as a yellow oil (36 mg, 71%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.24 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 11.1, 8.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 12.7, 12.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 172.5 (C=O), 172.0 (C=O), 144.6 (C), 144.2 (C), 143.0 (C), 131.3 (C), 128.5 (2 CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 123.0 (CH), 55.5 (C), 53.0 (2 CH_3), 49.9 (CH), 43.9 (CH_2), 35.6 (CH), 34.5 (CH_2), 32.8 (CH_2). FT-IR (neat, cm^{-1}): 3030, 2952, 1734, 1698, 1661, 1645, 1627, 1494, 1446, 1438, 1258, 1219, 1197, 1168. HRMS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 373.1410, found 373.1405. The relative stereochemistry of the product was determined by NOESY and confirmed by X-ray diffraction (CCDC 1530095) as *trans* between the two hydrogen in red.

b. General procedure for the cyclization of allene **B3a** (table 26)

In air, **B3a** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) and the catalyst (3-7 mol%) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Distilled DCE (0.7 mL, 0.2 M) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

3. The 7-alkynylcycloheptatriene moiety as a synthetic platform

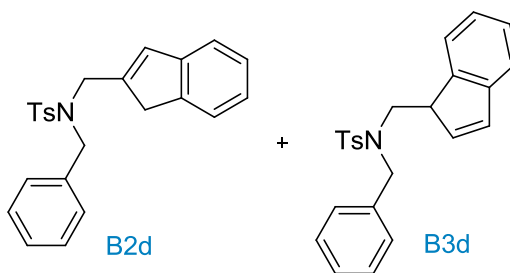
a. Cycloisomerization of 7-alkynylcycloheptatriene derivatives

General procedure (K) for the formation of indenenes (tables 31-34)

In air, **B1b-o** (1.0 equiv) and [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (3 mol%) or (Ph₃P)AuCl (3 mol%) and AgSbF₆ (3 mol%) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Distilled DCE (0.2 M) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

N-((1*H*-Inden-2-yl)methyl)-*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide **B2d**

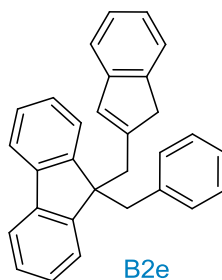
N-((1*H*-Inden-1-yl)methyl)-*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide **B3d**



Following the general procedure K with (Ph₃P)AuCl/AgSbF₆ (table 31, entry 7), a mixture of **B2d** and **B3d** (60/40) was obtained from **B1d** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (32.3 mg, 0.08 mmol, 65%). **B2d** and **B3d** could not be separated. **¹H NMR of mixture (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 8H), 7.28-7.21 (m, 8H), 7.20-7.11 (m, 6H), 6.74 (dd, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.46 (s, 6H). **¹³C NMR of mixture (75 MHz, CDCl₃):** δ 144.5 (C), 144.2 (C), 144.1 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 143.5 (C), 143.4 (C), 137.7 (C), 137.6 (CH), 136.8 (C), 136.8 (C), 135.9 (C), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 129.9 (2 CH), 129.8 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 123.7

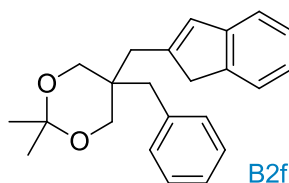
(CH), 123.2 (CH), 121.3 (CH), 120.8 (CH), 53.6 (CH₂), 50.8 (CH₂), 50.7 (CH₂), 49.8 (CH), 46.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 21.7 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3429, 2105, 1645, 1495, 1455, 1339, 1158, 1093. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₄H₂₃NO₂SNa (M + Na)⁺ 412.1342, found 412.1343.

9-((1*H*-Inden-2-yl)methyl)-9-benzyl-9*H*-fluorene B2e

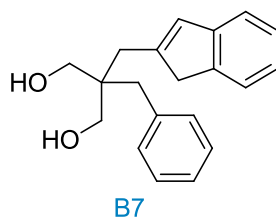


Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 31, entry 8), **B2e** was obtained from **B1e** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (31.6 mg, 0.08 mmol, 63%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.06-6.92 (m, 7H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.46 (s, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 148.8 (2 C), 145.8 (C), 145.0 (C), 143.5 (C), 141.0 (2 C), 137.1 (C), 130.5 (2 CH), 129.6 (CH), 127.3 (2 CH), 127.2 (2 CH), 126.7 (2 CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 124.2 (2 CH), 123.5 (CH), 123.1 (CH), 120.1 (2 CH), 120.0 (CH), 56.1 (C), 47.3 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.4 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3062, 3030, 2973, 2912, 1716, 1601, 1494, 1476, 1449, 1385, 1155, 1118, 1032. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₃₀H₂₅Na (M + Na)⁺ 407.1770, found 407.1748.

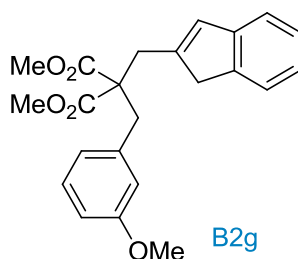
5-((1*H*-Inden-2-yl)methyl)-5-benzyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane B2f



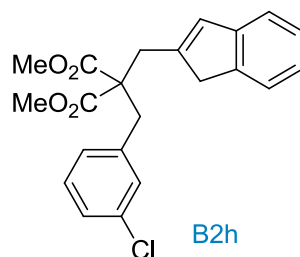
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 32, entry 1), **B2f** was obtained from **B1f** (40 mg, 0.12 mmol) as a colorless oil (18 mg, 0.05 mmol, 45%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.15 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 145.5 (C), 145.4 (C), 143.4 (C), 137.4 (C), 130.9 (3 CH), 128.3 (2 CH), 126.5 (2 CH), 124.2 (CH), 123.5 (CH), 120.3 (CH), 98.2 (C), 67.0 (2 CH₂), 44.2 (CH₂), 39.1 (CH₂), 37.5 (C), 34.0 (CH₂), 24.8 (CH₃), 23.6 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2990, 2929, 2852, 1601, 1583, 1490, 1462, 1453, 1381, 1370, 1258, 1194, 1152, 1099, 1077. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₃H₂₆O₂Na (M + Na)⁺ 357.1825, found 357.1816.

2-((1*H*-Inden-2-yl)methyl)-2-benzylpropane-1,3-diol **B7**

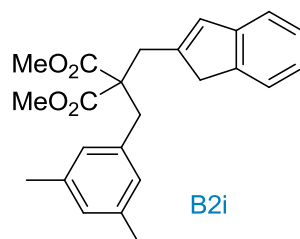
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 32, entry 1), **B7** was obtained from **B1f** (40 mg, 0.12 mmol) as a colorless oil (12 mg, 0.04 mmol, 34%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.64 (d, J = 2.4, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.76 (brs, 2H). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₀H₂₂O₂Na (M + Na)⁺ 317.1512, found 317.1505.

Dimethyl 2-((1*H*-inden-2-yl)methyl)-2-(3-methoxybenzyl)malonate **B2g**

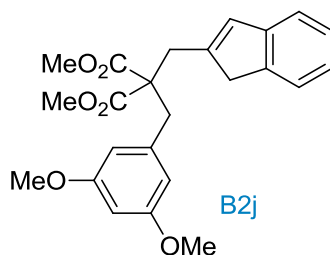
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 33, entry 1), a mixture of **B2g** and **B3g** (95/5) was obtained from **B1g** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (42.1 mg, 0.11 mmol, 84%). Only the major product **B2g** was described herein. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.11 (s, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 171.5 (2 C=O), 159.6 (C), 144.8 (C), 144.2 (C), 143.3 (C), 137.5 (C), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 120.5 (CH), 116.0 (CH), 112.5 (CH), 59.1 (C), 55.2 (CH₃), 52.6 (2 CH₃), 42.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 34.4 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3001, 2952, 2837, 1733, 1602, 1584, 1489, 1462, 1435, 1393, 1331, 1263, 1199, 1179, 1085, 1061. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₄O₅Na (M + Na)⁺ 403.1516, found 403.1523.

Dimethyl 2-((1H-inden-2-yl)methyl)-2-(3-chlorobenzyl)malonate B2h

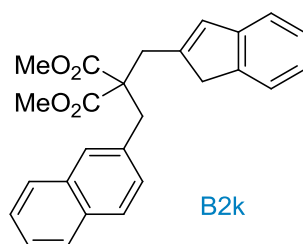
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 33, entry 3), a mixture of **B2h** and **B3h** (85/15) was obtained from **B1h** (30 mg, 0.08 mmol) as a colorless oil (25.8 mg, 0.07 mmol, 86%). Only the major product **B2h** was described herein. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (td, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.09 (s, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.3 (2 C=O), 144.7 (C), 143.7 (C), 143.3 (C), 138.2 (C), 134.2 (C), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 120.6 (CH), 59.0 (C), 52.8 (2 CH₃), 42.0 (CH₂), 38.6 (CH₂), 34.6 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3015, 2952, 2909, 1733, 1598, 1573, 1476, 1460, 1434, 1392, 1329, 1269, 1241, 1198, 1179, 1081, 1063. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₁ClO₄Na (M + Na)⁺ 407.1021, found 407.1020.

Dimethyl 2-((1H-inden-2-yl)methyl)-2-(3,5-dimethylbenzyl)malonate B2i

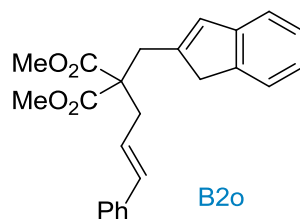
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 33, entry 5), a mixture of **B2i** and **B3i** (80/20) was obtained from **B1i** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (34.4 mg, 0.09 mmol, 69%). Only the major product **B2i** was described herein. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.28 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 171.7 (2 C=O), 144.9 (C), 144.4 (C), 143.4 (C), 137.8 (2 C), 135.9 (C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (2 CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 120.5 (CH), 59.2 (C), 52.5 (2 CH₃), 42.2 (CH₂), 38.9 (CH₂), 34.4 (CH₂), 21.4 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3020, 2951, 2919, 2254, 1735, 1606, 1461, 1434, 1333, 12291, 1270, 1243, 1198, 1180, 1064. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₆O₄Na (M + Na)⁺ 401.1723, found 401.1729.

Dimethyl 2-((1H-inden-2-yl)methyl)-2-(3,5-dimethoxybenzyl)malonate B2j

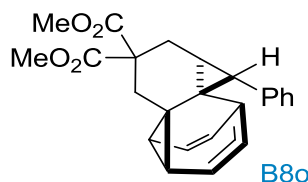
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 33, entry 7), a mixture of **B2j** and **B3j** (75/25) was obtained from **B1j** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (26.7 mg, 0.06 mmol, 67%). Only the major product **B2j** was described herein. **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.41-7.28 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.11 (s, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.5 (2 C=O), 160.7 (2 C), 144.8 (C), 144.2 (C), 143.3 (C), 138.2 (C), 130.6 (CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 120.5 (CH), 108.3 (2 CH), 99.0 (CH), 59.1 (C), 55.3 (2 CH₃), 52.7 (2 CH₃), 42.1 (CH₂), 39.1 (CH₂), 34.4 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2952, 1733, 1596, 1460, 1431, 1336, 1285, 1258, 1204, 1151, 1113, 1071. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₆O₆Na (M + Na)⁺ 433.1622, found 433.1612.

Dimethyl 2-((1H-inden-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-2-ylmethyl)malonate B2k

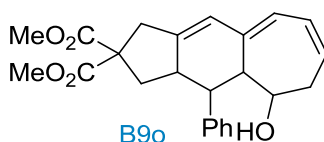
Following the general procedure K with (Ph₃P)AuCl/AgSbF₆ (table 33, entry 10), **B2k** was obtained from **B1k** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (15.6 mg, 0.04 mmol, 39%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.83-7.73 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 5H), 7.28-7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.12 (s, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.7 (2 C=O), 144.9 (C), 144.2 (C), 143.4 (C), 133.7 (C), 133.5 (C), 132.6 (C), 130.6 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (2 CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 124.5 (CH), 123.6 (CH), 120.6 (CH), 59.3 (C), 52.7 (2 CH₃), 42.2 (CH₂), 39.2 (CH₂), 34.7 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2952, 1742, 1722, 1597, 1494, 1449, 1344, 1160, 1109, 1091. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₆H₂₄O₄Na (M + Na)⁺ 423.1567, found 423.1559.

Dimethyl 2-((1*H*-inden-2-yl)methyl)-2-cinnamylmalonate B2o

Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 34, entry 2), **B2o** was obtained from **B1o** (40 mg, 0.11 mmol) as a colorless oil (19.4 mg, 0.05 mmol, 49%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.41-7.35 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 6.16-6.02 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.85 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.6 (2 C=O), 144.8 (C), 143.6 (C), 143.5 (C), 137.2 (C), 134.3 (CH), 131.1 (CH), 128.7 (2 CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (2 CH), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (CH), 120.5 (CH), 58.3 (C), 52.8 (2 CH₃), 41.9 (CH₂), 36.9 (CH₂), 34.8 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3023, 2973, 2954, 2865, 1733, 1599, 1493, 1458, 1435, 1384, 1245, 1203, 1113. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₉H₃₀O₅Na (M + Na)⁺ 481.1985, found 481.1974.

(±)(1*R*,1*aS*,4*aS*,5*S*,5*aR*,6*R*)-Dimethyl 5-phenyl-1,4,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-1,6-ethenodicyclopropa[*d*,*i*]naphthalene-3,3(2*H*)-dicarboxylate B8o

Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 34, entry 2), **B8o** was obtained from **B1o** (40 mg, 0.11 mmol) as a colorless oil (3.2 mg, 0.01 mmol, 8%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 5.75 (ddd, J = 8.9, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 8.9, 6.4, 0.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 5.31 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (ddd, J = 14.4, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 7.9, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 7.6, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 14.2, 1.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.²⁶

Dimethyl 5-hydroxy-4-phenyl-3,3*a*,4,4*a*,5,6-hexahydrocyclohepta[*f*]indene-2,2(1*H*)-dicarboxylate B9o

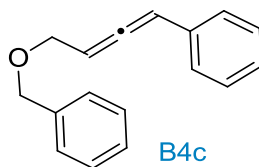
Following the general procedure K with [(JohnPhos)Au(MeCN)][SbF₆] (table 34, entry 2), **B9o** was obtained from **B1o** (40 mg, 0.11 mmol) as a colorless oil (10.5 mg, 0.03 mmol, 25%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.89 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 5.75 (ddt, J = 9.5, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.85 (brs, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 3H), 2.13 (dd, J = 13.2, 10.6 Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₉H₂₆O₅Na (M + Na)⁺ 417.1678, found 417.1668.

b. Hydroarylation of 7-alkynylcycloheptatriene derivatives

General procedure (L) for the formation of hydroarylation products (tables 35-36 and scheme 113)

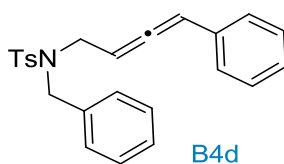
In air, **B1b-m** (1.0 equiv) and Cu(OTf)₂ (5 mol%) or AgSbF₆ (5 mol%) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Distilled DCE (0.15 M) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

(4-(Benzyloxy)buta-1,2-dien-1-yl)benzene **B4c**

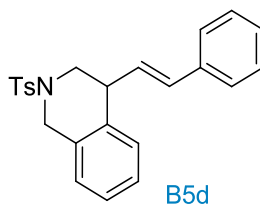


Following the general procedure L with AgSbF₆ (table 35, entry 6), **B4c** was obtained from **B1c** (50 mg, 0.21 mmol) as a colorless oil (14 mg, 0.06 mmol, 28%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.29 (m, 10H), 6.27 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (td, J = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 206.2 (C), 138.2 (C), 134.0 (C), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (2 CH), 95.7 (CH), 92.7 (CH), 72.1 (CH₂), 60.0 (CH₂). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₁₆ONa (M + Na)⁺ 259.1093, found 259.1073. The data correspond to those previously reported in the literature.²⁸

²⁸ R. Gurubrahmam, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1463.

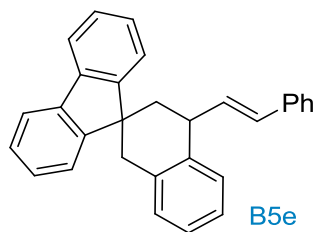
N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)benzenesulfonamide **B4d*

Following the general procedure L with AgSbF_6 (table 35, entry 8), **B4d** was obtained from **B1d** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (21.3 mg, 0.05 mmol, 43%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33–7.29 (m, 3H), 7.29–7.25 (m, 5H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.03 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (td, J = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 206.4 (C), 143.5 (C), 137.6 (C), 135.9 (C), 133.6 (C), 129.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.9 (CH), 127.4 (3 CH), 127.0 (2 CH), 96.0 (CH), 90.2 (CH), 50.5 (CH_2), 45.8 (CH_2), 21.7 (CH_3). **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 412.1342, found 412.1343. The data correspond to those previously reported in the literature.²⁹

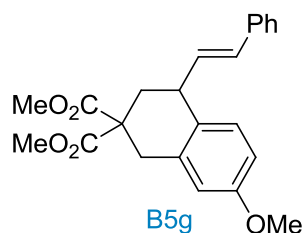
(E)*-4-Styryl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **B5d*

Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 35, entry 7), **B5d** was obtained from **B1d** (30 mg, 0.08 mmol) as a colorless oil (7.0 mg, 0.02 mmol, 23%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38–7.27 (m, 6H), 7.24–7.14 (m, 4H), 7.10–7.04 (m, 1H), 6.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.8, Hz, 1H), 4.21 (d, J = 14.8, Hz, 1H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 143.9 (C), 136.9 (C), 135.5 (C), 133.2 (C), 132.8 (CH), 131.5 (C), 130.0 (CH), 129.9 (2 CH), 129.2 (CH), 128.7 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (3 CH), 48.9 (CH_2), 47.9 (CH_2), 42.9 (CH), 21.7 (CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3429, 1638, 1494, 1450, 1340, 1165, 1091. **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 412.1342, found 412.1335.

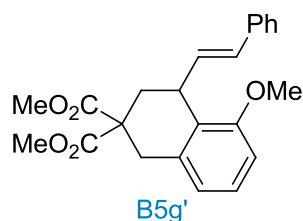
²⁹ M. Periasamy, P. O. Reddy, N. Sanjeevakumar, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 1634.

(E)-4'-Styryl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[fluorene-9,2'-naphthalene] B5e

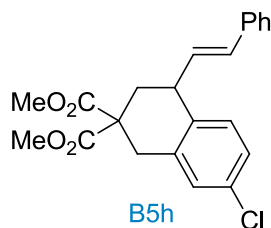
Following the general procedure L with AgSbF_6 (table 35, entry 10), **B5e** was obtained from **B1e** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (31.1 mg, 0.08 mmol, 62%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.84-7.73 (m, 2H), 7.51-7.22 (m, 12H), 7.19-7.04 (m, 3H), 6.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 4.09 (ddd, J = 11.9, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 16.5, 1.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.5, 11.9 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.5, 6.3, 1.9 Hz, 1H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3):** δ 152.4 (C), 150.8 (C), 140.2 (C), 139.6 (C), 138.0 (C), 137.5 (C), 136.0 (C), 133.5 (CH), 131.8 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (2 CH), 124.8 (CH), 122.8 (CH), 120.1 (CH), 120.1 (CH), 49.5 (C), 42.5 (CH), 40.7 (CH_2), 39.3 (CH_2), 27.1 (CH_2).

(E)-Dimethyl 7-methoxy-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5g

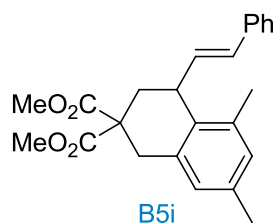
Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 36, entry 1), **B5g** was obtained from **B1g** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (26 mg, 0.07 mmol, 52%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 15.9, 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 16.5, 2.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 13.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.6, 11.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 172.1 (C=O), 171.3 (C=O), 158.3 (C), 137.3 (C), 134.7 (C), 133.2 (CH), 131.7 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (C), 127.4 (CH), 126.4 (2 CH), 113.5 (CH), 112.8 (CH), 55.3 (CH_3), 53.6 (C), 53.0 (CH_3), 52.9 (CH_3), 40.0 (CH), 35.5 (CH_2), 35.4 (CH_2). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3058, 3025, 3001, 2953, 2837, 1735, 1610, 1578, 1501, 1448, 1434, 1325, 1301, 1242, 1194, 1175, 1037. **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 403.1516, found 405.1508.

(E)-Dimethyl 5-methoxy-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5g'

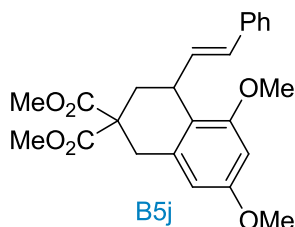
Following the general procedure L with Cu(OTf)₂ (table 36, entry 1), **B5g** was obtained from **B1g** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (15.1 mg, 0.05 mmol, 36%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.30-7.16 (m, 6H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 172.0 (C=O), 157.7 (C), 138.0 (C), 135.4 (C), 133.3 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (2 CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (2 CH), 125.1 (C), 121.3 (CH), 108.6 (CH), 55.5 (CH₃), 52.9 (2 CH₃), 52.7 (C), 35.1 (CH₂), 34.8 (CH), 34.6 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2958, 1733, 1641, 1587, 1468, 1448, 1434, 1258, 1211, 1197, 1101, 1081. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₄O₅Na (M + Na)⁺ 403.1516, found 403.1510.

(E)-Dimethyl 7-chloro-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5h

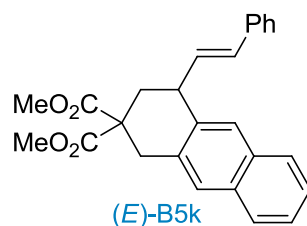
Following the general procedure L with AgSbF₆ (table 36, entry 4), **B5h** was obtained from **B1h** (30 mg, 0.08 mmol) as a colorless oil (19.6 mg, 0.05 mmol, 65%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 15.7, 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 16.5, 2.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 13.6, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.6, 11.0 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 171.8 (C=O), 171.1 (C=O), 137.0 (C), 135.4 (C), 135.0 (C), 132.4 (C), 132.4 (CH), 132.2 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (3 CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (2 CH), 53.4 (C), 53.1 (CH₃), 53.0 (CH₃), 40.2 (CH), 35.2 (CH₂), 34.9 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3025, 2953, 1735, 1644, 1597, 1483, 1447, 1433, 1264, 1234, 1198, 1175, 1072. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₁ClO₄Na (M + Na)⁺ 407.1021, found 407.1016.

(E)-Dimethyl 5,7-dimethyl-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5i

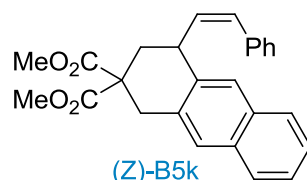
Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 36, entry 5), **B5i** (*E/Z* : 84/16) was obtained from **B1i** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (38.7 mg, 0.10 mmol, 77%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.08 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 172.1 (C=O), 171.9 (C=O), 137.5 (C), 137.2 (C), 136.1 (C), 133.9 (C), 132.8 (CH), 131.4 (C), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (2 CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (2 CH), 52.8 (2 CH_3), 52.6 (C), 37.6 (CH), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 21.0 (CH_3), 19.8 (CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3025, 3003, 2952, 2859, 1735, 1613, 1599, 1447, 1434, 1334, 1255, 1221, 1199, 1180, 1085, 1056. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 401.1723, found 401.1725.

