



HAL
open science

Développement de nouvelles réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'Au(I) et Au(III)

Aurélien Dupeux

► **To cite this version:**

Aurélien Dupeux. Développement de nouvelles réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'Au(I) et Au(III). Catalyse. Université Côte d'Azur, 2022. Français. NNT : 2022COAZ4010 . tel-03735523

HAL Id: tel-03735523

<https://theses.hal.science/tel-03735523v1>

Submitted on 21 Jul 2022

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.



$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot T + f$$

$$e^{i\pi} + 1 = 0$$

THÈSE DE DOCTORAT

Développement de nouvelles réactions
domino énantiosélectives catalysées
par des complexes d'Au(I) et Au(III)

Aurélien DUPEUX

Institut de Chimie de Nice (ICN)

Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en SFA
d'Université Côte d'Azur
Dirigée par : Véronique Michelet
Soutenue le : 25/03/2022

Devant le jury, composé de :
Sylvain Antoniotti, Directeur de recherche,
Institut de Chimie de Nice
Hervé Clavier, Chargé de recherche, Institut
des Sciences Moléculaires de Marseille
Xavier Guinchard, Directeur de recherche,
Institut de Chimie des Substances Naturelles
Véronique Michelet, Professeure, Institut de
Chimie de Nice
Virginie Mouriès-Mansuy, Maîtresse de
conférences, Institut Parisien de Chimie
Moléculaire

Développement de nouvelles réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'Au(I) et Au(III)

Jury :

Président du jury

Sylvain Antoniotti, Directeur de recherche, Institut de Chimie de Nice

Rapporteurs

Xavier Guinchard, Directeur de recherche, Institut de Chimie des Substances Naturelles

Virginie Mouriès-Mansuy, Maîtresse de conférences, Institut Parisien de Chimie Moléculaire

Examineurs

Hervé Clavier, Chargé de recherche, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille

Véronique Michelet, Professeure, Institut de Chimie de Nice

Développement de nouvelles réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'Au(I) et Au(III)

Au cours des dernières décennies, la catalyse à l'or a été reconnue comme un outil puissant permettant aux chimistes d'accéder à des structures complexes à partir de matières premières insaturées simples. En effet, les catalyseurs d'or, grâce à leur fort caractère acide de Lewis, ont montré leur efficacité dans de nombreuses transformations et ont été souvent utilisés dans la synthèse de molécules naturelles. En catalyse asymétrique, la géométrie linéaire des complexes d'Au(I) rend difficile le développement de transformations énantiosélectives. Les complexes d'Au(III), possédant une géométrie plan carré, semblent être une alternative prometteuse, mais leur faible stabilité et leurs synthèses plus délicates font que leur utilisation est encore peu développée.

Ce manuscrit présente le développement de réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence de composés carbonylés, appelées réactions de cyclisation de « type Prins ». A ce jour, aucune version asymétrique catalysée par des complexes d'or n'a été décrite. La réactivité de différents complexes chiraux d'Au(I) et d'Au(III) a pu être évaluée. Ce manuscrit expose, également, l'utilité stratégique de l'utilisation de dérivés aldéhyde-yne pour la synthèse d'hétérocycles en présence de complexes d'or. Différents motifs hétérocycliques ont pu être synthétisés en version achirale et énantiosélective avec des bons rendements et des bons à excellents excès énantiomériques, comme des oxazinoindoles, des isochromènes et des benzo[de]isochromènes fonctionnalisés. A notre connaissance, un seul exemple de réaction énantiosélective, impliquant des aldéhyde-yne, a été décrit en présence de complexes chiraux d'Au(I). Le réarrangement des composés, issus de cyclisations 6-*exo*-dig de dérivés aldéhyde-yne, via une cyclisation de type 6-*enolendo-exo*-trig a également été étudié. Le sens de l'énantiosélectivité a été déterminé et des études mécanistiques ont été abordées.

Mots-clés : Catalyse, Chimie de l'or, Réactions domino, Réactions énantiosélectives

Development of new enantioselective domino reactions catalyzed by Au(I) and Au(III) complexes

Over the last decades, gold catalysis has been recognized as a powerful tool for chemists to access really complex scaffolds from simple unsaturated starting materials. Indeed, gold catalysts, thanks to their strong Lewis acid properties, have shown their efficiency in lots of transformations, which have also been applied to the syntheses of natural molecules. As asymmetric catalysis is concerned, the linear geometry of Au(I) complexes makes it difficult to develop enantioselective reactions. Square planar Au(III) catalysts seem to be a good alternative but their low stabilities and their sometimes complicated syntheses make their use much less developed.

This manuscript presents the development of 1,6-enynes cycloisomerization reactions in the presence of a carbonyl derivative, named a "Prins type" cyclisation reaction. To date, no gold-catalyzed asymmetric version has been published in the literature. The reactivity of several chiral Au(I) and Au(III) catalysts have been evaluated. This manuscript shows as well, the strategic utility of aldehyde-yne derivatives to access heterocycles using gold catalysts. Numerous interesting scaffolds have been synthesized in achiral version and enantioselectively with good yields and good to excellent enantiomeric excesses, such as oxazinoindoles, isochromens and benzo[de]isochromens. To the best of our knowledge, only one example of asymmetric reaction, using an aldehyde-yne as starting material and a chiral gold(I) complex, has been reported so far. The rearrangement of 6-*exo*-dig cyclized product via a 6-*enolendo-exo*-trig cyclisation has also been studied. The sense of the enantioselectivity has been determined and the mechanisms of all processes have been studied.

Keywords : Catalysis, Gold chemistry, Domino reactions, Enantioselective reactions

Remerciements

Je souhaite, premièrement, remercier sincèrement l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse : la Dr. Virginie Mouriès-Mansuy et le Dr. Xavier Guinchard en qualité de rapporteurs, le Dr. Hervé Clavier et le Dr. Sylvain Antoniotti en qualité d'examineurs.

Je souhaite évidemment remercier la Pr. Véronique Michelet sans qui cette aventure n'aurait pas pu voir le jour. Merci de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre ton équipe pour mon stage de Master 2 et de m'avoir laissé poursuivre en thèse sous ta direction. Je souhaiterais te remercier tout particulièrement pour les nombreuses discussions et les précieux conseils que tu as pu me donner au cours de ces quatre dernières années. J'ai beaucoup gagné en autonomie grâce à la confiance que tu m'as accordée et j'ai beaucoup appris, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes de l'Institut de Chimie de Nice qui m'ont permis de réaliser ma thèse dans les meilleures conditions. Je pense notamment aux membres de mon comité de suivi de thèse, Sylvain Antoniotti et Mohamed Mehiri, qui m'ont permis, chaque année, de prendre du recul sur l'avancée de mes travaux, de me donner de bons conseils et des encouragements pour avancer. Je pense également à l'ensemble des membres permanents de mon équipe : Elisabet Duñach, Sophie Martini, Sandra Olivero et Jean-Claude Clinet pour les échanges que nous avons pu avoir, en particulier durant les réunions d'équipe. Je remercie le service d'analyse de l'Institut de Chimie de Nice : Marc Gaysinski et Lionel Massi pour leur aide lors des analyses RMN et HRMS. Et je remercie Fabien Fontaine-Vive pour l'ensemble des modélisations qu'il a réalisées dans le cadre des différents projets de ma thèse.

Je souhaite également remercier le Dr. Giorgi, de l'université Aix-Marseille, pour les analyses de diffraction des rayons X ainsi que le Pr. Toste, de l'université de Berkeley, pour son accueil au sein de son équipe dans le cadre d'un échange « France-Berkeley ». J'ai découvert ainsi une nouvelle façon de travailler. Je remercie le Dr. Bohan pour m'avoir initié à la chimie de l'Au(III).

Si j'ai pu réaliser mes travaux de thèse dans de bonnes conditions, c'est aussi grâce à toutes les personnes formidables que j'ai pu côtoyer. Le quatrième étage a toujours été bienveillant et joyeux ! Je souhaite remercier premièrement Yue avec qui j'ai commencé mes travaux de recherche en Master et aussi Lorenzo, qui, par sa grande gentillesse, m'a énormément aidé à me familiariser avec le laboratoire et à me sentir bien au sein de cette équipe. Je pense aussi aux personnes qui vivent cette

aventure en parallèle de la mienne, Laure et Marie, qui ont toujours été là pour moi, que ce soit dans les discussions ou les encouragements.

En quatre ans, l'équipe « Arômes Parfums Synthèses et Modélisations » a pu voir passer de nombreux doctorants, post-doctorants et stagiaires... J'aimerais remercier l'ensemble de ces personnes pour la bonne humeur qui a régné à notre étage. Je pense principalement à l'équipe qui m'a vu finir ces travaux : Romain, Phillipe, Alexis, Emilie, Iryna, Kristina, Elodie, Marc et plus récemment Rowan et Quentin. Je remercie aussi tous ceux qui ont fini avant moi : Xi, Vincent et Romain pour avoir partagé de bons moments, notamment durant les sessions posters des congrès.

Plus généralement, mes remerciements vont à l'ensemble des membres de l'Institut de Chimie de Nice. Je pense principalement aux doctorants des autres équipes avec qui j'ai pu échanger au cours de ces années, Benjamin et Simon avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments, Guillaume pour son aide précieuse lors des analyses de dichroïsme circulaire ainsi que les autres doctorants de « ma génération », Cyril, Kévin, Marco, Raphael, Adrien, Cédric, Jody, Maurine, Paula et Kim pour leur gentillesse et leur sympathie.

Enfin, tout cela n'aurait pas pu être possible sans la bienveillance, les encouragements et le support de ma famille et de mes proches. Je vous remercie tous chaleureusement pour votre soutien au quotidien.

Il est difficile au travers de quelques mots de remercier, à sa juste valeur, l'ensemble des personnes qui m'ont accompagné de près ou de loin pendant ces années de thèse. Merci à tous de votre soutien, de vos encouragements et de votre accompagnement.

Avec la fin de la thèse, s'achèvent aussi quatre belles années, pleines de souvenirs et de rencontres qui ont conduit à de belles amitiés.

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Bibliographie	7
1) L'or en catalyse.....	7
a. Les sels inorganiques.....	11
b. Les complexes d'or	13
c. Synthèses des complexes d'or.....	17
d. Effets des ligands.....	21
2) Cycloisomérisation d'énynes et réactions domino	23
3) Réactions énantiosélectives catalysées par des complexes d'or	28
a. Catalyse énantiosélective avec des complexes L*Au(I)X	29
b. Catalyse énantiosélective avec des complexes L*Au(III)X.....	38
c. Catalyse énantiosélective avec des complexes LAu(I)X*	41
4) Conclusion	45
Chapitre II : Réactivité d'énynes-1,6 en présence de dérivés carbonylés.....	47
1) Réactions de « type Prins » : bibliographie	47
2) Synthèses de dérivés énynes-1,6	53
3) Synthèses de nouveaux complexes d'Au(I) et d'Au(III)	55
4) Synthèses de hexahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyranes	62
a. Etat de l'art et premiers tests.....	62
b. Réactivité des nouveaux complexes d'Au(I) et d'Au(III).....	63
5) Synthèses de cyclopenta[<i>c</i>]cyclopropa[<i>b</i>]furanes.....	65
a. Etat de l'art et premiers résultats	65
b. Développement d'une version énantiosélective.....	66
c. Etendue du procédé énantiosélectif	69
d. Valorisation des produits de cyclisation de type Prins.....	74
6) Conclusion	80

Chapitre III : Réactivité de dérivés aldéhyde-yne	81
1) Rappels bibliographiques	81
2) Réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation : synthèse d'oxazinoindoles.....	87
a. Bibliographie sur la synthèse d'oxazinoindoles.....	87
b. Préparation des produits de départ et optimisation d'une version racémique	96
c. Synthèses de 3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indoles	99
a) Développement d'une version énantiosélective.....	104
d. Réarrangement via une cyclisation 6-enolendo- <i>exo</i> -trig	112
3) Réactions domino de cycloisomérisation/acétalisation ou hydroarylation : synthèse d'isochromènes et de benzo[de]isochromènes	115
a. Synthèses énantiosélectives d'isochromènes	115
b. Synthèses énantiosélectives de benzo[de]isochromènes.....	117
4) Conclusion	124
Conclusion générale et perspectives	127
Experimental data:	133
1) Syntheses of Gold complexes.....	135
2) Syntheses of "Prins type" cyclization products.....	148
a. Syntheses of 1,6-enynes.....	148
b. Gold-catalyzed "Prins type" reactions.....	153
c. Post-functionalization	159
3) Syntheses of indole-based aldehyde-yne	165
a. Syntheses of indole-based aldehyde-yne derivatives.....	165
b. Gold-catalyzed syntheses of oxazinoindoles and derivatives	174
4) Syntheses of functionalized isochromenes	187
5) Syntheses of functionalized benzo[de]isochromens.....	189

Liste des abréviations

acac	Acétylacétonate
Ar	Aryle
Ad	Adamantyle
Ac	Acétyle
APTS	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique
BArF	Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Carboxybenzyle
Conv.	Conversion
CSA	Acide camphosulfonique
Cy	Cyclohexyle
dba	Dibenzylidèneacétone
DCE	Dichloroéthane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane
DTB	3,5-di- <i>tert</i> -butylphényle
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxyphényle
<i>e.e.</i>	Excès énantiomérique
équiv.	Equivalent
EC	Concentration efficace médiane
ED	Dose médiane effective
FDA	Food and Drug Administration
HMDS	hexaméthylidisilazane
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IAd	1,3-bis(adamantlyl)2 <i>H</i> -imidazol-2-ylidène
IMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
MS	Tamis moléculaire
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide

NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu	Nucléophile
OPNB	<i>p</i> -nitrobenzoate
Piv	Pivalate
Qn+O-	Quinoléine <i>N</i> -oxyde
quant.	Quantitatif
r.d.	Ratio diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SFC	Chromatographie en phase supercritique
SIPr	1,3-bis[2,6-di- <i>i</i> -propylphényl]-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
Tf	Trifluorométhanesulfonate
THF	Tétrahydrofurane
THT	Tétrahydrothiophène
TM	Métal de transition
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	Turn-over frequency
TON	Turn-over number
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TRIP	3,3'-Bis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogénophosphate
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle

Introduction générale

Depuis l'observation de la différence de structure des cristaux des énantiomères de l'acide tartrique et leur séparation par L. Pasteur en 1848,¹ la chiralité est devenue une notion capitale dans le développement des réactions chimiques (**Figure 1**).

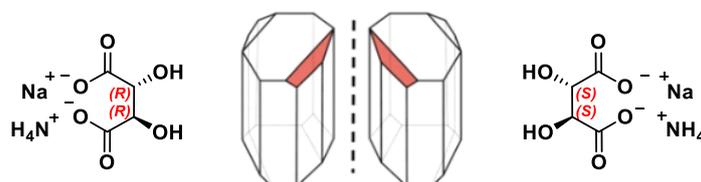


Figure 1: Représentation des cristaux des sels double d'ammonium et de sodium de l'acide tartrique

Dans un environnement chiral, des énantiomères ne vont donc pas tout le temps exprimer les mêmes propriétés, notamment dans le corps. En effet, on retrouve des molécules énantiomères exprimant des odeurs, des goûts ou des activités biologiques différentes. Par exemple, la carvone sous sa forme (R) exprime plutôt une odeur de menthe verte alors que l'énantiomère (S) exprime plutôt une odeur de cumin (**Schéma 1a**).² Un autre exemple est l'asparagine : l'énantiomère (S) est à l'origine du goût amer des jeunes asperges alors que le composé synthétique (R) a lui un goût sucré (**Schéma 1b**).³

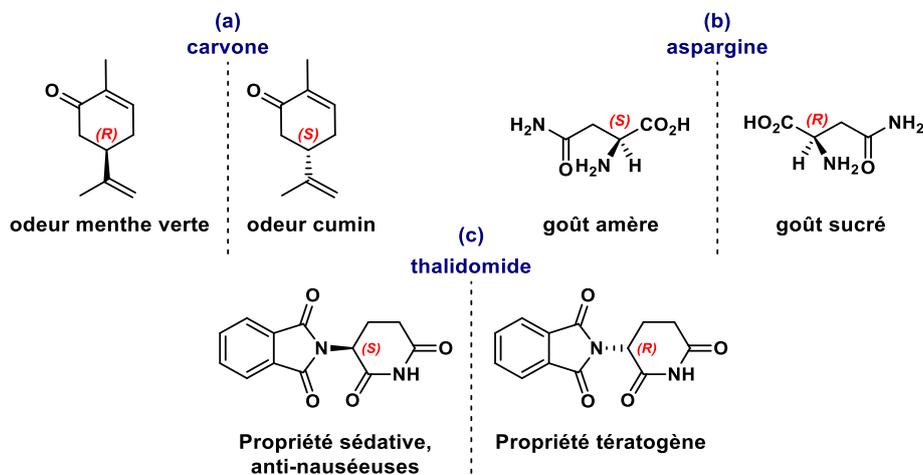


Schéma 1: différences de propriétés entre des énantiomères

Enfin un troisième exemple plus dramatique est celui du thalidomide. Il a été un médicament utilisé dans les années 1950-1960 pour ses propriétés sédatives et anti-nauséuses notamment chez les femmes enceintes mais l'énantiomère (R) s'est avéré avoir des propriétés tératogènes (**Schéma 1c**).⁴ Au-delà des différences d'odeurs, de goûts ou d'activités biologiques, des énantiomères peuvent avoir

¹ Vantomme, G.; Crassous, J. *Chirality*, **2021**, 33, 597-601.

² Cabrol-Bass, D.; Meierhenrich, U.; Golebiowski, J.; Fernandez, X. *L'actualité chimique* **2005**, n°289, 29-40.

³ Kagan, H. B. *L'actualité chimique* **2003**, n°270, 10-14.

⁴ Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, 11, 760-770.

des intensités différentes dans l'expression de leurs propriétés. C'est notamment le cas du jasmonate de méthyle, un précurseur de l'hédione **5**, qui existe sous la forme de quatre diastéréoisomères exprimant des puissances olfactives différentes (**Schéma 2**).⁵ Le diastéréoisomère (1*R*,2*S*) **2** est le diastéréoisomère exprimant l'odeur de jasmin le plus fort (12 ppb) alors que son énantiomère (1*S*, 2*R*) **4** est quant à lui inodore. Les deux diastéréoisomères *trans* **1** et **3** sont respectivement moins puissants (240 ppb) ou également inodores.

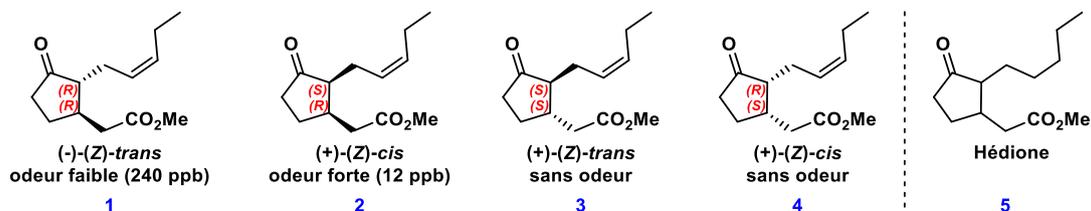


Schéma 2: Propriétés olfactives des stéréoisomères du jasmonate de méthyle

Au travers de ces exemples, nous avons pu voir l'importance de la chiralité sur les propriétés des molécules. Le développement de synthèses asymétriques ou de techniques de séparations d'énantiomères ainsi que la détermination des centres stéréogènes est donc un enjeu majeur dans le développement de nouvelles molécules pour le monde de la chimie. D'un point de vue industriel différentes stratégies peuvent être utilisées pour obtenir la forme énantiopure d'intérêt. Par exemple le (*S*)-naproxène **8** est un anti-inflammatoire, synthétisé sous forme de racémique, l'énantiomère actif est obtenu après un dédoublement cinétique de l'acide **6** avec l'utilisation de la cinchonidine **7** (**Schéma 3**).⁶

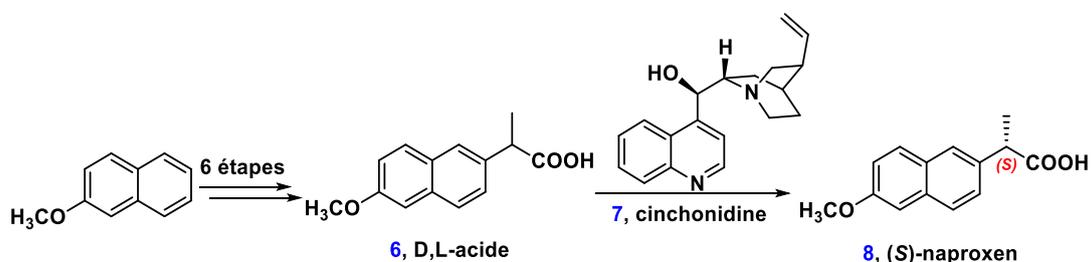


Schéma 3: Première synthèse du (*S*)-Naproxen à l'échelle de 500kg

Néanmoins, cette technique peut parfois être un réel challenge. Lorsque l'on sait que le marché des molécules pharmaceutiques, en 2006, était composé à 90% de molécules contenant au moins un centre asymétrique et 56% d'entre elles sont commercialisées comme une molécule optiquement active,⁷ le développement de stratégies de synthèses énantiosélectives est donc d'un intérêt majeur.

⁵ Chapuis, C.; Skuy, D.; Richard, C.-A. *Chimia* **2019**, *73*, 194–204.

⁶ Harrington, P. J.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72–76.

⁷ Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85–100.

Les chimistes W. S. Knowles, R. Noyori et K. B. Sharpless ont d'ailleurs partagé, en 2001, le prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur la synthèse asymétrique (**Figure 2**).⁸ Les travaux du K. B. Sharpless portent principalement sur l'oxydation d'alcènes en époxydes. Pour les alcools allyliques, un mélange de $Ti(O^iPr)_4$, $tBuOOH$ et tartrate de dialcyle sous forme énantiopure permet d'obtenir un époxyde avec d'excellents excès énantiomériques. Le point important de cette réaction est le stéréocontrôle : la chiralité va être induite par le réactif lorsqu'il s'approche du substrat (sélectif d'une des faces de la double liaison à oxyder). W. S. Knowles et R. Noyori ont reçu le prix Nobel pour leurs travaux sur les réactions énantiosélectives catalysées par des métaux de transition. On pense notamment aux réactions d'hydrogénation des alcènes et des fonctions carbonylées qui ont permis de grandes avancées dans le domaine industriel, par exemple dans la synthèse de la L-DOPA évoquée précédemment et la L-phénylalanine qui est un composant de l'aspartame. Le développement de ces réactions asymétriques catalysées nécessite l'utilisation de ligands chiraux comme le BINAP qui est un ligand clé atropoisomère découvert par R. Noyori.⁹ Dans ce domaine, on peut également mentionner les travaux de H. Kagan qui a été le premier à valider le concept des ligands de type phosphine et l'importance de la symétrie axiale C_2 du catalyseur.¹⁰ Il a également synthétisé le ligand chiral DIOP qui est aussi fréquemment utilisé en synthèse asymétrique.



Figure 2 : Principaux contributeurs pour le développement de la catalyse asymétrique

Dans ce contexte, l'importance des métaux de transition, permettant de réaliser des transformations complexes, est maintenant bien ancrée dans les domaines de la chimie. Leur association avec des ligands chiraux permet des réactions énantiosélectives. On peut citer par exemple le procédé industriel Takasago pour la synthèse du (-)-menthol **12** à partir du 7-méthyl-3-méthylèneocta-1,6-diène **9** où l'étape clé est une isomérisation énantiosélective catalysée par un complexe chiral de rhodium (**Schéma 4a**).¹¹ On peut aussi mentionner le procédé Ciba-Geigy/Novartis pour la synthèse du (*S*)-metolachlor **14** à partir du (*E*)-*N*-(2-éthyl-6-méthylphényl)-1-méthoxypropan-2-imine **13** (**Schéma**

⁸ Revue synthétique et références : Mann, A.; Wermuth, C.-G. *Med Sci (Paris)* **2001**, *17*, 1230–1232.

⁹ Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73.

¹⁰ Kagan, H. B.; Dang, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.

¹¹ Emura, M.; Matsuda, H. *Chem. Biodivers.* **2014**, *11*, 1688–1699.

4b).¹² L'étape clé d'hydrogénation asymétrique par un complexe chiral d'iridium permet d'obtenir le metalochlor avec un très bon excès énantiomérique de 80% et d'excellentes propriétés pour le catalyseur.

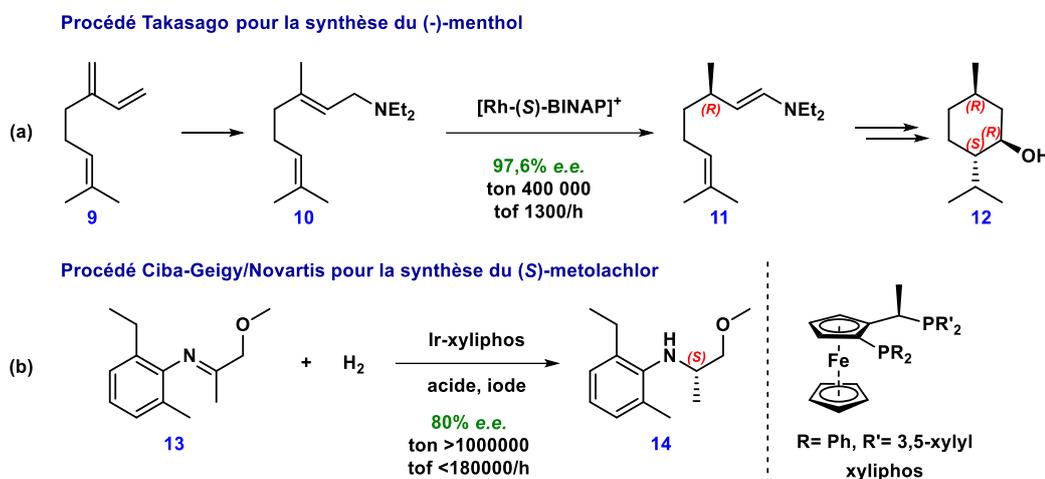


Schéma 4: Exemples d'applications industrielles de catalyse asymétrique

Bien que de nombreux métaux aient été étudiés en catalyse (Pd, Rh, Ru, Ir...), les complexes d'or, eux, ont seulement été étudiés depuis ces 30 dernières années. En raison de leur caractère inerte, ils ont longtemps été oubliés. Les cations d'or sont d'excellents complexes et ils sont maintenant des outils de synthèse puissants pour la construction de molécules complexes comme des molécules bioactives ou des molécules naturelles.¹³ Le groupe de T. Fukuyama a décrit la première synthèse énantiosélective d'un indole alcaloïde : la (-)-mersicarpine **18**, où la synthèse du motif indole a été réalisée par l'utilisation de 5 mol% d' $\text{NaAuCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Schéma 5a).¹⁴ Ce synthon peut être obtenu par une réaction régiosélective de cyclisation 5-endo-dig d'hydroamination d'*ortho*-alkynylanilines **16**. Cette stratégie a permis d'obtenir la molécule naturelle **18** énantiomériquement pure avec une séquence de 12 étapes avec un rendement global de 13%. Une synthèse concise de la molécule (-)-GSK1360707 **21**, un candidat pour un médicament aux propriétés antidépressives, a été proposée par l'équipe de A. Fürstner (Schéma 5b).¹⁵ L'étape clé est une cycloisomérisation d'une ényne-1,6 azotée **19**, hautement énantiosélective grâce à l'utilisation d'un complexe phosphoramidite chiral.

¹² Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, S1, 867–868.

¹³ (a) Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 578–585. (b) Rudolph, M. *Applications of Gold-Catalyzed Reactions to Natural Product Synthesis. In Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Hashmi, A. S. K., Toste, F. D., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2012**, 331–362. (c) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775. (d) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462. (e) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367.

¹⁴ Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236–1237.

¹⁵ Teller, H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7764–7767.

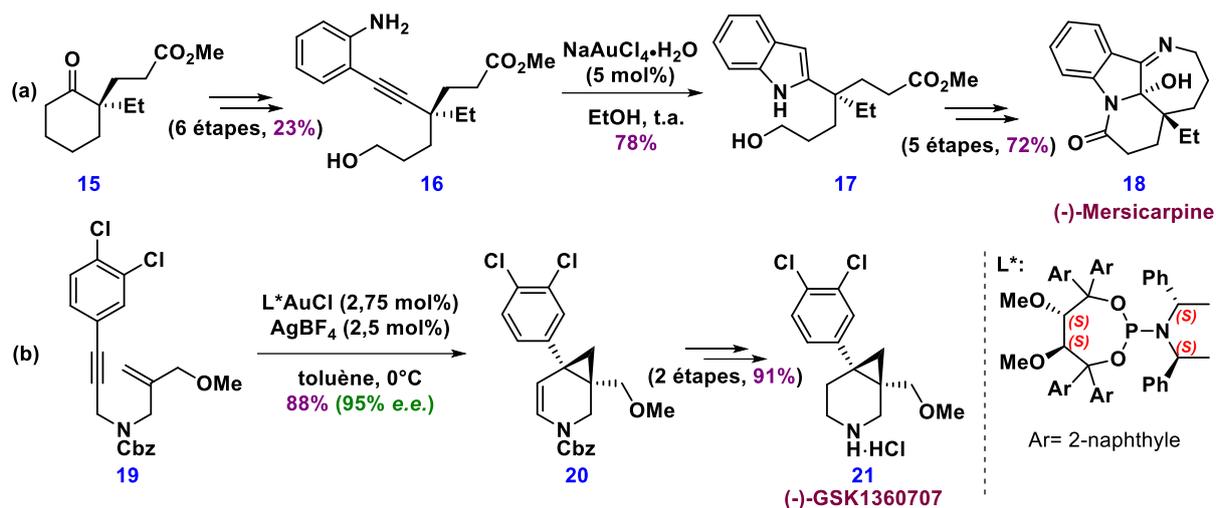


Schéma 5: Exemples de molécules bioactives synthétisées par catalyse à l'or

Au travers de ces deux exemples nous pouvons voir l'utilité synthétique des complexes d'or, des sels inorganiques les plus simples aux complexes d'or portant des ligands chiraux complexes.

C'est dans ce contexte que mon travail de thèse se situe. Dans ce manuscrit, nous aborderons le développement de méthodologies pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés. Nous étudierons différents systèmes catalytiques en présence notamment de complexes chiraux d'Au(I) et d'Au(III). Dans un premier temps, nous présenterons un aperçu de l'utilisation des complexes d'or dans la littérature, nous verrons particulièrement les réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'or et le développement de nouveaux complexes et stratégies de synthèses asymétriques. Nous exposerons dans une seconde partie, nos résultats concernant les premiers développements de versions asymétriques de réactions de cyclisation de « type Prins » catalysées par des complexes d'or. Les résultats préliminaires sur la synthèse de dérivés hexahydrocyclopenta[c]pyranes et le développement d'une méthodologie pour la synthèse de cyclopenta[c]cyclopropa[b]furanes seront présentés. Dans un troisième chapitre, nous découvrirons l'utilisation de composés carbonyl-ynes dans des réactions domino de cycloisomérisation/addition de nucléophile pour la synthèse rapide d'hétérocycles. Peu de stratégies asymétriques ont été décrites à ce jour sur l'utilisation de complexes chiraux d'or à partir de substrats aldéhyde-ynes. Nous présenterons nos résultats concernant la synthèse d'oxazinoindoles, d'isochromènes et de benzo[de]isochromènes chiraux.

Chapitre I : Bibliographie

1) L'or en catalyse

Depuis la commercialisation du médicament Auranofin[®], en 1985, contre l'arthrite rhumatoïde, les complexes d'or ont été étudiés pour leurs propriétés bioactives. L'Auranofin[®] a montré des propriétés extrêmement intéressantes comme anti-inflammatoires, anti-cancéreux (actuellement en phase II)¹⁶ et plus récemment la FDA l'a approuvé comme nouvel inhibiteur de la réplication du coronavirus (SARS-COV-2).¹⁷ En parallèle, d'autres complexes d'Au(I) et d'Au(III) ont été synthétisés et testés pour leurs propriétés bioactives (**Schéma 6**).¹⁸ En plus du développement de ces complexes pour l'industrie pharmaceutique, les complexes d'or présentent également des propriétés particulièrement intéressantes en catalyse. Leur utilisation a principalement été étudiée ces trente dernières années.¹⁹

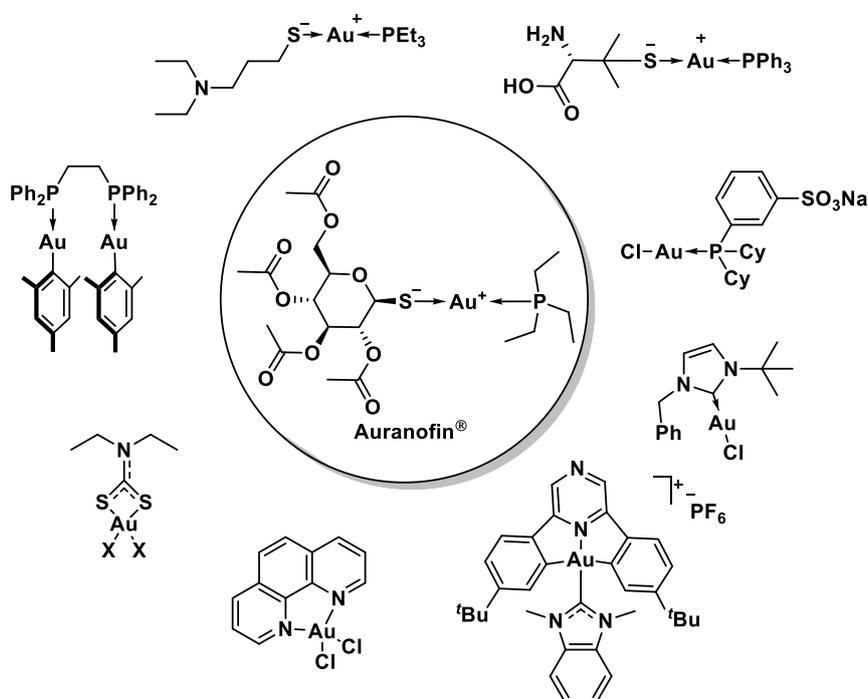


Schéma 6: Auranofin[®] et complexes d'or étudiés pour leurs propriétés bioactives

¹⁶ Roder, C.; Thomson, M. J. *Drugs R D* **2015**, *15*, 13–20.

¹⁷ Rothan, H. A.; Stone, S.; Natekar, J.; Kumari, P.; Arora, K.; Kumar, M. *Virology* **2020**, *547*, 7–11.

¹⁸ (a) Khodjoyan, S.; Remadna, E.; Dossmann, H.; Lesage, D.; Gontard, G.; Forté, J.; Hoffmeister, H.; Basu, U.; Ott, I.; Spence, P.; Waller, Z.; Salmain, M.; Bertrand, B. *Chem. Eur. J.* **2021**, doi: 10.1002/chem.202102751. (b) Glišić, B. Đ.; Djuran, M. I. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5950–5969. (c) Bagowski, C. P.; You, Y.; Scheffler, H.; Vlecken, D. H.; Schmitz, D. J.; Ott, I. *Dalton Trans.* **2009**, *48*, 10799–10805.

¹⁹ (a) Thompson, D. *Gold Bull* **1999**, *32*, 12–19. (b) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239. (c) Hutchings, G. J. *Catal. Today* **2002**, *72*, 11–17. (d) Arcadi, A.; Giuseppe, S. *Current. Org. Chem.* **2004**, *8*, 795–812. (e) Stephen, A.; Hashmi, K. *Gold Bull* **2004**, *37*, 51–65. (f) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325. (g) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1759–1765. (h) Thompson, D. *Gold Bull* **1998**, *31*, 111–118. (i) Nugent, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8936–8949.

Depuis une trentaine d'années, les complexes d'or dans le développement des réactions catalytiques ont particulièrement été étudiés, faisant de ce métal un sujet de recherche de plus en plus étendu (**Schéma 7**). De nombreuses revues^{19,20} et chapitres de livres²¹ ont été dédiés à la mise en avant de la puissance de ces complexes comme outils synthétiques pour la synthèse de molécules complexes.

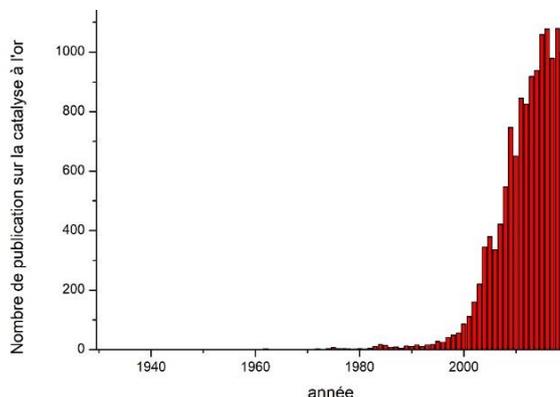


Schéma 7: Evolution du nombre de publications en catalyse à l'or (source : Scopus® mots-clés : "catalysis and gold")

La réactivité toute particulière des complexes d'or provient des forts effets relativistes qu'ils possèdent.²² En effet, la majorité des réactions catalysées par des complexes d'or implique l'activation électrophile d'une liaison carbone-carbone de type π . Au cours du processus catalytique, l'état formel du complexe reste inchangé. Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi son utilisation est récente en comparaison à d'autres métaux de transition. En effet, les réactions de couplages catalysées par ces derniers, qui sont des réactions classiques de chimie organique, font appel à la capacité des métaux (Pd, Ni, Cu, Ru, Rh, Ir ...) à changer d'état d'oxydation au cours du cycle catalytique. Les réactions clés de ces transformations sont l'addition oxydante et l'élimination réductrice (**Schéma 8a**). Si on regarde les couples Au(I/III) et Pd(0/II) qui partagent le même nombre d'électrons d, les réactions rédox sont bien moins communes pour l'or, notamment l'étape d'addition oxydante. En effet le potentiel standard du couple Au(I/III) est bien plus élevé que celui du couple Pd(0/II), respectivement 1,41V et 0,92V (**Schéma 8b**). Peu de transformations impliquant le passage d'un Au(I) à un Au(III) sont actuellement décrites, elles nécessitent souvent un oxydant fort (par exemple le selectfluor®) ou

²⁰ (a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull* **2004**, *37*, 51–65. (b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350. (d) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.

²¹ (a) *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Hashmi, A. S. K.; Toste F. D.; Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**. (b) *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach*; Toste, F. D.; Michelet, V.; Eds.: Catalytic science series: Imperial College Press: London, **2014**. (c) *The Chemistry of Organogold Compounds*. In Patai's Chemistry of Functional Groups; Rappoport, Z., Liebman, J. F., Marek, I., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2014**. (d) *Homogeneous Gold Catalysis*. In Topics in Current Chemistry; Slaughter, L. M., Ed.; Springer: Berlin, **2015**.

²² (a) Pyykko, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276–281. (b) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395–403.

l'utilisation de ligands particuliers comme le ligand MeDalPhos.²³ Ce type de réactivité pour les complexes d'or ne sera pas décrite par la suite. Nous allons, ici, uniquement nous intéresser aux propriétés carbophiles des complexes d'or.

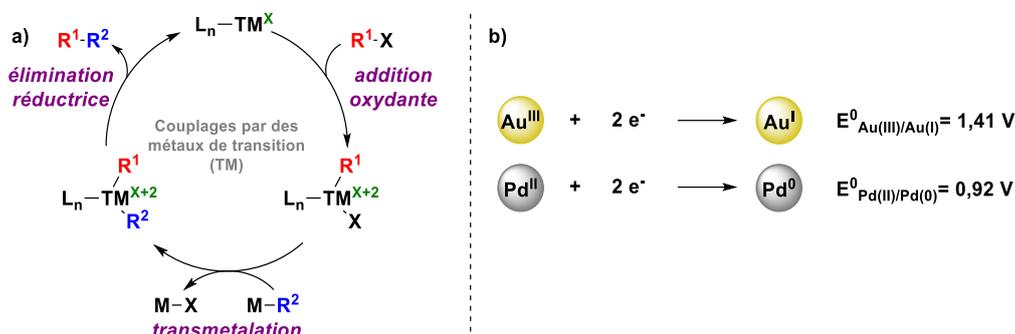


Schéma 8: a) Cycle catalytique des couplages par des métaux de transition, b) Equations redox des couples $Au(III)/Au(I)$ et $Pd(II)/Pd(0)$

En 1926, E. Schrödinger propose une équation permettant de prédire les niveaux d'énergie des orbitales atomiques de l'hydrogène mais cette équation ne prend pas en compte la vitesse des électrons notamment lorsqu'elle se rapproche de celle de la lumière. Une équation plus générale a donc été établie, par P. Dirac en 1928, permettant de prendre en considération la vitesse des électrons. Le terme « effets relativistes » renvoie alors à tout phénomène nécessitant de prendre en considération la vitesse quand celle-ci se rapproche de celle de la lumière. En conséquence la masse d'un objet augmente lorsque sa vitesse se rapproche de la vitesse de la lumière selon l'équation $m = \frac{m_0}{\sqrt{1-(v/c)^2}}$ avec m_0 la masse sans les effets relativistes, v la vitesse de l'objet et c la vitesse de la lumière. De ces effets relativistes en découlent principalement deux phénomènes. Premièrement, comme le rayon de Bohr est inversement proportionnel à la masse de l'électron, une augmentation de la masse de l'électron résulte en une diminution du rayon de Bohr des orbitales associées (**Schéma 9**).

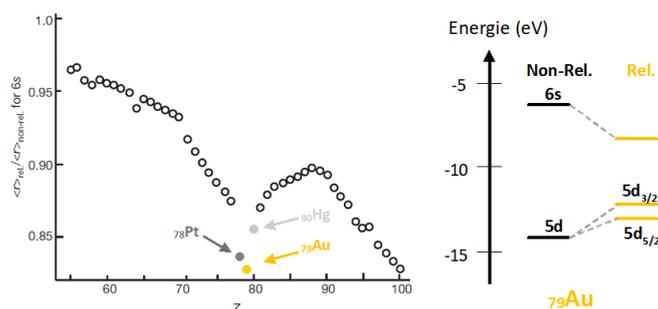


Schéma 9: Impact des effets relativistes sur le rayon 6s (à gauche) et sur les orbitales frontières (à droite) de l'atome d'or (Non-Rel = sans tenir compte des effets relativistes, Rel = en tenant compte des effets relativistes)

²³ Revue sur la chimie d'oxydoréduction de l'or : Huang, B.; Hu, M.; Toste, F. D. *Trends in Chemistry* **2020**, *2*, 707–720. Revue sur la catalyse $Au(I)/Au(III)$ sans oxydant : Font, P.; Ribas, X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2556–2569. Article sur l'utilisation du MeDalPhos : Rodriguez, J.; Tabey, A.; Mallet-Ladeira, S.; Bourissou, D. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7706–7712.

Ce phénomène est particulièrement vérifié pour les éléments ayant leurs orbitales 4f et 5d remplies. Le deuxième phénomène est indirect et résulte de cette contraction des orbitales s et p : les électrons des orbitales d et f subissent un écrantage plus fort et donc ont une attraction plus faible du noyau. Concrètement, la contraction de l'orbitale 6s se traduit par une acidité de Lewis très forte, plus forte que celle de l'argent et du cuivre au même état d'oxydation. A l'inverse le « shielding effect » issu de la contraction des orbitales s et p entraîne une expansion des orbitales 5d permettant une possibilité de délocalisation. Ainsi l'or peut également agir comme un donneur d'électrons permettant de stabiliser les intermédiaires (**Schéma 10**).



Schéma 10: Réactivité des complexes d'or

D'un point de vue orbitalaire, cela se retrouve en considérant le flux des électrons allant de l'orbitale moléculaire π de l'alcyne dans l'orbitale atomique d_z de l'or, conduisant à une interaction σ -donneur. Dans le même temps, une interaction π -accepteur a lieu entre l'orbitale moléculaire π^* et l'orbitale d pleine de l'or. L'équipe de F. D. Toste a montré que ces interactions σ -donneur et π -accepteur (respectivement 237 kJ/mol et 56 kJ/mol) sont plus grandes que dans le cas des autres métaux du même groupe (**Schéma 11**).²⁴ De ce processus d'activation résulte une diminution de la densité électronique de la liaison π et ceci engendre un caractère plus électrophile pour les atomes de cette liaison π . Ainsi, des additions nucléophiles inter- et intramoléculaires peuvent avoir lieu pouvant être suivies de réactions domino généralement avec une économie d'atome très élevée.

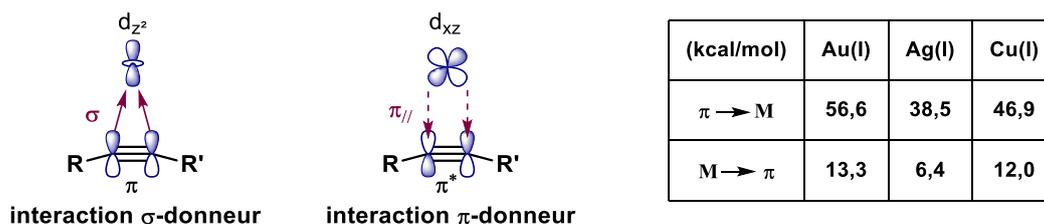


Schéma 11: Interactions orbitales entre un alcyne et un métal du bloc IX

De plus, expérimentalement, les complexes d'or sont particulièrement intéressants comparés aux autres catalyseurs métalliques car ils sont insensibles à l'oxygène, et généralement compatibles avec des réactions dans des conditions aqueuses. La facilité d'utilisation et la non-toxicité des complexes d'or, les rendent particulièrement attractifs en comparaison aux autres acides de Lewis activant des systèmes π comme le mercure. Ils peuvent être classés en différents groupes en fonction de la

²⁴ Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 2779–2782.

présence ou l'absence de ligands organiques. Nous allons voir dans un premier temps, la réactivité des sels inorganiques d'Au(I) et d'Au(III). Puis dans une seconde partie nous présenterons les complexes d'Au(I) et d'Au(III) possédant un ligand organique. Nous verrons également dans cette partie les réactions de cycloisomérisation. Enfin, une troisième partie sera principalement dédiée aux transformations énantiosélectives.

a. Les sels inorganiques

En 1935, les sels d'or AuCl et AuCl₃ ont été décrits pour catalyser la réaction de chloration du naphthalène **22** en octachloronaphthalène **23** par l'équipe de W. Gordon (**Schéma 12**).²⁵ Les auteurs ont montré que ces derniers étaient les catalyseurs les plus actifs, nous savons actuellement que d'autres acides de Lewis sont particulièrement efficaces pour réaliser ce genre de transformation comme le complexe FeCl₃.

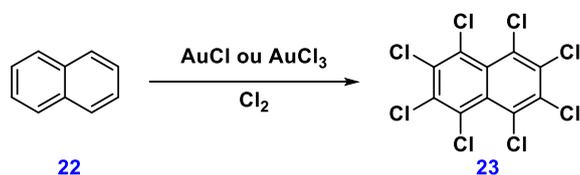


Schéma 12: Réaction de chloration totale du naphthalène par du Cl₂ en présence de sels d'or inorganiques

Le premier exemple d'utilisation de complexes d'or en catalyse homogène a été décrit par l'équipe de A. De Meijere en 1976.²⁶ En étudiant le réarrangement thermique de petites molécules contraintes comme le diadème **24**, les auteurs ont remarqué que le complexe (dicyclopentadiène)AuCl permettait son réarrangement en snoutène **25** (**Schéma 13a**).

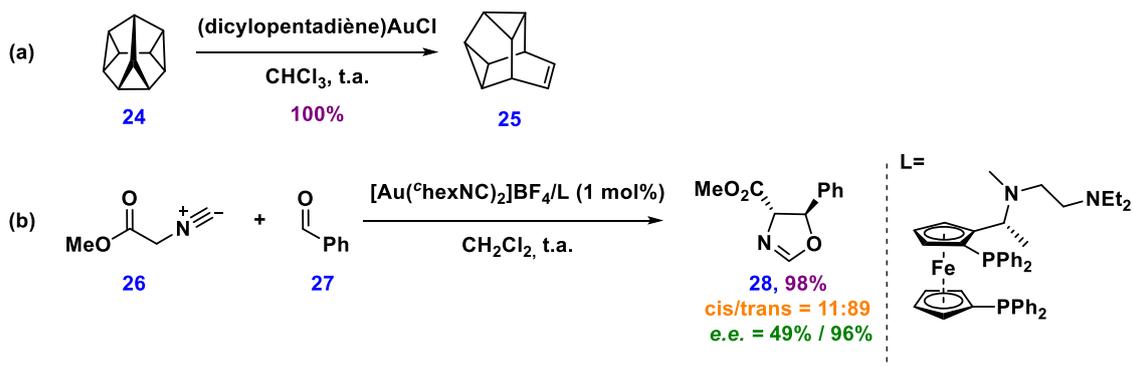


Schéma 13: Premiers exemples de catalyse à l'or

Mais le premier exemple connu de formation de liaison C-C en présence de complexes d'or a été développé par le groupe de T. Hayashi en 1986.²⁷ L'utilisation d'un complexe d'Au(I) possédant un

²⁵ Schwemberger, W.; Gordon, W. *Chem. Zentralbl.* **1935**, *106*, 514- 514.

²⁶ Meyer, L.-U.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 497-500.

²⁷ Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.

ligand ferrocénylphosphine chiral a permis la formation d'oxazolines chirales **28** à partir d'une réaction d'aldolisation énantiosélective par l'addition de l'isocynoacétate de méthyle **26** sur le benzaldéhyde **27** (Schéma 13b). Un excellent rendement de 98% a été obtenu avec un ratio *cis/trans* de 11:89. Le composé *cis* a été obtenu avec un excès énantiomérique modeste de 49% alors que le composé *trans* a, lui, été obtenu avec un excès énantiomérique de 96%. Ces exemples ont montré que des catalyseurs d'or pouvaient être utilisés en catalyse homogène pour conduire à des molécules complexes.

Dans un premier temps, nous allons voir l'utilisation des sels d'or en catalyse. Ces sels ne sont pas très solubles dans la plupart des solvants utilisés en catalyse comme les solvants chlorés mais ils deviennent de bons candidats pour la catalyse dans des solvants plus coordinants comme l'acétonitrile ou le méthanol. Bien que ces sels possèdent un fort caractère hygroscopique, ils permettent de réaliser un grand nombre de transformations. Expérimentalement, l'utilisation d'une solution de sels d'or dans l'acétonitrile permet d'éviter les problèmes liés à cette haute hygroscopicité. Un des travaux majeurs sur le développement des réactions de catalyse homogène avec des complexes d'or a été décrit par les groupes de Y. Fukuda et K. Utimoto qui, en 1991, ont montré que des nucléophiles pouvaient s'ajouter sur des alcynes **29** et **29'**, activés par coordination du sel d'or. L'utilisation de NaAuCl₄ permet d'obtenir des acétals **30**, des carbonyles **31** ou des imines cycliques **32** (Schéma 14).²⁸

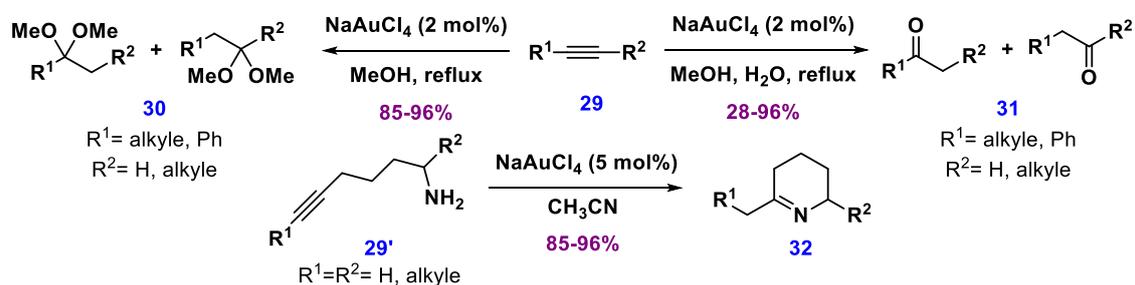


Schéma 14: Additions de nucléophiles sur un alcyne

Lorsque l'on parle des sels d'Au(III), on peut mentionner que leur stabilité est assez limitée. En effet, ils peuvent se réduire en Au(I) au cours de la réaction.²⁹ Il est donc difficile d'affirmer la nature exacte de l'espèce active dans ces réactions. Néanmoins, l'acide chloroaurique, HAuCl₄, les dérivés sodés et potassés, NaAuCl₄, KAuCl₄, les sels AuX₃ et les sels d'Au(I) se sont avérés très efficaces en catalyse.³⁰

²⁸ (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729–3731. (b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, *11*, 975–978. (c) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013–2015.

²⁹ (a) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *6*, 1387–1389. (b) Harkat, H.; Dembelé, A. Y.; Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871–1879. (c) Fustero, S.; Bello, P.; Fernández, B.; del Pozo, C.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7690–7696.

³⁰ (a) Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Chen, J.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2501–2505. (b) Haug, T. T.; Harschneck, T.; Duschek, A.; Lee, C.-U.; Binder, J. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 510–514. (c) Kim, N.; Kim, Y.; Park, W.; Sung, D.; Gupta, A. K.; Oh, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5289–5291. (d) Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473–4475.

Par exemple, l'équipe de Y.-M. Liang a décrit l'utilisation de l'acide chloraurique comme catalyseur d'une réaction tandem de cycloisomérisation/réaction de Friedel-Crafts pour obtenir des dérivés furaniques fonctionnalisés **35** (Schéma 15a). L'équipe de S. F. Kirsch a fait réagir des dérivés 3-silyloxy-ènynes-1,4 **36** avec des alcools pour synthétiser des éthers pent-2-èn-4-ynyles **38** en présence de KAuCl_4 (Schéma 15b). Les sels d'Au(III), AuBr_3 , ont permis l'obtention de dérivés tricycliques synthétiquement valorisables **40** par une réaction de cycloisomérisation d'ynals **39** possédant, intramoléculairement, une autre insaturation (Schéma 15c). Enfin, les sels d'Au(I) ont également été utilisés en catalyse. Par exemple, le groupe de Y. Yamamoto a décrit la carbothiolation d'alcynes intramoléculaires permettant la synthèse de benzothiophènes 2,3-disubstitués **42** (Schéma 15d).

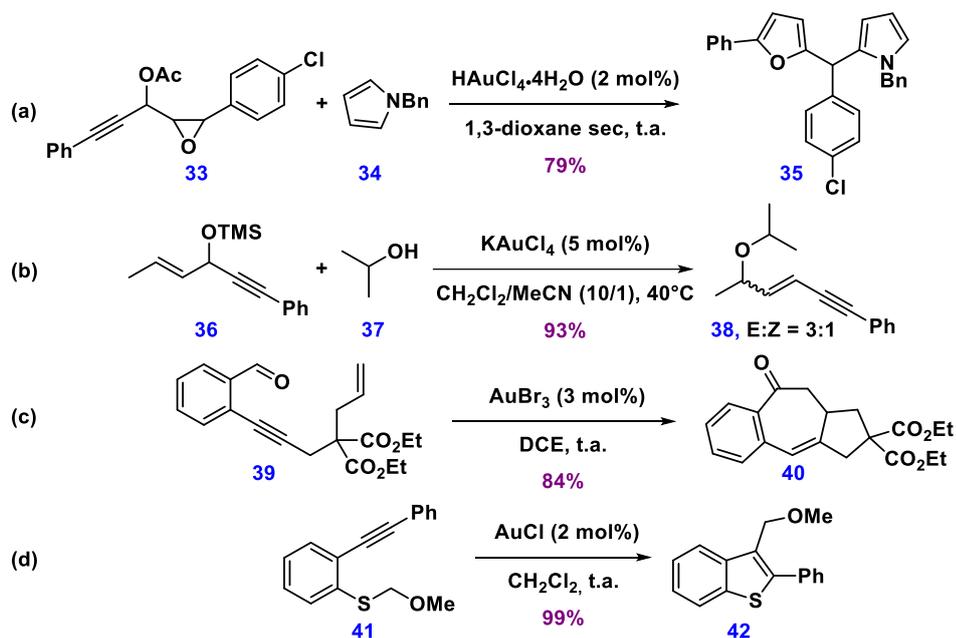


Schéma 15: Exemples de réactions avec des sels inorganiques d'or

Bien que les sels d'or aient montré de bonnes propriétés pour la catalyse, aujourd'hui ils restent bien moins utilisés que les complexes possédant un ligand organique. En effet, l'intérêt principal d'utiliser des complexes est la possibilité de moduler les propriétés stériques et électroniques du catalyseur en modifiant le ligand. Généralement cela permet d'améliorer la réactivité mais également la sélectivité d'une transformation.

b. Les complexes d'or

Comme pour les sels inorganiques, on retrouve les complexes d'or sous deux états d'oxydation : Au(I) et Au(III). En 2004, le groupe d'A. S. K. Hashmi a montré que l'ajout d'un ligand pyridine sur un sel d' AuCl_3 permet d'augmenter l'efficacité par rapport au sel seul.³¹ La fonction pyridine permet

³¹ (a) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554. (b) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejović, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.

d'augmenter la stabilité du complexe et d'éviter la désactivation que l'on peut observer avec des complexes de type AuCl₃ (**Schéma 16**). L'utilisation de ligands pyridine carboxylate permet d'obtenir des complexes encore plus stables. Le complexe PicAuCl₂ **45** a été particulièrement utilisé pour d'autres transformations.³²

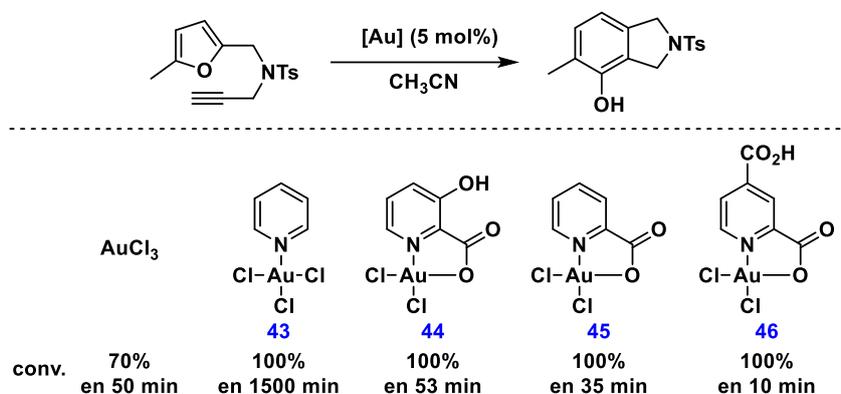


Schéma 16: Amélioration de la réactivité par « design » de catalyseurs d'Au(III)

D'autres complexes d'Au(III) ont été utilisés en catalyse homogène, comme par exemple : un complexe cationique possédant un motif salen **47**, un complexe bisoxazolineAuCl₂ **48**, des complexes NHCAuBr₃ **49** ou un complexe (2-phénylpyridine)AuCl₂ **50** (**Schéma 17**).³³ Mais aujourd'hui, la majorité des réactions est réalisée en présence de complexes d'Au(I).

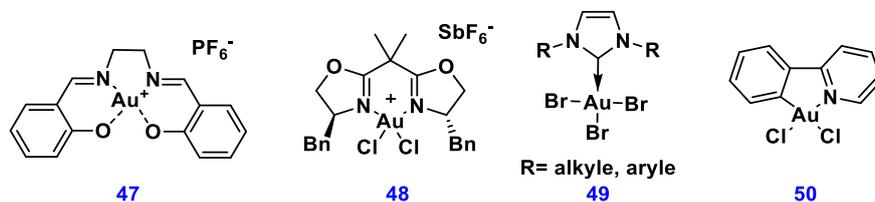


Schéma 17: Exemples de complexes d'Au(III) utilisés en catalyse

Les complexes d'Au(I) sont principalement retrouvés sous la forme [(LAu)X] où X est un halogène car cela leur confère une grande stabilité. En revanche, ces complexes sont inactifs en catalyse car aucun site de coordination n'est accessible sur le métal. Pour générer une espèce active, une étape d'abstraction d'halogène est nécessaire. Cette étape correspond à une métathèse d'anions et permet

³² (a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Bats, J.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672–6678. (b) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Siehl, H. U.; Tanaka, M.; Bats, J.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703–3708. (c) Shapiro, N. D.; Shi, Y.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654–11655. (d) Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414–8415. (e) Davies, P.; Albrecht, S. C. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 8372–8375. (f) Tomás-Mendivil, E.; Heinrich, C. F.; Ortuno, J.-C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 380–387.

³³ (a) Lo, V. K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529–1532. (b) Kato, K.; Kobayashi, T.; Fujinami, T.; Motodate, S.; Kusakabe, T.; Mochida, T.; Akita, H. *Synlett* **2008**, *7*, 1081–1085. (c) de Frémont, P.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1376–1385. (d) Lo, V. K.-Y.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 583–591.

de moduler l'activité/stabilité d'un complexe (**Schéma 18**). Plus le contre-ion sera gros, plus il sera loin du métal et donc plus la réactivité du complexe sera augmentée.³⁴

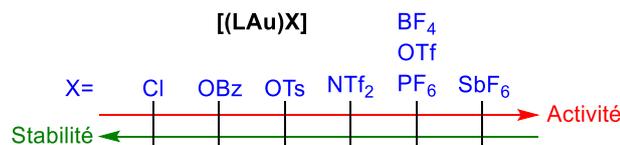


Schéma 18: Influence du contre-ion sur les complexes d'or

Pour passer d'un pré-catalyseur d'or, inactif, à un cation d'or actif, différentes techniques peuvent être utilisées. L'utilisation de sels d'argent est la méthode la plus courante mais on retrouve aussi des sels de sodium, de potassium ou de lithium ou des complexes de cuivre.³⁵ En pratique, l'espèce active peut être générée *in-situ*, ou, la métathèse d'anion peut être réalisée en amont et le complexe actif est séparé des sels après filtration ou centrifugation. Cette dernière est même la technique préconisée par l'équipe de B. Xu en 2015 dans son étude de l'effet du sel d'argent sur les réactions catalysées par des complexes d'or (**Schéma 19**).^{35a}

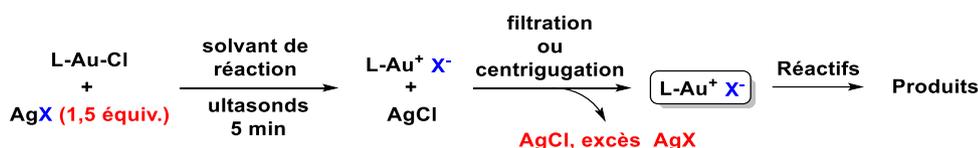


Schéma 19 : Méthode recommandée pour réaliser des réactions catalysées à l'or avec des sels d'argent

L'excès d'argent peut également ne pas être inerte dans certaines transformations, par exemple, il peut modifier la cinétique ou également peut engendrer de la dégradation du substrat de départ ou des produits de la réaction. C'est pourquoi d'autres complexes d'or stables ont été synthétisés pour s'affranchir de l'utilisation d'autres métaux. On retrouve les groupes de J. H. Teles et S. P. Nolan qui ont utilisé des acides forts sur les complexes d'or respectivement méthylé ou hydroxylé,³⁶ mais également l'utilisation de phtalimides générant en milieu acide des cations d'or (**Schéma 20**).³⁷

³⁴ (a) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770–2775. (b) Schiebl, J.; Schulmeister, J.; Doppiu, A.; Wörner, E.; Rudolph, M.; Karch, R.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2493–2502.

³⁵ (a) Lu, Z.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534–4537. (b) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284–5288. (c) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690–8696. (d) Handa, S.; Slaughter, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912–2915. (e) Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglou, M.; Bour, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848–5852.

³⁶ (a) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418. (b) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742–2744.

³⁷ Han, J.; Shimizu, N.; Lu, Z.; Amii, H.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3500–3503.

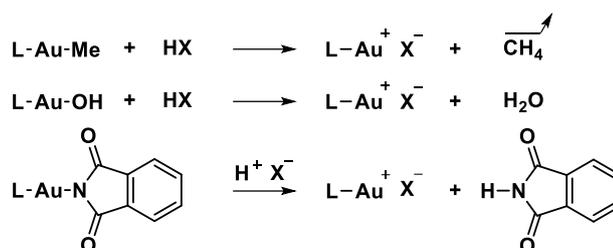


Schéma 20: Formations de cations d'or en milieu acide

Mais l'ensemble de ces techniques requiert l'addition d'un additif qui peut avoir un impact sur la réactivité. C'est pourquoi, le développement de cations d'or stables est nécessaire dans le développement d'une transformation catalytique. Le groupe de F. Gagosz a développé des cations d'or de type **51** stabilisés par le doublet d'un anion bistriflimide.³⁸ Puis le groupe d'A. M. Echavarren a, lui, développé des complexes **52** stabilisés par le doublet de l'azote d'une fonction nitrile.³⁹ Plus récemment, c'est l'utilisation d'une fonction benzotriazole qui a été décrite par le groupe de X. Shi pour produire un complexe d'or cationique stable **53** (Schéma 21).⁴⁰ Ces cations d'or stables, certains commerciaux, permettent une mise à profit plus facile des propriétés carbophiles de l'or comme outils puissants pour la synthèse organique de molécules complexes.

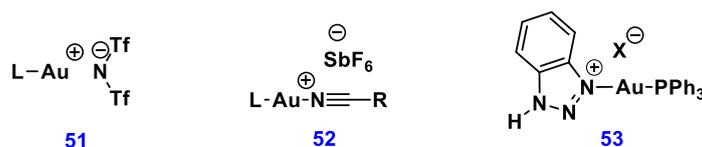


Schéma 21: Cations d'or stables

En plus du contre-ion, les ligands permettent également de moduler la réactivité d'un complexe en modifiant ses propriétés stériques et électroniques. On retrouve les complexes d'or principalement entre deux formes de résonance : une forme carbène ou carbocation.⁴¹ La forme prédominante que va adopter un complexe va dépendre notamment des effets électroniques du ligand qui vont modifier les interactions σ et π entre le ligand et le métal. L'augmentation de la longueur de liaison π du métal et une diminution de la liaison σ permettent de favoriser l'espèce carbénique. L'influence du ligand sur l'espèce peut être résumée selon le Schéma 22.

³⁸ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.

³⁹ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146–6148.

⁴⁰ Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100–12102.

⁴¹ Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332–7339.

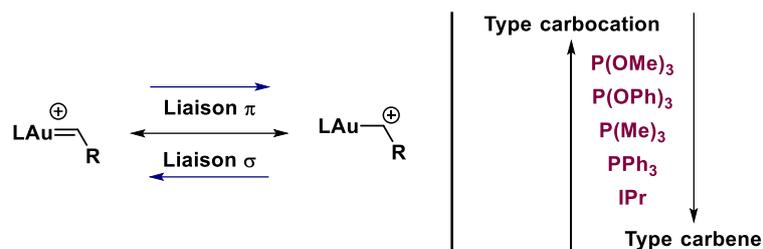


Schéma 22: Influence du ligand sur les propriétés du complexe : formes de résonance carbène (à gauche) et carbocation (à droite) des complexes d'or

La famille de ligand qui possède les propriétés « fort σ -donneur » et « faible π -accepteur » sont les carbènes comme les NHC (carbène *N*-hétérocyclique) ou les CAAC (carbène (alkyl)-(amino) cyclique). Les ligands phosphorés de type phosphites, phosphoramidites et phosphines vont eux plutôt favoriser une forme carbocationique.

c. Synthèses des complexes d'or

Dans la littérature, on retrouve de très nombreuses conditions pour la synthèse des complexes carbéniques. Le **Schéma 23** présente les principales stratégies de synthèse des ligands NHC-Au-Cl à partir de sels d'imidazolium **54**. La voie la plus directe est celle de former le carbène **55** *in situ* à l'aide d'une base forte comme ^tBuOK/NaH ou KHMDS puis celui-ci intervient dans une étape d'échange de ligands avec un précurseur d'or de type Me₂SAuCl ou THTAuCl.⁴² L'inconvénient majeur de cette stratégie est l'hyper réactivité de ce genre d'espèces vis-à-vis de l'eau. La réalisation de cette transformation nécessite des conditions anhydres très drastiques, voire une manipulation en boîte à gant. De ce fait, d'autres techniques de synthèse ont été proposées. La formation d'un complexe intermédiaire d'argent ou de cuivre **56** permet de réaliser dans un second temps une transmétallation avec le même précurseur d'or que pour la voie carbénique pour obtenir le NHCAuCl **57**.⁴³ Cette stratégie souffre d'une faible économie d'atome, puisqu'un équivalent de cuivre ou d'argent est perdu, et de la possibilité de contamination du complexe d'or par ces métaux. C'est pourquoi d'autres stratégies par métallation directe ont été développées.⁴⁴

⁴² (a) Zhukhovitskiy, A.V.; Kobylanskiy, I.J.; Wu, C.-Y.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 466–474. (b) Gaillard, S.; Slawin, A.M.Z.; Bonura, A.T.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P. *Organometallics* **2010**, *29*, 394–402.

⁴³ (a) Wang, H.M.J.; Lin, I.J.B *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975. (b) Furst, M.R.L.; Cazin, C.S.J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6924–6925.

⁴⁴ (a) Zhu, S.; Liang, R.; Chen, L.; Wang, C.; Ren, Y.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 815–818. (b) Fèvre, M.; Pinaud, J.; Leteneur, A.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6776–6784. (c) Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M.C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5642–5644. (d) Collado, A.; Gomez-Suarez, A.; Martin, A.R.; Slawin, A.M.Z.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5541–5543. (e) Johnson, A.; Gimeno, M.C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9664–9667.

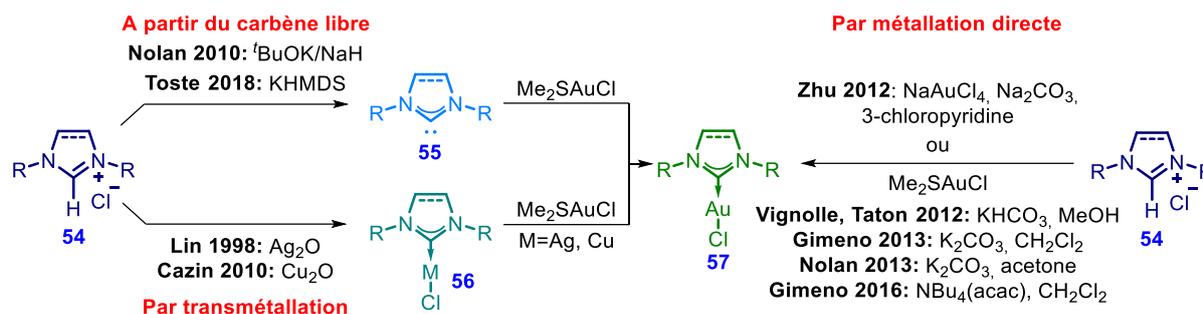
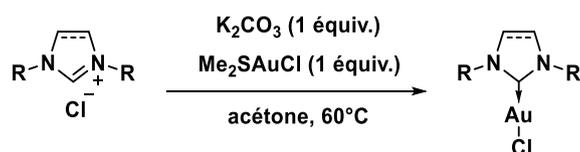


Schéma 23: Synthèses des complexes NHCAuCl

Le groupe de S. P. Nolan a proposé une alternative très intéressante en 2013 par l'utilisation d'une base faible.^{44d} En effet, certains complexes comme [Au(IMes)Cl] or [Au(SIMes)Cl] ne peuvent pas être préparés efficacement par la voie carbène libre et la synthèse du [Au(IPr*)Cl], ne peut pas être réalisée par transmétallation du fait de l'encombrement stérique généré par le taille du ligand IPr*. La combinaison de Me₂SAuCl et K₂CO₃ dans l'acétone permet d'obtenir les complexes d'or avec de très bons rendements même sur large échelle (**Tableau 1**).



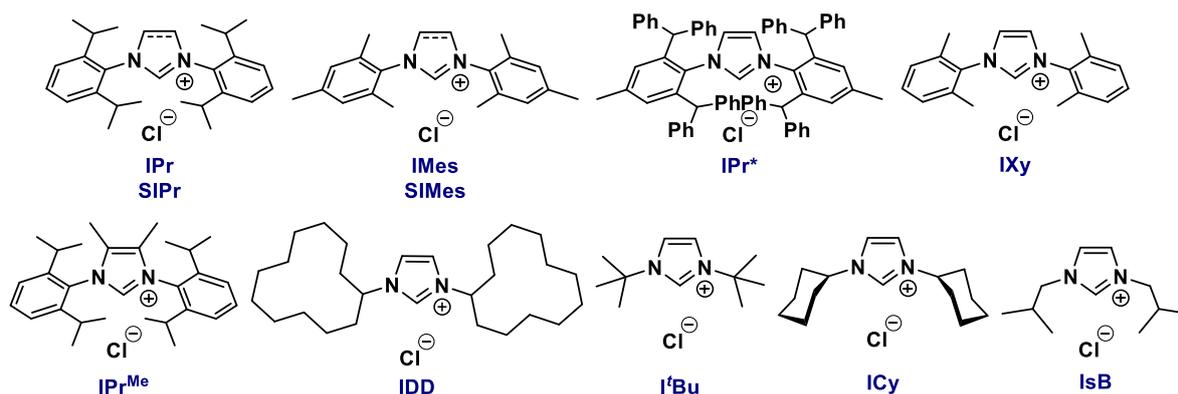
Entrée	NHC·HCl	Rdt % (g)	Référence
1 ^a	IPr·HCl	94 (22,8 g)	Voie carbène : 75% (0,820 g) ⁴⁵
2	SPr·HCl	78 (0,114 g)	Voie carbène : 81% (0,080 g) ⁴⁵
3 ^a	IMes·HCl	87 (31,6 g)	Voie Ag ₂ O : 63% (0,116 g) ⁴⁵
4 ^a	SIMes·HCl	79 (3,7 g)	Voie Ag ₂ O : 51% (0,072 g) ⁴⁵
5	IPr*·HCl	76 (0,092 g)	Voie carbèneb : 44% (0,616 g) ⁴⁶
6	IXy·HCl	97 (0,158 g)	-
7	IsB·HCl	88 (0,168 g)	-
8 ^a	IPrMe·HCl	77 (2,1 g)	Voie carbène : 58% (0,063 g) ⁴⁵
9	IDD·HCl	70 (0,101 g)	Autre stratégie à partir d'isonitrile ⁴⁷
10	ItBu·HCl	60 (0,114 g)	Voie Ag ₂ O : 62% (0,094 g) ⁴⁸
11	ICy·HCl	75 (0,130 g)	Voie carbène : 67% (0,087 g) ⁴⁵

⁴⁵ de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411–2418.

⁴⁶ Gómez-Suárez, A.; Ramón, R. S.; Songis, O.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 5463–5470.

⁴⁷ Riedel, D.; Wurm, T.; Graf, K.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1515–1523.

⁴⁸ Medina, F.; Michon, C.; Agbossou-Niedercorn, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6218–6227.



^aPour les réactions à l'échelle du gramme, 3 équivalents de K_2CO_3 sont utilisés. ^bSur trois étapes à partir du $IPr^* \cdot HCl$: passage par $IPr^* \cdot BF_4$ pour obtenir le carbène libre

Tableau 1: Synthèse de différents complexes $[Au(NHC)Cl]$

Un autre point intéressant de cette stratégie vient du mécanisme de formation du complexe. Cette stratégie permet également d'obtenir les complexes $NHCAuBr$ et $NHCAuI$ facilement en partant du sel d'imidazolium correspondant. En présence du sel d'imidazole et du précurseur d'or une espèce $XAuCl$ se forme en contre ion de l'imidazolium (**Schéma 24**). Puis l'utilisation de K_2CO_3 permet ensuite d'obtenir les complexes $NHCAuX$ avec de très bons rendements.

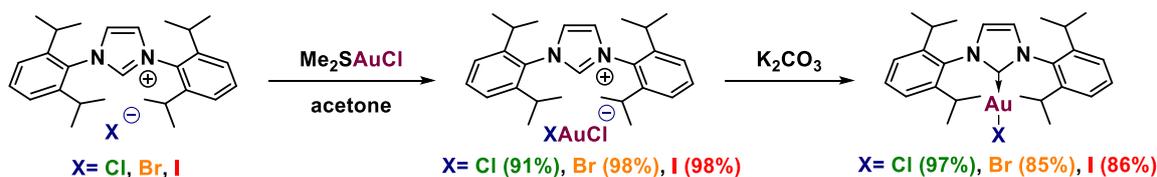


Schéma 24: Formation du complexe $[IPrH][XAuCl]$ et $IPr-Au-X$

On peut également mentionner les travaux des équipes de H. Clavier et M. Mauduit, qui ont décrit une stratégie efficace pour obtenir rapidement des complexes $NHCAuCl$ chiraux **60**.⁴⁹ Les auteurs ont synthétisé des dérivés $NHCCuCl$ **59** par réaction des sels d'imidazolium **58** correspondant en présence de K_2CO_3 et $CuCl$ dans l'acétone à $60^\circ C$. Les deux énantiomères du complexe de cuivre ont ensuite été séparés par HPLC sur phase chirale, permettant d'isoler les deux complexes chiraux avec des excès énantiomériques supérieurs à 99%. Ils ont ensuite montré que ces complexes chiraux étaient capables de générer les complexes chiraux d'or en présence de Me_2SAuCl avec une rétention complète de la stéréochimie (>99% e.e.) (**Schéma 25**). Cette transmétallation est la première stéréorétentive décrite. Bien qu'aucune réaction utilisant ces complexes d'or n'ait été décrite à ce jour, à notre connaissance,

⁴⁹ Kong, L.; Morvan, J.; Pichon, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vives, T.; Colombel-Rouen, S.; Giorgi, M.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Crévisy, C.; Nuel, D.; Nava, P.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Mauduit, M.; Clavier, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 93–98.

les excellentes inductions de chiralité observées par l'utilisation des complexes de cuivre en catalyse laissent penser que leur utilisation conduirait à de très bons résultats.

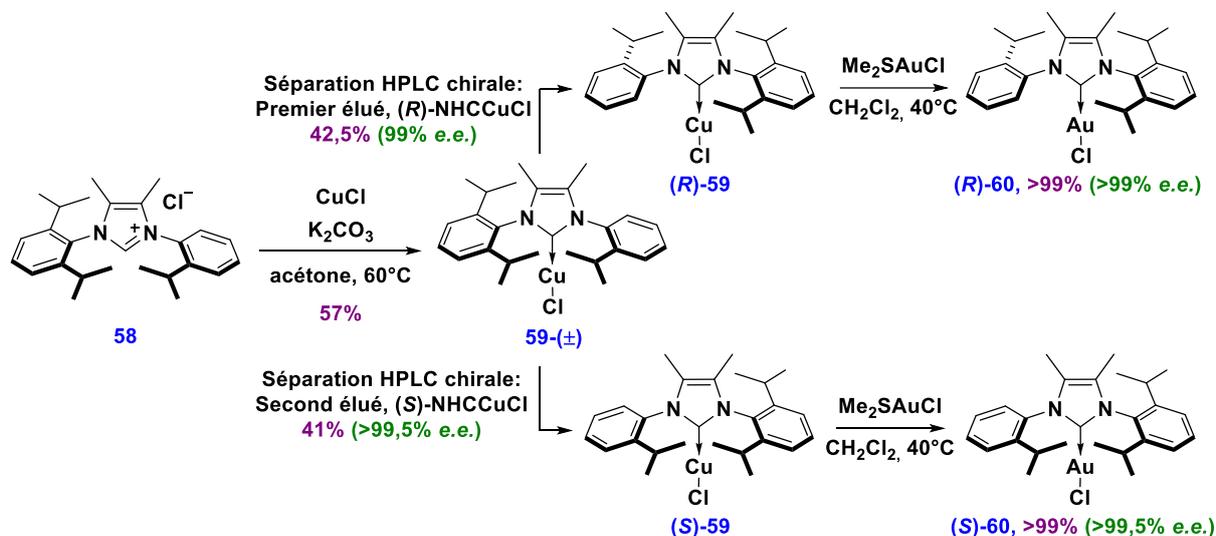


Schéma 25: Synthèse de complexes NHCAuCl chiraux par tansmétallation stéréosélective

Enfin, une autre stratégie pour la synthèse rapide de complexes NHC d'Au(I) **63** et **66** a été proposée par le groupe d'A. S. K. Hashmi en 2010 et 2011.⁵⁰ Elle met en avant la réactivité des isocyanates **61** pour générer le NHC et le complexe dans le même temps (Schéma 26).

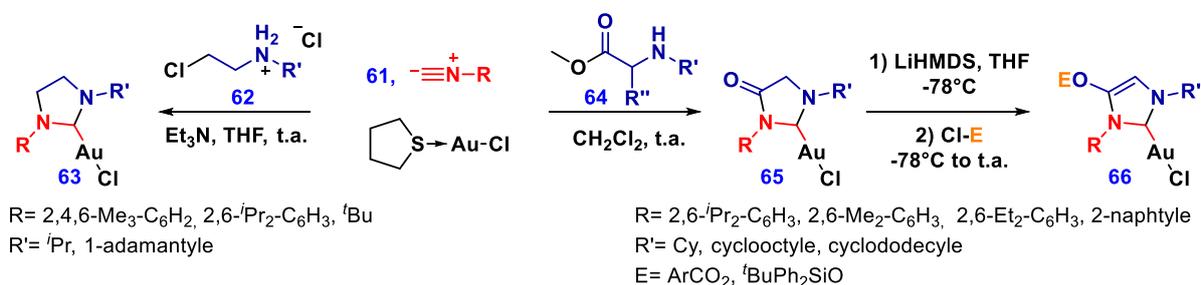


Schéma 26: Synthèse de complexes NHC-Au-Cl par activation d'un isocyanate

En ce qui concerne la synthèse des complexes phosphorés, elle est généralement plus simple puisqu'il suffit de faire un échange de ligands entre le phosphore et le soufre, présent sur le précurseur d'or.⁵¹

⁵⁰ (a) Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Böbling, C.; Hengst, T.; Hubbert, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3001–3012. (b) Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Graf, K.; Häffner, T.; Schuster, A.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1407–1412.

⁵¹ (a) Al-Sa'ady, A. K.; McAuliffe, C. A.; Parish, R. V.; Sandbank, J. A.; Potts, R. A.; Schneider, W. F. *A General Synthesis for Gold(I) Complexes*. In *Inorganic Syntheses*; Kirschner, S., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2007**; 191–194. (b) Brandys, M.-C.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, *24*, 4601–4606. (c) Bruce, M. I.; Nicholson, B. K.; Shawkataly, O. B.; Shapley, J. R.; Henly, T. *Synthesis of Gold-Containing Mixed-Metal Cluster Complexes*. In *Inorganic Syntheses*; Kaesz, H. D., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2007**; 324–328.

La limite de ces réactions peut être la sensibilité du phosphore à l'oxydation. Des conditions anhydres et de solvants dégazés peuvent être nécessaires (**Schéma 27**).

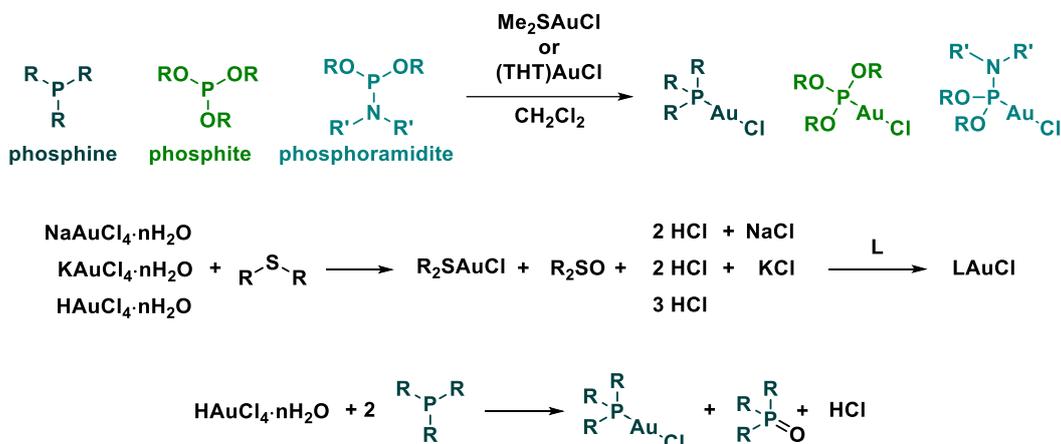


Schéma 27: Synthèse de complexes d'or possédant un ligand phosphoré

Ayant vu différentes stratégies pour obtenir des complexes d'or, nous allons maintenant mettre en évidence les effets que peuvent avoir les ligands et les conditions opératoires sur la réactivité des complexes : autant sur le plan de sélectivité que de l'énantiosélectivité.

d. Effets des ligands

Dans les réactions catalysées à l'or on peut voir que le choix du système catalytique est primordial pour contrôler la cinétique, la régiosélectivité, la stéréosélectivité ou l'énantiosélectivité. Par exemple, l'équipe de H. Jiang a montré en 2016 qu'en modifiant le ligand, il pouvait sélectivement activer une liaison C-H (**Schéma 28**).⁵² L'utilisation d'un ligand phosphite **L**₁, déficient en électrons, combiné avec un groupement directeur de type amide de Weinreb, permet majoritairement une cyclisation en *ortho*, la position stériquement encombrée. A l'inverse, la cyclisation en *para* est obtenue avec un complexe possédant le ligand de type XPhos **L**₂, un ligand phosphine riche en électrons. Cet exemple illustre bien l'importance des propriétés électroniques et stériques sur la sélectivité d'une réaction.

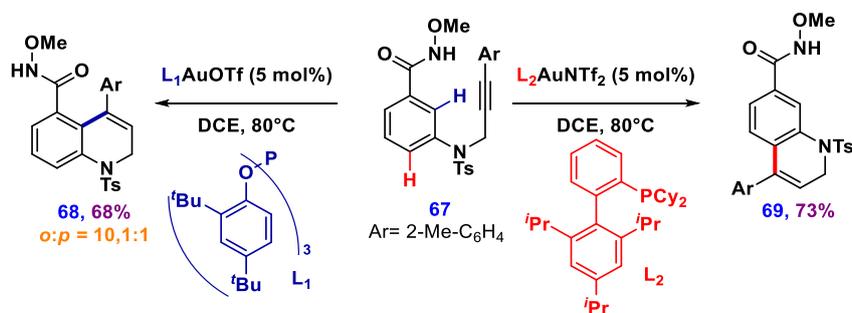


Schéma 28: Synthèse de complexes d'or possédant un ligand phosphoré

⁵² Ding, D.; Mou, T.; Feng, M.; Jiang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5218–5221.

Un autre exemple de l'équipe de F. D. Toste montre que la modification du ligand influence l'intermédiaire réactionnel et peut favoriser soit un produit d'oxydation, soit un produit issu d'une migration-1,2.⁵³ En prenant un complexe de type phosphine, le produit de réarrangement **72** est favorisé alors qu'avec un ligand NHC, l'intermédiaire carbène **71** or va être stabilisé, la réaction d'oxydation du carbène par Ph₂SO va être largement favorisée et conduire au produit **73** (Schéma 29).

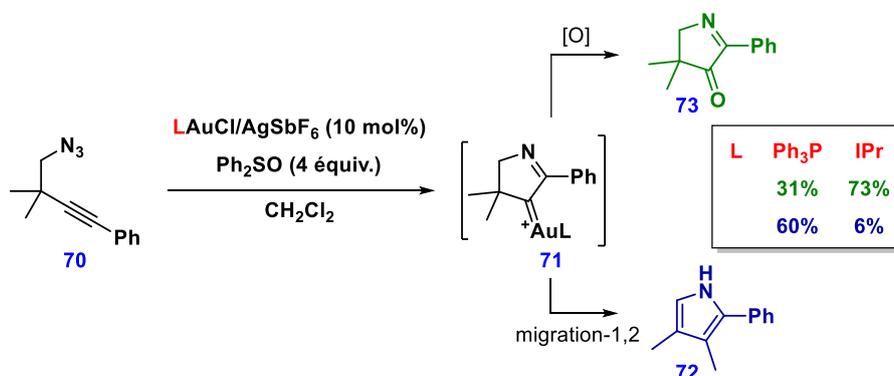


Schéma 29: Effet du ligand sur la stabilisation d'un intermédiaire réactionnel

D'autres exemples dans la littérature montrent également l'importance du contre-ion autant sur le plan de la réactivité, que sur la sélectivité et même l'énantiosélectivité. L'équipe de Y. Li a montré en 2008 que l'utilisation d'un ligand peu basique comme SbF₆⁻ ou BF₄⁻ favorise la migration-1,2 d'un brome pour la formation de **75** alors que l'utilisation d'un ligand basique comme TfO⁻ favorisait la migration-1,2 d'hydrogène pour la formation de **76** (Schéma 30).⁵⁴

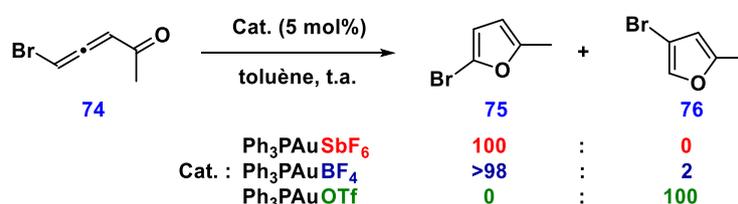


Schéma 30: Impact du contre-ion sur la sélectivité

En 2007, l'équipe de F. D. Toste a également montré l'impact du contre-ion sur l'énantiosélectivité. L'utilisation d'un contre-ion benzoate a permis d'obtenir un excellent excès énantiomérique de 98% pour la réaction d'hydroamination intramoléculaire de l'allène **77** alors que l'utilisation d'AgBF₄ conduit à des excès énantiomériques faibles. De plus, l'utilisation du sel d'argent, AgOBz, conduit à un rendement assez faible de 27%. L'ajout d'un groupement électroattracteur nitro sur le benzoate a permis d'améliorer le rendement de **78** jusqu'à 76% sans modifier l'énantiosélectivité (Schéma 31).

⁵³ Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

⁵⁴ Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940-6941..

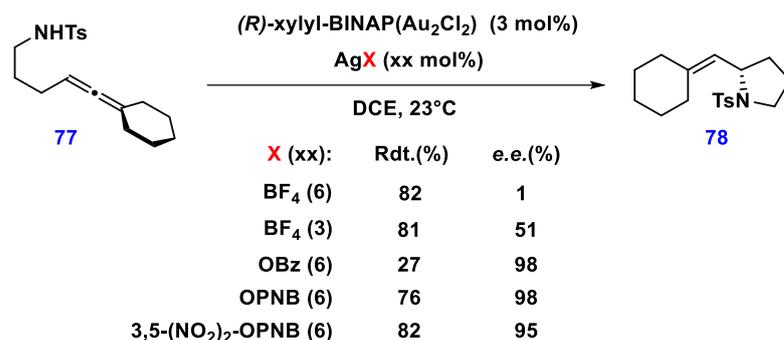


Schéma 31: Impact du contre-ion sur l'énantiosélectivité

L'utilisation du 3,5-dinitro benzoate a également amélioré le rendement de **78** jusqu'à 82% mais une légère érosion de l'excès énantiomérique a été observée (95%). Un autre point intéressant de cet exemple vient de la quantité de sel d'AgBF₄ utilisé pour générer l'espèce active. En effet l'utilisation de deux équivalents permet de former le bication qui conduit à une bonne activité mais n'induit pas d'énantiosélectivité. A l'inverse l'utilisation d'un équivalent d'argent permettrait de former l'espèce [xylyl-BINAP(Au)₂Cl]⁺/BF₄⁻ qui semble être l'espèce induisant l'énantiosélectivité, 51% d'excès énantiomérique.

Au travers de ces exemples, on comprend l'importance du choix du système catalytique. Il n'existe pas de complexe optimal, et une optimisation des conditions et du complexes sont nécessaires pour chaque transformation.

2) Cycloisomérisation d'énynes et réactions domino

L'une des réactions les plus étudiées en catalyse avec des métaux de transition est la réaction de cycloisomérisation.⁵⁵ Cette réaction permet d'obtenir rapidement et avec des conditions douces des composés cycliques (carbo- ou hétérocycliques).¹³ Ces réactions résultent d'une isomérisation avec perte d'une ou plusieurs insaturations sans gain ou perte d'atomes. Ces transformations répondent au concept d'économie d'atome de la chimie verte.⁵⁶ En fonction du métal et du nombre de liaisons entre les fonctions alcyne et alcène, différents intermédiaires peuvent être obtenus (**Schéma 32**).

⁵⁵ (a) Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315. (b) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–834. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350. (d) Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215–236. (e) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 924–930.

⁵⁶ (a) *Green Chemistry and Catalysis*, Sheldon R. A., Arends I., Hanefeld U., Eds., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. (b) Fernandez, X.; Antoniotti, S.; Bussotti, E.; Hurel, M.-P. *L'actualité chimique* **2008**, n°323-324, 42-51. (c) *Chimie verte - Chimie durable*, Antoniotti S., Ellipses (Paris) **2013**.

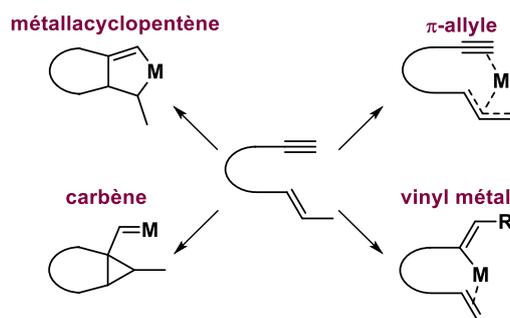


Schéma 32: Exemples d'intermédiaires de réaction de cycloisomérisation d'énynes

A l'inverse du palladium(II), du platine(II) et du ruthenium(II), l'or(I) ne participe pas à une étape de cycloméallation oxydante pour former un intermédiaire or(III). Nous allons retrouver la réactivité présentée précédemment : activation de l'alcyne par coordination du complexe d'or puis addition de l'alcène pour former un intermédiaire carbène-or. En fonction de la polarisation de l'alcyne, le nucléophile est additionné sur le carbone le plus électrophile et conduit à deux produits de cyclisation nommés *x-exo-dig* **81** ou *x-endo-dig* **81'** avec *x* le nombre de chaînons du cycle (**Schéma 33**).

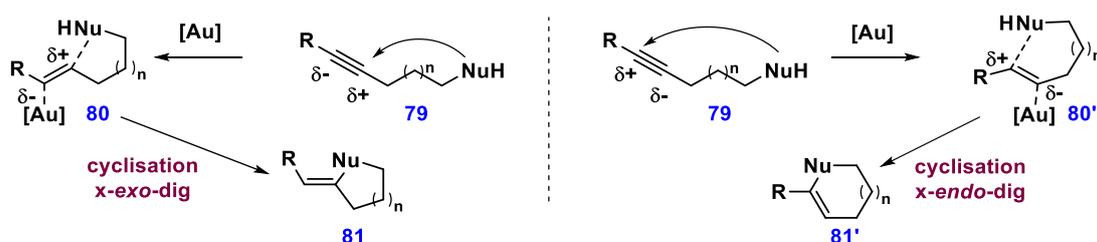


Schéma 33: Comparaison cyclisation endo/exo

Les substrats de type ényne-1,6 ont été largement étudiés dans le cas des cycloisomérisations catalysées par des complexes d'or. En effet, les cations d'or sont particulièrement efficaces pour activer l'alcyne de ces substrats et engendrer l'addition de l'alcène sur la triple liaison appauvrie en électrons. Une large variété de composés cycliques ou diènes ont pu être synthétisés par cette stratégie de synthèse par cyclisations 5-*exo-dig* et 6-*endo-dig* (**Schéma 34**).

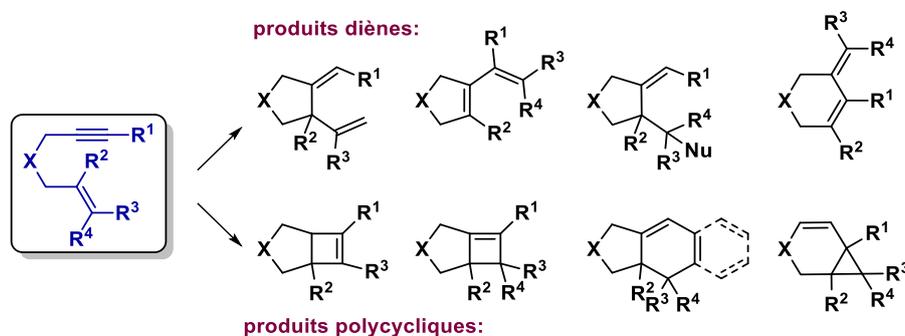


Schéma 34: Exemples de produits issus de cycloisomérisation par des complexes d'or

Comme évoqué précédemment, la cyclisation *endo* ou *exo* va généralement dépendre du substrat mais elle dépend également du système catalytique. Si on regarde les travaux de L. Barriault et son équipe

en 2001, on constate que le choix du ligand influence également la cyclisation.⁵⁷ En effet, l'utilisation d'un ligand NHC permet de favoriser la cyclisation 5-*exo*-dig **83**, à l'inverse un ligand phosphine moins électrodonneur et encombré permet de favoriser la cyclisation 6-*endo*-dig **84** (Schéma 35).

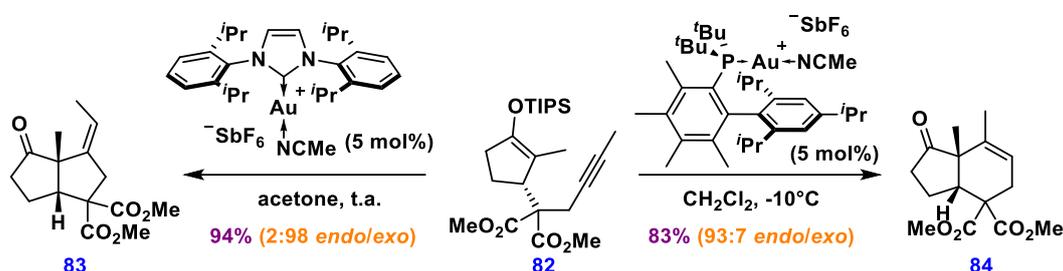


Schéma 35: Contrôle de la sélectivité 5-*exo*/6-*endo* selon le choix du ligand

Bien que les réactions de cycloisomérisation d'énynes soient particulièrement développées, l'ajout d'un second nucléophile permet de réaliser des réactions domino de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile.⁵⁸ Généralement, le nucléophile va réagir sur un des intermédiaires de cycloisomérisation pour fournir de nouvelles molécules substituées. La cycloisomérisation de l'ényne **85** par l'équipe d'A. M. Echavarren en 2006 montre que l'intermédiaire carbène d'or anti-cyclopropyl **86** va réagir avec le deuxième alcène pour former ce produit tétracyclique **87** (Schéma 36a).⁵⁹

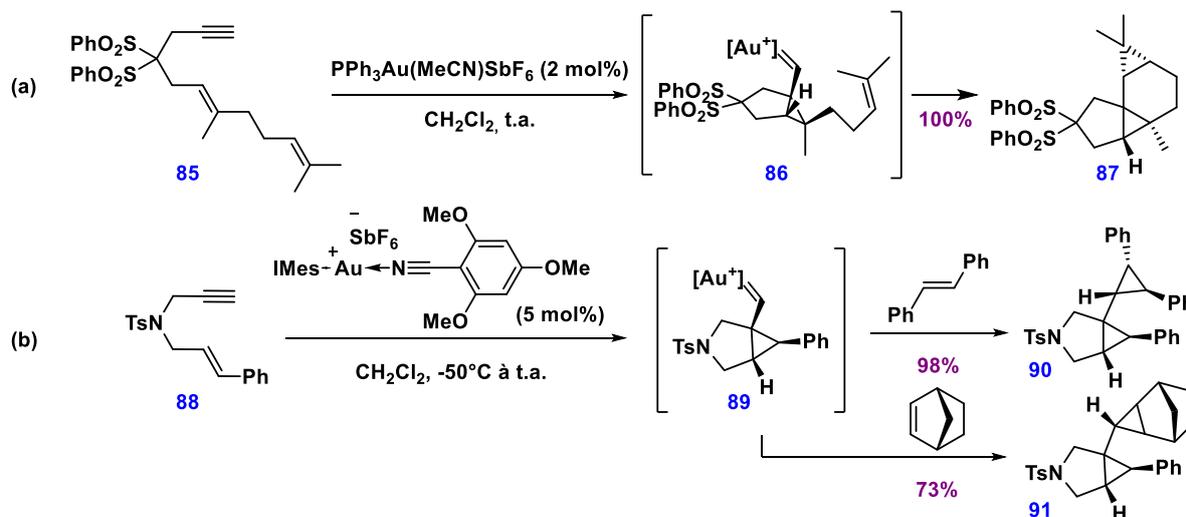


Schéma 36: Réaction domino de cycloisomérisation et de cyclopropanation catalysée à l'or

⁵⁷ Barabé, F.; Levesque, P.; Korobkov, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580–5583.

⁵⁸ Revue expliquant la taxonomie des transformations « one-pot », domino, orthogonal et tandem : Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *24*, 2365–2379.

⁵⁹ Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452–5455.

Ces intermédiaires carbène-or peuvent également être piégés par des alcènes en version intermoléculaire. En 2011, l'intermédiaire de cycloisomérisation **89** d'ényne azotées **88** a été piégé par des dérivés du styrène et du norbornène pour conduire aux produits **90** et **91** (Schéma 36b).⁶⁰

Comme on l'a vu précédemment, le composé Ph₂SO permet également le piégeage des carbènes d'or pour conduire à des aldéhydes. Cette stratégie a été utilisée par l'équipe de F. D. Toste en 2007 sur une ényne possédant une fonction malonate **92** et a conduit au produit bicyclique **95** avec un rendement de 91% (Schéma 37).⁵³

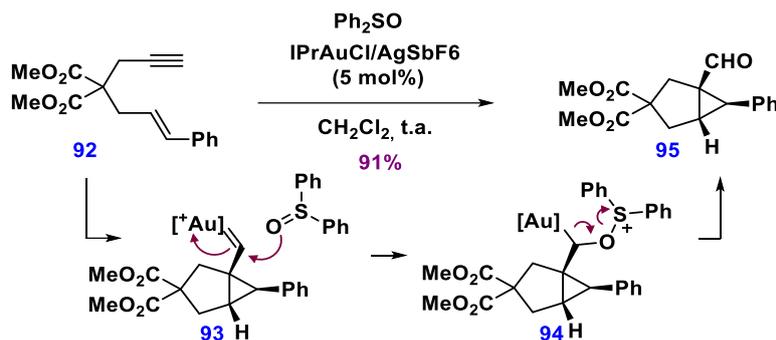


Schéma 37: Utilisation de Ph₂SO pour piéger un carbène or

D'autres nucléophiles peuvent venir réagir inter- ou intra-moléculairement sur des dérivés de cycloisomérisation : des dérivés aryles,⁶¹ des alcools,⁶² des acides carboxyliques,⁶³ des anilines possédant des groupements fortement électroattracteurs⁶⁴ ou des dérivés dicarbonylés-1,3 comme le dibenzoylméthane.⁶⁵ Par exemple, le triméthoxybenzène peut être additionné sur l'ényne-1,6 **96** avec un rendement de 68% (Schéma 38a).⁶¹ Des résultats similaires peuvent être obtenus intramoléculairement lorsque l'ényne-1,6 possède une fonction alcool **98** (Schéma 38b)⁶² Si le nucléophile n'est plus un alcool mais un acide carboxylique, des résultats similaires sont obtenus avec l'ényne-1,6 **98** dont la fonction alcool a été oxydée en acide carboxylique. En revanche, si l'alcène possède le méthyle sur le carbone 1 au lieu du carbone 2 **101**, un autre produit bicyclique **103** est

⁶⁰ Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Hog, D. T.; Martin, N. J. A.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 141–149.

⁶¹ (a) Leseurre, L.; Chao, C.-M.; Seki, T.; Genin, E.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1911–1918. (b) Toullec, P. Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7427–7430.

⁶² Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693. Corrigé: *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5096–5096.

⁶³ Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030–5033.

⁶⁴ Leseurre, L.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4049–4052.

⁶⁵ Raducan, M.; Rodríguez-Esrich, C.; Cambeiro, X. C.; Escudero-Adán, E.; Pericàs, M. À.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4893–4895.

obtenu (**Schéma 38c**). Pour cette transformation, l'intermédiaire chaise **102** proposé est différent de l'intermédiaire décrit dans le cas de l'addition d'alcool **99**.

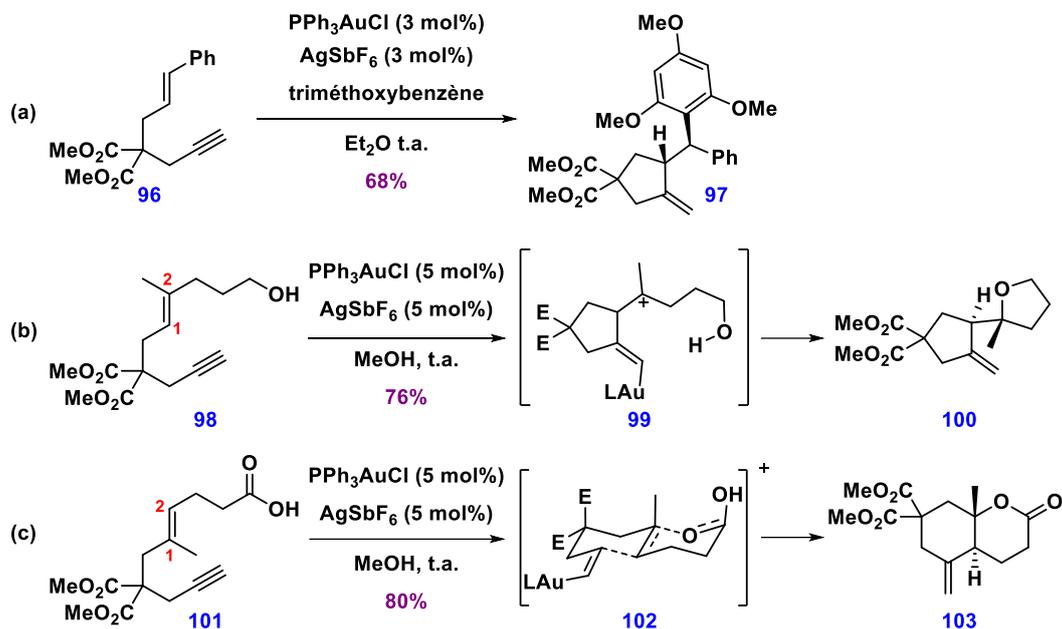


Schéma 38: Réaction domino de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile aromatique ou oxygéné

La génération d'un intermédiaire carbène-or peut être réalisée d'une autre façon que par une réaction de cycloisomérisation. Par exemple, l'équipe de L. Zhang a utilisé une quinoléine *N*-oxyde **105** avec l'ényne-1,5 **104** pour générer un carbène or **108** avec une fonction cétone en alpha.⁶⁶ Ce carbène d'or peut ensuite réagir intramoléculairement avec l'alcène pour former le tricyclic **109** avec un très bon rendement (**Schéma 39**).

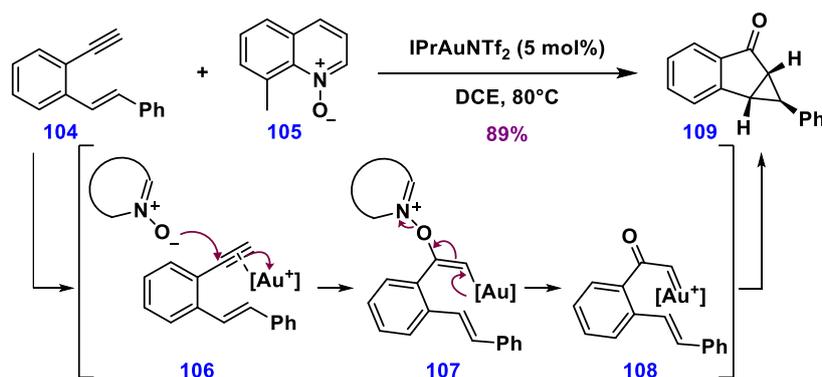


Schéma 39: Cycloisomérisation d'une ényne-1,5 en présence de dérivés *N*-oxyde

⁶⁶ (a) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236–3239. (b) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550–8551. (c) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258–3259. (d) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070–14072. (e) He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482–8485. (f) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11152–11154. (g) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; N. Martin *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379–381. Mukherjee, A.; Dateer, R. B.; Chaudhuri, R.; Bhunia, S.; Karad, S. N.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372–15375.

Cette partie illustre à travers quelques exemples la réactivité des complexes d'or notamment vis-à-vis des substrats de type énynes. Lors de ces transformations, un intermédiaire carbène-or est en général formé et peut conduire à un produit de cycloisomérisation ou en présence d'un autre nucléophile à un composé issu d'une réaction domino. Ces réactions s'accompagnent souvent de la formation d'un ou plusieurs centres stéréogènes. C'est pourquoi le développement de ces réactions en version énantiosélective a donc ont été plus récemment envisagée.

3) Réactions énantiosélectives catalysées par des complexes d'or

Les complexes d'Au(I) possèdent une géométrie linéaire, l'induction de chiralité est donc un réel challenge puisque l'information chirale se trouve à 180° du site de coordination. Il existe néanmoins des exemples présentant d'excellentes énantiosélectivités mais généralement il y a un travail de design de ligand pour rapprocher l'information chirale du site de coordination.⁶⁷ Pour améliorer ce transfert, l'utilisation de complexes bimétalliques possédant une chiralité atropoisomérique du ligand a conduit fréquemment à de très bons résultats. L'augmentation de la taille du ligand permet souvent d'induire une meilleure induction de chiralité. Enfin, la géométrie plan carré des complexes d'Au(III) en fait des complexes particulièrement intéressants pour le développement de transformations énantiosélectives puisque l'information chirale est à 90° du site de coordination (**Schéma 40**).

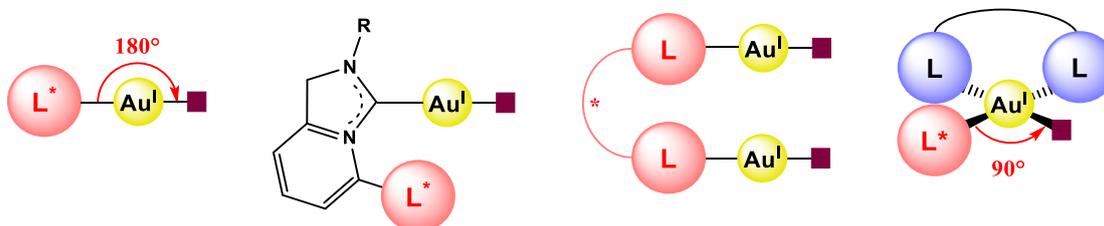


Schéma 40: Design et géométrie des catalyseurs chiraux d'Au(I) et d'Au(III)

Nous avons également vu précédemment que la majorité des complexes d'or stables sont sous la forme LAuCl et une étape de métathèse d'anion est nécessaire pour générer un cation d'or actif. L'induction asymétrique peut également être générée à partir d'un contre-ion chiral.⁶⁸ Ainsi, les stratégies d'induction de chiralité en présence de complexes d'or peuvent être schématisées selon deux concepts : par induction dans la sphère interne avec un ligand chiral (**Schéma 41a**) et par induction dans la sphère externe avec un contre ion chiral (**Schéma 41b**).

⁶⁷ (a) López, F.; Mascareñas, J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2250–2264. (b) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589.

⁶⁸ (a) Inamdar, S. M.; Konala, A.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15124–15135. (b) Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652. (c) Barbazanges, M.; Caytan, E.; Lesage, D.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Ollivier, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8553–8558.

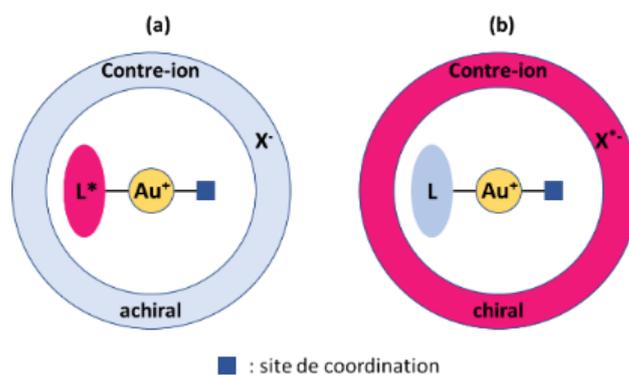


Schéma 41: Stratégies de catalyse énantiosélective par ligand chiral (a) et par contre-ion chiral (b)

a. Catalyse énantiosélective avec des complexes $L^*Au(I)X$

La première cycloisomérisation énantiosélective d'ényne-1,6 **110** en présence de complexes d'or chiraux a été décrite par l'équipe de S. Y. Chung en 2006 permettant d'obtenir un diène cyclique chiral **111**.⁶⁹ L'utilisation de différents complexes $LAu(I)Cl$ en combinaison avec de l'AgOTf dans le dichlorométhane permet de réaliser cette transformation avec des excellents rendements de 74% et 97%. L'utilisation de complexes atropoisomériques chiraux d' $Au(I)$ comme le (*R*)-BINAP- $(AuCl)_2$ **112** ou le (*R*)-MOP- $(AuCl)_2$ **113**, dans les mêmes conditions, conduit seulement à une légère induction de chiralité de 22% (Schéma 42).

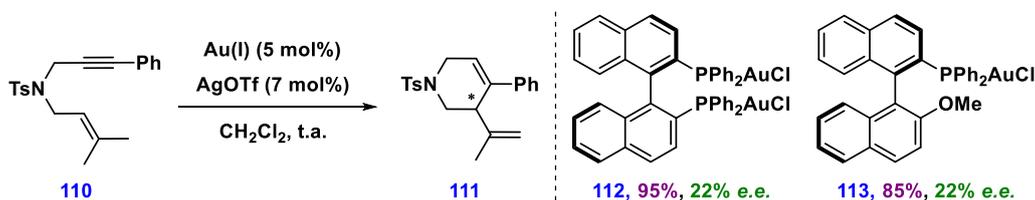


Schéma 42: Première cycloisomérisation d'énynes 1,6 énantiosélective par l'équipe de Chung

Notre équipe a ensuite développé en 2009, un système catalytique permettant d'obtenir des dérivés bicycliques de type bicyclo[4.1.0]heptènes **115** avec d'excellents excès énantiomériques.⁷⁰ L'utilisation du complexe bimétallique (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP- $(AuCl)_2$ **116** en présence d'AgOTf a permis d'obtenir divers exemples avec des excès énantiomériques de 90% à 98% (Schéma 43a). D'autres équipes ont, depuis, développé d'autres ligands chiraux pour cette transformation. L'équipe de Fürstner a, par exemple, développé un complexe phosphoramidite chiral à base TADDOL **119**.⁷¹ Le produit bicyclique **118** a été obtenu avec un rendement de 72% et 83% d'excès énantiomérique (Schéma 43b). La

⁶⁹ Lee, S. I.; Kim, S. I.; Chung, S. Y. *Synlett*, **2006**, 14, 2256–2260, corrigé: *Synlett*, **2009**, 8, 1355.

⁷⁰ (a) C.M. Chao, D. Beltrami, P.Y. Toullec, V. Michelet *Chem. Commun.*, **2009**, 45, 6988–6990. (b) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1021–1029.

⁷¹ Teller, H.; Corbet, M.; Mantilli, L.; Gopakumar, G.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15331–15342.

substitution des groupements hydroxyles de l'acide tartrique, précurseur du ligand TADDOL, associée à l'utilisation de l'amine chirale bis[1-phényléthyl]amine, permettent de former une cavité conique autour de l'atome d'or rapprochant ainsi l'information chirale du site de coordination et induisant une bonne énantiosélectivité.

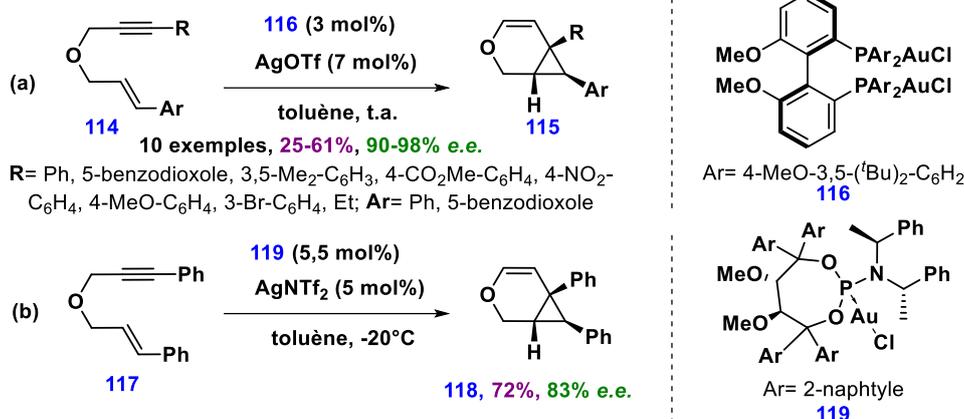


Schéma 43: Exemples de cycloisomérisations énantiosélectives d'énynes-1,6 en bicyclo[4.1.0]heptane

D'autres groupes se sont intéressés à ces transformations en synthétisant des nouveaux complexes d'or chiraux possédant soit des ligands phosphorés hélicènes **122** ou des ligands NHC-cyclodextrines **125** (Schéma 44a-b).⁷² Leur utilisation sur des énynes-1,6 *N*-tosylées **120** et **123** a permis d'obtenir les produits bicycliques **121** et **124** avec des excès énantiomériques de 43% à 74%.

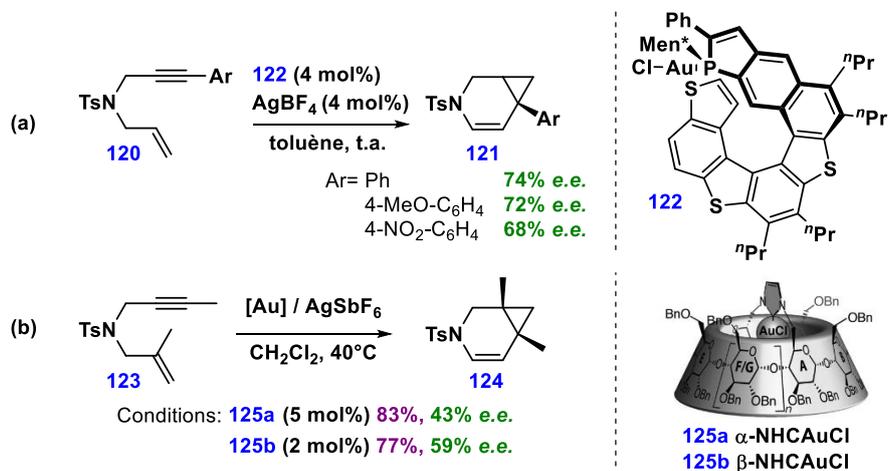


Schéma 44: Exemples de cycloisomérisations énantiosélectives d'énynes-1,6 *N*-tosylées

⁷² (a) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 861–865. (b) Aillard, P.; Voituriez, A.; Dova, D.; Caeteruccio, S.; Licandro, E.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12373–12376. (c) Guitet, M.; Zhang, P.; Marcelo, F.; Tugny, C.; Jiménez-Barbero, J.; Buriez, O.; Amatore, C.; Mouriès-Mansuy, V.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L.; Zhang, Y.; Roland, S.; Ménand, M.; Sollogoub, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7213–7218.

Une autre réaction de cycloisomérisation énantiosélective, d'ényne-1,5 **126** avec une expansion de cycle, a été proposée par l'équipe de M. Gagné en 2014 pour former des bicyclo[4,2,1]octanes **130**.⁷³ L'utilisation du ligand (R,R) -*i*PrDuPhos et d'AgNTf₂ permet de réaliser cette réaction basée sur une cyclisation de type 6-*endo*-dig après l'activation de l'alcyne par le cation d'or. Le carbocation **127** généré se réarrange par expansion de cycle vers un carbocation plus stabilisé **128**. Ensuite une migration des électrons permet de générer un carbène d'or **129** qui après migration-1,2 d'hydrure génère le bicyclo avec de bons rendements et des excès énantiomériques de 34% à 70% (**Schéma 45**).

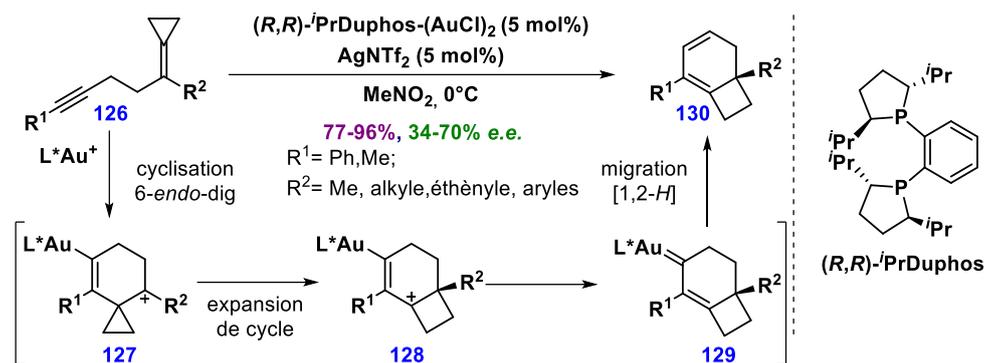


Schéma 45: Formation énantiosélective de bicyclo[4,2,1]octanes

Comme vu dans la partie précédente, les énynes sont des substrats pouvant subir une réaction domino de cycloisomérisation puis d'addition du nucléophile sur un des intermédiaires carbénoïdes d'or. Dans ces transformations, l'addition d'un alcool ou d'une molécule d'eau a été particulièrement étudiée. Les premiers résultats en version énantiosélective ont été proposés par l'équipe d'A. M. Echavarren en 2005 qui a étudié des complexes chiraux d'or et de platine.⁷⁴ L'utilisation du ligand atropoisomérique (R) -*p*Tol-BINAP a permis d'induire une énantiosélectivité modeste sur les quelques exemples décrits. L'ényne-1,6 (disulfonyl)dibenzène **131** a permis d'obtenir le produit **132** avec un excès énantiomérique de 94% lorsque le motif alcène est de type prényle. En revanche lorsque le motif alcène est de type cinnamyle **133**, les excès énantiomériques sont inférieurs à 49%. L'addition de méthanol sur un dérivé ényne-1,6 de type malonate de diméthyle possédant un motif alcène de type méthallyle **135** conduit à un excès énantiomérique de 30% (**Schéma 46**).

⁷³ Zheng, H.; Felix, R. J.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272–2275.

⁷⁴ Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293–1300.

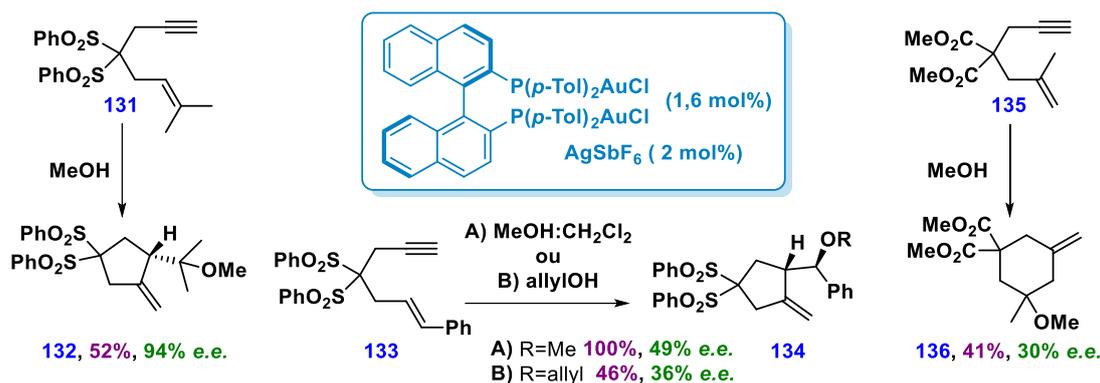


Schéma 46: Réaction domino de cycloisomérisation/alcoxylation

En 2009, notre équipe a poursuivi l'étude de ce type de transformation avec d'autres ligands comme le (*R,S*)-Josiphos **L**₃ et (*R,S*)-PPF-P^tBu₂ **L**₄, qui ont montré une excellente réactivité mais une induction de chiralité modeste. Ensuite plusieurs ligands atropoisomères comme le (*R*)-pTol-BINAP **L**₅, le (*R*)-BINAPO **L**₆, le (*S*)-MeO-MOP **L**₇, le (*R*)-DTBM-SEGPHOS **L**₈ et différents analogues du (*R*)-MeO-BIPHEP **L**₉ ont été testés.⁷⁵ Notre équipe a démontré l'efficacité du ligand (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP **L**_{9c} comme un excellent ligand pour l'induction de chiralité sur ces transformations domino de cycloisomérisation/hydroxylation avec un rendement de 98% et 72% d'excès énantiomérique. On peut également constater que des résultats similaires sont obtenus avec un ligand analogue **L**₈ (Schéma 47).

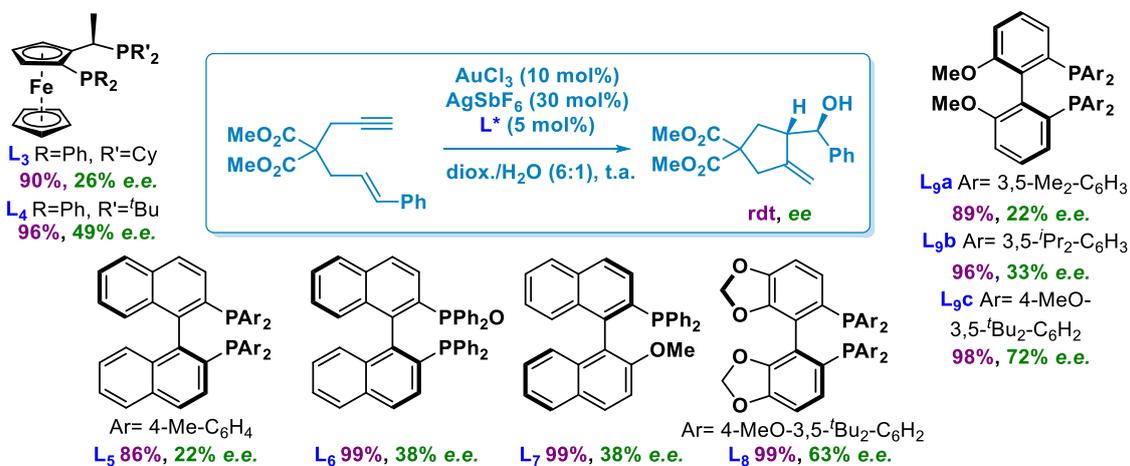


Schéma 47: Criblage de catalyseurs chiraux d'or pour des réactions domino de cycloisomérisation/alcoxylation

L'utilisation du complexe (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂, a ensuite été étendue à d'autres ényne et à des alcools (Schéma 48). Une moyenne à bonne induction de chiralité a été observée selon le type d'ényne et la substitution sur l'alcène. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des ényne possédant un carbone quaternaire de type malonate **141** et **147** ou *gem*-SO₂Ph jusqu'à 78% d'excès énantiomérique. Les ényne oxygénées et azotées ont donné des énantiosélectivités inférieures à 37%.

⁷⁵ Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 538–545.

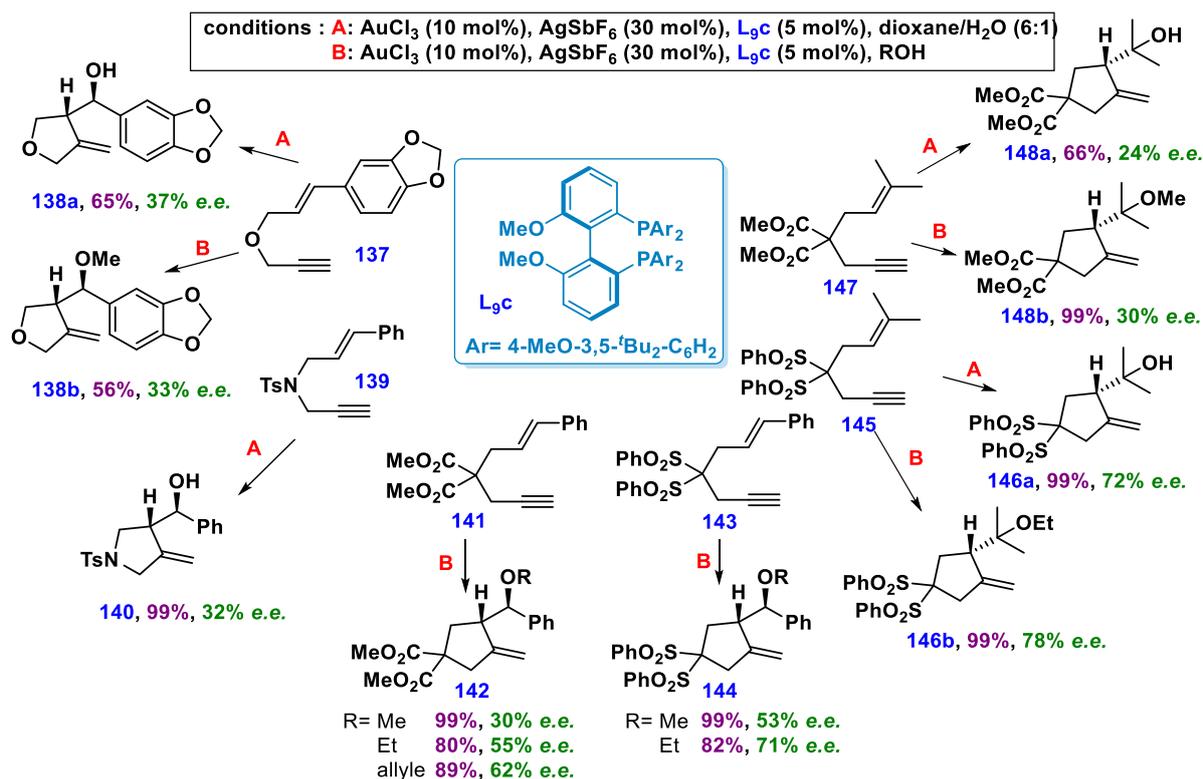


Schéma 48: Cycloisomérisation/alcoxylation en présence du complexe (R)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂

En 2012, l'équipe de M. Bandini a décrit une réaction domino de cycloisomérisation/alcoxylation énantiosélective.⁷⁶ L'utilisation d'un complexe (R)-xylyl-BINAP-(AuCl)₂ **151** en présence d'AgBF₄ a permis la synthèse de molécules polycycliques à base indolique **150** avec de bons excès énantiomériques jusqu'à 87% (Schéma 49a). L'utilisation du complexe **154** en présence d'AgOTf, sur les ényne-1,7 **152** a également permis la synthèse d'autres molécules polycycliques **153** avec un cycle à 7 chaînons avec de bons rendements et une induction de chiralité de plus de 82% (Schéma 49b).

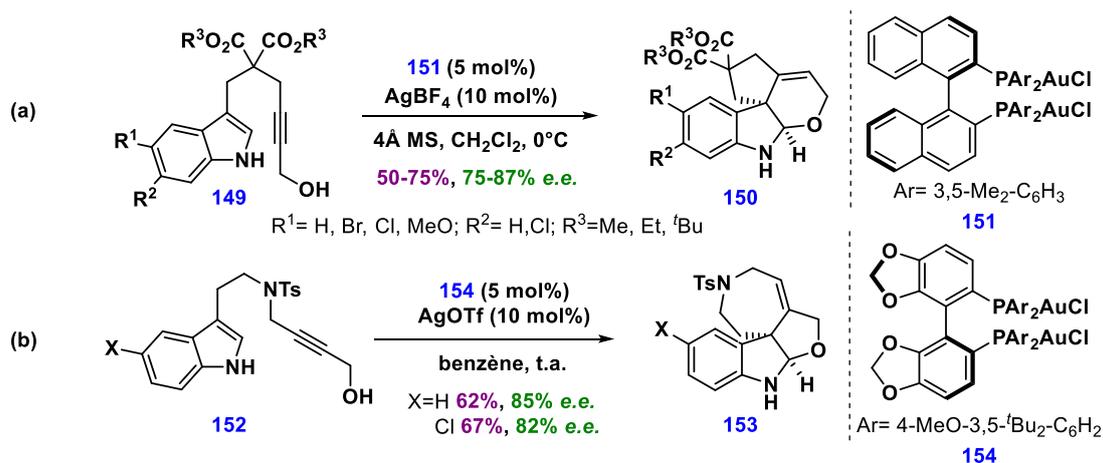


Schéma 49: Synthèses énantiosélectives de molécules polycycliques à base indolique

⁷⁶ Cera, G.; Chiarucci, M.; Mazzanti, A.; Mancinelli, M.; Bandini, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1350–1353.

Notre équipe a également montré en 2011 que des dérivés aromatiques riches en électrons peuvent être d'excellents nucléophiles pour ces réactions domino catalysées par des complexes d'or.⁷⁷ Le (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ **116** s'est avéré être le meilleur complexe. En effet, sa combinaison avec AgOTf conduit à d'excellents rendements et excès énantiomériques avec les ényne de types malonate et *gem*-SO₂Ph, 86-99% (72-98% *e.e.*). Les ényne oxygénés ont montré une induction de chiralité plus modeste de 36% à 61% (**Schéma 50**).

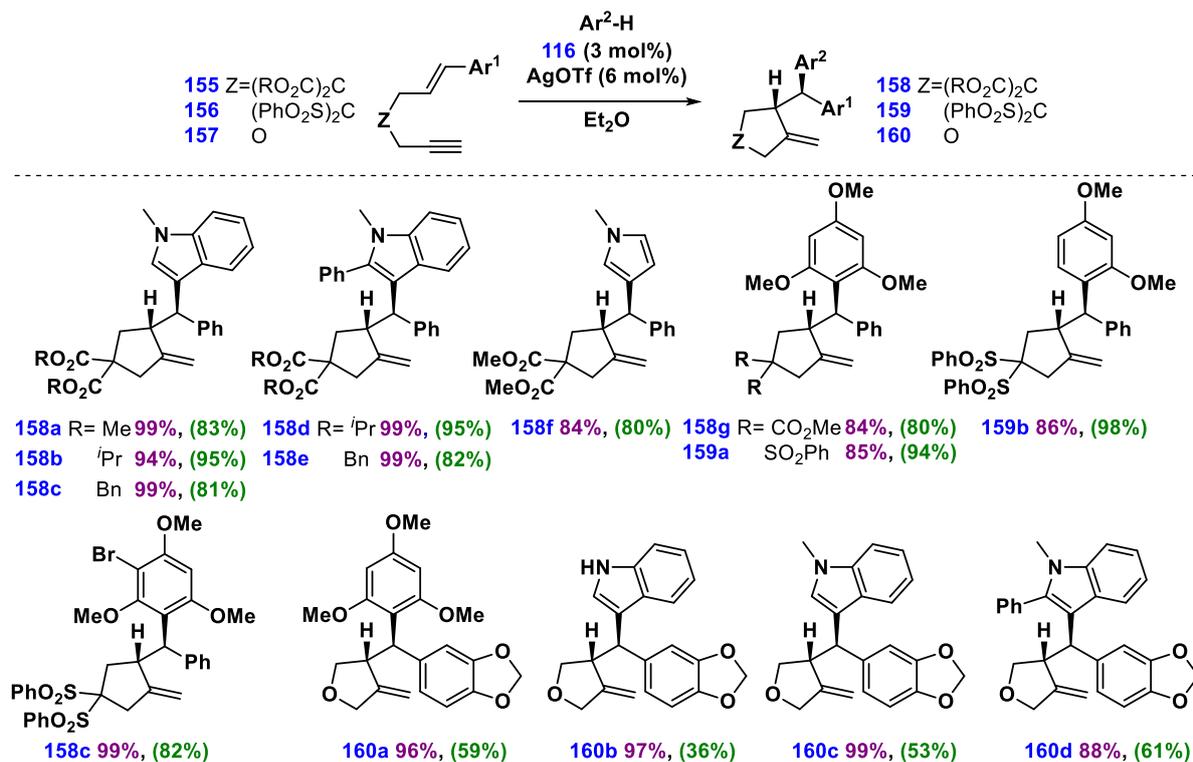


Schéma 50: Addition de nucléophiles carbonés aromatiques riches en électrons

Des résultats similaires sont obtenus en version intramoléculaire avec une substitution de l'alcyne par un groupement aromatique. Cette réaction permet d'obtenir des composés tricycliques chiraux **162** avec des rendements de 44% à 99% et des excès énantiomériques de plus de 92% (**Schéma 51a**).

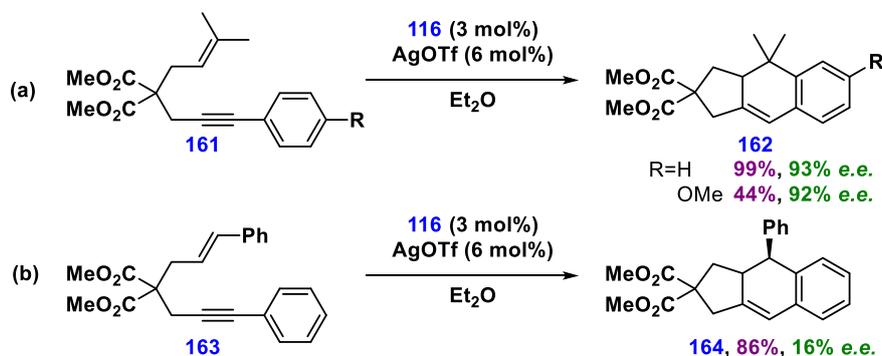


Schéma 51: Réaction de cycloisomérisation/addition intramoléculaire d'un nucléophile aromatique

⁷⁷ Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319–1323.

La modification du motif alcène de prényle à cinnamyle conduit à une diminution significative de l'excès énantiomérique (16%) du produit tricyclique **164** (Schéma 51b).

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, l'utilisation de pyridine/quinoline *N*-oxydes a permis de nouvelles réactivités domino. Cette stratégie permet de former un intermédiaire carbène stable et hautement réactif. L'équipe de J. Zhang en 2014, a synthétisé des bicyclo[3,1,0]hexanes chiraux **170** avec des excès énantiomériques atteignant 96% selon cette stratégie (Schéma 52).⁷⁸

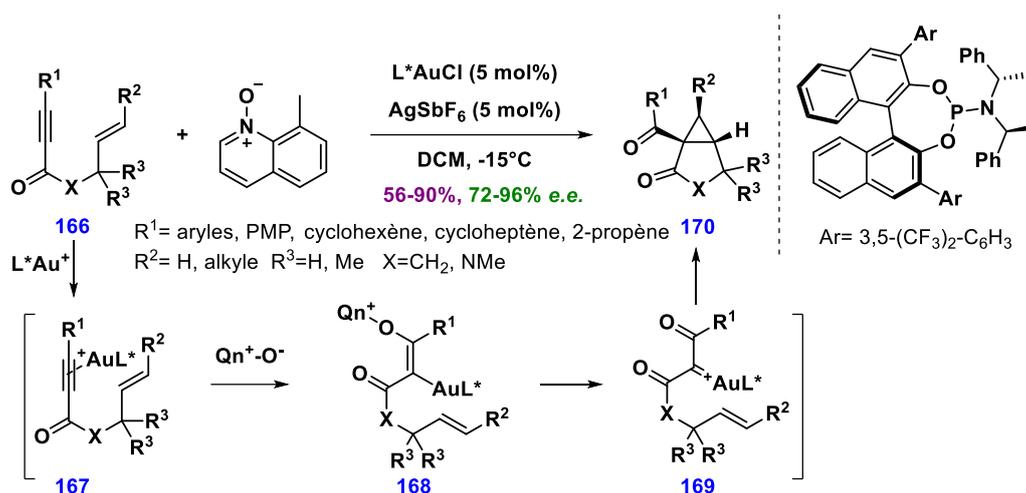


Schéma 52: Formation énantiosélective de bicyclo[3,1,0]hexanes

Dans la plupart des exemples présentés précédemment, des ligands possédant une chiralité atropoisomérique ont été utilisés. Ces complexes sont généralement bimétalliques. Des complexes monométalliques chiraux, possédant un ligand atropoisomère ou possédant une cavité chirale, ont été synthétisés ces dernières années.⁷⁹ On retrouve par exemple, le complexe triazole **171** développé par l'équipe de J. L. Mascareñas⁸⁰ et les carbènes acycliques **172** du groupe de L. M. Slaughter^{35d} en 2012, la phosphine de type WangPhos **173** d'équipe de L. Zhang⁸¹ en 2017, les phosphines de type JohnPhos

⁷⁸ Qian, D.; Hu, H.; Liu, F.; Tang, B.; Ye, W.; Wang, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751–13755.

⁷⁹ Revues sur le développement de nouveaux complexes chiraux d'or pour l'activation d'alcyne : (a) Zuccarello, G.; Escofet, I.; Caniparoli, U.; Echavarren, A. M. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 1283–1296. (b) Jiang, J.; Wong, M. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 364–377.

⁸⁰ (a) Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322–14325. (b) Varela, I.; Faustino, H.; Díez, E.; Iglesias-Sigüenza, J.; Grande-Carmona, F.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Mascareñas, J. L.; López, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2397–2402.

⁸¹ Wang, Z.; Nicolini, C.; Hervieu, C.; Wong, Y.-F.; Zaroni, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16064–16067.

174 de l'équipe d'A. M. Echavarren⁸² en 2019 ou les carbènes-cyclodextrines **175** de l'équipe de M. Sollogoub/L. Fensterbank/V. Mouriès-Mansuy⁸³ depuis 2017 (**Schéma 53**).

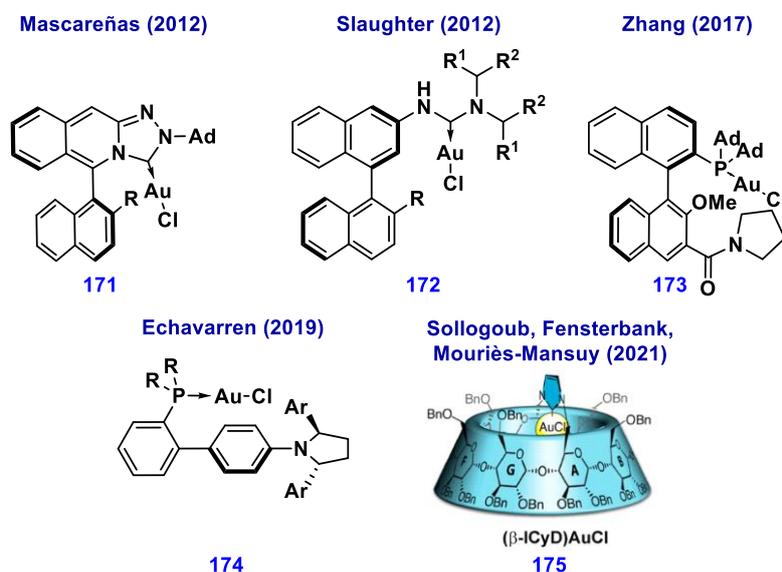


Schéma 53: Exemples de complexes monométalliques chiraux d'Au(I) possédant un ligand atropoisomère

Le complexe de J. L. Mascareñas **171'** a été utilisé pour des réactions de cycloaddition [4+2] entre un allène **176** et un diène avec d'excellents rendements et excès énantiomériques, jusqu'à 96% (**Schéma 54a**).⁸⁰ En 2012, l'équipe de L. Slaughter a décrit la première réaction énantiosélective de réaction domino de cycloisomérisation/acétalysation de dérivés aldéhyde-yne, *ortho*-alcynyl-arylealdéhydes **178**. Le complexe carbène acyclique chiral **172'** a permis d'obtenir des dérivés isochromènes **179** avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques, jusqu'à 99% (**Schéma 54b**).^{35d} La cycloisomérisation d'aldéhyde-yne est une stratégie efficace pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés et sera discuté plus longuement dans le chapitre 3. En 2017, les complexes de type WangPhos de L. Zhang ont, eux, été utilisés pour la cyclisation énantiosélective de dérivés de type 4-allène-1-ol **180** (**Schéma 54c**).⁸¹ Notamment le complexe **173** a conduit à une excellente sélectivité d'addition de la fonction alcool sur l'allène (jusqu'à plus de 99% d'excès énantiomérique). On peut également noter la très faible quantité de catalyseur utilisée pour cette réaction avec 100 ppm de complexe.

⁸² Zuccarello, G.; Mayans, J. G.; Escofet, I.; Scharnagel, D.; Kirillova, M. S.; Pérez-Jimeno, A. H.; Calleja, P.; Boothe, J. R.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11858–11863.

⁸³ (a) Zhang, P.; Tugny, C.; Meijide Suárez, J.; Guitet, M.; Derat, E.; Vanthuyne, N.; Zhang, Y.; Bistri, O.; Mouriès-Mansuy, V.; Ménand, M.; Roland, S.; Fensterbank, L.; Sollogoub, M. **2017**, *3*, 174–191. (b) Tugny, C.; del Rio, N.; Koohgard, M.; Vanthuyne, N.; Lesage, D.; Bijouard, K.; Zhang, P.; Meijide Suárez, J.; Roland, S.; Derat, E.; Bistri-Aslanoff, O.; Sollogoub, M.; Fensterbank, L.; Mouriès-Mansuy, V. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5964–5972.

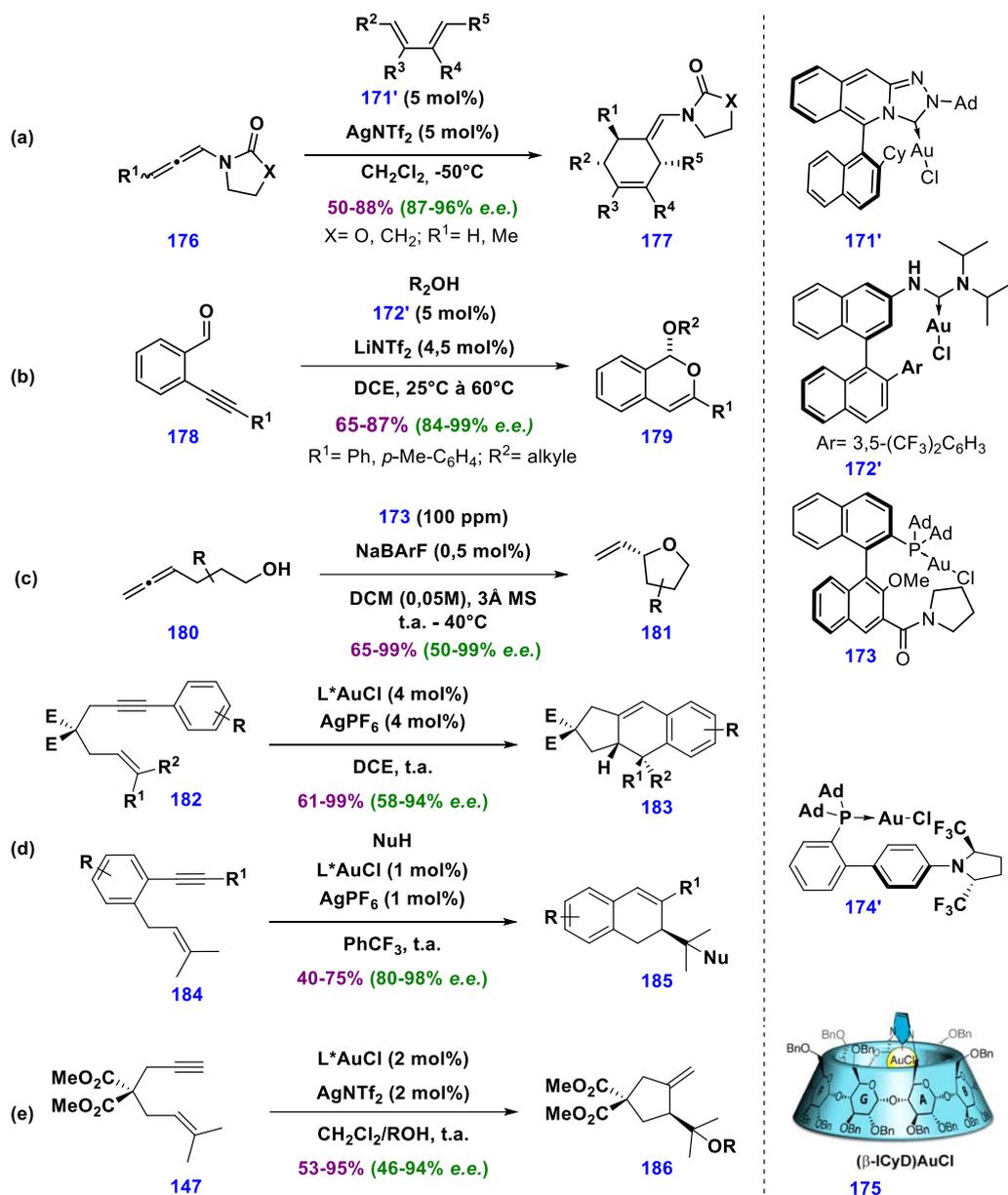


Schéma 54: Exemples de réactions impliquant des complexes d'or chiraux monométalliques

L'utilisation du complexe **174'** sur des réactions domino de cycloisomérisation/hydroarylation intramoléculaire ou de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile a conduit à de bonnes activités des complexes et de très bonnes inductions de chiralité (**Schéma 54d**).⁸² Les composés tricycliques **183** ont été obtenus avec des rendements de 61% à 99% avec des excès énantiomériques de 58% à 94%. Les dérivés dihydronaphthalènes **185** ont été synthétisés avec des rendements de 40% à 75% et des excès énantiomériques allant de 80% à 98%. Enfin, les complexes de type $(\beta\text{-ICyD})\text{AuCl}$ **175** en présence d'AgNTf₂ ont montré une grande efficacité vis-à-vis des réactions domino de cycloisomérisation/alcoxylation (**Schéma 54e**).⁸³ Les produits issus des ényne-1,6 de type malonate de diméthyle **147** ont été obtenus avec des rendements de 53% à 95% et des excès énantiomériques de 46% à 94%. On peut mentionner qu'avec ce type de réaction il a été montré que l'ordre d'addition

du sel d'argent joue un rôle important sur la sélectivité. Les meilleurs résultats ont été obtenus quand le complexe cationique a été préformé avant d'ajouter le substrat. De plus, la cavité du complexe va également avoir un effet sur la réactivité, notamment quand des alcools encombrés sont utilisés. L'utilisation d'isopropanol a conduit à un rendement de 53% et un excès énantiomérique de 46%.

b. Catalyse énantiosélective avec des complexes L*Au(III)X

Bien que les complexes d'Au(III) semblent être des complexes chiraux prometteurs, leur manque de stabilité a rendu pendant longtemps difficile leur synthèse. A notre connaissance, seulement cinq exemples de complexes chiraux stables ont été rapportés à ce jour par les groupes de C. Michon/F. Agbossou-Niedercorn⁸⁴ **187**, F. D. Toste⁸⁵ **188** et **189**, et M.-K. Wong⁸⁶ **190** et **191** (Schéma 55).

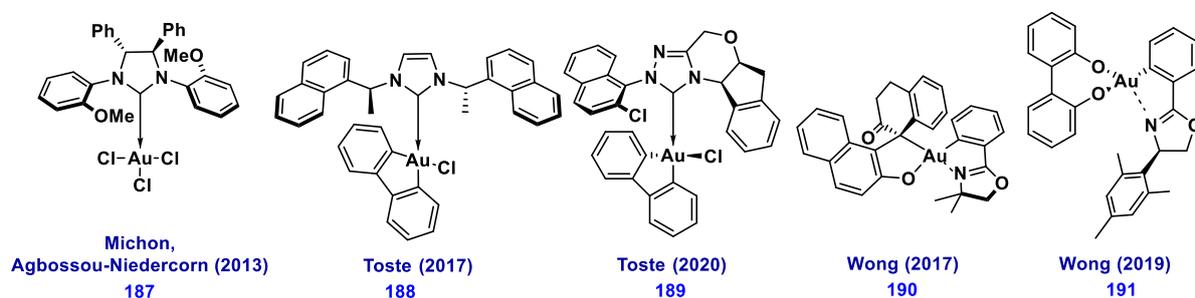


Schéma 55: Complexes chiraux d'Au(III)

Le premier exemple asymétrique en présence du complexe chiral d'Au(III) **187** a été décrit en 2013 par les groupes de C. Michon et F. Agbossou-Niedercorn. L'hydroamination intramoléculaire d'allène a conduit à de faibles inductions de chiralité (14% *e.e.*).⁸⁴ Il a ensuite fallu attendre 2017 pour que l'équipe de F. D. Toste décrive deux voies de synthèse : par addition oxydante du biphenylène sur un complexe d'Au(I) ou à partir d'un dimère d'Au(III) pour obtenir une série de complexes d'Au(III) (Schéma 56). La première stratégie de synthèse par addition oxydante est particulièrement efficace pour des ligands de type carbène mais reste très limitée pour des ligands phosphorés. A l'inverse, la stratégie basée sur le dimère biphenylAu(III), obtenu par transmétallation de THTAuCl₃ sur le complexe d'étain biphenylSn(ⁿBu)₂, permet d'obtenir une plus grande gamme de complexes puisque les ligands phosphorés et les ligands de type carbène libre vont pouvoir réagir avec le dimère.