(E)-Dimethyl 5,7-dimethoxy-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5j

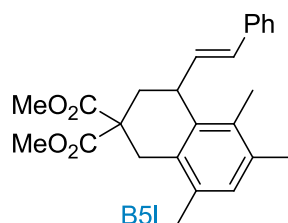
Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 36, entry 7), **B5j** (*E/Z* : 90/10) was obtained from **B1j** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (15.2 mg, 0.04 mmol, 38%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 7.31-7.24 (m, 4H), 7.17 (ddt, J = 7.2, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 171.9 (C=O), 171.8 (C=O), 159.3 (C), 158.8 (C), 138.0 (C), 135.9 (C), 133.6 (CH), 128.5 (2 CH), 126.9 (CH), 126.1 (2 CH), 117.5 (C), 104.3 (CH), 97.2 (CH), 55.5 (CH_3), 55.4 (CH_3), 52.8 (2 CH_3), 52.6 (C), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.4 (CH). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 2953, 2865, 1737, 1608, 1492, 1453, 1381, 1337, 1303, 1253, 1200, 1151, 1102, 1080, 1049. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 433.1622, found 433.1618.

(E)-Dimethyl 4-styryl-3,4-dihydroanthracene-2,2(1H)-dicarboxylate (E)-B5k

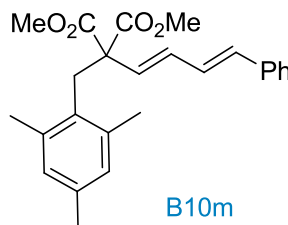
Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 36, entry 9), **B5k** (*E/Z* : 70/30) was obtained from **B1k** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (32.8 mg, 0.08 mmol, 82%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 8.02-7.97 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 172.0 (C=O), 171.7 (C=O), 137.3 (C), 132.9 (C), 132.1 (C), 131.8 (C), 130.8 (C), 133.6 (CH), 130.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.3 (CH), 126.2 (2 CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 52.9 (2 CH_3), 52.2 (C), 36.8 (CH), 35.7 (CH_2), 35.1 (CH_2). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3054, 3026, 2952, 1734, 1646, 1626, 1600, 1509, 1493, 1447, 1434, 1334, 1301, 1254, 1201, 1179, 1107, 1071. **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 423.1567, found 423.1560.

(Z)-Dimethyl 4-styryl-3,4-dihydroanthracene-2,2(1H)-dicarboxylate (Z)-B5k

Following the general procedure L with AgSbF_6 (table 36, entry 10), **B5k** (*E/Z* : 15/85) was obtained from **B1k** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (20 mg, 0.05 mmol, 50%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 8.02-7.97 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 172.4 (C=O), 171.3 (C=O), 137.1 (C), 137.1 (C), 136.8 (CH), 133.0 (C), 132.2 (C), 130.9 (C), 128.1 (C), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 53.0 (2 CH_3), 52.6 (C), 36.2 (CH), 35.6 (CH_2), 33.5 (CH_2). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3032, 2951, 1733, 1658, 1636, 1449, 1433, 1293, 1254, 1202, 1180, 1159, 1088. **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 423.1567, found 423.1552.

(E)-Dimethyl 5,6,8-trimethyl-4-styryl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B5l

Following the general procedure L, the reaction performed with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (table 36, entry 11) and **B5l** (*E/Z* : 85/15) was obtained from **B1l** (50 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil (38.7 mg, 0.10 mmol, 77%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 7.33-7.26 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.22 (dd, J = 16.1, 6.1 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 16.1, 1.6 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 , major isomer):** δ 172.6 (C=O), 172.1 (C=O), 137.5 (C), 134.5 (C), 134.2 (C), 133.3 (C), 133.0 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 130.1 (C), 128.6 (C), 128.6 (2 CH), 127.2 (CH), 126.2 (2 CH), 52.8 (2 CH_3), 52.2 (C), 38.1 (CH), 34.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 20.6 (CH_3), 19.8 (CH_3), 15.4 (CH_3). **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 415.1880, found 415.1872.

Dimethyl 2-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)malonate B10m

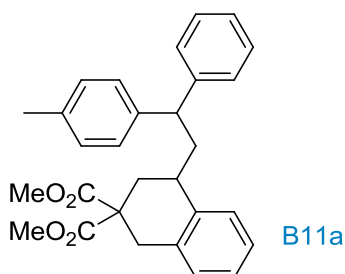
Following the general procedure L with $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (scheme 114), **B10m** was obtained from **B1m** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (21.8 mg, 0.06 mmol, 55%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.39-7.36 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 15.7, 9.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 15.9, 9.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3):** δ 171.5 (2 C=O), 138.1 (2 C), 137.2 (C), 136.3 (C), 133.4 (CH), 131.3 (CH), 131.1 (CH), 130.3 (C), 129.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (2 CH), 60.6 (C), 52.9 (2 CH_3), 35.5 (CH_2), 20.9 (3 CH_3). **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 415.1880, found 415.1862.

c. Tandem hydroarylation/Friedel-Crafts reaction

Experimental procedure for the tandem hydroarylation/Friedel-Crafts reaction with toluene as nucleophile (scheme 114)

In air, **B1a** (30 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) and distilled toluene (0.5 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. HOTf (0.4 μ L, 4.3 μ mol, 5 mol%) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded **B11a** (26.6 mg, 0.06 mmol, 70%, mixture of diastereoisomers 50/50) as a yellow oil.

Dimethyl 4-(2-phenyl-2-(p-tolyl)ethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **B11a**



Yellow oil. ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers): δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.23-7.14 (m, 8H), 7.14-7.08 (m, 8H), 4.21 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.33 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.97 (ddd, J = 14.2, 9.8, 4.9 Hz, 2H), 1.97 (ddd, J = 13.0, 9.8, 1.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers): δ 172.5 (2 C=O), 171.1 (2 C=O), 145.6 (C), 143.8 (C), 142.4 (C), 140.5 (C), 139.0 (C), 138.9 (C), 136.0 (C), 135.8 (C), 133.9 (2 C), 129.4 (2 CH), 129.3 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.5 (2 CH), 126.2 (2 CH), 53.8 (2 C), 52.9 (2 CH₃), 52.5 (2 CH₃), 48.0 (2 CH), 43.0 (CH₂), 42.9 (CH₂), 35.4 (2 CH₂), 34.1 (2 CH₂), 33.1 (2 CH), 21.1 (2 CH₃). FT-IR (neat, cm⁻¹): 3025, 2973, 2957, 2892, 1750, 1736, 1601, 1511, 1493, 1452, 1433, 1380, 1309, 1255, 1244, 1122, 1071, 1042. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₉H₃₀O₄Na (M + Na)⁺ 465.2036, found 465.2025.

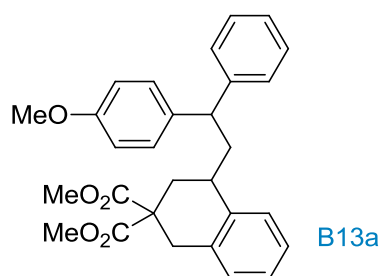
General procedure for the optimization of the tandem reaction (tables 37-38)

In air, **B1a** (30 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv), anisole (0-10 equiv) and distilled solvent (0.15 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. HOTf (5-20 mol%) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80-110 °C during 15-24 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the desired compound.

General procedure (M) for the tandem hydroarylation/Friedel-Crafts reaction with aromatics as nucleophile (table 39)

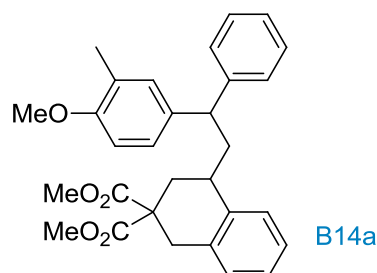
In air, **B1a** (1.0 equiv) and the aromatic nucleophile (3 equiv) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. HOTf (5 mol%) was added and the tube was sealed. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 15 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the desired compound as a mixture of diastereoisomers.

Dimethyl 4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B13a



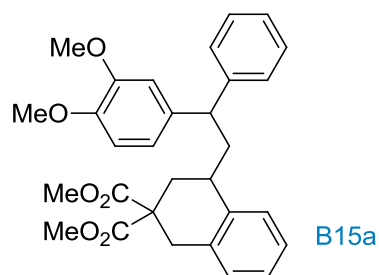
Following the general procedure M, **B13a** was obtained from **B1a** (40 mg, 0.11 mmol) and anisole (37 μ L, 0.34 mmol) as a yellow oil (37.8 mg, 0.08 mmol, 72%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.24-7.14 (m, 10H), 7.13-7.10 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.0, 9.8, 1.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 172.5 (2 C=O), 171.1 (2 C=O), 158.3 (C), 158.1 (C), 145.7 (C), 143.9 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 137.6 (C), 135.6 (C), 133.8 (2 C), 129.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (4 CH), 128.6 (4 CH), 128.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.2 (2 CH), 114.2 (2 CH), 114.0 (2 CH), 55.4 (2 CH₃), 53.8 (2 C), 52.9 (2 CH₃), 52.6 (2 CH₃), 47.6 (2 CH), 43.1 (CH₂), 43.0 (CH₂), 35.4 (2 CH₂), 34.1 (2 CH₂), 33.1 (2 CH). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₉H₃₀O₅Na (M + Na)⁺ 481.1985, found 481.1974.

Dimethyl 4-(2-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-phenylethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2-(1H)-dicarboxylate B14a



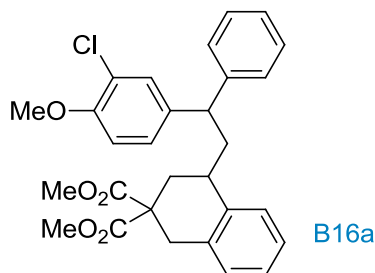
Following the general procedure M, **B14a** was obtained from **B1a** (40 mg, 0.11 mmol) and 2-methylanisole (40 μ L, 0.32 mmol) as a yellow oil (32.8 mg, 0.07 mmol, 66%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.24-7.14 (m, 10H), 7.13-7.10 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.0, 9.8, 1.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 172.6 (2 C=O), 171.2 (C=O), 171.1 (C=O), 156.4 (C), 156.2 (C), 145.9 (C), 144.0 (C), 139.1 (C), 139.0 (C), 137.1 (C), 135.1 (C), 133.8 (2 C), 130.6 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.7 (C), 126.6 (C), 126.6 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (3 CH), 125.6 (CH), 110.1 (CH), 109.9 (CH), 55.4 (2 CH₃), 53.8 (2 C), 53.0 (2 CH₃), 52.5 (2 CH₃), 47.6 (CH), 47.5 (CH), 43.1 (2 CH₂), 35.4 (2 CH₂), 34.0 (2 CH₂), 33.0 (2 CH), 16.6 (CH₃), 16.5 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2951, 2896, 2870, 1734, 1608, 1504, 1451, 1311, 1252, 1171, 1134, 1122, 1091, 1074, 1033. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₃₀H₃₂O₅Na (M + Na)⁺ 495.2142, found 495.2121.

Dimethyl 4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenylethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate B15a



Following the general procedure M, **B15a** was obtained from **B1a** (40 mg, 0.11 mmol) and 1,2-dimethoxybenzene (41 μ L, 0.32 mmol) as a yellow oil (37.3 mg, 0.08 mmol, 72%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.24-7.14 (m, 7H), 7.13-7.10 (m, 4H), 6.94 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 3H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.31 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.0, 9.8, 1.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 172.5 (2 C=O), 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 149.1 (C), 148.9 (C), 147.7 (C), 147.5 (C), 145.5 (C), 143.7 (C), 139.0 (C), 138.8 (C), 138.0 (C), 136.0 (C), 133.8 (2 C), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (2 CH), 126.3 (CH), 126.2 (2 CH), 120.1 (CH), 119.3 (CH), 111.7 (CH), 111.4 (CH), 111.3 (CH), 111.2 (CH), 56.0 (4 CH₃), 53.7 (2 C), 53.0 (2 CH₃), 52.6 (2 CH₃), 48.0 (2 CH), 43.1 (CH₂), 43.0 (CH₂), 35.4 (2 CH₂), 34.1 (CH₂), 34.0 (CH₂), 33.1 (CH), 33.0 (CH). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₃₀H₃₂O₆Na (M + Na)⁺ 511.2091, found 511.2105.

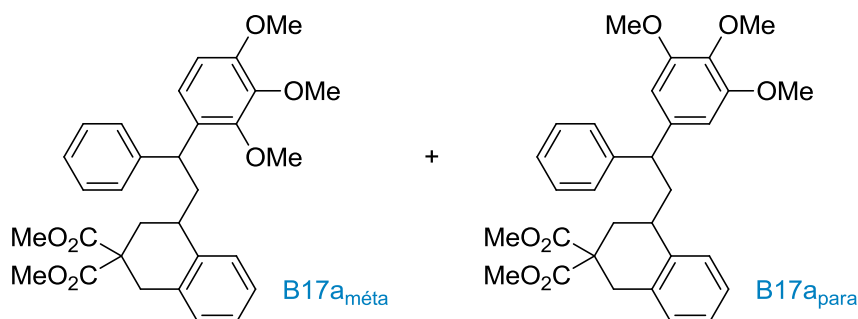
Dimethyl 4-(2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **B16a**



Following the general procedure M, **B16a** was obtained from **B1a** (40 mg, 0.11 mmol) and 2-chloroanisole (40 μ L, 0.32 mmol) as a yellow oil (21.8 mg, 0.04 mmol, 42%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of diastereoisomers):** δ 7.40-7.36 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 5H), 7.27-7.19 (m, 7H), 7.17-7.13 (m, 5H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.84-2.73 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.96 (ddd, J = 13.0, 9.8, 1.5 Hz, 2H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 , mixture of diastereoisomers):** δ 172.4 (2 C=O), 171.0 (C=O), 170.9 (C=O), 153.6 (C), 153.3 (C), 144.8 (C), 143.0 (C), 138.6 (3 C), 136.8 (C), 133.7 (C), 133.2 (C), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (CH), 128.1 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.2 (CH), 126.8 (2 CH), 126.7 (CH), 126.6 (2 CH), 126.4 (CH), 126.2 (2 CH), 122.4 (C), 122.3 (C), 112.3 (CH), 112.1 (CH), 56.2 (2 CH_3), 53.6 (2 C), 52.9 (2 CH_3), 52.5 (2 CH_3), 47.3 (CH), 47.2 (CH), 42.8 (2 CH_2), 35.3 (2 CH_2), 34.0 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.5 (2 CH). **HRMS (ESI $^+$):** m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClO}_5\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 515.1596, found 515.1588.

Dimethyl 4-(2-phenyl-2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)ethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **B17a_{méta}**

Dimethyl 4-(2-phenyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate **B17a_{para}**



Following the general procedure M, **B17a_{méta}** and **B17a_{para}** was obtained from **B1a** (40 mg, 0.11 mmol) and 1,2,3-trimethoxybenzene (52 μ L, 0.34 mmol) as a yellow oil (40.3 mg, 0.08 mmol, 68%).

¹H NMR of B17a_{méta} (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers): δ 7.32-7.28 (m, 10H), 7.22-7.12 (m, 9H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 3.48 (s, 6H), 3.33 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.84-2.68 (m, 6H), 2.09-1.94 (m, 4H). **¹³C NMR of B17a_{méta} (90 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 172.6 (C=O), 171.2 (C=O), 152.3 (C), 152.3 (C), 145.7 (C), 142.5 (C), 139.2 (C), 133.8 (C), 129.3 (C), 128.9 (CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 122.5 (CH), 107.2 (CH), 60.9 (CH₃), 60.8 (CH₃), 56.1 (CH₃), 53.9 (C), 52.9 (CH₃), 52.5 (CH₃), 42.6 (CH₂), 41.1 (CH), 35.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 33.4 (CH).

B17a_{para} could not be separated from **B17a_{méta}**. The following signals were obtained by comparing those of pure **B17a_{méta}** with those of the **B17a_{para}/B17a_{méta}** mixture.

¹H NMR of B17a_{para} (360 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers): δ 7.41-7.33 (m, 8H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 12H), 3.76 (s, 6H), 3.66 (s, 6H), 3.51 (s, 6H), 3.34 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 13.4, 6.0, 2.1 Hz, 2H), 2.81-2.66 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 4H). **¹³C NMR of B17a_{para} (90 MHz, CDCl₃, mixture of diastereoisomers):** δ 172.5 (C=O), 171.2 (C=O), 152.3 (C), 151.6 (C), 144.0 (C), 139.1 (C), 133.8 (C), 131.6 (C), 129.9 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (4 CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 121.5 (CH), 107.0 (CH), 105.0 (CH), 60.7 (CH₃), 56.4 (CH₃), 56.1 (CH₃), 53.9 (C), 52.9 (CH₃), 52.5 (CH₃), 43.0 (CH₂), 41.1 (CH), 35.5 (CH₂), 34.2 (CH₂), 33.0 (CH). **HRMS of the mixture (ESI⁺):** m/z calculated for C₃₁H₃₄O₇Na (M + Na)⁺ 541.2197, found 541.2208.

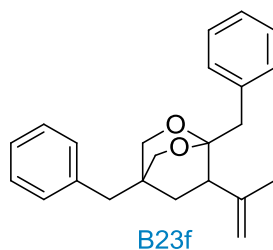
d. Cyclization of molecule B1f with [Ga(PhF)₂][Al(pftb)₄]

General procedure (N) for the optimization of polycyclisation of B1f (tables 40-42)

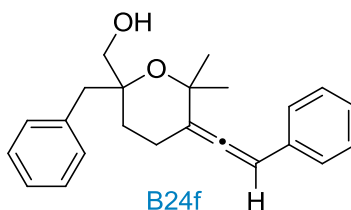
In a glove box, **B1f** (1.0 equiv), the catalyst (2-10 mol%) and degassed solvent (0.15 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed, taken out of the glove box, immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 3-20 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

General procedure (O) for the polycyclisation of B1p and B1k (scheme 123)

In a glove box, **B1p** or **B1k** (1.0 equiv), [Ga(PhF)₂][Al(pftb)₄] (5-10 mol%) and degassed DCE (0.15 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed, taken out of the glove box, immersed and stirred in a preheated oil bath at 80 °C during 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (thoroughly rinsed with Et₂O) and concentrated under reduced pressure. Purification by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA: 100/0 to 95/5) afforded the corresponding product.

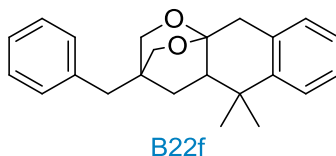
1,4-Dibenzyl-7-(prop-1-en-2-yl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane B23f

Following the general procedure N, **B23f** was obtained from **B1f** (40 mg, 0.12 mmol) as a colorless oil (16.6 mg, 0.05 mmol, 42%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-7.21 (m, 8H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.21-7.02 (m, 5H), 7.08-6.97 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.79 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.87 (ddd, J = 13.0, 11.3, 3.1 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.51-1.43 (m, 1H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 145.8 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 131.1 (2 CH), 130.0 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 114.1 (CH₂), 97.1 (C), 72.9 (CH₂), 72.2 (CH₂), 48.4 (CH), 42.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 33.2 (C), 19.8 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3027, 2924, 2866, 1735, 1640, 1603, 1495, 1453, 1378, 1261, 1196, 1098, 1079, 1031. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₆O₂Na (M + Na)⁺ 357.1830, found 357.1809.

(2-Benzyl-6,6-dimethyl-5-(2-phenylvinylidene)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methanol B24f

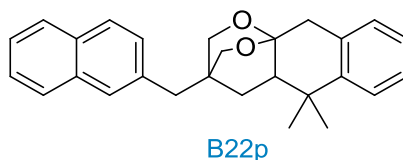
Following the general procedure N, **B23f** was obtained from **B1f** (40 mg, 0.12 mmol) as a colorless oil (12 mg, 0.04 mmol, 30%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.31-7.24 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 5H), 6.15 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, 14.0, 1.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 199.9 (C), 137.2 (C), 135.2 (C), 130.6 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.0 (CH), 126.6 (2 CH), 126.5 (CH), 107.6 (C), 95.8 (CH), 73.6 (C), 66.4 (CH₂), 64.3 (CH₂), 39.9 (C), 39.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 27.4 (CH₃), 25.0 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3039, 2974, 2930, 2857, 1952, 1600, 1494, 1457, 1378, 1361, 1144, 1119, 1062, 1030. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₆O₂Na (M + Na)⁺ 357.1825, found 357.1808.

3-Benzyl-5,5-dimethyl-2,3,4,4a,5,10-hexahydro-10a,3-(epoxymethano)benzo[g]chromene B22f



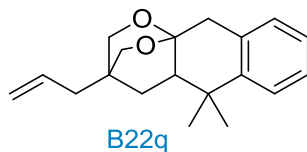
Following the general procedure N, **B22f** was obtained from **B1f** (30 mg, 0.09 mmol) as a colorless oil (16.5 mg, 0.05 mmol, 55%) (table 41, entry 4). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.48-7.36 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.21-7.02 (m, 5H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.54 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 13.0, 11.0, 3.2 Hz, 1H), 1.62 (ddd, J = 13.0, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 145.6 (C), 135.9 (C), 132.5 (C), 129.9 (2 CH), 128.8 (CH), 128.3 (2 CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 124.9 (CH), 95.3 (C), 72.8 (CH₂), 72.4 (CH₂), 45.8 (CH), 40.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 37.5 (C), 33.4 (C), 29.7 (CH₂), 26.5 (CH₃), 24.4 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3027, 1919, 1865, 1734, 1631, 1493, 1452, 1359, 1259, 1213, 1134, 1111, 1027. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₆O₂Na (M + Na)⁺ 357.1830, found 357.1809.

5,5-Dimethyl-3-(naphthalen-2-ylmethyl)-2,3,4,4a,5,10-hexahydro-10a,3-(epoxymethano)benzo[g]chromene B22p



Following the general procedure O, **B22p** was obtained from **B1p** (40 mg, 0.10 mmol) as a colorless oil (6.7 mg, 0.02 mmol, 17%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.86-7.78 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.10 (dd, J = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 1.81 (ddd, J = 12.8, 11.0, 3.3 Hz, 1H), 1.62 (ddd, J = 12.8, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 145.8 (C), 133.7 (C), 133.5 (C), 132.7 (C), 132.4 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 125.1 (CH), 95.6 (C), 73.0 (CH₂), 72.7 (CH₂), 46.1 (CH), 41.0 (CH₂), 40.4 (CH₂), 37.7 (C), 33.7 (C), 30.0 (CH₂), 26.7 (CH₃), 24.5 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3052, 2962, 2924, 2872, 1734, 1632, 1600, 1491, 1465, 1450, 1362, 1260, 1210, 1109, 1084. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₇H₂₈O₂Na (M + Na)⁺ 407.1982, found 357.1985.