⁸⁴ Michon, C.; Medina, F.; Abadie, M.-A.; Agbossou-Niedercorn, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 5589–5600.

⁸⁵ (a) Wu, C.-Y.; Horibe, T.; Jacobsen, C. B.; Toste, F. D. *Nature* **2015**, *517*, 449–454. (b) Bohan, P. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11016–11019. (c) Reid, J. P.; Hu, M.; Ito, S.; Huang, B.; Hong, C. M.; Xiang, H.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6450–6456.

⁸⁶ (a) Cui, J.-F.; Ko, H.-M.; Shing, K.-P.; Deng, J.-R.; Lai, N. C.-H.; Wong, M.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3074–3079. (b) Jiang, J.-J.; Cui, J.-F.; Yang, B.; Ning, Y.; Lai, N. C.-H.; Wong, M.-K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6289–6294.

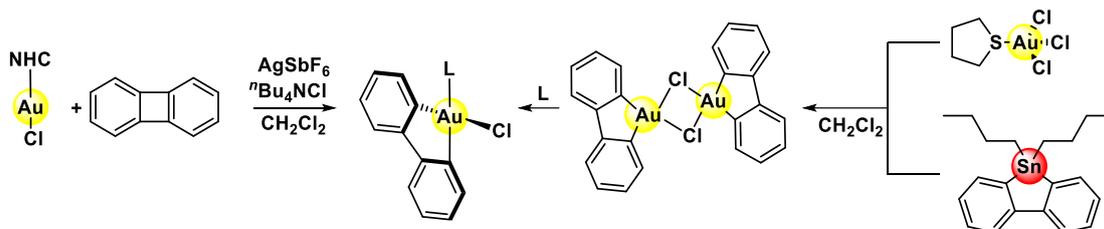


Schéma 56: Synthèses des complexes d'Au(III) du groupe de Toste

Le complexe **188** a été utilisé pour le dédoublement cinétique énantioconvergent d'énynes-1,5 **192**.^{85b} L'optimisation des conditions a permis d'obtenir des produits **193** jusqu'à 88% d'excès énantiomérique pour une conversion de 38% et une sélectivité de 48 (**Schéma 57**).

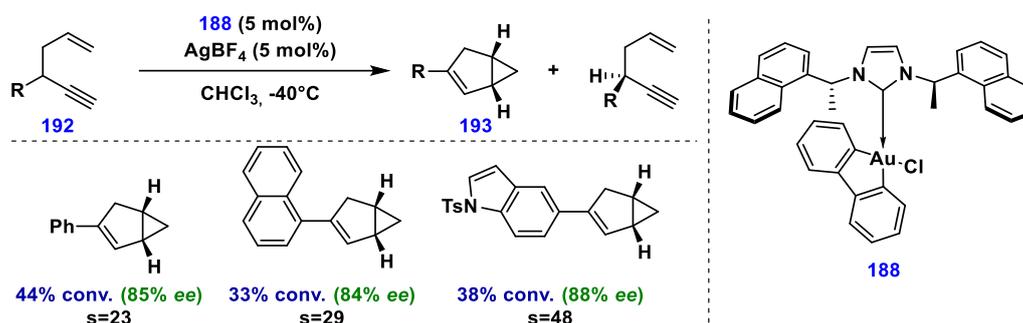


Schéma 57: Dédoublage cinétique énantioconvergent d'énynes 1,5

Un autre complexe chiral NHCAu(III) **189** a été utilisé pour une réaction de type Diels-Alder.^{85c} Les produits **196** ont été obtenus avec de bons rendements (>60%) et avec de très bons excès énantiomériques (>82%). Les ratios diastéréoisomériques sont également bons : 8,1:1 pour une substitution du diénophile par un méthyle et de 3,4:1 pour une substitution par un ester méthylique (**Schéma 58**).

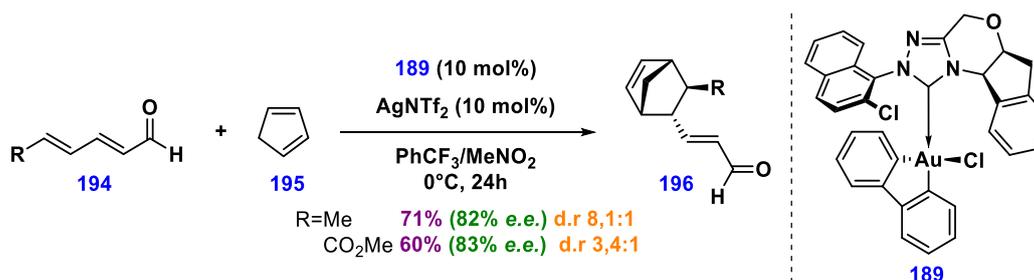


Schéma 58: Utilisation des complexes chiraux NHC(biphényl)Au(III)Cl pour une réaction de type Diels-Alder

Pour les complexes du groupe de M.-K. Wong en 2017, la structure des complexes **190** n'est pas intuitive puisque leur synthèse se fait à partir du BINOL **197** sur un dichlorure d'or(III) à base oxazoline **198**. Les auteurs expliquent qu'ils s'attendaient à une chélation-O,O' **199** et pas à une chélation-O,C **190**. La structure des complexes a notamment été vérifiée grâce à une analyse rayons X de différents complexes. Les conditions de réactions sont très simples (Cs₂CO₃ dans le méthanol) et ont permis d'obtenir 50 complexes d'or(III) stables et pouvant être purifiés sur gel de silice (**Schéma 59a**).

L'utilisation de biphérol **200** au lieu du BINOL conduit, dans les mêmes conditions, aux produits de chélation-O,O' **191** (Schéma 59b).

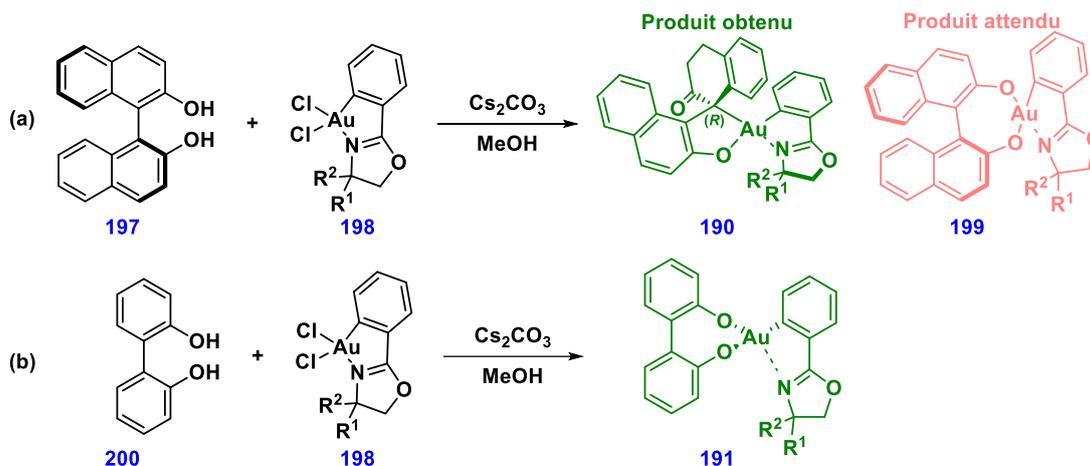


Schéma 59: Complexes d'Au(III) possédant une chélation C,O et O,O'

Dans l'article de 2017 avec les complexes dérivés du BINOL, un seul exemple de transformation a été réalisé. L'utilisation de (+)-CSA et du complexe chiral **190'** dans le méthanol permet la carboalcoxylation énantiosélective d'*ortho*-alcynyl arylaldéhyde **201** pour former les produits **202** avec un rendement de 52% et un excès énantiomérique de 41% (Schéma 60a).^{86a} Une modification des conditions a permis d'obtenir une meilleure induction de chiralité en utilisant un complexe à base de biphérol **191'** et en partant des acétals **203** au lieu d'un aldéhyde (Schéma 60b).^{86b} L'équipe de M.-K. Wong a obtenu 9 exemples des produits **204** avec des rendements de 38% à 80% et des excès énantiomériques jusqu'à 90%.

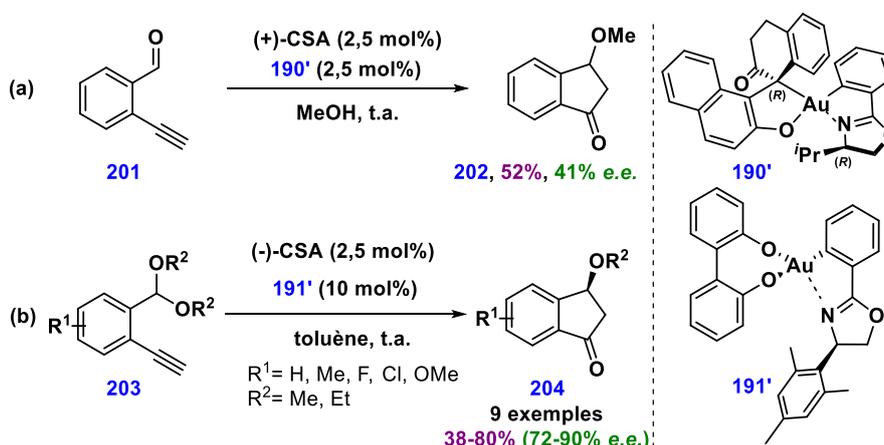
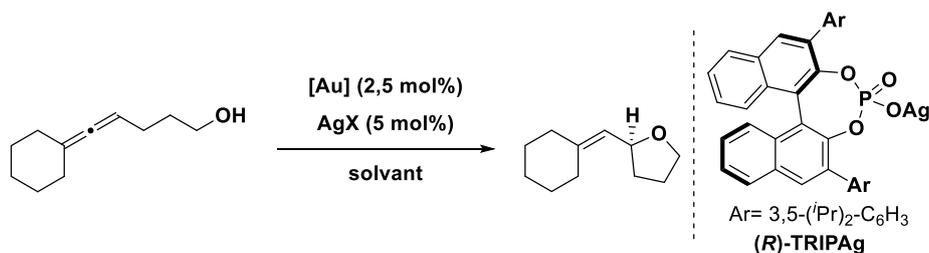


Schéma 60: Utilisation des complexes de M.-K. Wong en catalyse asymétrique à l'Au(III)

Nous avons vu que les complexes d'Au(III) sont très intéressants pour induire de l'énantiosélectivité mais pour l'instant peu d'exemples sont décrits à ce jour. Une autre alternative d'induction de chiralité peut être envisagée en utilisant un contre-ion chiral.

c. Catalyse énantiosélective avec des complexes LAu(I)X^*

Le développement de transformations énantiosélectives, uniquement par transfert de chiralité depuis un ligand complexé à un métal de transition, atteint parfois ces limites. Par exemple, l'équipe de F. D. Toste a montré que la cyclisation énantiosélective intramoléculaire d'un alcool sur un allène ne permet pas d'obtenir de bons excès énantiomériques en utilisant des complexes chiraux d'Au(I).⁸⁷ En effet l'utilisation de ligands chiraux classiques comme le BINAP ou SEGPHOS ne conduit qu'à des excès énantiomériques très faibles (**Tableau 2, entrées 1 à 3**). En revanche l'utilisation d'une combinaison d'un complexe achiral et d'un contre ion chiral (TRIP) a permis d'obtenir de bons excès énantiomériques. On peut mentionner que la synthèse d'AgTRIP peut être parfois difficile en fonction de la qualité du TRIP commercial. Le groupe de B. List a montré que dans certains batch commerciaux d'autres cations sont présents et a donc décrit une nouvelle synthèse de cet acide phosphorique chiral.⁸⁸ Le sel d'argent est alors obtenu par réaction entre l'acide phosphorique et Ag_2CO_3 dans le dichlorométhane de manière quasi quantitative.⁸⁹ L'utilisation de ce sel d'argent en présence de PPh_3AuCl a permis d'induire une énantiosélectivité modeste de 48% (**Tableau 2, entrée 4**).



Entrée	[Au]	AgX	Solvant	Rdt (%) ^a (e.e.) ^b
1	(R)- BINAP-(AuCl) ₂	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	52 (6)
2	(R)-(3,5-xylyl) ₂ -BINAP-(AuCl) ₂	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	68 (0)
3	(R)- SEGPHOS-(AuCl) ₂	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	79 (2)
4	PPh ₃ AuCl	(R)-TRIPAg	CH ₂ Cl ₂	89 (48)
5	dppm-(AuCl) ₂	(R)-TRIPAg	CH ₂ Cl ₂	76 (65)
6	dppm-(AuCl) ₂	(R)-TRIPAg	MeNO ₂	60 (18)
7	dppm-(AuCl) ₂	(R)-TRIPAg	acétone	71 (37)
8	dppm-(AuCl) ₂	(R)-TRIPAg	THF	83 (76)
9	dppm-(AuCl) ₂	(R)-TRIPAg	C ₆ H ₆	90 (97)

^a Rendement isolé ^b Déterminé par HPLC

Tableau 2: Cyclisation énantiosélective intramoléculaire d'un alcool sur un allène

En revanche, l'utilisation du complexe bimétallique, dppm-(AuCl)_2 , a permis d'améliorer l'excès énantiomérique à 65% (**Tableau 2, entrée 5**). Une optimisation du solvant a permis d'améliorer la

⁸⁷ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *307*, 496–499.

⁸⁸ Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189–2192.

⁸⁹ Force, G.; Ki, Y. L. T.; Isaac, K.; Retailleau, P.; Marinetti, A.; Betzer, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3356–3366.

réactivité pour obtenir 90% de rendement et 97% d'excès énantiomérique dans le benzène (**Tableau 2, entrées 5-9**). Cet exemple illustre la possibilité d'induire de la chiralité depuis la sphère externe du métal par l'utilisation d'un contre-ion chiral.

Dans ce contexte, on peut se demander si la combinaison d'un complexe chiral et d'un contre ion chiral permet d'améliorer l'induction de chiralité. Toujours dans le même article, l'équipe de F. D. Toste montre que ces systèmes catalytiques peuvent conduire à des énantiosélectivités similaires et permettre une meilleure induction (« match ») ou au contraire une induction contraire engendrant une réduction de l'excès énantiomérique (« mismatch »). La cyclisation de l'acide carboxylique allénique **205** ne permet pas d'obtenir une bonne induction de chiralité en utilisant le système (*R*)-BINAP-(AuCl)₂/AgOPNB. Dans ces conditions seulement 38% d'excès énantiomérique a été obtenu pour former majoritairement l'énantiomère de configuration *R*. L'utilisation du système précédemment présenté (dppm-(AuCl)₂/(*R*)-AgTRIP n'a pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique. L'énantiomère de configuration *S* a été obtenu avec un excès de 12%. L'utilisation de (*R*)-BINAP-(AuCl)₂/(*R*)-AgTRIP n'a pas permis également d'améliorer l'induction de chiralité (3% de l'énantiomère de configuration *R*). En revanche, l'association du (*S*)-BINAP-(AuCl)₂/(*R*)-AgTRIP a conduit à un excellent excès énantiomérique de 82% pour l'énantiomère de configuration *S* (**Schéma 61a**). Une variante de cette transformation a également été réalisée par l'équipe de B. H. Lipshutz utilisant la formation *in situ* de nanomicelles en présence de TPGS-750-M comme surfactant.⁹⁰ La combinaison du complexe (***R***)-**116** et de (*R*)-TRIPAg permet d'obtenir une excellente induction de chiralité de 86%. L'utilisation de nanomicelles permet de recycler le système catalytique, après 6 réutilisations, aucune perte de l'activité ni de l'énantiosélectivité ne sont observées (**Schéma 61b**).

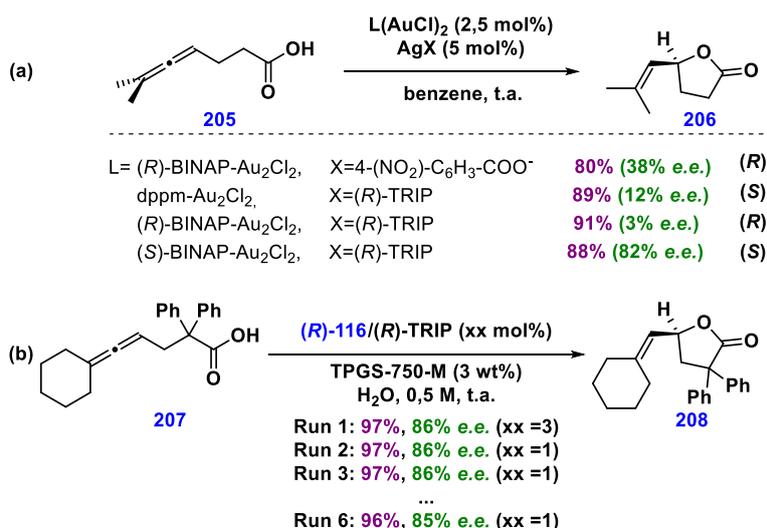


Schéma 61: Cyclisation énantiosélective d'un acide carboxylique allénique

⁹⁰ Handa, S.; Lippincott, D. J.; Aue, D. H.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658–10662.

A partir du complexe $(\text{xy})_2\text{-BIPHEP-(AuCl)}_2$ racémique **209** et de l'utilisation d'un sel d'acide phosphorique d'argent chiral **210**, l'équipe de K. Mikami a décrit la synthèse du complexe **209** énantiopure.⁹¹ Un diastéréocontrôle parfait a été obtenu avec l'utilisation de l'acide phosphorique chiral issu du BINOL avec une substitution en *ortho* par un groupement 2-naphtyl- C_6H_4 . L'utilisation d'HCl concentré permet de récupérer le complexe d'or énantiopurifié (>99% d'e.e.) et l'acide phosphorique chiral correspondant (**Schéma 62**).

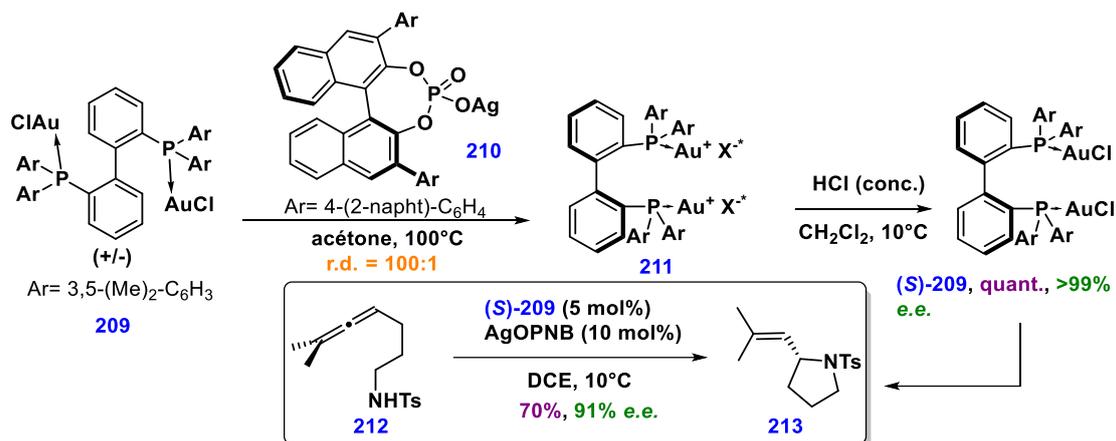


Schéma 62: Contrôle de la chiralité axiale sur des complexes BIPHEP-(AuCl)₂ en présence d'un anion chiral

Ce complexe a ensuite été engagé dans une réaction d'hydroamination de l'allène **212** avec du AgOPNB comme abstracteur d'halogène conduisant au produit cyclique **213** avec un bon rendement de 70% et un très bon excès énantiomérique de 91%.

Un autre exemple d'utilisation de contre-ion chiral pour des transformations catalysées par des complexes d'or est l'hydrogénation de quinoléine **214**. Le groupe de L.-Z. Gong a montré que l'utilisation de l'ester de Hantzsch **215** en présence de IMesAuMe **217** et l'acide phosphorique (*R*)-TRIP permet de synthétiser sélectivement la quinoléine réduite **216** avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique (**Schéma 63**).⁹²

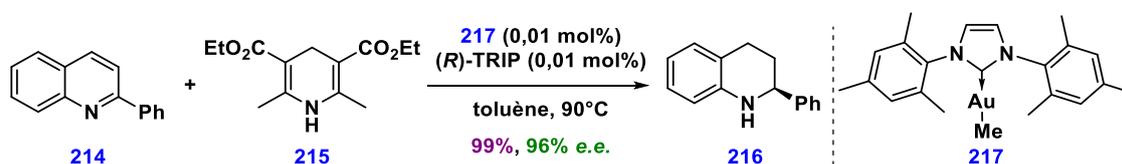


Schéma 63: Hydrogénation énantiosélective de quinoléine

⁹¹ (a) Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6073–6077. (b) Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131–3135. correction: Aikawa, K.; Kojima, M.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2882–2883.

⁹² Tu, X.-F.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11346–11349.

Enfin l'équipe de X. Guinchard a récemment proposé une nouvelle approche, à savoir une catalyse dirigée par un contre-ion captif.⁹³ Ils ont, notamment, réalisé la synthèse d'un complexe **220** où la phosphine est coordonnée à l'or et possède également une fonction acide phosphorique captive (**Schéma 64**). L'utilisation d'un sel d'argent basique, Ag_2CO_3 , a permis de réaliser l'abstraction d'halogène et la déprotonation de la fonction acide phosphorique pour conduire à l'espèce où le contre-ion du cation d'or est la fonction acide phosphorique déprotonée **221**. Les auteurs mettent également en avant que l'absence de couplage RMN ^{31}P - ^{31}P tendrait à affirmer que la liaison phosphate-Au est majoritairement ionique et non covalente.⁹⁴

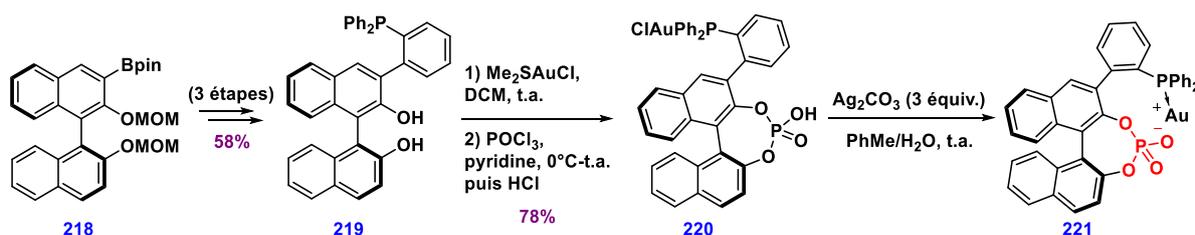


Schéma 64: Synthèse d'un complexe d'or(I) possédant un contre-ion chiral captif

Ces complexes ont été testés en catalyse énantiosélective de cyclisation/addition d'indole sur un substrat 2-alkynyl-ènone **222**. L'utilisation des complexes issus de l'utilisation des sels d'argent non basiques comme AgNTf_2 , AgSbF_6 sur les complexes possédant une fonction acide phosphorique ou phosphate de méthyle ne conduit pas une bonne énantiosélectivité (**Tableau 3, entrées 1 à 4**).

Entrée	[Au] (mol%)	Additif (mol%)	Rdt (%) ^a	e.e.(%) ^b
1	224 (0,2)	-	85	29
2	225 (0,2)	-	76	62
3	226 (0,2)	-	85	15
4	227 (0,2)	-	90	12
5	220 (5)	Ag_2CO_3 (2,5)	69	88
6	220 (0,2)	Ag_2CO_3 (0,1)	75	96
7	(<i>R</i>)- $\text{PPh}_3\text{AuTRIP}$ (10)	-	60	24

220 R=H, X=Cl
224 NTf₂
225 SbF₆
226 R=Me, X=NTf₂
227 SbF₆

^a Rendement isolé ^b Déterminé par HPLC

Tableau 3: Réaction de cyclisation/addition d'indole énantiosélective

⁹³ (a) Zhang, Z.; Smal, V.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Frison, G.; Marinetti, A.; Guinchard, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3797–3805. (b) Yu, Y.; Zhang, Z.; Voituriez, A.; Rabasso, N.; Frison, G.; Marinetti, A.; Guinchard, X. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10779–10782.

⁹⁴ Raducan, M.; Moreno, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 52–54.

En revanche, l'utilisation des complexes phosphine-or-phosphate permet d'induire une excellente énantiosélectivité (**Tableau 3, entrées 5 et 6**). L'utilisation du complexe (*R*)-PPh₃AuTRIP montre l'importance d'avoir le contre-ion lié au ligand puisqu'une faible induction de chiralité est observée dans ce cas (**Tableau 3, entrée 7**).

4) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence la puissance des complexes d'or à travers quelques exemples choisis. Leur capacité à activer, sélectivement, les systèmes π (comme les alcynes) pour rapidement former des molécules complexes en fait des catalyseurs particulièrement intéressants. Le large choix de systèmes catalytiques permet de contrôler un grand nombre de paramètres comme les propriétés électroniques et stériques et ainsi conduire à des cinétiques ou des contrôles de stéréosélectivités différents. Le choix du système catalytique est donc primordial dans le développement de réactions catalysées par des complexes d'or. De plus, le développement de versions énantiosélectives pour ces réactions est un réel challenge puisque pour l'Au(I), sa géométrie linéaire rend plus difficile l'induction de chiralité. En ce qui concerne les complexes d'Au(III), bien que leur géométrie plan carré les place comme d'excellents candidats pour induire une meilleure énantiosélectivité, leur faible stabilité rend leur utilisation difficile. Peu d'exemples sont actuellement décrits dans la littérature pour des transformations catalysées par des complexes d'Au(III) chiraux. Nous allons maintenant nous intéresser, dans une seconde partie, au développement énantiosélectif d'une réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence d'un carbonyle (réaction de cyclisation de « type Prins »). Ensuite, nous verrons le développement de réactions dominos de cycloisomérisation/acétalisation ou hydroarylation de dérivés aldéhyde-yne pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés.

Chapitre II : Réactivité d'énynes-1,6 en présence de dérivés carbonylés

1) Réactions de « type Prins » : bibliographie

En 1919, H. J. Prins et ses collaborateurs ont particulièrement étudié la réactivité d'alcènes (styrène **228**, pinène, camphène) en présence de formaldéhyde et d'acide sulfurique pour former différents dérivés de type dioxanes **230 (Schéma 65a)**.⁹⁵ En l'honneur de ces travaux, on appelle réaction de Prins les réactions de condensation d'alcènes et d'aldéhydes en présence d'un catalyseur acide. Sur ce principe, on appelle cyclisation de « type Prins » l'addition intramoléculaire d'un nucléophile π sur un ion oxocarbenium pour générer une liaison C-C. Généralement, ces réactions s'accompagnent d'un excellent stéréocontrôle. Ainsi, elles ont souvent été employées dans la synthèse de molécules naturelles.⁹⁶ En 2009, les groupes d'A. M. Echavarren et de G. Helmchen ont décrit des réactions de cyclisation de « type Prins » catalysées par des complexes d'or (**Schéma 65b**).⁹⁷

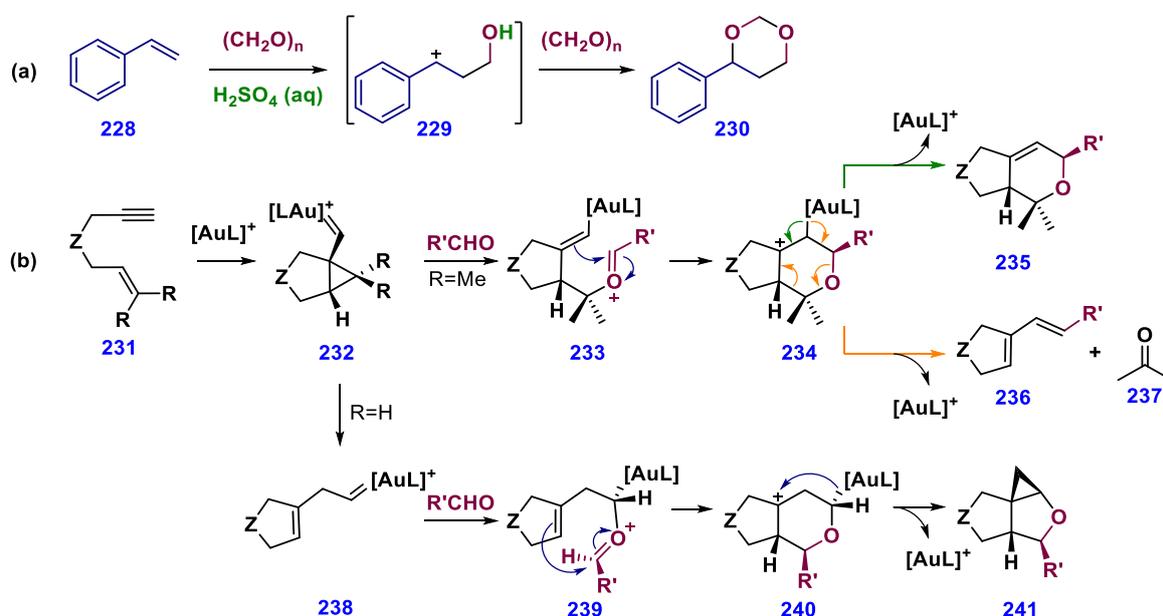


Schéma 65: Réaction de Prins et exemples de réactions de cyclisation de « type Prins »

Ces produits sont obtenus à la suite d'une réaction de cycloisomérisation d'énynes-1,6 **231** générant l'intermédiaire carbène-or **232**. Dans le cas où les substituants du cyclopropyle sont des méthyles, ce dernier est assez stable pour être attaqué par un des doublets du carbonyle pour générer l'intermédiaire vinyle d'or **233**. L'étape de passage des intermédiaires **233** à **234** correspond à la cyclisation de « type Prins » où la liaison π du vinyle d'or va réagir avec l'ion oxocarbenium de

⁹⁵ (a) Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, 16, 1510-1526. (b) Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, 16, 1072-1073.

⁹⁶ Han, X.; Peh, G.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1193-1208.

⁹⁷ (a) A. Escribano-Cuesta; V. López-Carrillo; D. Janssen; A. M. Echavarren *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5646-5650. (b) Schelwies, M.; Moser, R.; Dempwolff, A. L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10888-10900

l'intermédiaire **233** formant l'intermédiaire bicyclique **234**. Enfin, la régénération du cation d'or permet de générer le produit de cyclisation de « type Prins » **235**. Nous noterons qu'un sous-produit peut être obtenu par élimination d'acétone, formant un diène conjugué **236** qui correspond formellement à un produit de « type métathèse ». Dans le cas où le cyclopropyle n'est pas stabilisé (R=H), l'intermédiaire **232** va se réarranger en intermédiaire carbène-or terminal **238**. En présence d'un composé carbonyle ce dernier va être attaqué et générer l'ion oxocarbenium **239**. La cyclisation de « type Prins » permet de générer l'intermédiaire bicyclique **240** qui conduit au produit tricyclique **241** après restitution du cation d'or. Bien que l'intermédiaire **238** n'ait jamais été isolé, différentes réactions de piégeage du carbène ont été décrites. L'équipe d'A. M. Echavarren a décrit le piégeage de ce carbène par différents alcènes (bicyclo[2.2.1]hept-2-ène et cyclohexène **242**) pour former des cyclopropanes **243** (Schéma 66a).⁹⁸ Et l'équipe de F. D. Toste a également décrit l'utilisation de Ph₂SO comme oxydant des carbènes d'or.⁹⁹ Ainsi, il a pu isoler l'aldéhyde **244** qui est issu du carbène d'or type **238** (Schéma 66b).

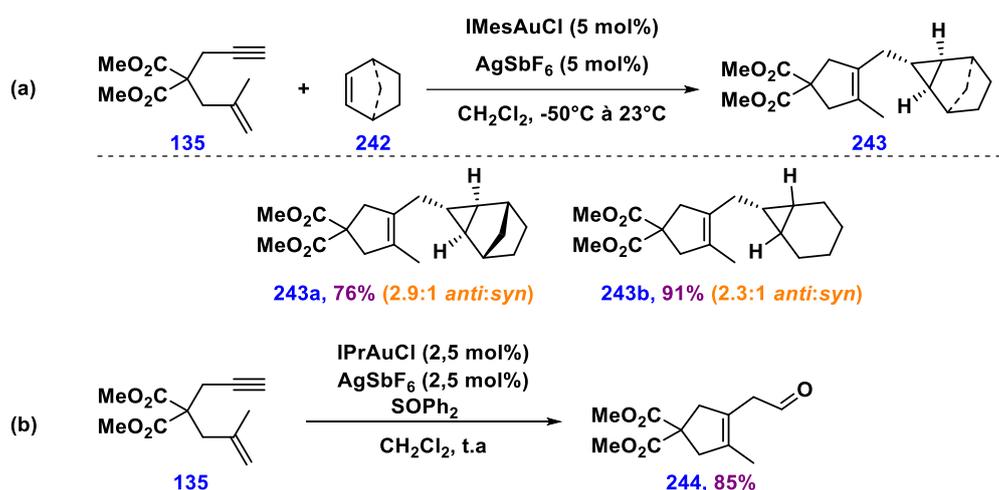


Schéma 66: Piégeage de l'intermédiaire **238** par des alcènes et le Ph₂SO

Avant de décrire une version intermoléculaire de cyclisation de « type Prins », le groupe de A. M. Echavarren, en 2006, a montré que les ényne-1,6 **245**, possédant un carbonyle en bout de chaîne, étaient capables de réaliser ce processus de cyclisation intramoléculaire (Schéma 67).¹⁰⁰ En présence de 3 mol% d' AuCl, ils ont obtenu un produit tricyclique **249** où le carbonyle a réagi dans le processus de cycloisomérisation. De manière analogue aux mécanismes présentés précédemment, l'intermédiaire **246** obtenu après cycloisomérisation de l'ényne-1,6 va réagir en présence du carbonyle

⁹⁸ López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029-6032.

⁹⁹ Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

¹⁰⁰ Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452-5455.

pour former un ion oxocarbénium **247**. Ce dernier va réagir selon une réaction de « type Prins » pour donner le tricyclic **248**, qui après une élimination du fragment métallique conduit au produit désiré **249**.

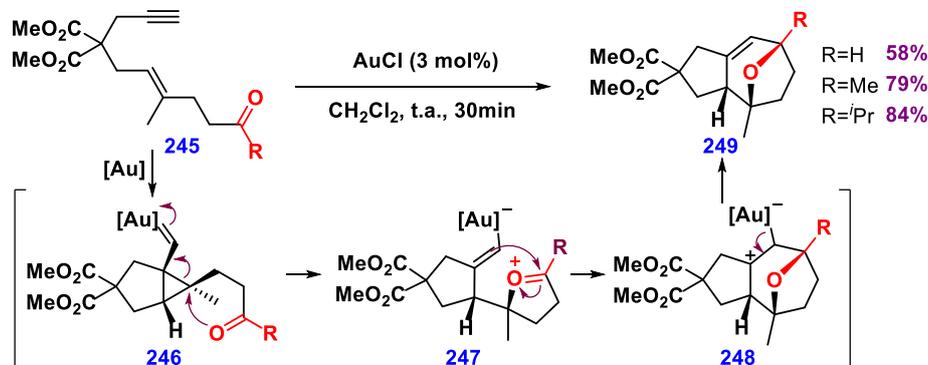


Schéma 67: Réaction de « type Prins » intramoléculaire

En 2010, les équipes de D. Ma et A. M. Echavarren ont valorisé cette cyclisation de « type Prins » intramoléculaire catalysée par un complexe d'or comme étape clé dans la synthèse totale de la (-)-englérine A **253**.¹⁰¹ Cette molécule naturelle, extraite de l'écorce de *Phyllanthus engleri*, est décrite comme un agoniste puissant et sélectif des canaux calciques avec une activité cytotoxique sélective pour les cellules cancéreuses.¹⁰² Dans l'article du groupe de D. Ma, le contrôle de la stéréochimie dans cette réaction a été obtenu par la présence des deux centres stéréogènes sur l'ényne. Ces centres sont issus du (*R*)-citronellal **250** et d'une réaction énantiosélective d'aldolisation. Ils permettent le contrôle de la formation de trois nouveaux centres stéréogènes pendant la cyclisation de « type Prins » pour obtenir le produit **252**. Le rendement de cette réaction est de 48% ce qui permet d'obtenir la (-)-englérine A **253** en 15 étapes avec un rendement global de 8,1% (Schéma 68).

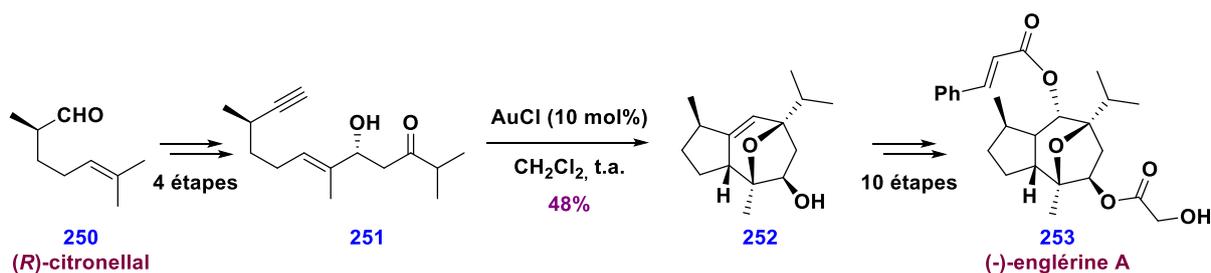


Schéma 68: Synthèse de la (-)-englérine A par cyclisation de « type Prins » catalysée à l'or

¹⁰¹ (a) Zhou, Q.; Chen, X.; Ma, D. *Angew.Chem.Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513–3516. (b) Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517–3519.

¹⁰² (a) Akbulut, Y.; Gaunt, H. J.; Muraki, K.; Ludlow, M. J.; Amer, M. S.; Bruns, A.; Vasudev, N. S.; Radtke, L.; Willot, M.; Hahn, S.; Seitz, T.; Ziegler, S.; Christmann, M.; Beech, D. J.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3787–3791. (b) Ratnayake, R.; Covell, D.; Ransom, T. T.; Gustafson, K. R.; Beutler, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57–60.

Les exemples précédents sont, à notre connaissance, les seuls exemples en version intramoléculaire. Depuis 2009, différentes énynes possédant un motif prényle ont alors été engagées dans des réactions de cyclisation de « type Prins » intermoléculaires. Comme présenté précédemment, en 2009, l'équipe d'A. M. Echavarren a développé une version intermoléculaire de cyclisation de « type Prins » à partir d'énynes-1,6 **147** possédants un alcyne vrai et un motif prényle (**Schéma 69a**).^{97a} Dans l'ensemble du criblage réalisé, uniquement les composés possédant un motif malonate d'alkyle permettent d'obtenir les produits d'addition d'aldéhydes **254** avec des rendements de 21% à 85%. Les réactions d'énynes oxygénées et *N*-tosylées conduisent exclusivement aux produits de type métathèse de type **236**.

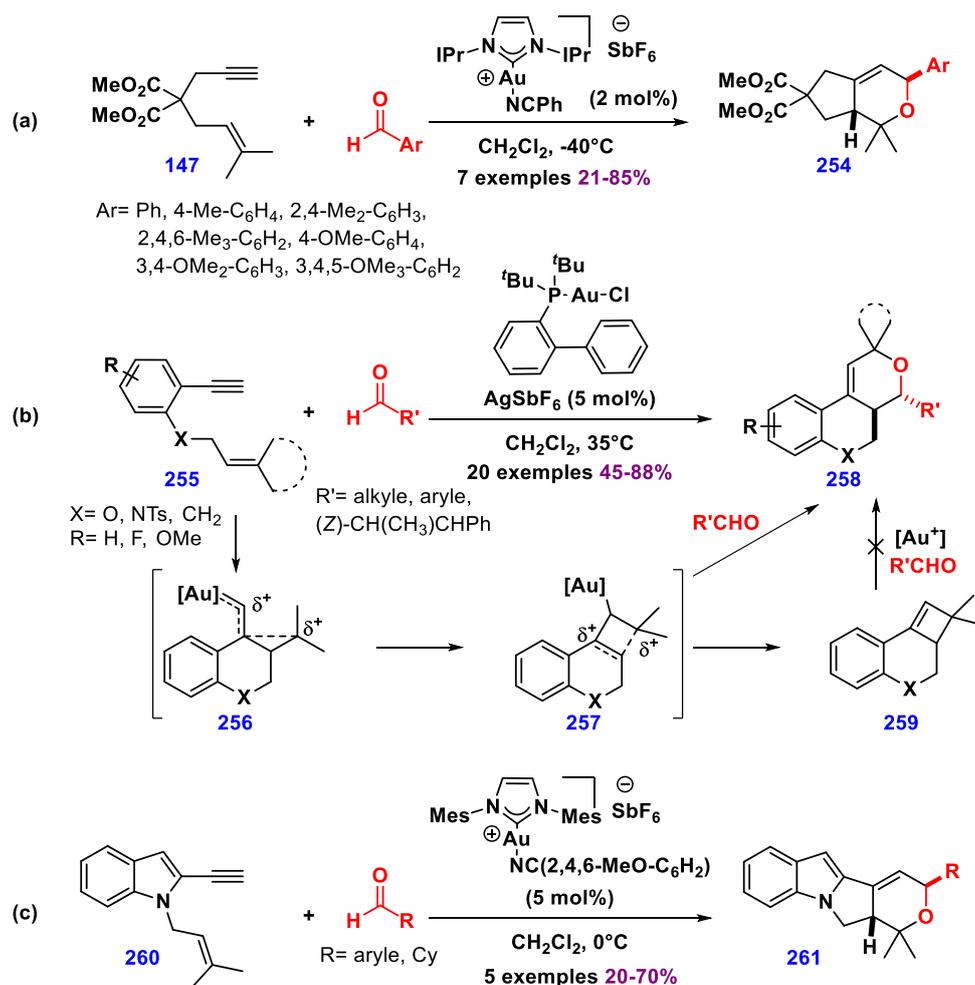


Schéma 69: Réactions de « type Prins » intermoléculaires d'énynes-1,6 possédant un motif prényle

En 2012, des dérivés énynes-1,7 **255** ont été engagés dans ce genre de transformation par l'équipe de R.-S. Liu.¹⁰³ L'utilisation de 5 mol% de ^tBu-JohnPhosAuCl en présence d'AgSbF₆ conduit à des composés tricycliques **258** avec de bons rendements, 45% à 87% (**Schéma 69b**). En absence de carbonyles, les dérivés de types cyclobutènes **259** sont obtenus avec de bons rendement également. Les auteurs ont montré que ces derniers en présence du complexe d'or et d'aldéhydes ne conduisent pas aux produits

¹⁰³ Huple, D. B.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10975–10977

de cyclisation de « type Prins ». En 2016, l'équipe de K. Kumar a étudié la réactivité d'énynes possédant un motif indole **260**.¹⁰⁴ L'utilisation de conditions très similaires à celles décrites par le groupe A. M. Echavarren a permis d'obtenir des composés tétracycliques **261** avec également une excellente diastéréosélectivité (**Schéma 69c**).

Des énynes-1,5 **262** ont également été engagées dans des réactions de « type Prins » par l'équipe de A. M. Echavarren.^{97a} Les dérivés sulfonés ont pu être cyclisés en présence de deux équivalents d'aldéhydes et 5 mol% d'un complexe d'or NHC cationique [IPrAu(PhCN)]SbF₆. Un mélange d'épimères **263** est généralement obtenu de 1:1 à 7,5:1 avec de très bons rendements de 51% à 95% (**Schéma 70a**). L'utilisation d'un aldéhyde riche en électrons, le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde en présence d'un catalyseur complexé au ligand JohnPhos a conduit à un composé tricyclique **268** inattendu, impliquant un piégeage d'un carbène intermédiaire **266** par un procédé de type Friedel-Crafts (**Schéma 70b**). Ce produit a pu être caractérisé par diffraction des rayons X.

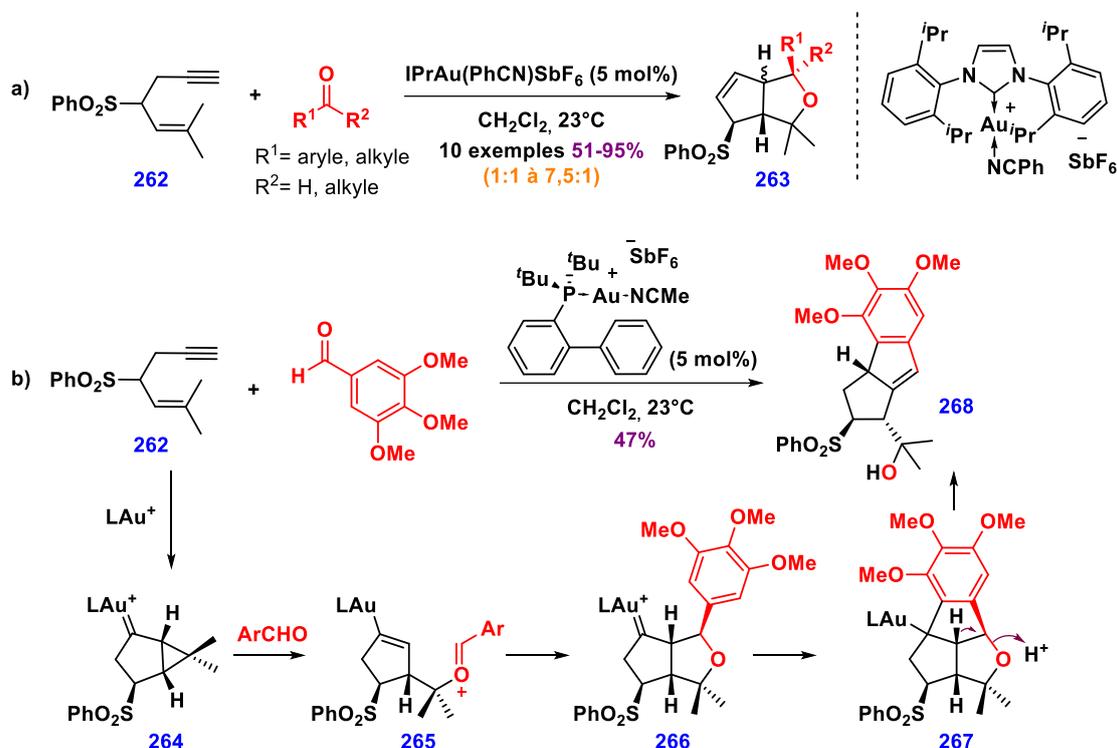


Schéma 70: Cyclisation de « type Prins » avec des énynes-1,5

Dans ces cyclisations, la substitution de l'alcène joue un rôle important. En effet, dans le cas des énynes-1,6 **269**, la modification d'un motif prényle par un motif allyle conduit à un nouveau produit tricyclique. Cette réactivité a été publiée en 2009 par le groupe de G. Helmchen.^{97b} L'utilisation de PPh₃AuCl/AgSbF₆ et d'aldéhydes a permis d'obtenir des composés tricycliques **270** avec des

¹⁰⁴ Pérez-Galán, P.; Waldmann, H.; Kumar, K. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3647–3652.

rendements de 11% à 91% (**Schéma 71a**). Une modification du squelette de l'ényne-1,6 en 1-allyl-2-éthynylbenzène **271** est également tolérée et conduit à un composé tétracyclique **272** avec un rendement de 27% (**Schéma 71b**).

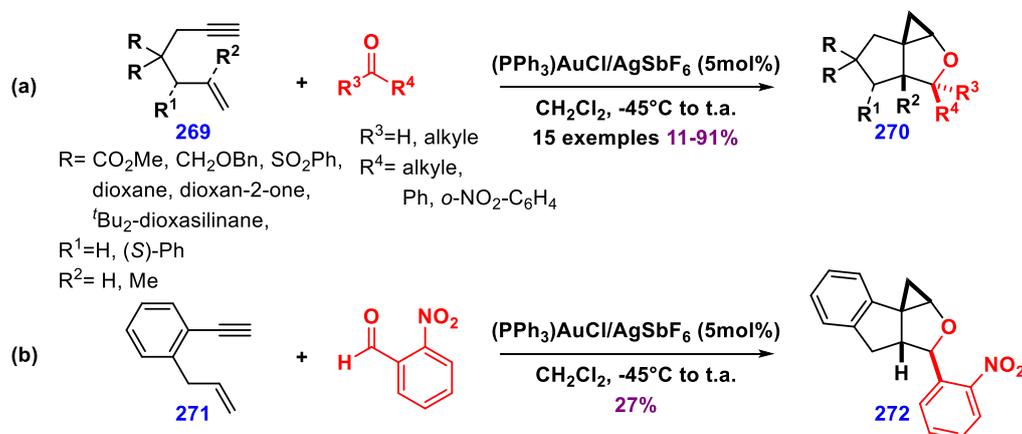


Schéma 71 : Cyclisations de type Prins sur des énynes-1,6 allyliques

Plus récemment, des produits similaires ont été décrits avec des complexes de platine qui sont connus pour avoir une réactivité proche à celle de l'or.¹⁰⁵ Ces composés ne sont pas obtenus à partir des énynes-1,6 allyliques, le dérivé de type malonate d'alkyle **141** est peu réactif (**Schéma 72a**). En revanche, à l'inverse de la réaction décrite par l'équipe de G. Helmchen, les tricycles de « type Prins » **279** peuvent être obtenus à partir des énynes-1,6 azotées **274** (**Schéma 72b**).

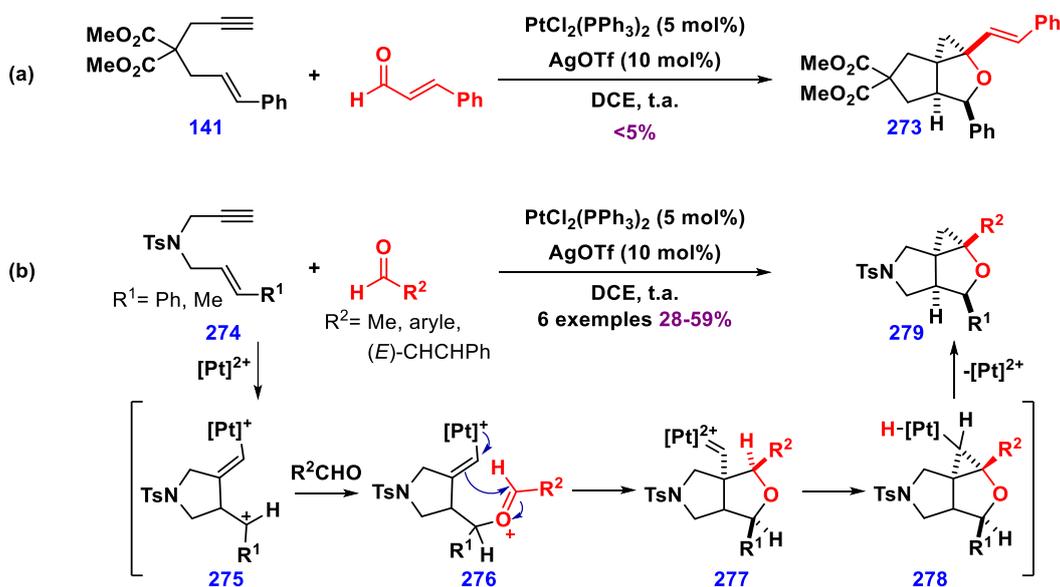


Schéma 72 : Cyclisations de « type Prins » catalysées en présence de $\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

¹⁰⁵ Fourmy, K.; El Louz, M.; Mallet-Ladeira, S.; Daran, J.-C.; Dechy-Cabaret, O.; Gouyguou, M. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 13294–13299.

Nous pouvons également constater que dans ce cas l'addition du carbonyle ne se fait pas selon le même processus que dans l'exemple précédent, la diastéréosélectivité est donc différente. En effet, en présence de 5 mol% de $\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de 10 mol% d'AgOTf, l'ényne-1,6 **274** va réagir pour donner l'intermédiaire de cycloisomérisation **275** qui, après addition de l'aldéhyde, conduit à l'intermédiaire vinyle de platine/ion oxocarbénium **276**. Cette intermédiaire est identique à celui des réactions de cyclisation de « type Prins » en présence de complexes d'or avec des énynes-1,6 malonate d'alkyle en présence d'un alcène de type prényle (**Schéma 65b**). A ce stade, en présence de platine la cyclisation de « type Prins » impliquerait un déplacement des électrons depuis le métal pour former l'intermédiaire carbène de platine *exo*-cyclique **277**. Les auteurs proposent une insertion-1,3 de ce carbène dans la liaison C-H en *alpha* de l'atome d'oxygène **278** suivie de l'élimination réductrice du fragment métallique, ce qui permettrait la formation des composés cyclopropanes **279**.

Au travers de ces exemples, les cyclisations de « type Prins » ont montré leur efficacité pour la formation de molécules hétérocycliques complexes avec des applications potentielles pour synthétiser des molécules naturelles ou des composés bioactifs. A ce jour, aucune version énantiosélective impliquant un complexe organométallique de ces transformations n'a été décrite dans la littérature à notre connaissance.¹⁰⁶ Dans la section suivante nous allons présenter nos résultats concernant les réactions asymétriques de cyclisation de « type Prins » intermoléculaires sur des dérivés énynes-1,6.

2) Synthèses de dérivés énynes-1,6

Pour notre étude des réactions énantiosélectives de cyclisation de « type Prins » développées en version racémique par les groupes d'A. M. Echavarren^{97a} et de G. Helmchen^{97b}, une série d'énynes-1,6 a été synthétisée. Un premier groupe d'énynes-1,6 a été préparé classiquement à partir de malonate de dialkyle **280a-c** (**Schéma 73**). La fonction alcyne a été introduite par mono-addition de bromure de propargyle dans un mélange de K_2CO_3 dans de l'acétone à reflux, qui après une seconde alkylation en présence de NaH dans le THF et d'un dérivé de bromure d'allyle, de méthallyle ou de prényle a conduit respectivement aux composés **281a-d** et **147**. Le composé diméthyl 2-(2-méthylallyl)malonate **282** étant disponible en grande quantité dans notre laboratoire, l'ényne-1,6 **135** a pu être synthétisée par substitution nucléophile avec le bromure de propargyle dans le THF avec un excellent rendement de 96%. Ce composé nous a permis d'obtenir trois autres dérivés. Par réduction des fonctions esters en

¹⁰⁶ Pour des réactions énantiosélectives impliquant des acides de Brønsted voir : (a) Tsui, G. C.; Liu, L.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7703–7706. (b) Díaz-Oviedo, C. D.; Maji, R.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20598–20604. (c) Satteyyanaidu, V.; Chandrashekar, R.; Reddy, B. V. S.; Lalli, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *1*, 138–145. (d) Lalli, C.; van de Weghe, P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7495–7498.

présence de LiAlH_4 , le diol **283** a été obtenu avec un rendement de 70% et a permis d'accéder au composé cyclique **284** par réaction en milieu acide avec le 2,2-diméthoxypropane avec un rendement de 86%. Le mono-ester **285** a été obtenu par réaction de Krapcho en présence de LiCl et d'eau dans le DMSO à 170°C avec un rendement de 67%.

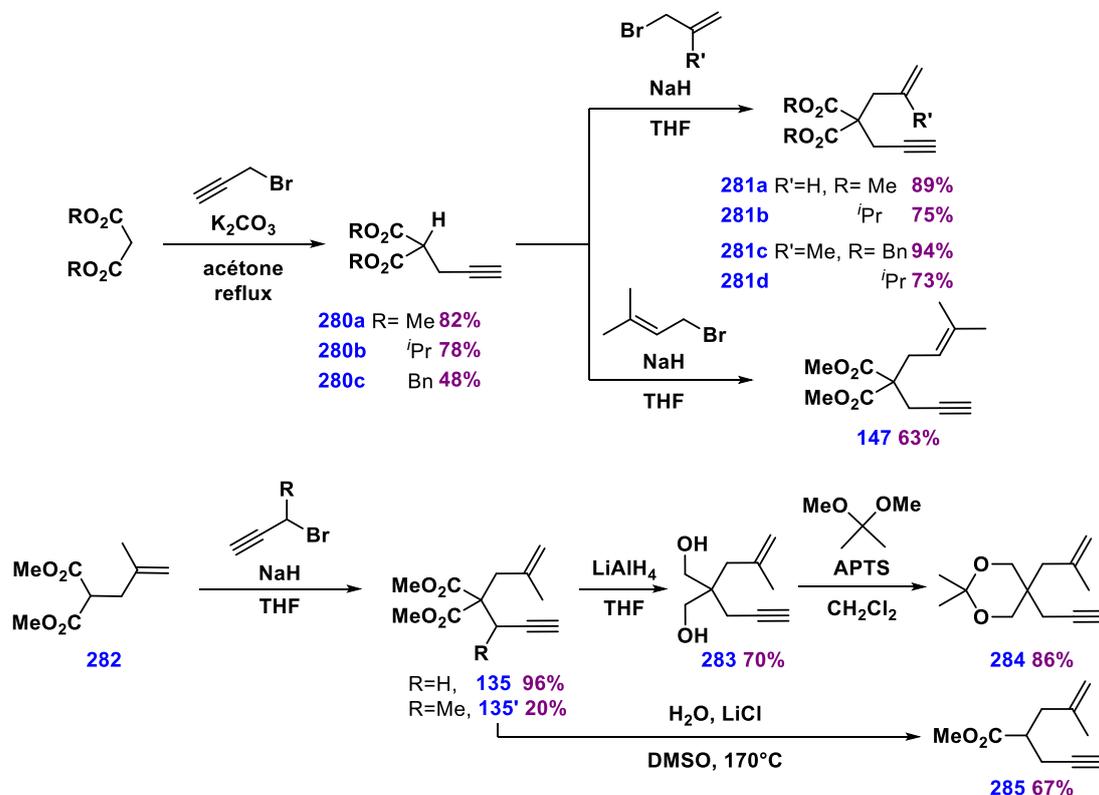


Schéma 73: Préparation d'énynes-1,6 à partir de malonate de dialcyle

D'autres squelettes ont ensuite été préparés comme l'ényne-1,6 oxygénée **287**, issue de la réaction de Williamson entre le 1-éthynylcyclohexan-1-ol **286** et le bromure de méthallyle en présence de NaH dans le THF avec un rendement de 64% (**Schéma 74a**). Ensuite deux énynes-1,6 à base phénylique ont été préparées à partir du 2-bromo-iodobenzène **288** (**Schéma 74b**). Une réaction de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène permet d'introduire la fonction alcyne protégée **289**, puis l'utilisation de $n\text{BuLi}$ et de TMEDA permet de faire la lithiation sur l'atome de brome qui va réagir avec le bromure de prényle ou de méthallyle selon un mécanisme de substitution nucléophile. Enfin la déprotection du groupement silylé s'effectue en présence de TBAF pour obtenir les énynes-1,6 **290** et **291** avec des rendements de 90% et 81% après trois étapes. Enfin, une ényne-1,6 à base indolique a été préparée en trois étapes à partir de l'indole-2-carbaldéhyde **292** (**Schéma 74c**). Une réaction d'alkylation en présence de Cs_2CO_3 et de bromure d'allyle dans le DMF permet d'obtenir un dérivé aldéhyde-ène. Puis une réaction de Corey-Fuchs permet de synthétiser l'ényne-1,6 **293** avec un rendement global de 26%. On peut mentionner que la dernière étape n'a pas été complète et le produit dibromé issu de l'étape 2 et l'ényne-1,6 **293** ayant des polarités très proches, une petite fraction de produit pure a été isolée.

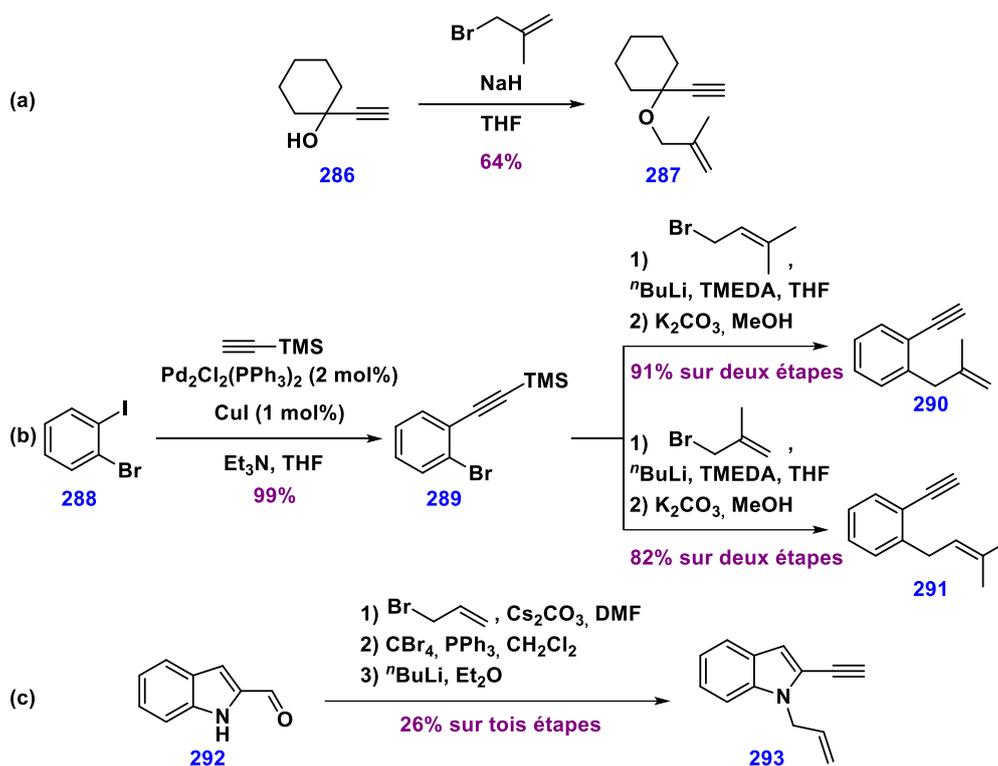


Schéma 74: Préparation d'énynes-1,6 allyliques et méthallyliques

Parallèlement à ces travaux de synthèses des précurseurs énynes-1,6, nous avons également synthétisé de nouveaux complexes d'or.

3) Synthèses de nouveaux complexes d'Au(I) et d'Au(III)

Ce paragraphe regroupera toutes les synthèses réalisées au cours de cette thèse, l'ensemble des complexes n'ayant pas, toujours tous été testés sur tous les projets. Nous présenterons préalablement les complexes qui ont été généreusement fournis par d'autres groupes de recherche. En collaboration avec le groupe de F. D. Toste dans le contexte d'un programme « France-Berkeley », différents carbènes d'Au(I) et d'Au(III) **294a-k**, nous ont été fournis pour étudier leurs activités dans des réactions de cycloisomérisation développées dans notre groupe. Au cours d'un séjour de 6 semaines à l'université de Berkeley, nous avons également testé la réactivité de complexes NHC d'Au(I) et d'Au(III) chiraux, disponibles dans le groupe de F. D. Toste (**Schéma 75**).

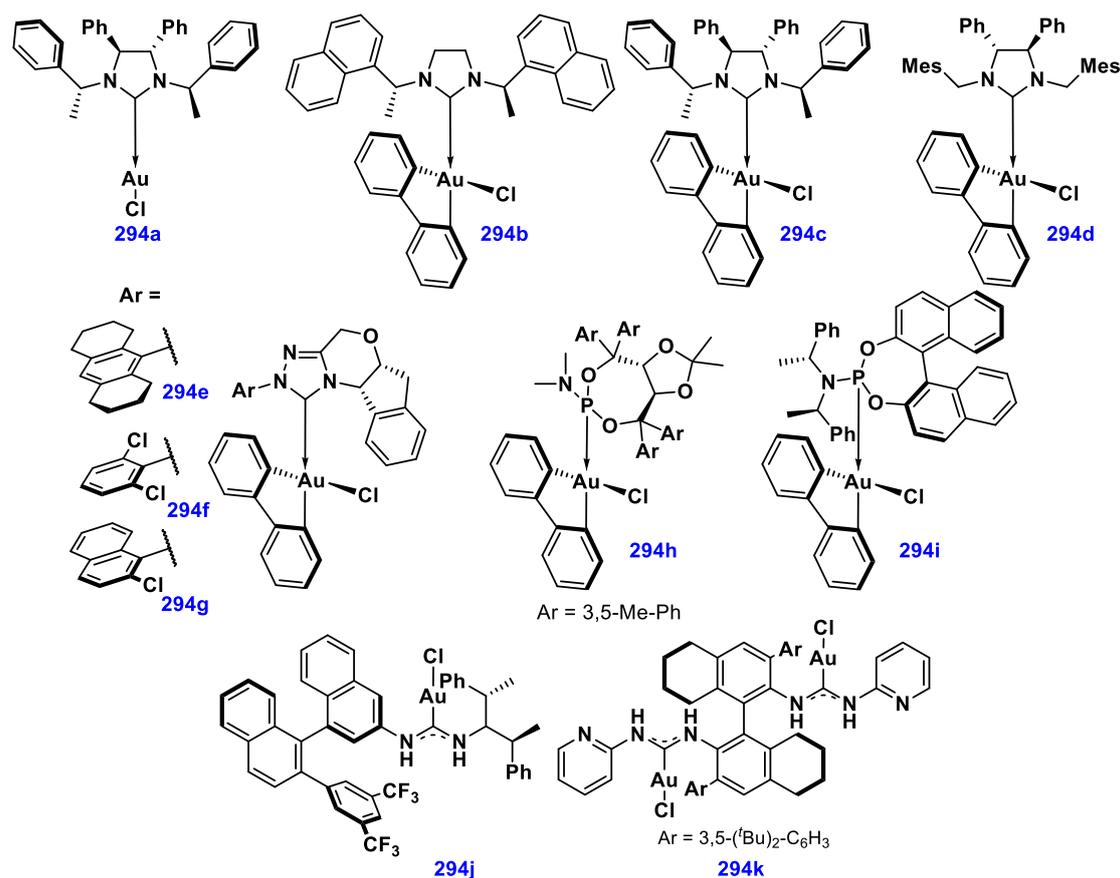


Schéma 75: Complexes disponibles dans l'équipe de Toste

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de H. Clavier, nous avons évalué l'activité de différents complexes chiraux NHC d'Au(I) dont la stratégie de synthèse a été décrite en 2020, les complexes **295a-c**, n'ont pas encore été décrits (Schéma 76).¹⁰⁷ Ces complexes ont été évalués sur différentes réactions et leurs activités sont détaillées dans les paragraphes suivants.

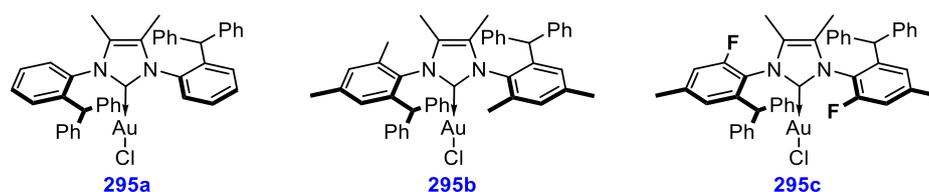


Schéma 76: Complexes NHC d'Au(I) développés par l'équipe de Clavier

Au cours des projets réalisés pendant ces travaux de thèses, différents complexes d'Au(I) et d'Au(III) ont également été synthétisés. Certains sont déjà décrits dans la littérature mais les stratégies de synthèses ont également été appliquées pour la synthèse de nouveaux complexes.

¹⁰⁷ Kong, L.; Morvan, J.; Pichon, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vives, T.; Colombel-Rouen, S.; Giorgi, M.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Crévisy, C.; Nuel, D.; Nava, P.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Mauduit, M.; Clavier, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 93–98.

- Synthèses de nouveaux complexes d'Au(I) et d'Au(III)

Différents complexes NHC, classiques et non classiques, ont été synthétisés à partir de complexes d'or et sels d'imidazolium commerciaux. Les complexes NHC cationiques d'Au(I) achiraux **297**, **298** et **299** peuvent être préparés par réaction du complexe NHCAuCl en présence d'un sel d'argent dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane (**Schéma 77a**).¹⁰⁸ Le complexe cationique est alors isolé après filtration sur célite. Le complexe dissymétrique **302** a été obtenu à partir du sel d'imidazolium **300** ayant réagi avec Ag₂O dans le dichlorométhane pour générer le complexe NHCdAgCl **301** qui après transmétallation avec Me₂SAuCl permet d'obtenir le complexe d'or (**Schéma 77b**).¹⁰⁹ Enfin, deux nouveaux complexes dissymétriques **304a-b** ont également été synthétisés selon les conditions décrites par Nolan,^{44d} à savoir en présence de Me₂SAuCl, K₂CO₃ dans l'acétone (**Schéma 77c**).

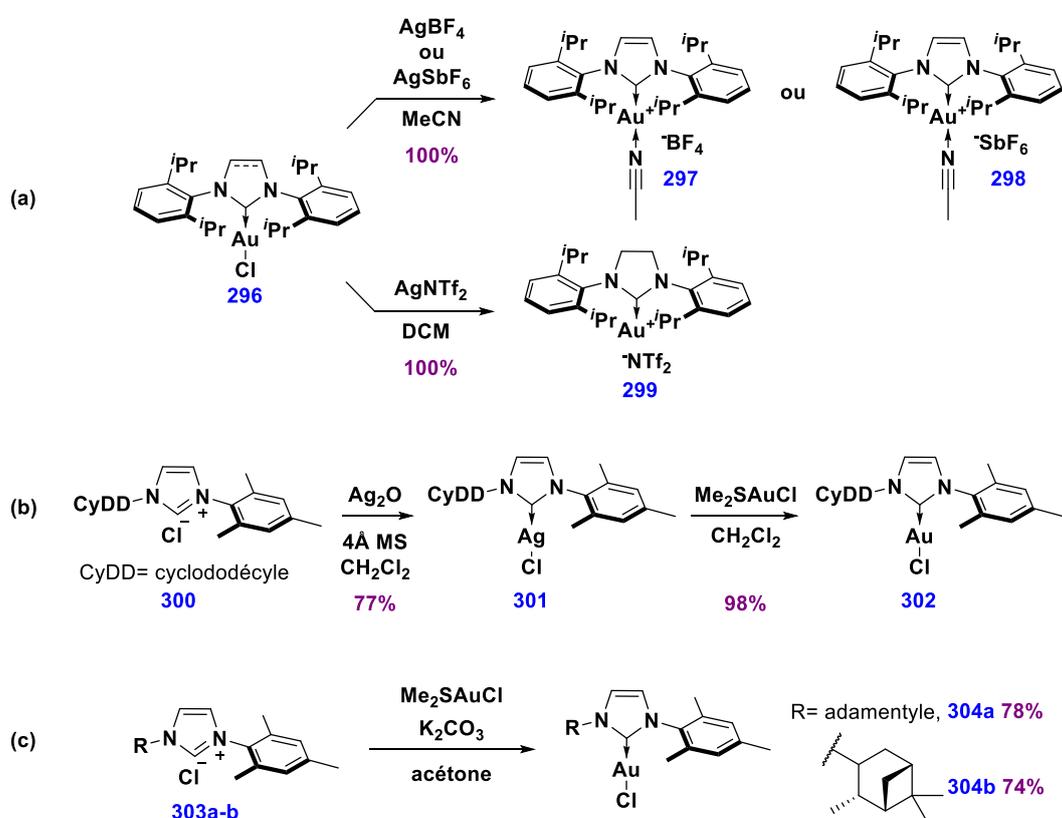


Schéma 77: Synthèses de complexes NHC issus de sels d'imidazolium ou de complexes d'or commerciaux

Un nouveau complexe NHC chiral d'Au(I) **312** a été préparé à partir du (1*S*,2*S*)-2-amino-1-phénylpropane-1,3-diol **305** (**Schéma 78**). La réaction avec le 2,2-diméthoxypropane en présence d'un complexe d'acide *p*-toluène sulfonate-pyridine dans le toluène a conduit à l'amine primaire **307** avec un rendement de 18%. Une alternative en 3 étapes a permis d'obtenir l'amine avec un rendement

¹⁰⁸(a) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 551–560. (b) Michalska, M.; Grudzień, K.; Małecki, P.; Grela, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 954–957.

¹⁰⁹ Queval, P.; Jahier, C.; Rouen, M.; Artur, I.; Legeay, J.-C.; Falivene, L.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Cavallo, L.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14103–14107.

global de 35%. La synthèse du sel d'imidazolium **309** issu de l'amine **307** en présence de la diisopropylaniline **308** a été réalisée en suivant les conditions décrites par l'équipe de Mauduit,¹¹⁰ un rendement de 41% étant obtenu. La réaction directe entre ce sel et Ag₂O suivie par l'étape de transmétallation n'a pas permis d'obtenir le complexe d'or désiré. D'après les différents exemples décrits dans leur papier, la nature du contre-ion semble être importante dans l'étape de synthèse du complexe NHC-AgCl. L'imidazolium-PF₆ a donc été transformé en imidazolium-Cl **310** par percolation sur une résine échangeuse d'ions.¹¹⁰ Le sel d'imidazolium-Cl a ensuite été soumis aux conditions Ag₂O puis transmétallation et le complexe d'or **312** a été obtenu avec un rendement de 44% sur deux étapes.

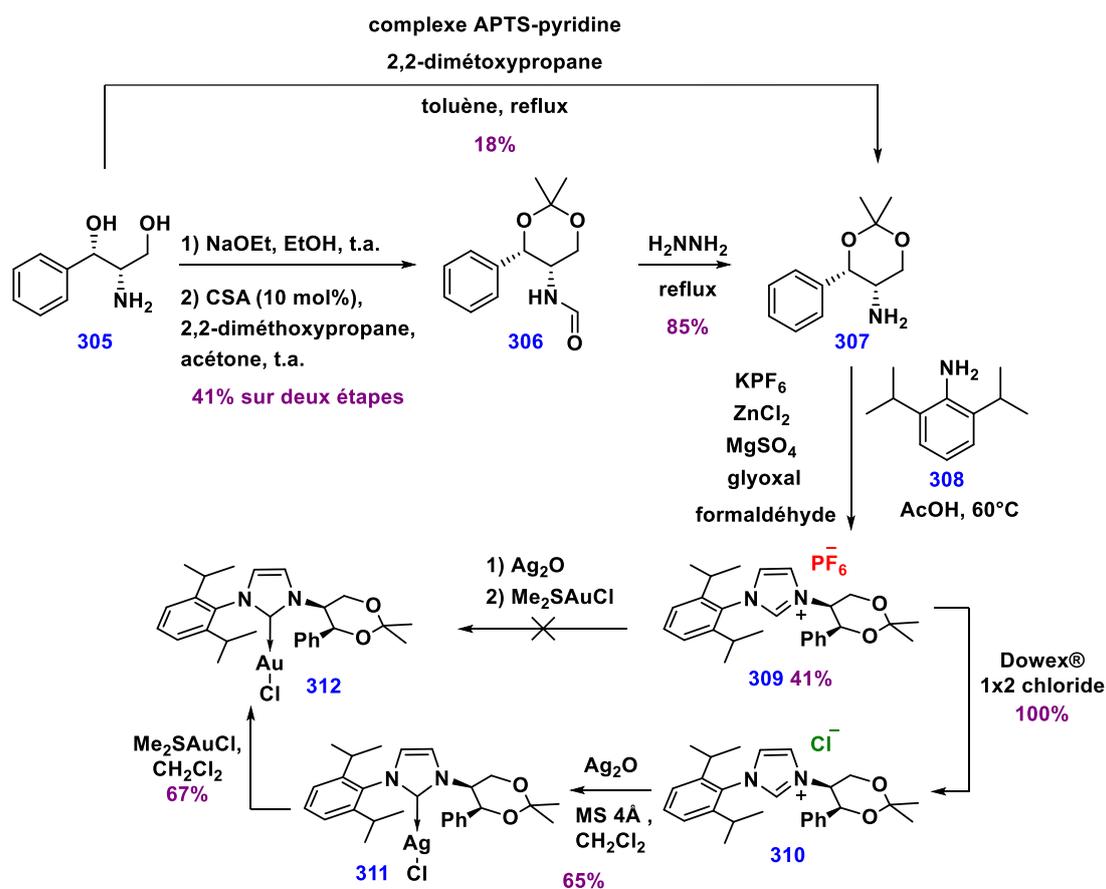


Schéma 78: Synthèse de nouveaux complexes NHC chiraux

Un autre complexe NHC chiral, le (S,S)-^tBu-IBIOXAu a été synthétisé en 6 étapes à partir du (S)-tert-leucinol **313** (Schéma 79). Le sel d'imidazolium-OTf **314** a été préparé dans des conditions adaptées des travaux de l'équipe de O. Baudoin en quatre étapes avec un rendement global de 75%.¹¹¹ La réaction de Finkelstein a permis d'échanger l'ion triflate par un iode. Puis la réaction entre

¹¹⁰ Tarrieu, R.; Dumas, A.; Thongpaen, J.; Vives, T.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1880–1887.

¹¹¹ Melot, R.; Zuccarello, M.; Cavalli, D.; Niggli, N.; Devereux, M.; Bürgi, T.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7245–7250.

l'imidazolium-**1** **315** en présence de Me_2SAuCl et de K_2CO_3 dans l'acétone permet d'obtenir le complexe (*S,S*)-*t*Bu-IBIOXAuI **316** avec un rendement de 79%.

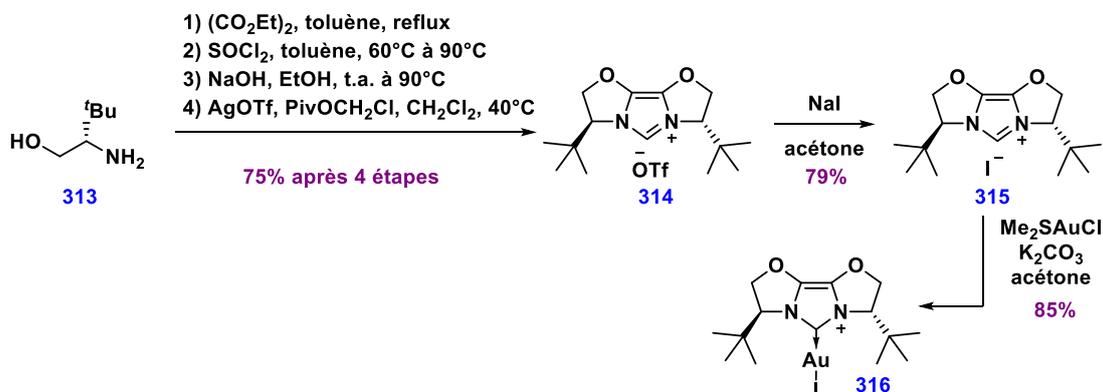


Schéma 79: Synthèse d'un complexe (*S,S*)-*t*Bu-IBIOXAuI

Enfin, différents complexes NHC d'Au(I) **317a-f** ont été transformés en complexes d'Au(III) **319a-f** par addition oxydante du biphenylène **318**,^{85a} des rendements de 26% à 83% ont été obtenus (Schéma 80).

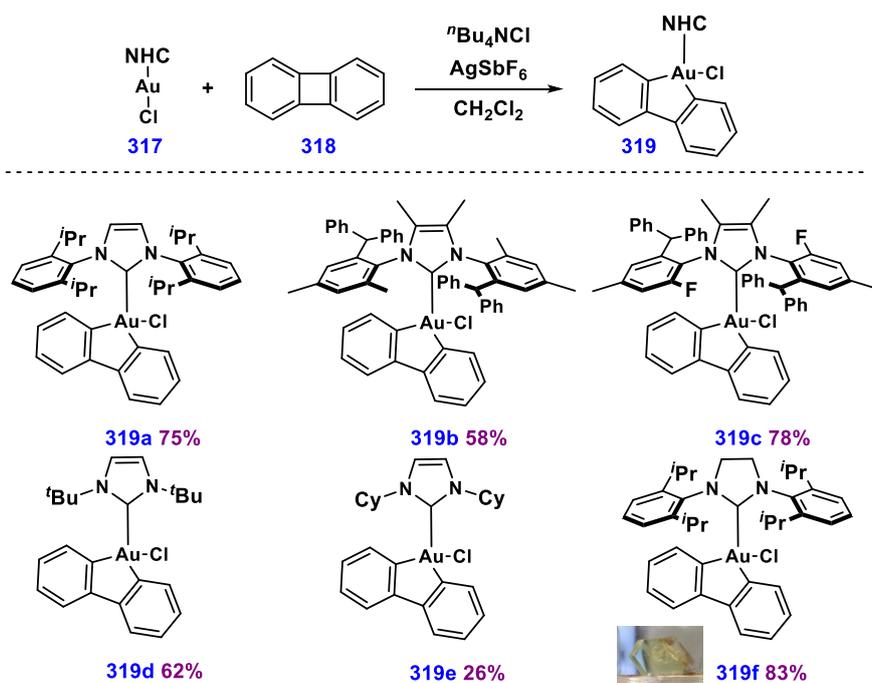


Schéma 80: Préparation de complexes (biphenyl)Au(III)Cl par addition oxydante du biphenylène

Parallèlement aux travaux sur les NHC, nous nous sommes intéressés à des complexes présentant des ligands phosphorés. Nous avons ainsi préparé différents complexes chiraux à partir de ligands monodentes possédant une chiralité atropoisomère (MeO-BIPHEP **L**₉, SEGPPOS **L**₈, DiFLUORPHOS **L**₁₀, BINAP **L**₅), une chiralité spiro-acétale (SKP **L**₁₁), une chiralité basée sur le phosphore (DuanPhos **L**₁₂). Les ligands : (-)-DIOP **L**₁₃, issu de l'acide tartrique, Josiphos **L**₄ et DIPAMP **L**₁₄ ont également été utilisés pour préparer des complexes bimétalliques d'Au(I). Une première série de complexes d'Au(I) **112**, **116**, **116'a-c**, **154** et **320a-f** a été obtenue selon des conditions classiques en présence de deux équivalents

de Me₂SAuCl ou THTAuCl (**Schéma 81**).¹¹² Nous pouvons mentionner que le complexe **320f** a pu être cristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/hexane permettant de réaliser une analyse aux rayons X. Le cristal correspond à un polymère où tous les atomes d'or sont reliés entre eux.

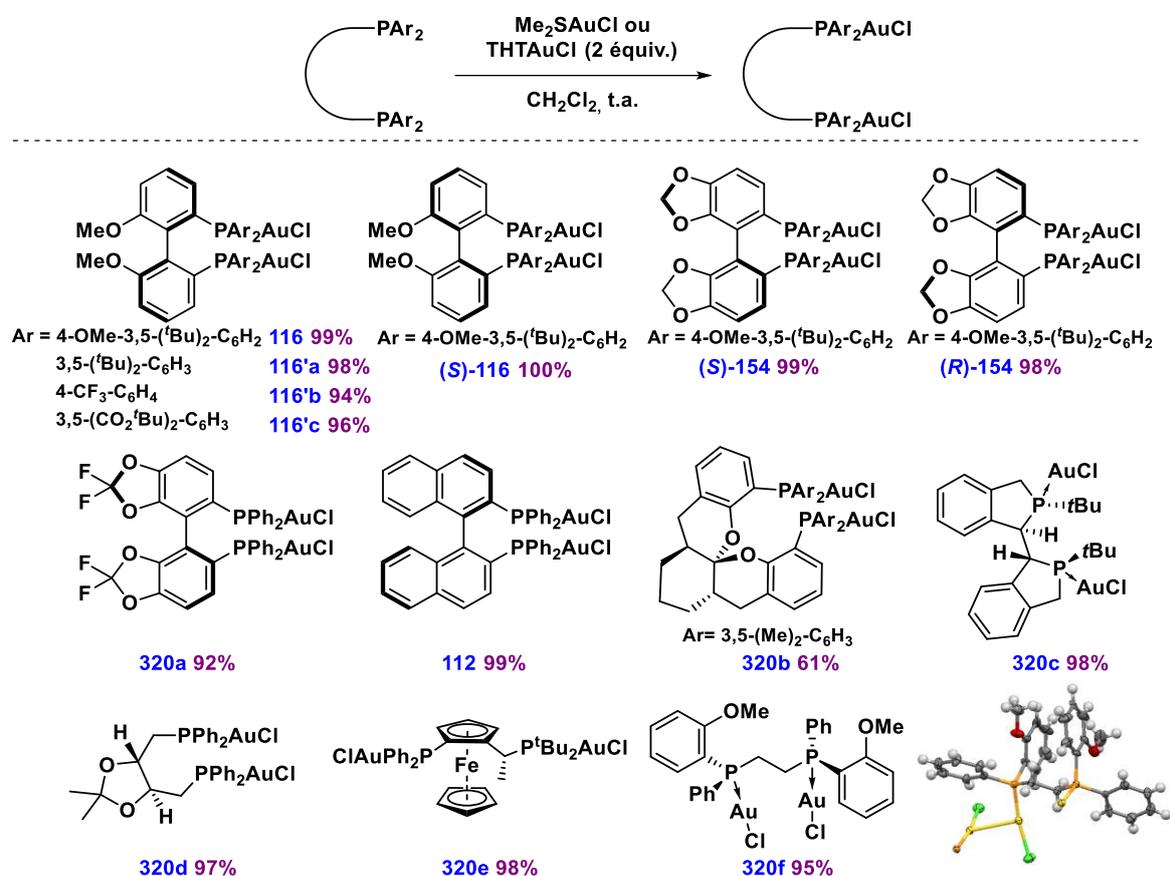


Schéma 81: Synthèse de complexes bimétalliques d'Au(I) possédant un ligand diphosphine

Les complexes d'or possédant des ligands phosphines ont été isolés avec des rendements allant de 61% à 99%. De manière analogue, différents complexes monométalliques ont été synthétisés à partir de ligands commerciaux, comme des ligands de type phosphoramidite, Binépine et phosphonite (**Schéma 82**).¹¹³ Ces complexes **320g-l** ont été isolés avec de bons rendements allant de 62% à 96%.

¹¹² (a) Ahlers, A.; de Haro, T.; Gabor, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1406. (b) Sethofer, S. G.; Mayer, T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8276. (c) Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002. (d) Melhado, A. D.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638–12639. (e) Handa, S.; Lippincott, D. J.; Aue, D. H.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658–10662. (f) Wang, M.-Z.; Zhou, C.-Y.; Guo, Z.; Wong, E. L.-M.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 812–824. (g) Munoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293–1300.

¹¹³ (a) Qian, D.; Hu, H.; Liu, F.; Tang, B.; Ye, W.; Wang, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751–13755. (b) Alonso, I.; Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030.

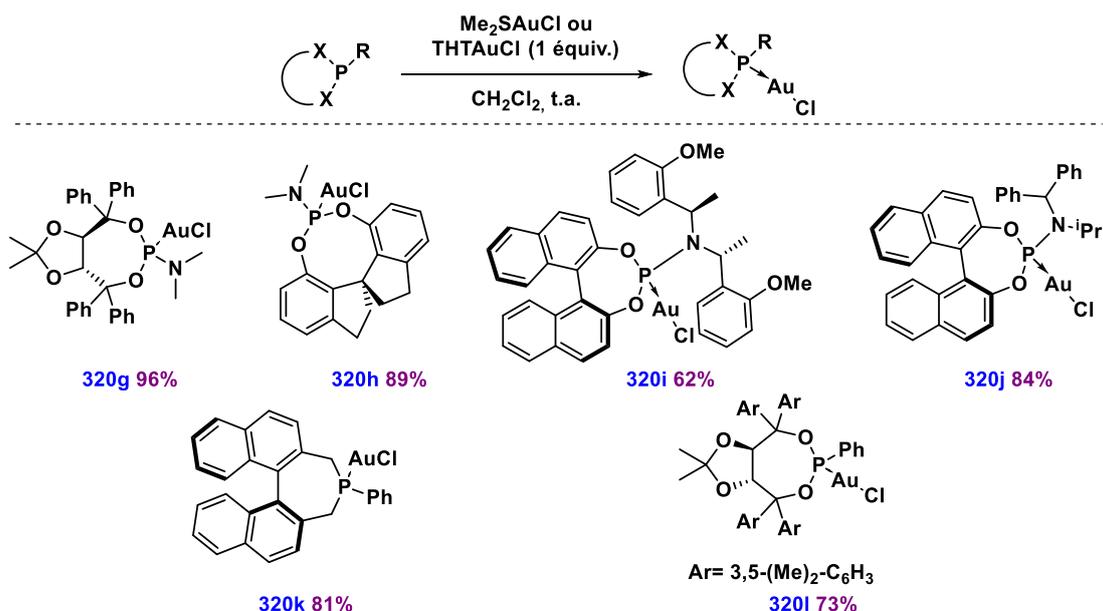


Schéma 82: Synthèse de complexes d'Au(I) monométalliques

Dans le cadre de la synthèse de nouveaux complexes dérivés de Taddols, nous avons synthétisé un complexe phosphonite **324** à base d'un ligand possédant le même squelette Taddol que **320l** (**Schéma 83**). A partir d'une réaction de Grignard sur le dérivé (4*R*,5*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate de diméthyle **321**, nous avons synthétisé le diol **322** avec un rendement de 83%. Ce diol a ensuite réagi avec la *P,P*-dichloroferrocénylphosphine en présence de Et₃N dans le THF pour donner le ligand phosphonite **323** avec un rendement de 49%. Nous pouvons mentionner que ces ligands sont assez sensibles, notamment pendant la phase de purification. L'utilisation d'une silice bien sèche, de solvants dégazés et d'une atmosphère d'azote ont été nécessaires pour réaliser la purification par chromatographie. Enfin le complexe d'or **324** a été obtenu par réaction entre le ligand **323** et le Me₂SAuCl dans le dichlorométhane, il a été isolé avec un rendement de 97%.

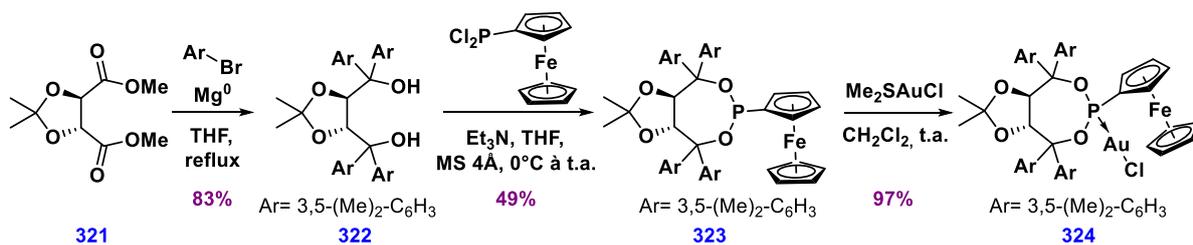


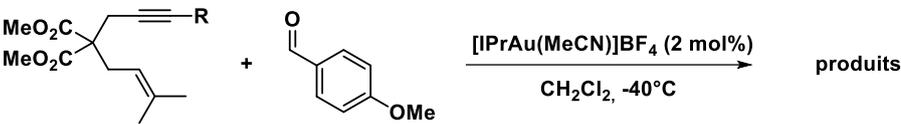
Schéma 83: Synthèse d'un complexe d'or possédant un ligand phosphonite à base de squelette Taddol.

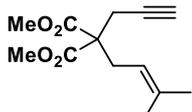
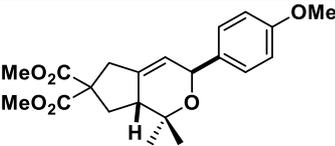
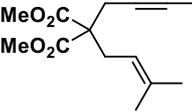
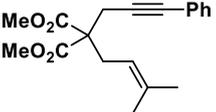
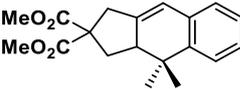
L'ensemble des complexes présentés ont, ainsi, été utilisés dans les différents projets réalisés pendant cette thèse et en particulier dans le développement de transformations énantiosélectives.

4) Synthèses de hexahydrocyclopenta[*c*]pyranes

a. Etat de l'art et premiers tests

Dans notre équipe, le Dr. Yue Tang, avait montré dans ces travaux de thèse que les produits de cyclisation de « type Prins » sont uniquement obtenus avec des ényne-1,6 possédant un motif malonate d'alkyle et un alcyne vrai (**Tableau 4**).¹¹⁴ Les ényne-1,6 oxygénées et azotées permettent d'obtenir uniquement les produits de cycloisomérisation ou de métathèse. Dans le cas des malonates de méthyle, il a été montré que les ényne-1,6 possédant un motif but-2-yne conduisent à un mélange complexe (**Tableau 4, Entrée 2**). Dans le cas des ényne-1,6 où l'alcyne a été fonctionnalisé par un couplage de Sonogashira avec un groupement aromatique, seul le produit de Friedel et Crafts est obtenu (**Tableau 4, Entrée 3**).



Entrée	ényne-1,6	Produits	Rdt (%) ^a
1			65 ^b
2		Mélange complexe	-
3			83

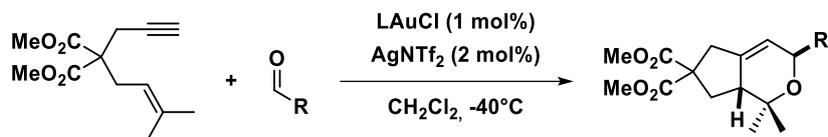
^a Rendement isolé, ^b 14% du produit de métathèse est également obtenu

Tableau 4 : Criblage des motifs énynes

L'optimisation des conditions et le développement de quelques exemples en version chirale et achirale ont été réalisés par le Dr. Yue Tang. La réactivité du complexe (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ et d'un complexe de type acyclique carbène, généreusement donné par le groupe de F. D. Toste ont été étudiés (**Tableau 5**). En utilisant le (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ en présence d'AgNTf₂, des rendements de 27% et 35% ont été obtenus avec respectivement le *p*-anisaldéhyde et le 1-méthyl-1*H*-indole-3-carbaldéhyde. Dans le cas du *p*-anisaldéhyde un excès énantiomérique de 48% a été observé (**Tableau 5, Entrée 1**). L'utilisation du 1-méthyl-1*H*-indole-3-carbaldéhyde a permis de l'améliorer

¹¹⁴ Tang, Y. *Catalyse asymétrique en présence de complexes d'or(I) - Un nouvel arsenal pour la construction d'architectures moléculaires*. Doctorat de l'Université PSL – 25/10/2019.

jusqu'à 70% (**Tableau 5, Entrée 2**). Enfin le catalyseur de type NHC a conduit à 39% du produit de « type Prins » avec un excès énantiomérique de 54% (**Tableau 5, Entrée 3**).



Entrée	LAuCl	R	Rdt(%) ^a	e.e.(%) ^b
1			27	48
2 ^c			35	70
3			39	54

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par HPLC. ^c à température ambiante

Tableau 5: Premiers essais en version asymétrique

b. Réactivité des nouveaux complexes d'Au(I) et d'Au(III)

A la suite de ces résultats, nous avons testé dans le cadre de mon séjour dans le laboratoire de F. D. Toste d'autres catalyseurs d'Au(III) qui se sont montrés particulièrement efficaces dans des réactions de type Diels-Alder et dans le dédoublement cinétique énantio-convergeant d'énynes-1,5.⁸⁵ L'étude des différents complexes chiraux d'or a été réalisée avec les dérivés ényne-1,6 de type malonate de diméthyle **147** en présence de *p*-anisaldéhyde (**Schéma 84a**).¹¹⁵ Une faible induction de chiralité a été observée avec le ligand phosphoramidite à base de Taddol **294h**, seulement 6% d'excès énantiomérique pour un rendement de 27% en produit de Prins et 20% en produit de métathèse. Ensuite, deux ligands de type NHC trans-4,5-diphénylimidazolidine **294c** et **294d** ont permis d'obtenir le composé bicyclique avec un rendement de 35% et 38% et des excès énantiomériques respectifs de 2% et 19%. Une meilleure induction de chiralité a été observée avec le complexe ne possédant pas de carbone stéréogène en *alpha* des azotes du ligand NHC. Afin de comparer la réactivité entre les complexes d'Au(I) et d'Au(III), le complexe **294a** a également été testé, une réactivité similaire a été observée un rendement de 32% pour le produit de type Prins en proportion racémique et 21% du

¹¹⁵ Le sens de l'énantiosélectivité n'a à ce jour pas été déterminé.

produit de métathèse a été isolé. Enfin, la réactivité d'une série de ligand indéno[2,1-*b*]triazolo-oxazine **294e-g** a été étudiée. Des rendements modestes ont été obtenus, 41% et 52%, avec des inductions de chiralité similaires de 21% et 24% d'excès énantiomérique. Il semblerait qu'avec ce type de complexes la partie aniline du ligand a donc peu d'influence sur l'énantiosélectivité. Un design de l'autre partie indéno-oxazine permettrait peut-être d'obtenir de meilleurs résultats.

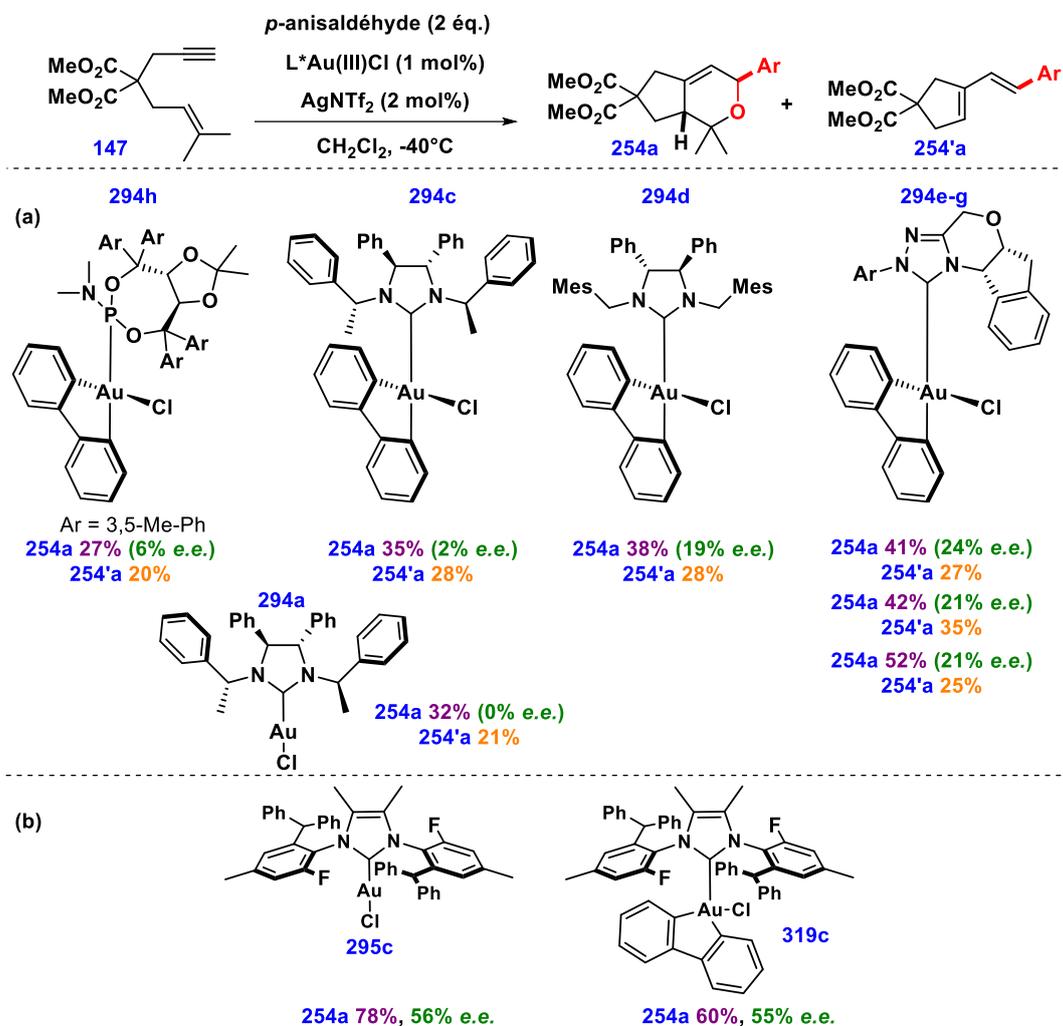


Schéma 84: Etudes de complexes NHCu sur la réaction de cyclisation de « type Prins » avec l'ényne-1,6 **147**

Parallèlement, nous avons également testé le catalyseur NHC chiral d'Au(I) **295b** et son homologue d'Au(III) **319c** (Schéma 84b). Le complexe **295c** a permis d'obtenir le produit de « type Prins » **254a** avec 78% de rendement et un excès énantiomérique de 56%. Son homologue **319c** a conduit dans les mêmes conditions à un rendement de 60% et un excès énantiomérique de 55%. Même si les excès énantiomériques restent modestes avec ces deux complexes, seules des traces du produit de métathèse ont été obtenues alors que ce composé était présent à hauteur de 20% à 35% en présence des complexes **294a-h**. D'autres modifications des squelettes des complexes **295c** et **319c** pourraient permettre une augmentation potentielle des excès énantiomériques.

Un autre type d'ényne-1,6, le 1-éthynyl-2-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)benzène **291**, a été étudié vis-à-vis de cette réaction (**Schéma 85**). L'utilisation de 2 mol% d'un complexe cationique d'or a conduit à une conversion totale du produit de départ, malheureusement un mélange complexe a été obtenu et aucun produit n'a pu être isolé.

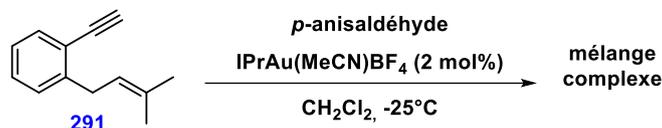


Schéma 85: Etude de la réaction de type Prins avec l'ényne-1,6 **291**

En conclusion de cette étude, la réaction de cyclisation de « type Prins » conduit à une chimiosélectivité moyenne, dans la mesure où plus de 20% du produit de métathèse est généralement obtenu. Seuls les complexes NHC **295c** et **319c** ont permis de limiter la réaction secondaire de formation du produit de métathèse. Une optimisation du système catalytique et des conditions opératoires seraient nécessaires pour tenter d'améliorer encore l'induction de chiralité.

5) Synthèses de cyclopenta[*c*]cyclopropano[*b*]furanes

a. Etat de l'art et premiers résultats

Nous avons vu dans la partie bibliographique que la substitution de l'alcène sur les énynes-1,6 avait un fort impact sur le type de produits obtenus. La réactivité des énynes-1,6 de type allylique a ainsi également été étudiée pour développer une version énantiosélective de la cyclisation de « type Prins » décrite par le groupe de G. Helmchen en version racémique.^{97b} A l'origine, ces réactions ont été décrites avec le système catalytique PPh₃AuCl/AgSbF₆ avec des rendements de bons à modérés. Nous nous sommes demandés si des ligands NHC pouvaient en améliorer les résultats. En effet, l'intermédiaire clé de cette réaction est un carbène d'or et les complexes NHC sont connus pour favoriser la formation des intermédiaires carbéniques.¹¹⁶ Nous avons alors testé un complexe cationique **297**, un très bon rendement de 89% a été obtenu. Un complexe d'Au(III) achiral, **319a** en présence d'AgNTf₂ a également été testé, le produit de cyclisation **270a** a été isolé avec 83% de rendement (**Schéma 86a**). Comme le catalyseur d'Au(III) a été particulièrement efficace pour cette transformation, les complexes chiraux d'Au(III) **294b-c, f-i** ont également été testés sur cette réaction (**Schéma 86b**). Les ligands de type NHC trans-4,5-diphénylimidazolidine **294b-c** ont montré une réactivité remarquable de 75% à 94% de rendement mais une induction de chiralité très faible (<5%). Les ligands indéno[2,1-*b*] triazolo-oxazines **294f** et **294g** ont également montré une excellente réactivité, respectivement, 69% et 89%. Une amélioration de l'énantiosélectivité a pu être constatée

¹¹⁶ Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332–7339.

jusqu'à 13%. Enfin, des ligands phosphoramidites **294i** et **294h** ont également été testés, d'excellents rendements ont encore été obtenus 92% et 78% et l'excès énantiomérique a lui aussi été amélioré jusqu'à 25%. L'utilisation d'AgSbF₆ avec **294h** au lieu de AgNTf₂ a également permis d'améliorer modestement l'excès énantiomérique jusqu'à 30%.

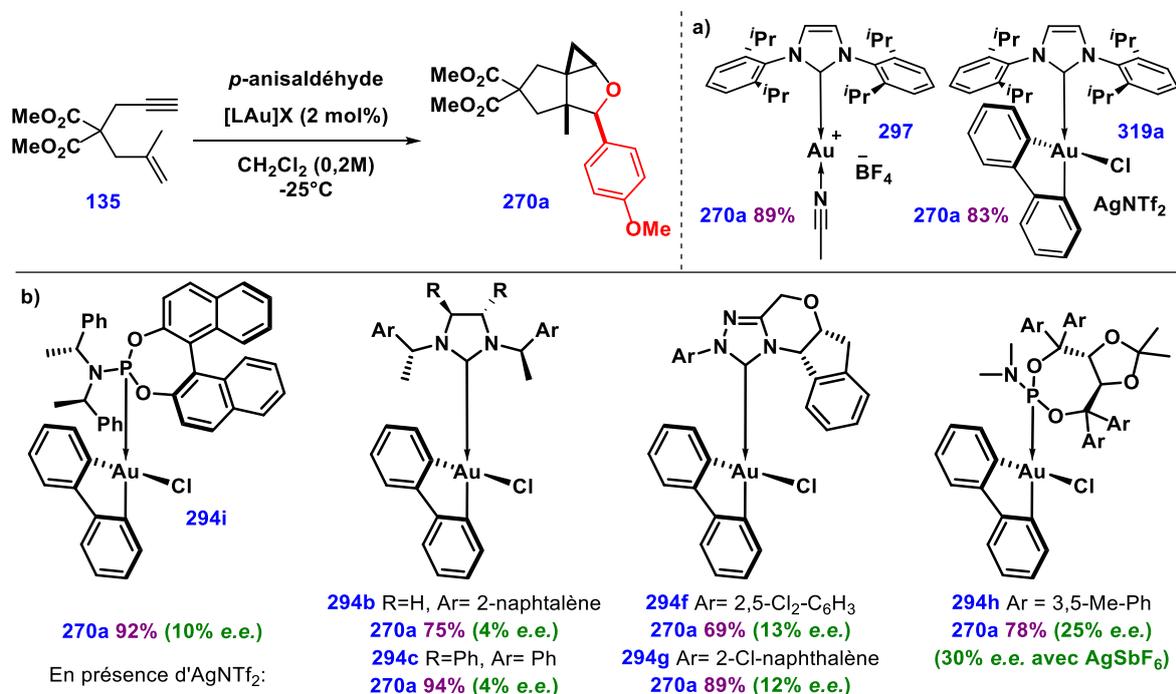


Schéma 86: Utilisation de complexes d'Au(III) pour la réaction domino de cyclisation « type Prins » de 135

Bien que ces complexes aient montré des activités excellentes, l'énantiosélectivité est restée assez modeste, avec un maximum de 30% d'excès énantiomérique. Nous avons souhaité tester également les complexes chiraux d'Au(I) synthétisés (paragraphe II.3), ce travail ayant été réalisé en collaboration avec E. Gentilini.¹¹⁷

b. Développement d'une version énantiosélective

• Les complexes chiraux de type NHC :

Les complexes possédant des ligands NHC chiraux de type IBiox **316** et imidazolium dissymétrique **304b** n'ont pas montré de réactivité ni de stéréosélectivité (**Schéma 87**). En revanche, les complexes NHC **295a-c** et **319c** ont conduit au composé tricyclique avec des excès énantiomériques jusqu'à 49%. La substitution du cycle aromatique a montré une grande importance sur l'induction de chiralité. En effet, en ajoutant des méthyles en positions *ortho* et *para* une amélioration de l'excès de 33% à 40% a été observée. En modifiant le méthyle en *ortho* par un atome de fluor, l'excès énantiomérique est amélioré

¹¹⁷ E. Gentilini, Master Recherche Université Côte d'azur – 2020-2021

jusqu'à 49%. L'analogue Au(III) **319c** de **219c** a également été testé mais cela n'a engendré aucune modification notable de l'excès énantiomérique.

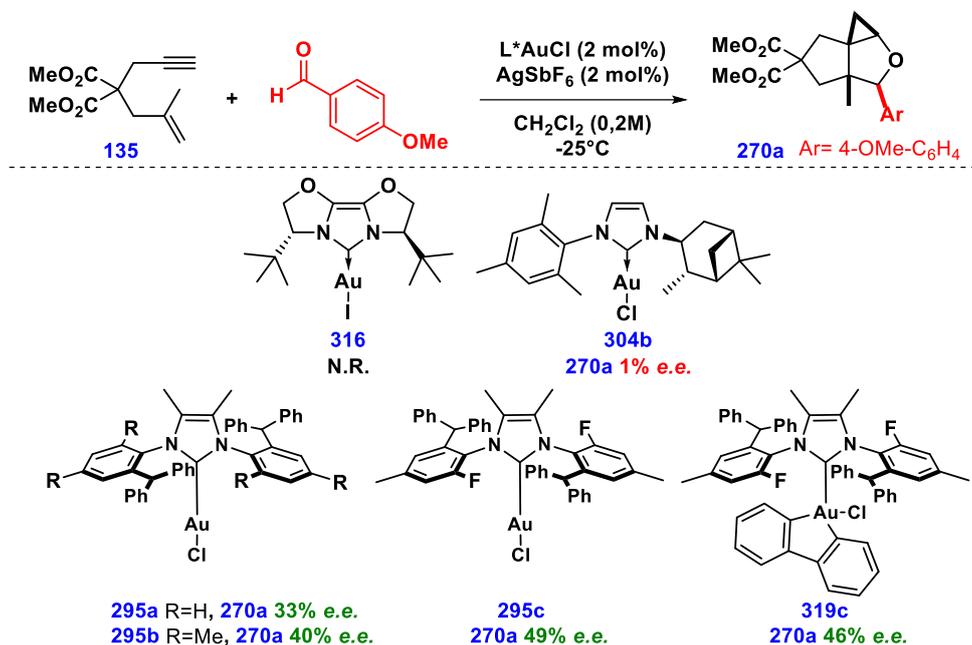


Schéma 87: Etude de l'effet de complexes NHC chiraux

- **Les complexes chiraux de type phosphoramidite**

L'efficacité d'une série de ligands phosphoramidites a ensuite été étudiée (**Schéma 88**). Globalement, une faible énantiosélectivité a été observée, jusqu'à 22% avec le complexe de type Taddol **320g**. Les complexes **320i** et **320j** avec une base de type naphthol ont conduit à des excès énantiomériques respectifs de 2% et 12%.

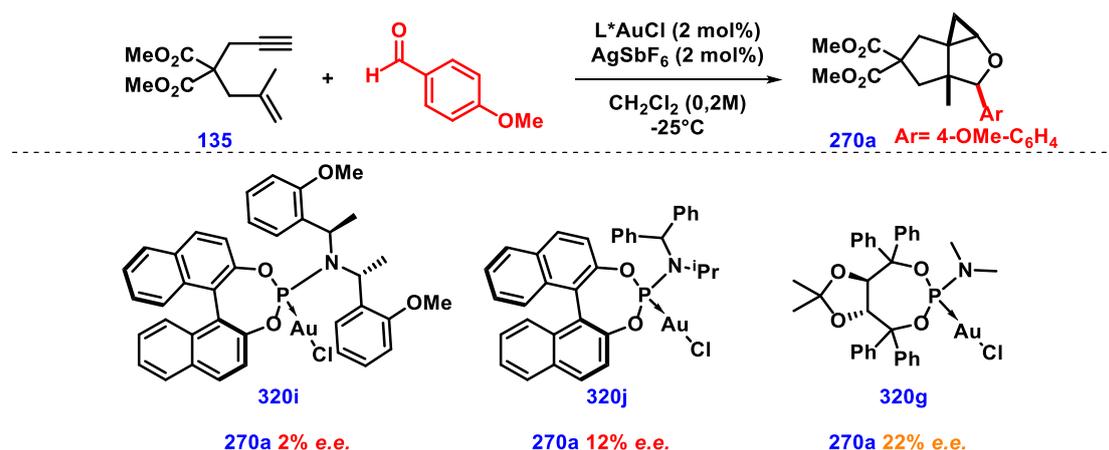


Schéma 88: Etude de l'effet de complexes phosphoramidites chiraux

Nous nous sommes également intéressés à l'efficacité des complexes bimétalliques chiraux dont les résultats en cycloisomérisation ont souvent été excellents.^{70, 73-77}

- **Les complexes chiraux de type bimétallique**

L'utilisation du complexe **320c** a conduit à une faible induction de chiralité (10% d'excès énantiomérique), le DTBM-SEGPHOS (**S**)-**254** a permis d'améliorer l'excès énantiomérique jusqu'à 18%. L'utilisation d'un analogue, le (**S**)-**116** a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 30%. Enfin, un excès énantiomérique de 42% a été obtenu avec le ligand **320b** (Schéma 89).

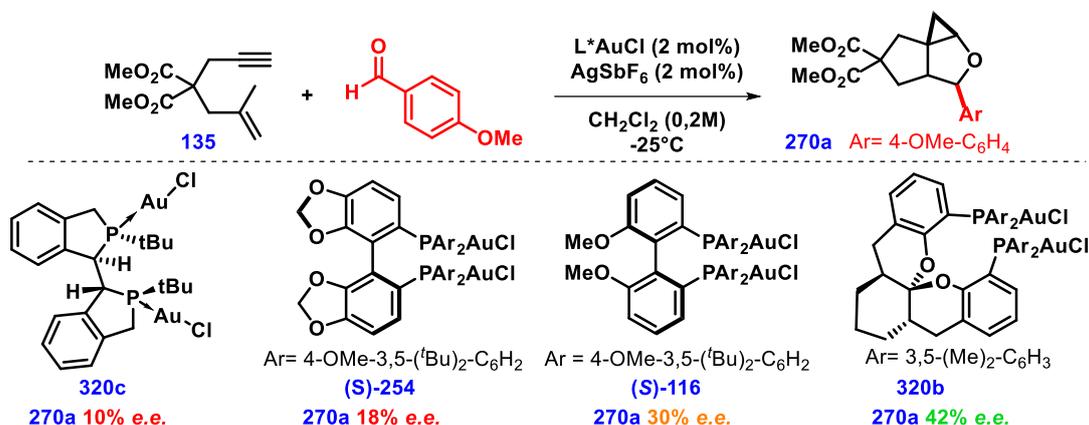


Schéma 89: Etude de l'effet de complexes bimétalliques chiraux

- **Les complexes phosphonites chiraux**

Enfin la dernière famille de ligand étudiée a été les ligands phosphonites **320i** et **324** qui n'ont jamais été, à notre connaissance, utilisés dans la catalyse à l'or. Les complexes à base du squelette Taddol ont montré une bonne énanti induction jusqu'à 50% avec le complexe **320i**.

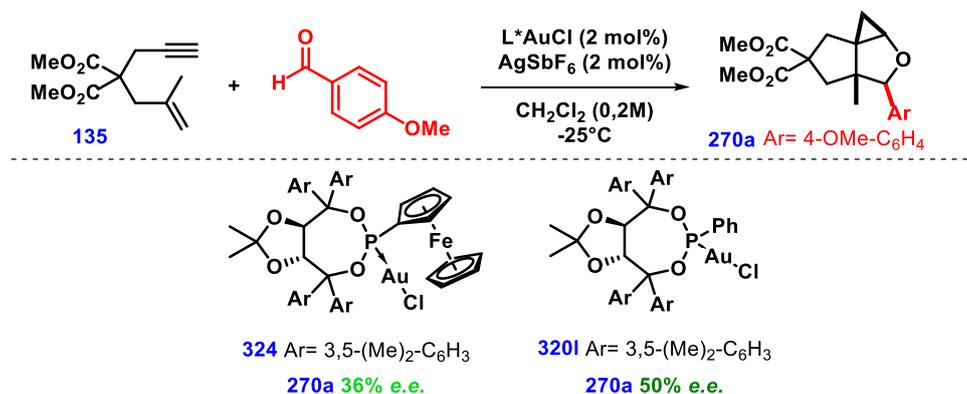
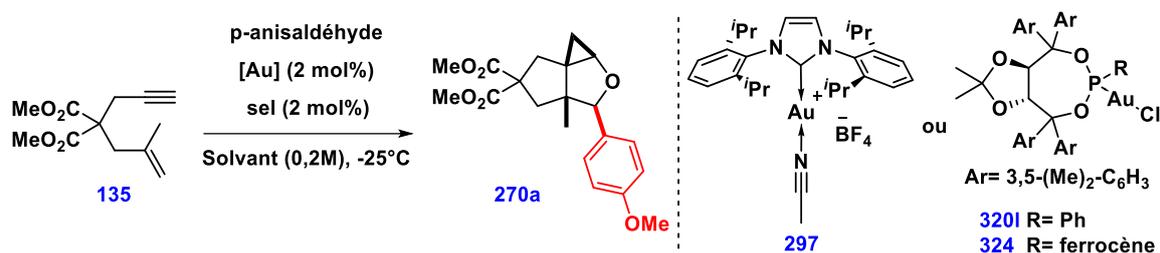


Schéma 90: Etude de l'effet de complexes phosphonites chiraux

Au vue de l'ensemble de ces résultats, le complexe phosphonite **320i** a été sélectionné comme le meilleur candidat pour le développement de la version énantiosélective. Les conditions opératoires ont ensuite été étudiées pour évaluer l'influence du contre-ion, de la température et du solvant sur l'excès énantiomérique (Tableau 6). Dans un premier temps, un test de solvant en version racémique a été effectué (Tableau 6, entrées 1-7). La réaction de cyclisation de « type Prins » n'a été observée que dans le dichlorométhane (Tableau 6, entrée 1), le toluène (Tableau 6, entrée 6) et le nitrométhane

(Tableau 6, entrée 7). On peut noter que dans le toluène le rendement est nettement plus faible (seulement 30%). Ensuite une étude de l'influence du contre-ion a été réalisée (Tableau 6, entrées 8-11). Le sel LiNTf₂ n'a pas conduit à une réactivité notable, peut-être que dans ces conditions, la génération du cation d'or n'a pas été possible. Dans le cas du NaBArF, AgNTf₂ et AgSbF₆ aucune différence sur l'excès énantiomérique n'a été constatée (50%). L'utilisation d'AgSbF₆ a permis d'obtenir le composé de cyclisation de « type Prins » avec le meilleur rendement (Tableau 6, entrée 11). Le toluène et le nitrométhane ont également été testés en version asymétrique, des excès de 33% et 55% ont été respectivement obtenus. Bien que l'excès énantiomérique ait légèrement été amélioré, le rendement dans le nitrométhane est seulement de 58% (Tableau 6, entrée 13).



Entrée	Complexe	Solvant	Additif	Rdt ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	297	CH ₂ Cl ₂	-	69	-
3	297	THF	-	N.R.	-
4	297	DMF	-	N.R.	-
5	297	MeCN	-	N.R.	-
6	297	toluène	-	30	-
7	297	MeNO ₂	-	58	-
8	320I	CH ₂ Cl ₂	LiNTf ₂	N.R.	-
9	320I	CH ₂ Cl ₂	NaBArF	64	50
10	320I	CH ₂ Cl ₂	AgNTf ₂	69	50
11	320I	CH ₂ Cl ₂	AgSbF ₆	89	50
12	320I	toluène	AgSbF ₆	30	33
13	320I	MeNO ₂	AgSbF ₆	58	55
14	324	CH ₂ Cl ₂	AgSbF ₆	82	36
15 ^c	324	CH ₂ Cl ₂	AgSbF ₆	80	36

^a Rendement isolé, ^b Déterminé par HPLC chirale, ^c à -40°C

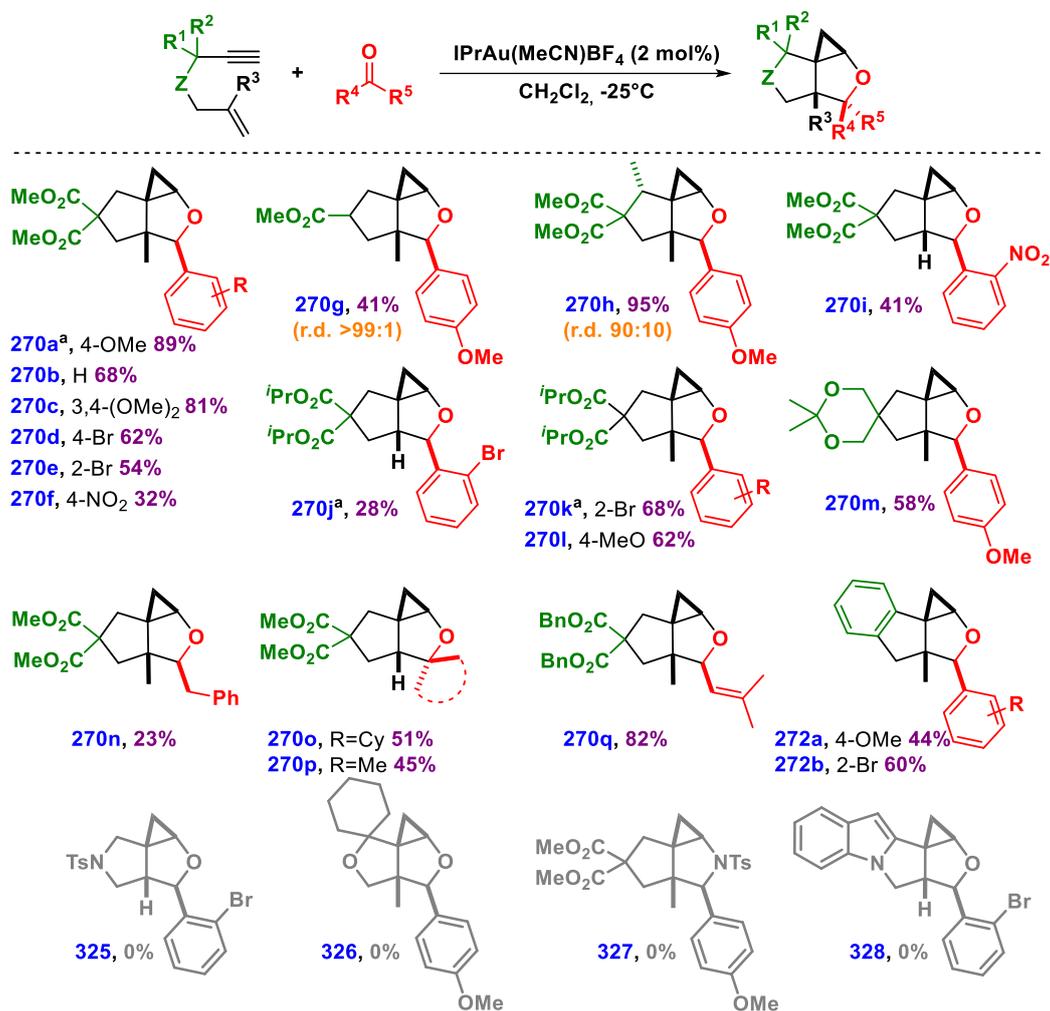
Tableau 6: Optimisation des conditions réactionnelles de cyclisation de « type Prins »

Nous avons donc sélectionné les conditions suivantes pour la suite de notre étude : 2 mol% du complexe chirale **320I**, en présence de 2 mol% d'AgSbF₆ dans le dichlorométhane à -25°C.

c. Etendue du procédé énantiosélectif

Pour évaluer l'étendue de cette réaction en version énantiosélective, nous avons réalisé un criblage en version racémique, en modifiant la structure des ényne-1,6, des aldéhydes (Schéma 91). Différents aldéhydes ont été engagés en présence de l'ényne-1,6 de type méthallyle. De bons rendements ont été obtenus avec des aldéhydes aromatiques possédant des groupements électrodonneurs entre 39%

et 95%. L'utilisation d'aldéhydes aromatiques portant des groupements électroattracteurs a conduit à des rendements plus faibles.



^aà l'échelle du gramme avec 1% molaire de complexe d'or

Schéma 91: Criblage de la réaction en version racémique

L'utilisation de l'ényne-1,6 possédant un groupement méthyle en présence de p-anisaldéhyde en alpha du malonate a conduit au produit **270h** avec un excellent rendement de 95% et une diastéréosélectivité de 90:10. L'analyse RMN ¹H NOESY n'a pas montré de corrélation entre le H du méthyle et celle du cyclopropane, la configuration où le méthyle est en trans du cyclopropane est donc fortement supposée, mais cela n'a pas pu être confirmé. L'utilisation du monoester, a également conduit à un seul diastéroisomère **270g** avec un rendement de 41%.¹¹⁸ Nous pouvons également noter que dans le cas du monoester la cinétique de réaction est fortement diminuée, ce qui peut s'expliquer par un effet Thorpe–Ingold moins important. Les malonates isopropyles ont montré une réactivité similaire à leurs analogues méthylés, les produits **270k-l** étant isolés avec 68% et 62% de

¹¹⁸ La diastéréosélectivité n'a pas à ce jour été déterminée.

rendement. Les ényne-1,6 possédant un motif allyle permettent également d'obtenir les dérivés tricycliques de « type Prins » **270i-j,o-p**, même si généralement, des rendements plus faibles sont obtenus. La réaction de l'ényne-1,6 possédant un motif acétal a également permis l'accès à un produit spirocyclique **270m** avec un rendement de 58%. Enfin, l'ényne-1,6 **290**, a permis d'accéder à deux composés tétracycliques **272a-b** avec des rendements de 44% et 60% respectivement. Les composés **270a,j-k** ont été synthétisés à l'échelle du gramme en réduisant la charge catalytique à 1% molaire. Lors de ce criblage, quelques limitations ont été observées. L'utilisation d'ényne-1,6 azotées et oxygénées n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés **325** et **326**. L'utilisation d'une imine à la place d'un aldéhyde n'a également pas permis d'obtenir le produit d'aza-Prins **327**. Enfin L'utilisation d'ényne-1,6 indolique n'a pas conduit au produit de cyclisation de « type Prins » **328** même après un retour à température ambiante.

Ayant préparé ces molécules en version racémique et déterminé les analyses de séparation des énantiomères par HPLC, la version énantiosélective a ensuite été étudiée (**Schéma 92**). Dans l'ensemble, les réactions avec le ligand phosphonite **320I** conduisent à des rendements inférieurs à ceux obtenus en version racémique.

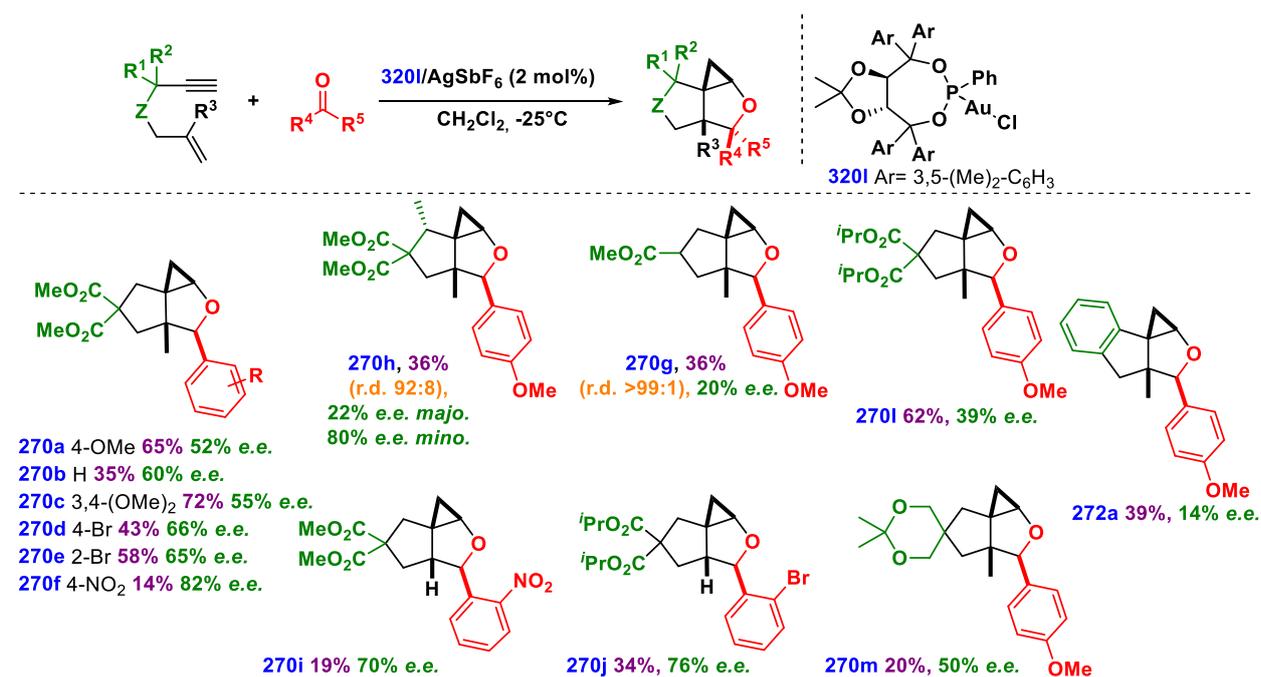


Schéma 92: Etendue de la version énantiosélective de la réaction de cyclisation de « type Prins »

Dans le cas des dérivés possédant le groupement malonate de diméthyle et le motif métallyle **270a-f**, des excès énantiomériques modestes à bons sont obtenus entre 52% et 82%. Dans le cas du produit possédant un méthyle en *alpha* du motif malonate de diméthyle **270h**, une très bonne diastéréoisomérisation a été observée, 92:8. Le premier couple d'énantiomère majoritaire a été obtenu avec un excès énantiomérique modeste de 22%, en revanche le couple d'énantiomère minoritaire a

été obtenu avec un excès énantiomérique de 80%. Le dérivé monoester **270g** a lui aussi été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité de 99:1 mais l'induction de chiralité a aussi été assez faible (20% *e.e.*). Les produits issus des malonates d'isopropyle **270l,j** ou du malonate de diméthyle **270i** ont aussi permis de synthétiser les composés cyclisés de « type Prins » avec des excès énantiomériques allant de 39% à 76%. Le composé spirocyclique **270m**, a aussi été isolé avec un excès énantiomérique de 50%, alors que le dérivé tétracyclique **272a** a été synthétisé avec une faible induction de chiralité (14% *e.e.*) Les produits **270a** et **270e** ont été préparés à plus grande échelle, respectivement 1 g et 500 mg, dans le but d'améliorer leurs excès énantiomériques par recristallisation. Les produits ont été recristallisés dans le méthanol à 0°C et des cristaux ont rapidement été obtenus. Une analyse HPLC en phase chirale de ces cristaux a montré qu'il s'agissait du mélange racémique.

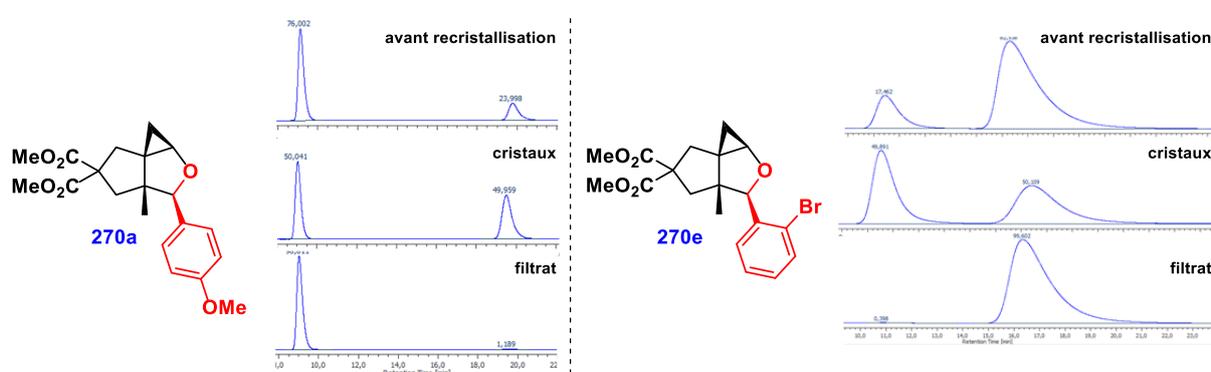


Schéma 93: Spectres HPLC des produits **270a** et **270e** après recristallisation

Le filtrat, sous forme d'une huile, a ensuite été analysé en HPLC et comme attendu des excellents excès énantiomériques ont été obtenus, respectivement 98% et 99% (**Schéma 93**). Avec l'obtention des produits énantiomériquement enrichis, nous avons souhaité déterminer la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire. Notre produit possédant un groupement chromophore sur un des carbones stéréogènes, nous avons réalisé une analyse par dichroïsme circulaire de **270a** (**Schéma 94**). Par comparaison avec les spectres théoriques,¹¹⁹ nous avons pu déterminer que le produit majoritaire obtenu dans notre version énantiosélective en présence du complexe **(R,R)-320I** est le produit (1*aR*,3*S*,3*aR*,6*aR*).

¹¹⁹ Les courbes théoriques ont été déterminées par le Dr. Fabien Fontaine-Vive (Institut de Chimie de Nice).

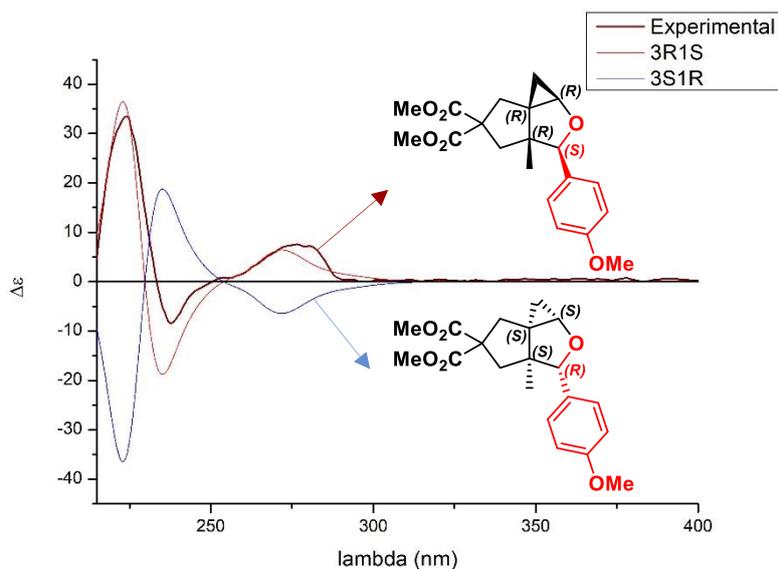


Schéma 94: Spectres de dichroïsme circulaire de **270a**

L'équipe de G. Helmchen a réalisé une étude mécanistique par DFT pour l'obtention des produits de cyclisation de « type Prins » et a proposé un schéma réactionnel expliquant la diastéréosélectivité de la réaction (**Schéma 95**).^{97b} La cycloisomérisation de l'ényne-1,6 **A** conduirait à l'intermédiaire **B** qui en présence de benzaldéhyde se transformerait en **C**. Après des rotations C-C, l'intermédiaire **E** permettrait la cyclisation pour obtenir **G** avec le groupement phényle et le complexe d'or en position équatoriale, ce qui expliquerait la diastéréosélectivité. Nous avons alors essayé de comprendre, comment notre ligand phosphonite était capable d'induire de l'énantiosélectivité. L'intermédiaire **A**, résultant de la cycloisomérisation de l'ényne-1,6 avant l'addition de l'aldéhyde, nous a semblé être l'intermédiaire clé dans l'induction de la chiralité. En s'inspirant des résultats présentés dans le **schéma 95**, nous avons alors optimisé cet intermédiaire avec notre ligand chiral et étudié son influence sur la suite du schéma réactionnel (**Schéma 96**).¹¹⁹

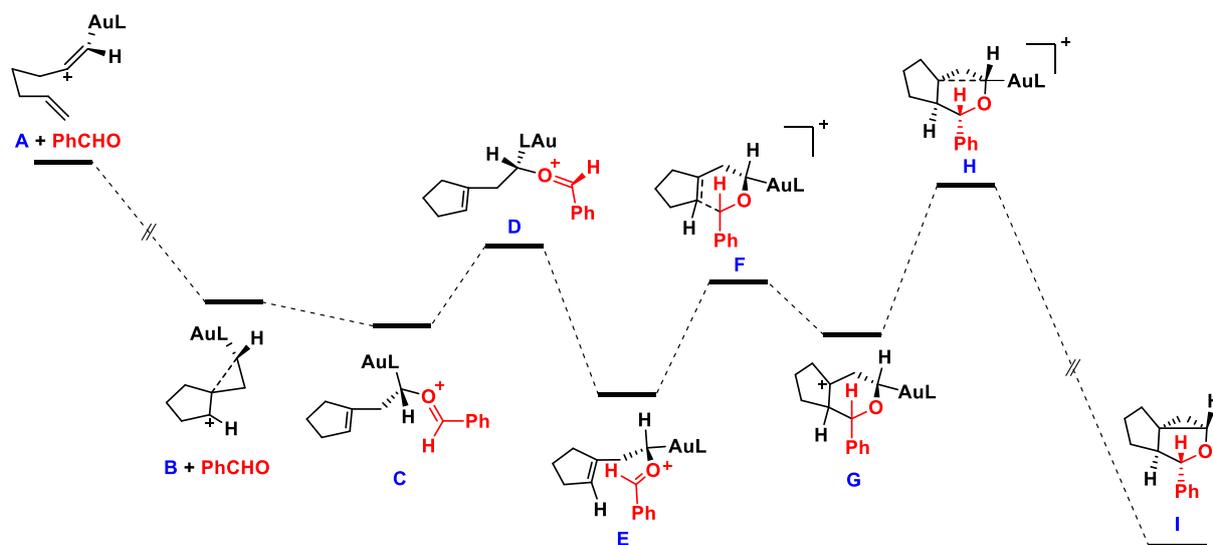


Schéma 95: Représentation schématique de certains intermédiaires réactionnels proposés par l'équipe de G. Helmchen

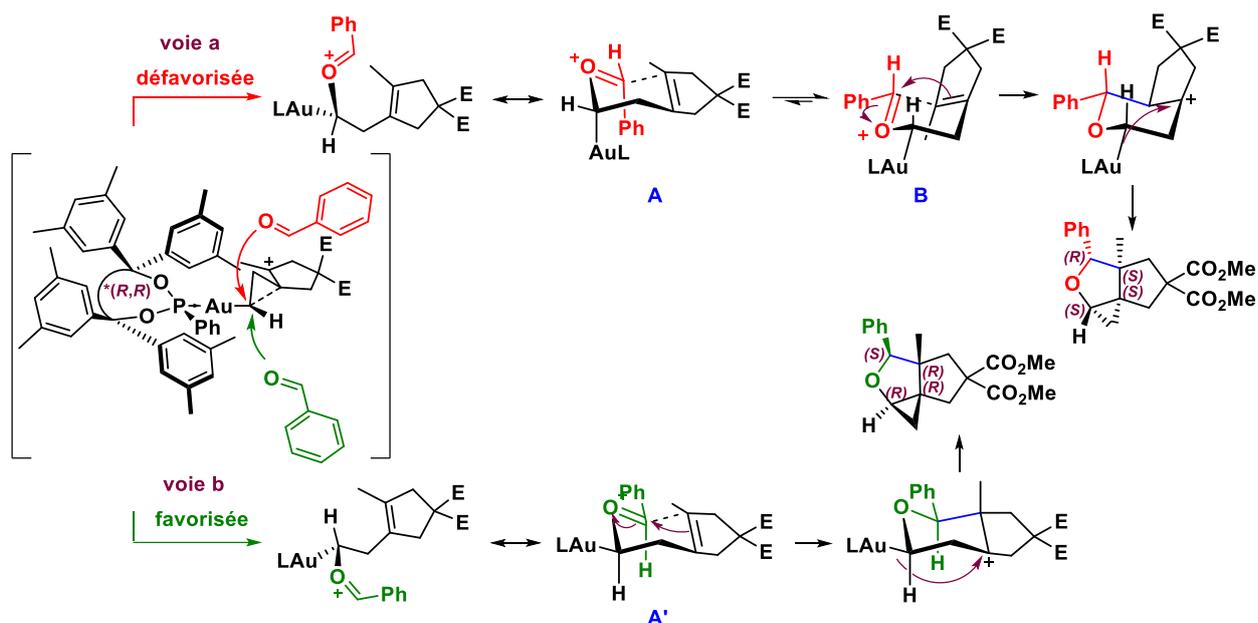


Schéma 96: Modélisation des intermédiaires clés dans l'obtention de l'énantiomère majoritaire

Nous pouvons voir qu'avec notre ligand phosphonite à base de Taddol, deux des groupements aromatiques viennent encombrer la face arrière. Ainsi, le carbonyle pourrait s'approcher préférentiellement par la face avant selon la voie a (flèche rouge) ou selon la voie b (flèche verte). L'approche selon la voie a ne semble pas être celle la plus favorisée puisque l'encombrement stérique est le plus important. Cette addition conduirait à la pseudo-chaire **A** qui s'équilibrerait vers la pseudo-chaire **B** où les groupements les plus volumineux sont en position équatoriale et conduirait à la formation du dérivé (1a*S*,3*R*,3a*S*,6a*S*). De manière réciproque, l'addition du carbonyle selon la voie b conduirait à la pseudo-chaire **A'** où les groupements volumineux sont en position équatoriale et expliquerait la formation de l'énantiomère (1a*R*,3*S*,3a*R*,6a*R*). Cette proposition semble en accord avec les résultats expérimentaux de formation de l'énantiomère majoritaire.

d. Valorisation des produits de cyclisation de type Prins

Parallèlement au développement de la version énantiosélective de cette réaction, le produit (\pm)-**270a** a été engagé dans des réactions de post-fonctionnalisation (**Schéma 97**). L'utilisation d'urée et de ^tBuOK dans le DMSO a permis d'obtenir le composé **329** possédant un motif spirocyclique barbiturate avec un rendement de 87%. Ce motif est souvent décrit pour avoir une activité biologique.¹²⁰ Le motif malonate de diméthyle peut également être saponifié de manière quantitative en présence de KOH dans un mélange éthanol/eau pour donner le produit **330**. Enfin le même composé **270a** a également pu être réduit en diol **331** par l'utilisation de LiAlH₄ avec un rendement de 73%.

¹²⁰ (a) López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Alamo, C. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **2005**, 1,329-343. (b) Sellers, E. M. *Can. Med. Assoc. J.*, **1988**, 139, 113-118.

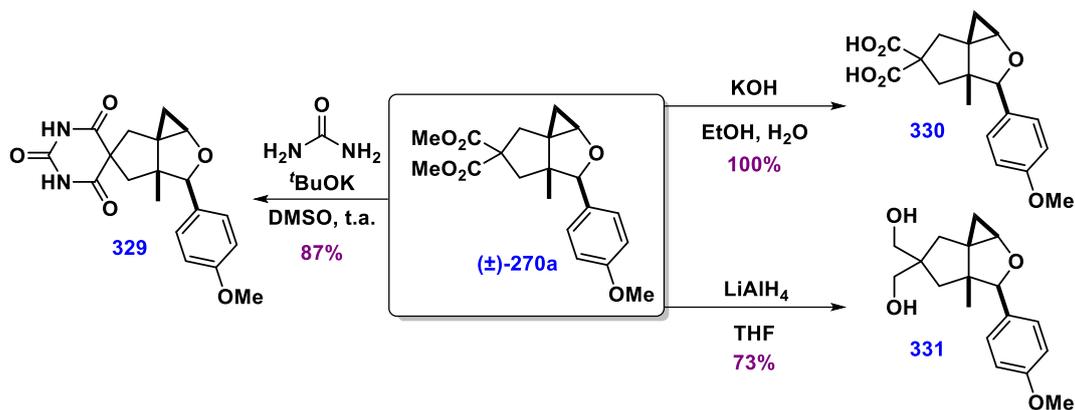


Schéma 97: Post-fonctionnalisation du dérivé **270a**

Nous nous sommes ensuite intéressés à la post-fonctionnalisation du dérivé bromé **270k**, ce dernier pouvant être soumis à un couplage de Suzuki-Miyaura pallado-catalysé. A 100°C dans un mélange dioxane/eau, seulement 34% du produit de couplage **333** a été obtenu. En revanche un autre produit **334** correspondant à une fonctionnalisation C-H a été obtenu avec un rendement de 45%, la détermination de la structure sera discutée ultérieurement. Intrigué par cette réactivité, l'étude de la réaction de fonctionnalisation C-H avec le cyclopropane a été engagée.

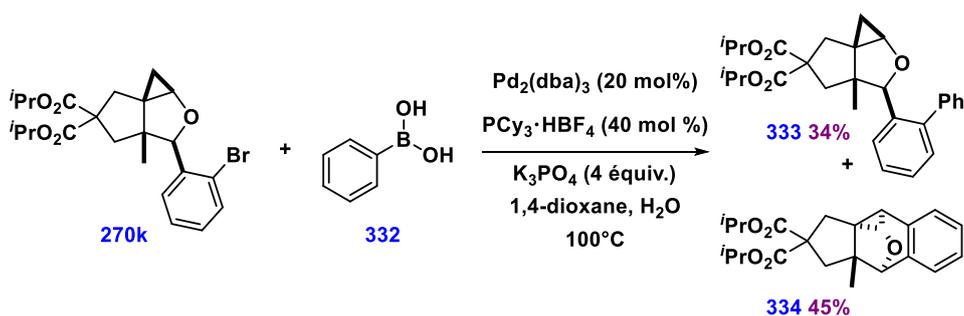


Schéma 98: Réaction de Suzuki-Miyaura

Dans la littérature, l'équipe de K. Fagnou a décrit la fonctionnalisation de liaisons C-H d'un cyclopropane par du palladium(0) pour la synthèse de quinolines et de tétrahydroquinolines (**Schéma 99a**).¹²¹ L'utilisation de ces conditions sur notre système n'a pas conduit au produit **334** désiré mais a permis de synthétiser un mélange d'aldéhydes **335** avec des proportions de 1:2,5 avec un excellent rendement de 96% (**Schéma 99b**). Ce produit serait issu d'une réaction de fonctionnalisation C-H mais aurait subi un réarrangement. Le mécanisme de cette transformation sera discuté ultérieurement.

¹²¹ Rousseaux, S.; Liégault, B.; Fagnou, K *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 244–248.

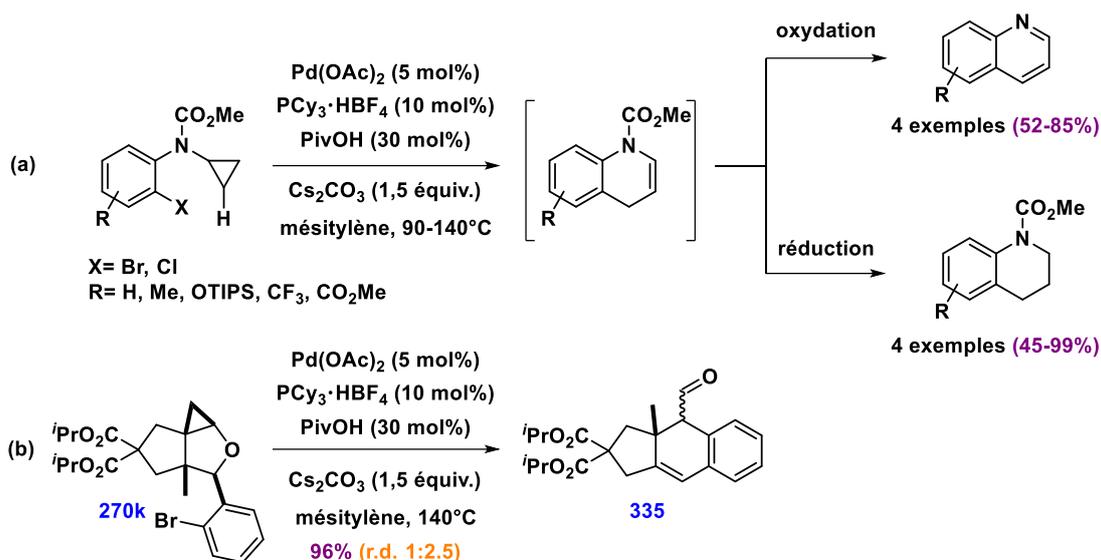


Schéma 99: Utilisation des conditions de Fagnou pour réaliser une fonctionnalisation C-H du cyclopropane

Une optimisation rapide des conditions a ensuite été réalisée afin d'obtenir le produit **334** avec une meilleure sélectivité (Schéma 100). En reprenant les conditions de la réaction de Suzuki-Miyaura, uniquement dans le dioxane et sans l'acide boronique, le composé **334** a pu être isolé avec un rendement de 56%. Une modification des conditions réactionnelles, s'inspirant des résultats de l'équipe de K. Fagnou et en réalisant la réaction à 100°C, a permis d'améliorer le rendement jusqu'à 73%.

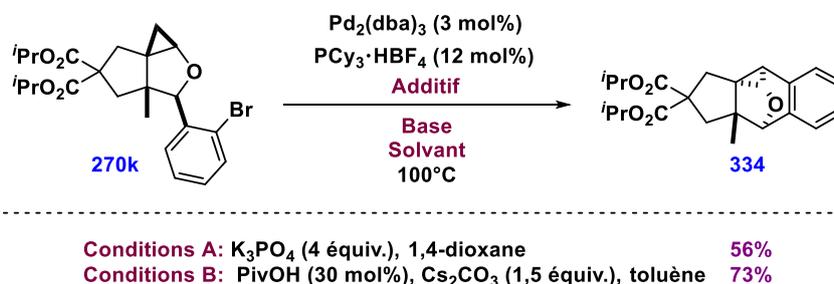


Schéma 100: Optimisation des conditions de fonctionnalisation C-H du cyclopropane

Quelques exemples de cette transformation ont ensuite été réalisés (Schéma 101). L'utilisation du malonate de diméthyle **270d** a permis d'obtenir le composé **336** avec un rendement de 87%. En revanche, l'utilisation du malonate d'isopropyle **270j** qui possède un hydrogène en tête de pont a conduit au composé **337** avec un rendement plus modeste (<46%). Ce composé n'a pas pu être séparé d'autres produits secondaires, non-identifiables. Enfin, le composé **272b** possédant un squelette benzène à la place du motif malonique a permis d'obtenir le composé de fonctionnalisation de la liaison C-H du cyclopropane **338** avec un rendement de 56% basé sur la récupération du produit de départ. Après 15h de réaction, uniquement 40% de ce dernier a été consommé. La réaction devra être répétée sur un temps plus long pour pouvoir quantifier rigoureusement la réactivité de ce dérivé.

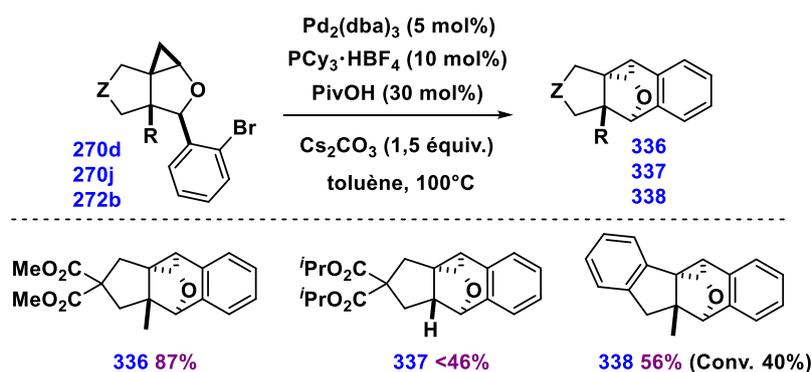


Schéma 101: Criblage de la réaction de fonctionnalisation C-H du cyclopropane

Afin de confirmer la structure de ces produits, le composé **334** a été cristallisé par évaporation lente dans un mélange CH_2Cl_2 /hexane. Des cristaux ont été obtenus et ont permis de réaliser une analyse aux rayons X (**Schéma 102**).