3-Allyl-5,5-dimethyl-2,3,4,4a,5,10-hexahydro-10a,3-(epoxymethano)benzo[g]chromene
B22q



Following the general procedure O, **B22q** was obtained from **B1q** (30 mg, 0.11 mmol) as a colorless oil (6.1 mg, 0.02 mmol, 20%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.34 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.73 (ddt, J = 16.8, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.15 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (ddd, J = 12.9, 11.1, 3.2 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J = 12.9, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 145.9 (C), 132.8 (C), 132.7 (CH), 129.0 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 118.6 (CH₂), 95.5 (C), 72.8 (CH₂), 72.6 (CH₂), 46.2 (CH), 40.4 (CH₂), 38.5 (CH₂), 37.7 (C), 32.8 (C), 29.8 (CH₂), 26.6 (CH₃), 24.4 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2964, 2923, 1865, 1733, 1640, 1491, 1450, 1420, 1385, 1359, 1294, 1260, 1211, 1193, 1112, 1087. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₄O₂Na (M + Na)⁺ 307.1669, found 307.1662.

IV. EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 3

5. Procedure for the optimization of the formation of bromoallenes

General procedure for the optimization of the formation of C1a (table 43)

In air, **B1a** (1.0 equiv), the brominating agent (1.1-3 equiv) and dry solvent (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 6 h. Then, the reaction was quenched with a sat. aq. solution of Na₂S₂O₄ (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford the desired bromoallene **C1a**.

General procedure for the optimization of the formation of C1a (table 44)

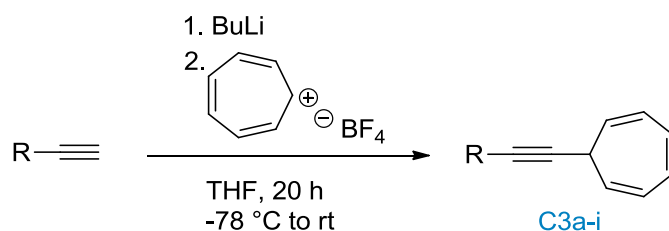
In air, substrate **C3a** (1.0 equiv), the brominating agent (1.1-3 equiv) and dry DCE (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 6 h. Then, the crude mixture was filtrated over a pad of silica previously treated by 5% of Et₃N (unless otherwise stated) and rinsed with Cy to afford the desired bromoallene **C4a** after evaporation.

6. Synthesis of bromoallenes

a. Starting materials

The synthesis and the characterization of compounds **B1a**, **B1c**, **B1g**, **B1i**, **B1j**, **B1k**, **B1n** and **B1o** can be find in the previous part (experimental section of chapter 3, part. 1 : starting materials). Bromoallene **C15** was synthetized according to literature procedure.³⁰

General procedure (P) for the synthesis of 7-alkynyl cycloheptatriene compounds C3a-i

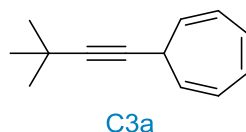


The alkyne (1.0 equiv) was placed in an oven-dried 250 mL screw-cap tube fitted with a septum under a nitrogen atmosphere. Dry THF (0.1 M) was added and the resulting solution was cooled to -78 °C before adding *n*BuLi (1.5 equiv) and stirred for 1 h at this temperature.

³⁰ C C. Zhu, J. L. Schwarz, S. Cembellín, S. Greßies, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 437.

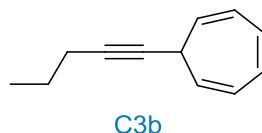
Tropylium tetrafluoroborate (1.2 equiv) was added, and then, the cooling bath was removed. After stirring the mixture at room temperature for 20 h, the reaction was quenched with a sat. aq. solution of NH_4Cl (30 mL) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by chromatography on silica gel (80 g of silica, Cy/EA, 100/0 to 97/3) to afford the desired product.

7-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3a**



Following the general procedure P, **C3a** was obtained from 3,3-dimethyl-1-butyne (1.0 mL, 8.0 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.22 g, 7.1 mmol, 88%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 6.64 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.14 (dddd, $J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 5.31 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.25 (s, 9H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 131.0 (2 CH), 124.8 (2 CH), 124.4 (2 CH), 89.3 (C), 80.0 (C), 31.9 (CH), 31.4 (3 CH_3), 27.5 (C). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3027, 2968, 2867, 1698, 1601, 1475, 1457, 1390, 1361, 1284, 1204, 1094. **HRMS (APPI):** m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}$ (M) $^+$ 171.1168, found 171.1168.

7-(Pent-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3b**



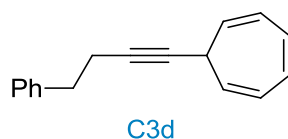
Following the general procedure P, **C3b** was obtained from 1-pentyne (1.0 mL, 10.1 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.5 g, 9.5 mmol, 94%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 6.65 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 2H), 6.16 (dddd, $J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.21 (td, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 131.1 (2 CH), 124.5 (4 CH), 81.8 (C), 80.6 (C), 31.9 (CH), 22.5 (CH_2), 20.9 (CH_2), 13.6 (CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3014, 2963, 1933, 1873, 1635, 1453, 1390, 1329, 1281. **HRMS (APPI):** m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}$ (M) $^+$ 157.1023, found 157.1012.

7-(Oct-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3c**



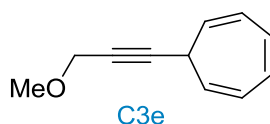
Following the general procedure P, **C3c** was obtained from 1-octyne (1.0 ml, 6.7 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.18 g, 5.9 mmol, 88%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.64 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.15 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.32 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.22 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 131.1 (2 CH), 124.5 (4 CH), 81.6 (C), 80.8 (C), 32.0 (CH), 31.5 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 18.9 (CH₂), 14.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3052, 3023, 3013, 2954, 2932, 2856, 1466, 1390, 1279. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₅H₂₁ (M)⁺ 201.1643, found 201.1640.

7-(4-Phenylbut-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3d**

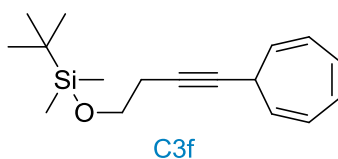


Following the general procedure P, **C3d** was obtained from but-3-yn-1-ylbenzene (1.0 g, 7.7 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.55 g, 7.0 mmol, 92%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.17 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.32 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (td, J = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 141.0 (C), 131.1 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.3 (CH), 124.6 (2 CH), 124.2 (2 CH), 82.4 (C), 79.9 (C), 35.5 (CH₂), 31.9 (CH), 21.2 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3061, 3026, 2927, 1603, 1495, 1453, 1390, 1341, 1280, 1076. **MS (IE):** m/z calculated for C₁₇H₁₆ (M) 220.13, found 220.06. The data correspond to those previously reported in the literature.²⁶

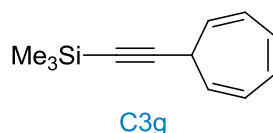
7-(3-Methoxyprop-1-yn-1-yl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3e**



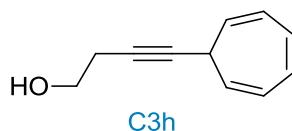
Following the general procedure P, **C3e** was obtained from 3-methoxyprop-1-yne (0.7 g, 10.0 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.17 g, 7.3 mmol, 73%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.65 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.17 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 131.1 (2 CH), 124.7 (2 CH), 123.2 (2 CH), 88.2 (C), 76.1 (C), 60.2 (CH₂), 57.6 (CH₃), 31.8 (CH). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3027, 2934, 2820, 2236, 1699, 1602, 1464, 1449, 1391, 1377, 1357, 1278, 1187, 1142, 1099. **MS (IE):** m/z calculated for C₁₁H₁₂O (M) 160.09, found 160.00.

Tert-butyl((4-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane C3f

Following the general procedure P, **C3f** was obtained from (but-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane³¹ (2.0 g, 10.9 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.2 g, 4.4 mmol, 41%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.64 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.15 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.31 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48-2.41 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 131.1 (2 CH), 124.6 (2 CH), 124.2 (2 CH), 82.8 (C), 77.4 (C), 62.4 (CH₂), 31.9 (CH), 36.1 (3 CH₃), 23.3 (CH₂), 18.5 (C), -5.1 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2955, 2929, 2857, 1471, 1463, 1390, 1255, 1105, 1058. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₆OSiNa (M + Na)⁺ 297.1645, found 297.1642.

(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylethynyl)trimethylsilane C3g

Following the general procedure P, **C3g** was obtained from trimethylsilylacetylene (1.0 ml, 7.0 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.3 g, 6.9 mmol, 98%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.64 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.16 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.32 (tt, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.49 (tt, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 0.19 (s, 6H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 130.9 (2 CH), 124.7 (2 CH), 123.0 (2 CH), 108.0 (C), 84.6 (C), 32.6 (CH), 0.1 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3023, 2963, 2181, 1270, 1249, 1079. **MS (IE):** m/z calculated for C₁₁H₁₂O (M) 188.11, found 188.10. The data correspond to those previously reported in the literature.²⁶

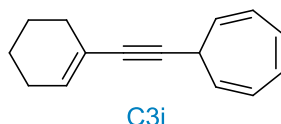
4-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)but-3-yn-1-ol C3h

In a 100 mL round bottom flask, **C3f** (1.4 g, 5.1 mmol, 1.0 equiv) and THF (20 mL) was introduced. Tetrabutylammonium fluoride solution (5.1 mL, 5.1 mmol, 1 M in THF) was added slowly and the resulting solution was stirred at room temperature during 1 h. Then, H₂O was added and the mixture was stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified by

³¹ Liddon, J. T. R.; James, M. J.; Clarke, A. K.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8777.

FC (80 g of silica, Cy/EA, 100/0 to 80/20) to afford **C3h** (0.67 g, 4.2 mmol, 82%) as a yellow liquid. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.65 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.16 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 5.31 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 3H), 1.90 (brs, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 131.1 (2 CH), 124.8 (2 CH), 123.7 (2 CH), 83.9 (C), 76.9 (C), 61.4 (CH₂), 31.7 (CH), 23.3 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3344, 3026, 2938, 1391, 1282, 1182. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₁H₁₂ONa (M+H)⁺ 183.0776, found 183.0780.

7-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)cyclohepta-1,3,5-triene **C3i**



Following the general procedure P, **C3i** was obtained from 1-(prop-2-yn-1-yl)cyclohex-1-ene (1.0 g, 8.3 mmol, 1 equiv) as a yellow oil (1.69 g, 8.3 mmol, 97%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 6.68 (dd, J = 3.7, 2.7 Hz, 2H), 6.17 (dddd, J = 8.8, 3.7, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 6.11 (tt, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.58 (tt, J = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 5H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 134.3 (CH), 131.1 (2 CH), 124.6 (2 CH), 123.9 (2 CH), 120.8 (C), 88.3 (C), 82.5 (C), 32.3 (CH), 29.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.7 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3026, 2929, 2858, 2835, 1697, 1633, 1601, 1447, 1435, 1390, 1347, 1285, 1266, 1136, 1076, 1051. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₅H₁₆ (M+H)⁺ 197.1330, found 197.1322.

b. Procedure and analytical data for the synthesis bromoallenes **C1** and **C4**

Procedure (Q) for bromination of compound **C2g-o** (scheme 144)

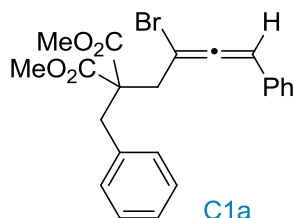
In air, the substrate (1.0 equiv), NBS (1.1-3 equiv) and dry DCE (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at the indicated temperature during the indicating time. Then, the reaction was quenched with a sat. aq. solution of Na₂S₂O₄ (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford the desired bromoallene **C2g-o**.

Procedure (R) for formation of compound **C4a-j** (table 45)

In air, substrate **C3a-h** or **B1c** (1.0 equiv), NBS (1.1-3 equiv) and dry DCE (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 6 hours. Then, the crude mixture was filtrated over a pad of silica previously treated by 5% of Et₃N (unless

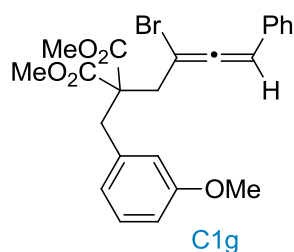
otherwise stated) and rinsed with cyclohexane to afford the desired bromoallene **C4a-j** after evaporation.

Dimethyl 2-benzyl-2-(4-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)malonate C1a

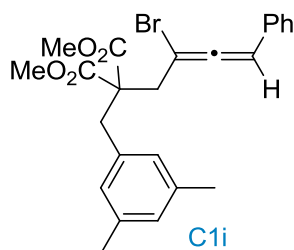


The general procedure Q was followed with **B1a** (30 mg, 0.09 mmol) to afford the desired product **C1a** as a colorless oil (24.5 mg, 0.06 mmol, 68%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39 (s, 2H), 7.38-7.37 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 200.7 (C), 170.1 (C=O), 170.0 (C=O), 135.7 (C), 132.1 (C), 130.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.3 (CH), 102.3 (CH), 89.8 (C), 58.8 (C), 52.8 (2 CH₃), 39.5 (CH₂), 37.5 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2949, 2620, 1952, 1736, 1603, 1437, 1335, 1273, 1239, 1215, 1065. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₁O₄BrNa (M + Na)⁺ 451.0515, found 451.0497.

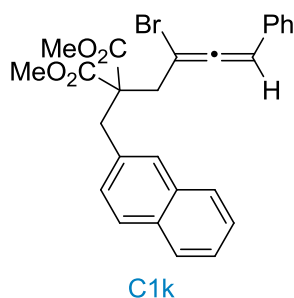
Dimethyl 2-(2-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-2-(3-methoxybenzyl)malonate C1g



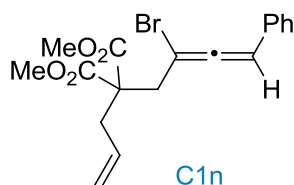
The general procedure Q was followed with **B1g** (40 mg, 0.11 mmol) to afford the desired product **C1g** as a colorless oil (30.0 mg, 0.07 mmol, 62%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.32 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 200.8 (C), 170.2 (C=O), 170.0 (C=O), 159.7 (C), 137.2 (C), 132.2 (C), 129.5 (CH), 129.1 (2 CH), 128.9 (CH), 128.3 (2 CH), 122.3 (CH), 115.5 (CH), 113.1 (CH), 102.3 (CH), 89.9 (C), 58.8 (C), 55.3 (CH₃), 52.9 (CH₃), 52.8 (CH₃), 39.5 (CH₂), 37.5 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2952, 2836, 1950, 1738, 1600, 1584, 1489, 1452, 1434, 1282, 1263, 1203, 1181, 1054, 1043. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₃O₅BrNa (M + Na)⁺ 481.0621, found 481.0621.

Dimethyl 2-(2-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-2-(3,5-dimethylbenzyl)malonate C1i

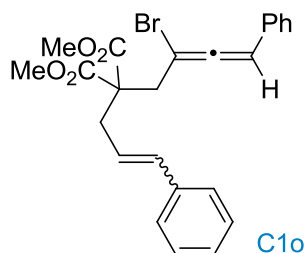
The general procedure Q was followed with **B1i** (40 mg, 0.11 mmol) to afford the desired product **C1i** as a colorless oil (25.1 mg, 0.05 mmol, 52%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.35 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.32 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.21 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 201.0 (C), 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 137.8 (2 C), 135.3 (C), 132.2 (C), 128.9 (2 CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (2 CH), 127.7 (2 CH), 102.1 (CH), 89.8 (C), 58.7 (C), 52.6 (CH₃), 52.6 (CH₃), 39.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 21.3 (2 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2951, 2621, 1950, 1739, 1605, 1434, 1333, 1275, 1236, 1212, 1068. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₅O₄BrNa (M + Na)⁺ 479.0828, found 479.0826.

Dimethyl 2-(2-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-2-(naphthalen-2-ylmethyl)malonate C1k

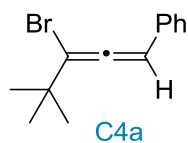
The general procedure Q was followed with **B1k** (50 mg, 0.12 mmol) to afford the desired product **C1k** as a colorless oil (40.7 mg, 0.08 mmol, 68%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.79 (dd, J = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 201.1 (C), 170.2 (C=O), 170.1 (C=O), 133.5 (C), 133.3 (C), 132.6 (C), 132.3 (C), 129.2 (CH), 129.1 (2 CH), 128.9 (CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 102.3 (CH), 89.8 (C), 59.0 (C), 52.9 (2 CH₃), 39.7 (CH₂), 37.8 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2951, 1949, 1738, 1434, 1332, 1286, 1215, 1068. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₆H₂₃O₄BrNa (M + Na)⁺ 501.0672, found 501.0682.

Dimethyl 2-allyl-2-(2-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)malonate C1n

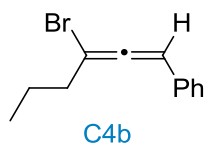
The general procedure Q was followed with **B1n** (50 mg, 0.17 mmol) to afford the desired product **C1n** as a colorless oil (49.2 mg, 0.13 mmol, 78%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.21 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 201.4 (C), 170.4 (C=O), 170.3 (C=O), 132.2 (C), 132.1 (CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (CH), 128.3 (2 CH), 119.9 (CH₂), 101.4 (CH), 89.0 (C), 57.7 (C), 52.8 (2 CH₃), 40.3 (CH₂), 36.5 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2972, 2950, 2868, 1950, 1738, 1604, 1494, 1430, 1382, 1254, 1205, 1116, 1074. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₈H₁₉O₄BrNa (M + Na)⁺ 401.0364, found 401.0355.

Dimethyl 2-(4-bromo-4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-2-cinnamylmalonate C1o

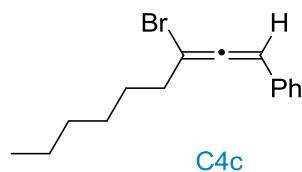
The general procedure Q was followed with **B1o** (50 mg, 0.13 mmol) to afford the desired product **C1o** as a colorless oil (43.0 mg, 0.09 mmol, 71%, mixture of isomers, *E/Z* : 80/20). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 7.25-7.18 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 6H), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 5.97-5.82 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 16.6, 2.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 16.6, 2.6 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, major isomer):** δ 201.5 (C), 170.4 (C=O), 170.3 (C=O), 137.0 (C), 134.7 (CH), 132.2 (C), 129.0 (2 CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.4 (CH), 126.3 (2 CH), 123.4 (CH), 101.3 (CH), 88.9 (C), 57.9 (C), 52.9 (2 CH₃), 40.5 (CH₂), 35.8 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2971, 2951, 2870, 1948, 1738, 1601, 1492, 1433, 1382, 1254, 1205, 1116, 1076. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₃O₄BrNa (M + Na)⁺ 477.0672, found 477.0637.

(3-Bromo-4,4-dimethylpenta-1,2-dien-1-yl)benzene C4a

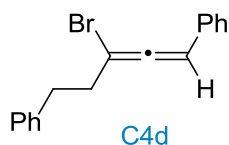
The general procedure R was followed with **C3a** (50 mg, 0.29 mmol) to afford the desired product **C4a** as a colorless oil (69.4 mg, 0.28 mmol, 96%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.32 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 1.29 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 198.5 (C), 133.3 (C), 128.9 (2 CH), 128.2 (CH), 127.7 (2 CH), 108.5 (C), 100.4 (CH), 37.8 (C), 29.3 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2967, 2928, 1947, 1474, 1457, 1362, 1242, 1143, 1025. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₃H₁₅Br (M + H)⁺ 251.0435, found 251.0429.

(3-Bromohexa-1,2-dien-1-yl)benzene C4b

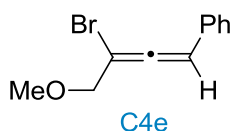
The general procedure R was followed with **C3b** (50 mg, 0.32 mmol) to afford the desired product **C4b** as a colorless oil (55.7 mg, 0.24 mmol, 74%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.38-7.34 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.22 (dd, J = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 2.53 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.72-1.56 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 200.0 (C), 133.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.3 (CH), 127.9 (2 CH), 100.5 (CH), 96.0 (C), 40.2 (CH₂), 21.5 (CH₂), 13.4 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2960, 2930, 2870, 1949, 1494, 1459, 1380, 1233, 1195, 1103, 1073. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₂H₁₃Br (M)⁺ 235.0117, found 235.0116.

(3-Bromonona-1,2-dien-1-yl)benzene C4c

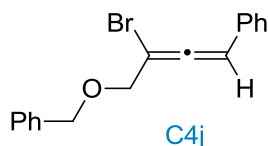
The general procedure R was followed with **C3c** (50 mg, 0.25 mmol) to afford the desired product **C4c** as a colorless oil (57.8 mg, 0.21 mmol, 83%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.38-7.34 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 2.56 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 199.9 (C), 133.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.3 (CH), 127.9 (2 CH), 100.5 (CH), 96.3 (C), 38.2 (CH₂), 31.6 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2959, 2932, 2872, 1952, 1496, 1457, 1379, 1235, 1193, 1101, 1072.

(3-Bromopenta-1,2-diene-1,5-diyl)dibenzene C4d

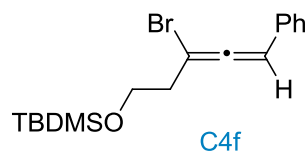
The general procedure R was followed with **C3d** (50 mg, 0.23 mmol) to afford the desired product **C4d** as a colorless oil (57.7 mg, 0.19 mmol, 85%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.38-7.25 (m, 8H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 200.3 (C), 140.4 (C), 132.8 (C), 128.8 (3 CH), 128.6 (2 CH), 128.3 (CH), 128.0 (2 CH), 126.3 (CH), 100.8 (CH), 95.0 (C), 39.8 (CH₂), 34.2 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3587, 3567, 3423, 3057, 3027, 2919, 1948, 1601, 1494, 1453, 1194, 1075, 1027, 1015. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₇H₁₅Br (M)⁺ 297.0273, found 297.0273.

(3-Bromo-4-methoxybuta-1,2-dien-1-yl)benzene C4e

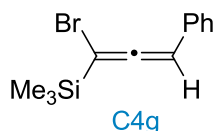
The general procedure Q was followed with **C3e** (50 mg, 0.31 mmol) to afford the desired product **C4e** as a colorless oil (36.7 mg, 0.15 mmol, 49%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.37-7.34 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 200.9 (C), 132.1 (C), 128.9 (2 CH), 128.6 (CH), 128.1 (2 CH), 101.8 (CH), 91.7 (C), 74.5 (CH₂), 57.9 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2968, 2930 1948, 1651, 1494, 1459, 1352, 1193, 1105, 1026. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₂O₂Br₂Na (2M + Na)⁺ 498.9879, found 498.9869.

(4-(Benzyloxy)-1-bromobuta-1,2-dien-1-yl)benzene C4j

The general procedure Q was followed with **B1c** (40 mg, 0.17 mmol) to afford the desired product **C4j** as a colorless oil (55.5 mg, 0.08 mmol, 49%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.38-7.32 (m, 8H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 2.4 Hz, 2H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 201.2 (C), 137.6 (C), 132.2 (C), 129.1 (2 CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 128.2 (4 CH), 128.0 (CH), 102.0 (CH), 92.0 (C), 72.2 (CH₂), 72.1 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2968, 2930 1948, 1651, 1494, 1459, 1352, 1193, 1105, 1026. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₁₅OBrNa (M + Na)⁺ 337.0198, found 337.0190.