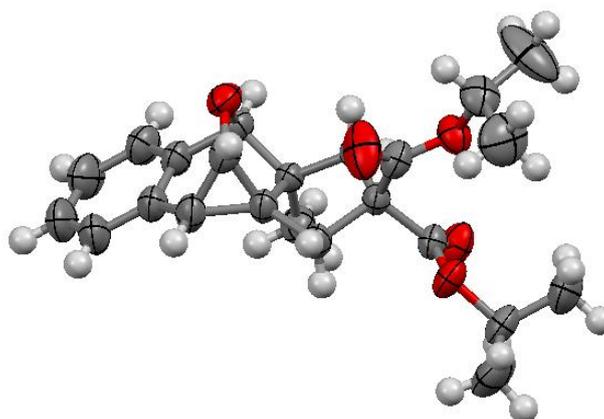


Schéma 102 : Diffraction des rayons X de 334, ellipsoïde à 50%

En s'inspirant des travaux de l'équipe de Fagnou¹²¹ nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel suivant (**Schéma 103**). L'addition oxydante du Pd^0 suivie d'un échange de ligands génèrerait l'espèce pivalate- Pd^{II} **A**. Cette dernière permettrait la formation de **B** via une rupture de la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ assistée par le pivalate. La coupure de la liaison C-H passerait par un état de transition de type métallation-déprotonation concertée **C**.¹²² Le palladacycle à sept chaînons **D** génèrerait enfin le produit **E** après élimination réductrice. L'excès de Cs_2CO_3 permettrait de régénérer le PivOCs.

¹²² Revues sur l'activation C-H et les mécanismes : (a) Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat Rev Methods Primers* **2021**, *1*, 43. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00041-2> (b) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, No. 30, 5820-5831. (c) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126. (d) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.

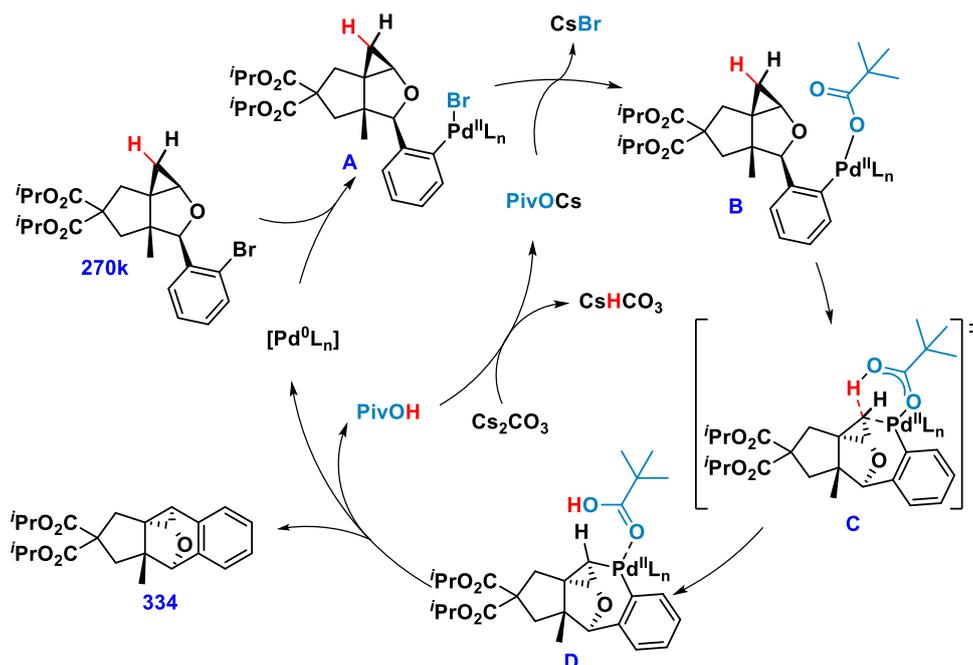


Schéma 103: Mécanisme proposé pour la formation des produits de fonctionnalisation de la liaison C-H

Nous nous sommes alors demandés si ce produit était un intermédiaire dans l'obtention du mélange d'aldéhydes **335** observé précédemment dans le mésitylène à 140°C (Schéma 99b). La réaction de fonctionnalisation C-H dans le mesitylène à 140°C a été relancée avec du Pd₂(dba)₃ comme source de palladium au lieu de Pd(OAc)₂ (Schéma 104). Une réactivité similaire a été observée. La réaction du produit **270d** a donné un mélange d'aldéhydes **339** avec un rendement de 83% et une diastéréosélectivité de 1:2,5. Le dérivé **270k** a lui été transformé en un mélange d'aldéhydes **335** avec un rendement de 79% et une diastéréosélectivité de 1:3.

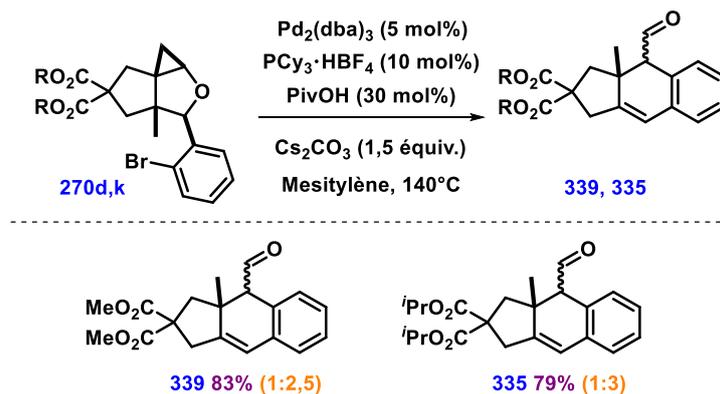


Schéma 104: Réaction de fonctionnalisation C-H dans le mésitylène à 140°C

Afin de proposer un mécanisme pour l'accès au mélange d'aldéhydes obtenus ci-dessus dans le mésitylène à 140°C, le composé **334** a été chauffé à 140°C en présence et absence de la base (Schéma 105). En présence de PivOH et de Cs₂CO₃ à 140°C, une conversion a été observée, mais un mélange complexe a été obtenu. Dans le cas où la base est absente, une conversion totale a été observée et le

produit majoritaire obtenu est le produit **335** avec un rendement de 75%. Nous pouvons également constater que le rapport diastéréoisomérique a été amélioré de 1:3 à 1:9. Le palladium pourrait être impliqué dans cette différence de sélectivité, ce qui fera l'objet d'une étude ultérieure.

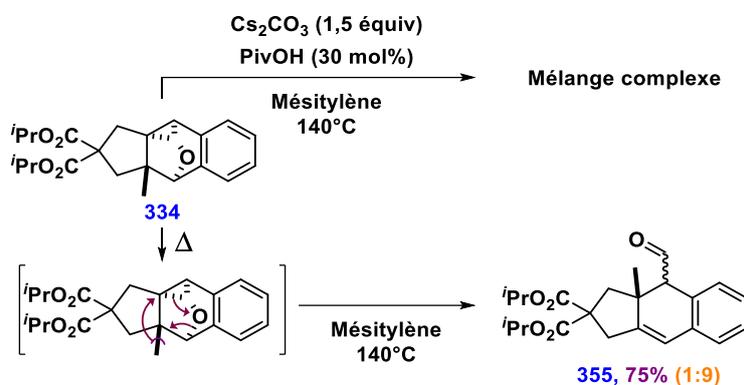


Schéma 105: Etude de la formation de **355**

Enfin, nous avons souhaité déterminer la stéréochimie des aldéhydes. Les deux diastéréoisomères ayant des polarités très similaires, il est donc très difficile de les séparer par chromatographie sur gel de silice. Une purification délicate du composé **339**, avec un gradient lent a permis d'isoler deux fractions fortement enrichies de chacun des aldéhydes. Une analyse RMN ^1H NOESY a été réalisée : dans le cas de la fraction minoritaire **339-1**, nous observons une corrélation entre le groupement méthyle et le H de l'aldéhyde (**Schéma 106a**) alors que pour la fraction majoritaire **339-2** aucune tâche n'est observée dans cette région (**Schéma 106b**). Nous pouvons alors en déduire que le composé aldéhyde majoritaire possède une configuration *trans* alors que l'aldéhyde minoritaire présente une configuration *cis*.

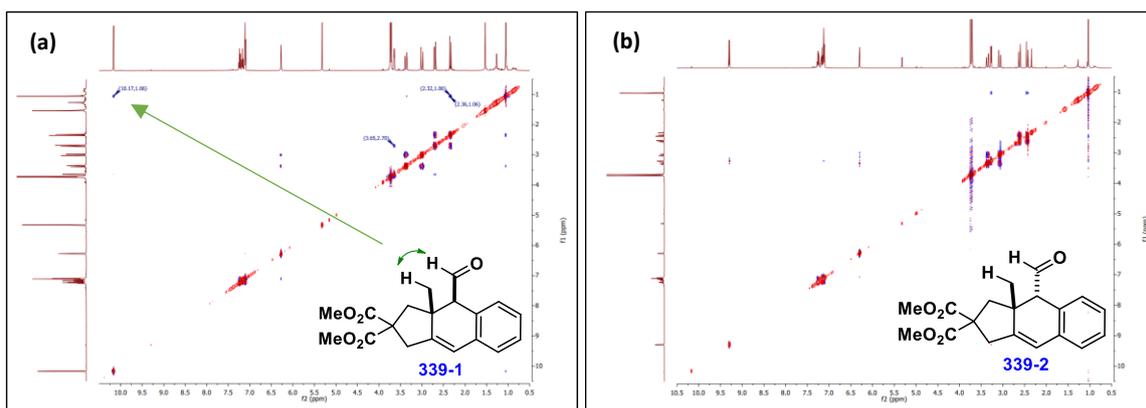


Schéma 106: (a) RMN NOESY fraction minoritaire de **339-1**, (b) RMN NOESY fraction majoritaire **339-2**

6) Conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre les premiers développements de réactions de cyclisation de « type Prins » énantiosélectives catalysées par des complexes chiraux d'or. Dans le cas de la synthèse de hexahydrocyclopenta[*c*]pyranes, les résultats préliminaires ont mis en évidence que le complexe (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ était un excellent candidat pour le développement d'une version énantiosélective (jusqu'à 70% d'excès énantiomérique). Lors de cette réaction le rendement est modeste, 35%, notamment par la présence de sous-produits comme le produit de type métathèse. Des complexes NHC chiraux se sont montrés particulièrement sélectifs avec des rendements allant jusqu'à 78%, mais avec des excès énantiomériques plus modestes (56% *e.e.*). Une optimisation des conditions réactionnelles et éventuellement le design du catalyseur permettrait, potentiellement, d'améliorer ces résultats prometteurs.

Dans le cas de la synthèse de cyclopenta[*c*]cyclopropano[*b*]furanes, nous avons développé une version énantiosélective en utilisant un complexe de type phosphonite chiral à base du squelette Taddol. Quatorze nouveaux composés chiraux, avec des excès énantiomériques allant de 14% à 82%, ont pu être synthétisés. Les rendements sont également variables de 19% à 65%. Une recristallisation dans le méthanol a permis d'obtenir l'isomère énantiomériquement enrichi avec un excellent excès énantiomérique. Cela nous a permis de déterminer le sens de l'énantiosélectivité de la réaction par des analyses de dichroïsme circulaire. L'utilisation du complexe **(*R,R*)-320I** conduit au composé (1*aR*,3*S*,3*aR*,6*aR*). Une étude de la valorisation de ces produits a été ensuite réalisée. De nombreuses réactions sont tolérées tant sur la partie malonique que sur la partie aromatique. On peut notamment mettre en avant la réaction de fonctionnalisation C-H du cyclopropane qui permet d'obtenir un composé pentacyclique original dont la structure a pu être confirmée par diffraction des rayons X. Cette réactivité particulière pourrait donner lieu à une étude plus approfondie autant d'un point de vue de son étendue que du mécanisme. Un réarrangement thermique a pu être mis en évidence, permettant la conversion des dérivés pentacycliques en aldéhydes tricycliques.

Chapitre III : Réactivité de dérivés aldéhyde-yne

1) Rappels bibliographiques

Dans le chapitre d'introduction à la catalyse par des complexes d'or nous avons vu la capacité de ces derniers à activer les alcynes permettant l'addition d'un nucléophile comme un alcène dans le cas des dérivés ényne. De manière analogue, il est possible de réaliser des transformations similaires à partir de dérivés possédant une fonction alcyne et une fonction aldéhyde. Avec ces substrats, il est nécessaire d'ajouter dans le milieu un second nucléophile pour réaliser des réactions domino de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile (**Schéma 107**).

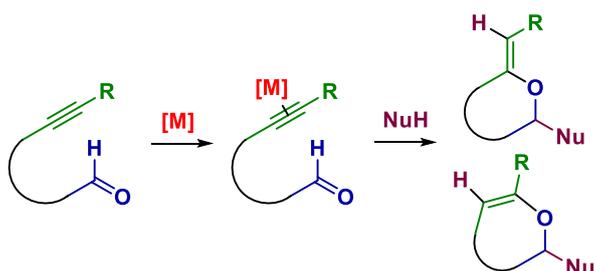


Schéma 107 : Réactivité des aldéhyde-yne en présence de complexes organométalliques

Ces réactions de cycloisomérisation puis addition d'un nucléophile sont particulièrement intéressantes puisqu'elles s'inscrivent parfaitement dans le développement d'une chimie durable en permettant de créer dans le même temps différentes liaisons avec une excellente économie d'atome. Avant d'avoir été décrites en présence de complexes d'or, elles ont été réalisées avec d'autres métaux comme le palladium, le cuivre ou l'argent. Les propriétés des catalyseurs utilisés vont grandement influencer le mécanisme de la réaction. On peut distinguer deux types de métaux : les métaux oxophiles et les métaux carbophiles qui vont pouvoir activer, respectivement, soit la fonction aldéhyde soit la fonction alcyne (**Schéma 108**).

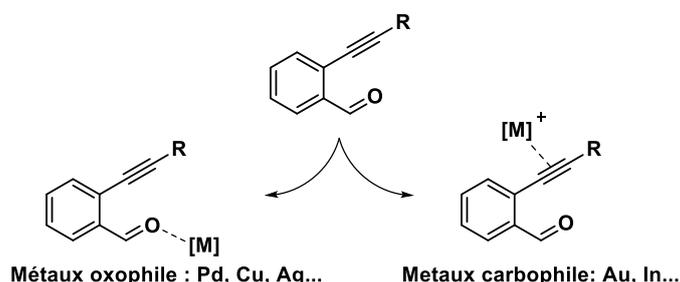


Schéma 108: Fonctions activables par des métaux oxophiles et carbophiles

Dans la littérature le premier exemple de cycloisomérisation/acétalisation a été décrit par le groupe de Y. Yamamoto. Ils ont utilisé un complexe de palladium, Pd(OAc)₂ pour réaliser cette transformation.¹²³ Ils ont d'abord décrit la cycloisomérisation d'aldéhydes acétyléniques **340** : un

¹²³ Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764–765.

mélange de produits de cyclisation 5-*exo*-dig **341** et 6-*endo*-dig **342** a été observé, le composé majoritaire étant le produit formant le cycle à 5 chaînons (**Schéma 109a**). On peut constater que la substitution de la triple liaison permet d'influencer le type de cyclisation. Avec un groupement aryle portant un groupe électro attracteur ou une chaîne alkyle, le composé de cyclisation 5-*exo*-dig est uniquement observé. A l'inverse lorsque le groupement est électro donneur, le composé de cyclisation à 6 chaînons sera obtenu majoritairement. Les mêmes auteurs ont ensuite étudié les composés *ortho*-alcynyl-arylaldehydes **178** dans ce processus de cycloisomérisation. Dans ce cas, le produit de cycloisomérisation de type 6-*exo*-dig **179** est observé avec de très bons rendements (**Schéma 109b**).

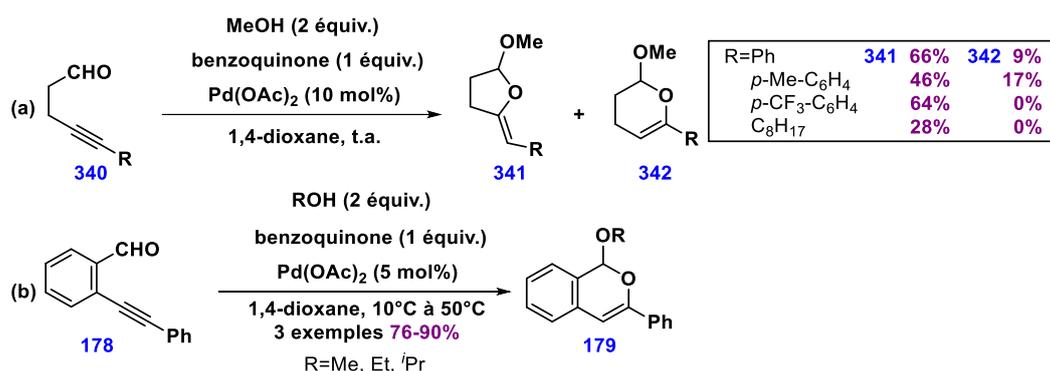


Schéma 109: Cycloisomérisation/acétalisation de dérivés aldéhyde-yne en présence de Pd(OAc)₂

Une analyse RMN ¹³C des produits de départ en présence de Pd(OAc)₂ en quantité stœchiométrique a montré que ce complexe activait les fonctions alcynes et aldéhydes mais lorsqu'il y avait compétition, l'activation de l'aldéhyde était préférentielle (**Schéma 110**).¹²³

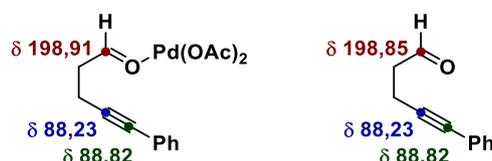


Schéma 110: Etude RMN du mode d'activation des dérivés aldéhyde-yne en présence de Pd(OAc)₂

Quelques années plus tard, Le groupe de Y. Yamamoto a également publié que l'utilisation de 10 mol% de CuI dans le DMF permet d'obtenir les mêmes produits avec d'excellents rendements.¹²⁴ Un criblage plus large a été effectué avec 14 exemples. Ce procédé est particulièrement intéressant par rapport à celui présenté précédemment puisqu'il permet l'utilisation d'alcynes terminaux (**Schéma 111**).

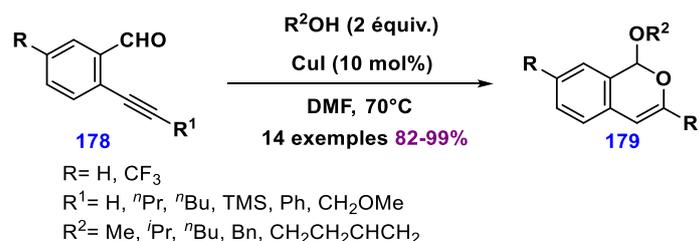
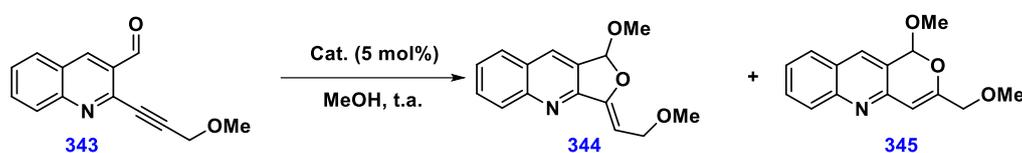


Schéma 111: Synthèse d'isochromènes par un complexe de cuivre

¹²⁴ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139–5142.

En 2007, l'équipe de P. Belmont a décrit la synthèse de dérivés furoquinolines **344** et pyranoquinolines **345** en présence de complexes d'argent par réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation (**Tableau 7**).¹²⁵ Les auteurs ont montré qu'en modifiant le sel d'argent utilisé, il était possible de favoriser soit la réaction 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig. En effet les complexes d'argent les plus acides vont conduire principalement aux produits de cyclisation 5-*exo*-dig. Au contraire les complexes les plus basiques conduiront aux produits de cyclisation 6-*endo*-dig (**Tableau 7, entrées 1 à 4**). Avec des pKa compris entre 0 et 5, un mélange de produits 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig est obtenu avec des ratio allant de 5:95 à 48:52 (**Tableau 7, entrées 5 à 8**). Les complexes d'argent possédant les contre-ions avec des pKa supérieurs à 10 conduisent uniquement aux produits de cyclisation 5-*exo*-dig (**Tableau 7, entrées 9 à 11**).



Entrée	[Ag]	344 : 345 ^a	pKa ^b
1	AgSbF ₆	0 : 100	< 0
2	AgPF ₆	0 : 100	< 0
3	AgOTf	0 : 100	< 0
4	AgNO ₃	0 : 100	< 0
5	Ag ₂ SO ₄	5 : 95	2
6	AgF	5 : 95	3,2
7	AgOCN	40 : 60	3,7
8	AgOAc	48 : 52	4,8
9	Ag ₂ CO ₃	100 : 0	10,3
10	Ag ₂ O	100 : 0	15,7
11	AgO	100 : 0	15,7

^a ratio déterminé par RMN ¹H, ^b pKa du contre-ion de l'argent

Tableau 7: Effet du sel d'argent sur la cyclisation 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig

Le développement de méthodologies impliquant des réactions domino de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile en présence de complexes d'argent a également été une thématique de recherche de l'équipe de G. Abbiati. En 2014, ils ont décrit la synthèse de dérivés isochromènes **179** issus d'une cycloisomérisation/acétalisation similaire à celle réalisée par Y. Yamamoto par un complexe d'argent contenant un motif pyridine comme ligand (**Schéma 112a**).^{126a} En 2017, ils ont également montré que

¹²⁵ Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632–5641.

¹²⁶ (a) Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494–3505. (b) Dell'Acqua, M.; Pirovano, V.; Peroni, S.; Tseberlidis, G.; Nava, D.; Rossi, E.; Abbiati, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *11*, 1425–1433.

des cétones pouvaient être utilisées comme nucléophiles pour cette réaction (**Schéma 112b**).^{126b} Divers composés de type 1-(isochromèn-1-yl)propan-2-one **346** ont pu être synthétisés jusqu'à 79% de rendement.

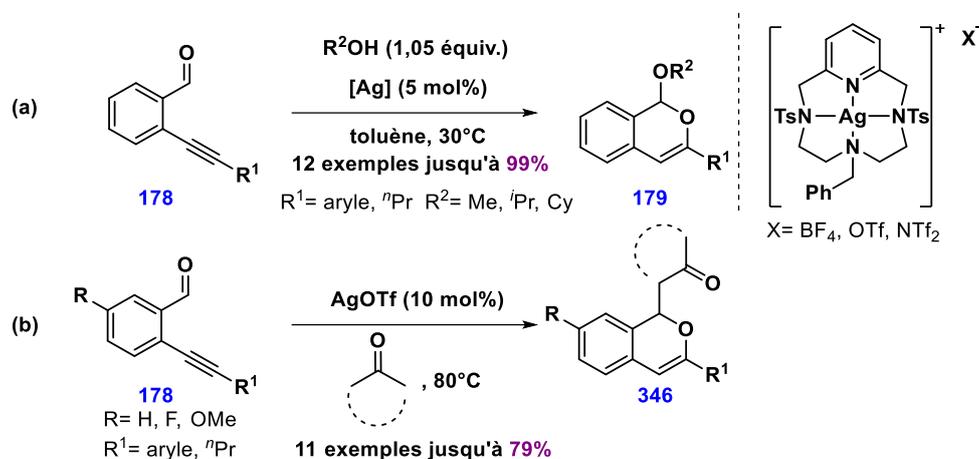


Schéma 112: Synthèse de dérivés isochromènes par des complexes d'argent (Groupe de G. Abbiati)

Nous avons vu précédemment des exemples d'utilisation de métaux oxophiles. L'or est quant à lui un métal carbophile. L'équipe de L. M. Slaughter a décrit en 2012, le premier exemple de réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation asymétrique catalysée par un carbène d'or chiral.^{35d} L'activation de la triple liaison par coordination du complexe d'or **347** permet de diminuer la densité électronique de l'alcyne et ainsi favoriser l'addition de la fonction aldéhyde suivant un processus de cyclisation 6-*endo-dig*. L'ion oxocarbénium formé **348** peut alors être attaqué à son tour par un alcool puis le catalyseur est restitué après une étape de protodéauration (**Schéma 113**). On peut mentionner que le cation d'or est généré par métathèse d'anion en présence de $LiNTf_2$. Généralement, on utilise des sels d'argent mais ces derniers étant actifs dans ce type de transformation, il est préférable de s'affranchir de leur utilisation. De plus, la quantité de sels de lithium s'est montrée extrêmement importante et influence fortement les excès énantiomériques. Les meilleurs résultats sont obtenus quand la quantité de sel est légèrement inférieure à celle du pré-catalyseur d'or. Un excès de sel de lithium conduit à une chute de l'excès énantiomérique.

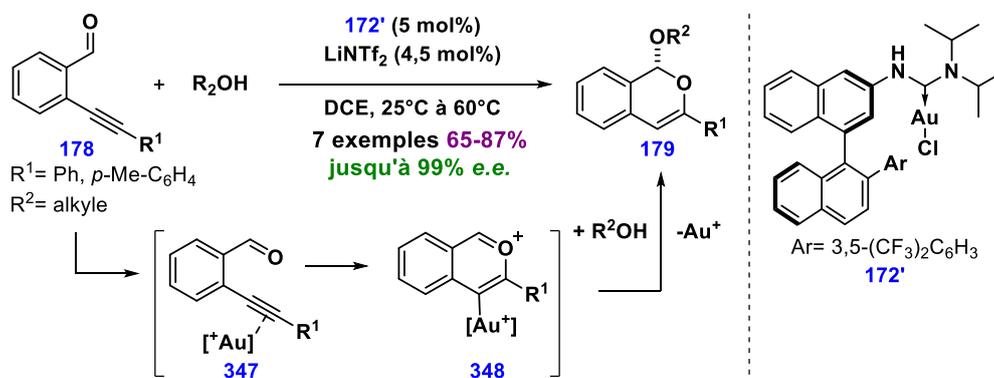


Schéma 113: Premier exemple de synthèse asymétrique d'isochromène par des complexes d'or

Une autre équipe a décrit ce genre de transformation en passant d'une plateforme benzène à une plateforme naphthalène ou acénaphène **349**. L'équipe de K. Grela a publié en 2018 la synthèse de dérivés acétals **350** en présence d'un complexe NHC d'or : SIPrAuNTf₂ **299**.^{108b} De bons à très bons rendements ont pu être obtenus pour cette transformation, de 50% à 99% (**Schéma 114**).

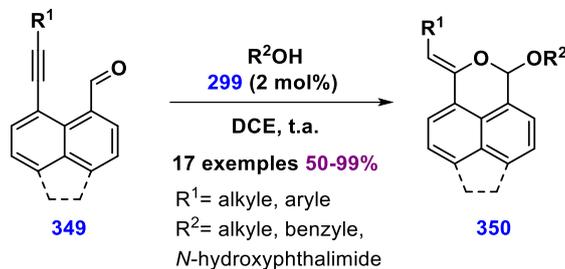
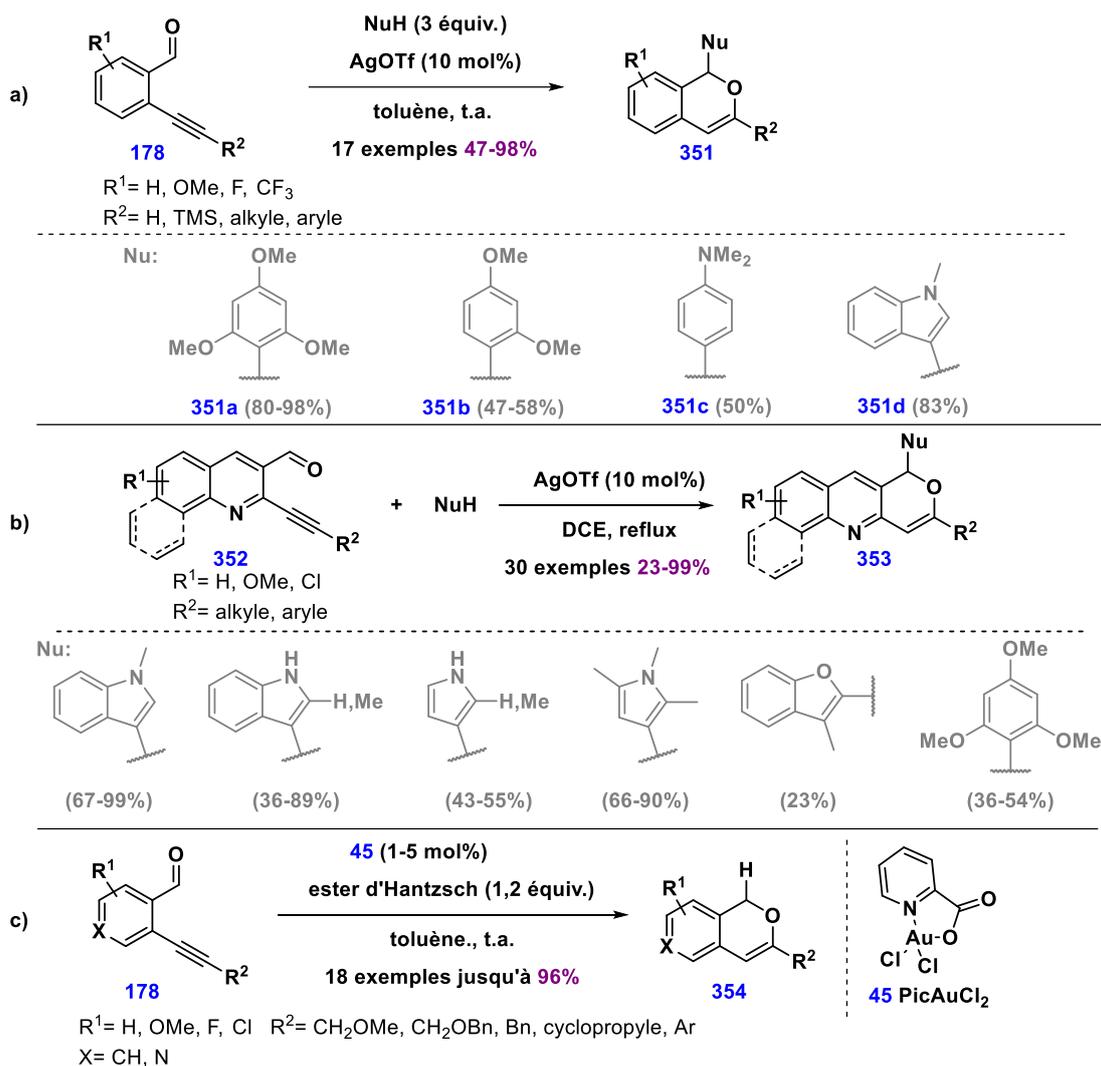


Schéma 114: Synthèse d'acétals naphthalènes et acénaphènes par un complexe NHC d'or

Ces dernières années, notre équipe s'est particulièrement intéressée à la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés. En 2014, nous avons décrit, en collaboration avec le groupe de P. Belmont, une réaction domino de cycloisomérisation/hydroarylation en présence d'AgOTf.^{127a} Divers dérivés isochromènes **351** issus d'une cyclisation 6-*endo*-dig ont pu être synthétisés en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène **351a**, le 1,3-diméthoxybenzène **351b**, *N,N*-diméthylaniline **351c** et le *N*-méthylindole **351d** comme nucléophiles aromatiques (**Schéma 115a**). En 2015, nous avons également décrit une réaction similaire sur des dérivés aldéhyde-yne, 2-(alkyl ou aryléthynyl)quinoline-3-carbaldéhydes **352**.^{127b} Des dérivés (hétéro)arylpyranoquinolines **353** ont pu être obtenus par réaction domino de cycloisomérisation/hydroarylation catalysée par le complexe AgOTf (**Schéma 115b**). En 2016, nous avons étudié la synthèse d'isochromènes **354** en utilisant l'ester de Hantzsch comme donneur d'hydrure nucléophile.^{128a} Une étude mécanistique du procédé a également été effectuée. L'isolement d'un intermédiaire vinyle or a permis de confirmer le mécanisme de cyclisation 6-*endo*-dig suivi de la proto-déauration (**Schéma 115c**).^{128b}

¹²⁷ (a) Mariaule, G.; Newsome, G.; Toullec, P. Y.; Belmont, P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4570–4573. (b) Bontemps, A.; Mariaule, G.; Desbène-Finck, S.; Helissey, P.; Giorgi-Renault, S.; Michelet, V.; Belmont, P. *Synthesis* **2015**, *48*, 2178-2190.

¹²⁸ (a) Tomás-Mendivil, E.; Starck, J.; Ortuno, J.-C.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6126–6129 (b) Tomás-Mendivil, E.; Heinrich, C. F.; Ortuno, J.-C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 380–387.



Sch\u00e9ma 115: R\u00e9action domino de cycloisom\u00e9risation d'ald\u00e9hyde-yne par des complexes d'argent(I) et d'or(III)

R\u00e9cemment, nous avons d\u00e9crit une proc\u00e9dure similaire pour la formation d'1,2-dihydroisoquinolines **356**.¹²⁹ Des d\u00e9riv\u00e9s *ortho*-alkynyl(h\u00e9t\u00e9ro)aryldimines **355** ont pu \u00eatre synth\u00e9tis\u00e9s \u00e0 partir des d\u00e9riv\u00e9s ald\u00e9hyde-yne **178** correspondants. Ces derniers ont pu \u00eatre engag\u00e9s dans des r\u00e9actions de cycloisom\u00e9risation/hydroarylation avec une large possibilit\u00e9 de substitution (**Sch\u00e9ma 116**).

¹²⁹ De Abreu, M.; Tang, Y.; Brachet, E.; Selkti, M.; Michelet, V.; Belmont, P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1037–1046.

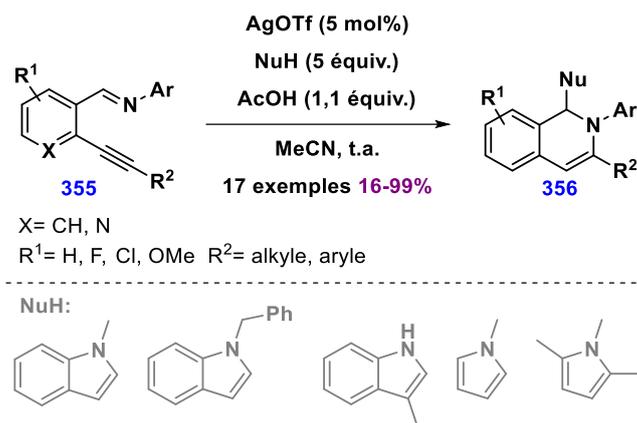


Schéma 116: Formation d'1,2-dihydroisoquinolines catalysée par AgOTf

Fort de cette expérience sur le développement de réactions domino de cycloisomérisation/addition de nucléophiles sur des dérivés aldéhyde-yne, nous nous sommes tournés vers de nouvelles structures et en particulier des dérivés indoliques. Nous allons voir dans ce chapitre le développement d'une réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation énantiosélective pour la formation d'oxazinoindoles fonctionnalisés, puis les résultats préliminaires d'une réaction de cycloisomérisation/hydroarylation pour la synthèse d'isochromènes et benzo[de]isochromènes. Quelques rappels bibliographiques sur les oxazinoindoles seront présentés avant nos résultats.

2) Réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation : synthèse d'oxazinoindoles

a. Bibliographie sur la synthèse d'oxazinoindoles

Le motif 3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indole **357** souvent abrégé en oxazino[4,3-*a*]indole ou oxazinoindole correspond à une molécule tricyclique qui résulte en la combinaison d'un fragment indole et un fragment morpholine reliés par l'atome d'azote et le carbone C2 de l'indole. Dans la littérature, ce motif est fréquemment trouvé dans des molécules exprimant un grand nombre d'activités biologiques comme des activités antidépresseurs¹³⁰ **357a**, anti-inflammatoires¹³¹ **357b** ou encore antitumorales¹³² **357c** (Schéma 117).

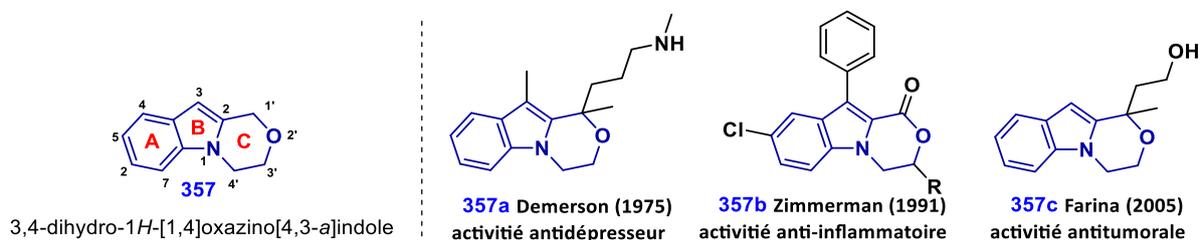


Schéma 117: Oxazinoindoles et activités biologiques

¹³⁰ Demerson, C. A.; Santroch, G.; Humber, L. G.; Charest, M. P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 577–580.

¹³¹ W. T. Zimmerman, PCT Int. Appl. **1991**, WO 9110668 A1.

¹³² Farina C., Gagliardi S., Misiano P., Celestini P., Zunino F., PCT Int. Appl., WO 2005/105213 A3, **2005**.

L'accès à ce type de structures peut se faire par construction du cycle C, du cycle B ou par construction des deux cycles simultanément. Quelques exemples seront présentés dans la suite de ce paragraphe.

- **Synthèse d'oxazinoindole par construction du cycle C.**

La première publication décrivant la synthèse et l'évaluation biologique du motif oxazinoindole date de 1975.¹³⁰ L'utilisation catalytique d'APTS dans le benzène permet de faire réagir des dérivés indole-1-éthanol **358** avec des cétoesters **359** pour conduire aux acides oxazino[4,3-*a*]indole-1-alcanoïques **360** après une étape de saponification. Après différentes étapes de réductions et amidifications une série de 23 molécules a pu être préparée et évaluée comme des agents antidépresseurs **361** (**Schéma 118**). Les composés les plus actifs **361a-c** de cette série ont montré une dose médiane effective (ED₅₀), correspondant à la concentration produisant une réponse biologique sur 50% de la population considérée, neuf fois supérieure à la molécule référence, l'amitriptyline **362**.

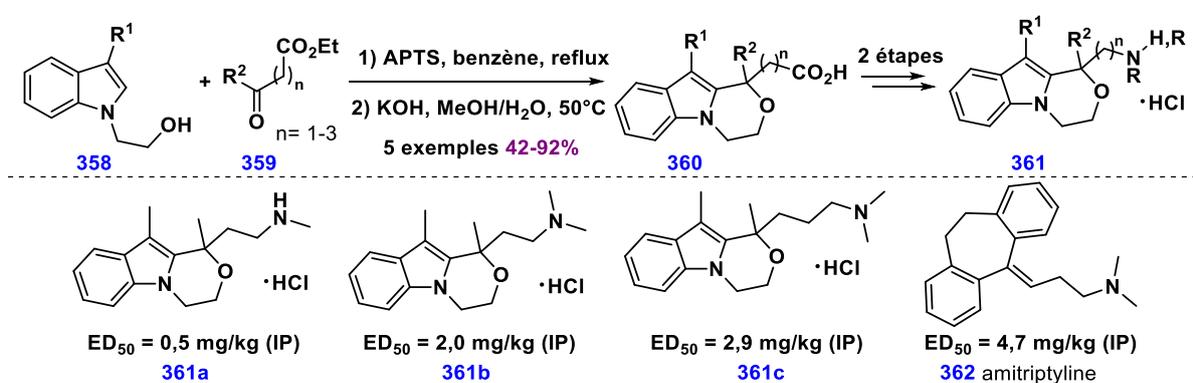


Schéma 118: Première synthèse et évaluation biologique d'oxazinoindoles

Malgré l'importance de cette famille de molécules, peu de stratégies ont été décrites pour la synthèse rapide et efficace de ces composés. En 2005, l'équipe de G. Abbiati a utilisé du sodium métallique sur-stœchiométrique dans l'alcool à haute température à partir de dérivés aldéhyde-yne **363**.¹³³ L'alcoolate formé par réaction entre l'alcool et le sodium va réagir sur l'aldéhyde qui, après cyclisation sur l'alcyne, conduit aux 1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indoles **365** (**Schéma 119a**), l'utilisation de conditions dures limitent les applications de cette stratégie. Une stratégie similaire a été utilisée par le groupe de J.-J.Wang à partir de l'homologue alcool **366**.¹³⁴ L'utilisation de 10 mol % de K₂CO₃ a permis d'obtenir divers oxazinoindoles avec des rendements de 79% à 92% (**Schéma 119b**). Les auteurs ont également vérifié par spectrométrie d'absorption atomique que les traces de métaux pouvant être présents dans le K₂CO₃ ne sont pas impliquées dans le processus de cyclisation.

¹³³ Abbiati G.; Canevari V.; Caimi S.; Rossi E. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7117.

¹³⁴ Vandavasi, J. K.; Hu, W.-P.; Senadi, G. C.; Boominathan, S. S. K.; Chen, H.-Y.; Wang, J.-J. *A Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 28, 6219–6226.

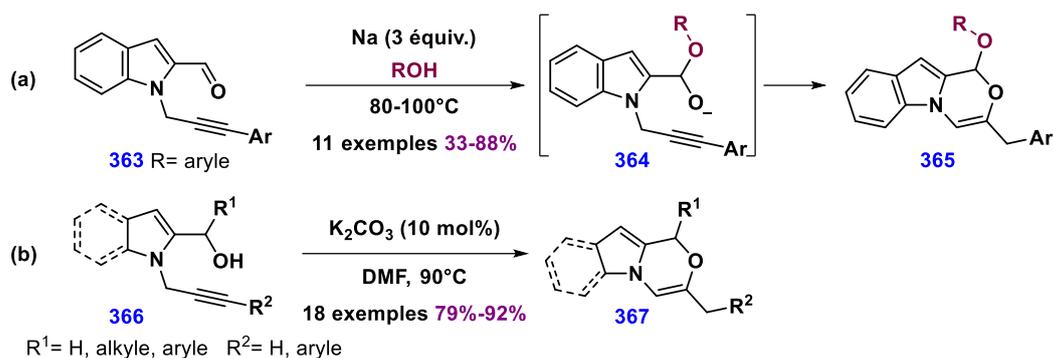


Schéma 119: Synthèse d'oxazinoindoles par réaction domino d'addition et d'annélation

En 2011, l'équipe de W.-J. Xiao a décrit une synthèse de 3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indoles par l'utilisation d'un sel de sulfonium de vinyle **369** et d'(1*H*-indol-2-yl)méthanol **368**.¹³⁵ Cette transformation impliquerait une réaction acido-basique entre le KOH et (1*H*-indol-2-yl)méthanol **368**. L'anion azoté pourrait ensuite réagir de manière concertée sur le sel de sulfonium de vinyle, qui après un déplacement d'hydrogène **370** pourrait favoriser une réaction de substitution nucléophile de type 2 pour libérer du diphénylsulfide et former le 3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indole **371** (Schéma 120a). Récemment, l'équipe de O. Provot et M. Alami s'est basée sur ces travaux pour synthétiser des dérivés possédant une activité contre les cellules cancéreuses du colon carcinoma humain HCT116 avec un niveau nanomolaire de toxicité.¹³⁶ Ils ont également montré qu'en remplaçant la base KOH par du NaH et le CH₂Cl₂ par du fluorobenzène, le rendement de la synthèse de **370'** passe de 76% à 92% (Schéma 120b).

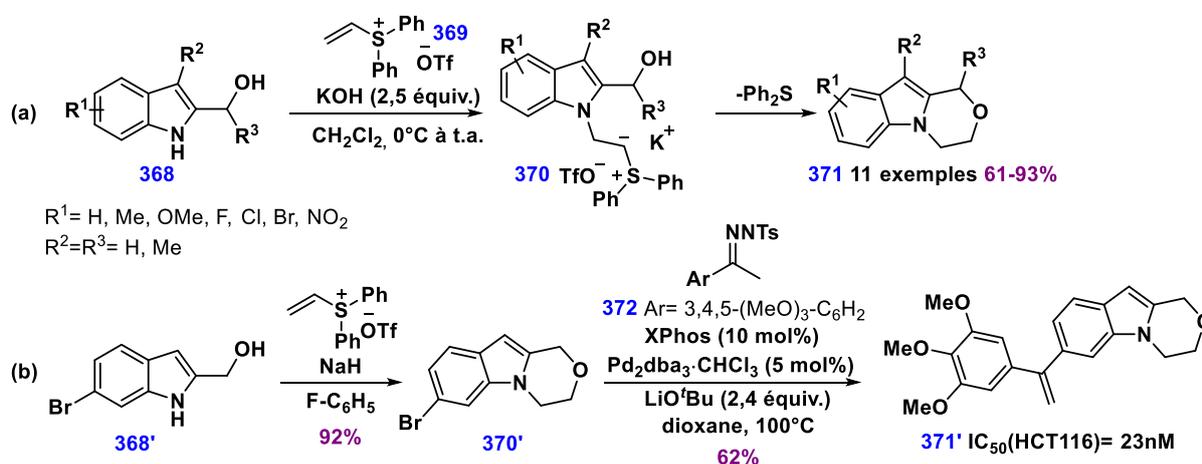


Schéma 120: Synthèse d'oxazinoindoles par l'utilisation de sels de sulfonium de vinyle

¹³⁵ An, J.; Chang, N.-J.; Song, L.-D.; Jin, Y.-Q.; Ma, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1869–1871.

¹³⁶ Pecnard, S.; Hamze, A.; Bignon, J.; Prost, B.; Deroussent, A.; Gallego-Yerga, L.; Peláez, R.; Paik, J. Y.; Diederich, M.; Alami, M.; Provot, O. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 223, 113656-113674. Pour le couplage croisé avec la *N*-tosylhydrazone voir : Aznar, F.; Valdés, C.; Moriel, P.; Barluenga, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5587–5590.

En 2016, une variante aux travaux de J.-R. Chen et W.-J. Xiao a été proposée par le groupe de L. Bagnoli en remplaçant les sels de sulfonium par des sels de vinyle de dioxyde de sélénium substitués **373** (**Schéma 121**).¹³⁷ Les auteurs ont montré que la sélectivité peut être fortement contrôlée par l'utilisation d'éther couronne. En absence de ce dernier on peut observer des cyclisations de type aza-Michael et oxo-Michael qui conduisent à différents produits.

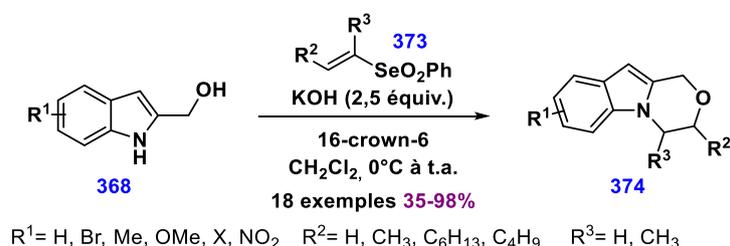


Schéma 121: Utilisation de vinyle de dioxyde de sélénium pour la synthèse d'oxazinoindoles fonctionnalisés

L'équipe de R. M. Jones a également synthétisé divers oxazinoindoles qui ont été testés sur le récepteur sphingosine-1-phosphate (S1P1), un récepteur important pour le traitement des maladies auto-immunes.¹³⁸ Les différents oxazinoindoles testés proviennent du dérivé **376**, obtenu avec un rendement modeste de 33% par une réaction de cyclisation de Michael (**Schéma 122**). Trois des huit molécules testées ont montré une activité biologique avec un EC₅₀ de 0,04 nM. De plus, les deux énantiomères du composé **377** ont été séparés par chromatographie préparative sur phase chirale, sans détermination de la configuration du centre stéréogène. Un des deux énantiomères a montré une activité intéressante sur la β-arrestine avec un EC₅₀ de 0,83 nM. Ce dernier a également été testé sur des rats par voie orale, en étant administré comme une suspension dans 0.5% de méthylcellulose dans l'eau. Avec un temps de demi-vie de 3,4h, jugé acceptable par les auteurs. Ce composé est un candidat prometteur pour d'autres évaluations biologiques.

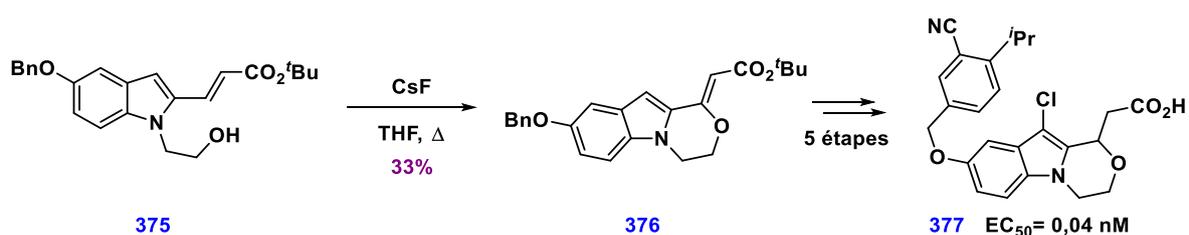


Schéma 122: Synthèse d'un oxazinoindole, potentiel modulateur du récepteur S1P1

On retrouve également l'équipe de F. Sha, qui a développé un couplage croisé au rhodium pour obtenir des indoles vinyliques **379**.¹³⁹ Ils ont ensuite proposé une valorisation des produits synthétisés par

¹³⁷ Palomba, M.; Vinti, E.; Marini, F.; Santi, C.; Bagnoli, L. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7059-7064.

¹³⁸ Buzard, D.J.; Schrader, T.O.; Zhu, X.; Lehmann, J.; Johnson, B.; Kasem, M.; Kim, S.H.; Kawasaki, A.; Lopez, L.; Moody, J.; Han, S.; Gao, Y.; Edwards, J.; Barden, J.; Thatte, J.; Gatlin, J.; Jones, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 659-663.

¹³⁹ Tang, C.-Y.; Tao, Y.; Wu, X.-Y.; Sha, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 609-615.

l'utilisation de NEt_3 pour réaliser une réaction intramoléculaire d'oxa-Michael, conduisant à un oxazinoindole **380** avec un excellent rendement de 94% (**Schéma 123**).

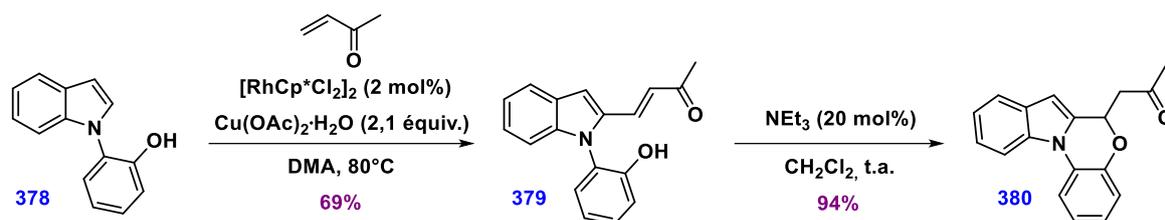


Schéma 123: Synthèse de l'oxazinoindole **380** par réaction d'oxa-Michael intramoléculaire en présence de NEt_3

En 2016, l'équipe de Y.-W. Guo a proposé une synthèse d'oxazinoindole chiral avec une stratégie similaire à celle proposée par C.A. Demerson en 1975.¹⁴⁰ L'utilisation de NaH sur un motif scatole **381** en présence d'un époxyde chiral **382** a permis l'obtention de dérivés 2-(3-méthyl-1*H*-indol-1-yl)éthan-1-ol chiraux, qui en présence d'aldéhydes et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ont permis la formation de diastéréoisomères d'oxazinoindoles **383a-b**, via une réaction de type oxa-Pictet-Spengler, facilement séparables par colonne chromatographique (**Schéma 124a**).¹⁴¹ Ces dérivés ont été testés biologiquement contre les dommages neuronaux induits par la production et l'accumulation d'agrégats de peptides β -amyloïdes, qui pourraient être impliqués dans la maladie d'Alzheimer. L'étude a montré que certains dérivés oxazinoindoles pouvaient être d'excellents candidats comme agent neuroprotecteur. Il est également important de mentionner que dans de nombreux cas, les tests biologiques ont montré que les molécules trans ne possédaient aucune activité biologique quand leurs homologues cis en montraient une excellente.

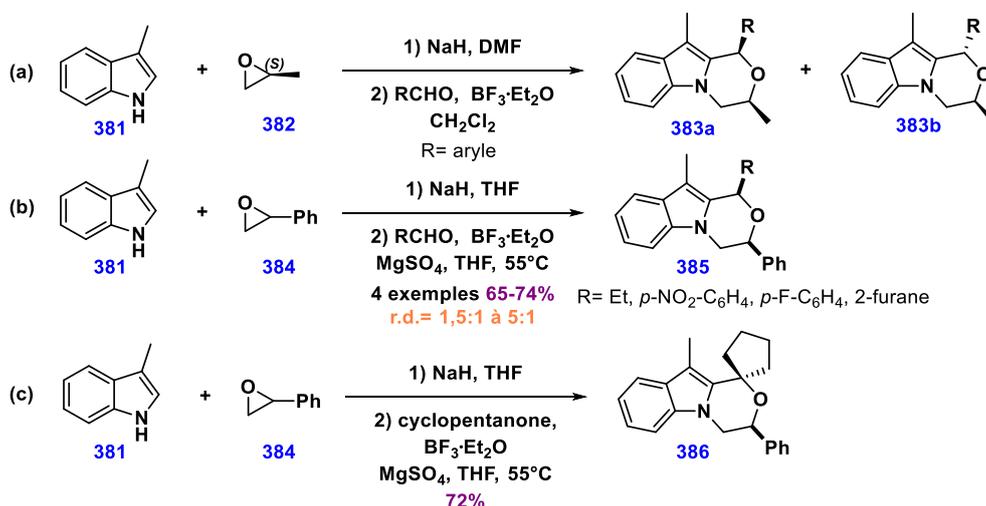


Schéma 124: Synthèse d'oxazinoindoles par réaction d'oxa-Pictet-Spengler

¹⁴⁰ Chen, J.; Tao, L.-X.; Xiao, W.; Ji, S.-S.; Wang, J.-R.; Li, X.-W.; Zhang, H.-Y.; Guo, Y.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3765–3769.

¹⁴¹ Ni rendements et procédures expérimentales ne sont mentionnés dans la publication.

A la suite de ces résultats, le groupe de M. K. Ghorai, a proposé la synthèse des composés oxazinoindoles similaires **385** en version « one-pot ». ¹⁴² Cette fois, la réaction est réalisée dans le THF et l'utilisation de MgSO₄ stœchiométrique est impliquée dans la deuxième étape du procédé. Un léger contrôle de la diastéréosélectivité est également observé entre 1,5:1 et 5 :1 pour le diastéréoisomère *cis* (**Schéma 124b**). L'utilisation de cyclopentanone a permis également d'obtenir un composé spirocyclique **386** avec un rendement de 72% (**Schéma 124c**). Les composés spiro possédant un squelette hétérocyclique sont importants dans le développement de médicaments grâce à leurs structures tri-dimensionnelles. ¹⁴³

Le contrôle de la diastéréosélectivité sur ces composés a également été étudié par le groupe de S. Gharpure. ¹⁴⁴ Il a montré qu'en partant de composés indoliques *N*-substitués **387** possédants une fonction carbonate de vinyle, un excellent contrôle de la diastéréosélectivité et d'excellents rendements en produits **388** peuvent être obtenus avec une grande tolérance de fonctions chimiques (**Schéma 125**). Le contrôle de la diastéréosélectivité peut s'expliquer par la position pseudo-équatoriale que prend le groupement ester pour limiter les interactions dipolaires-1,3. L'addition d'électrophiles en fin de réaction permet de fonctionnaliser rapidement la position C2 de l'indole ce qui conduit rapidement à une large gamme d'oxazinoindoles diversifiés.

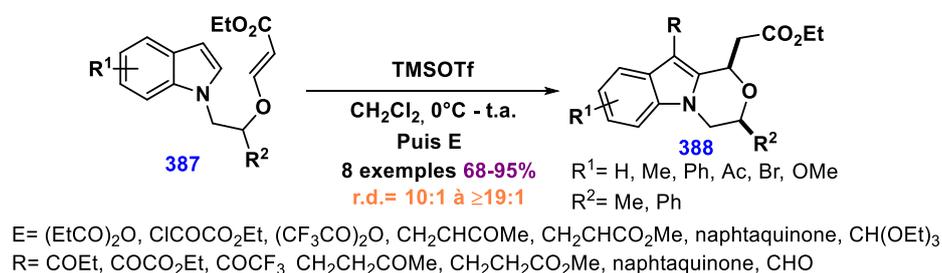


Schéma 125: Construction hautement diastéréosélective d'oxazinoindoles C1', C3' substitués

La première stratégie catalytique a été développée par l'équipe de K. A. Scheidt en 2013, l'utilisation de deux catalyseurs Bi(OTf)₃ et [IrH₂(THF)₂(PPh₂Me)₂]PF₆ permet de réaliser une réaction domino d'isomérisation/oxa-Pictet-Spengler à partir d'éthers allyliques **389** (**Schéma 126**). ¹⁴⁵ En remplaçant, le complexe de Bi(OTf)₃ par un acide phosphorique chiral, les auteurs ont ainsi réussi à obtenir le première exemple d'oxazinoindole chiral C1' substitué **390'** (60% e.e.).

¹⁴² Wani, I. A.; Das, S.; Mondal, S.; Ghorai, M. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14553–14567.

¹⁴³ Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.

¹⁴⁴ Sathiyarayanan, A.M.; Gharpure, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3625-3627.

¹⁴⁵ Lombardo, V.M.; Thomas, C.D.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12910-12914.

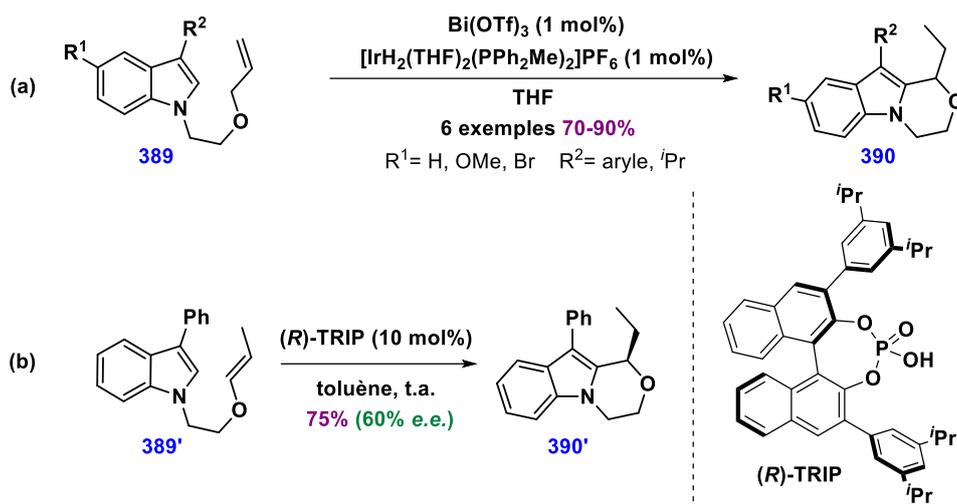


Schéma 126: Réaction catalytique d'oxa-Pictet-Spengler pour la formation d'oxazinoindole

L'équipe de J. Zhang a décrit en 2014 une synthèse d'oxazinoindoles très fonctionnalisés **392** par l'ouverture d'un cycle oxirane en présence d'un catalyseur de scandium. Le cycle C de l'oxazinoindole est formé par une réaction de Friedel-Crafts (**Schéma 127**).¹⁴⁶ Le contrôle de la diastéréosélectivité sur cette réaction est faible : les ratios diastéréoisomériques vont de 2:1 à 4:1.

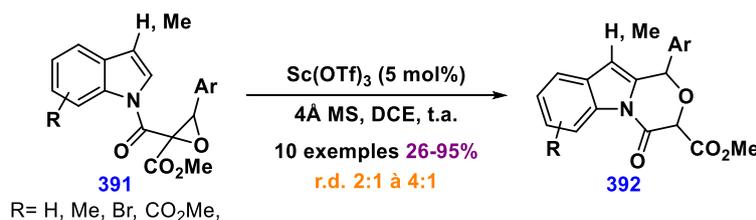


Schéma 127: Synthèse d'oxazinoindole, par ouverture du cycle oxirane/alkylation de Friedel-Crafts, catalysée par du $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

• Synthèses d'oxazinoindoles par construction du cycle B

Il existe peu d'exemples où le motif oxazinoindole est construit par la synthèse du cycle B. A notre connaissance, uniquement deux exemples sont décrits dans la littérature. L'équipe de T. Akiyama, en 2009, a développé une synthèse de construction du cycle B de l'oxazinoindole.¹⁴⁷ Une combinaison de chlorure de nobium et d'hydruure d'aluminium de sodium permettrait de générer un carbénoïde fluoré **394** qui serait engagé dans une insertion dans une liaison C-H en *alpha* de l'atome d'azote. L'intermédiaire fluoré tricyclique **395** va générer un mélange de l'oxazinoindole **396** désiré et de l'indoline correspondante **397**. Lors de ce processus, les trois atomes de fluor du produit de départ sont transformés en HF ce qui peut être un point critique de cette transformation. Après séparation des deux produits sur colonne de silice, l'indoline **397** peut être transformée en oxazinoindole **396** par l'utilisation d'un phosphate de ruthénium-zirconium sous oxygène (**Schéma 128**).

¹⁴⁶ Wei, L.; Liu, L.; Zhang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6869-6877.

¹⁴⁷ Fuchibe, K.; Kaneko, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8070-8073.

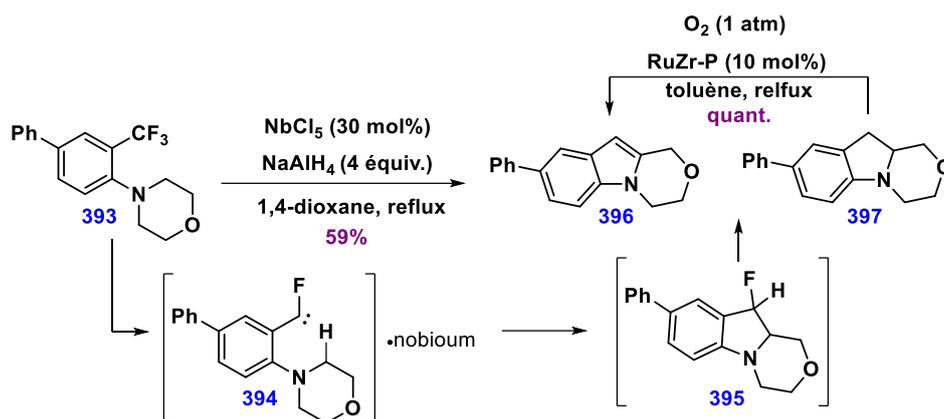


Schéma 128: Synthèse d'un oxazinoindole par l'utilisation de chlorure de nobium

En 2019, le groupe de Q. Xiao a développé une méthodologie pour la synthèse d'*ortho*-alcynyl anilines par réaction à trois composants catalysée par du cuivre.¹⁴⁸ Dans le but de valoriser leurs produits, ils ont utilisé du bromure de cuivre et de l'hydropéroxyde de *tert*-butyle selon les conditions de Patel pour synthétiser le 3-aryl oxazino[4,3-*a*]indole (**Schéma 129**).¹⁴⁹ La combinaison du sel de cuivre et de TBHP engendrerait un transfert d'un électron **399** qui après élimination d'un radical d'hydrogène permettrait la formation d'une imine cyclique **400**. Une addition concertée du TBHP ou d'eau sur l'alcyne activé par le cuivre permettrait d'obtenir le motif tricyclique **401**. Une étape d'équilibre ceto-énolique **402** et d'oxydation conduirait à l'oxazinoindole **403**.

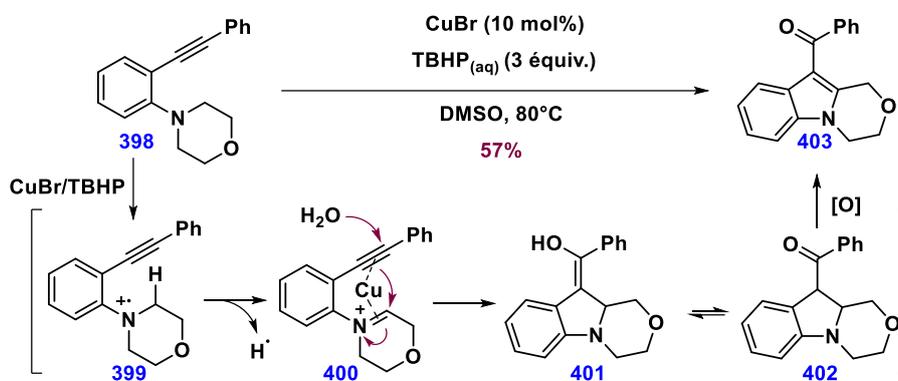


Schéma 129: Synthèse du 3-aryl oxazino[4,3-*a*]indole

- **Constructions successives des deux cycles B et C**

On a vu précédemment l'importance de ces structures pour leurs propriétés biologiques. On comprend alors l'intérêt de développer de nouvelles méthodologies efficaces, respectant les contraintes d'une chimie durable. L'utilisation des complexes d'or pour la synthèse de ce squelette stratégique a également fait l'objet de recherches fondamentales. En 2013, l'équipe de M. Bandini a publié une

¹⁴⁸ Niu, S.-L.; Hu, J.; He, K.; Chen, Y.-C.; Xiao, Q. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 4250-4254.

¹⁴⁹ Gogoi, A.; Guin, S.; Rout, S. K.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1802-1805.

stratégie en cascade de construction du cycle B puis C de l'oxazinoindole.¹⁵⁰ Cette méthodologie exploite la grande diversité et la préparation facile d'alcools propargyliques **404**. Les composés tricycliques ou tétracycliques **405** ont été obtenus avec des bons rendements en présence de XPhosAuNTf₂ (L₂AuNTf₂). On peut également mentionner que pour cette réaction le seul sous-produit stœchiométrique obtenu est de l'eau (**Schéma 130a**). La molécule **357a**, par exemple, a montré une activité anti-dépresseur¹³⁰ et a été synthétisée avec un bon rendement de 71% (**Schéma 130b**). La version énantiosélective de cette stratégie a ensuite été décrite en présence du complexe (S)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ et d'AgNTf₂ pour conduire à des oxazinoindoles **407** avec d'excellents excès énantiomériques de 82% à 98% (**Schéma 130c**).¹⁵¹

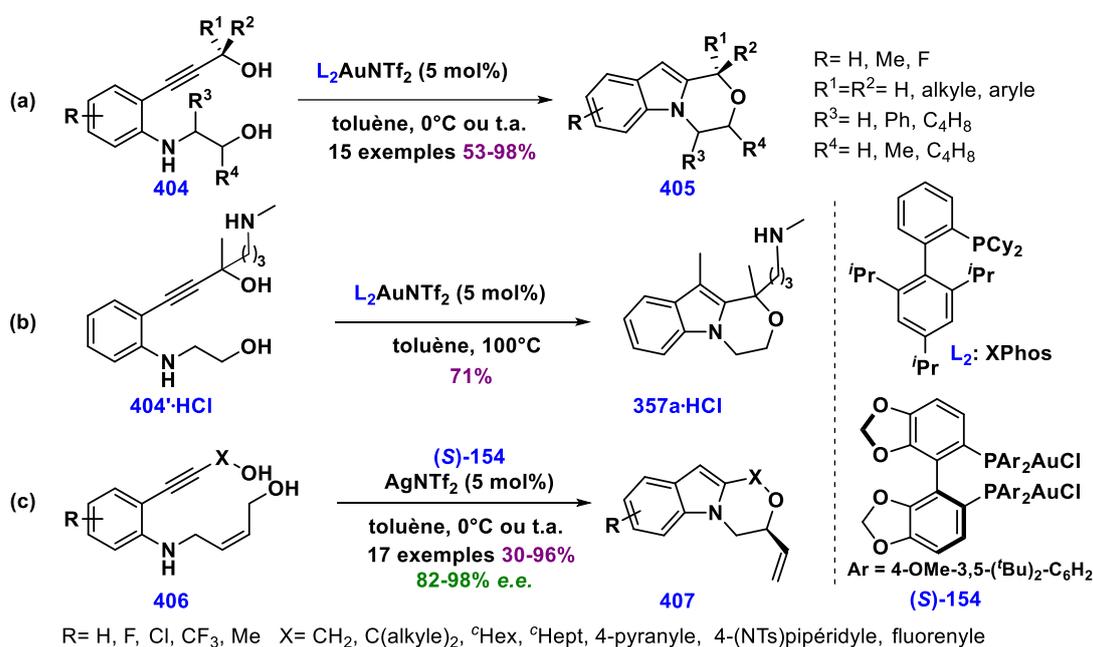


Schéma 130: Méthodologie de synthèse en cascade des cycles B et C par un complexe d'Au(I)

En 2015, l'équipe de H. Ohno a décrit la cycloisomérisation de diyne conjugués **408** par le complexe IPrAuCl/AgOTf dans le DCE à température ambiante.¹⁵² Divers exemples de cycloisomérisation ont été décrits et des mélanges de produits de cyclisation 7-endo-dig **409** et 6-exo-dig **410** ont été obtenus. Le produit à 7 chaînons est le produit majoritaire, les ratio vont de 88:12 à plus de 99:1 quand la triple liaison est substituée par une chaîne alkyle (**Schéma 131a**). Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale de la (+)-conolidine **411**. La cyclisation de substrats similaires **408'** a été étudiée pour

¹⁵⁰ Chirucci, M.; Matteucci, E.; Cera, G.; Fabrizi, G.; Bandini, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1776-1779.

¹⁵¹ Chiarucci, M.; Mocci, R.; Syntrivanis, L.-D.; Cera, G.; Mazzanti, A.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10850-10853.

¹⁵² Naoe, S.; Saito, T.; Uchiyama, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1774-1777.

favoriser la formation de **410'**, l'étape clé de leur rétrosynthèse.¹⁵³ L'ajout d'un groupement encombrant en alpha de la fonction alcool permet de favoriser cette cyclisation (**Schéma 131b**).

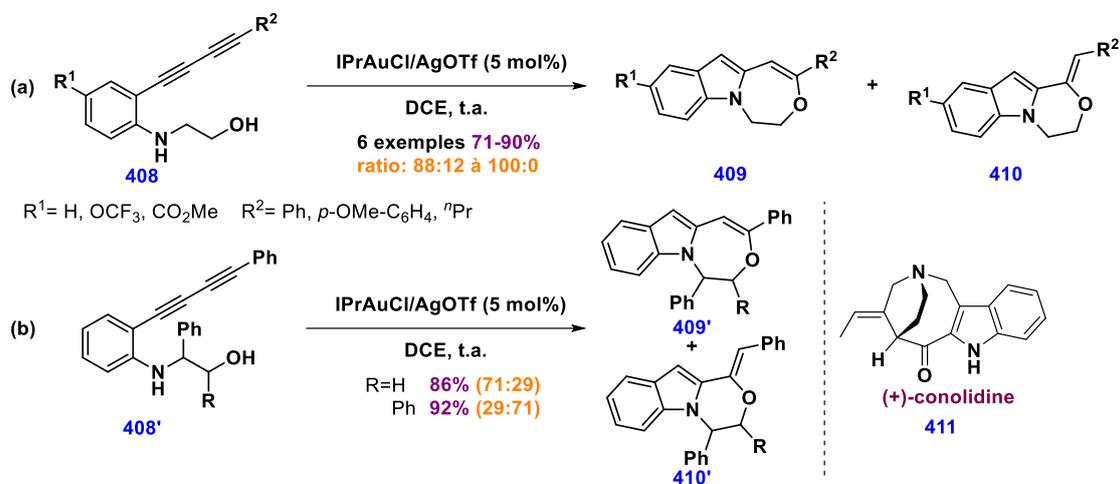


Schéma 131: Cycloisomérisation de diynes conjugués

Au travers de ces exemples nous avons vu l'importance des motifs oxazinoindoles notamment pour leurs propriétés bioactives importantes. Néanmoins, peu de versions asymétriques sont décrites à ce jour. Nous nous sommes intéressés à l'accès à des dérivés chiraux selon une stratégie impliquant une réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation d'aldéhyde-yne.

b. Préparation des produits de départ et optimisation d'une version racémique

Nous avons envisagé de réaliser la synthèse de différents aldéhydes-yne en 4 étapes à partir de l'éthyle 1*H*-indole-2-carboxylate **412**, un réactif commercial, peu onéreux (**Schéma 132**). La fonction aldéhyde peut être introduite en deux étapes à l'aide d'une réduction complète de la fonction ester (A) en alcool **413** puis une oxydation ménagée (B) de la fonction alcool benzylique permet d'obtenir l'aldéhyde désiré **414**. Une étape d'alkylation (C) avec du bromure de propargyle permet ensuite d'introduire la fonction alcyne **415**. Enfin, des fonctionnalisations (D) permettent d'obtenir divers aldéhyde-yne **416**, notamment, les alcynes terminaux peuvent être fonctionnalisés grâce à des couplages de Sonogashira.

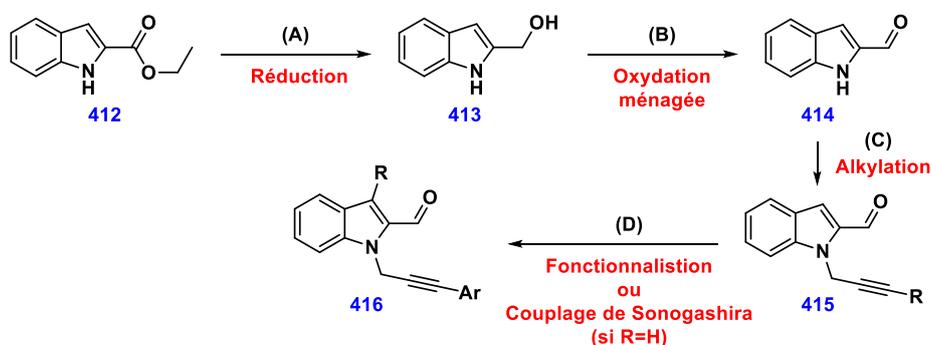


Schéma 132: Préparation des dérivés aldéhyde-yne

¹⁵³ Naoe, S.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5690–5698.

73%. Les aldéhydes **414b** et **414c**, commerciaux, ont permis d'obtenir les composés **415b-c** après réaction d'alkylation avec du bromure de propargyle avec des rendements de 79% et 81%. Le 1-bromobut-2-yne et 1-bromopent-2-yne ont également été engagés dans des réactions d'alkylation et ont conduit aux composés **415d-e** avec des rendements respectifs de 86% et 81%. Le 3-(triméthylsilyl)prop-2-yn-1-yl 4-méthylbenzenesulfonate **419**, synthétisé en deux étapes à partir de l'éthynyltriméthylsilane **417** avec un rendement de 25%, a permis d'obtenir le composé **415f** avec un rendement de 26% après la réaction d'alkylation. On peut également mentionner que 36% de **415a** a été obtenu, le groupement silane a pu être éliminé pendant la réaction.

La fonction alcyne terminale des composés **415a-c** a pu être fonctionnalisée par différents groupements aromatiques ou hétéro-aromatiques par des réactions de couplages de Sonogashira (**Schéma 134**). Les produits **416a-i** ont été obtenus avec des rendements de 31% à 87%

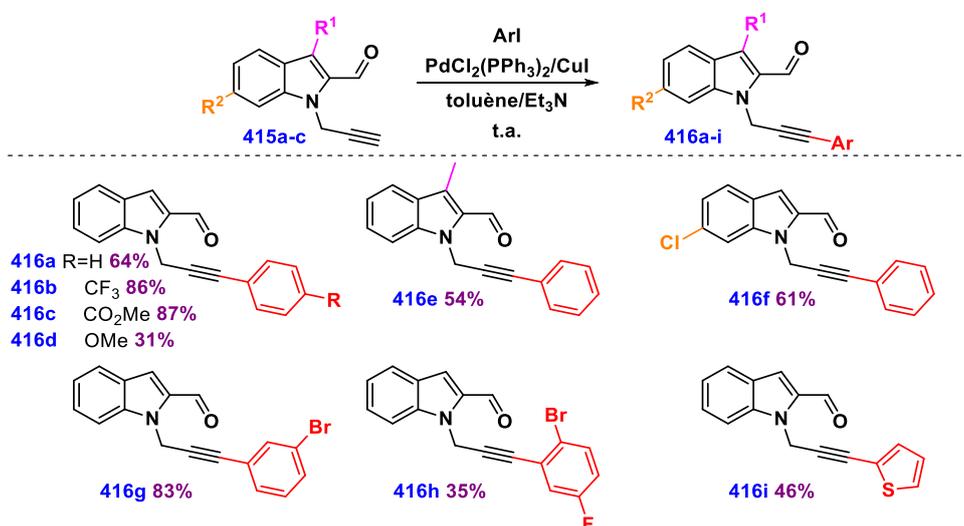


Schéma 134: Réactions de couplages de Sonogashira sur les dérivés aldéhyde-yne terminaux Za-c

En utilisant de l'iodure de phényle avec du PdCl₂(PPh₃)₂ et du CuI dans un mélange de toluène et de Et₃N, les dérivés **416a,e-f** ont pu être synthétisés avec respectivement des rendements de 64%, 54% et 61%. Sur le composé **415a**, des aryles iodés possédant un groupement électroattracteur ont pu être introduits : le 4-CF₃-iodobenzène et le 4-CO₂Me-iodobenzène ont permis d'obtenir les composés **416b** et **416c** avec des rendements de 86% et 87%. Un aryle possédant un groupement électrodonneur, le 4-MeO-iodobenzène a pu être introduit pour obtenir **416d** avec un rendement de 31%. Ce rendement modeste peut s'expliquer par la difficulté de l'étape d'addition oxydante du Pd⁰ sur les composés possédant des groupements électrodonneurs. Différents dérivés aromatiques possédant des halogènes ont également pu être utilisés : le composé **416g** possédant un brome en position 3 et le composé **416h** possédant un brome en position 2 et un fluor en position 5 ont pu être synthétisés avec

des rendements de 83% et 35%. Le 2-iodothiophène a permis de synthétiser le dérivé hétéroaromatique **416i** avec un rendement de 46%.

Nous avons également souhaité substituer la fonction alcyne par un brome. L'utilisation d'AgNO₃ et de NBS dans l'acétone a été décrite pour réaliser ce genre de transformation.¹⁵⁶ Le dérivé **415a** a été engagé dans ces conditions : uniquement la position C3 de l'indole a été bromée **415g** avec un rendement de 59% (**Schéma 135a**). Nous avons alors synthétisé le 3-bromoprop-2-yn-1-yl-4-méthylbenzènesulfonate **422** à partir du propargyle alcool **420**. Une réaction d'alkylation avec **414a** a permis d'obtenir le composé **415h** avec un rendement de 40% (**Schéma 135b**). La bromation de la position C3 de l'indole a également pu être réalisée en fin de séquence sur **416a** par l'utilisation de NBS dans le THF. Le dérivé **416j** a été synthétisé avec un rendement de 61% (**Schéma 135c**).

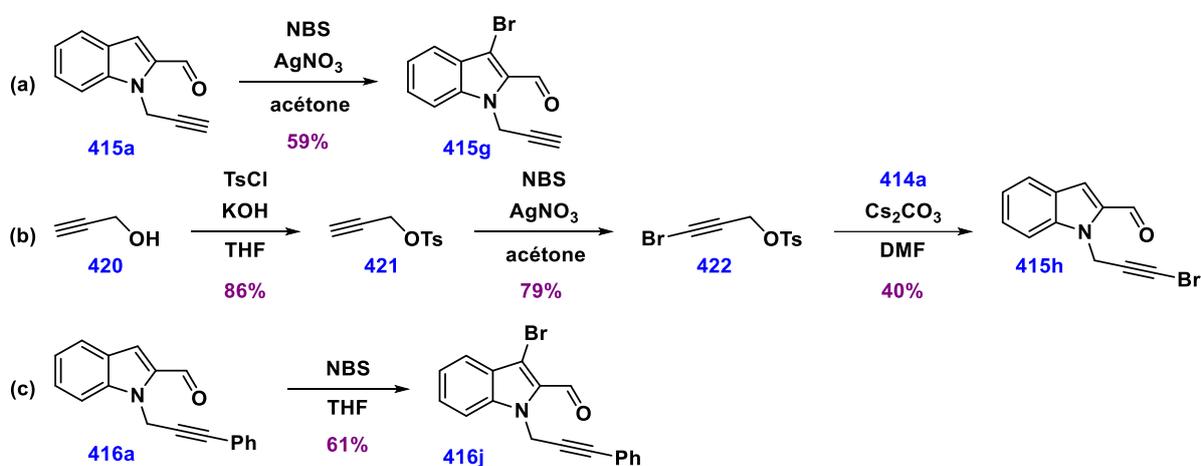


Schéma 135: Utilisation du NBS pour fonctionnaliser les dérivés aldéhyde-yne

Ayant préparé divers aldéhyde-yne fonctionnalisés, nous nous sommes intéressés à leur réactivité en présence de complexes d'or et d'alcools.

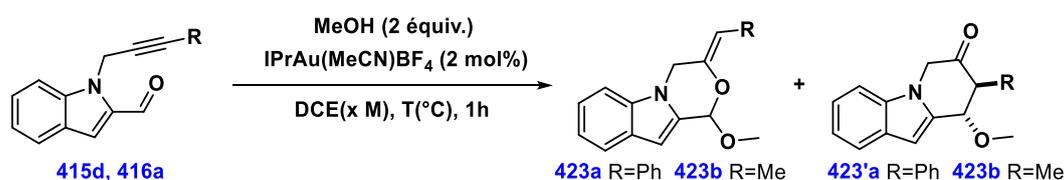
c. Synthèses de 3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indoles

- Optimisations et étendue de la réaction

Nous avons commencé cette étude par tester des conditions classiques d'addition de méthanol en présence de complexes d'or.^{35d} Néanmoins, le produit désiré **423a** a été observé sous forme de traces au profit d'un nouveau composé **423'a**, dont la structure a été confirmée par RMN ¹H et ¹³C et a été isolé avec un rendement de 33% (**Tableau 8, entrée 1**). Afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, les deux premiers paramètres à avoir été étudiés ont été la concentration et la température. Avec une dilution de 0,12 M dans le DCE, le composé tricyclique **423'a** a été isolé avec un rendement de 36%

¹⁵⁶ Karmakar, R.; Yun, S. Y.; Chen, J.; Xia, Y.; Lee, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6582–6586.

(Tableau 8, entrée 2).¹⁵⁷ Une dilution plus grande (0,05 M) a permis une conversion de 77% et d'obtenir 53% d'un mélange d'oxazinoindole **423a** et du produit **423'a** avec un ratio de 3,9:1 (Tableau 8, entrée 3). En parallèle, le composé **415d** a été engagé à différentes températures : à température ambiante 6% du composé **423'b** a été obtenu (Tableau 8, entrée 4). Une diminution de la température à 0°C et -20°C a permis d'améliorer la conversion en oxazinoindole **423b**, respectivement 31% et 38% du dérivé oxazinoindole ont été isolés (Tableau 8, entrées 5 et 6). Au travers de ces essais, nous pouvons voir que les paramètres de dilution et de température sont particulièrement importants pour la sélectivité de cette réaction. Une grande dilution avec des basses températures conduit sélectivement aux oxazinoindoles désirés.



Entrée	Substrat	Dilution	Température	423 ou 423' (%) ^a	Ratio 423:423' ^b
1	416a	0,25 M	t.a.	33	0:1
2	416a	0,15 M	t.a.	36	0:1
3 ^c	416a	0,05 M	t.a.	53	3,9:1
4	415d	0,25 M	t.a.	6	0:1
5	415d	0,25 M	0°C	33	1:0
6	415d	0,25 M	-20°C	38	1:0

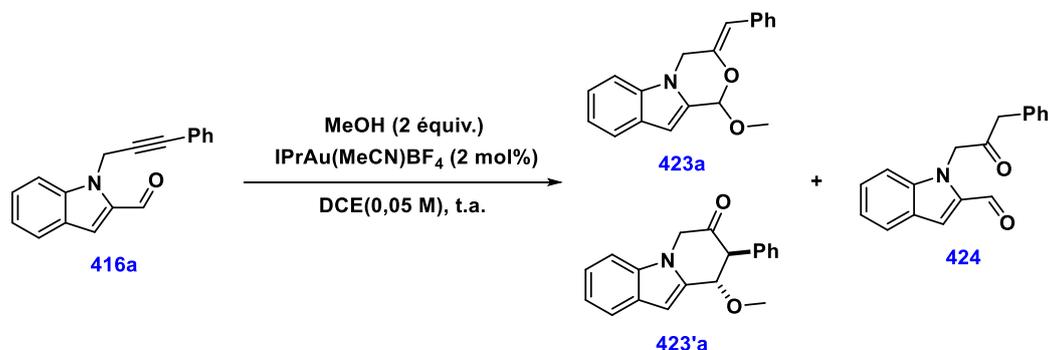
^a rendement isolé, ^b déterminé par RMN ¹H, ^c conversion 77%

Tableau 8: Optimisation de la température et de la dilution pour la réaction domino de cyclisation/acétalisation

Nous avons ensuite souhaité étudier la sélectivité de la réaction en fonction du solvant. Pour réaliser cette étude nous avons choisi de nous mettre dans des conditions de forte dilution à température ambiante car, au vue des résultats précédents, ces conditions permettent de favoriser les produits tricycliques mais pas de former uniquement le produit oxazinoindole. Nous avons dans un premier temps testé des solvants chlorés : dans le dichlorométhane et le chloroforme, 49% et 52% de produits tricycliques **423a** et **423'a** ont été obtenus avec une meilleure sélectivité pour le dérivé 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4H)-one **423'a** (Tableau 9, entrées 1 et 2). Dans le DCE, un rendement de 66% a été obtenu avec une sélectivité de 4,1:1 pour le dérivé oxazinoindole **423a** (Tableau 9, entrée 3). Un rendement très similaire a été observé dans l'acétone, 64%, mais avec une sélectivité plus faible de 2,2:1 (Tableau 9, entrée 4). Dans le nitrométhane, la réactivité a fortement baissé puisque 29% de produits tricycliques ont pu être observés sur la RMN du brut réactionnel avec une légère sélectivité pour le dérivé **423'a** (Tableau 9, entrée 5). Dans le toluène et le diéthyl éther, une autre réactivité a été

¹⁵⁷ La diastéréosélectivité de la réaction sera discutée ultérieurement.

observée : une double addition d'alcool conduit au composé dicarbonylé **424** avec des rendements de 39% et 47% (**Tableau 9, entrées 6 et 7**). Enfin, aucune réactivité n'a été observée dans l'acétonitrile ou le dioxane (**Tableau 9, entrées 8 et 9**). Cette absence de réactivité pourrait s'expliquer par une trop grande solvatation du complexe, ne permettant pas la coordination du substrat au complexe d'or.



Entrée	Solvant	Rdt (%) ^a	Ratio 423:423':424 ^b
1	CH ₂ Cl ₂	49	1:2,8:0
2	CHCl ₃	52	1:5,5:0
3	DCE	66	4,1:1:0
4	Me ₂ CO	64	2,2:1:0
5	MeNO ₂	28	1:2,5:0
6	toluène	39	0:0:1
7	Et ₂ O	47	0:0:1
8	MeCN	N.R.	-
9	dioxane	N.R.	-

^a rendement RMN ¹H (étalon interne 3,4,5-trichloropyridine), ^b déterminé par RMN ¹H

Tableau 9: Etude de l'influence du solvant sur la réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation

Cette optimisation a montré que la synthèse des dérivés oxazinoindoles pouvaient être favorisés par une grande dilution dans le DCE à froid. Nous avons alors choisi d'étudier l'étendue et les limites de cette réactivité dans les conditions suivantes : 2 mol% de complexe IPrAu(MeCN)BF₄, 2 équivalents de méthanol dans le DCE (0,05 M) à -20°C (**Schéma 136**). Le composé **415a** a premièrement été engagé dans cette réaction domino, l'oxazinoindole correspondant n'a pas pu être observé. 93% du composé dicarbonylé correspondant à l'hydratation de l'alcyne a été isolé.¹⁵⁸ Nous constatons alors l'importance d'avoir un substituant sur l'alcyne pour réaliser la cyclisation 6-*exo*-dig. La substitution de l'alcyne par un groupement TMS **415f** ne permet pas non plus de réaliser la cyclisation, aucune réactivité n'est observée. Le dérivé **415d** a déjà été engagé pendant la phase d'optimisation dans des conditions de dilution de 0,25 M et un rendement de 36% avait été obtenu. Dans les conditions optimisées, une amélioration du rendement a été observée puisque le composé **423b** a pu être isolé avec un

¹⁵⁸ La structure et la caractérisation de ce produit est en partie expérimentale pour le produit **423c**.

rendement de 60%. Le dérivé bromé **415h** a lui conduit à un mélange complexe, le dérivé oxazinoindole a pu être observé par RMN ^1H du brut réactionnel mais n'a pas pu être isolé. Une optimisation de la réaction/purification devrait être réalisée pour la synthèse de ce dérivé oxazinoindole, qui pourrait être un intermédiaire intéressant pour réaliser de la post-fonctionnalisation rapide. Enfin les dérivés aldéhydes-ynes **416a-d**, **416g-h** et **416j** possédant une fonctionnalisation de la triple liaison par un groupement aromatique ou hétéroaromatique ont conduit à de bons rendements en oxazinoindoles **423a,f-k** de 61% à 96%. Le dérivé hétéroromatique **416i** a conduit à l'oxazinoindole **423f** avec un rendement de 83%. La substitution simple par un groupement phényle dans les conditions optimisées conduit à un rendement en dérivé oxazinoindole de 96%. Cette réaction est tolérante aux groupements électroattracteurs : **423g-h** ont été obtenus avec des rendements de 70% et 61% et électrodonneurs puisque le composé **423i** a été isolé avec un rendement de 73%. Une substitution par des halogènes en position 2 et 5 du groupement aromatique est également tolérée, le composé **424j** a été obtenu avec un rendement de 69%. Enfin la fonctionnalisation du carbone C3 de l'indole par un brome conduit également à l'oxazinoindole **423k** avec un très bon rendement de 81%.

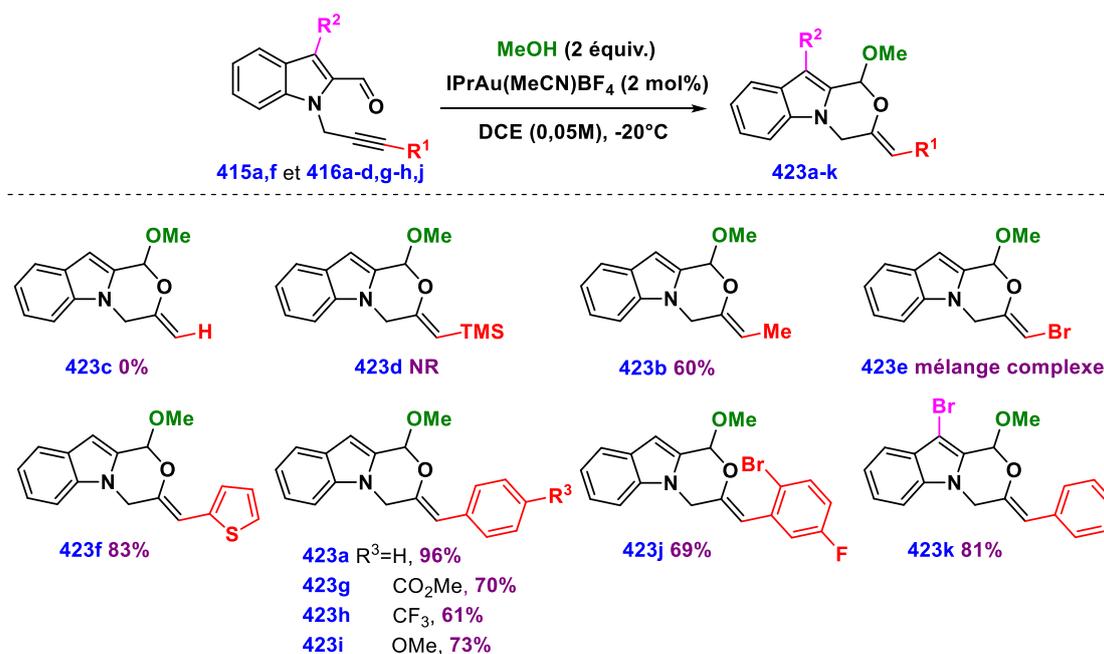
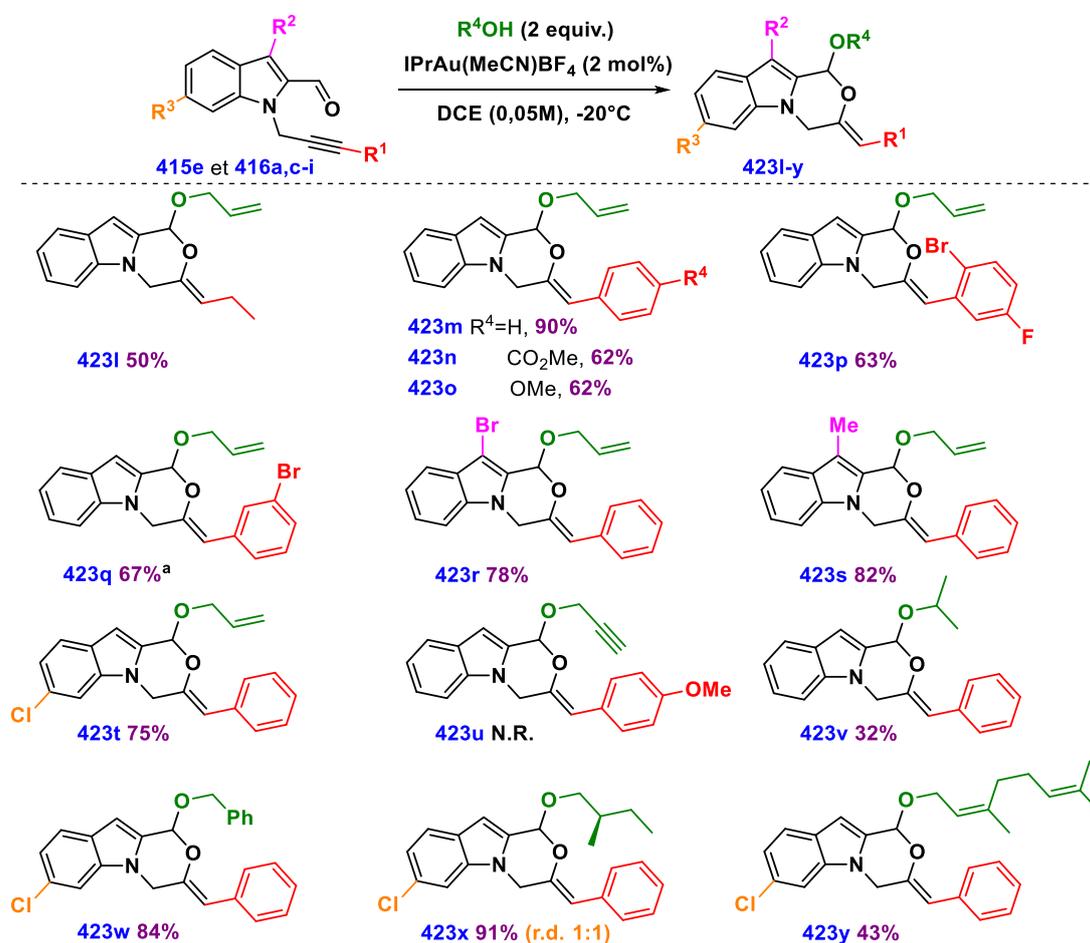


Schéma 136: Etude de l'influence de la fonctionnalisation des dérivés aldéhyde-ynes

Nous avons ensuite souhaité cribler les alcools tolérés pour la synthèse d'oxazinoindoles (**Schéma 137**). Nous avons premièrement utilisé l'alcool allylique qui a conduit aux produits **423l-t** avec de bons et très bons rendements de 50% à 90%. La substitution de l'alcyne par une chaîne éthyle a conduit à l'oxazinoindole **423l** avec un rendement modeste de 50%. De manière analogue au méthanol, la substitution de l'alcyne par un groupement aromatique fonctionnalisé conduit à de bons rendements. Le composé possédant un groupement phényle **423m** a été obtenu avec un rendement de 90% et le composé possédant un brome en position 3 a permis d'obtenir l'oxazinoindole **423q** à l'échelle du

gramme avec un rendement de 67% et avec une réduction de la quantité catalytique à 1 mol%. Une substitution de la position C3 par un méthyle et un brome et de la position C6 par un chlore conduit également aux oxazinoindoles **423r-t** avec des rendements de 78%, 82% et 75% respectivement. L'utilisation de l'alcool propargylique n'a pas permis d'observer de réactivité. On peut imaginer que l'activité catalytique du complexe d'or est réduite par la coordination du complexe à la fonction alcyne du nucléophile. Une autre limitation a également été observée avec l'utilisation d'un alcool secondaire. En effet l'utilisation d'isopropanol a conduit à l'oxazinoindole **423v** avec un rendement faible de 32%. Enfin l'alcool benzylique, le (S)-2-méthylbutanol et le géranol ont été engagés dans la réaction de cycloisomérisation/acétalisation pour synthétiser les produits **423w-y**. Des rendements modestes à très bons ont été obtenus, respectivement 84%, 91% et 43%. Nous pouvons noter que dans le cas de l'alcool chiral, l'oxazinoindole **423x** a été isolé en mélange de deux diastéréoisomères dans des proportions de 1:1.



a synthèse réalisée à l'échelle du gramme avec 1 mol% de complexe d'or

Schéma 137: Criblage des alcools pour la réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation

Afin de proposer un mécanisme pour cette transformation, nous avons également réalisé une réaction de cycloisomérisation/acétalisation du dérivé **416a** en présence de méthanol deutéré afin de

déterminer la position de l'or avant l'étape de proto-déauration. Le composé oxazinoindole deutéré **416a-d4** a été synthétisé avec un rendement de 58% avec 80% de deutéro-déauration. Cette réaction nous a permis de proposer le mécanisme suivant (**Schéma 138**) : la réaction commencerait classiquement par l'activation du système π de l'alcyne par coordination du métal à la triple liaison. L'intermédiaire **A** réagirait selon une réaction de cyclisation 6-*exo*-dig du carbonyle pour former l'oxonium tricyclique **B** par une anti-oxyauration.¹⁵⁹ Cet intermédiaire a été décrit comme l'intermédiaire clé pour des réactions similaires.^{160,35d} La haute réactivité de cet intermédiaire avec un nucléophile permet la formation d'un intermédiaire alcène d'or **C** qui donnerait l'oxazinoindole (**423a** ou **423a-d4**) désiré après une étape de protodéauration, régénérant l'espèce catalytique active.^{161, 108b} La configuration *Z* de l'alcène a été confirmée par analyse RMN ¹H NOESY sur le dérivé **423m**.

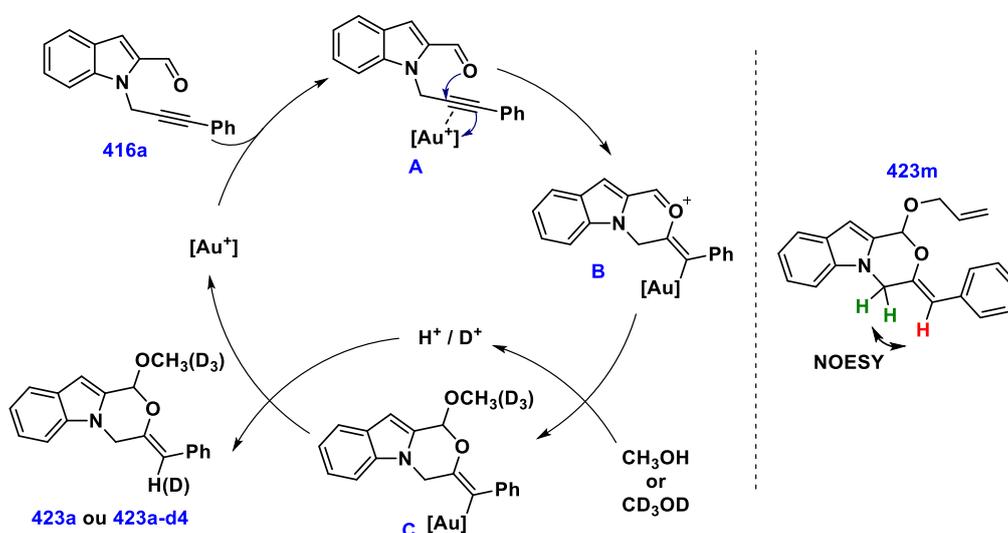


Schéma 138: Proposition de mécanisme pour la formation des oxazinoindoles

a) Développement d'une version énantiosélective

Pendant le processus de synthèse des oxazinoindoles, un centre stéréogène est formé quand le nucléophile alcool s'additionne sur l'ion oxocarbenium. Nous avons alors considéré d'utiliser les complexes d'or chiraux pour induire une énantiosélectivité. Inspiré par les travaux de L. M. Slaughter,

¹⁵⁹ Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394.

¹⁶⁰ (a) Bhunia, S.; Wang, K.-C.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5063–5066. (b) Parker, E.; Leconte, N.; Godet, T.; Belmont, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 343–345. (c) Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632–5641. (d) Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764–765. (e) Bantreil, X.; Vaxelaire, C.; Godet, T.; Parker, E.; Sauer, C.; Belmont, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4831–4841. (f) Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4640–4643. (g) Dell'Acqua, M.; Facchetti, D.; Abbiati, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2010**, *14*, 2367–2378. (h) Asao, N.; Chan, C. S.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11322–11326. (i) Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494–3505. (j) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139–5142.

¹⁶¹ Nunes dos Santos Comprido, L.; Klein, J. E. M. N.; Knizia, G.; Kästner, J.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10901–10905.

^{35d} le seul exemple de cycloisomérisation/acétalisation énantiosélectif catalysé par un complexe chiral d'or carbénique acyclique, nous avons testé des complexes carbéniques des groupes de F. D. Toste⁸⁵ et H. Clavier⁴⁹ sur la réaction modèle d'addition de l'alcool allylique sur le dérivé aldéhyde-yne **416a** (**Schéma 139**). En utilisant le complexe **294j**, structurellement proche du complexe utilisé par le groupe de L. M. Slaughter, une faible induction a été observée (9%). En présence du complexe NHC bimétallique à base du ligand H₈-BINAP **294k**, l'induction asymétrique a été améliorée jusqu'à -24%.¹⁶² Enfin le complexe **295b** nous a permis d'obtenir l'oxazinoindole **423m** avec un excès énantiomérique de 31%.

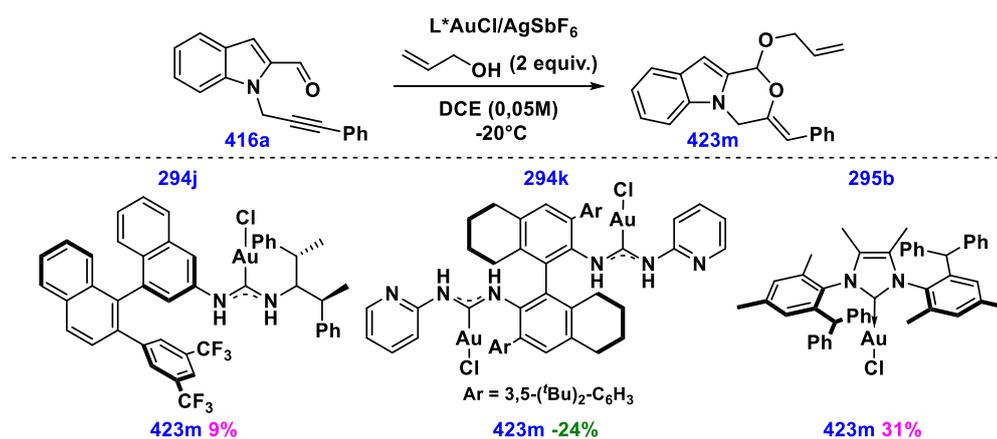


Schéma 139: Tests de complexes chiraux NHC

Les complexes NHC étudiés ont donc montré une capacité modeste de contrôle de l'énantiosélectivité, avec un excès maximum de 31%. Comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1, notre équipe a également beaucoup valorisé les complexes dérivés des ligands analogues au MeO-BIPHEP, pour développer des réactions domino énantiosélectives de cycloisomérisation/ addition d'un nucléophile.^{75,77} Nous avons alors choisi de les tester sur nos réactions de cycloisomérisation/acétalisation (**Schéma 140**). Les premières conditions étudiées ont été l'utilisation de 2 mol% de (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ (**R**)-**116** et de 4 mol% d'AgSbF₆. Une bonne induction a été observée (-38% *e.e.*). Nous avons également vu dans le chapitre 1 que le type de sel et sa proportion pouvaient avoir une grande influence sur l'excès énantiomérique.⁵³ L'utilisation de NaBARf ou de LiNTf₂ comme abstracteur d'halogène n'a pas permis de réaliser la synthèse de l'oxazinoindole. En revanche tous les sels d'argent utilisés ont conduit à la synthèse de l'oxazinoindole **423m**. Avec 4 mol% d'AgOTf, un faible excès énantiomérique a été obtenu (<5% *e.e.*) alors qu'avec 4 mol% d'AgBF₄ une amélioration de l'excès énantiomérique jusqu'à -22% a été observée. L'utilisation de 4 mol% d'AgNTf₂ a permis d'obtenir un résultat similaire à celui obtenu avec AgSbF₆ (-38% *e.e.*). Nous avons également étudié les effets de la présence des sels d'argent ou de la présence d'eau sur l'induction de

¹⁶² Dans cette partie, les excès énantiomériques négatifs signifieront que l'énantiomère majoritaire sur le spectre HPLC en phase chiral est le second. Le sens de l'énantiosélectivité sera discuté ultérieurement.

la chiralité. La pré-formation du catalyseur actif avec filtration du AgCl formé a conduit à une modification de l'excès énantiomérique (-52% e.e.), l'ajout de tamis moléculaire 4Å en poudre dans le milieu réactionnel a conduit à des résultats similaires (-52% e.e.). Au travers de ces tests nous avons pu voir qu'avec le complexe **(R)**-**116** le sel utilisé conduit à des énantiosélectivités différentes. Nous avons, ensuite, également testé l'influence de la substitution du groupement aromatique porté par les phosphores. La modification du 4-MeO-3,5-(^tBu)₂-C₆H₂ par le 3,5-(^tBu)₂-C₆H₃ **116'a** a permis d'améliorer légèrement l'excès énantiomérique de -38% à -43%. En revanche, la modification par le 4-CF₃-C₆H₄ **116'b**¹⁶³ a conduit à une diminution de l'induction de chiralité avec -11% d'excès énantiomérique. Enfin, l'utilisation du **116'c**¹⁶³ n'a pas conduit à une induction de chiralité significative avec moins de 5% d'excès énantiomérique. L'utilisation du complexe énantiomère **(S)**-**116** a bien conduit à une énantiosélectivité opposée avec un excès de -38%. Aux vues des inductions modestes, observées avec les dérivés MeO-BIPHEP, nous avons alors voulu évaluer d'autres complexes chiraux d'or.

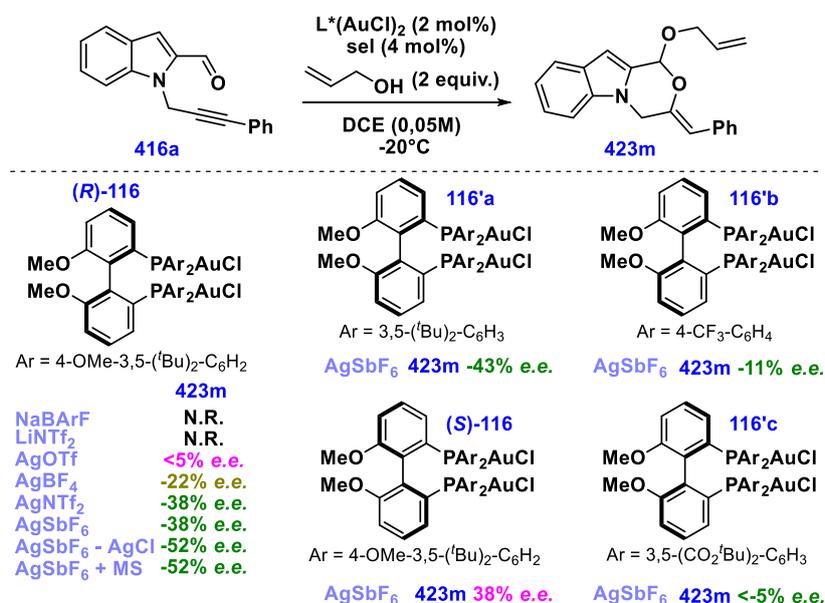


Schéma 140: Etude de l'induction de chiralité des dérivés MeO-BIPHEP

Les complexes DIFLUORPHOS **320a**¹⁶⁴ et SEGPPOS **154**¹⁶⁵ sont structurellement très proches du MeO-BIPHEP qui a montré des résultats prometteurs mais leurs propriétés stériques et électroniques sont

¹⁶³ (a) Leseurre, L.; Le Boucher d'Herouville, F.; Püntener, K.; Scalone, M.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3250–3253. (b) Le Boucher d'Herouville, F.; Millet, A.; Scalone, M.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6925–6930.

¹⁶⁴ (a) Prevost, S.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 325–340. (b) Genet, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824–2880.

¹⁶⁵ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264–267.

différentes.¹⁶⁶ Nous pouvons voir que le complexe **320a** a conduit à un excès de -15% avec 2 équivalents d'argent par rapport au complexe d'or. En revanche le complexe **(S)-154** a conduit à un excès énantiomérique de -66% alors que le complexe **(R)-116**, dans ces conditions, conduisait à un excès énantiomérique de -38%. Une réduction de la quantité d'argent à un équivalent par rapport au complexe a permis d'obtenir un excès similaire de -68%. En revanche, avec 4 équivalents d'argent l'induction de chiralité a drastiquement été modifiée puisque seulement 7% d'excès énantiomérique a été obtenue. On peut donc conclure que dans ces conditions l'argent ne semble pas être innocent dans la formation de l'espèce active. La question de l'influence de l'argent et de l'énantiosélectivité similaire observée avec deux ligands possédant une chiralité différente : **(S)-154** et **(R)-116** sera discutée ultérieurement. Enfin, un dernier test avec ce ligand a été réalisé : en présence de 2 équivalents d'argent et du tamis moléculaire 4Å en poudre une amélioration significative de l'excès énantiomérique a été observée, jusqu'à -74%. Pour confirmer ces résultats, ces réactions ont été réalisées également avec le **(R)-154** et ont conduit à des résultats similaires avec une énantiosélectivité opposée : 2 équivalents d'AgSbF₆ permet d'obtenir un excès énantiomérique de 71%, l'ajout de tamis moléculaire permet d'améliorer l'excès jusqu'à 82%.

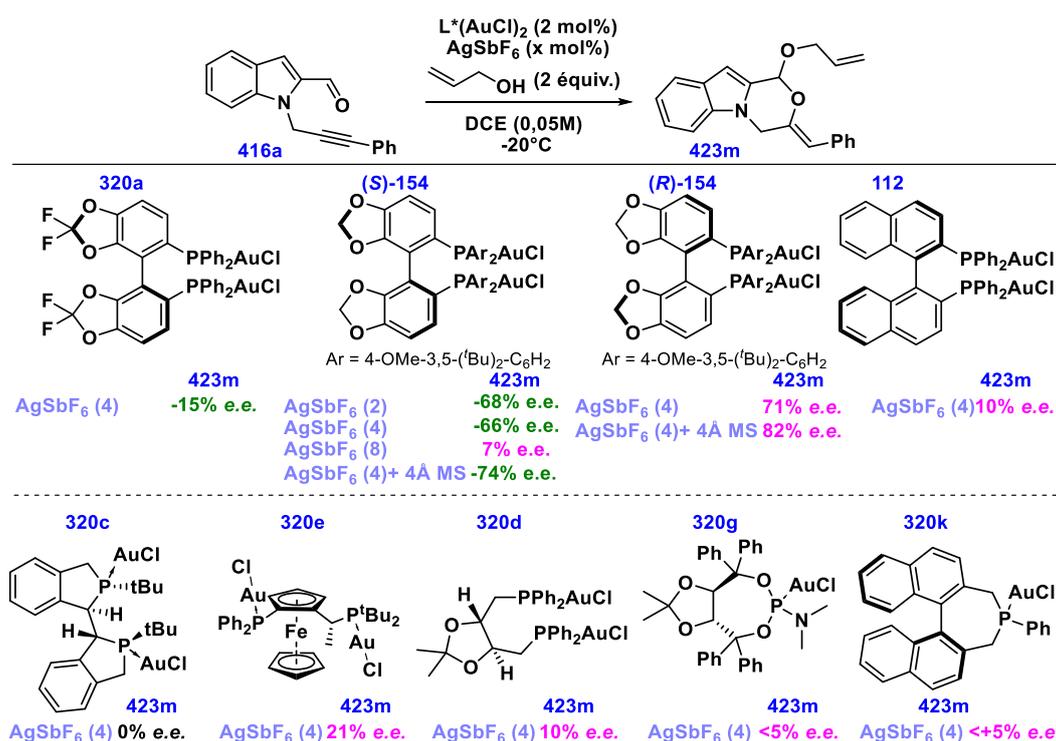


Schéma 141: Efficacité des complexes chiraux phosphorés sur la réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation

¹⁶⁶ (a) Kim, D. E.; Choi, C.; Kim, I. S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1999–2006. (b) Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320–325.

sembleraient montrer que la combinaison du complexe (S)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ (**S**)-**154** et d'un sel d'argent comme AgClO₄ ou AgSbF₆ conduit à une transformation du complexe pour former d'autres espèces actives. Il serait alors intéressant de voir si des résultats similaires peuvent être obtenus avec le (S)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ (**S**)-**116**. Nous pourrions peut-être expliquer la différence d'énantiosélectivité que nous observons (**Schéma 144**).

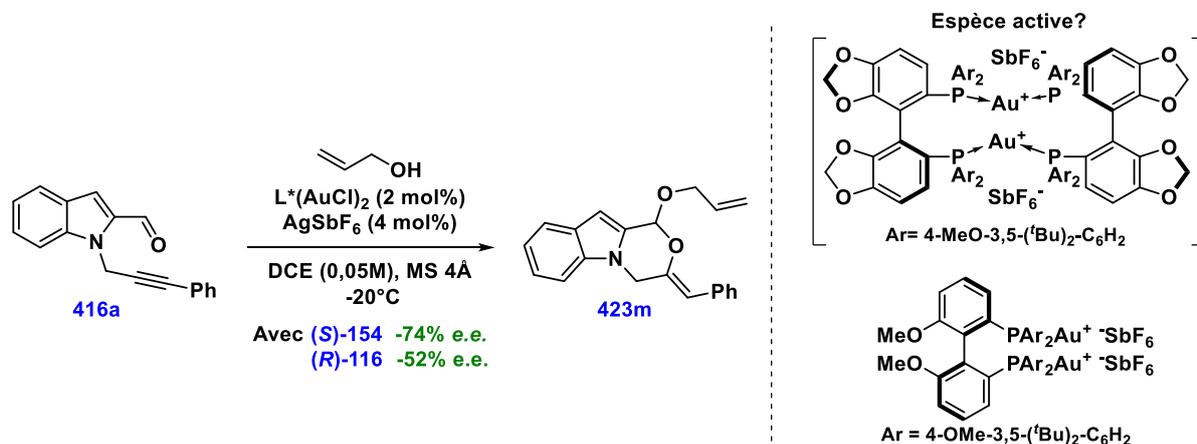
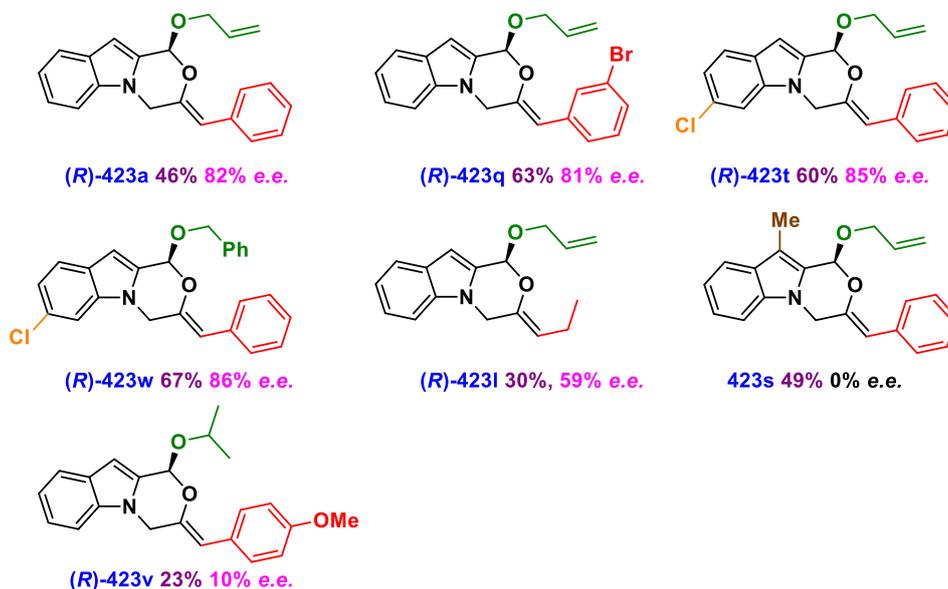


Schéma 144: Hypothèse sur les espèces actives expliquant l'énantiosélectivité observée avec les complexes (S)-**154** et (R)-**116**

Les bons résultats obtenus avec le complexe **154**, de l'AgSbF₆ en présence de tamis moléculaire nous ont encouragé à étudier l'étendue de la version asymétrique de la réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation (**Schéma 145**). Avec l'alcool allylique, de très bons résultats ont été obtenus en modifiant la substitution sur le motif aryle **423q** et sur le motif indole **423t** avec des excès énantiomériques de 81% et 85%. L'utilisation d'alcool benzylique a également permis d'obtenir l'oxazinoindole **423w** avec un excès énantiomérique de 86%. On peut constater qu'avec un groupement éthyle sur l'alcyne, l'énantiosélectivité est légèrement diminuée, l'oxazinoindole **423i** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 59%. La substitution de la position 3 de l'indole conduit à une perte complète de l'énantiosélectivité : l'oxazinoindole **423s** a été obtenu sous la forme d'un mélange racémique. Enfin l'utilisation d'un alcool plus encombré comme l'isopropanol a également conduit à une faible induction de chiralité. L'oxazinoindole **423v** a été isolé avec un excès énantiomérique de 10%. Dans ces conditions réactionnelles, l'utilisation de méthanol comme nucléophile ne conduit pas à une réactivité notable. Il est possible qu'avec le tamis moléculaire 4Å, le méthanol (4,08 Å) rentre dans les pores, bloquant toute réactivité. Malgré l'utilisation du tamis moléculaire 3Å une faible réactivité a été observée ; l'oxazinoindole **423f** a été isolé avec un rendement de 84% basé sur la récupération du produit de départ avec un excès de -65%. L'utilisation d'un alcool chiral, le (2S)-méthylbutanol, a permis d'obtenir l'oxazinoindole **423x** avec un ratio diastéréoisomérique de 69:31. Enfin l'utilisation d'un alcool primaire polyinsaturé, le géraniol, a permis d'obtenir le composé **423y** avec un excès énantiomérique de -79%.



Avec **(R)**-154



Avec **(S)**-154

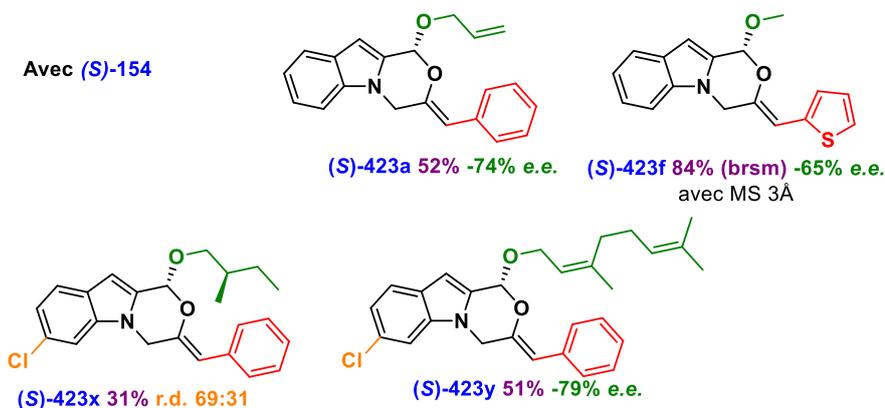


Schéma 145: Version énantiosélective de la réaction domino de cyclisomérisation/acétalisation

La détermination de la configuration absolue a été réalisée par des analyses de dichroïsme circulaire et par comparaison avec un spectre théorique (**Schéma 146**).¹⁶⁸ Ainsi, l'utilisation du **(R)**-154 permet de former majoritairement l'oxazaindole de configuration *R* quand le **(S)**-154 permet de former majoritairement l'oxazaindole de configuration *S*.

¹⁶⁸ L'optimisation, la détermination des conformères et les courbes théoriques de dichroïsme circulaire ont été déterminées par le Dr. Fabien Fontaine-Vive de l'Institut de Chimie de Nice.

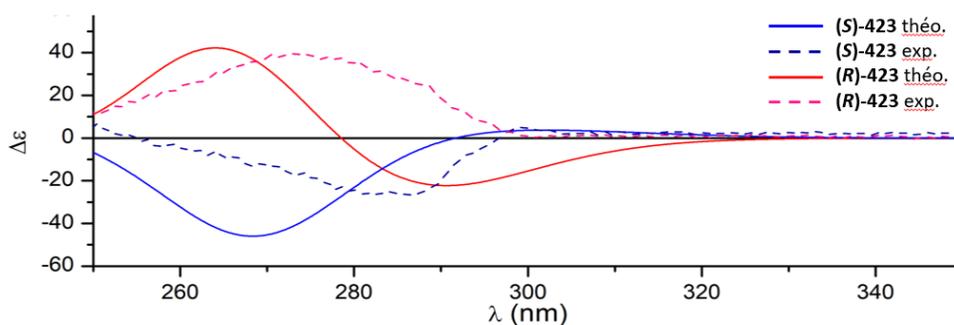


Schéma 146: Analyse par dichroïsme circulaire de (S)-423a et (R)-423a

Le développement de la version racémique et énantiosélective de la synthèse des oxazaindoles a été publié dans le *Journal of Organic Chemistry* en 2021.¹⁶⁹

d. Réarrangement via une cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig

Comme nous l'avons vu pendant la phase d'optimisation, un autre produit tricyclique de type 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4*H*)-one a été observé. Nous nous sommes alors demandés comment ce produit pouvait être formé, et s'il l'était à partir des dérivés oxazaindoles. Nous avons alors engagé le dérivé **423a** dilué dans le DCE en absence et en présence du complexe d'or (**Schéma 147**).

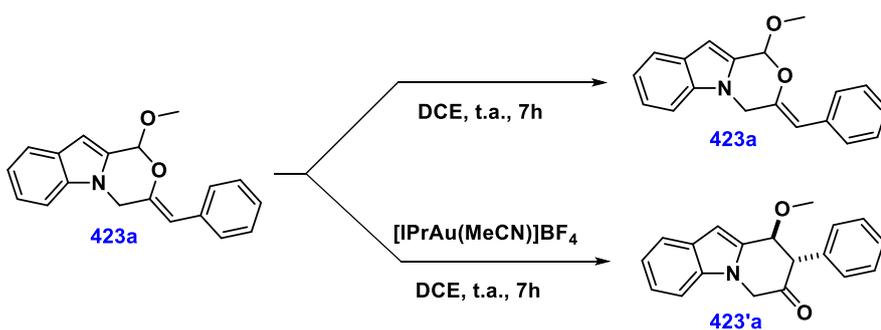


Schéma 147: Conversion de l'oxazaindole X en dérivés 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4*H*)-one Y

Uniquement en présence du complexe d'or, le dérivés 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4*H*)-one **423'a** a pu être observé par RMN ¹H du brut réactionnel. Le produit de cyclisation 6-*exo*-dig **423a** serait donc un intermédiaire de la formation du produit tricyclique réarrangé **423'a**. Ce produit réarrangé a également parfois été observé lors de la réalisation des tubes RMN des oxazaindoles **423** dans le chloroforme deutéré. Il semblerait donc que le réarrangement se produise en présence d'un acide (de Lewis ou de Brønsted). En 2005, le groupe de J. P. A. Harrity a décrit un réarrangement d'éther d'énol **429** possédant un complexe de cobalt en présence d'une quantité stœchiométrique d'aluminium.¹⁷⁰ Ce procédé permet d'obtenir des cyclohexanones fonctionnalisés **431** avec un excellent diastérocontrôle qui dépend de la configuration *Z/E* de l'alcène de départ. L'alcène *Z* conduit au

¹⁶⁹ Dupeux, A.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17738–17747.

¹⁷⁰ Meek, S. J.; Pradaux, F.; Carbery, D. R.; Demont, E. H.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10046–10056.

dérivé *trans* et réciproquement (**Schéma 148a**). Ce réarrangement correspond à une cyclisation de type 6-enolendo-*exo*-trig qui est permis par stabilisation du carbocation par le complexe de cobalt **430**.

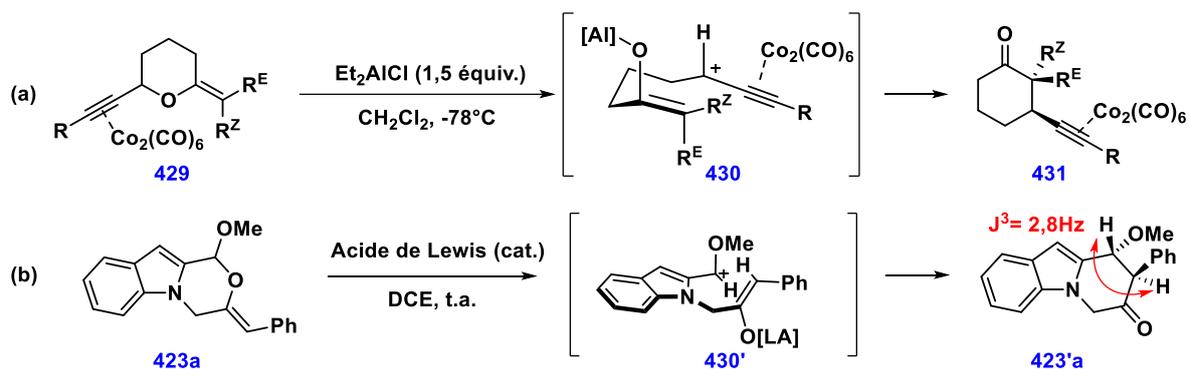


Schéma 148: Cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig d'éther d'énol

Par analogie, le réarrangement de **423a** par cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig pourrait passer par l'intermédiaire cationique **430'**, stabilisé par délocalisation avec le cycle indolique et la présence de l'oxygène (**Schéma 148b**). L'oxazinoindole issu de la cyclisation 6-*exo*-dig possédant un alcène de configuration *Z*, une stéréochimie *trans* pour **423'a** devrait être attendue. Une étude RMN ^1H et une analyse des couplages des protons du cycle à 6 chaînons nous ont permis de confirmer cette stéréochimie *trans*. En effet, les protons *trans* sur un cycle à 6 chaînons présentent une constante de couplage 3J faible, généralement de 2 à 6 Hertz, alors que les protons *cis* présentent des constantes de couplage 3J plus fortes, de 8 à 13 Hertz. Dans notre cas, nous observons une constante de 2,8 Hertz. Nous pouvons également mentionner que pendant le développement de la version énantiosélective de synthèse des oxazinoindoles, le produit de réarrangement a parfois été observé. Bien que la synthèse de l'oxazinoindole conduit à un mélange énantioenrichi de l'un des énantiomères, la cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig a toujours conduit en un mélange racémique. Cette observation pourrait confirmer le passage par un carbocation intermédiaire, ce qui justifierait la perte de la stéréosélectivité obtenue pendant la synthèse de l'oxazinoindole. Pendant l'étape d'optimisation des conditions de formation des dérivés oxazinoindoles, nous avons observé que les hautes dilutions à température ambiante permettaient de favoriser la formation des dérivés **423'**. Nous avons alors soumis quelques dérivés aldéhyde-yne à des conditions de cyclisation à température ambiante pour synthétiser ces dérivés réarrangés (**Schéma 149**). Cette cyclisation a pu être réalisée avec différents alcools comme le méthanol, l'alcool benzylique, l'alcool allylique ou le butanol avec des rendements allant de 16% à 52%. La substitution du groupement aromatique par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs est également autorisée et conduit à **423'f-g** avec, respectivement, 40% et 26% de rendements.

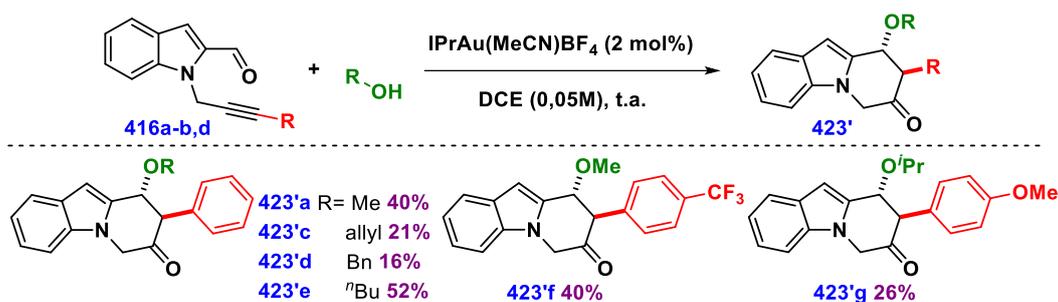


Schéma 149: Synthèse des dérivés 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4H)-ones

Bien que ces rendements soient relativement modestes il est important de mentionner la grande instabilité de ces composés autant vis-à-vis de la chromatographie que pour leur stockage. Ainsi, une optimisation des conditions de synthèse et de purification sont actuellement à l'étude pour permettre d'obtenir ces dérivés avec de meilleurs rendements. Le mécanisme complet de synthèse des dérivés **423'** est présenté ci-dessous en reprenant les résultats de la section sur les dérivés oxazinoindoles (**Schéma 150**). Comme décrit précédemment, l'activation du système π de l'alcyne **416a** suivi de la cyclisation 6-*exo*-dig du carbonyle, de l'addition de l'alcool et de la protodémallation, conduirait au dérivé **423a**. Le complexe cationique d'or ou un acide de Lewis pourrait alors venir activer la fonction éther d'énol qui engendrerait l'intermédiaire ouvert **D**. Cette intermédiaire conduirait au dérivé **423'a** via une cyclisation de type 6-*enolendo*-*exo*-*trig* avec une diastéréosélectivité totale. Une amélioration des conditions de ce réarrangement est à l'étude actuellement dans notre équipe.

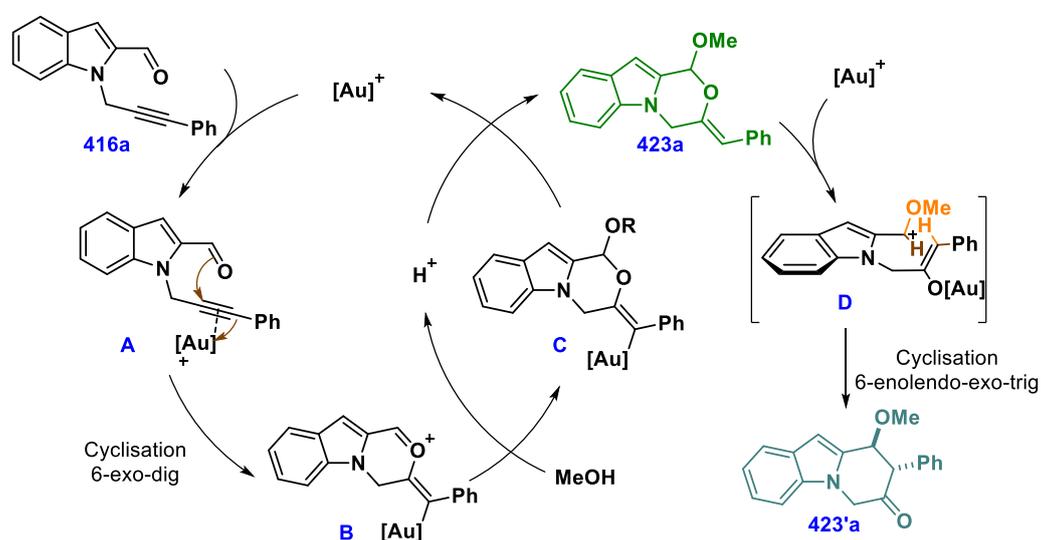


Schéma 150: Proposition du mécanisme de formation des dérivés 8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(4H)-one

Parallèlement à ces travaux, nous avons, au cours de cette thèse, poursuivi l'étude des fonctionnalisations d'aldéhyde-yne plus classiques.

3) Réactions domino de cycloisomérisation/acétalisation ou hydroarylation : synthèse d'isochromènes et de benzo[de]isochromènes

a. Synthèses énantiosélectives d'isochromènes

Comme présenté dans l'introduction de ce chapitre, notre équipe s'est particulièrement intéressée à la synthèse d'isochromènes fonctionnalisés à partir de dérivés ortho-alcynylarylaldéhydes **178** en utilisant des complexes d'or et d'argent. A partir des bons résultats obtenus précédemment sur la synthèse d'oxazinoindole, nous avons souhaité regarder si nos conditions étaient également efficaces sur d'autres dérivés aldéhyde-yne. Nous savions également que dans cette réaction il est important de s'affranchir de l'argent car les complexes d'argents sont également actifs vis-à-vis du processus domino de cycloisomérisation/acétalisation ou hydroarylation.^{114, 128-129} Dans un premier temps, nous avons étudié l'addition d'isopropanol sur le dérivé aldéhyde-yne **178'** (Schéma 151a) en présence de (S)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ (**S**)-**154** à température ambiante (Schéma 151b).¹⁷¹ Le dérivé **178'** a été synthétisé selon un protocole classique en 3 étapes à partir du 2-Br-benzaldéhyde **431** dont deux catalytiques de couplage de Sonogashira.

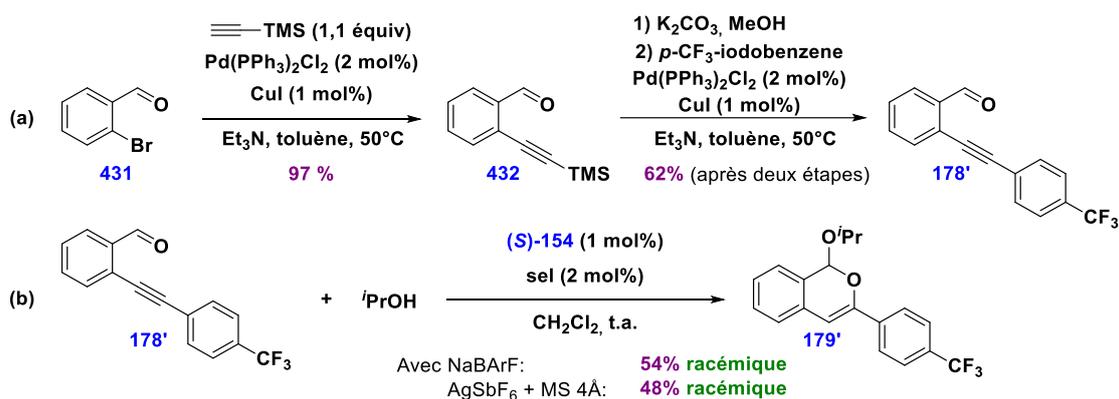


Schéma 151: Réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation pour la synthèse de dérivés isochromènes

L'utilisation de NaBARf pour générer l'espèce active a permis d'obtenir le dérivé isochromène **179'** avec un rendement de 54% mais aucun excès énantiomérique n'a été observé. L'utilisation des conditions décrites pour la synthèse des oxazinoindoles : AgSbF₆, (S)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ et du tamis moléculaire 4Å avec préformation du catalyseur et filtration de l'AgCl sur papier microfibre, a conduit à la synthèse du dérivé isochromène avec un rendement de 48%. Aucune induction de chiralité n'a été également observée. Nous avons alors souhaité regarder si nous obtenions des résultats similaires avec un nucléophile aromatique comme le *N*-méthylindole **433** (Schéma 152).

¹⁷¹ La synthèse du produit racémique et sa séparation par HPLC chirale a été réalisée pendant mes travaux de Master 2 à l'Institut de Chimie de Nice.

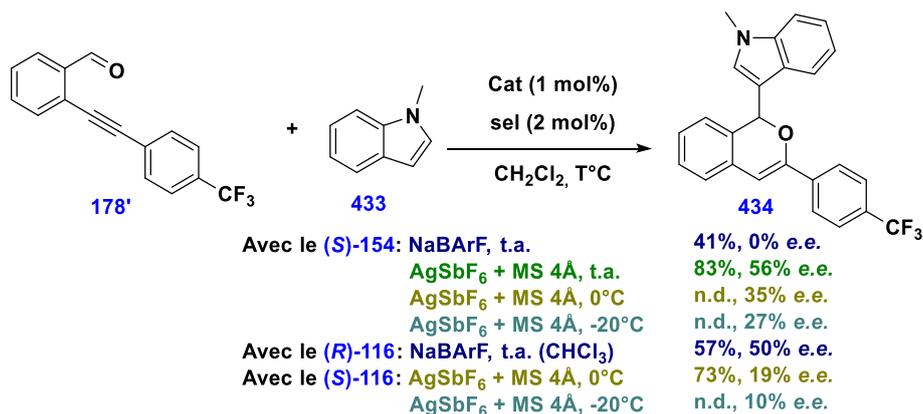


Schéma 152: Réaction domino de cycloisomérisation/ hydroarylation pour la synthèse de dérivés isochromènes

L'utilisation de NaBArF avec le (*S*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ (**S**)-154 dans le dichlorométhane à température ambiante a permis d'obtenir l'isochromène **434** avec un rendement de 41% mais aucun excès énantiomérique n'a été observé. Il est intéressant de mentionner ici que dans ces travaux de thèse, Yue Tang a décrit que l'utilisation de NaBArF avec le (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ (**R**)-116 à température ambiante dans le chloroforme conduit à un rendement de 57% et à un excès énantiomérique de 50%. Le MeO-BIPHEP et le SEGPHOS présentent donc à nouveau une importante différence dans l'induction de chiralité. Nous avons alors choisi de tester ces deux complexes en présence d'AgSbF₆ et de tamis moléculaire 4Å, en préformant notre catalyseur et en filtrant l'AgCl formé sur microfibre. Dans ces conditions l'utilisation du complexe (**S**)-154 a conduit à un rendement de 83% avec un excès énantiomérique de 56%. Une diminution de la température de la réaction à 0°C et -20°C n'a pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique, respectivement 35% et 27%. D'autres tests pourront être réalisés, en particulier à 50°C pour voir si une augmentation de la température permettrait d'améliorer l'excès énantiomérique. L'utilisation de (**S**)-116, AgSbF₆ et de tamis moléculaire 4Å dans le dichlorométhane en prenant les mêmes précautions que pour le ligand SEGPHOS précédemment à 0°C et -20°C a conduit à des excès énantiomériques de 19% et 10%.

Contrairement à l'addition de nucléophiles alcools, le *N*-méthylindole **433** a donc conduit à des résultats préliminaires prometteurs pour le développement d'une version énantiosélective de cycloisomérisation/hydroarylation catalysée par le système (*S*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂/AgSbF₆ avec filtration de l'AgCl produit lors de la formation du complexe actif. Une optimisation des conditions (solvant, concentration, température et contre-ion) ainsi que d'autres tests de ligands serait nécessaire pour tenter d'améliorer ces résultats, et d'étendre cette méthodologie à d'autres composés. Parallèlement à ces travaux, nous nous sommes tournés vers d'autres substrats aldéhydes, des dérivés du naphthaldéhyde.

b. Synthèses énantiosélectives de benzo[de]isochromènes

• Réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation sur le 8-(phényléthynyl)-1-naphthaldéhyde

En 2018, l'équipe de K. Grela a publié une réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation sur des dérivés aldéhyde-yne de type 8-(phényléthynyl)-1-naphthaldéhyde **349**.^{108b} En présence de SiPrAuNTf₂ **299** dans le DCE, ils ont préparé des dérivés (Z)-1-benzylidene-3-alcoxy-1*H*,3*H*-benzo[de]isochromènes **350** avec de bons rendements jusqu'à 99%. Aucune version asymétrique ayant été décrite à ce jour, nous nous sommes demandés si on ne pouvait pas accéder à des dérivés énantioenrichis. Nous avons alors synthétisé l'aldéhyde-yne **349a** à partir du 1,8-diaminonaphthalène **435** (Schéma 153). Dans un premier temps le composé 1,8-diiodonaphtalène **436** est obtenu par réaction de Sandmeyer avec un rendement de 69%. Puis une mono-formylation est réalisée en présence de ⁿBuLi et DMF dans le diéthyle éther le produit **437** est isolé avec un rendement de 45%. Cette réaction est particulièrement délicate puisqu'il faut rigoureusement contrôler la température de la réaction. En effet, si celle-ci dépasse -30°C, un sous-produit de substitution du deuxième iode par le groupement diméthylamine du DMF ayant réagi sur le premier iode, le 8-(diméthylamino)-1-naphthaldéhyde, est obtenu.¹⁷² Ensuite une étape de couplage de Sonogashira permet d'introduire l'éthynylbenzène et d'obtenir **349a** avec un rendement de 72%.

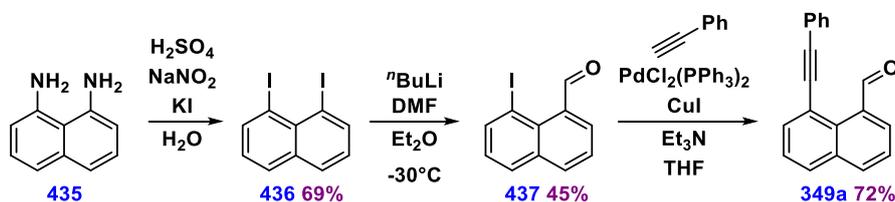


Schéma 153: Synthèse du dérivé aldéhyde-yne **349a**

Nous avons alors reproduit les résultats du groupe de Grela en faisant réagir du méthanol, de l'isopropanol et de l'alcool propargylique avec le dérivé 8-(phényléthynyl)-1-naphthaldéhyde **349a** en présence de SiPrAuNTf₂ **299** dans le DCE à température ambiante. Les dérivés de cycloisomérisation/acétalisation **350a-c** ont été obtenus avec d'excellents rendements de 96% à 99% (Schéma 154a).¹⁷³ Les conditions utilisées précédemment pour la synthèse des isochromènes ont été appliquées pour l'addition de l'isopropanol sur le dérivé **349a**. En présence de (*S*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ (**S**)-**154** et de NaBARF, le composé **350c** a été obtenu avec un rendement de 96% sous la forme

¹⁷² L'augmentation de l'échelle de la réaction conduit généralement à des rendements plus faibles et l'utilisation de ⁿBuLi présentant une quantité de lithine importante conduit également à de mauvaises conversions.

¹⁷³ Ces produits ont pu être séparés par HPLC chirale, permettant le développement d'une version énantiosélective.

d'un mélange racémique. En revanche, l'utilisation du complexe **(S)**-154 et présence d'AgSbF₆ et de tamis moléculaire 4Å (avec filtration de l'AgCl) a permis d'obtenir le composé **350c** avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 22% (**Schéma 154b**).

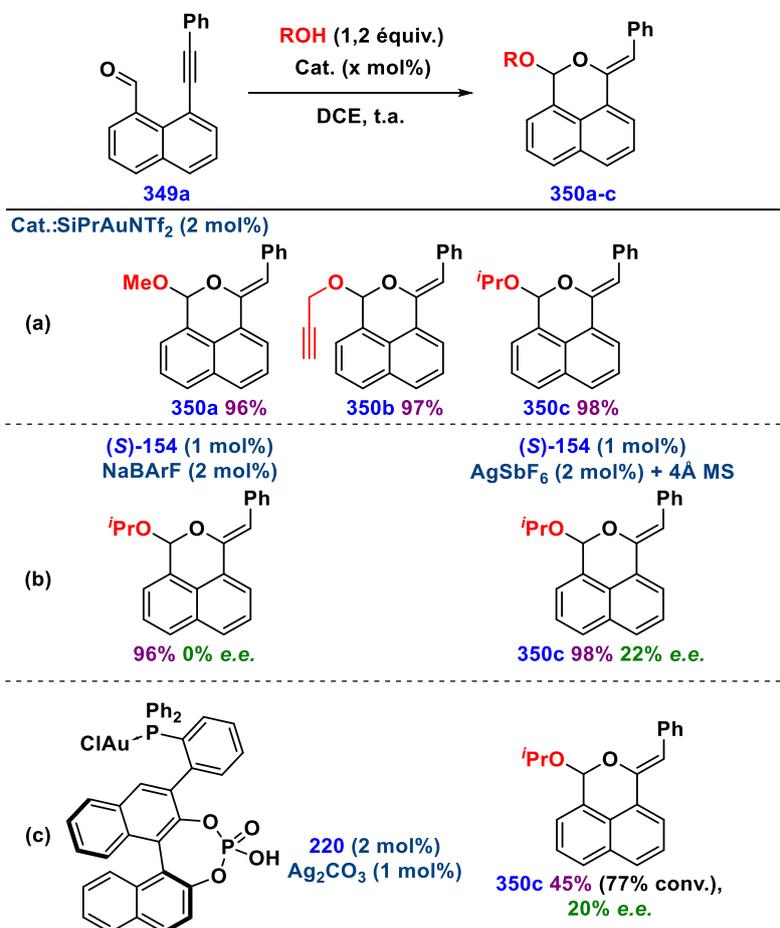


Schéma 154: Synthèse de dérivés benzo[de]isochromènes par réaction domino de cycloisomérisation/acétalisation

Comme mentionné dans le chapitre I, l'équipe de A. Marinetti et X. Guinchard a publié récemment un nouveau type de complexes d'or avec un acide phosphorique chiral comme contre-ion, directement relié au ligand. Le complexe d'or **220** s'est avéré très efficace dans des réactions tandem énantiosélectives et a conduit de façon très élégante à des dérivés tétrahydrobenzofuranes ou benzocyclohexénones fonctionnalisés avec de très bons excès énantiomériques.¹⁷⁴ Nous avons pu tester ce complexe sur la réaction précédente, le dérivé **350c** a été obtenu avec un rendement de 45% pour une conversion de 77%. Pour cette transformation un excès énantiomérique de 20% a été obtenu (**Schéma 154c**). Les tests préliminaires sur cette réaction de cycloisomérisation/acétalisation montrent qu'il est possible d'induire une légère induction de chiralité avec les complexes **(S)**-154/AgSbF₆ et avec le complexe **220**/Ag₂CO₃, jusqu'à 20% d'excès énantiomérique. Il serait intéressant de voir si de

¹⁷⁴ (a) Zhang, Z.; Smal, V.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Frison, G.; Marinetti, A.; Guinchard, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3797–3805. (b) Yu, Y.; Zhang, Z.; Voituriez, A.; Rabasso, N.; Frison, G.; Marinetti, A.; Guinchard, X. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10779–10782.

manière analogue aux résultats sur la synthèse d'oxazinoindole, l'utilisation d'alcools primaires permettrait d'obtenir une induction de chiralité plus importante. L'efficacité d'autres complexes chiraux comme le complexe DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂ **116** serait également à étudier, nous pourrions alors avoir plus de résultats relatifs à l'énantiodivergence observée pour les oxazinoindoles.¹⁷⁵ Parallèlement à ces résultats préliminaires, nous avons étudié la réactivité de ces aldéhyde-yne vis-à-vis de nucléophiles carbonés.

- **Réaction domino de cycloisomérisation/hydroarylation pour la synthèse de dérivés benzo[de]isochromènes**

En collaboration avec Alexis Truchon, doctorant première année dans notre équipe, nous avons étudié l'addition du *N*-méthylindole sur le dérivé aldéhyde-yne **349a**. Au travers des différentes conditions réactionnelles utilisées 5 produits ont pu être isolés (**Schéma 155**). On peut les classer en deux familles : ceux issus d'une double addition de *N*-méthylindole **438** et **439**, et ceux issus d'une cycloisomérisation/mono-hydroarylation **440** et **441**. La description de ces produits et des conditions pour les obtenir seront discutées ci-après.

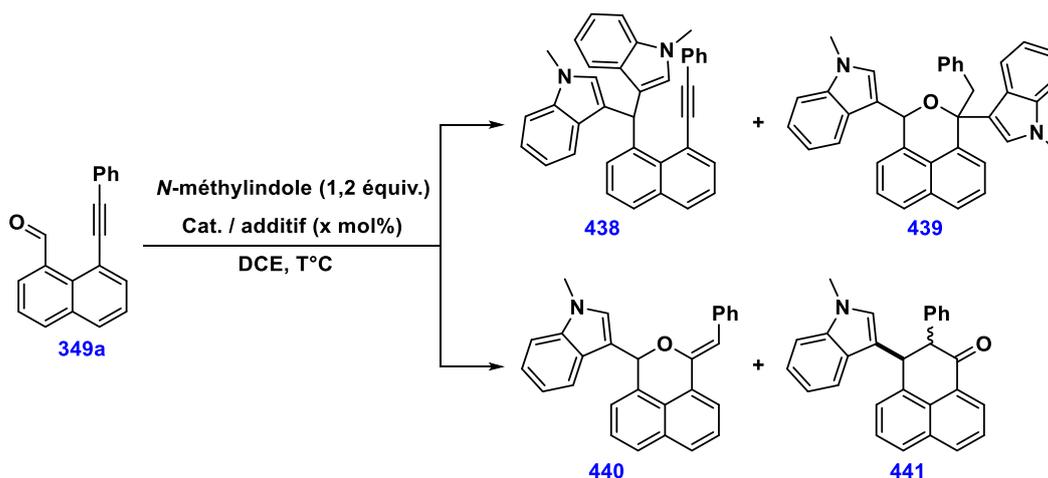


Schéma 155: Produits d'addition du *N*-méthylindole sur le dérivé aldéhyde-yne **349a**

Les premiers tests que nous avons réalisés ont été des essais en version racémique en présence de divers catalyseurs. En présence d'AgNTf₂ seul et (*R*)-TRIP, uniquement le produit d'activation de la fonction aldéhyde puis addition nucléophile de deux indoles a été observé **438** (**Schéma 156a**). Nous avons ensuite étudié différentes combinaisons de complexes d'or et d'additifs qui conduisent aux produits **439** à **441** (**Schéma 156b**).