((3-Bromo-5-phenylpenta-3,4-dien-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane C4f

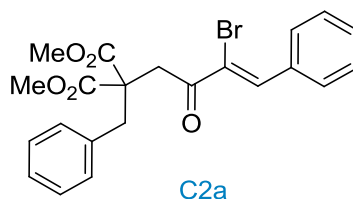
The general procedure Q was followed with **C3f** (100 mg, 0.36 mmol) to afford the desired product **C4f** as a colorless oil (62 mg, 0.18 mmol, 48%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.36-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 2.7, 2.7 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 2.72 (dt, J = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 200.9 (C), 132.9 (C), 128.9 (2 CH), 128.4 (CH), 128.1 (2 CH), 100.4 (CH), 92.7 (C), 61.0 (CH₂), 41.4 (CH₂), 26.1 (3 CH₃), 18.5 (C), -5.1 (CH₃), -5.2 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2950, 2929, 2859, 1949, 1651, 1472, 1462, 1255, 1106, 1076.

(1-Bromo-3-phenylpropa-1,2-dien-1-yl)trimethylsilane C4g

The general procedure R was followed with **C3g** (50 mg, 0.27 mmol) to afford the desired product **C4g** as a colorless oil (55.3 mg, 0.21 mmol, 78%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 0.27 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 204.7 (C), 132.8 (C), 129.0 (2 CH), 128.1 (CH), 127.5 (2 CH), 98.0 (CH), 89.9 (C), -1.5 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3061, 3330, 2960, 1941, 1495, 1456, 1250, 1185, 1046, 1027. **HRMS (APPI):** m/z calculated for C₁₂H₁₅SiBr (M + H - Br)⁺ 187.0943, found 187.0939.

c. Procedure and analytical data of bromoenone C2a (scheme 142)

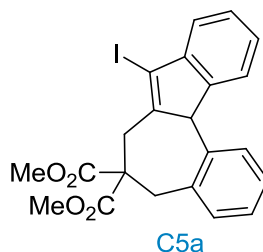
In air, substrate **B1a** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), NBS (76.2 mg, 0.064 mmol, 3.0 equiv) and DCE (0.7 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at 80 °C during 24 h. Then, the reaction was quenched with a sat. aq. solution of Na₂S₂O₄ (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford the bromo-enone **C2a** (28.6 mg, 0.06 mmol, 45%) as a yellow oil. The structure was confirmed by X-ray diffraction.

Dimethyl-(Z)-2-benzyl-2-(3-bromo-2-oxo-4-phenylbut-3-en-1-yl)malonate C2a

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 5.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (d, J = 2.8 Hz, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 192.7 (C=O), 170.7 (2 C=O), 140.2 (CH), 140.0 (C), 136.1 (C), 130.8 (3 CH), 130.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 127.4 (CH), 122.2 (C), 57.1 (C), 53.1 (2 CH₃), 41.2 (CH₂), 38.6 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2952, 2097, 1736, 1642, 1494, 1446, 1434, 1277, 1242, 1179, 1152, 1080, 1057. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₂H₂₁O₅BrNa (M + Na)⁺ 467.0470, found 467.0443. The structure was confirmed by X-ray diffraction (CCDC 1836134).

d. Procedures and analytical data of iodinated compounds C5a and C6a**Procedure for the formation of compound C5a (scheme 150)**

In air, substrate **B1a** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), NIS (35.3 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv) and DCE (0.7 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 1 h. Then, the reaction was quenched with a sat. aq. solution of Na₂S₂O₄ (5 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford **C5a** (30.4 mg, 0.06 mmol, 45%) as a yellow oil.

Dimethyl-8-iodo-7,12b-dihydrodibenzo[*a,h*]azulene-6,6-(5*H*)-dicarboxylate C5a

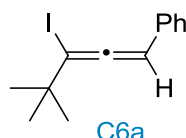
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.26 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 3H), 4.59 (dd, J = 2.3, 2.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 16.4, 2.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 16.4, 2.3 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 171.2 (C=O), 171.0 (C=O), 147.3 (C), 143.3 (C), 140.1 (C), 138.4 (C), 128.9 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 125.4 (CH), 122.2 (CH),

99.0 (C), 63.7 (CH), 55.7 (C), 53.2 (CH₃), 53.1 (CH₃), 33.9 (CH₂), 33.4 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2952, 2917, 2849, 1737, 1685, 1599, 1493, 1447, 1433, 1396, 1279, 1245, 1202, 1183, 1158, 1080, 1061, 1035. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₂H₁₉O₄INa (M + Na)⁺ 497.0226, found 497.0230.

Procedure for the formation of compound C6a (scheme 151)

In air, substrate **C3a** (40 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), NIS (58 mg, 0.26 mmol, 1.1 equiv) and dry DCE (1.1 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 5 h. Then, the reaction was filtrated over a pad of silica (unless otherwise stated) previously treated by 5% of Et₃N and rinsed with cyclohexane to afford the desired iodoallene **C6a** (48.2 mg, 0.16 mmol, 70%) as a colorless oil.

(3-Iodo-4,4-dimethylpenta-1,2-dien-1-yl)benzene C6a



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 1.27 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 201.0 (C), 133.3 (C), 129.0 (2 CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 CH), 96.0 (CH), 83.2 (C), 38.0 (C), 29.9 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2968, 2931, 2868, 2211, 1685, 1648, 1599, 1492, 1476, 1453, 1393, 1363, 1271, 1071. **HRMS (APPI):** *m/z* calculated for C₁₃H₁₅I (M + H - I)⁺ 171.1174, found 171.1174.

7. Reactions with bromoallenes as starting material

c. Procedure for cross-coupling reactions and characterization data for coupling products C7a, C8a and C9a-f

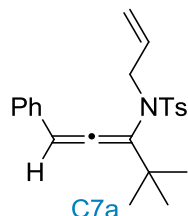
Procedure for copper-catalyzed C-N cross-coupling of *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (scheme 164)

Following the procedure reported by Bäckvall,³² *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (33.7 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), copper(I) thiophene-2-carboxylate (CuTC) (4.6 mg, 0.02 mmol, 0.15 equiv), Cs₂CO₃ (104 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv) and dry toluene (0.9 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The resulting mixtures was stirred for 2-3 minutes and then *N,N'*-Dimethylethylenediamine (DMEDA) (4.2 mg, 0.05 mmol, 0.30 equiv) and bromoallene **C4a** (100 mg, 0.40 mmol, 2.5 equiv) were added. The tube was sealed, wrapped in aluminum foil and stirred at 80 °C for 24 h. The reaction was cooled to room temperature, filtrated over a pad of celite and rinsed with Et₂O. The resulting mixture was then purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of

³² A. K. Å. Persson, E. V. Johnston, J. -E. Bäckvall, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3814.

Et₃N, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford the desired coupling product **C7a** (15.0 mg, 0.04 mmol, 25%) as a yellow oil.

N*-Allyl-*N*-(4,4-dimethyl-1-phenylpenta-1,2-dien-3-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **C7a*

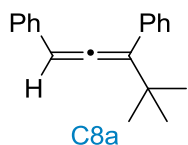


¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.56 (tt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.17 (dddd, J = 17.2, 10.1, 7.6, 6.1 Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 2H), 4.43 (ddt, J = 15.3, 6.1, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (ddt, J = 15.3, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 189.5 (C), 161.0 (C), 143.0 (C), 137.8 (C), 137.1 (C), 135.4 (CH), 133.2 (CH), 129.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 126.4 (CH), 118.5 (CH₂), 57.8 (CH₂), 39.4 (C), 31.4 (3 CH₃), 21.5 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2962, 1914, 1669, 1601, 1506, 1448, 1344, 1249, 1222, 1159, 1090, 1053. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₃H₂₇NO₂SNa (M + H)⁺ 404.1655, found 404.1632.

Procedure for Suzuki cross-coupling reaction (scheme 165)

Following a modified procedure reported by Burke,³³ in air, PhB(OH)₂ (31.6 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv), Ag₂O (120.0 mg, 0.52 mmol, 2.0 equiv), bromoallene **C4a** (65 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv), THF (1.2 mL) and distilled water (0.12 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Argon was bubbled into the mixture during 10 min and Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) was added. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 2 h. Then, the reaction was filtrated over a pad of celite and rinsed with Et₂O. The resulting mixture was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 100/0 to 95/5) to afford the desired coupling product **C8a** (42.0 mg, 0.17 mmol, 65%) as a colorless oil.

(4,4*-Dimethylpenta-1,2-diene-1,3-diyl)dibenzene **C8a*



¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.35 (m, 5H), 7.35 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.22 (tt, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 1.27 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 203.2 (C), 137.4 (C), 135.6 (C), 129.4 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH),

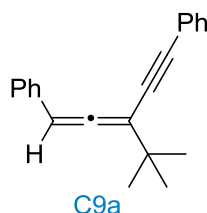
³³ E. M. Woerly, A. H. Cherney, E. K. Davis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6941.

126.5 (2 CH), 119.9 (C), 95.3 (CH), 35.4 (C), 30.1 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3060, 2963, 2900, 1944, 1597, 1491, 1475, 1457, 1391, 1361, 1230, 1130, 1071, 1026. **HRMS (APPI):** *m/z* calculated for C₁₉H₂₀ (M + H)⁺ 249.1643, found 249.1635.

General procedure (S) for Sonogashira cross-coupling reaction (table 46)

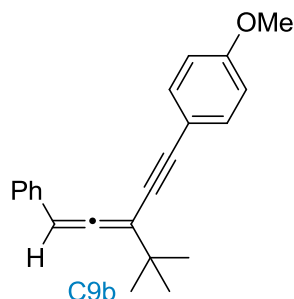
In air, bromoallene **C4a** (1.0 equiv) was dissolved in a 3:1 mixture of Et₃N and toluene (0.2 M) in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. PdCl₂(Ph₃)₂ (0.06 equiv), CuI (0.03 equiv) and the alkyne (1.1 equiv) was added. The tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at 50 °C during 3 h. Then, the reaction was filtrated over a pad of silica (previously treated by 5% of Et₃N in Et₂O) and rinsed with Cy to afford the desired coupling product **C9a-f**.

(3-(Tert-butyl)penta-1,2-dien-4-yne-1,5-diyl)dibenzene **C9a**



The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and phenylacetylene (26 μL, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9a** as a yellow solid (43.7 mg, 0.16 mmol, 81%). **m.p.** (°C): 83-85. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 209.8 (C), 134.0 (C), 131.6 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 CH), 123.7 (C), 105.2 (C), 97.6 (CH), 93.2 (C), 83.1 (C), 35.8 (C), 29.5 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2967, 2929, 1929, 1729, 1669, 1598, 1489, 1456, 1392, 1362, 1234, 1072. **HRMS (APPI):** *m/z* calculated for C₂₁H₂₁ (M + H)⁺ 273.1631, found 273.1638.

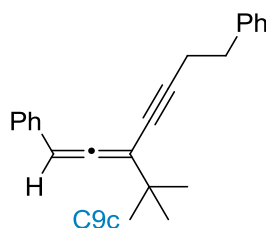
1-(3-(Tert-butyl)-5-phenylpenta-3,4-dien-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene **C9b**



The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and (4-methoxyphenyl)acetylene (31 μL, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9b** as a yellow solid (49.1 mg, 0.16 mmol, 82%). **m.p.** (°C): 81-83. **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃):** δ 209.7 (C), 159.6

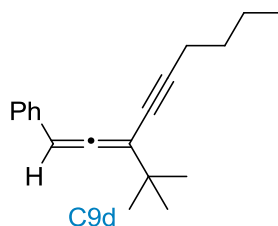
(C), 134.2 (C), 133.0 (2 CH), 128.8 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 CH), 115.9 (C), 114.4 (2 CH), 105.4 (C), 97.5 (CH), 93.2 (C), 81.6 (C), 55.4 (CH₃), 35.8 (C), 29.5 (3 CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2962, 2931, 2902, 2206, 1929, 1604, 1509, 1457, 1441, 1362, 1288, 1247, 1173, 1148, 1057, 1030. **HRMS (APPI):** *m/z* calculated for C₂₂H₂₂O (M + H)⁺ 303.1749, found 303.1749.

(3-(Tert-butyl)hepta-1,2-dien-4-yne-1,7-diyl)dibenzene C9c

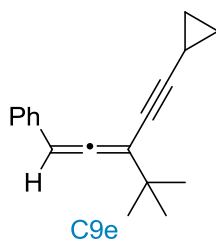


The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and but-3-yn-1-ylbenzene (33 μ L, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9c** as a yellow oil (52.6 mg, 0.18 mmol, 88%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.29-7.20 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.4, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.4, 2H), 1.17 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 209.5 (C), 140.8 (C), 134.3 (C), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 126.4 (CH), 105.2 (C), 97.1 (CH), 97.4 (C), 74.5 (C), 35.4 (C), 35.3 (CH₂), 29.3 (3 CH₃), 22.0 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3028, 2959, 2948, 2215, 1936, 1600, 1495, 1473, 1454, 1361, 1203, 1114, 1074, 1026. **HRMS (APPI):** *m/z* calculated for C₂₃H₂₄ (M + H)⁺ 301.1951, found 301.1945.

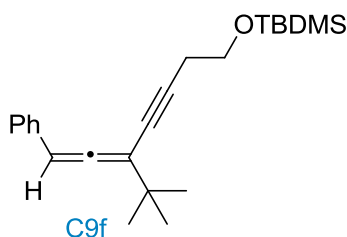
(3-(Tert-butyl)nona-1,2-dien-4-yn-1-yl)benzene C9d



The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and 1-hexyne (28 μ L, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9d** as a yellow oil (46.0 mg, 0.18 mmol, 92%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.34-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.35 (t, *J* = 7.1, 2H), 1.58-1.37 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.1, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 209.4 (C), 134.4 (C), 128.8 (2 CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 105.4 (C), 97.1 (CH), 94.4 (C), 73.7 (C), 35.5 (C), 31.1 (CH₂), 29.3 (3 CH₃), 22.2 (CH₂), 19.5 (CH₂), 13.8 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2960, 2929, 2869, 1936, 1600, 1495, 1474, 1457, 1362, 1246, 1202, 1116.

(3-(Tert-butyl)-5-cyclopropylpenta-1,2-dien-4-yn-1-yl)benzene C9e

The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and cyclopropylacetylene (19 μ L, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9e** as a yellow oil (36.9 mg, 0.16 mmol, 78%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.45-1.67 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.83-0.73 (m, 4H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 209.7 (C), 134.4 (C), 128.8 (2 CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 105.3 (C), 97.4 (C), 97.1 (CH), 68.8 (C), 35.5 (C), 29.3 (3 CH_3), 8.8 (2 CH_2), 0.57 (CH). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3030, 2961, 2930, 2869, 1932, 1603, 1493, 1473, 1457, 1361, 1247, 1202, 1114. **HRMS (APPI):** m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 237.1643, found 237.1641.

Tert-butyl((5-(tert-butyl)-7-phenylhepta-5,6-dien-3-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane C9f

The general procedure S was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and (but-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (40 μ L, 0.23 mmol) to afford the desired product **C9f** as a yellow oil (61.7 mg, 0.17 mmol, 87%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.34-7.27 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.75 (t, $J = 7.1$, 2H), 2.57 (td, $J = 7.1$, 0.9 Hz, 2H), 1.18 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 209.6 (C), 134.3 (C), 128.8 (2 CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 CH), 105.2 (C), 97.2 (CH), 91.1 (C), 74.8 (C), 62.1 (CH_2), 35.5 (C), 29.3 (3 CH_3), 26.0 (3 CH_3), 24.2 (CH_2), 18.4 (C), -5.1 (2 CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3028, 2958, 2928, 2858, 1936, 1600, 1495, 1472, 1460, 1361, 1254, 1106, 1056.

d. Procedure for the CH-propargylation reaction and characterization data for products C10, C11, C12 and C13e

General procedure for the optimization of CH-propargylation reaction (scheme 173 and tables 47-51)

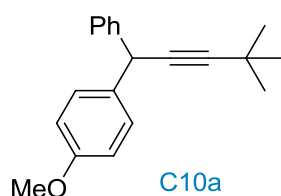
In the glove box, **C3a** (1.0 equiv), the catalyst (0-5 mol%), the base (0-3 equiv) and dry degassed solvent (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Anisole (1-3 equiv) was added, the tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at the indicating temperature (25-80 $^{\circ}\text{C}$) during 2 h. Then, the

reaction was filtrated over a pad of silica rinsed with Et₂O and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA, 100/0 to 97/3)

General procedure (T) for the CH-propargylation reaction (scheme 176-182)

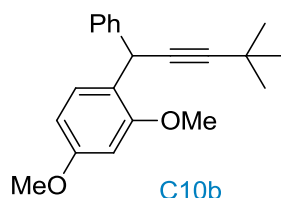
In the glove box, **C3a** (1.0 equiv), GaCl₃ (5 mol%), K₂CO₃ (3.0 equiv) and dry degassed DCE (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The nucleophile (3.0 equiv.) was added, the tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at 80 °C during 2 h. Then, the reaction was filtrated over a pad of silica rinsed with Et₂O and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA, 100/0 to 97/3) to afford the desired compound **C10a-k**, **C12a-f**, and **C13a-e**.

1-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-4-methoxybenzene **C10a**



The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and anisole (39 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10a** as a yellow oil (30.0 mg, 0.11 mmol, 90%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 158.4 (C), 143.1 (C), 135.0 (C), 128.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.6 (CH), 113.9 (2 CH), 93.5 (C), 79.4 (C), 55.4 (CH₃), 42.4 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C). FT-IR (neat, cm⁻¹): 2965, 2929, 2867, 1608, 1509, 1492, 1462, 1453, 1362, 1301, 1248, 1175, 1109, 1034. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₂ONa (M + Na)⁺ 301.1563, found 301.1554.

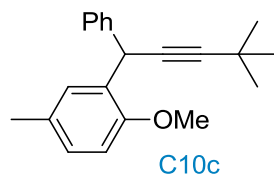
1-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-2,4-dimethoxybenzene **C10b**



The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 1,3-dimethoxybenzene (47 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10b** as an orange oil (31.3 mg, 0.10 mmol, 85%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.81 (s, 6H), 1.31 (s, 9H). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 157.1 (C), 143.2 (C), 129.4 (CH), 128.2 (2 CH), 127.7 (2 CH), 126.2

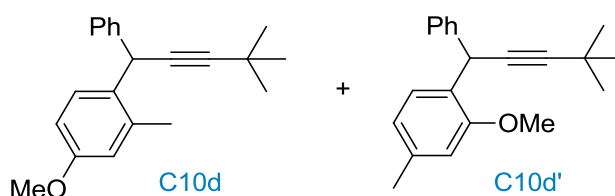
(CH), 124.0 (C), 104.6 (CH), 98.6 (CH), 92.1 (C), 79.9 (C), 55.6 (CH₃), 55.4 (CH₃), 35.4 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2967, 2866, 2835, 1610, 1588, 1503, 1464, 1438, 1418, 1361, 1335, 1294, 1262, 1207, 1175, 1156, 1117, 1037. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₁H₂₄O₂Na (M + Na)⁺ 331.1669, found 331.1653.

2-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-1-methoxy-4-methylbenzene C10c



The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 4-methylanisole (46 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10c** as a yellow oil (33.0 mg, 0.11 mmol, 94%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 154.1 (C), 142.9 (C), 131.1 (C), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.2 (3 CH), 127.8 (2 CH), 126.3 (CH), 110.8 (CH), 92.3 (C), 79.9 (C), 55.8 (CH₃), 35.7 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C), 20.8 (CH₃). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2969, 2866, 1601, 1499, 1453, 1361, 1246, 1115, 1031. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₁H₂₄ONa (M + Na)⁺ 315.1719, found 315.1718.

1-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-4-methoxy-2-methylbenzene C10d
2-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-1-methoxy-4-methylbenzene C10d'

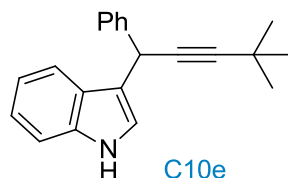


The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 3-methylanisole (46 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10d** and **C10d'** as a mixture (50/50) of a yellow oil (23.4 mg, 0.08 mmol, 67%).

¹H NMR of C10d (360 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). **¹³C NMR of C10d (75 MHz, CDCl₃):** δ 156.0 (C), 143.1 (C), 137.9 (C), 128.7 (CH), 128.6 (C), 128.2 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.2 (CH), 121.6 (CH), 111.7 (CH), 92.1 (C), 79.9 (C), 55.6 (CH₃), 35.6 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C), 21.6 (CH₃). **¹H NMR of C10d' (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.34-7.25 (m, 5H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.25 (s, 9H). **¹³C NMR of C10d' (75 MHz, CDCl₃):** δ 158.4 (C), 142.1 (C), 137.4 (C), 132.9 (C), 129.9 (CH), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 126.4 (CH), 116.3 (CH), 111.1 (CH), 93.0 (C), 79.4 (C), 55.3 (CH₃), 39.7

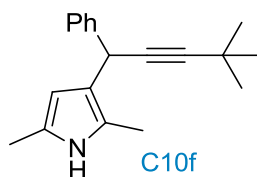
(CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (CH₃), 20.0 (CH₃). **FT-IR of the mixture (neat, cm⁻¹):** 2966, 2864, 1600, 1499, 1452, 1361, 1245, 1116, 1032. **HRMS of the mixture (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₁H₂₄ONa (M + Na)⁺ 315.1719, found 315.1721.

3-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-1H-indole C10e



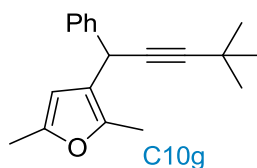
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and indole (42 mg, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10e** as an orange oil (30.8 mg, 0.11 mmol, 90%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.94 (brs, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 1.29 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 142.3 (C), 136.8 (C), 128.4 (2 CH), 127.9 (2 CH), 126.6 (CH), 126.3 (C), 122.4 (CH), 122.1 (CH), 119.9 (CH), 119.4 (CH), 118.1 (C), 111.3 (CH), 91.9 (C), 79.4 (C), 34.9 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C).

3-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrole C10f



The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 2,5-dimethylpyrrole (36 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10f** as a yellow oil (21.0 mg, 0.08 mmol, 66%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 143.8 (C), 128.3 (2 CH), 127.5 (2 CH), 126.1 (CH), 124.9 (C), 121.8 (C), 120.4 (C), 106.3 (CH), 91.1 (C), 80.1 (C), 34.9 (CH), 31.5 (3 CH₃), 27.7 (C), 13.1 (CH₃), 11.6 (CH₃).

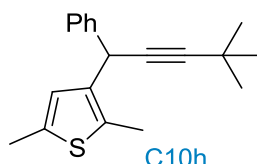
3-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-2,5-dimethylfuran C10g



The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 2,5-dimethylfuran (38 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10g** as a yellow oil (28.8 mg, 0.11 mmol,

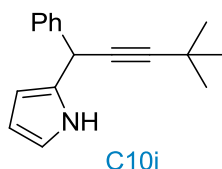
91%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 149.4 (C), 145.2 (C), 142.4 (C), 128.5 (2 CH), 127.4 (2 CH), 126.6 (CH), 121.2 (C), 106.9 (CH), 91.9 (C), 78.8 (C), 33.8 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C), 13.7 (CH₃), 12.0 (CH₃).