¹⁷⁵ Ce travail fait actuellement l'objet du projet de thèse d'Alexis Truchon (2021-2024)

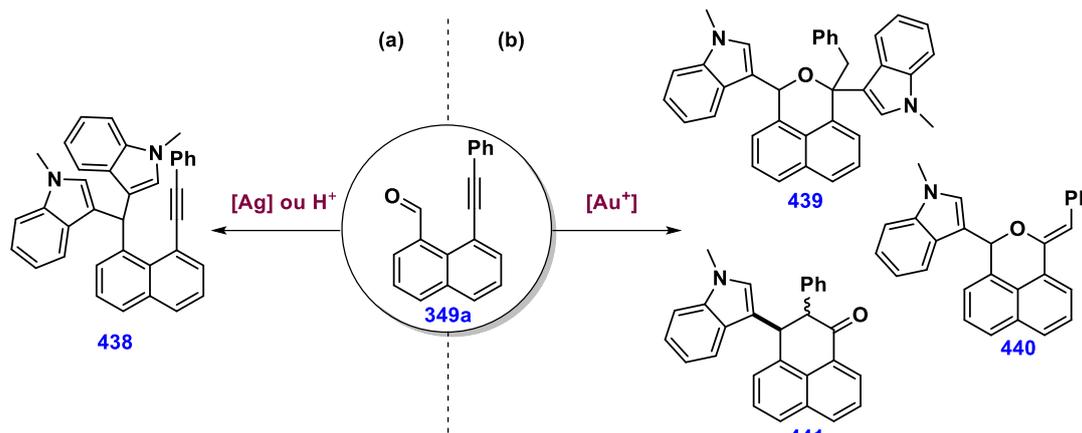
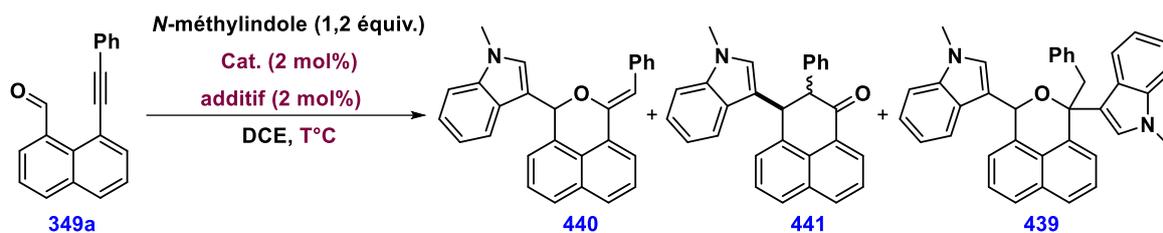


Schéma 156: Conditions d'obtention des différents dérivés hétérocycliques

L'utilisation de SiPrAuNTf₂ **299** a permis d'obtenir majoritairement le produit **440** avec 79% de sélectivité (**Tableau 10, entrée 1**). La synthèse du catalyseur *in-situ* à partir du SiPrAuCl et d'AgNTf₂ a permis de favoriser la formation des autres produits, une sélectivité pour **440** de 31% a été obtenue (**Tableau 10, entrée 2**). Nous avons ensuite essayé d'autres additifs pour s'affranchir de l'utilisation de sels d'argent. L'utilisation de LiNTf₂ a permis d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus avec le SiPrAuNTf₂, le composé **440** est largement majoritaire avec une sélectivité de 81% (**Tableau 10, entrée 3**) mais c'est l'utilisation du NaNTf₂ qui a permis d'améliorer la sélectivité (**Tableau 10, entrées 4 et 5**). En effet, l'utilisation de ce sel de sodium a permis de favoriser le composé **440** à plus de 90%. En chauffant à 40°C au lieu de température ambiante, nous avons encore pu améliorer la sélectivité jusqu'à 93% (**Tableau 10, entrée 5**). En revanche, un chauffage plus important à 60°C a conduit à une formation plus importante des produits **439** et **441** (**Tableau 10, entrée 6**). Un chauffage encore plus important, à 80°C, a conduit à un changement total de l'espèce majoritaire. Dans ces conditions le produit **441** a été obtenu avec une sélectivité de 94%. D'autres complexes NHC ont été testés mais de moins bonnes sélectivités ont été observées (**Tableau 10, entrées 9 à 12**). Le produit de cycloisomérisation/hydroarylation **440** est généralement le produit majoritaire, mais la proportion des autres produits dépend fortement de l'additif utilisé et de la température. Un chauffage plus important inverse la sélectivité vis-à-vis du produit tricyclique **441**. Le produit **439** de double addition a toujours été observé en faibles proportions.



Entrée	Cat.	Additif	Ratio 440:441:439 ^a	Sélectivité en 440 (%)
1	299	-	12,5 : 2,1 : 1,3	79
2	SiPrAuCl	AgNTf ₂	2,1 : 3 : 1,7	31
3	SiPrAuCl	LiNTf ₂	16,7 : 2,7 : 1,2	81
4	SiPrAuCl	NaNTf ₂	33,3 : 2,3 : 1,3	90
5 ^b	SiPrAuCl	NaNTf ₂	50 : 2,5 : 1	93
6 ^c	SiPrAuCl	NaNTf ₂	16,5 : 5,7 : 1	71
7 ^d	SiPrAuCl	NaNTf ₂	1 : 33,9 : 1,4	3
8 ^e	297	-	3,1 : 2,2 : 1,8	44
9	304a	AgNTf ₂	1 : 2,4 : 1,4	21
10	302	AgNTf ₂	1,5 : 2,3 : 1	31
11	IAdAuCl	AgNTf ₂	2,1 : 2 : 1	41
12	IMesAuCl	AgNTf ₂	3 : 2,1 : 1,1	48

^a ratio déterminé par RMN ¹H, ^b 40°C, ^c 60°C, ^d 80°C, ^e rendement isolé **440:441:439** = 21% : 16% : 22%

Tableau 10: Optimisation des conditions catalytiques

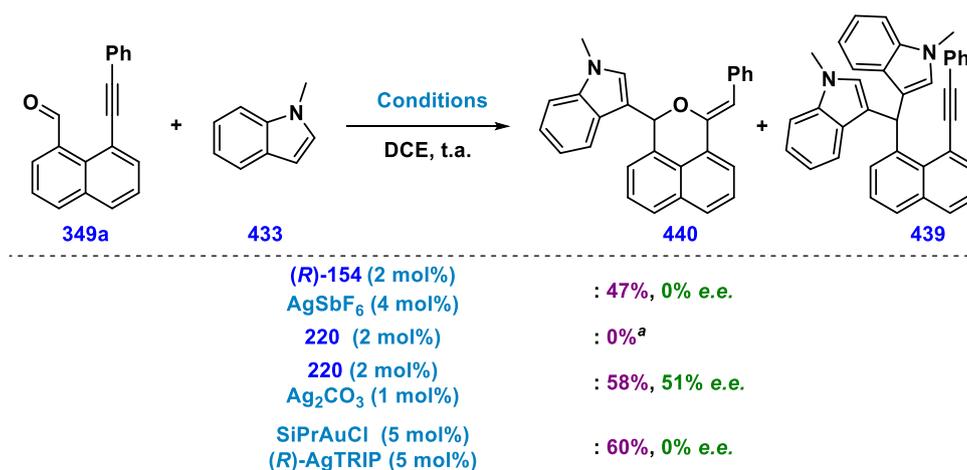
A ce stade, l'ensemble des produits ont été caractérisés par RMN (analyses RMN ¹H, ¹³C et par des analyses RMN 2D). Les produits présentant un centre chiral ont, également, été séparés par HPLC sur phase chirale. Le produit **440** a été isolé comme un seul couple d'énantiomères, le composé **441** a été isolé comme un mélange de diastéréoisomères *cis* et *trans*¹⁷⁶ et le composé **439** a été isolé comme un mélange d'énantiomères.¹⁷⁷

Avec l'ensemble de ces résultats, nous avons souhaité effectuer quelques essais préliminaires de réactions énantiosélectives avec les complexes (*S*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ (**S**)-**154** et **220**. Afin d'étudier l'efficacité du complexe **220**, nous avons évalué en parallèle l'activité d'une combinaison de SiPrAuCl et de (*R*)-AgTRIP (**Schéma 157**). L'utilisation du complexe (**S**)-**154** en présence d'AgSbF₆ a permis d'obtenir le composé **440** avec un rendement de 47%, en revanche, aucune induction de chiralité n'a été observée. Ensuite, le complexe **220** a été testé sans ajout d'additif. Uniquement le produit **438**, issu de l'activation de l'aldéhyde a été obtenu. Cela semblerait confirmer que dans ce cas, la réaction est uniquement catalysée par l'acide phosphorique du complexe, ce qui correspond aux

¹⁷⁶ Le ratio *cis/trans* sera discuté ultérieurement.

¹⁷⁷ La stéréochimie relative du composé **439** n'est, à ce jour, toujours pas déterminée.

résultats observés avec l'utilisation du (*R*)-TRIP seul. L'addition d'Ag₂CO₃ avec le complexe **220** permet de former le cation d'or actif avec l'anion de l'acide phosphorique chiral comme contre-ion. Un rendement de 58% pour la formation de **440** a été obtenu avec un excès énantiomérique modeste de 51%. Pour étudier l'influence du contre-ion chiral, nous avons essayé la combinaison de SiPrAuCl et de (*R*)-AgTRIP. Le composé **440** a été synthétisé avec un rendement de 60% en mélange racémique. L'utilisation du complexe le (CPA-Phos^A)AuCl **220** avec le Ag₂CO₃ apparaît donc comme le résultat le plus prometteur à ce jour. Un criblage des conditions : solvant, température et additifs doit être réalisé pour essayer d'améliorer l'induction de chiralité.



^a uniquement le produit **439** a été isolé avec 47% de rendement RMN (étalon interne: 3,4,5-trichloropyridine)

Schéma 157: Développement d'une version chirale pour la synthèse de **440**

Afin de comprendre la formation des différents composés observés dans cette transformation, le composé **440**, sous la forme d'un mélange racémique, a été dilué dans le DCE et 20 mol% d'acide *p*-toluène sulfonique a été ajouté. Le produit **441** a été obtenu en 2h avec un rendement de 92% et avec un ratio de 1,7:1.¹⁷⁸ De manière similaire, le composé **440** a été dilué dans le DCE en présence de 10 mol% de (*R*)-TRIP. La réaction a été beaucoup plus lente, 96h, mais le produit **441** a été isolé avec un rendement de 80% avec un ratio de 4,6:1.¹⁷⁹ On en conclut que la présence d'un acide de Lewis comme un complexe d'or cationique ou un proton permet de réaliser la cyclisation de type 6-enolendo-exo-trig pour passer du composé **440** au composé **441**. De plus, l'analyse des deux réactions par HPLC sur phase chirale a permis de mettre en évidence également que l'utilisation du (*R*)-TRIP permet d'améliorer à la fois la diastéréosélectivité mais également l'énantiosélectivité puisque le couple d'énantiomères *trans*-**441** a été obtenu avec un excès énantiomérique de 82% alors que le couple d'énantiomères *cis*-**441** a été isolé avec un excès énantiomérique de 33% (Schéma 158). Nous avons

¹⁷⁸ Le ratio peut être déterminé par RMN ¹H à l'aide des protons du cycle à 6 chaînons non-aromatiques (dans l'acétone-d₆ : composé *trans* : 5,45 (d) et 4,68 (d) / composé *cis* : 5,41 (d) et 4,76 (d).

¹⁷⁹ Une purification délicate a permis d'isoler le composé *trans*-**441** et *cis*-**441**. La stéréochimie a été identifiée par analyse RMN ¹H NOESY.

souhaité voir s'il existait un équilibre entre **440** et **441**, pour cela, le composé **441** issu de la réaction avec le (*R*)-TRIP a été engagé à nouveau en présence de 20 mol% de TsOH. Après 24h, ni la diastéréosélectivité, ni les excès énantiomériques n'ont évolué ; **440** et **441** ne semblent pas être en équilibre.

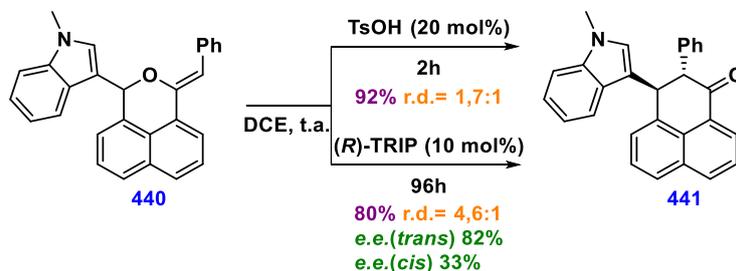


Schéma 158: Etude de la conversion du dérivé **440** en **441**

A partir des différents résultats observés précédemment, nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel suivant pour la formation des produits **438** à **441** (Schéma 159).

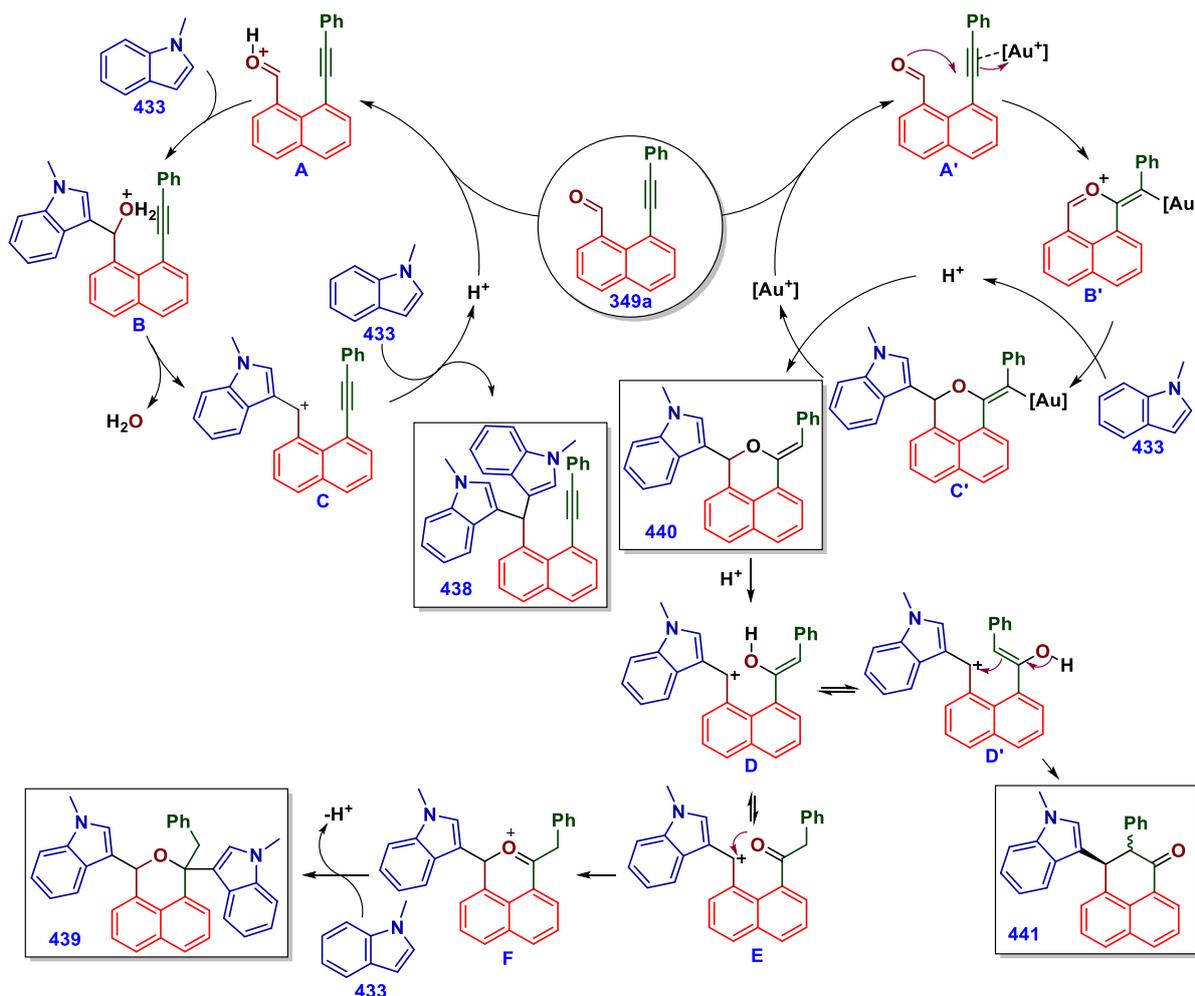


Schéma 159: Proposition d'un mécanisme pour la formation des produits **439** à **441**

En présence d'acide de Lewis ou de sel d'argent seul, la fonction aldéhyde du dérivé **349a** va être activée **A**, conduisant à l'addition du *N*-méthylindole **433** pour générer l'intermédiaire **B** qui conduit à l'intermédiaire carbocationique stabilisé **C** qui va réagir à son tour avec un autre équivalent de *N*-méthylindole pour former le produit **438**. En présence d'un complexe d'or cationique, l'alcyne du dérivé aldéhyde-yne **349a** va être activé pour conduire à **A'** permettant la cyclisation 6-*exo*-dig du carbonyle conduisant à l'intermédiaire **B'**. L'addition nucléophile du *N*-méthylindole sur l'ion oxocarbenium conduirait à l'intermédiaire vinyle d'or **C'** puis une étape de protodéauration permettrait la formation du composé **440** et régénérerait le catalyseur. En présence d'une source de proton, le benzo[*de*]isochromène **440** s'ouvrirait pour conduire à **D** qui après rotation C-C conduirait à l'intermédiaire **D'** puis au produit **441** par une étape de cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig. Les intermédiaires **D** et **E** étant en équilibre, un deuxième nucléophile *N*-méthylindole pourrait s'ajouter sur le carbone électrophile de la cétone de **E** conduisant à l'intermédiaire **F** qui permettrait d'obtenir **439**. La formation de ce produit en particulier est à l'étude pour déterminer si l'intermédiaire **D** est un intermédiaire commun dans la formation de **439** et **441**. Nous savons uniquement que sa formation semble être diastéréosélective puisque seuls deux énantiomères sont observés par séparation sur HPLC chirale.

La synthèse du benzo[*de*]isochromène fonctionnalisé par le *N*-méthylindole a pu être réalisée par catalyse à l'or. En fonction des conditions réactionnelles, la formation d'autres produits a pu être observée. L'utilisation du complexe chiral **220** en présence d'Ag₂CO₃ a permis d'obtenir le composé **440** avec un rendement de 58% et avec un excès énantiomérique de 51%. Une optimisation des conditions (température et dilution) ainsi que l'utilisation de dérivés de ce complexe pourraient permettre d'améliorer ces résultats. Nous avons également observé que ce dérivé se réarrange en présence d'acide via une cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig pour former la molécule tricyclique **441**. En présence d'acide phosphorique chiral, (*R*)-TRIP, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité ont pu être améliorées (r.d. jusqu'à 4,6:1 et *e.e.*(*trans*)=82% et *e.e.*(*cis*)=33%). Le sens de l'énantiosélectivité de ces transformations ainsi que leurs étendues sont actuellement en cours.¹⁷⁵

4) Conclusion

Dans ce chapitre nous avons pu mettre en évidence l'intérêt stratégique de l'utilisation de dérivés aldéhyde-yne en catalyse à l'or pour obtenir rapidement des hétérocycles fonctionnalisés. En effet, en présence d'un nucléophile alcool ou carboné différentes structures issues de processus domino peuvent être envisagées. Nous avons montré, premièrement, que les dérivés aldéhyde-yne à base indolique pouvaient permettre d'obtenir simplement des dérivés oxazinoindoles. En présence d'un complexe d'or cationique (IPrAu(MeCN)BF₄) diverses aldéhyde-yne ont pu être engagées avec

différents alcools pour synthétiser des oxazinoindoles avec de bons à très bons rendements de 50% à 96%. Nous avons également développé une version énantiosélective en utilisant les complexes énantio-pures dérivés du ligand DTBM-SEGPHOS. Nous avons synthétisé 10 oxazinoindoles chirales dont la configuration absolue a pu être déterminée par des analyses de dichroïsme circulaire. A notre connaissance, cette stratégie énantiosélective est la deuxième décrite, à ce jour, par des complexes d'Au(I). Nous avons également observé que ces structures, en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted, pouvaient se réarranger via un mécanisme de cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig avec une diastéréosélectivité excellente mais la grande instabilité de ces produits ne permet pas, pour l'instant, de les isoler avec de bons rendements. Une optimisation des conditions réactionnelles et de purification est actuellement à l'étude.

En parallèle, d'autres motifs aldéhyde-ynes ont été étudiés pour le développement de versions énantiosélectives de synthèses d'isochromènes et de benzo[*de*]isochromènes. Pour la synthèse des dérivés isochromènes, des résultats prometteurs ont été obtenus avec le *N*-méthylindole comme nucléophile en présence de DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂. Nous avons également observé pendant la synthèse de benzo[*de*]isochromènes en présence du nucléophile *N*-méthylindole, que différents sous-produits peuvent être obtenus en modifiant les conditions de réaction. Le produit de cycloisomérisation/addition du nucléophile par une cyclisation 6-*exo*-dig est favorisé en présence de SiPrAuNTf₂ ou de SiPrAuCl/NaNTf₂. Nous avons également observé que ce produit peut se réarranger en présence d'acide phosphorique chiral permettant d'obtenir un mélange de diastéréoisomères avec des excès énantiomériques jusqu'à 80%. D'autres investigations sur l'étendue de la réaction et sur son développement en version énantiosélective seront réalisées. Le complexe (CPA-Phos^A)AuCl **220** en présence d'Ag₂CO₃ a permis d'obtenir des résultats encourageants avec un excès énantiomérique de 51%.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés aux développements de réactions domino catalysées par des complexes chiraux d' Au(I) et d' Au(III). Une attention particulière a été mise sur le développement d'une réaction de cyclisation de « type Prins » et sur la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés à partir de réactions domino de dérivés aldéhyde-yne.

Nous avons dans un premier temps synthétisé divers complexes d' Au(I) et d' Au(III) possédant des ligands carbènes *N*-hétérocycliques, phosphines, phosphoramidites, phosphonites ou binélines, afin de déterminer les meilleurs conditions de réactivité et d'induction de chiralité pour chacun des projets. En collaboration avec les groupes de F. D. Toste, X. Guinchard et de H. Clavier nous avons pu étudier la réactivité de différents nouveaux complexes NHC ou phosphine possédant un contre-ion captif, complexes ayant montré des activités très intéressantes.

Les équipes de A. M. Echavarren et G. Helmchen ont décrit en 2009 des réactions de cyclisation de « type Prins » en version racémique à partir d'énynes-1,6 en présence d'aldéhydes. En fonction de la substitution des énynes-1,6, des produits bicycliques ou tricycliques peuvent être obtenus. Ces réactions sont hautement diastéréosélectives mais aucune réaction énantiosélective n'a été décrite à ce jour, à notre connaissance. Nous avons alors synthétisé divers énynes-1,6 afin de les évaluer dans ces réactions. Pour la réaction décrite par le groupe de A. M. Echavarren, le complexe NHC **295c** et son analogue d' Au(III) **319c** ont montré une réactivité prometteuse puisque des excès énantiomériques de 56% et 55% ont été obtenus (**Schéma 160**). De plus, l'utilisation de ces deux complexes conduit seulement à des traces du diène, sous-produit de la réaction. Une extension de l'étude de ces dérivés est actuellement en cours dans notre équipe.

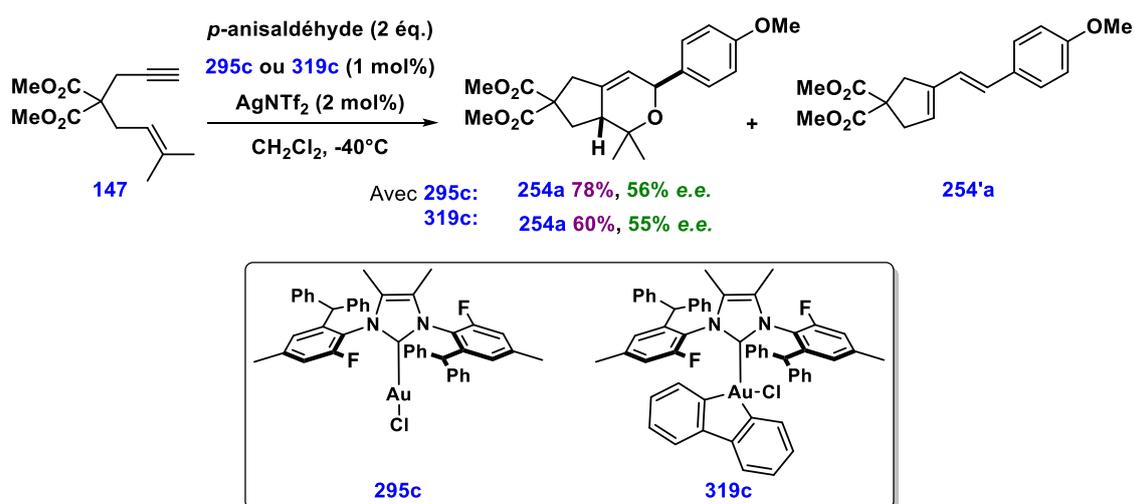


Schéma 160: Meilleurs résultats d'induction de chiralité sur la réaction de "type Prins" avec une ényne-1,6 de type prényle

En ce qui concerne la réaction décrite par l'équipe de G. Helmchen, nous avons montré que le complexe phosphonite d'au(I) **320I** a conduit aux meilleurs résultats. Nous avons alors réalisé une extension des résultats de l'équipe de G. Helmchen et également synthétisé différents produits polycycliques en version énantiosélective avec des excès énantiomériques jusqu'à 82%. Une cristallisation dans le MeOH a permis d'isoler des produits très enrichis qui nous ont permis de déterminer le sens de l'énantiosélectivité par des analyses de dichroïsme circulaire. Une post-fonctionnalisation de ces produits a également été réalisée. Nous avons notamment observé que les dérivés possédant un groupement *ortho*-bromo-benzène avaient une réactivité particulière en présence de complexes de palladium, permettant d'obtenir des produits pentacycliques dont la structure a été confirmée par diffraction des rayons X (**Schéma 161**).

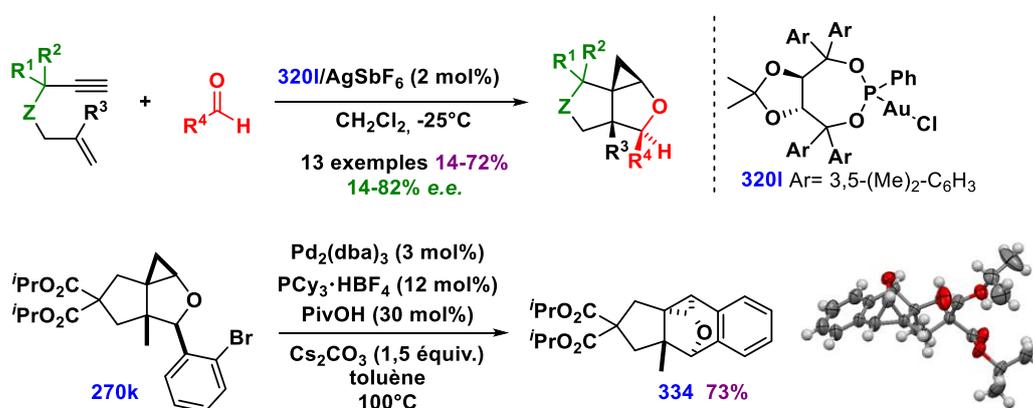


Schéma 161: Synthèse de la réactivité de "type Prins" avec des ényne-1,6 de type allyle

Nous nous sommes, ensuite, intéressés à la réactivité des dérivés aldéhydes-yne dans des processus domino de cycloisomérisation/addition d'un nucléophile. Nous avons alors synthétisé diverses aldéhyde-yne à base indolique, que nous avons engagées en présence d'alcools pour obtenir des oxazinoindoles avec de bons à très bons rendements. Une version énantiosélective de cette réaction a été proposée en présence de DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂/AgSbF₆ dans le DCE avec du tamis moléculaire 4Å. Le sens de l'énantiosélectivité a été déterminé par des analyses de dichroïsme circulaire (**Schéma 162a**). Au cours de cette étude nous avons également observé une induction d'énantiosélectivité opposée avec les complexes (*R*)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl)₂ et (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl)₂. Une étude des espèces réactives est actuellement à l'étude dans notre équipe afin de comprendre ces résultats (**Schéma 162b**). Les produits oxazinoindoles ont également montré une réactivité intéressante en présence de catalyseurs acides puisque ces derniers se réarrangent via une cyclisation 6-enolendo-*exo*-trig. Ces produits sont assez sensibles et l'optimisation de la synthèse et de leur purification sont également en cours d'étude (**Schéma 162c**).

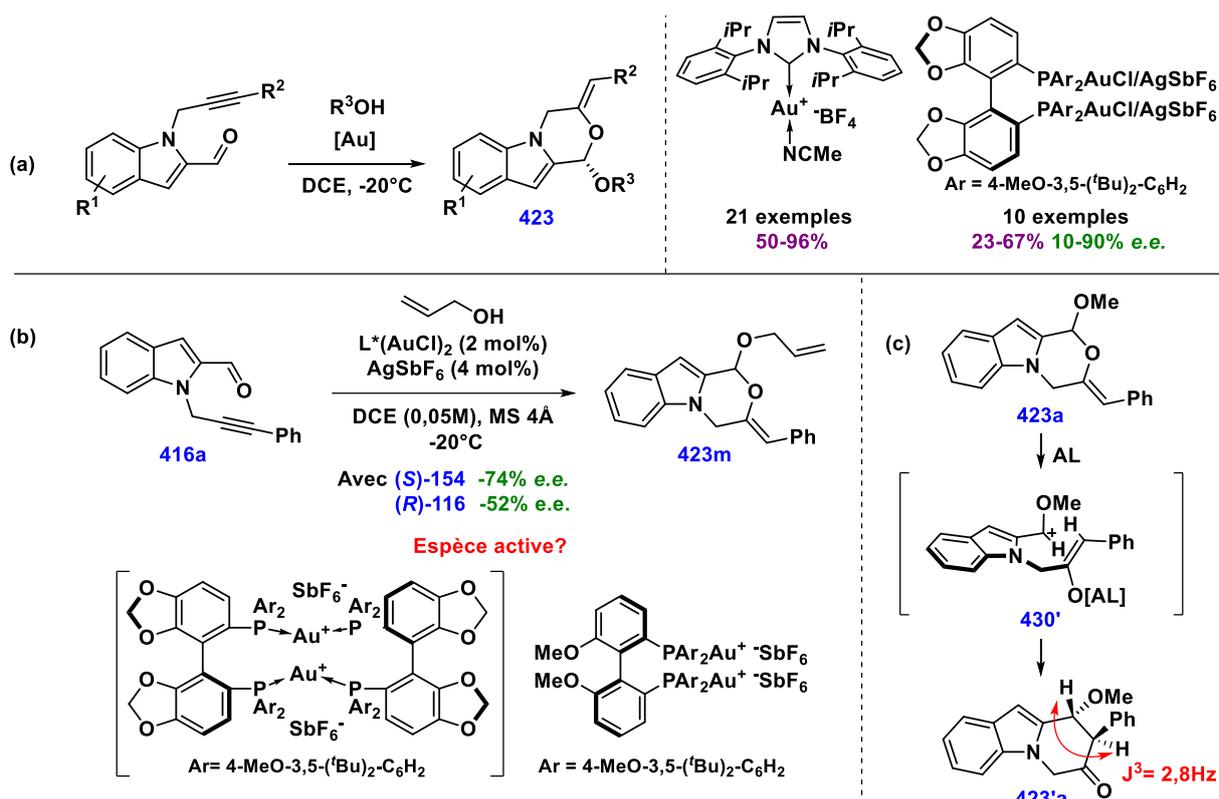


Schéma 162: Synthèses d'oxazinoindoles et perspectives

Enfin, nos travaux se sont aussi portés sur la synthèse de dérivés isochromènes et benzo[de]isochromènes. Des essais préliminaires de réactions domino énantiosélectives de cycloisomérisation de dérivés aldéhyde-yne de type *ortho*-alkynyl arylaldéhyde et 8-(phényléthynyl)-1-naphtaldéhyde en présence de nucléophiles alcools et *N*-méthylindole ont été réalisés. Le complexe d'or **220** a notamment montré une activité intéressante pour la synthèse des benzo[de]isochromènes avec un rendement de 58% et un excès énantiomérique de 51% (Schéma 163). L'induction de chiralité par un contre-ion captif est particulièrement intéressante ici puisque l'utilisation d'un mélange de SiPrAuCl/(*R*)-TRIPAg ne conduit à aucune induction de chiralité.

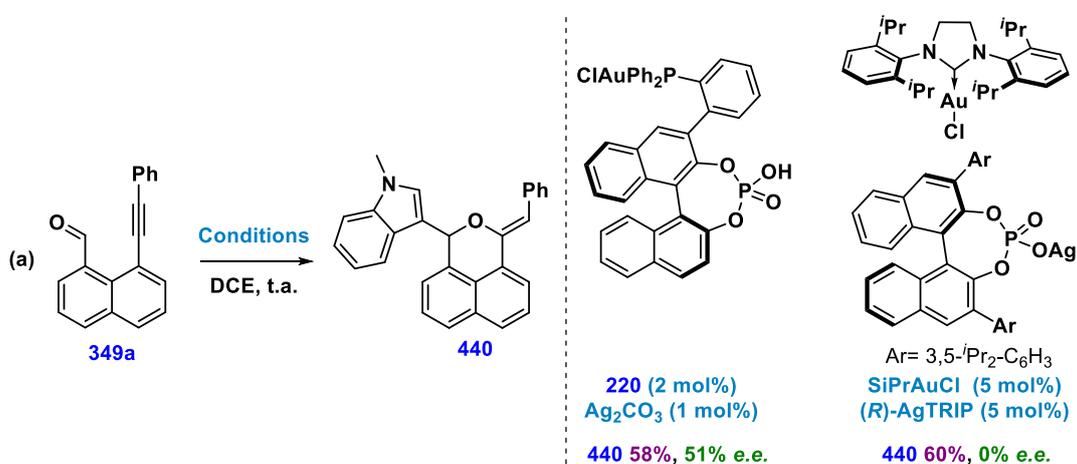


Schéma 163: Synthèse de benzo[de]isochromènes

En parallèle, un mécanisme de formation des différents produits, observés lors de cette réactivité, a été proposé. Notamment, nous avons montré que de manière similaire aux oxazinoindoles, le dérivé issu de la cyclisation 6-*exo*-dig **440** se réarrange en présence d'acide en produit **441**. L'utilisation de l'acide phosphorique (*R*)-TRIP a permis d'obtenir **441** avec un rendement de 80% avec une diastéréosélectivité de 4,6:1 et un excès énantiomérique de 82% pour le couple d'énantiomères *trans*, le couple d'énantiomères *cis* a été obtenu avec un excès énantiomérique de 33% (**Schéma 164**).

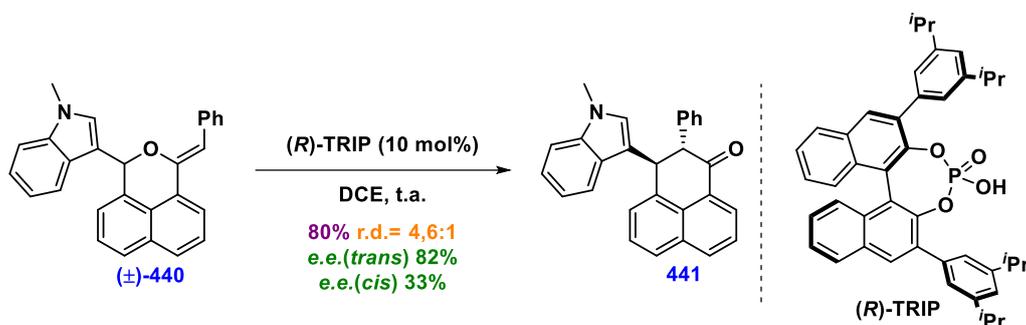


Schéma 164: Réarrangement du dérivé 440 en 441 via une cyclisation 6-endo-exo-trig

L'extension de cette étude est actuellement en cours de développement dans notre équipe.

Partie expérimentale

(Experimental part)

Experimental data:

The International Union of Pure and Applied Chemistry chemical nomenclature (IUPAC) is used for the denomination of the various synthesized compounds.

Purification and analysis methods:

- **Solvents and starting materials**

The reagents are commercially available from Acros, Aldrich, Alfa-Aesar, TCI, Strem and Fluorochem. Unless indicated otherwise, they are used without further purification. All air or moisture sensitive reactions were carried out with dry glassware, anhydrous solvents and under an inert atmosphere (nitrogen or argon). Dichloromethane, dichloroethane (DCE) and Et₃N were distilled under Ar atmosphere over CaH₂ and KOH, respectively. Toluene, Et₂O, tetrahydrofuran (THF) were distilled under Ar atmosphere over Na wire. The quality of solvents used for extraction and purification are "synthesis grade". The other solvents or commercial reagents were, if necessary, purified according to methods described in the literature.¹⁸⁰

- **Chromatography**

The thin layer chromatography (TLC) was performed on ready-for-use silica plates: silica gel 60F254 art. 5554 on aluminum support (Merck). The products were eluted with a mixture of petroleum ether / pentane / cyclohexane / toluene / dichloromethane and ethyl acetate / diethyl ether / methanol in varying proportions. The migration products were visualized with UV light (254 nm) and / or developed with KMnO₄, Kagi-Mosher or diiodine.¹⁸¹ The separations by chromatography were carried out according to the method described by Still¹⁸² on silica gel 0.040-0.063 mm art. 11567 (Merck).

- **Analysis**

- **Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry (NMR)**

The proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded at 200 MHz or 400 MHz respectively on Bruker AV 200 or AV 400 instruments in deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as external reference. The

¹⁸⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals* 3rd edition, Pergamon Press, Oxford, **1988**.

¹⁸¹ KMnO₄: Purple solution consisting of potassium permanganate (3 g), potassium carbonate (20 g), acetic acid (0.25 mL) in water (300 mL). Kagi-Mosher: pale yellow solution composed of p-anisaldehyde (5 mL), sulfuric acid (8 mL), acetic acid (2 mL) and water (5 mL) in ethanol (200 mL). Diiodide: dispersion of diiodine on silica 0.040-0.063 mm.

¹⁸² W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded at 100 MHz on Bruker AV 400 instruments in deuterated solvents. The chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to the residual peak of the deuterated solvent. ^{13}C NMR experiments were routinely run with broadband decoupling. The phosphorus nuclear magnetic resonance (^{31}P NMR) spectra were recorded at 162 MHz on a Bruker AV 400 apparatus in deuterated chloroform. The chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) relative to an 85% solution of phosphoric acid as external reference. The multiplicity of signals is indicated as follows: s = singlet, sl = broad singlet, d = doublet, dl = broad doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, m = multiplet. The coupling constants J are expressed in Hz.

➤ **Mass spectrometry**

High resolution mass spectroscopy (HRMS) analyses for new compounds were performed by Institut de Recherches Servier, using a DFS instrument (Thermo Scientific) coupled to gas chromatography as inlet method, and by Institut de Chimie de Nice using a Thermo Vanquish UHPLC-Q-Exactive Focus Mass Spectrometer equipped with H-ESI source operated in a positive mode

➤ **HPLC/SFC**

A HPLC/SFC hybrid system from JASCO[®] was used for enantiomeric separations, connected by a SFC autosampler (AS-4350), a photo diode array detector (MD-4010) with variable wavelength from 200 nm to 900 nm, a CO₂ pump (PU-4380), a RHPLC pump (PU-4180), a column oven (CO-4060) equipped with chiral columns Daicel Chiralcel OD, OD-H, OX, OZ, OJ-H and Chiralpak AD, AD-H, IA, and IF, a control box (LC-NetII/ADC) and a back pressure regulator (BP-4340). The signal is recorded and analyzed on a computer equipped with ChromNav[®] software.

➤ **X-Ray Diffraction**

The crystallographic analyses by X-ray diffraction were provided by Dr. Michel Giorgi from Aix-Marseille University.

➤ **Optical rotation**

The optical rotation was measured on an Anton Paar[®] MCP-100 polarimeter at 589 nm (l = 0.5 dm, 20°C).

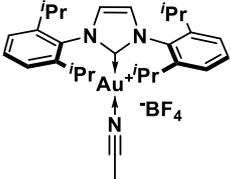
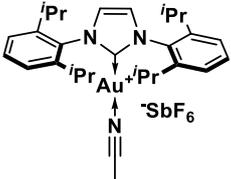
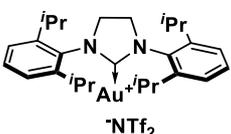
➤ **Circular dichroism spectrometry**

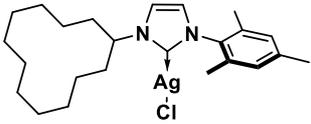
Circular dichroism experiments were performed at 20 °C on a Jasco J-810 spectropolarimeter. All spectra were recorded in duplicate with a 2 μM solution in MeCN. The experimental data were obtained by the Dr. Fabien Fontaine-Vive from the Institut de Chimie de Nice.

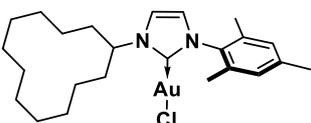
1) Syntheses of Gold complexes

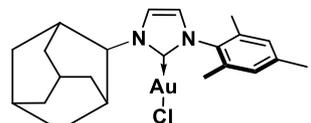
- **Procedure [A]: Synthesis of NHCAu(III)Cl**

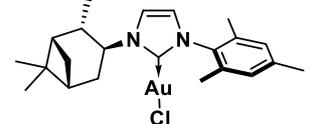
To a mixture of NHCAu(I)Cl (1 equiv.) and AgSbF₆ (1.1 equiv.) was added CH₂Cl₂ (0,02 M) at room temperature and stirred for 10 min. The reaction mixture was then passed through glass fiber to remove AgCl, followed by addition of biphenylene (2.25 equiv.) at room temperature. After being stirred at room temperature for 3h, tetrabutylammonium chloride (1.25 equiv.) was added and stirred for another 3h. Then the volatiles were removed under reduced pressure and the gold(III) complex was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/hexanes 2:1) as a pale-yellow solid.

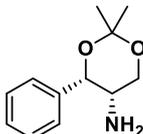
297	(acetonitrile)[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) tetrafluoroborate
	<p>In a scintillation vial, [(IPr)AuCl] (0.16 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dried acetonitrile (2 mL) and AgBF₄ (1 equiv.) was added. and the resulting mixture was stirred for 1 min. Acetonitrile was removed under vacuum and CH₂Cl₂ (2 mL) was added. Filtration over a plug of silica gel gave a clear greenish solution. After removal of the CH₂Cl₂ under vacuum, the desired complex was obtained as a white powder. (114 mg, 100% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108a}</p>
298	(acetonitrile)[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) hexafluoroantimonate
	<p>In a scintillation vial, [(IPr)AuCl] (0.16 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dried acetonitrile (2 mL) and AgSbF₆ (1.0 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred for 1 min. Acetonitrile was removed under vacuum and CH₂Cl₂ (2 mL) was added. Filtration over a plug of silica gel gave a clear greenish solution. After removal of the CH₂Cl₂ under vacuum, the desired complex was obtained as a white powder. (132 mg, 100% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108a}</p>
299	[1,3-bis[2,6-di-i-propylphenyl]-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]gold(I) bis(trifluoromethanesulfonyl)imide
	<p>To a solution of SiPrAuCl (0.48mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (0.05 mol/L), AgNTf₂ (1 equiv.) was added and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was filtered through Celite and evaporated under reduce pressure. The obtained SiPrAuNTf₂ was crystallized form pentane to give 416 mg of the gold complex. (100% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108b}</p>

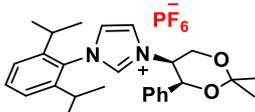
301	[1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-3-(cyclododecyl)imidazol-2-ylidene]silver(I) chloride
	<p>In a dry round-bottomed flask under argon atmosphere were placed Ag₂O (0.5 mmol, 0.6 equiv.), imidazolium chloride salt (0.90 mmol, 1.0 equiv.), dichloromethane (18 mL) and 4Å molecular sieves. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 h in darkness (aluminum foil). The solution was then filtered on a celite bed and dichloromethane was removed under reduced pressure. The resulting solid was washed with diethyl ether to afford 345 mg of the desired product as a white solid. (77% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁰⁹</p>

302	[1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-3-(cyclododecyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) chloride
	<p>In a dry Schlenk were placed [(3-cycloalkyl-1-mesitylimidazol-2-ylidene)-silver chloride] (0.4 mmol, 1.0 equiv.), Me₂SAuCl (0.4 mmol, 1.0 equiv.) and CH₂Cl₂ (50 mL) under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 3 h then filtered on celite bed and the solvent was removed under reduced pressure. The crude solid was washed with diethyl ether to afford 230 mg of the desired gold complex. (98% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁰⁹</p>

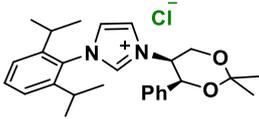
304a	[1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-3-(adamantyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) chloride
	<p>A vial was charged, under air, with the corresponding NHC·HCl (100 mg, 1 equiv.), Me₂SAuCl (1 equiv.) and K₂CO₃ (1 equiv.) The resulting mixture was suspended in acetone (1.0 mL) and stirred for 24 h at 60 °C. After this time the solvent was removed in vacuo and CH₂Cl₂ was added (2 mL). The mixture was filtered through silica. The pad of silica was washed with dichloromethane (3 x 1 mL). The solvent was concentrated and pentane (3 mL) was added, affording a white solid that was washed with further portions of pentane (3 x 1 mL) and dried under vacuum to give 121 mg of the gold complex. (78% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.80 (m, 6H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.37, 139.39, 136.20, 134.62, 129.34, 119.87, 117.52, 59.71, 44.30, 35.80, 31.60, 29.92, 29.71, 22.66, 21.14, 17.79, 14.13.</p>

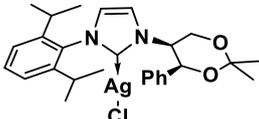
304b	[1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-3-((1R,2R,3R,5S)-(-)-isopinocampheyl)imidazol-2-ylidene]gold(I) chloride
	<p>A vial was charged, under air, with the corresponding NHC·HCl (60 mg, 1 equiv.), Me₂SAuCl (1 equiv.) and K₂CO₃ (1 equiv.) The resulting mixture was suspended in acetone (1.0 mL) and stirred for 24 h at 60 °C. After this time the solvent was removed in vacuo and CH₂Cl₂ was added (2 mL). The mixture was filtered through silica. The pad of silica was washed with dichloromethane (3 x 1 mL). The solvent was concentrated and pentane (3 mL) was added, affording a white solid that was washed with further portions of pentane (3 x 1 mL) and dried under vacuum to give 69 mg of the gold complex. (74% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁰⁹</p>

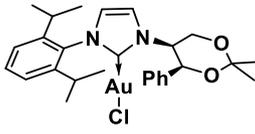
307	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-amine
	<p>The (1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-amino-1-phenylpropane-1,3-diol (15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (10 mL/g), and methyl formate (1.1 equiv.) added together with sodium methoxide (10 mol%). The mixture was stirred for 3.5 h and the solvent removed under reduced pressure. The crude yellow oil was dissolved in acetone (50 mL/g), and CSA (10 mol%) and 2,2-dimethoxypropane (10.0 equiv.) added. The mixture was stirred for up to 4 h and monitored by TLC. Upon completion, the solvents were removed under reduced pressure and the residue redissolved in ethyl acetate. The solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO₄), and the solvents removed under reduced pressure to give the formate-protected 1,3-dioxane, which was dissolved in aqueous hydrazine hydrate (85%) (20 mL/g) and the solution heated under reflux for 2.5 h. The solution was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate (3×20 mL/g). The combined organic solutions were washed with water (2×20 mL/g), dried (MgSO₄), and the solvents removed under reduced pressure to give the (4<i>S</i>,5<i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-amine. (746 mg, 35% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸³</p>

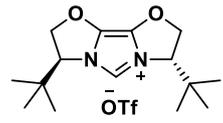
309	1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)-1 <i>H</i> -imidazolium hexafluorophosphate
	<p>In a round-bottomed flask were placed 307 (3.45 mmol, 1 equiv.) and diisopropylaniline (1 equiv.) in acetic acid (2.25 equiv.) then the mixture was heated at 40 °C for 5 min (mixture A). In another round-bottomed flask were placed glyoxal (1 equiv., 40 % wt in aqueous solution), formaldehyde (1 equiv., 37 % wt in aqueous solution) and acetic acid (2.25 equiv.) then the mixture was heated at 40 °C for 5 min (mixture B). At 40 °C mixture B was added to mixture A and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 25 min then cooled down to room temperature. CH₂Cl₂ was added and the organic layer was washed with brine. The organic layer was separated, then water and potassium hexafluorophosphate (2 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The organic layer was separated, dried over MgSO₄, filtered and the solvents removed under reduced pressure. Recrystallisation in isopropanol give a reddish-yellow solid. (795 mg, 41% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 7H), 7.00 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (td, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 13.8, 1.3 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8, Hz, 6H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 145.9, 145.8, 136.6, 136.5, 132.6, 130.2, 129.4, 129.1, 125.3, 125.3, 124.7, 124.1, 101.3, 71.3, 63.7, 58.5, 30.0, 29.1, 28.9, 24.7, 24.6, 24.3, 24.3, 18.8.</p> <p>¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -71.5, -73.4.</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CD₂Cl₂) δ -135.6, -140.0, -144.4, -148.7, -153.1.</p>

¹⁸³ (a) Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Rassias, G. A.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3, 803–813. (b) Nordin, I. C.; Thomas, J. A. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 5723–5724.

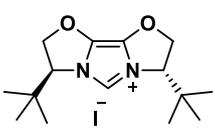
310	1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)-1 <i>H</i> -imidazolium chloride
	<p>Hexafluorophosphate salt 309 (0.708 mmol, 1 equiv) was loaded on an anion-exchange resin Dowex 1 × 2 chloride form (2.4 mL of resin for 0.24 mmol of hexafluorophosphate salt) with milli-Q water/acetone (1/1) as an eluent. After removal of solvents under reduced pressure, the residue was dissolved in CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give 310. (308 mg, 96% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 6.84 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 13.8, 1.2 Hz, 1H), 2.01 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 145.1, 137.1, 136.1, 131.9, 129.8, 128.6, 128.2, 125.0, 124.7, 124.6, 124.0, 123.0, 100.5, 70.8, 63.4, 56.7, 29.8, 28.6, 28.2, 24.5, 24.4, 24.1, 24.0, 18.5.</p>

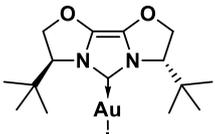
311	[1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-ylidene]silver(I) chloride
	<p>In a dry round-bottomed flask under argon atmosphere were placed Ag₂O (0.3 mmol, 0.6 equiv.), imidazolium chloride salt 310 (0.50 mmol, 1.0 equiv.), dichloromethane (11 mL) and 4Å molecular sieves. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 h in darkness (aluminum foil). The solution was then filtered on a celite bed and dichloromethane was removed under reduced pressure. The resulting solid was washed with diethyl ether to afford 202 mg of the desired product as a white solid. (65% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 7.18 (ddd, J = 13.7, 7.8, 1.9 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 145.8, 145.7, 136.9, 130.1, 128.4, 127.9, 125.4, 124.1, 123.9, 123.5, 123.4, 121.7, 121.6, 100.1, 72.1, 64.2, 58.7, 29.4, 28.1, 27.4, 24.5, 24.3, 24.0, 18.3.</p>

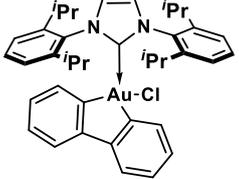
312	[1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-ylidene]gold(I) chloride
	<p>In a dry Schlenk were placed NHCaAgCl 311 (0.3 mmol, 1.0 equiv.), Me₂SAuCl (1.0 equiv.) and CH₂Cl₂ (35 mL) under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 3 h then filtered on celite bed and the solvent was removed under reduced pressure. The crude solid was washed with diethyl ether to afford 124 mg of the desired gold complex. (67% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 172.8, 145.9, 145.7, 136.7, 133.9, 130.3, 128.2, 127.8, 125.6, 124.1, 123.9, 122.9, 121.4, 100.1, 71.7, 63.9, 57.4, 29.4, 28.3, 27.6, 24.3, 24.1, 23.9, 23.8, 18.3.</p>

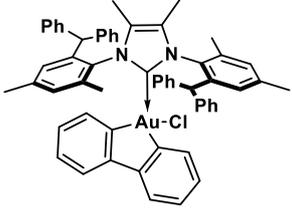
314	(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3,7-di- <i>tert</i> -butyl-2,3,7,8-tetrahydroimidazo[4,3- <i>b</i> :5,1- <i>b'</i>]bisoxazolium triflate
	<p>(<i>S</i>)-^tBu-leucinol (2.1 equiv) and diethyloxalate (1.0 equiv) were stirred at reflux in toluene (2.5 mL/mmol of aminoalcohol) overnight. The reaction was then concentrated. The obtained solid was washed with petroleum ether and dried to afford the desired oxalamide which was used without further purification. SOCl₂ (2.9 equiv) was added to a suspension of the previously obtained oxalamide (1 equiv) in toluene (10 mL/mmol of oxalamide) at 60 °C. The solution was stirred at this temperature for 1 h and then 3 h at 90 °C. After this time, the reaction was quenched with methanol and concentrated. The residue was taken up in CH₂Cl₂ and vigorously washed with a 20% (w/v) aqueous solution of KOH. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to yield the desired chlorooxalamide taken forward. To a solution of the previously obtained chlorooxalamide (1 equiv) in THF (20 mL/mmol of chlorooxalamide) a solution of NaOH (2.1 equiv) in ethanol (3 mL/mmol of NaOH) was added. After stirring at ambient temperature for 30 min the mixture was heated at 90 °C for 3 h. The solvent was evaporated, and the residue taken up in THF, washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ and dried over MgSO₄. After concentration, the crude mixture was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc) to yield the desired bisoxazoline. Then to a suspension of AgOTf (1.45 equiv) in CH₂Cl₂ (4.5 mL/mmol of bisoxazoline) was added chloromethyl pivalate (1.45 equiv) and the resulting suspension was stirred for 45 min in the dark. The supernatant was transferred via syringe to the bisoxazoline (1 equiv) and the resulting solution was stirred in a sealed tube in the dark at 40 °C for 24 h. After the solution was cooled to room temperature, the solvent was evaporated in vacuo. The resulting oil was chromatographed on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH) to afford the corresponding IBiox•HOTf. (283 mg, 75% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸⁴</p>

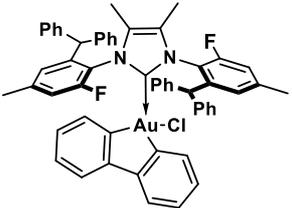
¹⁸⁴ Lehmann, C.; Goddard, R.; Altenhoff, G.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2002**, 34, 2704-2705

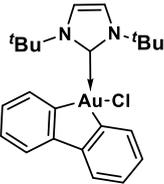
315	(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3,7-di-tert-butyl-2,3,7,8-tetrahydroimidazo[4,3- <i>b</i> :5,1- <i>b'</i>]bisoxazolium iodide
	<p>IBioxOTf (0.7mmol, 1 equiv) was dissolved in acetone (10 mL). Then NaI (1.1 equiv.) was added and stirred overnight. The precipitate was filtered over a pad of celite and volatiles were removed under reduced pressure. The crude solid was taken up in acetone (10 mL) and NaI (1.1 equiv.) was added and stirred for 8h. The solid was filtered over a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 212,4 mg of the iodide salt. (79% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.14 (s, 18H).</p>

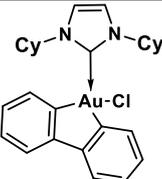
316	[(3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3,7-di-tert-butyl-2,3,7,8-tetrahydroimidazo[4,3- <i>b</i> :5,1- <i>b'</i>]bisoxazoline]gold(I) iodide
	<p>A vial was charged, under air, with the corresponding NHC·HI (0.23 mmol, 1 equiv.), Me₂SAuCl (1 equiv.) and K₂CO₃ (1 equiv.) The resulting mixture was suspended in acetone (1.0 mL) and stirred for 24 h at 60 °C. After this time the solvent was removed in vacuo and CH₂Cl₂ was added (2 mL). The mixture was filtered through silica. The pad of silica was washed with dichloromethane (3 x 1 mL). The solvent was concentrated and pentane (3 mL) was added, affording a white solid that was washed with further portions of pentane (3 x 1 mL) and dried under vacuum to give 118 mg of the gold complex. (85% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.86 – 4.78 (m, 4H), 4.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 18H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 124.8, 78.4, 67.5, 34.9, 27.3, 27.2, 27.2.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [2M - I]⁺ Calcd for C₃₀H₄₈O₄Au₂I 1049.2033; Found 1049.2046.</p>

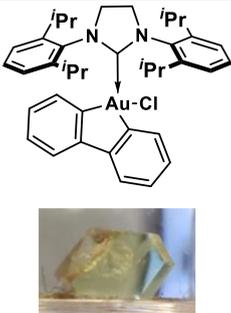
319a	[1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl-imidazol-2-ylidene)]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319a was obtained following the general procedure [A] starting from IPrAuCl (80.4 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (180.9 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH₂Cl₂/hexanes 2:1) 319a was isolated as a yellow solid (56 mg, 75%)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{85a}</p>

319b	[1,3-bis(2-benzhydryl-4,6-dimethylphenyl)-4,5-dimethyl-1H-imidazol-2-ylidene]]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319b was obtained following the general procedure [A] starting from 295c (9.3 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (21.0 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH_2Cl_2/hexanes 1:1) 319b was isolated as a yellow solid (8 mg, 58% yield).</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 10H), 7.05 – 6.94 (m, 8H), 6.88 – 6.81 (m, 4H), 6.76 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 3H), 6.54 – 6.41 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 183.1, 159.7, 154.3, 152.9, 152.7, 143.2, 142.6, 142.1, 142.1, 142.1, 140.9, 139.1, 139.1, 137.9, 134.8, 134.5, 133.8, 133.0, 132.8, 130.8, 130.4, 130.3, 130.0, 129.6, 129.3, 129.2, 129.0, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 126.8, 126.6, 126.4, 125.9, 125.5, 125.2, 121.2, 120.3, 50.2, 50.1, 21.4, 21.3, 19.9, 18.8, 8.2, 8.2.</p>

319c	[1,3-bis(2-benzhydryl-6-fluoro-4-methylphenyl)-4,5-dimethyl-1H-imidazol-2-ylidene]]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319c was obtained following the general procedure [A] starting from 295c (58.9 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (132.5 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH_2Cl_2/hexanes 1:1) 319b was isolated as a yellow solid (46 mg, 78% yield).</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.06 (m, 16H), 7.01 – 6.90 (m, 5H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.78 (dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.5, 158.8, 158.6, 157.5, 156.3, 155.0, 153.2, 152.0, 151.9, 144.9, 142.3, 141.0, 140.9, 140.8, 140.2, 140.1, 139.9, 133.1, 133.0, 132.7, 129.4, 129.1, 128.5, 128.2, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.6, 126.2, 126.1, 125.9, 125.8, 125.7, 125.5, 125.4, 125.3, 125.2, 125.2, 124.8, 121.0, 120.8, 120.7, 120.6, 120.2, 119.3, 114.5, 114.3, 113.8, 113.6, 49.0, 48.9, 30.6, 28.7, 21.6, 20.8, 20.6, 13.1, 6.4, 6.4.</p>

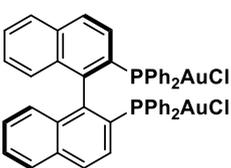
319d	[1,3-di-tert-butyl-1H-imidazol-2-ylidene]]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319d was obtained following the general procedure [A] starting from I^tBuAuCl (169 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (380.7 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH_2Cl_2/hexanes 2:1) 319d was isolated as a yellow solid (59 mg, 62% yield).</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.71 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 1.82 (s, 18H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 154.1, 153.7, 153.3, 133.9, 133.7, 127.1, 127.0, 126.9, 126.6, 121.7, 120.6, 119.7, 60.6, 32.1.</p>

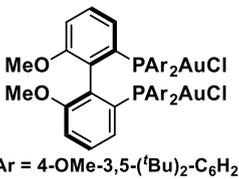
329e	[1,3-di-cyclohexyl-1H-imidazol-2-ylidene]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319e was obtained following the general procedure [A] starting from ICyAuCl (150.3 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (338.13 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH_2Cl_2/hexanes 1:1) 319b was isolated as a yellow solid (25 mg, 26% yield).</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸⁵</p>

319f	[1,3-bis[2,6-di-i-propylphenyl]-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]gold(III)(biphenyl) chloride
	<p>The product 319f was obtained following the general procedure [A] starting from ICyAuCl (112.2 μmol, 1 equiv.) and biphenylene (252.4 μmol, 2.25 equiv.). After flash column chromatography (CH_2Cl_2/hexanes 1:1) 319f was isolated as a yellow solid (72 mg, 83% yield). Slow evaporation of a saturated solution in CH_2Cl_2/hexane give a single crystal.¹⁸⁶</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸⁵</p>

• **Procedure [B]: Synthesis of phosphorus ligand-based gold complexes**

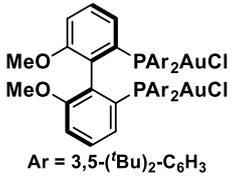
A solution of chloro(dimethylsulfide)gold(I) or chloro(tetrahydrothiophene)gold(I) (1 equiv.) and the ligand (1 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.2M) was stirred for 10 h at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the colorless solid was dried on the high vacuum to obtain the gold complex. If necessary, the gold complex can be purified on silica gel with a mixture of CH_2Cl_2 /hexane or CH_2Cl_2 /hexane/ Et_2O as eluant.

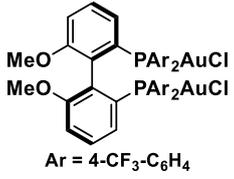
112	(R)-BINAP-(AuCl) ₂
	<p>The product 112 was obtained following the general procedure [B] starting from (R)-BINAP (92 μmol, 1 equiv.) and Me_2SAuCl (184 μmol, 2 equiv.). (99 mg, 99% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112b}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.2. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -15.6.</p>

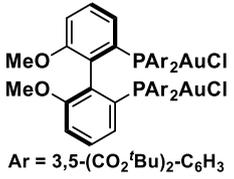
116	(R) ou (S)-DTBM-MeO-BIPHEP-(AuCl) ₂
 <p>Ar = 4-OMe-3,5-(t-Bu)₂-C₆H₂</p>	<p>The product 116 was obtained following the general procedure [B] starting from (R) or (S)-DTBM-MeO-BIPHEP (100.7 μmol, 1 equiv.) and Me_2SAuCl (201.4 μmol, 2 equiv.). ((R) 160 mg, 99% yield, (S) 162 mg, 100% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112a}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 22.4. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -15.2.</p>

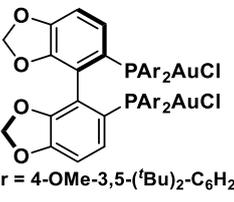
¹⁸⁵ Zhukhovitskiy, A. V.; Kobylanskiy, I. J.; Wu, C.-Y.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 466–474.

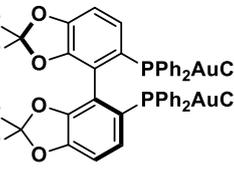
¹⁸⁶ The crystal was not analyzed by DRX analysis yet.

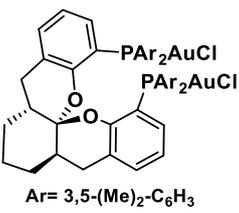
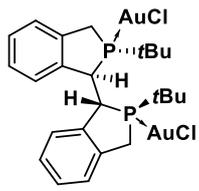
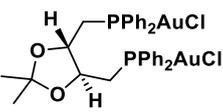
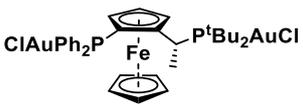
116'a	(R)-DTB-MeO-BIPHEP-(AuCl) ₂
 <p>Ar = 3,5-(^tBu)₂-C₆H₃</p>	<p>The product 116'a was obtained following the general procedure [B] starting from (R)-DTB-MeO-BIPHEP (86.3 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (172.6 μmol, 2 equiv.). (98 mg, 98% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112b}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.0. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -13.2.</p>

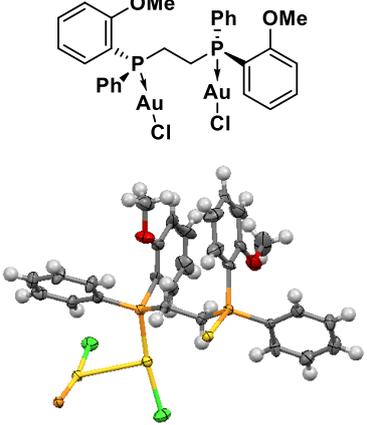
116'b	(R)-4-CF ₃ -MeO-BIPHEP-(AuCl) ₂
 <p>Ar = 4-CF₃-C₆H₄</p>	<p>The product 116'b was obtained following the general procedure [B] starting from (R)-4-CF₃-MeO-BIPHEP (75.4 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (150.8 μmol, 2 equiv.). (98 mg, 98% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.7. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -13.9</p>

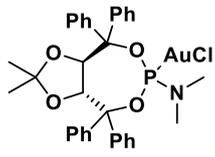
116'c	(R)-3,5-(CO ₂ ^t Bu) ₂ -MeO-BIPHEP-(AuCl) ₂
 <p>Ar = 3,5-(CO₂^tBu)₂-C₆H₃</p>	<p>The product 116'c was obtained following the general procedure [B] starting from (R)-3,5-(CO₂^tBu)₂-MeO-BIPHEP (54.9 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (172.6 μmol, 2 equiv.). (98 mg, 96% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 22.9. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -13.2.</p>

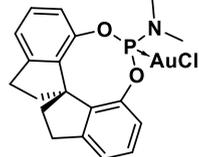
154	(R) ou (S)-DTBM-SEGPHOS-(AuCl) ₂
 <p>Ar = 4-OMe-3,5-(^tBu)₂-C₆H₂</p>	<p>The product 154 was obtained following the general procedure [B] starting from (R) or (S)-DTBM-SEGPHOS (43 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (86 μmol, 2 equiv.). ((R) 69 mg, 98% yield, (S) 70mg, 99% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112c}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 27.4. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -13.1.</p>

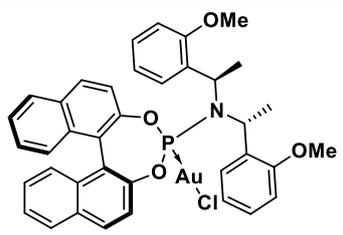
320a	(S)-DIFLUORPHOS-(AuCl) ₂
	<p>The product 320a was obtained following the general procedure [B] starting from (S)-DIFLUORPHOS (45 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (90 μmol, 2 equiv.). (47 mg, 92% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112d}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (81 MHz, CDCl₃) δ 23.6. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -13.5.</p>

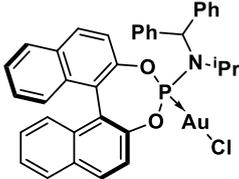
320b	<p style="text-align: center;">(<i>R,R,R</i>)-xyl-SKP-(AuCl)₂</p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>The product 320b was obtained following the general procedure [B] starting from xyl-SKP (65 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (130 μmol, 2 equiv.). (42 mg, 61% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112e}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.3. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -16.2.</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Ar = 3,5-(Me)₂-C₆H₃</p>
320c	<p style="text-align: center;">(1<i>R</i>,1'<i>R</i>,2<i>S</i>,2'<i>S</i>)-DuanPhos-(AuCl)₂</p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>The product 320c was obtained following the general procedure [B] starting from DuanPhos (130 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (260 μmol, 2 equiv.). (109 mg, 98% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112f}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 47.7. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 4.4.</p> </div> </div>
320d	<p style="text-align: center;">(<i>S,S</i>)-DIOP-(AuCl)₂</p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>The product 320d was obtained following the general procedure [B] starting from (<i>S,S</i>)-DIOP (200 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (400 μmol, 2 equiv.). (188 mg, 97% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112b}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 25.8. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -23.4.</p> </div> </div>
320e	<p style="text-align: center;">(<i>R</i>, <i>S_p</i>)-PPF-P^tBu₂-(AuCl)₂ - Josiphos SL-J002-1</p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>The product 320e was obtained following the general procedure [B] starting from Josiphos SL-J002-1 (99 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (198 μmol, 2 equiv.). (98 mg, 98% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{112g}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 86.9, 20.8. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -49.7, -26.1.</p> </div> </div>

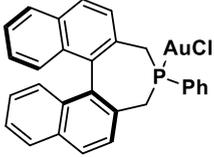
320f	(S,S)-DIPAMP-(AuCl)₂
	<p>The product 320f was obtained following the general procedure [B] starting from (S,S)-DIPAMP (218 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (436 μmol, 2 equiv.). (192 mg, 95% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 30.0. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.0.</p> <p>X-ray analysis: slow evaporation of CH₂Cl₂/hexane</p>

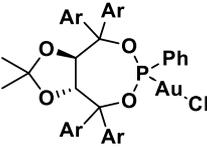
320g	(R,R)-Ph₂-Taddol-PNMe₂-AuCl
	<p>The product 320g was obtained following the general procedure [B] starting from phosphoramidite ligand (74 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (74 μmol, 1 equiv.). (55 mg, 96% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{113a}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 109.1. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 139.3.</p> <p>HRMS (ESI) m/z [2M - Cl]⁺ calcd for C₆₆H₆₈O₈N₂Au₂ClP₂ 1507.3465, found 1507.3441.</p>

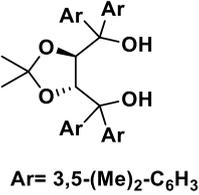
320h	(S)-SIPHOS-AuCl
	<p>The product 320g was obtained following the general procedure [B] starting from (S)-SIPHOS (123 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (123 μmol, 1 equiv.). (61 mg, 89% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 111.8. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 123.9.</p>

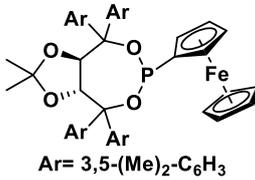
320i	(S)-N,N-bis((R)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-amine-AuCl
	<p>The product 320i was obtained following the general procedure [B] starting from the corresponding phosphoramidite ligand (50 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (50 μmol, 2 equiv.). (26 mg, 62% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{113b}</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 134.6. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.5.</p>

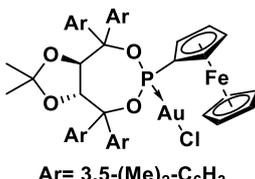
320j	(S)-N-benzhydryl-N-isopropylidnaptho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-amine-AuCl
	<p>The product 320j was obtained following the general procedure [B] starting from the corresponding phosphoramidite (185 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (185 μmol, 1 equiv.). (120 mg, 84% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 129.4. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 149.3.</p>

320k	(S)-BINEPINE-AuCl
	<p>The product 320k was obtained following the general procedure [B] starting from (S)-BINEPINE (90 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (90 μmol, 1 equiv.). The gold complex 320k was isolated after purification over silica gel using toluene as eluent. (45 mg, 81% yield)</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 42.2. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 6.4.</p>

320l	(S)-xyl ₂ -Taddol-PPh-AuCl
 <p>Ar = 3,5-(Me)₂-C₆H₃</p>	<p>The product 320l was obtained following the general procedure [B] starting from the corresponding phosphonite ligand (219 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (219 μmol, 1 equiv.). (147 mg, 73% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.12 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 143.8, 142.9, 139.7, 139.6, 138.3, 138.2, 137.7, 137.3, 136.7, 133.1, 133.1, 131.1, 130.9, 130.5, 130.2, 129.8, 129.5, 128.9, 128.7, 126.8, 126.4, 125.7, 124.9, 113.4, 88.4, 88.3, 87.6, 87.5, 82.4, 80.8, 80.7, 27.5, 25.4, 22.4, 21.8, 21.7, 21.6, 21.5, 14.1.</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 120.7. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 155.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [2M - Cl]⁺ Calcd for C₉₀H₉₈O₈P₂Au₂Cl 1797.5751; Found 1797.5728.</p>

322	((4<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(bis(3,5-dimethylphenyl)methanol)
 <p>Ar = 3,5-(Me)₂-C₆H₃</p>	<p>A three-necked round-bottomed flask equipped with a dropping funnel and a reflux condenser was charged with Mg turnings (4.8 equiv.) and an iodine crystal. The dropping funnel was filled with 1-bromo-3,5-dimethylbenzene (4.4 equiv.) dissolved in THF (approx. 0.7 M). This solution was slowly added to the Mg turnings, so that gentle reflux was maintained during the addition. Afterwards, the mixture was heated to reflux for 1 h. Stirring was continued at rt overnight. A solution of (4<i>R</i>,5<i>R</i>)-dimethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate (2.29 mmol, 1.0 equiv.) in THF (approx. 0.5 M) was slowly added to the Grignard reagent at 0 °C. Thereafter, the reaction mixture was heated to reflux for 1.5 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x). The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The raw product was purified by column chromatography (10:1 Cy/EtOAc) and recrystallized from hot MeOH to yield 322. (1,101 g, 83% yield)</p> <p>The analytical data were in full agreement with those reported in literature.¹⁸⁷</p>

323	(<i>S</i>)-xyl₂-Taddol-PFe
 <p>Ar = 3,5-(Me)₂-C₆H₃</p>	<p>To a mixture of diol 322 (0.345 mmol, 1 equiv.) and 4 Å molecular sieves in THF (0.25M) at 0°C was added triethylamine (2.3 equiv.). Next, P,P-dichloroferrocenylphosphine (1.1 equiv.) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred here for 2 h. The reaction was diluted with Et₂O, filtered through celite under N₂ atmosphere, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography under N₂ atmosphere afforded the phosphonite ligand as an orange solid. (133 mg, 49% yield)</p> <p>¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 6.90 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.60 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 2H), 4.13 (s, 5H), 2.33 – 2.24 (m, 24H), 1.53 (s, 3H).</p> <p>³¹P{¹H} NMR (81 MHz, CDCl₃) δ 161.0.</p>

324	(<i>S</i>)-xyl₂-Taddol-PPh-AuCl
 <p>Ar = 3,5-(Me)₂-C₆H₃</p>	<p>The product 324 was obtained following the general procedure [B] starting from 323 (100.9 μmol, 1 equiv.) and Me₂SAuCl (100.9 μmol, 1 equiv.). (100 mg, 97% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (ddt, J = 3.9, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.45 (qd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (tt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (tt, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 5H), 2.35 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.41 (s, 3H).</p> <p>³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 123.5. Ligand: ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 161.0</p>

¹⁸⁷ Falk, A.; Göderz, A.-L.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576–1580.

2) Syntheses of "Prins type" cyclization products

a. Syntheses of 1,6-enynes

- **Procedure [C]: Alkylation**

Dialkyl malonate (1.5 equiv.) and propargyl bromide (1 equiv.) were added to a solution of potassium carbonate (3 equiv.) in acetone (0,2 M) and the mixture was stirred for 24 h at 23°C. The reaction mixture was quenched by addition of an aqueous NH₄Cl saturated solution and extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The oily residue was purified by flash-chromatography through silica gel. If necessary, the fractions containing a mixture of desired product and starting material were evaporated and the oily residue was distilled under reduced pressure to remove the excess of dialkyl malonate.

- **Procedure [D]: Alkylation**

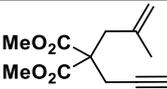
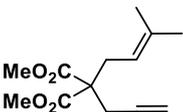
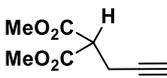
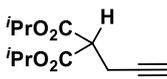
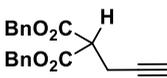
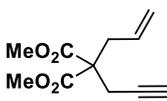
The alkenyl bromide (1.1 equiv.) and NaH (1.1 equiv.) were added to a solution of malonate derivative (1 equiv.) in THF or DMF at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature and was monitored by TLC. After completion of the reaction, the mixture was quenched by Na₂SO₄·10H₂O and filtered through Celite® and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

- **Procedure [E]: Sonogashira coupling**

The terminal alkyne (1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) and CuI (1 mol%) were suspended in 3:1 of dry toluene and Et₃N (0.25M) under argon atmosphere. Then the corresponding iodoarene (1.1 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature until the alkyne was consumed (monitored by TLC). After completion of the reaction, the mixture was quenched with an aqueous NH₄Cl saturated solution. The biphasic mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

- **Procedure [F]: Alkylation**

A THF solution (0.8 M) of ((2-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane (1 equiv.) was treated with ⁿBuLi (2.5 M, 1.2 equiv) at -78 °C for 20 min before the addition of tetramethylethylenediamine (1 equiv.) and the mixture was stirred for an additional 20 min. alkenyl bromide (1.5 equiv) was added at -78 °C and the resulting mixture was allowed to react at 23 °C for 12 h. After addition of water, the aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The reaction crude was used directly without further purification. K₂CO₃ (2 equiv.) was added to a mixture of TMS-protected enyne (1 equiv.) in MeOH (0.2 M). The mixture was stirred at 23 °C for 3 h. After addition of water, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel.

135	dimethyl 2-(2-methylallyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 135 was obtained following the general procedure [D] starting from 282 (53.7 mmol, 1 equiv.) and propargyl bromide (59.7 mmol, 1.1 equiv.). (11.595 g, 96% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97b}</p>
147	dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 147 was obtained following the general procedure [D] starting from 280a (58.7 mmol, 1 equiv.) and prenyl bromide (70.5 mmol, 1.1 equiv.). (8.87 g, 63% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸⁸</p>
280a	dimethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 280a was obtained following the general procedure [C] starting from dimethyl malonate (151.3 mmol, 1.5 equiv.) and propargyl bromide (100.87 mmol, 1 equiv.). (14.05 g, 82% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁸⁹</p>
280b	diisopropyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 280b was obtained following the general procedure [C] starting from diisopropyl malonate (151.3 mmol, 1.5 equiv.) and propargyl bromide (100.87 mmol, 1 equiv.). (17.82 g, 78% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁰</p>
280c	diisopropyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 280c was obtained following the general procedure [C] starting from dibenzyl malonate (75.7 mmol, 1.5 equiv.) and propargyl bromide (50.4 mmol, 1 equiv.). (7.85 g, 48% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹¹</p>
281a	dimethyl 2-allyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 281a was obtained following the general procedure [D] starting from 280a (35.3 mmol, 1 equiv.) and allyl bromide (38.8 mmol, 1.1 equiv.). (6.58 g, 89% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹²</p>

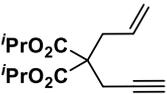
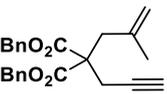
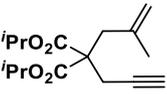
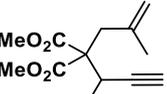
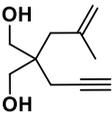
¹⁸⁸ Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2003**, *18*, 2898–2902.