3-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-2,5-dimethylthiophene C10h



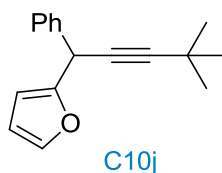
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 2,5-dimethylthiophene (41 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10h** as a yellow oil (25.5 mg, 0.09 mmol, 76%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 142.1 (C), 137.3 (C), 135.3 (C), 130.9 (C), 128.4 (2 CH), 127.5 (2 CH), 126.5 (2 CH), 92.3 (C), 78.9 (C), 36.3 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C), 15.4 (CH₃), 13.2 (CH₃).

2-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-1H-pyrrole C10i



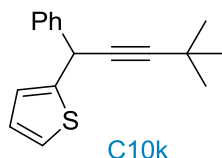
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and pyrrole (25 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C10i** as a yellow oil (17.8 mg, 0.08 mmol, 63%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (brs, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.70 (td, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 5.95 (td, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 1.20 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 141.1 (C), 131.7 (C), 128.7 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.1 (CH), 117.1 (CH), 108.7 (CH), 106.1 (CH), 93.1 (C), 77.4 (C), 36.7 (CH), 31.4 (3 CH₃), 27.7 (C).

2-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)furan C10j



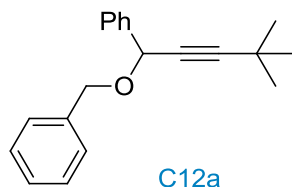
The general procedure T was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and furane (43 μ L, 0.6 mmol) to afford the desired product **C10j** as a yellow oil (23.9 mg, 0.10 mmol, 50%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.29 (td, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 1.27 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 155.1 (C), 142.1 (CH), 139.8 (C), 128.6 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.2 (CH), 110.3 (CH), 106.2 (CH), 92.8 (C), 77.4 (C), 37.3 (CH), 31.3 (3 CH₃), 27.7 (C).

2-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)thiophene C10k



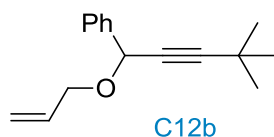
The general procedure T was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and thiophene (48 μ L, 0.6 mmol) to afford the desired product **C10k** as a yellow oil (23.8 mg, 0.09 mmol, 47%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 1.29 (s, 9H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 147.3 (C), 142.2 (C), 128.7 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 93.3 (C), 78.8 (C), 38.7 (CH), 31.2 (3 CH₃), 27.7 (C).

(1-(Benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)benzene C12a



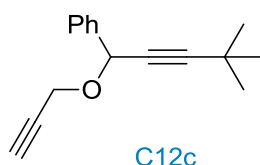
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and benzyl alcohol (37 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12a** as a yellow oil (31.0 mg, 0.11 mmol, 93%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.55 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 8H), 5.24 (s, 1H), 4.68 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 139.3 (C), 138.2 (C), 128.5 (4 CH), 128.3 (2 CH), 127.8 (4 CH), 97.3 (C), 76.1 (C), 70.7 (CH), 69.6 (CH₂), 31.2 (3 CH₃), 27.8 (C). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3030, 2968, 2866, 1494, 1454, 1362, 1269, 1260, 1204, 1086, 1063, 1027. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₀H₂₂ONa (M + Na)⁺ 301.1563, found 301.1549.

(1-(Allyloxy)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)benzene C12b



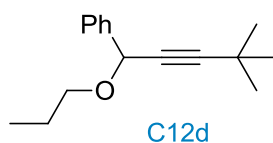
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and allyl alcohol (24 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12b** as a yellow oil (22.3 mg, 0.11 mmol, 82%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.55-7.51 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.97 (dddd, J = 17.1, 10.3, 6.1, 5.5 Hz, 1H), 5.38-5.17 (m, 3H), 4.13 (qdt, J = 12.5, 6.1, 1.4 Hz, 9H), 1.28 (s, 36H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 139.4 (C), 134.7 (CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (CH), 117.6 (CH_2), 97.0 (C), 76.2 (C), 70.9 (CH), 68.8 (CH_2), 31.1 (3 CH_3), 27.7 (C). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 2968, 2928, 2866, 1685, 1610, 1492, 1476, 1453, 1362, 1269, 1260, 1203, 1066. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 251.1406, found 251.1396.

(4,4-Dimethyl-1-(prop-2-yn-1-yloxy)pent-2-yn-1-yl)benzene C12c

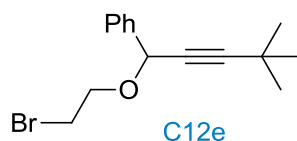


The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and propargyl alcohol (21 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12c** as a yellow oil (10.9 mg, 0.05 mmol, 40%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 5.41 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 15.7, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 47.2, 15.7, 2.4 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 138.6 (C), 128.6 (3 CH), 127.9 (2 CH), 97.6 (C), 79.8 (C), 75.3 (C), 74.7 (CH), 70.4 (CH), 55.1 (CH_2), 31.1 (3 CH_3), 27.8 (C). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3292, 2968, 2928, 2866, 1684, 1610, 1475, 1454, 1362, 1260, 1203, 1064, 1028. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 249.1250, found 249.1240.

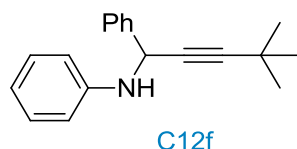
(4,4-Dimethyl-1-propoxypent-2-yn-1-yl)benzene C12d



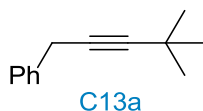
The general procedure T was followed, using 10 mol% instead of 5 mol% of GaCl_3 , with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and *n*-propanol (27 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12d** as a yellow oil (25.0 mg, 0.11 mmol, 91%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.52 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 3.58 (dt, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 139.7 (C), 128.4 (2 CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 CH), 96.6 (C), 76.5 (C), 71.6 (CH), 69.7 (CH_2), 31.1 (3 CH_3), 27.7 (C), 23.0 (CH_2), 10.9 (CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 2968, 2929, 2870, 1490, 1471, 1454, 1362, 1295, 1269, 1260, 1204, 1086, 1023. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 253.1563, found 253.1553.

(1-(2-Bromoethoxy)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)benzene C12e

The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 2-bromoethanol (25 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12e** as a yellow oil (14.1 mg, 0.05 mmol, 40%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.54 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.50 (td, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 138.7 (C), 128.5 (3 CH), 127.7 (2 CH), 97.7 (C), 75.6 (C), 71.9 (CH), 67.5 (CH₂), 31.1 (3 CH₃), 30.6 (CH₂), 27.8 (C). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2968, 2928, 2866, 1454, 1362, 1271, 1204, 1099, 1026. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₁₉OBrNa (M + Na)⁺ 317.0511, found 317.0501.

N-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)aniline C12f

The general procedure T was followed, using ZnBr₂ instead of GaCl₃, with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and aniline (33 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C12f** as a yellow oil (16.6 mg, 0.06 mmol, 53%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.61-7.56 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.75 (ddd, J = 8.6, 5.2, 4.1 Hz, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.03 (brs, 1H), 1.22 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 146.9 (C), 140.7 (C), 129.1 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 CH), 118.4 (CH), 114.3 (2 CH), 94.2 (C), 77.8 (C), 50.4 (CH), 31.1 (3 CH₃), 27.6 (C). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3407, 3052, 3027, 2968, 2928, 2866, 1602, 1502, 1452, 1427, 1362, 1315, 1261, 1203, 1180, 1115, 1076, 1028. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₂₁NNa (M + Na)⁺ 286.1566, found 286.1560.

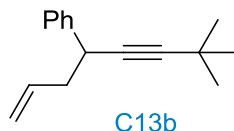
(4,4-Dimethylpent-2-yn-1-yl)benzene C13a

The general procedure T was followed with **C4a** (50 mg, 0.20 mmol) and triethylsilane (96 μ L, 0.60 mmol) to afford the desired product as a colorless liquid (44.5 mg, 0.16 mmol, 81%).

The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 1,4-cyclohexadiene (34 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product as a colorless liquid (19.0 mg, 0.11 mmol, 92%).

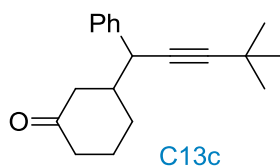
^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.31 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁴

(7,7-Dimethyloct-1-en-5-yn-4-yl)benzene C13b



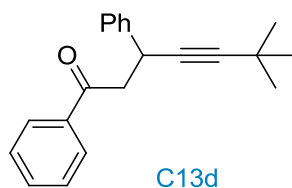
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and allylsilane (57 μL , 0.36 mmol) to afford the desired product **C13b** as a colorless oil (22.3 mg, 0.11 mmol, 88%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 5.93-5.78 (m, 1H), 5.05 (ddt, J = 3.9, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.26 (s, 9H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 142.4 (C), 135.9 (CH), 128.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.6 (CH), 116.8 (CH_2), 92.8 (C), 79.5 (C), 43.6 (CH_2), 38.0 (CH), 31.5 (3 CH_3), 27.6 (C).

3-(4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)cyclohexanone C13c

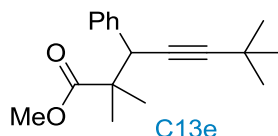


The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and 1-cyclohexenyloxytrimethylsilane (70 μL , 0.36 mmol) to afford the desired product **C13c** as a yellow oil (31.0 mg, 0.11 mmol, 93%) and a mixture of diastereoisomers which can be separable by FC (12 g of SiO_2 , Cy/EA, 100/0 to 97/3). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , diastereoisomer 1):** δ 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.24 (s, 9H). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3 , diastereoisomer 2):** δ 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.28 (td, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.78-1.51 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , diastereoisomer 1):** δ 210.6 (C), 140.0 (C), 129.1 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.8 (CH), 91.6 (C), 79.7 (C), 57.9 (CH), 41.9 (CH_2), 36.4 (CH), 31.4 (3 CH_3), 30.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.6 (C), 24.4 (CH_2). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , diastereoisomer 2):** δ 210.2 (C), 141.4 (C), 128.2 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.5 (CH), 93.6 (C), 77.8 (C), 57.0 (CH), 42.1 (CH_2), 36.3 (CH), 31.3 (3 CH_3), 28.7 (CH_2), 27.6 (C), 27.2 (CH_2), 24.7 (CH_2). **FT-IR of the mixture (neat, cm^{-1}):** 2966, 2936, 2864, 1712, 1493, 1450, 1361, 1337, 1311, 1267, 1203, 1126, 1073, 1031. **HRMS of the mixture (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ONa}$ ($M + \text{Na}$)⁺ 291.1719, found 291.1711.

³⁴ M. Egi, T. Kawai, M. Umemura, S. Akai, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7092.

6,6-Dimethyl-1,3-diphenylhept-4-yn-1-one C13d

The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and trimethyl[(1-phenylethenyl)oxy]silane (73 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C13d** as a yellow oil (23.8 mg, 0.08 mmol, 69%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.98-7.93 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 7.34 (dd, J = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 142.4 (C), 135.9 (CH), 128.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.6 (CH), 116.8 (CH_2), 92.8 (C), 79.5 (C), 43.6 (CH_2), 38.0 (CH), 31.5 (3 CH_3), 27.6 (C). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 3060, 3028, 2968, 2928, 2866, 1686, 1598, 1579, 1493, 1449, 1361, 1255, 1207, 1180, 1073, 1022. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 313.1563, found 313.1548.

Methyl 2,2,6,6-tetramethyl-3-phenylhept-4-ynoate C13e

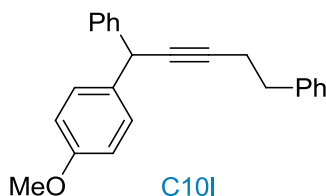
The general procedure T was followed with **C4a** (30 mg, 0.12 mmol) and [(1-methoxy-2-methylprop-1-en-1-yl)oxy]trimethylsilane (73 μ L, 0.36 mmol) to afford the desired product **C13e** as a colorless oil (25.3 mg, 0.09 mmol, 78%). **^1H NMR (360 MHz, CDCl_3):** δ 7.32-7.24 (m, 5H), 4.09 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.10 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 177.2 (C=O), 138.3 (C), 129.5 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.2 (CH), 93.4 (C), 77.7 (C), 51.9 (CH_3), 47.9 (C), 45.9 (CH), 31.3 (3 CH_3), 27.7 (C), 23.1 (CH_3), 21.5 (CH_3). **FT-IR (neat, cm^{-1}):** 2968, 2869, 1738, 1601, 1492, 1454, 1433, 1385, 1363, 1302, 1249, 1191, 1151, 1125. **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 295.1669, found 295.1658.

e. Procedure and analytical data of bromoallenes C10l and C10m**General procedure (U) for the CH-propargylation reaction using various bromoallenes (scheme 186)**

In the glove box, the bromoallene (1.0 equiv), GaCl_3 (5 mol%), K_2CO_3 (3.0 equiv) and dry DCE (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. Anisole (3.0 equiv.) was added, the tube was sealed with a plastic stopper and the mixture was stirred at room temperature during 2 h. Then, the reaction was filtrated over a pad of silica

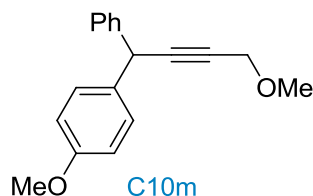
rinced with Et₂O and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂, Cy/EA, 100/0 to 97/3).

(1-(4-Methoxyphenyl)pent-2-yne-1,5-diyl)dibenzene C10l



The general procedure U was followed with **C4d** (40 mg, 0.13 mmol) to afford the desired product **C10l** as a colorless oil (30.1 mg, 0.09 mmol, 69%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-7.28 (m, 6H), 7.26 (s, 2H), 7.25-7.20 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 158.5 (C), 142.7 (C), 141.0 (C), 134.7 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.9 (2 CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 114.0 (2 CH), 84.2 (C), 81.9 (C), 55.4 (CH₃), 42.6 (CH), 35.4 (CH₂), 21.2 (CH₂). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 3029, 2930, 1633, 1607, 1582, 1508, 1490, 1452, 1301, 1246, 1176, 1076, 1030. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₄H₂₂OK (M + K)⁺ 365.1308, found 365.1481.

1-Methoxy-4-(4-methoxy-1-phenylbut-2-yn-1-yl)benzene C10m



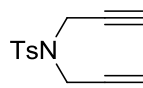
The general procedure U was followed with **C4e** (40 mg, 0.13 mmol) to afford the desired product **C10m** as a colorless oil (37.3 mg, 0.14 mmol, 86%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.23 (tt, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.22 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.7 (C), 142.0 (C), 133.9 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.9 (2 CH), 127.0 (CH), 114.1 (2 CH), 87.6 (C), 80.4 (C), 60.4 (CH₂), 57.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 42.6 (CH). **FT-IR (neat, cm⁻¹):** 2931, 2840, 1608, 1583, 1509, 1490, 1451, 1358, 1302, 1246, 1178, 1104, 1095, 1030. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₈H₁₈O₂Na (M + Na)⁺ 289.1199, found 289.1190.

V. EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 4

1. Synthesis of precatalysts A-F

a. Synthesis of diynes

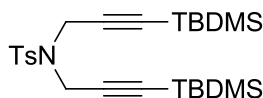
4-Methyl-N,N-diprop-2-yn-1-ylbenzenesulfonamide



In a round bottom flask, *p*-toluene sulfonamide (5.0 g, 29.2 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetone (292 mL, 0.1 M), at room temperature. Then, potassium carbonate (20.2 g, 146 mmol, 5.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred 1 h before adding propargyl bromide (15.7 mL, 146 mmol, 5.0 equiv). The reaction was stopped after stirring for 24 h. The potassium carbonate was filtered off and the acetone evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography using pentane/EA (90/10) to afford the product as white solid (3.89 g, 15.7 mmol, 54%).

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (t, J = 2.4 Hz, 2H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

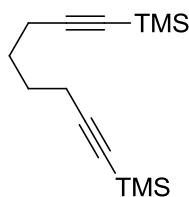
N,N-bis(3-(tert-butyldimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



In a dried round bottom flask, to a solution of diyne (3 g, 12.1 mmol, 1.0 equiv) in dried THF (30 mL, 0.4 M), at -78 °C was added *n*BuLi (10.7 mL, 2.5 M, 26.7 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 10 min at -78 °C, and then 1 h at room temperature. The *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.6 mL, 26.7 mmol, 2.2 equiv) was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 5 hours. Aq. sat. solution of NH₄Cl was added then aqueous layer was extracted with ether (2 $\times$ 30 mL). Combined organic layers were dried over MgSO₄. After filtration, solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography using pentane/Et₂O (100/0 to 98/2) to afford the product as yellow oil (2.3 g, 4.8 mmol, 40%).

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 0.84 (s, 18H), -0.01 (s, 12H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

³⁵ S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J. -F. Lohier, J. -L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17881.

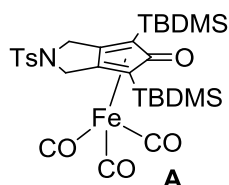
1,8-bis(trimethylsilyl)octa-1,7-diyne

In a dried round bottom flask, to a solution of 1,7-octadiyne (2 mL, 15.1 mmol, 1.0 equiv) in dried THF (20 mL), at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added *n*BuLi (20.7 mL, 1.6 M, 33.2 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 10 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then 1 h at room temperature. The trimethylsilylchloride (8.5 mL, 66.3 mmol, 4.4 equiv) was added and the resulting solution was stirred 3 h at room temperature. Aq. sat. solution of NH_4Cl was added then aqueous layer was extracted with ether ($2 \times 20\text{ mL}$). Combined organic layers were dried over MgSO_4 . After filtration, solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography using pentane/EA (100/0 to 90/10) to afford the product as a colorless oil (3.29g, 13.1 mmol, 87%).

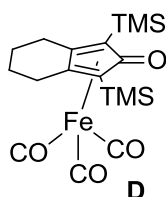
^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ 2.28-2.20 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 4H), 0.14 (s, 18H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

b. Synthesis of iron tricarbonyl complexes A, D and E**General procedure (V) for the synthesis of iron tricarbonyl complexes**

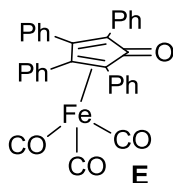
In a dried Schlenk tube, iron complex $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (1.0 equiv) was added to a solution of diyne (1.0 equiv) in degassed toluene (0.1 M). The reaction mixture was stirred at $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 12 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature. The crude product was purified by column chromatography on neutral alumina using pentane/EA (100 to 50/50) to afford the iron complex.

(2,4-Bis(tert-butyldimethylsilyl)-7-*N*-tosyl-bicyclo[3.3.0]hepta-1,4-dien-3-one)iron tricarbonyl A

Following the general procedure V, complex **D** was obtained from *N,N*-bis(3-(tert-butyldimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.0 g, 2.1 mmol) as a yellow solid (0.97 g, 1.5 mmol, 72%). **^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz):** δ 7.77 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 4.38 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.32 (s, 6H), 0.05 (s, 6H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

(2,4-Bis(trimethylsilyl)bicyclo[3.3.0]nona-1,4-dien-3-one)iron tricarbonyl D

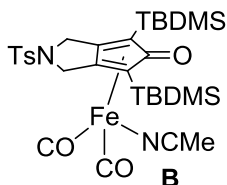
Following the general procedure V, complex **D** was obtained from 1,8-bis(trimethylsilyl)octa-1,7-diyne (300 mg, 1.2 mmol) as a yellow solid (427 mg, 1.0 mmol, 85%). **¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz):** δ 2.63-2.56 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.89 (dq, $J = 12.8$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 0.26 (s, 18H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

Tetraphenylcyclopentadienone iron tricarbonyl E

Following the general procedure V, complex **E** was obtained from tetraphenylcyclopentadienone (1.0 g, 2.6 mmol) as a yellow solid (700 mg, 1.3 mmol, 52%). **¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz):** δ 7.63-7.53 (m, 3H), 7.32-7.21 (m, 8H), 7.22-7.13 (m, 8H), 7.00-6.93 (m, 1H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁶

c. Synthesis of iron acetonitriledicarbonyl complexes B and F**General procedure (W) for the synthesis of iron acetonitriledicarbonyl complexes**

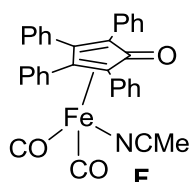
In a dried Schlenk tube, to a solution of iron tricarbonyl complex (1.0 equiv) in degassed acetonitrile (0.1 M), was added Me₃NO (1.5 equiv). The reaction mixture, protected from light, was stirred at room temperature for 3 h. A yellow precipitate appeared. The precipitate was filtrated to afford a yellow powder of iron acetonitriledicarbonyl complex.

(2,4-Bis(tert-butyldimethylsilyl)-7-N-tosyl-bicyclo[3.3.0]hepta-1,4-dien-3-one)iron acetonitriledicarbonyl B

³⁶ G. N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5307.

Following the general procedure W, complex **B** was obtained from complex **A** (200 mg, 0.31 mmol) as a yellow solid (130 mg, 0.2 mmol, 64%). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-3.96 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.92 (s, 18H), 0.16 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁵

Tetraphenylcyclopentadienone iron acetonitriledicarbonyl **F**

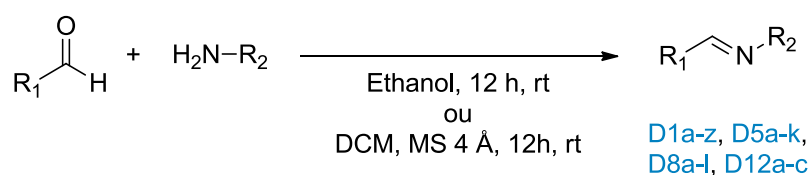


Following the general procedure W, complex **F** was obtained from complex **E** (200 mg, 0.38 mmol) as a yellow solid (100 mg, 0.19 mmol, 49%).

2. Procedure for the optimization of N-ethylation of imines (tables 53-58)

In the glove box, the iron precatalyst (1-5 mol%), trimethylamine oxide (0-5 mol%) and dry degassed solvent (0.05-0.4 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The mixture was stirred at room temperature during 30 min. Substrate **D1a** (50 mg, 1.0 equiv) was then added, the tube was sealed with a plastic stopper and taken out of the glove box. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 80-110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine **D3a**.

3. General procedures and characterization data of the imines



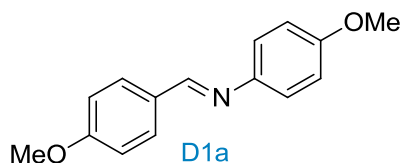
General procedure (X) for the synthesis of imines

A dried round bottom flask was charged with the appropriate amine (1.0 equiv) and the appropriate aldehyde (1.0 equiv). EtOH (1 M) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with cold H₂O, filtered on Büchner and the filtrate rinsed with EtOH. The filtrate was evaporated under reduced pressure, dry under vacuum for 10 h, to afford the pure imine.

General procedure (Y) for the synthesis of imines

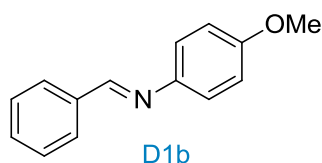
A dried round bottom flask was charged with the appropriate amine (1.0 equiv) and the appropriate aldehyde (1.0 equiv). Dichloromethane (1 M) and molecular sieves (4 Å) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered, concentrated in *vacuo* and dried under vacuum for 10 h to afford the pure imine.

(E)-4-Methoxy-N-(4-methoxybenzylidene)aniline D1a



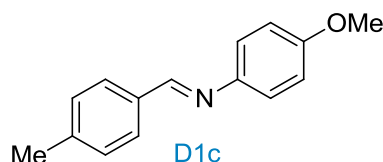
Following the general procedure X, **D1a** was obtained from *p*-anisidine (1.0 g, 8.1 mmol) and *p*-anisaldehyde (1.0 mL, 8.1 mmol) as a white powder (1.7 g, 7.1 mmol, 87%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁷

(E)-N-Benzylidene-4-methoxyaniline D1b



Following the general procedure X, **D1b** was obtained from *p*-anisidine (2.5 g, 20.1 mmol) and benzaldehyde (2.0 mL, 20.1 mmol) as a grey powder (2.7 g, 12.6 mmol, 63%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁸

(E)-4-Methoxy-N-(4-methylbenzylidene)aniline D1c



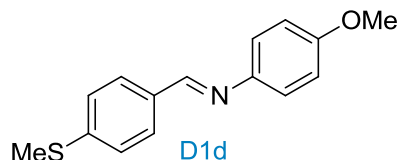
Following the general procedure X, **D1c** was obtained from *p*-anisidine (1.0 g, 8.1 mmol) and *p*-tolylaldehyde (1.0 mL, 8.1 mmol) as a grey powder (1.0 g, 4.4 mmol, 55%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d,

³⁷ J. S. Bennett, K. L. Charles, M.R. Miner, C. F. Heuberger, E. J. Spina, M. F. Bartels, T. Foreman, *Green Chem.* **2009**, *11*, 166.

³⁸ H. Wang, C. Wang, K. Huang, L. Liu, W. Chang, J. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2367.

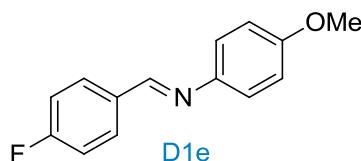
$J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁸

(E)-4-Methoxy-N-(4-(methylthio)benzylidene)aniline D1d



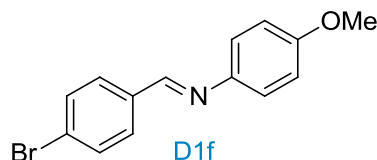
Following the general procedure X, **D1d** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-(methylthio)benzaldehyde (0.62 g, 4.1 mmol) as a white powder (0.9 g, 3.5 mmol, 86%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.42 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 157.8 (C), 157.8 (CH), 144.9 (C), 133.1 (C), 157.8 (C), 129.1 (C), 125.9 (2 CH), 125.4 (2 CH), 122.3 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.7 (CH₃), 15.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₁₆NOS (M + H)⁺ 258.0947, found 258.0947.

(E)-N-(4-Fluorobenzylidene)-4-methoxyaniline D1e



Following the general procedure X, **D1e** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (0.5 g, 4.1 mmol) as a brown powder (0.77 g, 3.3 mmol, 82%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.³⁹

(E)-N-(4-Bromobenzylidene)-4-methoxyaniline D1f

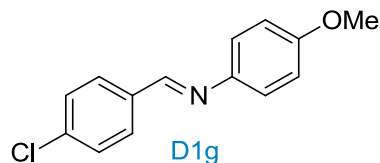


Following the general procedure X, **D1f** was obtained from *p*-anisidine (2.4 g, 19.5 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (3.6 g, 19.5 mmol) as a grey powder (4.7 g, 4.6 mmol, 81%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.43 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz,

³⁹ A. T. Murray, R. King, J. V. G. Donnelly, M. J. H. Dowley, F. Tuna, D. Sells, M. P. John, D. R. Carbery, *ChemCatChem* **2016**, 8, 510.

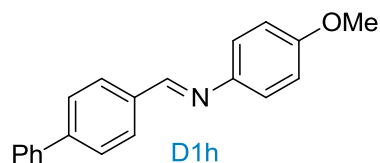
2H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁰

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene)-4-methoxyaniline D1g



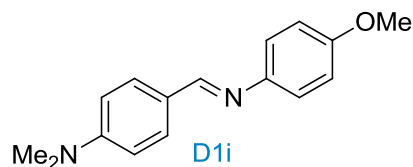
Following the general procedure X, **D1g** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (0.57 g, 4.1 mmol) as a white powder (0.62 g, 2.5 mmol, 62%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.³⁷

(E)-N-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethylene)-4-methoxyaniline D1h



Following the general procedure X, **D1h** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-biphenylcarboxaldehyde (0.74 g, 4.1 mmol) as a white powder (1.1 g, 3.8 mmol, 94%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴¹

(E)-4-(((4-Methoxyphenyl)imino)methyl)-N,N-dimethylaniline D1i



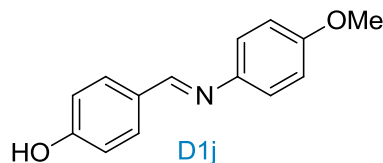
Following the general procedure X, **D1i** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-dimethylaminobenzaldehyde (0.61 g, 4.1 mmol) as a green powder (350 mg, 1.4 mmol, 34%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.20 (d,

⁴⁰ M. B. Shaghafi, R. E. Grote, E. R. Jarvo, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5188.

⁴¹ D. Miyazaki, K. Nomura, T. Yamashita, I. Iwakura, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3555.

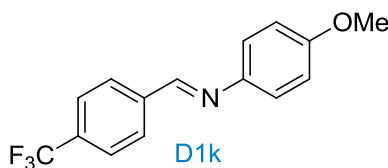
$J = 9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 6H). The data correspond to those reported in the literature.⁴²

(E)-4-(((4-Methoxyphenyl)imino)methyl)phenol D1j



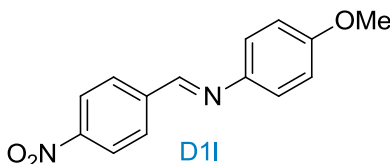
Following the general procedure X, **D1j** was obtained from *p*-anisidine (1.0 g, 8.1 mmol) and *p*-hydroxybenzaldehyde (0.99 g, 8.1 mmol) as a yellow powder (1.6 g, 7.0 mmol, 87%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴³

(E)-4-Methoxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)aniline D1k



Following the general procedure X, **D1k** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.71 g, 4.1 mmol) as a yellow oil (1.0 g, 3.6 mmol, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁴

(E)-4-Methoxy-N-(4-nitrobenzylidene)aniline D1l

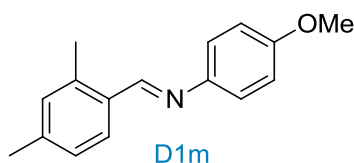


Following the general procedure X, **D1l** was obtained from 4-nitrobenzaldehyde (0.61 g, 4.1 mmol) as a yellow powder (930 mg, 3.6 mmol, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁰

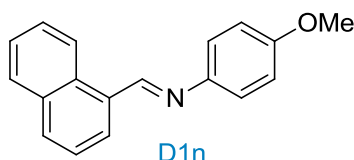
⁴² R. Pagadala, J. S. Meshram, H. N. Chopde, V. Jetti, V. Udayini, *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 1067.

⁴³ L. -X. Cheng, J. -J. Tang, H. Luo, X. -L. Jin, F. Dai, J. Yang, Y. -P. Qian, X. -Z. Li, B. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2417.

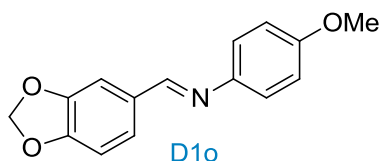
⁴⁴ A. A. Sathe, D. R. Hartline, A. T. Radosevich, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5040.

(E)-N-(2,4-Dimethylbenzylidene)-4-methoxyaniline D1m

Following the general procedure X, **D1m** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 2,4-dimethylbenzaldehyde (0.57 mL, 4.1 mmol) as a brown solid (0.90 g, 3.8 mmol, 93%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.74 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.2 (C), 157.3 (2 C), 141.2 (C), 138.4 (C), 131.8 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 122.3 (2 CH), 114.5 (2 CH), 55.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 19.5 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₆H₁₇NO (M + H)⁺ 240.1382, found 240.1383.

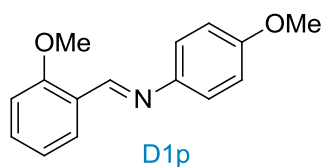
(E)-4-Methoxy-N-(naphthalen-1-ylmethylene)aniline D1n

Following the general procedure X, **D1n** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 1-naphthaldehyde (0.55 mL, 4.1 mmol) as a dark oil (1.0 g, 4.1 mmol, quant.). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 9.15 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁶

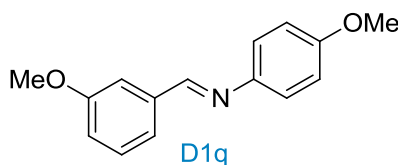
(E)-N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylene)-4-methoxyaniline D1o

Following the general procedure X, **D1o** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and piperonal (0.61 g, 4.1 mmol) as a white solid (0.30 g, 1.2 mmol, 29%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.74 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁵

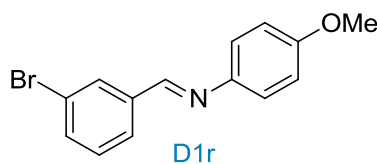
⁴⁵ Q. Jiang, J.-Y. Wang, C. Guo, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8768.

(E)-4-Methoxy-N-(2-methoxybenzylidene)aniline D1p

Following the general procedure X, **D1p** was obtained from *p*-anisidine (1.0 g, 8.1 mmol) and *o*-anisaldehyde (1.1 g, 8.1 mmol) as a dark oil (1.9 g, 7.9 mmol, 97%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). The data correspond to those previously reported in the literature.⁴⁶

(E)-4-Methoxy-N-(3-methoxybenzylidene)aniline D1q

Following the general procedure X, **D1q** was obtained from *p*-anisidine (1.0 g, 8.1 mmol) and *m*-anisaldehyde (1.1 g, 8.1 mmol) as a dark oil (1.6 g, 6.6 mmol, 82%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.48 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁷

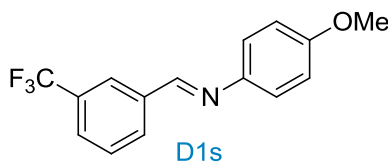
(E)-N-(3-Bromobenzylidene)-4-methoxyaniline D1r

Following the general procedure X, **D1r** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 3-bromobenzaldehyde (0.75 g, 4.1 mmol) as a dark powder (0.3 g, 1.0 mmol, 25%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁸

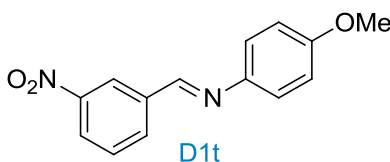
⁴⁶ Y. -F. Zhang, B. Wu, Z. -J. Shi, *Chem. Eur J.* **2016**, 22, 17808.

⁴⁷ G. Cainelli, M. Panunzio, D. Giacomini, B. Disimone, R. Camerini, *Synthesis* **1994**, 8, 805.

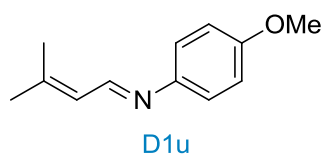
⁴⁸ L. Wang, C. Cao, C. Cao, *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, 27, 818.

(E)-4-Methoxy-N-(3-(trifluoromethyl)benzylidene)aniline D1s

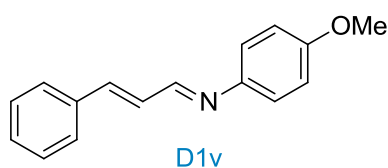
Following the general procedure X, **D1s** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.71 g, 4.1 mmol) as a dark oil (1.2 g, 4.3 mmol, quant.). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴¹

(E)-4-Methoxy-N-(3-nitrobenzylidene)aniline D1t

Following the general procedure X, **D1t** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 3-nitrobenzaldehyde (0.61 g, 4.1 mmol) as a brown solid (0.80 g, 3.1 mmol, 77%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.73 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁶

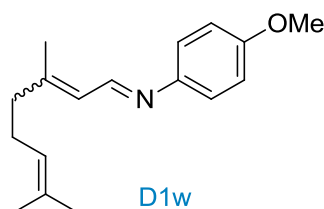
(E)-4-Methoxy-N-(3-methylbut-2-en-1-ylidene)aniline D1u

Following the general procedure X, **D1u** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and 3-methylbut-2-enal (0.34 g, 4.1 mmol) as a dark oil (0.98 g, 3.8 mmol, 94%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.20 (dt, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

(E)-4-Methoxy-N-((E)-3-phenylallylidene)aniline D1v

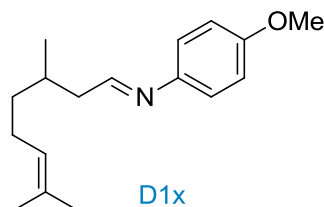
Following the general procedure X, **D1v** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and *trans*-cinnamaldehyde (0.54 g, 4.1 mmol) as a dark solid (0.94 g, 4.0 mmol, 98%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.30 (dd, *J* = 4.9, 3.4 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.³⁷

(*E*)-*N*-((*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-ylidene)-4-methoxyaniline D1w

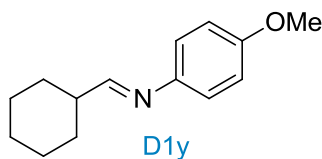


Following the general procedure X, **D1w** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and (*2E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (0.62 g, 4.1 mmol) as a dark oil (1.03 g, 4.0 mmol, 98%, *E/Z* : 50/50). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of isomers):** δ 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, mixture of isomers):** δ 157.3, 157.1, 152.9, 145.6, 132.5, 126.9, 125.8, 123.4, 122.1, 116.5, 114.9, 114.4, 55.6, 40.5, 26.3, 25.8, 17.8, 17.7. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₇H₂₄NO (*M* + *H*)⁺ 258.1852, found 258.1850.

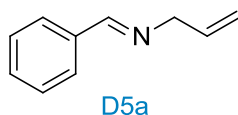
(*E*)-*N*-(3,7-Dimethyloct-6-en-1-ylidene)-4-methoxyaniline D1x



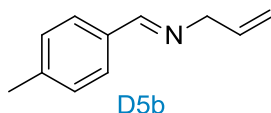
Following the general procedure X, **D1x** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and citronellal (0.62 g, 4.1 mmol) as a dark oil (0.8 g, 3.1 mmol, 76%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 164.7 (CH), 157.9 (C), 145.4 (C), 131.7 (C), 124.5 (CH), 121.9 (2 CH), 114.3 (2 CH), 55.6 (CH₃), 43.8 (CH₂), 37.2 (CH₂), 31.0 (CH), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₂), 19.7 (CH₃), 17.8 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₇H₂₆NO (*M* + *H*)⁺ 260.2009, found 260.2003.

(E)-N-(Cyclohexylmethylene)-4-methoxyaniline D1y

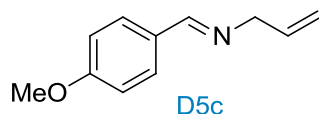
Following the general procedure Y, **D1y** was obtained from *p*-anisidine (0.5 g, 4.1 mmol) and (2*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (0.46 g, 4.1 mmol) as a dark oil (0.8 g, 3.7 mmol, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.96-1.64 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 11 H). The data correspond to those reported in the literature.⁴⁹

(E)-N-Benzylideneprop-2-en-1-amine D5a

Following the general procedure Y, **D5a** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and benzaldehyde (0.71 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (1.0 g, 6.9 mmol, quant.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.08 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.19 (ddq, *J* = 17.2, 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.27 (dq, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁰

(E)-N-(4-Methylbenzylidene)prop-2-en-1-amine D5b

Following the general procedure Y, **D5b** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and *p*-tolylaldehyde (0.80 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (0.87 g, 5.5 mmol, 82%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.07 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.19 (ddq, *J* = 17.2, 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.24 (dq, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁰

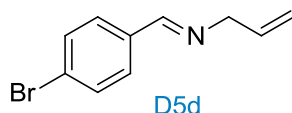
(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)prop-2-en-1-amine D5c

⁴⁹ M. Hasegawa, D. Taniyama, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2000**, 56, 10153.

⁵⁰ H. Tafazolian, J. A. R. Schmidt, *Cat. Sci. Technol.* **2016**, 6, 685.

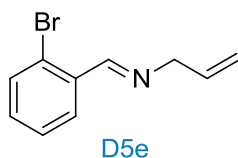
Following the general procedure Y, **D5c** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.91 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (0.7 g, 4.0 mmol, 60%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.18 (ddq, J = 17.2, 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.22 (dq, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁰

(*E*)-*N*-(4-Bromobenzylidene)prop-2-en-1-amine D5d



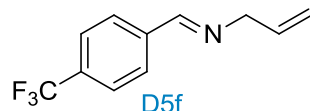
Following the general procedure Y, **D5d** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (1.2 g, 6.7 mmol) as an orange oil (1.2 g, 5.4 mmol, 80%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.25 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.06 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.19 (ddq, J = 17.2, 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.25 (dq, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵¹

(*E*)-*N*-(2-Bromobenzylidene)prop-2-en-1-amine D5e



Following the general procedure Y, **D5e** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and 2-bromobenzaldehyde (1.2 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (1.5 g, 6.7 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.21 (ddq, J = 17.2, 10.3, 1.5 Hz, 2H), 4.31 (dq, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁰

(*E*)-*N*-(4-(Trifluoromethyl)benzylidene)prop-2-en-1-amine D5f

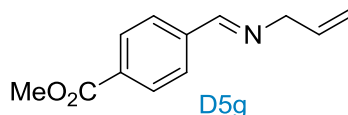


Following the general procedure Y, **D5f** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.2 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (1.5 g, 6.7 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d,

⁵¹ K. A. Tehrani, V. T. Nguyen, M. Karikomi, M. Rottiers, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7145.

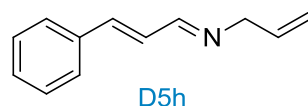
$J = 8.6$ Hz, 2H), 6.07 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (ddq, $J = 17.2, 10.3, 1.5$ Hz, 2H), 4.30 (dq, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵²

(E)-Methyl 4-((allylimino)methyl)benzoate D5g



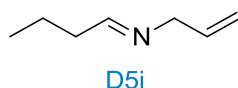
Following the general procedure Y, **D5g** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and 4-carbomethoxybenzaldehyde (1.1 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (1.3 g, 6.4 mmol, 96%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.06 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.19 (ddq, $J = 17.2, 10.3, 1.5$ Hz, 2H), 4.28 (dq, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵²

(E)-N-((E)-3-Phenylallylidene)prop-2-en-1-amine D5h



Following the general procedure X, **D5h** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and *trans*-cinnamaldehyde (0.84 mL, 6.7 mmol) as a brown oil (1.13 g, 6.6 mmol, 99%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.07-8.03 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.03 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 5.25-5.13 (m, 2H), 4.16 (dq, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵³

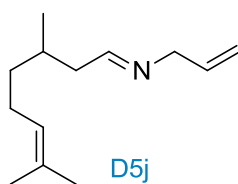
(E)-N-Butyldeneprop-2-en-1-amine D5i



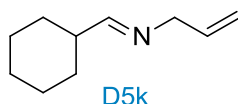
Following the general procedure Y, **D5i** was obtained from allylamine (0.5 mL, 6.7 mmol) and butanal (0.59 mL, 6.7 mmol) as a yellow oil (0.3 g, 2.7 mmol, 40%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.72 (s, 1H), 6.00 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.10 (dq, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 2H), 2.39 (dt, $J = 7.6, 7.4$ Hz, 2H), 2.22 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

⁵² A. R. Ickes, S. C. Ensign, A. K. Gupta, K. L. Hull, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11256.

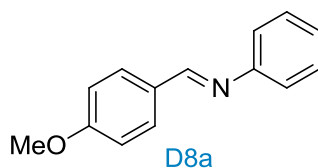
⁵³ J. -M. Huang, J. -F. Zhang, Y. Dong, W. Gong, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3511.

(E)-N-(3,7-Dimethyloct-6-en-1-ylidene)prop-2-en-1-amine D5j

Following the general procedure Y, **D5j** was obtained from allylamine (0.5 ml, 6.7 mmol) and citronellal (1.0 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (1.3 g, 6.7 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.67 (tt, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 2.30 (dt, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 12.2, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

(E)-N-(Cyclohexylmethylene)prop-2-en-1-amine D5k

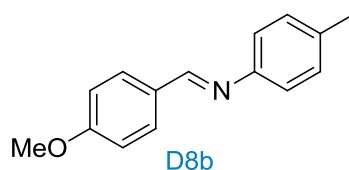
Following the general procedure Y, **D5k** was obtained from allylamine (0.5 ml, 6.7 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (0.75 g, 6.7 mmol) as a yellow oil (0.95 g, 6.3 mmol, 94%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.52 (tt, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.17-5.05 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.35-1.14 (m, 5H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁴

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)aniline D8a

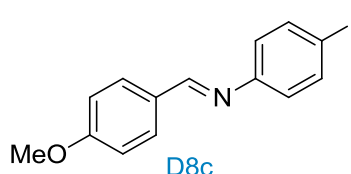
Following the general procedure X, **D8a** was obtained from aniline (0.38 g, 4.1 mmol) and *p*-anisaldehyde (0.5 mL, 4.1 mmol) as a white powder (0.9 g, 4.1 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42-7.17 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

⁵⁴ B. M. Trost, S. Mahapatra, M. Hansen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6032.

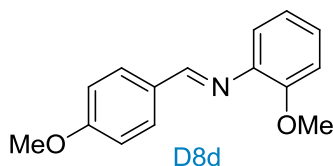
⁵⁵ L. Jiang, L. Jin, H. Tian, X. Yuan, X. Yu, Q. Xu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10833.

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-4-methylaniline D8b

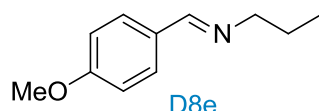
Following the general procedure X, **D8b** was obtained from *p*-toluidine (0.56 g, 4.1 mmol) and *p*-anisaldehyde (0.5 mL, 4.1 mmol) as a white solid (0.35 g, 1.6 mmol, 38%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.40 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

(E)-4-Iodo-N-(4-methoxybenzylidene)aniline D8c

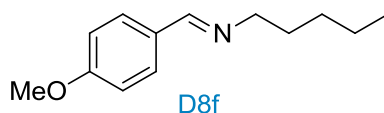
Following the general procedure X, **D8c** was obtained from 4-iodoaniline (4.4 g, 20 mmol) and *p*-anisaldehyde (2.4 mL, 20 mmol) as a grey solid (4.7 g, 14.1 mmol, 70%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01-6.93 (m, 4H), 3.88 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 162.6 (C), 160.2 (CH), 152.1 (C), 138.3 (2 CH), 130.8 (2 CH), 129.1 (C), 123.1 (2 CH), 114.4 (2 CH), 89.9 (C), 55.6 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₄H₁₃NO (M + H)⁺ 338.0036, found 338.0031.

(E)-2-Methoxy-N-(4-methoxybenzylidene)aniline D8d

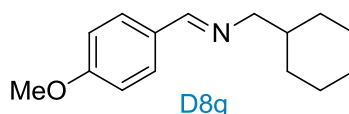
Following the general procedure X, **D8d** was obtained from 4-iodoaniline (0.46 g, 4.1 mmol) and *p*-anisaldehyde (0.5 mL, 4.1 mmol) as a brown solid (0.8 g, 3.3 mmol, 81%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (ddd, J = 8.5, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)propan-1-amine D8e

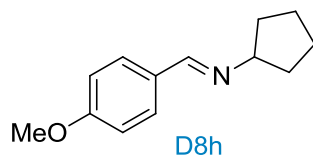
Following the general procedure Y, **D8e** was obtained from propylamine (0.34 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange oil (0.7 g, 1.1 mmol, 27%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.6 (C), 160.3 (CH), 132.1 (C), 129.7 (2 CH), 114.1 (2 CH), 63.6 (CH₂), 55.5 (CH₃), 24.3 (CH₂), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₁H₁₆NO (M + H)⁺ 178.1226, found 178.1225.

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)pentan-1-amine D8f

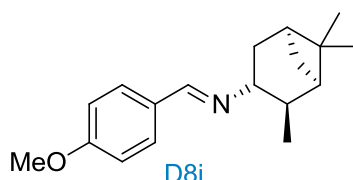
Following the general procedure Y, **D8f** was obtained from amylamine (0.48 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange oil (0.90 g, 4.2 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.19 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.6 (C), 160.1 (CH), 129.6 (2 CH), 129.5 (C), 114.1 (2 CH), 61.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 30.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₃H₂₀NO (M + H)⁺ 206.1539, found 206.1535.

(E)-1-Cyclohexyl-N-(4-methoxybenzylidene)methanamine D8g

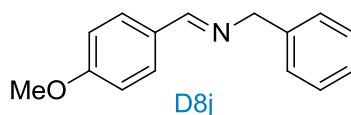
Following the general procedure Y, **D8g** was obtained from cyclohexanemethylamine (0.54 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange oil (0.88 g, 3.8 mmol, 92%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.33-1.10 (m, 4H), 1.02-0.89 (m, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.5 (C), 160.2 (CH), 129.7 (2 CH), 129.5 (C), 114.1 (2 CH), 68.8 (CH₂), 55.5 (CH₃), 39.2 (CH), 31.6 (2 CH₂), 26.8 (CH₂), 26.3 (2 CH₂). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₅H₂₂NO (M + H)⁺ 232.1696, found 263.1689.

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)cyclopentanamine D8h

Following the general procedure Y, **D8h** was obtained from cyclopentamine (0.41 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange oil (0.86 g, 4.2 mmol, quant.). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.74-1.58 (m, 4H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.4 (C), 158.0 (CH), 129.6 (C), 129.6 (2 CH), 114.0 (2 CH), 71.9 (CH), 55.5 (CH₃), 34.6 (2 CH₂), 24.8 (2 CH₂). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₃H₁₈NO (M + H)⁺ 204.1383, found 204.1381.

(1S,2S,3S,5R,E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-amine D8i

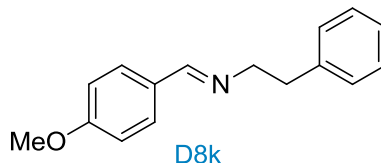
Following the general procedure Y, **D8i** was obtained from (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-amine (0.25 g, 1.6 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.22 g, 1.6 mmol) as a yellow oil (0.23 g, 0.85 mmol, 51%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (ddd, *J* = 9.6, 6.0, 5.2 Hz, 1H), 2.40 (dtd, *J* = 9.6, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.12 (qdd, *J* = 7.5, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.87 (td, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.4 (C), 157.3 (CH), 132.1 (C), 129.7 (2 CH), 114.0 (2 CH), 70.4 (CH), 55.5 (CH₃), 47.8 (CH), 43.7 (CH), 41.9 (CH), 39.1 (C), 36.2 (CH₂), 34.1 (CH₂), 28.2 (CH₃), 23.7 (CH₃), 20.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₈H₂₆NO (M + H)⁺ 272.2009, found 272.2000.

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-1-phenylmethanamine D8j

Following the general procedure X, **5m** was obtained from benzylamine (0.45 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange solid (0.50 g, 2.2 mmol, 54%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.30 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 4H),

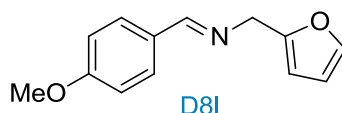
7.27-7.20 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenylethanamine D8k



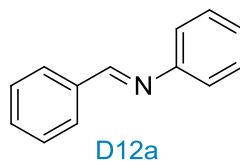
Following the general procedure X, **D8k** was obtained from phenethylamine (0.52 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as an orange liquid (0.98 g, 4.1 mmol, 99%). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34-7.19 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁶

(E)-1-(Furan-2-yl)-N-(4-methoxybenzylidene)methanamine D8l



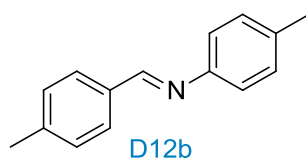
Following the general procedure Y, **D8l** was obtained from furfurylamine (0.37 mL, 4.2 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (0.56 g, 4.2 mmol) as a yellow oil (0.91 g, 4.1 mmol, quant.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.34 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.84 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

(E)-N-Benzylideneaniline D12a

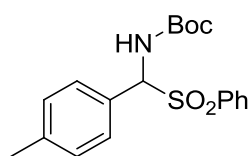


¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

⁵⁶ M. S. Kwon, S. Kim, S. Park, W. Bosco, R. K. Chidrala, J. Park, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2877.

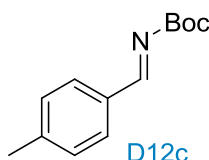
(E)-4-Methyl-N-(4-methylbenzylidene)aniline D12b

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁵

(E)-Tert-butyl 4-methylbenzylidenecarbamate D12c

tert-butyl ((phenylsulfonyl)(*p*-tolyl)methyl)carbamate

Following a procedure reported by Wulff,⁵⁷ a mixture of *p*-tolualdehyde (0.9 mL, 7.6 mmol, 1.5 equiv), *tert*-butyl carbamate (0.56 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv), benzenesulfinic acid sodium salt (1.79 g, 10.0 mmol, 2.0 equiv) and formic acid (1.15 mL, 30.5 mmol, 6.0 equiv) in MeOH (6 mL) and water (12 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The resulting precipitate was filtered and washed with Et_2O . After drying under vacuum, the product was obtained as a white solid (1.6 g, 4.4 mmol, 87%).



In a 100 mL round bottom flask, K_2CO_3 (3.68 g, 26.6 mmol, 20.0 equiv) and *tert*-butyl ((phenylsulfonyl)(*p*-tolyl)methyl)carbamate (0.5 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in DCM (22 mL). The mixture was stirred for 12 h at room temperature. K_2CO_3 was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated to give the imine **D12d** as an orange oil (280 mg, 1.3 mmol, 96%). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁷

⁵⁷ L. Huang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8892.

4. General procedures and characterization data for the ethylated product

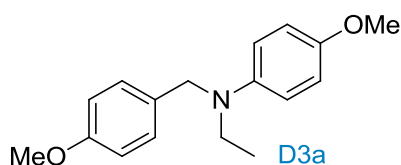
Procedure for N-ethylation of imines (condition α)

In the glove box, the iron precatalyst (1-5 mol%), trimethylamine oxide (0-5 mol%) and dry degassed EtOH (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The mixture was stirred at room temperature during 30 min. Substrate (1.0 equiv) was then added, the tube was sealed with a plastic stopper and taken out of the glove box. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 $\times$ 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine.

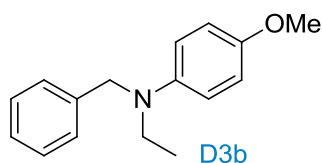
General procedure (Z) for N-ethylation of imines (condition β)

In air, complex **B** (5 mol%), the imine (1.0 equiv), and EtOH (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 $\times$ 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine.

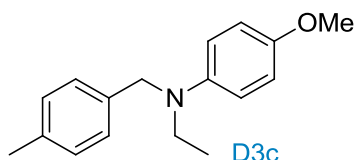
N-Ethyl-4-methoxy-*N*-(4-methoxybenzyl)aniline **D3a**



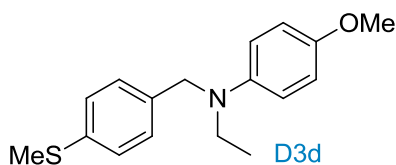
The general procedure Z was followed with **D1a** (50 mg, 0.21 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (55.5 mg, 0.20 mmol, 99%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90-6.79 (m, 4H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 158.6 (C), 151.6 (C), 143.5 (C), 131.6 (C), 128.2 (2 CH), 115.0 (2 CH), 114.9 (2 CH), 114.0 (2 CH), 55.9 (CH₃), 55.3 (CH₃), 54.6 (CH₂), 45.7 (CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NO₂ (M + H)⁺ 272.1645, found 272.1641.

***N*-Benzyl-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3b**

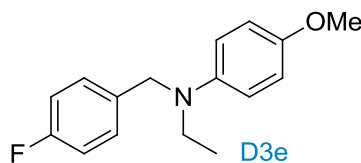
The general procedure Z was followed with **D1b** (30 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (23.2 mg, 0.10 mmol, 68%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.30-7.18 (m, 5H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 151.5 (C), 143.4 (C), 139.7 (C), 128.6 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (CH), 114.9 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.9 (CH₃), 55.1 (CH₂), 45.8 (CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₂₀NO (M + H)⁺ 242.1539, found 242.1539.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(4-methylbenzyl)aniline D3c**

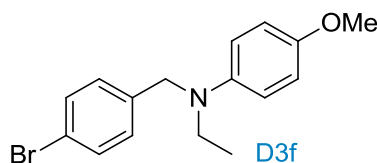
The general procedure Z was followed with **D1c** (33 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (20 mg, 0.08 mmol, 55%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.19-7.10 (m, 4H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 151.5 (C), 143.5 (C), 136.6 (C), 136.4 (C), 129.3 (2 CH), 127.0 (2 CH), 114.9 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.9 (CH₃), 54.8 (CH₂), 45.7 (CH₂), 21.2 (CH₃), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NO (M + H)⁺ 256.1696, found 256.1695.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(4-(methylthio)benzyl)aniline D3d**

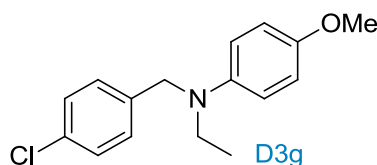
The general procedure Z was followed with **D1d** (40 mg, 0.16 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (35.0 mg, 0.13 mmol, 85%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.23-7.17 (m, 4H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 151.7 (C), 143.3 (C), 136.8 (C), 136.5 (C), 127.6 (2 CH), 127.2 (2 CH), 114.9 (4 CH), 55.9 (CH₃), 54.8 (CH₂), 45.9 (CH₂), 16.3 (CH₃), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NOS (M + H)⁺ 288.1417, found 288.1412.

***N*-Ethyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-4-methoxyaniline D3e**

The general procedure Z was followed, heating at 130 °C instead of 110 °C, with **D1e** (40 mg, 0.17 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (20.0 mg, 0.08 mmol, 44%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.22 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 161.9 (d, J^{CF} = 244 Hz, C), 151.7 (C), 143.2 (C), 135.2 (C), 128.5 (d, J^{CF} = 8.5 Hz, 2 CH), 115.4 (d, J^{CF} = 21.8 Hz, 2 CH), 115.0 (2 CH), 114.9 (2 CH), 55.9 (CH₃), 54 (CH₂), 45.9 (CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₁₉FNO (M + H)⁺ 260.1445, found 260.1450.

***N*-Ethyl-*N*-(4-bromobenzyl)-4-methoxyaniline D3f**

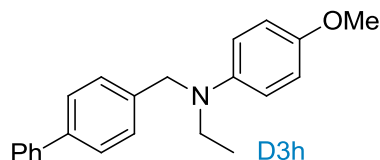
The general procedure Z was followed with **D1f** (30 mg, 0.10 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (22.6 mg, 0.07 mmol, 68%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-7.22 (m, 4H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 151.5 (C), 143.4 (C), 139.7 (C), 128.6 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.8 (C), 114.9 (2 CH), 114.6 (2 CH), 55.9 (CH₃), 55.1 (CH₂), 45.8 (CH₂), 12.2 (CH₃). **GC-MS (IE):** m/z (%I) 241.1 (73%) [M-Br]⁺, 226.0 (45%) [M-Br-Me]⁺, 150.0 (35%) [M-C₇H₇Br]⁺.

***N*-Ethyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-methoxyaniline D3g**

The general procedure Z was followed with **D1g** (40 mg, 0.16 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (33.0 mg, 0.12 mmol, 74%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 151.9 (C), 143.2 (C), 138.3 (C), 132.5 (C), 128.7 (2 CH), 128.4 (2 CH), 115.0

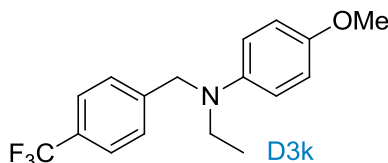
(2 CH), 114.9 (2 CH), 55.9 (CH₃), 54.7 (CH₂), 46.1 (CH₂), 12.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₆H₁₉ClNO (M + H)⁺ 276.1150, found 276.1145.

***N*-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3h**



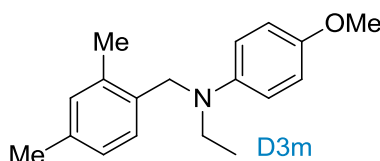
The general procedure Z was followed with **D1h** (40 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (17.0 mg, 0.05 mmol, 38%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.62-7.52 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 151.6 (C), 143.5 (C), 141.1 (C), 139.8 (C), 138.9 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 125.6 (CH), 122.9 (C), 128.9 (2 CH), 127.4 (2 CH), 127.3 (2 CH), 127.2 (CH), 127.2 (2 CH), 115.0 (2 CH), 114.7 (2 CH), 55.9 (CH₃), 54.9 (CH₂), 45.9 (CH₂), 12.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₂₂H₂₄NO (M + H)⁺ 318.1852, found 318.1860.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)aniline D3k**



The general procedure Z was followed with **D1k** (40 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (9.0 mg, 0.03 mmol, 20%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 151.9 (C), 144.2 (C), 143.0 (C), 127.2 (2 CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 122.5 (C), 115.0 (2 CH), 114.8 (2 CH), 55.9 (CH₃), 55.0 (CH₂), 46.2 (CH₂), 12.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** *m/z* calculated for C₁₇H₁₉F₃NO (M + H)⁺ 310.1413, found 310.1407.

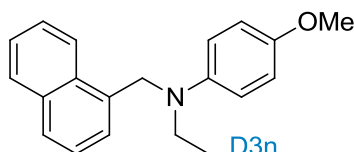
***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(4-methylbenzyl)aniline D3m**



The general procedure Z was followed with **D1m** (40 mg, 0.17 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (31.3 mg, 0.12 mmol, 70%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.08 (d,

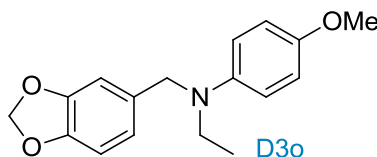
$J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3):** δ 151.4 (C), 143.6 (C), 136.2 (C), 135.6 (C), 133.9 (C), 131.2 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 115.0 (2 CH), 114.2 (2 CH), 56.0 (CH_3), 52.8 (CH_2), 45.6 (CH_2), 21.1 (CH_3), 19.0 (CH_3), 12.2 (CH_3). **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 270.1852, found 270.1864.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)aniline D3n**

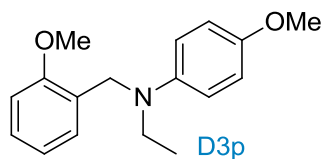


The general procedure Z was followed with **D3n** (40 mg, 0.15 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (32.0 mg, 0.11 mmol, 72%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3):** δ 151.4 (C), 143.4 (C), 134.0 (C), 133.9 (C), 131.4 (C), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (2 CH), 124.4 (CH), 123.0 (CH), 115.0 (2 CH), 114.3 (2 CH), 55.9 (CH_3), 55.7 (CH_2), 45.6 (CH_2), 12.2 (CH_3). **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 292.1696, found 292.1689.

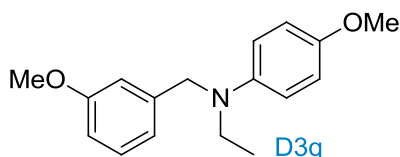
***N*-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3o**



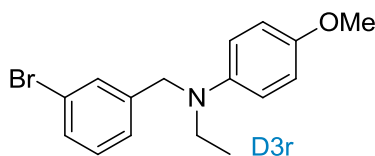
The general procedure Z was followed with **D1o** (40 mg, 0.16 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (35.0 mg, 0.12 mmol, 78%). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ 151.7 (C), 148.0 (C), 146.5 (C), 143.4 (C), 133.7 (C), 119.9 (CH), 115.0 (2 CH), 114.9 (2 CH), 108.3 (CH), 107.6 (CH), 101.0 (CH_2), 55.9 (CH_3), 55.0 (CH_2), 45.8 (CH_2), 12.2 (CH_3). **HRMS (ESI^+):** m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 286.1438, found 286.1454.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(2-methoxybenzyl)aniline D3p**

The general procedure Z was followed with **D1p** (30 mg, 0.12 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (18.6 mg, 0.07 mmol, 55%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 157.2 (C), 151.0 (C), 143.5 (C), 127.6 (2 CH), 127.3 (C), 120.5 (CH), 115.0 (2 CH), 113.5 (2 CH), 110.0 (CH), 56.0 (CH₃), 55.3 (CH₃), 49.9 (CH₂), 45.8 (CH₂), 12.4 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NO₂ (M + H)⁺ 272.1645, found 272.1641.

***N*-Ethyl-4-methoxy-*N*-(3-methoxybenzyl)aniline D3q**

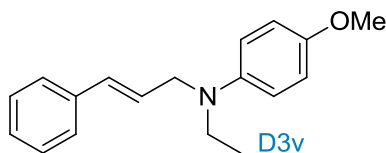
The general procedure Z was followed with **D1q** (30 mg, 0.12 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (23.6 mg, 0.09 mmol, 70%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.34-7.28 (m, 1H), 6.95-6.82 (m, 4H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 160.0 (C), 151.6 (C), 143.5 (C), 141.6 (C), 129.6 (CH), 119.3 (CH), 114.9 (2 CH), 114.7 (2 CH), 112.6 (CH), 112.1 (CH), 55.9 (CH₃), 55.3 (CH₃), 55.2 (CH₂), 45.9 (CH₂), 12.2 (2 CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NO₂ (M + H)⁺ 272.1645, found 233.1637.

***N*-(3-Bromobenzyl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3r**

The general procedure Z was followed with **D1r** (40 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (9.2 mg, 0.03 mmol, 21%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.42 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 151.8 (C), 143.1 (C), 142.5 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 125.6 (CH), 122.9 (C), 114.9 (2 CH), 114.8 (2 CH), 55.9 (CH₃), 54.8 (CH₂), 46.0

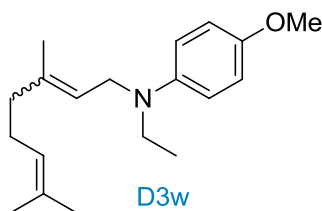
(CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₆H₁₉BrNO (M + H)⁺ 320.0645, found 320.0658.

***N*-Cinnamyl-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3v**



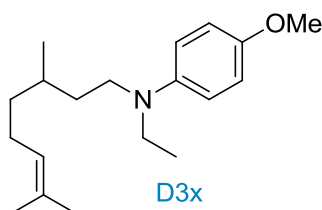
The general procedure Z was followed with **D1v** (50 mg, 0.21 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (38.0 mg, 0.14 mmol, 67%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.43-7.22 (m, 5H), 6.91-6.79 (m, 4H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)**: δ 151.8 (C), 143.3 (C), 137.2 (C), 131.1 (CH), 128.7 (2 CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (2 CH), 115.1 (2 CH), 114.9 (2 CH), 55.9 (CH₃), 53.4 (CH₂), 45.5 (CH₂), 12.4 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₂₂NO (M + H)⁺ 268.1696, found 268.1710.

***(E)*-*N*-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3w**



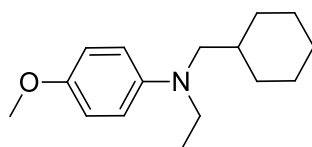
The general procedure Z was followed with **D1w** (50 mg, 0.19 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (17.0 mg, 0.06 mmol, 30%, *E/Z* : 50/50). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of isomers)**: δ 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.21 (t, J = 6.1 Hz), 5.07 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃, mixture of isomers)**: δ 151.7, 151.6, 143.5, 143.4, 137.7, 137.6, 137.4, 132.0, 131.6, 124.2, 124.1, 123.1, 122.8, 122.3, 122.0, 115.7, 115.5, 114.8, 55.8, 49.0, 48.8, 45.6, 39.7, 32.3, 26.5, 25.8, 23.5, 23.4, 17.8, 16.3, 12.3, 12.2. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₃H₃₀NO (M + H)⁺ 288.2322, found 288.2323.

***N*-(3,7-Dimethyloct-6-en-1-yl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline D3x**



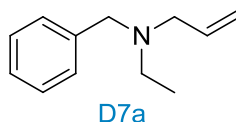
The general procedure Z was followed with **D1x** (50 mg, 0.19 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (30.0 mg, 0.10 mmol, 54%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 151.4 (C), 143.2 (C), 131.3 (C), 124.9 (CH), 115.0 (2 CH), 114.9 (2 CH), 56.0 (CH₃), 49.6 (CH₂), 45.9 (CH₂), 37.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 30.9 (CH), 25.9 (CH₃), 25.7 (CH₂), 19.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 12.5 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₉H₃₂NO (M + H)⁺ 290.2478, found 290.2487.

N-(Cyclohexylmethyl)-*N*-ethyl-4-methoxyaniline **D3z**



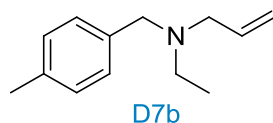
The general procedure Z was followed with **D1z** (50 mg, 0.23 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (8.0 mg, 0.03 mmol, 14%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 7.0 Hz), 1.63-1.59 (m, 7H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93-0.89 (m, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 150.8 (C), 143.5 (C), 114.9 (2 CH), 114.1 (2 CH), 58.3 (CH₂), 56.0 (CH₃), 46.7 (CH₂), 36.9 (CH), 31.6 (2 CH₂), 26.8 (CH₂), 26.2 (2 CH₂), 11.8 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₂₆NO (M + H)⁺ 248.2009, found 248.2021.

N-Benzyl-*N*-ethylprop-2-en-1-amine **D7a**

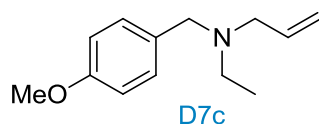


The general procedure Z was followed with **D5a** (40 mg, 0.28 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (27.7 mg, 0.16 mmol, 57%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.39-7.23 (m, 5H), 5.39 (ddt, J = 17.6, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.22 (dq, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.12 (dt, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 139.6 (C), 136.2 (CH), 129.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.7 (CH), 117.2 (CH₂), 57.7 (CH₂), 56.5 (CH₂), 47.2 (CH₂), 12.0 (CH₃). The data correspond to those reported in the literature.⁵⁸

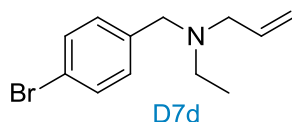
⁵⁸ Y. Masuyama, M. Kagawa, Y. Kurusu, *Chem. Lett.* **1995**, 24, 1120.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methylbenzyl)prop-2-en-1-amine D7b**

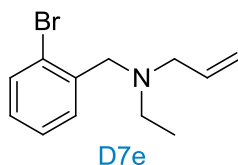
The general procedure Z was followed with **D5b** (40 mg, 0.25 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (18.0 mg, 0.10 mmol, 38%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.89 (ddt, J = 17.6, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.18 (dq, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (dq, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 136.6 (C), 136.4 (C), 136.3 (CH), 129.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 117.2 (CH₂), 57.3 (CH₂), 56.4 (CH₂), 47.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 11.9 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀N (M + H)⁺ 190.1590, found 190.1596.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine D7c**

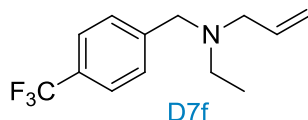
The general procedure Z was followed with **D5c** (40 mg, 0.23 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (40.0 mg, 0.19 mmol, 85%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (ddt, J = 17.6, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dq, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.05 (dt, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 2.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.6 (C), 136.2 (CH), 131.6 (C), 130.2 (2 CH), 117.2 (CH₂), 113.6 (2 CH), 56.9 (CH₂), 56.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 47.0 (CH₂), 11.9 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₀NO (M + H)⁺ 206.1539, found 206.1542.

***N*-(4-Bromobenzyl)-*N*-ethylprop-2-en-1-amine D7d**

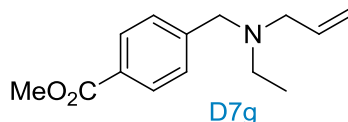
The general procedure Z was followed with **D5d** (40 mg, 0.18 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (40.0 mg, 0.16 mmol, 88%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (ddt, J = 17.2, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.06 (dt, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 139.1 (C), 136.0 (CH), 131.3 (2 CH), 130.6 (2 CH), 120.6 (C), 117.4 (CH₂), 57.1 (CH₂), 56.5 (CH₂), 47.3 (CH₂), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₂H₁₇BrN (M + H)⁺ 254.0539, found 254.0548.

***N*-(2-Bromobenzyl)-*N*-ethylprop-2-en-1-amine D7e**

The general procedure Z was followed with **D5e** (40 mg, 0.18 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (32.6 mg, 0.13 mmol, 72%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.56 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.8, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.90 (ddt, J = 17.6, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21 (dq, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (dq, J = 17.6, 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.13 (dt, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃):** δ 139.4 (C), 136.2 (CH), 132.7 (CH), 130.6 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 124.3 (C), 117.2 (CH₂), 57.3 (CH₂), 56.8 (CH₂), 47.8 (CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₂H₁₇BrN (M + H)⁺ 254.0539, found 254.0542.

***N*-Ethyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)prop-2-en-1-amine D7f**

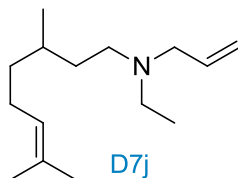
The general procedure Z was followed with **D5f** (40 mg, 0.19 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (25.0 mg, 0.10 mmol, 55%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.88 (ddt, J = 17.6, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 2.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 144.5 (C), 135.9 (CH), 129.2 (q, J^{CF} = 32.0 Hz, C), 129.0 (2 CH), 125.2 (q, J^{CF} = 3.7 Hz, 2 CH), 124.5 (q, J^{CF} = 272.0 Hz, C), 117.5 (CH₂), 57.3 (CH₂), 56.6 (CH₂), 47.5 (CH₂), 12.1 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₁₇F₃N (M + H)⁺ 244.1308, found 244.1299.

Methyl 4-((allyl(ethyl)amino)methyl)benzoate D7g

The general procedure Z was followed with **D5g** (50 mg, 0.25 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (43.5 mg, 0.19 mmol, 76%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.86 (ddt, J = 17.2, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.07 (dt, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 167.2 (C), 145.7 (C), 135.9 (CH), 129.6

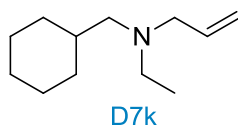
(2 CH), 128.8 (2 CH), 117.5 (CH₂), 57.4 (CH₂), 56.6 (CH₂), 52.1 (CH₃), 47.4 (CH₂), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₄H₂₀NO₂ (M + H)⁺ 234.1489, found 234.1494.

***N*-Allyl-*N*-ethyl-3,7-dimethyloct-6-en-1-amine D7j**

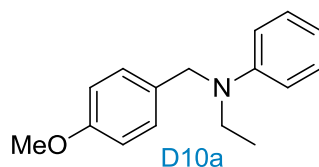


The general procedure Z was followed with **D5j** (40 mg, 0.21 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (10.0 mg, 0.04 mmol, 22%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 5.87 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 3H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.52 (qd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 135.9 (CH), 131.3 (C), 125.0 (CH), 117.4 (CH₂), 56.8 (CH₂), 51.1 (CH₂), 47.3 (CH₂), 37.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.2 (CH), 25.9 (CH₃), 25.6 (CH₂), 19.9 (CH₃), 17.8 (CH₃), 11.7 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₃₀N (M + H)⁺ 224.2373, found 224.2370.

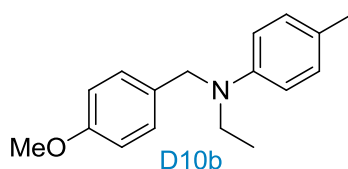
***N*-Allyl-*N*-ethyl-3,7-dimethyloct-6-en-1-amine D7k**



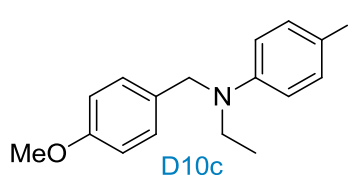
The general procedure Z was followed, heating at 130 °C instead of 110 °C, with **D5k** (40 mg, 0.26 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (10.0 mg, 0.06 mmol, 21%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 5.85 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 3.04 (dt, J = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 136.6 (CH), 116.8 (CH₂), 60.6 (CH₂), 57.6 (CH₂), 48.1 (CH₂), 32.4 (CH), 32.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.4 (2 CH₂), 11.9 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₂H₂₄N (M + H)⁺ 182.1903, found 182.1900.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)aniline D10a**

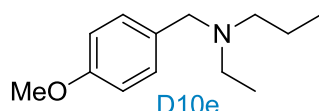
The general procedure Z was followed with **D8a** (50 mg, 0.24 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (17.4 mg, 0.07 mmol, 30%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.24-7.15 (m 4H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75-6.64 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.6 (C), 148.6 (C), 131.2 (C), 129.3 (2 CH), 127.8 (2 CH), 116.1 (CH), 114.0 (2 CH), 112.3 (2 CH), 55.4 (CH₃), 53.4 (CH₂), 45.0 (CH₂), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₂₀NO (M + H)⁺ 242.1539, found 242.1542.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylaniline D10b**

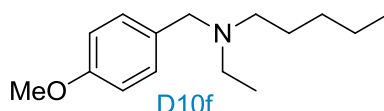
The general procedure Z was followed with **D8b** (40 mg, 0.18 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (40.0 mg, 0.16 mmol, 88%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.82 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (MHz, CDCl₃):** δ 158.6 (C), 146.6 (C), 131.5 (C), 129.8 (2 CH), 127.9 (2 CH), 125.3 (C), 114.0 (2 CH), 112.8 (2 CH), 55.4 (CH₃), 53.7 (CH₂), 45.2 (CH₂), 20.3 (CH₃), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂NO (M + H)⁺ 256.1696, found 256.1694.

***N*-Ethyl-4-iodo-*N*-(4-methoxybenzyl)aniline D10c**

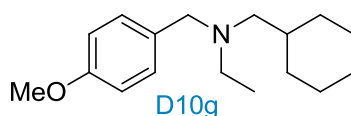
The general procedure Z was followed with **D8c** (40 mg, 0.12 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (9.3 mg, 0.03 mmol, 21%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 158.8 (C), 148.1 (C), 137.8 (2 CH), 130.5 (C), 127.7 (2 CH), 114.6 (2 CH), 114.2 (2 CH), 77.4 (C), 55.4 (CH₃), 53.3 (CH₂), 45.3 (CH₂), 12.1 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₆H₁₉INO (M + H)⁺ 368.0506, found 368.0506.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)propan-1-amine D8e**

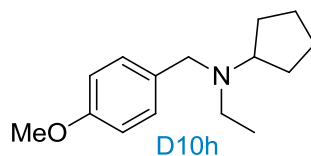
The general procedure Z was followed with **D8e** (40 mg, 0.23 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (40.0 mg, 0.19 mmol, 85%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.46 (qt, J = 8.9, 7.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.5 (C), 132.0 (C), 130.1 (2 CH), 113.6 (2 CH), 57.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.2 (CH₂), 47.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 12.1 (CH₃), 11.8 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₃H₂₂NO (M + H)⁺ 208.1696, found 208.1705.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)pentan-1-amine D10f**

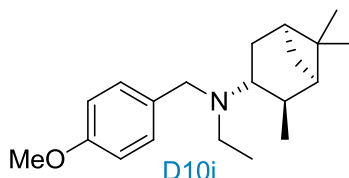
The general procedure Z was followed with **D8f** (40 mg, 0.19 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (39.0 mg, 0.17 mmol, 85%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.5 (C), 132.0 (C), 130.1 (2 CH), 113.6 (2 CH), 57.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 53.1 (CH₂), 47.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 12.2 (CH₃), 11.8 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₂₆NO (M + H)⁺ 236.2009, found 236.2020.

***N*-(Cyclohexylmethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine D10g**

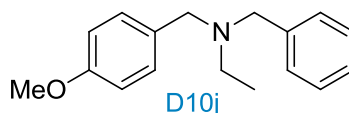
The general procedure Z was followed with **D8g** (47 mg, 0.20 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (27.1 mg, 0.10 mmol, 51%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84-0.71 (m, 2H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.4 (C), 132.7 (C), 129.9 (2 CH), 113.5 (2 CH), 60.6 (CH₂), 58.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 36.2 (CH), 32.0 (2 CH₂), 27.1 (CH₂), 26.4 (2 CH₂), 11.9 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₈NO (M + H)⁺ 262.2165, found 262.2169.

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)cyclopentanamine D10h**

The general procedure Z was followed with **D8h** (40 mg, 0.20 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (34.6 mg, 0.15 mmol, 75%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.5 (C), 132.6 (C), 130.0 (2 CH), 113.6 (2 CH), 62.8 (CH), 55.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 44.5 (CH₂), 30.0 (2 CH₂), 24.4 (2 CH₂), 11.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₂₃NO (M + H)⁺ 233.1780, found 233.1783.

***(1R,2R,3R,5S)*-N-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-amine D10i**

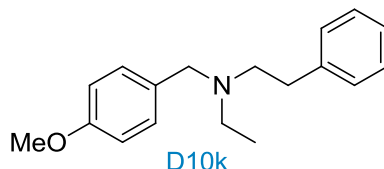
The general procedure Z was followed with **D8i** (50 mg, 0.18 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (26.0 mg, 0.09 mmol, 47%). $[\alpha]_D^{20}$ = -135 (c = 0.06 g.mL⁻¹ in CH₂Cl₂). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 9.6, 8.0, 6.9 Hz, 1H), 2.61 (dq, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.46 (dq, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.29 (dtd, J = 9.6, 6.1, 2.4 Hz, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.07-0.99 (m, 6H), 0.95 (s, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 158.4 (C), 134.0 (C), 129.5 (2 CH), 113.5 (2 CH), 58.0 (CH), 55.4 (CH₃), 53.7 (CH₂), 48.3 (CH), 45.1 (CH₂), 42.0 (CH), 41.1 (CH), 39.5 (C), 33.6 (CH₂), 28.4 (CH₃), 27.2 (CH₂), 23.4 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.5 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₂₀H₃₂NO (M + H)⁺ 302.2478, found 302.2473.

***N*-Benzyl-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine D10j**

The general procedure Z was followed with **D8j** (50 mg, 0.22 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (40.0 mg, 0.16 mmol, 71%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.84-7.44 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 158.6 (C), 140.2 (C), 132.1 (C), 130.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.2

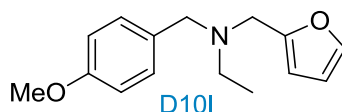
(2 CH), 126.8 (CH), 113.6 (2 CH), 57.7 (CH₂), 57.1 (CH₂) 55.4 (CH₃), 47.0 (CH₂), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₇H₂₂NO (M + H)⁺ 256.1696, found 256.1701. The data correspond to those reported in the literature.⁵⁹

***N*-Ethyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-phenylethanamine D10k**



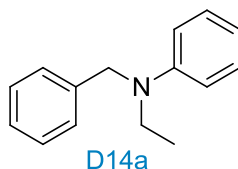
The general procedure Z was followed with **D8k** (50 mg, 0.21 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (30.0 mg, 0.11 mmol, 53%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.29-7.12 (m, 7H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.79-2.65 (m, 4H), 2.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)**: δ 158.6 (C), 141.0 (C), 131.9 (C), 130.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 125.9 (CH), 113.7 (2 CH), 57.5 (CH₂) 55.4 (CH₃), 55.0 (CH₂), 47.2 (CH₂), 33.6 (CH₂), 12.0 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₂₄NO (M + H)⁺ 270.1852, found 270.1853.

***N*-(Furan-3-ylmethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine D10l**



The general procedure Z was followed with **D8l** (40 mg, 0.20 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (37.6 mg, 0.16 mmol, 80%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃)**: δ 158.7 (C), 153.0 (C), 141.9 (CH), 131.4 (C), 130.2 (2 CH), 113.7 (2 CH), 110.1 (CH), 108.5 (CH), 57.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.0 (CH₂), 47.1 (CH₂), 12.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₂₀NO₂ (M + H)⁺ 246.1489, found 246.1493.

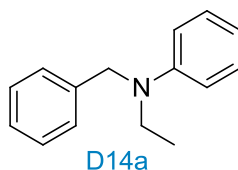
***N*-Benzyl-*N*-ethylaniline D14a**



⁵⁹ Y. Li, J. A. Molina de La Torre, K. Grabow, U. Bentrup, K. Junge, S. Zhou, A. Brückner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11577.

The general procedure Z was followed with **D12a** (30 mg, 0.17 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (10.0 mg, 0.05 mmol, 30%). **¹H NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 5H), 6.73-6.64 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃):** δ 148.7 (C), 139.4 (C), 129.3 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.9 (CH), 126.7 (2 CH), 116.2 (CH), 112.3 (2 CH), 54.1 (CH₂), 45.3 (CH₂), 12.3 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₅H₁₈N (M + H)⁺ 212.1434, found 212.1434. The data correspond to those reported in the literature.⁶⁰

N-Ethyl-4-methyl-*N*-(4-methylbenzyl)aniline **D14b**



The general procedure Z was followed with **D12b** (30 mg, 0.14 mmol) to afford the desired product as a yellow oil (26.9 mg, 0.11 mmol, 78%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.20-7.11 (m, 4H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 146.6 (C), 136.5 (C), 136.3 (C), 129.9 (2 CH), 129.3 (2 CH), 126.7 (2 CH), 125.3 (C), 112.6 (2 CH), 54.0 (CH₂), 45.3 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.3 (CH₃), 12.2 (CH₃). **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for C₁₇H₂₂N (M + H)⁺ 240.1747, found 240.1756.

5. Mechanistic investigation

a. Procedure for the GC monitoring of the *N*-ethylation of imine **D1a** with EtOH (Figure 7)

In air, complex **B** (4.1 mg, 5 mol%), imine **D1a** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (0.62 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Time dependence of the consumption/formation of **D1a**, **D2a**, **D3a** is determined by gas-chromatography instrument (ZB-1MS column, method 70 °C, 5 min; 10 °C/min to 250 °C; 250 °C, 5 min).

b. Indirect evidence of acetaldehyde formation (scheme 239)

In air, complex **B** (4.7 mg, 5 mol%), **D2a** (35 mg, 0.12 mmol), acetaldehyde (20 mol%) or **D1a** (20 mol%) and EtOH (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in

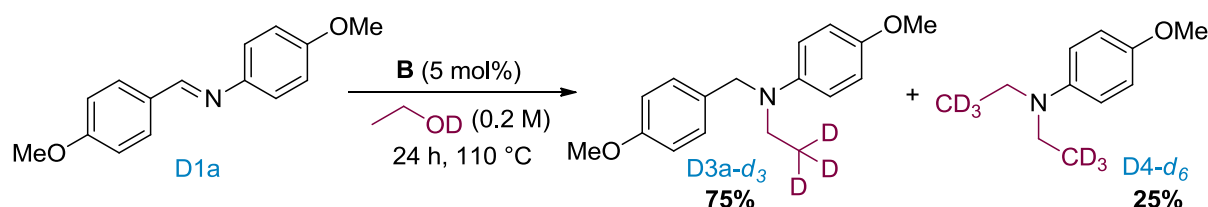
⁶⁰ E. Tayama, T. Yanaki, H. Iwamoto, E. Hasegawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6719.

vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the ethylated amine **D3a** (69% and 74% respectively).

c. Hydrogenation experiment (scheme 240)

In air, complex **B** (4.1 mg, 5 mol%), **D1a** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), Et₃SiH (10 equiv) and EtOH (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the amine **D2a** (77%).

d. Deuteration experiment (scheme 241)



In air, complex **B** (4.1 mg, 5 mol%), **D1a** (30 mg, 0.12 mmol) and EtOD (0.61 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (1 mL) and NaOH (1 mL, 1 M) was added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. After solvents evaporation, the reaction mixture was analyzed by ¹H NMR spectroscopy indicating the presence of mixture of product **D3a-d₃** and **D4a-d₆** (75/25). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of **D3a-d₃** and **D4a-d₆**): δ 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **D3a-d₃**), 6.90-6.79 (m, 4H, **D3a-d₃** and **D4a-d₆**), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, **D3a-d₃**), 4.38 (s, 2H, **D3a-d₃**), 3.80 (s, 3H, **D3a-d₃**), 3.78 (s, 3H, **D4a-d₆**), 3.76 (s, 3H, **D3a-d₃**), 3.38-3.34 (br s, 2H, **D3a-d₃**), 3.26-3.24 (br s, 2H, **D4a-d₆**). HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₇H₁₉D₃NO₂ (M + H)⁺ 275.1833, found 275.1826.

6. Procedures for the intermolecular N-ethylation of imine

Experimental procedure for the sequential synthesis of ethylated amines **D3a** with catalytic system **δ** (table 67, entries 1-3)

In the glove box, the iron precatalyst **A** (13.4 mg, 5 mol%), trimethylamine oxide (1.6 mg, 5 mol%) and dry degassed EtOH (2 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The mixture was stirred at room temperature during 30 min. *p*-anisaldehyde (50 mg, 0.37 mmol), *p*-anisidine (50 mg, 0.40 mmol) and the additive was

then added. The tube was sealed with a plastic stopper, taken out of the glove box, immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h. Then, MeOH (2 mL) and NaOH (2 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine **D3a**.

Experimental procedure for the sequential synthesis of ethylated amines D3a with catalytic system γ (table 67, entry 4)

In air, complex **B** (13.6 mg, 5 mol%), *p*-anisaldehyde (50 mg, 0.37 mmol), *p*-anisidine (50 mg, 0.40 mmol) and EtOH (2 mL) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during 24 h, Then MeOH (2 mL) and NaOH (2 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine **D3a**.

Experimental procedure for the sequential synthesis of ethylated amines (table 67, entry 5 and table 68)

In air, the aldehyde (1.0 equiv), the amine (1.1 equiv) and EtOH (0.2 M) were charged in a 10 mL tube equipped with a Teflon-coated magnetic stir bar. The tube was flushed with argon and sealed with a plastic stopper. The reaction tube was immersed and stirred in a preheated oil bath at 110 °C during for 1 h, before the addition of complex **B** (5 mol%). The reaction mixture was stirred for 24 h and then MeOH (2 mL) and NaOH (2 mL, 1 M) were added. The organic layer was extracted with 3 × 5 mL of Et₂O, washed with NaCl (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FC (12 g of SiO₂ previously treated by 5% of Et₃N, Cy/EA, 97/3) to afford the desired ethylated amine.

Titre : Approches éco-compatibles en catalyse homogène : développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour la formation de molécules complexes

Mots clés : catalyse homogène ; acides de Lewis π ; synthèse de composés polycycliques ; autotransfert d'hydrogène ; métaux du groupe principal ; métaux de transition

Résumé : Grâce à l'utilisation de catalyseurs sacrificiels issus, la plupart du temps, du groupe principal ou de la première période des éléments de transition, des nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à des molécules complexes ont été développées au cours de cette thèse. *i)* Des bicyclolactones ont été synthétisées par addition intramoléculaire de β -cétoesters sur des diènes-1,3 catalysée par un système coopératif de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ et d'HOTf. *ii)* le motif 7-alcynylcycloheptatriène a été étudié et a permis d'accéder sélectivement à différents produits issus soit d'une cycloisomérisation d'énynes-1,6 ou d'une hydroarylation d'allènes, en fonction du caractère dur ou mou de l'acide de Lewis utilisé. *iii)* Ce motif a ensuite été utilisé comme plateforme pour accéder à des molécules polycycliques en présence d'acides de Lewis ou à des bromophényllallènes en présence d'un agent de bromation. Les bromoallènes ainsi formés ont pu être engagé dans des réactions de couplages C-C et C-N ou dans une réaction de CH-propargylation. *iv)* La N-éthylation réductrice d'imines en présence d'éthanol et d'un complexe de fer facilement accessible a été étudiée et a conduit à la formation d'amines tertiaires portant trois substituants différents.

Title : Eco-Friendly Approaches in Homogeneous Catalysis: Development of New Synthetic Methodologies for the Formation of Complex Scaffolds

Keywords : homogeneous catalysis ; π Lewis acids ; synthesis of polycyclic compounds ; hydrogen borrowing strategy ; main group metal ; transition metal

Abstract : Due to the use of sacrificial catalysts, most of the time derived from main group elements or 1st row transition metal, new methodologies were developed in this thesis to access complex molecules. *i)* Bicyclolactones were synthesized by an intramolecular addition of β -ketoesters into 1,3-dienes catalyzed by a cooperative $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ / HOTf catalytic system. *ii)* The 7-alkynylcycloheptatriene moiety was studied and afforded different products provided by a cycloisomerization of 1,6-enynes or an hydroarylation of allenes. The selectivity of this reaction is dependent of the soft or hard character of the Lewis acids engaged. *iii)* Afterward, the 7-alkynylcycloheptatriene moiety was used as a platform to access various polycyclic molecules in presence of Lewis acids or bromophenylallenes in presence of a bromation agent. Thus the bromoallene formed can be engaged in C-C and C-N cross coupling reactions or in a CH-propargylation reaction. *iv)* The reductive ethylation of imines using ethanol and a simple iron complex was developed and led to the formation of tertiary amines with three different substituents.