¹⁸⁹ Iafe, R. G.; Kuo, J. L.; Hochstatter, D. G.; Saga, T.; Turner, J.W.; Merlic, C. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 582–585.

¹⁹⁰ Czekelius, C.; Hafer, J.; Tonzetich, Z. J.; Schrock, R. R.; Christensen, R. L.; Müller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16664–16675.

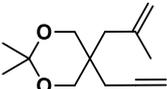
¹⁹¹ Kourra, C.; Klotter, F.; Sladojevich, F.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1016–1019.

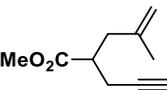
¹⁹² Chai, Z.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Synlett*, **2009**, 1785–1790.

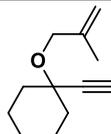
281b	diisopropyl 2-allyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 281b was obtained following the general procedure [D] starting from 280b (30.3 mmol, 1 equiv.) and allyl bromide (33.3 mmol, 1.1 equiv.). (6.01 g, 75% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹³</p>
281c	dibenzyl 2-(2-methylallyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 281c was obtained following the general procedure [D] starting from 280c (9.3 mmol, 1 equiv.) and methallyl bromide (10.2 mmol, 1.1 equiv.). (3.28 g, 94% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁴</p>
281d	diisopropyl 2-(2-methylallyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate
	<p>The product 281d was obtained following the general procedure [D] starting from 280b (30.3 mmol, 1 equiv.) and methallyl bromide (33.3 mmol, 1.1 equiv.). (6.25 g, 73% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.04 (hept, J = 6.0 Hz, 2H), 4.88 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.66 (dt, J = 2.3, 1.2 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 1.0 Hz, 6H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 140.1, 116.1, 79.4, 71.5, 69.2, 56.2, 39.2, 23.3, 22.5, 21.5.</p>
135'	dimethyl 2-(but-3-yn-2-yl)-2-(2-methylallyl)malonate
	<p>The product 281e was obtained following the general procedure [D] starting from 282 (2.7 mmol, 1 equiv.) and 3-bromobut-1-yne (2.95 mmol, 1.1 equiv.). (130 mg, 20% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.88 (p, J = 1.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.2, 1.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.2, 1.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 3H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H).</p>
283	2-(2-methylallyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)propane-1,3-diol
	<p>A solution of dimethyl 135 (35.7 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5M) was added to a suspension of LiAlH₄ in THF (0.5 M) at 0°C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 5h. After completion the Fieser Workup was performed: the reaction mixture was diluted with ether and cool to 0°C, then x mL water was slowly added (x referring to the quantity of LiAlH₄ in grams), followed by the addition of x mL of a 15 % aqueous sodium hydroxide. 3x mL water was added again and the mixture was warmed to room temperature and stirred 15 min. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel. (4.23 g, 70% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97b}</p>

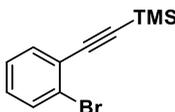
¹⁹³ Yan, P.; Zhong, C.; Zhang, J.; Liu, Y.; Fang, H.; Lu, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4609–4613.

¹⁹⁴ Masutomi, K.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *13*, 7627–7630.

284	2-(2-methylallyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)propane-1,3-diol
	<p>A round-bottomed flask, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with pyridinium p-toluene sulfonate (0.1 equiv.), 283 (17.8 mmol, 1 equiv.), 2,2-dimethoxypropane (6 equiv.), and CH₂Cl₂ (0.3M). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and water were added to the flask. The organic materials were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with water and brine, and dried over MgSO₄. After filtration, the volatiles were removed under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel. (3,19g, 86% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 4H), 2.45 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 115.5, 98.1, 81.2, 71.2, 67.0, 39.8, 35.9, 26.3, 25.2, 22.4, 21.3.</p>

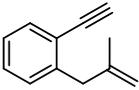
285	methyl 4-methyl-2-(prop-2-yn-1-yl)pent-4-enoate
	<p>To a solution of 135 (13.5 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.5 M) is added LiCl (2 equiv.) and water (2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 17h at 170°C. After full conversion, water is added followed by extraction with Et₂O. The organic phases were washed with brine, dried and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography. (1.5 g, 67% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.52 – 2.29 (m, 4H), 2.00 (t, J=2.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H)</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 142.1, 113.0, 81.3, 70.0, 51.8, 42.9, 39.5, 22.1, 20.8</p>

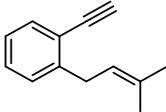
287	1-ethynyl-1-((2-methylallyl)oxy)cyclohexane
	<p>The product 287 was obtained following the general procedure [D] starting from 1-ethynylcyclohexan-1-ol (8.0 mmol, 1 equiv.) and methylallyl bromide (8.8 mmol, 1.1 equiv.). (0.927 g, 64% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁵</p>

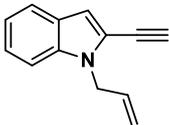
289	((2-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane
	<p>The product 289 was obtained following the general procedure [E] starting from 2-bromo-iodobenzene (17.67 mmol, 1 equiv.) and ethynyltrimethylsilane (19.44 mmol, 1.1 equiv.). (4.50 g, 99% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁶</p>

¹⁹⁵ Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett*. **2000**, 9, 1357-1359.

¹⁹⁶ Morin, J.-F.; Shirai, Y.; Tour, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1713-1716.

290	1-ethynyl-2-(2-methylallyl)benzene
	<p>The product 290 was obtained following the general procedure [F] starting from 289 (5.92 mmol, 1 equiv.) and methallyl bromide (8.89 mmol, 1.5 equiv.). (0.754g, 91% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 1.73 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR δ 144.5, 142.3, 132.9, 129.2, 128.8, 126.0, 122.1, 112.1, 82.4, 80.7, 42.3, 22.4.</p>

291	1-ethynyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzene
	<p>The product 291 was obtained following the general procedure [F] starting from 289 (5.92 mmol, 1 equiv.) and prenyl bromide (8.89 mmol, 1.5 equiv.). (0.917g, 82% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁷</p>

293	1-allyl-2-ethynyl-1H-indole
	<p>To a solution of indole-2-carbaldehyde (3.65 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DMF (0.14M) was added Cs₂CO₃ (1.1 equiv.) and the corresponding allyl bromide (1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred overnight and then diluted with EtOAc and washed with water. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvents removed under reduced pressure. Then, CBr₄ (1.1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.1M) and cooled to 0 °C. PPh₃ (4.4 equiv.) was added. After stirring the mixture for 10 min at 0°C, the corresponding <i>N</i>-allyl indole 2-carbaldehyde (1 equiv.) was added dropwise at 0°C. After stirring for another 1.5 h, the reaction mixture was diluted with pentane, filtered through a Celite plug and the solvent removed under reduced pressure. The crud solid (1 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (0.1M) under argon atmosphere and cooled to -78°C. ^tBuLi in hexane (2.1 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78 C for 2 h, the reaction mixture was gradually warmed to room temperature (5 h). The reaction was quenched by adding saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0 C, extracted with Et₂O, the combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography allow to access 170 mg (26% yield).</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.¹⁹⁸</p>

¹⁹⁷ Martín-Torres, I.; Ogalla, G.; Yang, J.; Rinaldi, A.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9339–9344.

¹⁹⁸ Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; González-Pérez, P.; Pérez-Castells, J. *Synthesis* **2002**, *13*, 1810–1812.

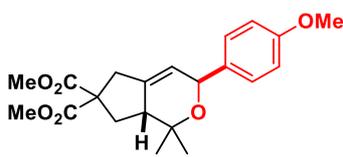
b. Gold-catalyzed “Prins type” reactions

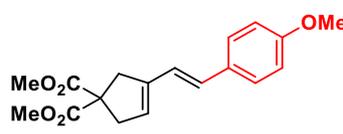
• **Procedure [G]: gold-catalyzed “Prins type” cyclization**

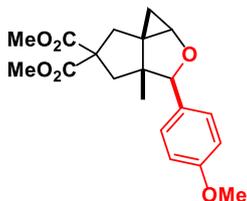
A solution of 1,6-enyne (0.3-0.5 mmol, 1 equiv.) and the corresponding aldehyde (2-5 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (0.1 M) was cooled to -40°C and the gold complex (2 mol%) was added after 15 min (silver salt if necessary). The solution was kept at -40°C and monitored by TLC until completion of reaction or no further evolution. 1 mL solution of Et₃N in hexane (0.1 M) was added to deactivate gold species at -40°C. Then the mixture was filtered through a short pad of silica with petroleum ether / EtOAc (1:1) as eluting solvent and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

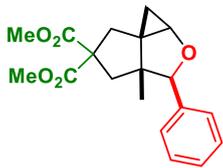
• **Procedure [H]: gold-catalyzed “Prins type” cyclization**

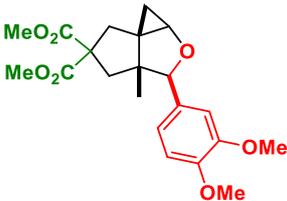
A solution of 1,6-enyne (0.3-0.5 mmol, 1 equiv.) and the corresponding aldehyde (3 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (0.2 M) was cooled to -25°C and the gold complex (2 mol%) was added after 15 min (silver salt if necessary). The solution was kept at -25°C and monitored by TLC until completion of reaction or no further evolution. Then the mixture was filtered through a short pad of silica with petroleum ether / EtOAc (1:1) as eluting solvent and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

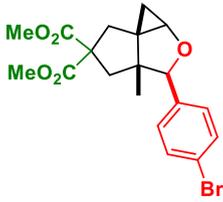
254a	dimethyl (<i>trans</i>)-3-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-3,5,7,7a-tetrahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyran-6,6(1 <i>H</i>)-dicarboxylate
	<p>The product 254a was obtained following the general procedure [G] starting from 147 (0.25 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (0.5 mmol, 2 equiv.) and using 294g as catalyst and AgNTf₂ as halogen scavenger. (48.7 mg, 52% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97a}</p>

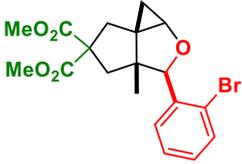
254'a	dimethyl (<i>E</i>)-3-(4-methoxystyryl)cyclopent-3-ene-1,1-dicarboxylate
	<p>The product 254'a was obtained following the general procedure [G] starting from 147 (0.25 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (0.5 mmol, 2 equiv.) and using 294g as catalyst and AgNTf₂ as halogen scavenger. (19.8 mg, 52% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97a}</p>

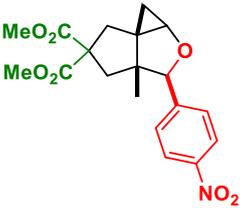
270a	dimethyl 3-(4-methoxyphenyl)-3a-methyltetrahydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]cyclopropa[<i>b</i>]furan-5,5(6 <i>H</i>)-dicarboxylate
	<p>The product 270a was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (4.46 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (13.4 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (1.43 g, 89% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.93 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.17 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 0.88 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 0.62 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.9, 159.0, 130.6, 126.8, 113.4, 98.0, 63.8, 60.1, 55.3, 53.1, 52.4, 45.9, 40.7, 38.3, 20.8, 20.7.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 9.2 min, 19.3 min</p>

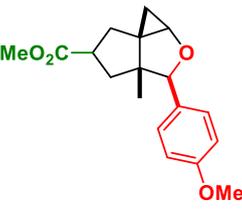
270b	dimethyl 3a-methyl-3-phenyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270b was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (112 mg, 68% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 14.1, 1.4 Hz, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 0.59 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.8, 138.5, 128.0, 127.4, 125.5, 98.0, 63.9, 60.0, 53.0, 52.4, 45.9, 40.7, 38.2, 20.8, 20.6.</p> <p>HPLC: (IA, iPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 5.9 min, 8.4 min</p>

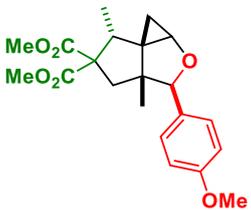
270c	dimethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270c was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), 3,4-(OMe)₂-benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (158 mg, 81% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 – 6.49 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (m, 6H), 3.81 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 2.15 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 0.61 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.8, 148.6, 148.3, 131.1, 117.7, 110.7, 108.9, 97.9, 63.7, 60.0, 55.9, 55.8, 53.0, 52.3, 45.9, 40.6, 38.2, 20.6, 19.8.</p> <p>HPLC: (IA, iPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 16.1 min, 20.1 min</p>

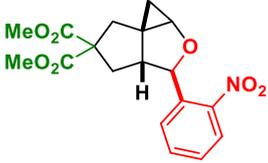
270d	dimethyl 3-(4-bromophenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270d was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), 4-Br-benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (127 mg, 62% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.92 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 171.7, 137.6, 131.1, 127.2, 121.2, 97.3, 63.9, 60.0, 53.0, 53.0, 52.3, 45.8, 40.7, 38.1, 20.8, 20.6.</p> <p>HPLC: (IA, iPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 6.8 min, 9.8 min</p>

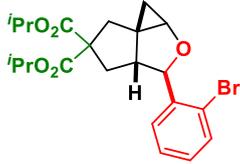
270e	dimethyl 3-(2-bromophenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270a was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), 2-Br-benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (110 mg, 54% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 0H), 5.71 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 14.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.3, 0.7$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.0, 0.9$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.07 (dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 0.84 (dd, $J = 6.6, 4.9$ Hz, 1H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.9, 139.4, 132.7, 128.9, 128.7, 126.9, 121.8, 96.5, 64.5, 60.2, 52.9, 52.9, 52.8, 47.7, 41.4, 37.9, 22.1, 19.3.</p> <p>HPLC: (OJ-H, $^i\text{PrOH/n-hexane} = 10/90$, flow rate = 1.0 mL/min, $l = 220$ nm) tR = 11.6 min, 17.6 min</p>

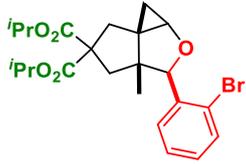
270f	dimethyl 3a-methyl-3-(4-nitrophenyl)tetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270f was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), 4-NO₂-benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (60 mg, 32% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.16 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.24 – 1.08 (dd, 1H), 0.90 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 1H), 0.58 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) 173.0, 172.2, 148.0, 147.0, 127.0, 124.1, 97.5, 64.9, 60.7, 53.4, 46.6, 41.6, 38.6, 21.7, 21.3.</p> <p>HPLC: (IA, $^i\text{PrOH/n-hexane} = 10/90$, flow rate = 1.0 mL/min, $l = 220$ nm) tR = 11.1 min, 15.2 min</p>

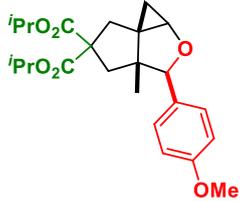
270g	methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3a-methylhexahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5-carboxylate
	<p>The product 270g was obtained following the general procedure [H] starting from 285 (0.5 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (56 mg, 68% yield) d.r. > 99:1</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (tt, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.10 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 0.81 (dd, $J = 6.5, 5.0$ Hz, 1H), 0.51 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 159.0, 130.2, 126.9, 113.3, 98.4, 63.2, 55.2, 51.8, 51.8, 42.0, 41.7, 40.8, 35.1, 21.1, 20.3.</p> <p>HPLC: (IA, $^i\text{PrOH/n-hexane} = 10/90$, flow rate = 1.0 mL/min, $l = 220$ nm) tR = 8.6 min, 10.5 min</p>

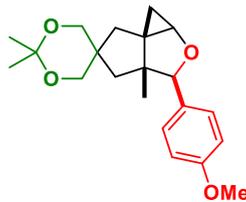
270h	dimethyl 3-(4-methoxyphenyl)-3a,6-dimethyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270h was obtained following the general procedure [H] starting from 135' (0.5 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (86 mg, 95% yield) d.r. = 9:1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.52 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.10 (dd, <i>J</i> = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 0.86 (dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (dd, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 0.60 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 169.8, 158.8, 129.8, 126.5, 113.1, 98.1, 64.9, 63.5, 55.0, 52.7, 52.5, 51.4, 45.7, 42.0, 41.9, 21.7, 20.2, 14.7.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 8.4 min, 26.8 min</p>

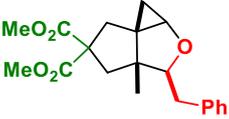
270i	dimethyl 3-(2-nitrophenyl)tetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270i was obtained following the general procedure [H] starting from 281a (0.5 mmol, 1 equiv.), 2-NO₂-benzaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (74 mg, 41% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97b}</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 11.0 min, 14.6 min</p>

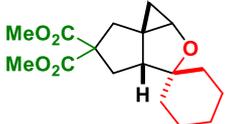
270j	diisopropyl 3-(2-bromophenyl)tetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270j was obtained following the general procedure [H] starting from 281b (3.75 mmol, 1 equiv.), 2-Br-benzaldehyde (11.25 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (474 mg, 28% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.14 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.04 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 13.8, 8.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 1.23 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.6 Hz, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 171.1, 142.7, 132.7, 128.6, 127.4, 127.4, 121.6, 92.4, 69.2, 69.1, 66.5, 61.5, 54.2, 39.6, 38.0, 35.9, 21.7, 21.6, 21.6, 21.5, 20.1.</p> <p>HPLC-SFC: (AD-H, MeOH/CO₂ = 5/95, 150 bar, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 7.3 min, 7.9 min</p>

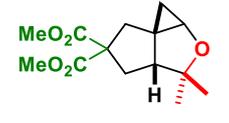
270k	diisopropyl 3-(2-bromophenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270k was obtained following the general procedure [H] starting from 281d (3.57 mmol, 1 equiv.), 2-Br-benzaldehyde (10.7 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (1.128 g, 68% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.25 – 5.11 (m, 1H), 5.11 – 4.94 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.15 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.24 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 6H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 0.82 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 0.67 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.1, 139.9, 132.6, 128.8, 128.6, 126.9, 121.9, 96.8, 69.3, 69.1, 64.7, 60.7, 52.8, 47.9, 41.5, 37.8, 22.3, 21.7, 21.7, 21.6, 21.6, 19.1.</p> <p>HPLC: (OJ-H, ⁱPrOH/n-hexane = 2/98, flow rate = 1.0 mL/min, l = 213 nm) tR = 6.6 min, 8.4 min</p>

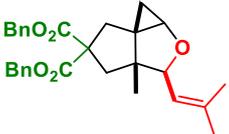
270l	diisopropyl 3-(4-methoxyphenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270l was obtained following the general procedure [H] starting from 281d (0.5 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (129 mg, 62% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.29 – 5.19 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.13 – 5.01 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.6 Hz, 6H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.3 Hz, 6H), 1.15 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 0.61 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.8, 158.8, 148.2, 126.7, 113.3, 97.9, 69.2, 63.8, 60.3, 55.9, 53.0, 45.9, 40.6, 38.2, 21.7, 21.6, 21.6, 21.5, 20.8, 20.6.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 5.7 min, 6.4 min</p>

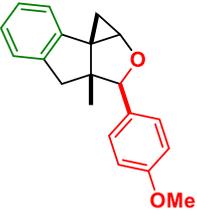
270m	3-(4-methoxyphenyl)-2',2',3a-trimethyltetrahydro-3H,6H-spiro[cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5'-[1,3]dioxane]
	<p>The product 270m was obtained following the general procedure [H] starting from 284 (0.5 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (100 mg, 58% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 0.97 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 0.67 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.0 Hz, 1H), 0.49 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 131.0, 126.6, 113.3, 99.8, 97.9, 70.1, 68.6, 64.2, 55.2, 52.4, 46.3, 43.3, 40.9, 38.5, 26.4, 21.6, 21.3, 19.6.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 8.5 min, 19.3 min</p>

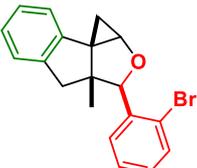
270n	dimethyl 3-benzyl-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270n was obtained following the general procedure [H] starting from 135 (0.5 mmol, 1 equiv.), 2-phenylacetaldehyde (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (40 mg, 23% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 3H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.7 Hz, 1H), 2.47 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, <i>J</i> = 14.1, 1.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 0.97 (s, 4H), 0.96 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 0.70 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.9 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.9, 138.7, 128.9, 128.4, 126.2, 97.1, 63.6, 59.9, 52.9, 52.8, 50.7, 44.9, 41.1, 38.0, 36.5, 20.6, 19.0.</p>

270o	dimethyl tetrahydrospiro[cyclohexane-1,3'-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan]-5',5'(6'H)-dicarboxylate
	<p>The product 270o was obtained following the general procedure [H] starting from 281a (0.5 mmol, 1 equiv.), cyclohexanone (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (79 mg, 51% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97b}</p>

270p	dimethyl 3,3-dimethyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270p was obtained following the general procedure [H] starting from 281a (0.5 mmol, 1 equiv.), acetone (1.5 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (55 mg, 41% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{97b}</p>

270q	dibenzyl 3a-methyl-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)tetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>The product 270q was obtained following the general procedure [H] starting from 281c (0.25 mmol, 1 equiv.), 3-methylbut-2-enal (0.75 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (94 mg, 82% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dt, <i>J</i> = 6.7, 2.4 Hz, 6H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 5.9, 2.5 Hz, 4H), 5.27 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 3H), 5.03 (dp, <i>J</i> = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 14.2, 1.4 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 13.4, 1.4 Hz, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 1.01 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.74 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.9 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 171.2, 137.3, 135.4, 135.2, 128.6, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 121.2, 93.0, 67.6, 67.3, 63.8, 60.2, 52.0, 45.2, 40.9, 38.1, 26.0, 20.4, 19.6, 18.5.</p>

272a	3-(4-methoxyphenyl)-3a-methyl-1,1a,3a,4-tetrahydro-3H-cyclopropa[b]indeno[1,2-c]furan
	<p>The product 272a was obtained following the general procedure [H] starting from 290 (0.29 mmol, 1 equiv.), <i>p</i>-anisaldehyde (0.86 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (37 mg, 44% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.21 (m, 5H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 0.80 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 143.1, 142.0, 130.4, 127.0, 126.9, 126.7, 125.0, 119.1, 113.5, 100.3, 65.4, 55.2, 53.3, 48.3, 43.9, 22.9, 20.6.</p> <p>HPLC: (AD-H, $^i\text{PrOH/n-hexane}$ = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 220 nm) tR = 6.4 min, 7.3 min</p>

272b	3-(2-bromophenyl)-3a-methyl-1,1a,3a,4-tetrahydro-3H-cyclopropa[b]indeno[1,2-c]furan
	<p>The product 272a was obtained following the general procedure [H] starting from 290 (0.29 mmol, 1 equiv.), 2-Br-benzaldehyde (0.86 mmol, 3 equiv.) and using 297 as catalyst. (59 mg, 60% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.46 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 1.33 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 0.66 (s, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 142.9, 141.8, 139.6, 132.5, 128.8, 128.8, 127.1, 126.6, 126.6, 124.6, 121.9, 119.1, 97.4, 65.2, 55.5, 48.6, 47.4, 21.0, 20.4.</p>

c. Post-functionalization

- **Procedure [i]: C-H functionalization**

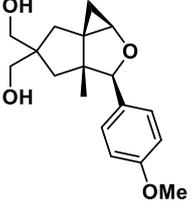
A 4 mL screw-cap vial equipped with a magnetic stir bar was charged with the starting material (1.0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 equiv.), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.01 equiv.), Cs_2CO_3 (1.5 equiv.) and PivOH (0.03 equiv.). The vial was purged with argon. And dry and degassed toluene (0.2 M) was added. The resulting mixture was placed in a preheated bath at 100°C and stirred overnight. The reaction was then cooled to room temperature and filtered through a pad of silica. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

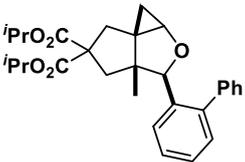
- **Procedure [j]: C-H functionalization**

A 4 mL screw-cap vial equipped with a magnetic stir bar was charged with the starting material (1.0 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 equiv.), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.01 equiv.), Cs_2CO_3 (1.5 equiv.) and PivOH (0.03 equiv.). The vial was purged with argon. And dry and degassed mesitylene (0.2 M) was added. The resulting mixture was placed in a preheated bath at 140°C and stirred overnight. The reaction was then cooled to room temperature and filtered through a pad of silica. The crude product was purified by silica gel flash chromatography.

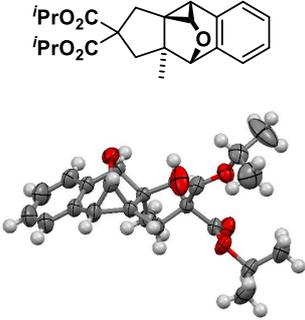
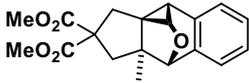
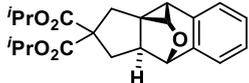
329	3-(4-methoxyphenyl)-3a-methyltetrahydro-2'H,3H,6H-spiro[cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5'-pyrimidine]-2',4',6'(1'H,3'H)-trione
	<p>To a solution of 270a (0.55 mmol, 1.0 equiv.) in DMSO, urea (5.9 equiv.) and KO^tBu (2.2 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Afterwards, the mixture was diluted with EtOAc and washed with HCl (0.1 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel chromatography. (171 mg, 87% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (sl, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 0.85 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 0.72 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.3, 158.9, 131.0, 126.8, 113.4, 98.0, 64.2, 57.7, 55.2, 54.3, 49.7, 42.0, 40.9, 21.4, 20.5.</p>

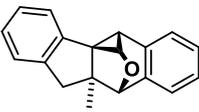
330	3-(4-methoxyphenyl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylic acid
	<p>270a (1.2 mmol, 1 equiv.) was dissolved in EtOH (0.2 M). With vigorous stirring, KOH (1.2 equiv.), dissolved in H₂O (1 M), was added and the mixture was heated under reflux for 5 hr. After cooling to room temperature HCl_(conc) was added to pH 1. The EtOH was then removed under reduced pressure and the remaining paste was extracted with CH₂Cl₂ and the organic layer washed with brine and dried over MgSO₄. Concentration in vacuo give 330, which was not further purified (399 mg, 100% yield).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.22 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 1H), 0.83 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 1H), 0.49 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 172.8, 172.1, 157.9, 130.0, 126.1, 112.8, 96.5, 62.7, 59.1, 54.4, 54.4, 51.3, 44.7, 37.0, 20.2, 19.6.</p>

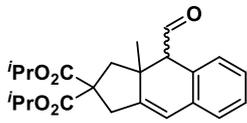
331	(3-(4-methoxyphenyl)-3a-methylhexahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5-diy)dimethanol
	<p>Lithium aluminium hydride (2,2 equiv.) was stirred in dry THF at 0°C. Then 270a (0.21 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF and added dropwise at 0°C. Then, the mixture was slowly warmed to room temperature till the completion of the reaction. It was then cooled to 0°C, and the reaction was worked up using the Fieser procedure.¹⁹⁹ Then crude was concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography. (45 mg, 73% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.01 (sl, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.5 Hz, 1H), 0.72 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 0.57 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 131.1, 126.7, 113.3, 99.7, 72.3, 68.2, 64.4, 55.2, 52.8, 49.8, 44.6, 40.9, 36.7, 21.9, 19.8.</p>

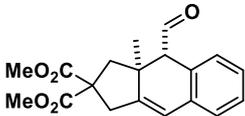
333	diisopropyl 3-([1,1'-biphenyl]-2-yl)-3a-methyltetrahydro-3H-cyclopenta[c]cyclopropa[b]furan-5,5(6H)-dicarboxylate
	<p>To a solution of 270k (0.128 mmol, 1 equiv.) in a mixture of 1,4-dioxane/H₂O (9:1) (0.05 M) under argon was added Pd₂(dba)₃ (0.2 equiv.), K₃PO₄ (4 equiv.), PCy₃HBF₄ (0.4 equiv.) and PhB(OH)₂ (2.4 equiv.). The mixture was then heated to 100°C in a pre-heated oil bath overnight. Then the mixture was cooled to room temperature and water was added and the organic products were extracted with EtOAc. Combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography. (19 mg, 34% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.11 (qd, <i>J</i> = 8.5, 7.4, 2.8 Hz, 4H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (dq, <i>J</i> = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.56 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 1.27 (td, <i>J</i> = 6.7, 5.6, 3.9 Hz, 12H), 1.24 – 1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 3H).</p>

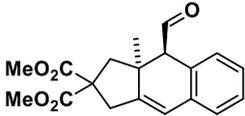
¹⁹⁹ **Fieser work-up:** To work up a reaction containing x g lithium aluminium hydride: 1) Dilute with ether and cool to 0°C, 2) Slowly add x mL water, 3) Add x mL 15 % aqueous sodium hydroxide, 4) Add 3x mL water, 5) Warm to RT and stir 15 min, 6) Add some anhydrous magnesium sulfate, 7) Stir 15 min and filter to remove salts

334	<p>diisopropyl 4a-methyl-4,4a,5,9b-tetrahydro-1H-1,5-epoxycyclopenta[<i>b</i>]cyclopropa[<i>a</i>]naphthalene-3,3(2<i>H</i>)-dicarboxylate</p>
	<p>The product 334 was obtained following the general procedure [i] starting from 270k (0.128 mmol, 1 equiv.). (35 mg, 73% yield) The product was crystallized in a mixture of CH₂Cl₂/hexane to give crystals that was suitable for X-ray analysis.</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.14 (td, <i>J</i> = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 5.03 (dhept, <i>J</i> = 9.0, 6.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 2.50 (d, <i>J</i> = 19.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.27 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.26 – 1.23 (m, 6H), 1.23 – 1.20 (m, 6H), 0.43 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 173.2, 172.9, 135.6, 134.1, 128.8, 127.8, 126.0, 125.4, 84.0, 70.3, 70.3, 62.5, 60.2, 49.0, 41.5, 36.8, 33.6, 23.3, 22.6, 22.6, 22.5, 16.9.</p>
336	<p>dimethyl 4a-methyl-4,4a,5,9b-tetrahydro-1H-1,5-epoxycyclopenta[<i>b</i>]cyclopropa[<i>a</i>]naphthalene-3,3(2<i>H</i>)-dicarboxylate</p>
	<p>The product 336 was obtained following the general procedure [i] starting from 270e (0.122 mmol, 1 equiv.). (23 mg, 87% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.16 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 7H), 2.42 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 0.35 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 172.8, 172.5, 134.2, 132.7, 127.5, 126.5, 124.8, 124.1, 82.7, 60.9, 58.8, 47.7, 40.4, 35.5, 32.4, 22.0, 15.6.</p>
337	<p>diisopropyl 4,4a,5,9b-tetrahydro-1H-1,5-epoxycyclopenta[<i>b</i>]cyclopropa[<i>a</i>]naphthalene-3,3(2<i>H</i>)-dicarboxylate</p>
	<p>The product 337 was obtained following the general procedure [i] starting from 270j (0.128 mmol, 1 equiv.). (22 mg, <46% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 5.3, 3.2 Hz, 2H), 2.45 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.26 – 1.23 (m, 7H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).</p>

338	6a-methyl-1a,6,6a,7-tetrahydro-1H-1,6-epoxybenzo[b]cyclopropa[d]fluorene
	<p>The product 338 was obtained following the general procedure [i] starting from 272b (0.137 mmol, 1 equiv.). (8 mg, 56% yield based on 40% conv.)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.69 – 6.65 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 17.0, 0.9 Hz, 1H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.33 (dd, <i>J</i> = 6.9, 4.8 Hz, 1H), 0.66 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 142.9, 141.8, 139.6, 132.5, 128.8, 128.8, 127.1, 126.6, 126.6, 124.6, 121.8, 119.1, 97.4, 65.2, 55.5, 48.6, 47.4, 21.0, 20.4.</p>

335	
	<p>The product 335 was obtained following the general procedure [j] starting from 270k (0.322 mmol, 1 equiv.). (122 mg, 79% yield)</p> <p><i>cis</i> (minor product):</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (dp, <i>J</i> = 14.8, 6.3 Hz, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 17.2, 2.7 Hz, 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 4H), 1.23 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 7H), 1.22 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 171.2, 171.1, 149.1, 134.0, 130.0, 127.7, 127.0, 126.5, 126.4, 118.6, 69.3, 69.3, 60.3, 59.7, 45.6, 44.6, 37.7, 21.6, 21.6, 21.5, 19.6.</p> <p><i>trans</i> (major product):</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.07 (dp, <i>J</i> = 20.7, 6.3 Hz, 2H), 3.36 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.6 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 17.6, 1.4 Hz, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 6H), 1.25 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200.6, 171.4, 171.2, 148.1, 133.9, 130.1, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 127.5, 126.4, 118.3, 69.5, 69.3, 62.3, 59.5, 43.8, 43.1, 38.0, 25.3, 21.5, 21.5, 21.4.</p> <p>HRMS (ESI) <i>m/z</i>: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₉O₅ 385.2010; Found 385.2004.</p>

339-1	dimethyl (<i>cis</i>)-4-formyl-3a-methyl-1,3,3a,4-tetrahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]naphthalene-2,2-dicarboxylate
	<p>The product 339-1 was obtained following the general procedure [j] starting from 270e (0.195 mmol, 1 equiv.). (13 mg, 24% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 10.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 0.97 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 203.9, 172.0, 148.9, 134.0, 130.0, 127.7, 126.9, 126.4, 126.4, 118.6, 60.3, 59.5, 45.6, 44.5, 37.6, 19.3.</p>

339-2	dimethyl (<i>cis</i>)-4-formyl-3a-methyl-1,3,3a,4-tetrahydro-2 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]naphthalene-2,2-dicarboxylate
	<p>The product 339-1 was obtained following the general procedure [j] starting from 270e (0.195 mmol, 1 equiv.). (31 mg, 59% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.21 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.7 Hz, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 200.0, 172.2, 172.0, 148.0, 134.0, 130.0, 128.7, 128.5, 127.5, 126.4, 118.3, 62.1, 59.3, 43.7, 43.0, 38.0, 25.0.</p>

3) Syntheses of indole-based aldehyde-yne

a. Syntheses of indole-based aldehyde-yne derivatives

- **Procedure [k]: alkynylation of indole derivatives**

To a solution of **413** or **414a-c** in DMF (0.3 M) was slowly added Cs₂CO₃ (1.1 equiv.), piecewise, at the temperature of an ice bath. At the end of the release of H₂ gas, propargyl bromide (80 wt % in toluene, 1.1 equiv.) was diluted in a 1:3 ratio with dry DMF and added to the stirring solution over 30 min. After the completion of the reaction, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The collected organic phases were washed with brine and water and dried over MgSO₄. Removal of the solvent gave the crude reaction mixture that was then purified by column chromatography on silica gel.

- **Procedure [l]: oxidation using MnO₂**

MnO₂ was diluted in a mixture of anhydrous toluene/dioxane (3:1, C=0.5 M) and the heterogenous mixture heated to 80°C. Then a solution of **413** or **413'** in anhydrous toluene/dioxane (3:1) was added over 15 minutes. After full conversion, the solid phase was removed by two filtrations over pads of silica.

- **Procedure [m]: Sonogashira coupling**

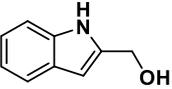
Cuprous iodide (1 mol %), bis- (triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (2 mol %), and dry triethylamine (7.3 equiv.) were added in a solution of aryl halide (1.1 equiv.) in dry THF (0.28 M) under a nitrogen atmosphere. Then a 1- (prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde derivative diluted in dry THF (0.69 M) was added to the reaction mixture at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. After the reaction had reached completion, water was added to the mixture and extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel.

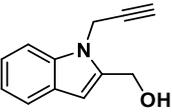
- **Procedure [n]: Gold-catalyzed domino reaction**

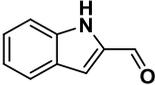
The aldehyde-yne derivative and alcohol (2 equiv) were dissolved in dry DCE (0.05 M) and cooled to -20 °C. After a while, IPrAu(MeCN)BF₄ (0.02 equiv) was added and the mixture left to stir at -20 °C overnight. After the reaction had reached completion, followed by TLC, the mixture was filtered through a short pad of silica to remove the gold complex. EtOAc was used to push the crude through the pad. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude was purified with a silica gel chromatography column.

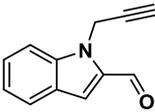
- **Procedure [o]: Gold-catalyzed domino reaction**

The aldehyde-yne derivative and alcohol (2 equiv) were dissolved in dry DCE (0.05 M) at room temperature. IPrAu(MeCN)BF₄ (0.02 equiv) was added and the mixture left to stir overnight. After the reaction had reached completion, followed by TLC, the mixture was filtered through a short pad of silica to remove the gold complex. EtOAc was used to push the crude through the pad. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude was purified with a silica gel chromatography column.

413	(1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanol
	<p>Lithium aluminium hydride (1,1 equiv.) was stirred in dry THF at 0°C. Then 412 (52.91 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF and added dropwise at 0°C. Then, the mixture was slowly warmed to room temperature till the completion of the reaction. It was then cooled to 0°C, and the reaction was worked up using the Fieser procedure.¹⁹⁹ Then crude was concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography. (7.745 g, 98% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.²⁰⁰</p>

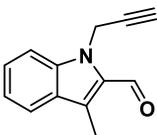
413'	(1-(prop-2-yn-1-yl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)methanol
	<p>The product 413' was obtained following the general procedure [k] starting from 413 (1 mmol, 1 equiv.) and propargyl bromide (1.12 mmol, 1.1 equiv.). (146 mg, 77% yield)</p> <p>The analytical data were in full agreement with those reported in literature.²⁰¹</p>

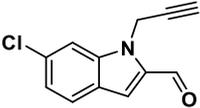
414a	1 <i>H</i> -indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416a was obtained following the general procedure [I] starting from 413 (20.38 mmol, 1 equiv.). (2.67 g, 90% yield)</p> <p>The analytical data were in full agreement with those reported in literature.¹⁵⁵</p>

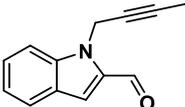
415a	1-(prop-2-yn-1-yl)-1 <i>H</i> -indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415a was obtained following the general procedure [k] starting from 414 (17.22 mmol, 1 equiv.) and propargyl bromide (18.94 mmol, 1.1 equiv.). (2.31 g, 73% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 5.47 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 2.5 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 140.1, 134.5, 127.4, 126.7, 123.6, 121.6, 118.7, 110.8, 78.2, 72.5, 33.9.</p>

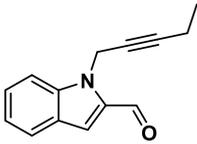
²⁰⁰ Singla, R.; Gupta, K. B.; Upadhyay, S.; Dhiman, M.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 206–219.

²⁰¹ Jiang, X.; Yang, J.; Zhang, F.; Yu, P.; Yi, P.; Sun, Y.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2678–2683.

415b	3-methyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415b was obtained following the general procedure [k] starting from 414b (3.14 mmol, 1 equiv.) and propargyl bromide (3.77 mmol, 1.1 equiv.). (505 mg, 79% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.24 (t, J = 2.5 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181.3, 139.1, 130.0, 128.0, 127.8, 127.4, 121.5, 120.8, 110.5, 78.6, 72.0, 33.8, 8.5.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₂NO 198.0313; Found 198.0313.</p>

415c	6-chloro-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415c was obtained following the general procedure [k] starting from 414c (2.78 mmol, 1 equiv.) and propargyl bromide (3.34 mmol, 1.1 equiv.). (478 mg, 81% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 2.5 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.4, 140.3, 135.0, 133.4, 125.1, 124.5, 122.7, 118.4, 110.8, 77.7, 73.0, 34.0.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₉ClNO 218.0367; Found 218.0367.</p>

415d	1-(but-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415d was obtained following the general procedure [k] starting from 414a (2.07 mmol, 1 equiv.) and 1-bromo-2-butyne (3.1 mmol, 1.1 equiv.). (335 mg, 86% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.68 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.4, 138.8, 131.8, 129.0, 128.5, 128.5, 128.2, 126.6, 122.2, 122.1, 121.8, 111.2, 107.6, 84.5, 83.2, 34.9.</p>

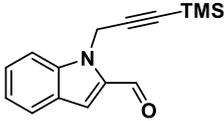
415e	1-(pent-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415e was obtained following the general procedure [k] starting from 414a (2.07 mmol, 1 equiv.) and 1-bromo-2-pentyne (3.1 mmol, 1.1 equiv.). (352 mg, 81% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 1H), 7.73 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.75 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dq, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.13 (qt, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.8, 182.8, 182.8, 140.3, 134.7, 127.2, 126.7, 123.6, 121.4, 118.5, 118.4, 111.3, 86.3, 73.9, 34.5, 13.8, 12.5.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ 212.1061; Found 212.1070.</p>

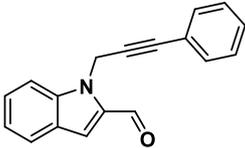
418	3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol
	<p>Trimethylsilylacetylene (15.27 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (0.25 M), cooled to -78°C, and treated with $n\text{BuLi}$ (1.2 equiv.). The solution was stirred for 30 min and paraformaldehyde (2 equiv.) was added and the reaction allowed to warm to rt. After 12 h, the reaction was cooled to 0°C and quenched by addition of 10% aqueous HCl. The solution was diluted with Et_2O and extracted. The organic phase was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and the aqueous phases were extracted with Et_2O. The organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent concentrated in vacuo. (844 mg, 43% yield)</p> <p>The spectrum data is consistent with the reported literature data.²⁰²</p>

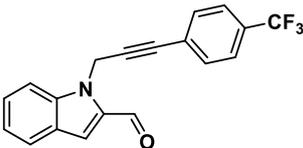
419	3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate
	<p>To a solution of 418 (3.9 mmol, 1 equiv.) and $p\text{-TsCl}$ (1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.25 M) were added Et_3N (1.5 equiv.) and a catalytic amount of 4-DMAP at 0°C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was washed with water and the organic layer was dried with MgSO_4. After filtering, the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by column chromatography. (634 mg, 58% yield)</p> <p>The spectrum data is consistent with the reported literature data.²⁰³</p>

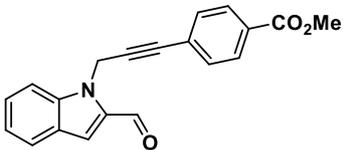
²⁰² Harris, N.J.; Gajewski, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6121-6129.

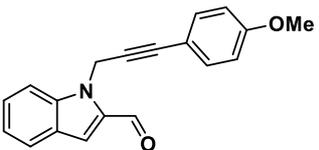
²⁰³ Ma, C.; Liu, X.; Li, X.; Flippen-Anderson, J.; Yu, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4525-4542.

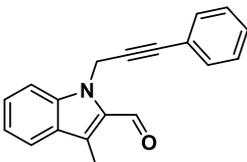
415f	1-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415f was obtained following the general procedure [k] starting from 414a (1.86 mmol, 1 equiv.) and 419 (2.23 mmol, 1.1 equiv.). (123 mg, 26% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 0.11 (s, 9H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.9, 140.5, 134.7, 127.4, 126.9, 123.6, 121.6, 118.7, 111.5, 99.8, 89.7, 35.1, 0.0.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NOSi}$ 256.1158; Found 256.1147.</p>

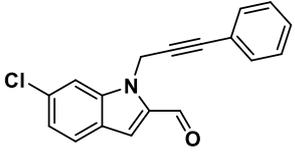
416a	1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416a was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (5.46 mmol, 1 equiv.) and iodobenzene (6 mmol, 1.1 equiv.). (0.910 g, 64% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 4H), 5.69 (s, 2H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.7, 140.3, 134.6, 131.8, 128.4, 128.2, 127.3, 126.7, 123.5, 122.4, 121.4, 118.6, 111.1, 84.2, 83.6, 34.8.</p>

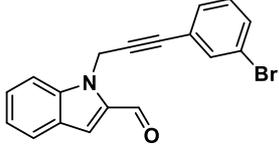
416b	1-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416b was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (5.46 mmol, 1 equiv.) and <i>p</i>-CF_3-iodobenzene (6 mmol, 1.1 equiv.). (1.55 g, 86% yield)</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 5.70 (s, 2H).</p> <p>$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.8, 140.2, 134.6, 132.1, 127.5, 126.7, 125.2, 125.2, 125.1, 125.1, 123.6, 121.6, 118.8, 110.9, 86.2, 82.9, 34.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ 327.0866; Found 327.0856.</p>

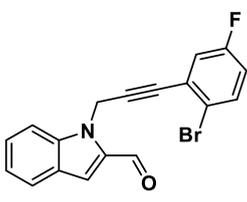
416c	methyl 4-(3-(2-formyl-1 <i>H</i> -indol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)benzoate
	<p>The product 416c was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (1.36 mmol, 1 equiv.) and <i>p</i>-CO₂Me-iodobenzene (1.5 mmol, 1.1 equiv.). (378 mg, 87% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.77 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dq, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 166.5, 140.2, 134.6, 131.7, 129.7, 129.4, 127.4, 127.1, 126.7, 123.6, 121.6, 118.7, 110.9, 86.7, 83.4, 52.2, 34.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₆NO₃ 318.1125; Found 318.1122.</p>

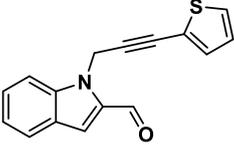
416d	1-(3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-1 <i>H</i> -indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416d was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (5.46 mmol, 1 equiv.) and <i>p</i>-MeO-iodobenzene (6 mmol, 1.1 equiv.). (496 mg, 31% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 159.7, 140.3, 134.6, 133.3, 127.3, 126.7, 123.5, 121.4, 118.5, 114.5, 113.8, 111.2, 84.1, 82.2, 55.3, 34.8.</p>

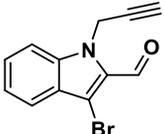
416e	3-methyl-1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1 <i>H</i> -indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416e was obtained following the general procedure [m] starting from 415b (1.52 mmol, 1 equiv.) and iodobenzene (1.67 mmol, 1.1 equiv.). (223 mg, 54% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H), 7.72 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181.5, 139.4, 131.9, 130.2, 128.5, 128.3, 127.9, 127.9, 127.6, 122.7, 121.6, 120.8, 111.0, 84.2, 84.0, 34.8, 8.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅NO 273.1148; Found 273.1168.</p>

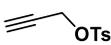
416f	6-chloro-1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416f was obtained following the general procedure [m] starting from 415c (1.38 mmol, 1 equiv.) and iodobenzene (1.52 mmol, 1.1 equiv.). (246 mg, 61% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.6, 3.0, 2.2 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.6, 140.6, 135.3, 133.4, 131.9, 128.7, 128.4, 125.3, 124.6, 122.7, 122.3, 118.4, 111.2, 84.8, 83.2, 35.1.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₂ClNO 293.0602; Found 293.0597.</p>

416g	1-(3-(3-bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416g was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (4.37 mmol, 1 equiv.) and 3-Br-iodobenzene (4.8 mmol, 1.1 equiv.). (1.231 mg, 83% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 140.2, 134.5, 131.6, 130.4, 129.6, 127.5, 126.7, 124.4, 123.6, 122.0, 121.6, 118.7, 110.9, 85.1, 82.7, 34.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₃BrNO 338.0175; Found 338.0170.</p>

416h	1-(3-(3-bromophenyl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416h was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (1.36 mmol, 1 equiv.) and 2-Br-5-F-iodobenzene (1.5 mmol, 1.1 equiv.). (170 mg, 35% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dq, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.8, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 134.6, 133.6, 133.5, 127.4, 126.7, 123.6, 121.6, 120.4, 120.2, 118.8, 117.4, 117.2, 111.1, 89.5, 34.7.</p> <p>¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.0.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₂BrFNO 356.0081; Found 356.0079.</p>

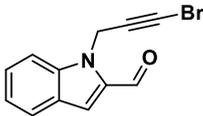
416i	1-(3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 416i was obtained following the general procedure [m] starting from 415a (2.18 mmol, 1 equiv.) and 2-iodothiophene (2.4 mmol, 1.1 equiv.). (372 mg, 61% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.76 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dq, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 140.2, 134.6, 132.5, 127.4, 127.3, 126.8, 126.7, 123.6, 122.3, 121.5, 118.7, 111.0, 87.6, 34.9.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂NOS 266.0634; Found 266.0631.</p>

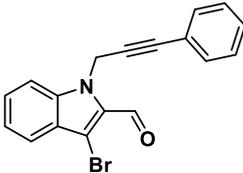
415g	3-bromo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>To a solution of 415a (0.545 mmol, 1 equiv.) in acetone (0.3 M) was added NBS (1.1 equiv.) and AgNO₃ (0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature wrapped in an aluminum foil. The acetone was removed in vacuo and ice water was added. The solution was extracted three times with Et₂O. The combined organic fractions were washed with brine and dried with MgSO₄. Concentration in vacuo and purification by column chromatography give 415g. (85 mg, 59% yield)</p> <p>The spectrum data is consistent with the reported literature data.²⁰¹</p>

421	prop-2-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate
	<p>Propargyl alcohol 420 (53.51 mmol, 1 equiv.) and <i>p</i>-TsCl (1.2 equiv.) were dissolved in anhydrous Et₂O (0.1 M) and cooled to -5 °C. Powered KOH (5 equiv.) was added in 10 portions and stirred at -5 °C. The reaction was stirred further at room temperature, after which the mixture was poured into cold water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O and washed with brine. The combined ether extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and dried in vacuo. The residue was purified by column chromatography. (9.67 g, 86% yield)</p> <p>The spectrum data is consistent with the reported literature data.²⁰⁴</p>

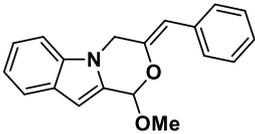
²⁰⁴ Srinivasan, R.; Uttamchandani, M.; Yao, S. Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 713–716.

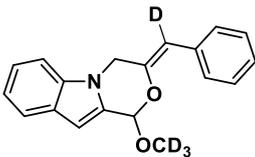
422	3-bromoprop-2-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate
	<p>To a solution of 421 (13.91 mmol, 1 equiv.) in acetone (0.3 M) was added NBS (1.1 equiv.) and AgNO₃ (0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature wrapped in an aluminum foil. The acetone was removed in vacuo and ice water was added. The solution was extracted three times with Et₂O. The combined organic fractions were washed with brine and dried with MgSO₄. Concentration in vacuo and purification by column chromatography give 422. (3.239 mg, 79% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 133.0, 129.9, 128.2, 71.9, 58.3, 50.4, 21.7.</p>

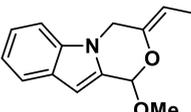
415h	1-(3-bromoprop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 415h was obtained following the general procedure [k] starting from 414a (3.14 mmol, 1 equiv.) and 422 (3.46 mmol, 1.1 equiv.). (304 mg, 40% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.76 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.23 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 140.1, 134.5, 127.5, 126.7, 123.6, 121.6, 118.8, 110.8, 74.6, 44.4, 34.9.</p>

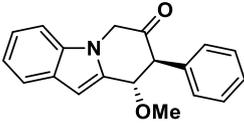
416j	3-bromo-1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>In a solution of 416a (1.54 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (0.1 M) was added NBS (1.70 mmol, 1.2 equiv.) The mixture was stirred at rt for 16 h. After the reaction had reached completion, the mixture was diluted with EtOAc and washed with NaOH (2M) and brine. The organic layers were then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography. (397 mg, 61% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.68 (s, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.4, 138.8, 131.8, 129.0, 128.5, 128.5, 128.2, 126.6, 122.2, 122.1, 121.8, 111.2, 107.6, 84.5, 83.2, 34.9.</p> <p>HRMS (ESI) <i>m/z</i>: [M + H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₃BrNO 338.0175; Found 338.0171.</p>

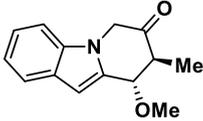
b. Gold-catalyzed syntheses of oxazinoindoles and derivatives

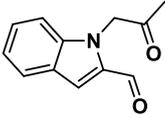
423a	(Z)-3-benzylidene-1-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423a was obtained following the general procedure [n] starting from 416a (0.35 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.70 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (101 mg, 96% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 135.2, 135.0, 131.3, 128.5, 128.3, 127.6, 126.4, 122.4, 121.6, 120.2, 108.9, 107.8, 98.7, 96.6, 56.2, 43.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₈NO₂ 292.1332; Found 292.1329.</p>

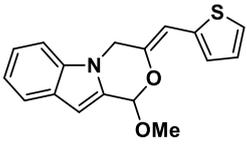
423a_d4	(Z)-1-(methoxy-d3)-3-(phenylmethylene-d)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423a_d4 was obtained following the general procedure [n] starting from 416a (0.54 mmol, 1 equiv.) and methanol-d₄ (1.08 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (87 mg, 57% yield - 80% deuterated ratio)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.70 (s, 0H), 4.95 (d, J = 2.8 Hz, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 135.2, 134.9, 131.3, 128.5, 128.5, 128.3, 127.6, 126.4, 122.4, 121.6, 120.2, 108.8, 107.8, 98.7, 96.5, 43.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₄D₄NO₂ 296.1583; Found 296.1581.</p>

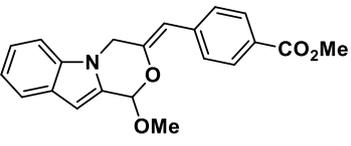
423b	(Z)-3-ethylidene-1-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423a was obtained following the general procedure [n] starting from 416a (0.37 mmol, 1 equiv.) and methanol (1 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (51 mg, 60% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.97 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.08, 135.12, 131.70, 127.71, 122.06, 121.35, 120.1, 108.9, 105.5, 98.7, 96.5, 55.8, 43.5, 9.8.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆NO₂ 230.1181; Found 230.1172.</p>

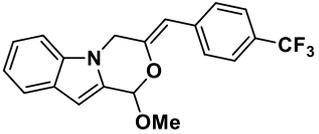
423'a	9-methoxy-8-phenyl-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>The product 423'a was obtained following the general procedure [o] starting from 416a (0.35 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.7 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (41 mg, 40% yield)</p> <p>¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.60 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.16 (qd, <i>J</i> = 4.8, 3.3 Hz, 3H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.8, 136.3, 133.8, 131.1, 129.0, 128.1, 127.8, 122.6, 121.3, 120.5, 109.0, 104.0, 75.6, 59.1, 55.8, 50.7.</p> <p>HPLC: (OD, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 240 nm) tR = 10.8 min, 13.2 min (major)</p>

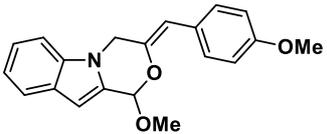
423'b	9-methoxy-8-methyl-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>According to general procedure [o] at (0.25M). (6% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 3.2, 2.0 Hz, 2H), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 18.9 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 18.9 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 136.3, 131.3, 128.0, 122.6, 121.2, 120.4, 108.9, 103.7, 76.7, 56.0, 50.3, 48.1, 13.4.</p>

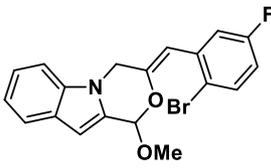
423c	1-(2-oxopropyl)-1H-indole-2-carbaldehyde
	<p>The product 423c was obtained following the general procedure [n] starting from 414a (0.52 mmol, 1 equiv.) and methanol (1.04 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (96 mg, 92% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.5, 183.0, 140.6, 135.1, 127.6, 126.5, 123.8, 121.5, 118.5, 109.7, 54.1, 26.9.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₂NO₂ 202.0868; Found 202.0860.</p>

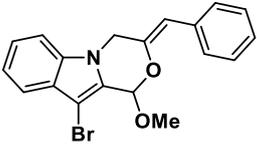
423f	(Z)-1-methoxy-3-(thiophen-2-ylmethylene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423f was obtained following the general procedure [n] starting from 414g (0.29 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.58 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (72 mg, 83% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.89 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.0, 137.4, 135.2, 131.4, 127.7, 126.4, 125.5, 124.9, 122.5, 121.7, 120.3, 108.9, 102.0, 98.9, 96.7, 56.5, 42.8.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₆NO₂S 298.0902; Found 298.0891.</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 12.6 min (minor), 16.0 min (major)</p>

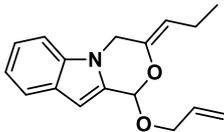
423g	methyl (Z)-4-((1-methoxy-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-3(4H)-ylidene)methyl)benzoate
	<p>The product 423g was obtained following the general procedure [n] starting from 416c (0.18 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.36 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (72 mg, 70% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 3.3, 1.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 146.3, 139.7, 135.2, 130.9, 129.7, 128.2, 127.6, 127.6, 122.6, 121.7, 120.3, 108.8, 106.5, 98.9, 96.7, 56.3, 52.0, 43.6.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉NO₄ 350.1387; Found 350.1379.</p>

423h	(Z)-1-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423h was obtained following the general procedure [n] starting from 416b (0.23 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.46 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (51 mg, 61% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 2H), 3.59 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 138.6, 135.2, 130.9, 128.4, 127.6, 125.2, 125.2, 122.6, 121.7, 120.4, 110.9, 108.8, 105.9, 98.9, 96.7, 56.3, 43.6.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇NO₂F₃ 360.1206; Found 360.1203.</p>

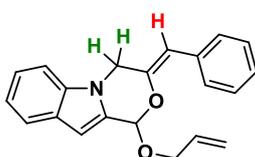
423i	(Z)-1-methoxy-3-(4-methoxybenzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423i was obtained following the general procedure [n] starting from 416d (0.14 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.28 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (33 mg, 73% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 142.0, 135.2, 131.4, 129.8, 128.0, 127.8, 122.4, 121.6, 120.2, 113.8, 108.9, 107.8, 98.7, 96.6, 56.1, 55.3, 43.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀NO₃ 322.1438; Found 322.1434.</p>

423j	(Z)-3-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)-1-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423j was obtained following the general procedure [n] starting from 416h (0.08 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.16 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (22 mg, 69% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.8, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.02 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 135.2, 133.6, 133.5, 130.8, 127.6, 122.6, 121.7, 120.4, 117.0, 116.7, 114.9, 114.6, 108.9, 104.7, 99.0, 96.9, 56.4, 43.8.</p> <p>¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.89.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆BrFNO₂ 388.0343; Found 388.0336.</p>

423k	(Z)-3-benzylidene-10-bromo-1-methoxy-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423k was obtained following the general procedure [n] starting from 416j (0.07 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.14 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (22 mg, 81% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.93 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 134.7, 134.5, 128.6, 128.6, 128.4, 126.7, 126.6, 123.5, 121.0, 119.9, 109.1, 108.9, 95.5, 87.8, 56.6, 43.9.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇BrNO₂ 370.0437; Found 370.0251.</p>

423l	(Z)-1-(allyloxy)-3-propylidene-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423l was obtained following the general procedure [n] starting from 415e (0.43 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.86 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (58 mg, 50% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dq, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.01 (dddd, J = 17.2, 10.4, 6.2, 5.1 Hz, 1H), 5.40 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.73 (q, J = 1.2 Hz, 2H), 4.45 (ddt, J = 12.8, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 135.3, 133.9, 131.9, 127.8, 122.2, 121.5, 120.2, 118.0, 113.0, 109.0, 98.7, 94.6, 69.1, 43.6, 18.0, 14.3.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₀NO₂ 270.1489; Found 270.1476.</p> <p>HPLC-SFC: (OD-H, MeOH/CO₂ = 5/95, 150 bar, flow rate = 3.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 3.8 min (minor), 4.4 min (major)</p>

423m

(Z)-1-(allyloxy)-3-benzylidene-3,4-dihydro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indole

The product **423m** was obtained following the general procedure [n] starting from **416a** (0.32 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.64 mmol, 2 equiv.) and **297** as gold catalyst. (92 mg, 90% yield)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.98 – 5.86 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.29 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 14.8$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 135.2, 35.0, 133.3, 131.3, 128.5, 128.3, 127.6, 126.4, 122.3, 121.5, 120.2, 118.3, 108.8, 107.8, 98.6, 94.5, 69.3, 43.8.

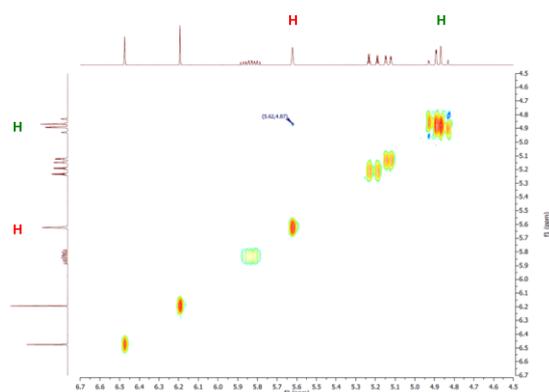
HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 318.1489; Found 318.1488.

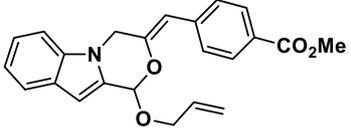
α_D^{20} : -41 (CHCl_3 , $c = 1$) at 82 % *e.e.* with (*S*)-DTBM-SEGPHOS- Au_2Cl_2

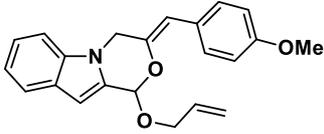
α_D^{20} : 40 (CHCl_3 , $c = 1$) at 74 % *e.e.* with (*R*)-DTBM-SEGPHOS- Au_2Cl_2

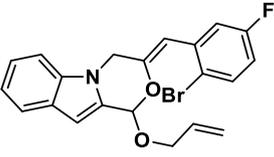
HPLC: (OD-H, *i*PrOH/*n*-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, $l = 254$ nm) $t_R = 7.7$ min (major (*R*)), 11.0 min (minor (*S*))

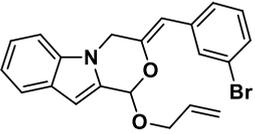
$^1\text{H NMR NOESY}$:

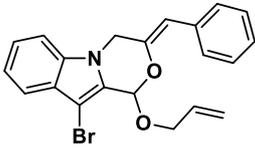


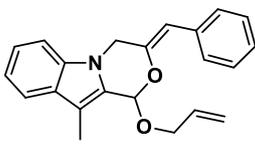
423n	methyl (Z)-4-((1-(allyloxy)-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-3(4H)-ylidene)methyl)benzoate
	<p>The product 423n was obtained following the general procedure [n] starting from 416c (0.2 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.4 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (47 mg, 62% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.92 (dddd, J = 17.0, 10.4, 6.2, 5.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.31 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.23 (dq, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 146.4, 139.8, 135.2, 133.2, 131.0, 129.7, 128.2, 127.6, 127.6, 122.5, 121.7, 120.3, 118.5, 108.8, 106.5, 98.8, 94.7, 69.5, 52.0, 43.7.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₂NO₄ 376.1543; Found 376.1535.</p>

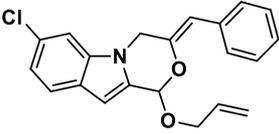
423o	(Z)-1-(allyloxy)-3-(4-methoxybenzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423o was obtained following the general procedure [n] starting from 416d (0.29 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.58 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (62 mg, 62% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.92 (dddd, J = 17.0, 10.4, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.21 (dq, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 2H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 142.0, 135.2, 133.4, 131.5, 129.7, 127.7, 127.6, 122.3, 121.5, 120.2, 118.2, 113.7, 108.8, 107.6, 98.6, 94.5, 69.2, 55.3, 43.8.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₂NO₃ 348.1594; Found 348.1587.</p>

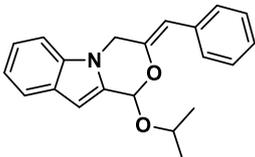
423p	(Z)-1-(allyloxy)-3-(2-bromo-5-fluorobenzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423p was obtained following the general procedure [n] starting from 416h (0.07 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.14 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (18 mg, 63% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.99 – 5.88 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 4.39 – 4.24 (m, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 135.2, 133.6, 133.5, 133.1, 130.9, 127.6, 122.6, 121.7, 120.3, 118.6, 117.0, 116.8, 114.9, 108.9, 104.8, 104.7, 98.9, 94.8, 69.6, 43.8.</p> <p>¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.98.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₈BrFNO₂ 414.0499; Found 414.0493.</p>

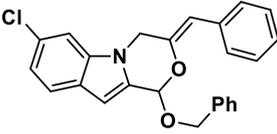
423q	(Z)-1-(allyloxy)-3-(3-bromobenzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423q was obtained following the general procedure [n] starting from 416g (2.97 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (5.14 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (788 mg, 67% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.93 (dddd, J = 17.0, 10.3, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.88 (m, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 137.1, 135.2, 133.2, 131.1, 131.1, 129.8, 129.2, 127.6, 127.0, 122.5, 121.6, 120.3, 118.7, 108.8, 106.0, 98.8, 94.5, 69.5, 43.6.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉BrNO₂ 396.0599; Found 396.0587.</p> <p>α_D²⁰ : -51 (CHCl₃, c = 1) at 81 % <i>e.e.</i> with (<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS-Au₂Cl₂</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 8.5 min (major), 13.2 min (minor)</p>

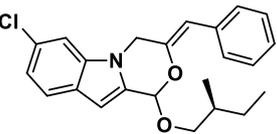
423r	(Z)-1-(allyloxy)-3-benzylidene-10-bromo-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423r was obtained following the general procedure [n] starting from 416j (0.12 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.24 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (38 mg, 81% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.98 – 5.84 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.30 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.22 (dq, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 134.7, 134.6, 133.2, 128.6, 128.4, 126.7, 126.6, 123.5, 121.0, 119.9, 118.7, 109.1, 109.0, 93.2, 87.7, 69.6, 44.0.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉BrNO₂ 396.0594; Found 396.0582.</p>

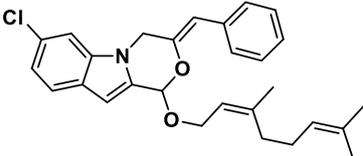
423s	(Z)-1-(allyloxy)-3-benzylidene-10-methyl-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423s was obtained following the general procedure [n] starting from 416e (0.18 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.36 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (50 mg, 82% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.0, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.96 (dddd, J = 16.9, 10.3, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.33 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.33 (qdt, J = 12.7, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 135.2, 135.0, 133.6, 128.6, 128.4, 128.3, 127.4, 126.4, 122.5, 119.7, 119.6, 118.4, 108.7, 107.8, 107.5, 93.6, 69.3, 43.9, 8.2.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₂NO₂ 332.1645; Found 332.1629.</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 6.2 min, 7.4 min</p>

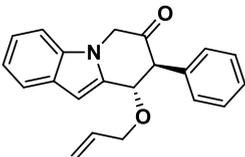
423t	(Z)-1-(allyloxy)-3-benzylidene-7-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423t was obtained following the general procedure [n] starting from 416f (0.17 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.34 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (45 mg, 75% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.39 – 5.30 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.88 (m, 2H), 4.44 – 4.27 (m, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 135.7, 134.9, 133.3, 132.2, 128.7, 128.5, 126.6, 126.3, 122.5, 121.1, 118.6, 109.1, 108.3, 98.9, 94.4, 69.5, 44.0.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉ClNO₂ 352.1099; Found 352.1080.</p> <p>α_D²⁰ : 105,6 (CHCl₃, c = 1) at 85 % e.e. with (R)-DTBM-SEGPHOS-Au₂Cl₂</p> <p>HPLC-SFC: (OD-H, MeOH/CO₂ = 5/95, 150 bars, flow rate = 3.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 11.9 min (minor), 13.1 min (major)</p>

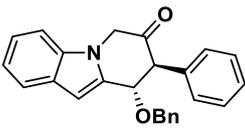
423v	(Z)-1-isopropoxy-3-(4-methoxybenzylidene)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423v was obtained following the general procedure [n] starting from 416a (0.21 mmol, 1 equiv.) and isopropanol (0.42 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (22 mg, 32% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.02 – 4.85 (m, 2H), 4.21 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 142.6, 135.4, 132.4, 129.8, 128.1, 127.8, 122.3, 121.6, 120.2, 113.8, 108.9, 107.1, 98.1, 93.7, 70.8, 55.4, 44.0, 23.3, 21.8.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄NO₃ 350.1751; Found 350.1731.</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 14.4 min (major), 16.4 min (minor)</p>

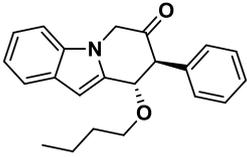
423w	(Z)-3-benzylidene-1-(benzyloxy)-7-chloro-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423w was obtained following the general procedure [n] starting from 416f (0.17 mmol, 1 equiv.) and benzyl alcohol (0.34 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (57 mg, 84% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 8H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 14.7, 1.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 1H), 4.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 11.7 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 136.5, 134.8, 132.1, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 126.6, 126.1, 122.4, 121.0, 109.0, 108.5, 98.8, 94.1, 70.3, 43.9.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₁ClNO₂ 402.1255; Found 402.1237.</p> <p>α_D²⁰ : 50,4 (CHCl₃, c = 1) at 86 % ee. with (R)-DTBM-SEGPPOS-Au₂Cl₂</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 7.6 min (major), 8.5 min (minor)</p>

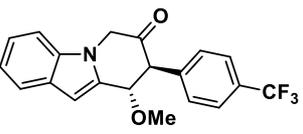
423x	3-((Z)-benzylidene)-7-chloro-1-((S)-2-methylbutoxy)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423x was obtained following the general procedure [n] starting from 416f (0.17 mmol, 1 equiv.) and (S)-2-methylbutan-1-ol (0.34 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (59 mg, 91% yield - 1:1 d.r.)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 9.2, 6.2 Hz, 0.5H), 3.70 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 0.5H), 3.59 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 0.5H), 3.52 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 0.5H), 1.65 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.17 – 1.05 (m, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 6H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 135.7, 135.0, 132.7, 128.6, 128.4, 126.5, 126.3, 122.5, 121.1, 109.1, 108.0, 108.0, 98.7, 95.7, 95.6, 44.1, 35.0, 26.3, 26.1, 16.7, 16.6, 11.4, 11.3.</p> <p>HRMS (ESI) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₅ClNO₂ 382.1568; Found 382.1546.</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 254 nm) tR = 5.7 min (minor), 6.5 min (major)</p>

423y	3-((Z)-benzylidene)-7-chloro-1-(((Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3,4-dihydro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indole
	<p>The product 423x was obtained following the general procedure [n] starting from 416f (0.17 mmol, 1 equiv.) and geraniol (0.34 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (33 mg, 43% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.38 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 2.06 (qd, <i>J</i> = 9.1, 8.0, 3.7 Hz, 4H), 1.75 (q, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 142.8, 135.7, 135.0, 132.5, 132.2, 128.6, 128.4, 128.3, 126.5, 126.3, 123.8, 122.5, 121.0, 120.3, 109.0, 108.0, 98.7, 94.1, 64.8, 43.9, 32.3, 26.8, 25.8, 23.7, 17.8.</p> <p>HRMS (ESI) <i>m/z</i>: [M + H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₁ClNO₂ 448.2038; Found 448.2018.</p> <p>HPLC-SFC: (OD-H, MeOH/CO₂ = 5/95, 150 bar, flow rate = 3.0 mL/min, <i>l</i> = 254 nm) <i>t</i>R = 16.4 min (minor), 17.3 min (major)</p>

423'c	9-(allyloxy)-8-phenyl-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>The product 423'c was obtained following the general procedure [o] starting from 416a (0.35 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.7 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (23 mg, 21% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 3H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.86 (dddd, <i>J</i> = 16.9, 10.7, 6.2, 4.9 Hz, 1H), 5.29 (dq, <i>J</i> = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dq, <i>J</i> = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (qdt, <i>J</i> = 12.8, 6.2, 1.5 Hz, 2H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 136.3, 134.1, 133.9, 131.4, 129.0, 128.1, 127.8, 127.8, 122.6, 121.3, 120.6, 117.6, 109.1, 103.8, 73.0, 68.6, 59.1, 50.8.</p>

423'd	9-(benzyloxy)-8-phenyl-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>The product 423'd was obtained following the general procedure [o] starting from 416a (0.35 mmol, 1 equiv.) and benzyl alcohol (0.7 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (21 mg, 16% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.32 (dtd, <i>J</i> = 8.9, 7.3, 2.0 Hz, 7H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 5.6, 2.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 3H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 137.5, 136.3, 133.8, 131.3, 129.0, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.8, 122.7, 121.4, 120.6, 109.1, 104.0, 72.8, 69.5, 59.2, 50.8.</p>

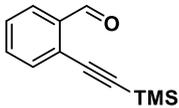
423'e	9-butoxy-8-phenyl-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>The product 423'e was obtained following the general procedure [o] starting from 416a (0.35 mmol, 1 equiv.) and butanol (0.7 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (61 mg, 52% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 3.49 (tt, <i>J</i> = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 1.51 (dt, <i>J</i> = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 1.31 (dq, <i>J</i> = 10.8, 4.0, 3.5 Hz, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.2, 136.2, 134.1, 132.1, 129.0, 128.2, 127.9, 127.8, 122.5, 121.3, 120.5, 109.0, 103.5, 74.0, 68.0, 59.3, 50.8, 31.5, 19.3, 13.9.</p>

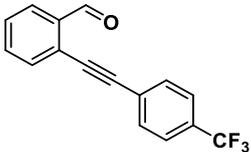
423'f	9-methoxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-8,9-dihydropyrido[1,2-a]indol-7(6H)-one
	<p>The product 423'f was obtained following the general procedure [o] starting from 416b (0.35 mmol, 1 equiv.) and allyl alcohol (0.7 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (51 mg, 26% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.0, 137.7, 136.3, 130.6, 128.3, 128.0, 126.0, 125.9, 122.9, 121.4, 120.8, 109.0, 104.2, 94.9, 75.2, 58.9, 55.9, 50.7.</p>

4) Syntheses of functionalized isochromenes

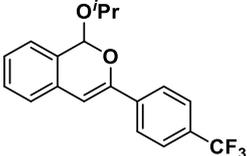
- **Procedure [p]: Gold-catalyzed domino reaction**

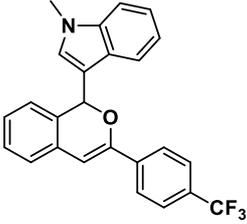
The aldehyde-yne derivative and the nucleophile (2 equiv) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (0.1 M) at room temperature. **(S)-154** (0.01 equiv) and NaBARF (0.02 equiv.) were added and the mixture left to stir overnight at the desired temperature. (In the case of AgSbF₆ as halogen scavenger: **(S)-154** (0.01 equiv) and AgSbF₆ (0.02 equiv.) were diluted in CH₂Cl₂ in a side vial and added to the reaction mixture through a pipette fitted with a microfiber filter). After the reaction had reached completion, followed by TLC, the mixture was filtered through a short pad of silica to remove the gold complex. EtOAc was used to push the crude through the pad. The solvent was removed under reduced pressure, and the crude was purified with a silica gel chromatography column.

432	2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde
	<p>In a sealed flask 431 (32.4 mmol, 1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) and CuI (1 mol%) were suspended in 3:1 of dry toluene and Et₃N (0.25M) under argon atmosphere at room temperature. Then ethynyltrimethylsilane (1.2 equiv.) was added and the mixture was stirred at 50 °C overnight. The dark heterogeneous mixture was cooled down to room temperature and quenched with NH₄Cl saturated solution. The biphasic mixture was extracted with EtOAc and then the combined organic layer was washed with brine. After drying with MgSO₄ and filtration, the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography. (6.36 g, 97%)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.²⁰⁵</p>

178'	2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde
	<p>432 (4.74 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (5 mol%) were stirred under argon atmosphere at room temperature in dry MeOH (0.25 M). After 15 minutes, the solvent was removed under reduced pressure, extracted from CH₂Cl₂/H₂O several times, washed with brine, dried the organic phase with MgSO₄, filtered and evaporated. The obtained 2-ethynylbenzaldehyde was used without further purification.</p> <p>In a round-bottom flask the corresponding iodoarene (1.1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) and CuI (1 mol%) were suspended in 3:1 of dry toluene and Et₃N (0.25M) under argon at room temperature. Then 2-ethynylbenzaldehyde (1 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The heterogeneous mixture was quenched with NH₄Cl saturated solution. The biphasic mixture was extracted with EtOAc and then the combined organic layer was washed with brine. After drying with MgSO₄ and filtration, the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography. (811 mg, 62%)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.²⁰⁵</p>

²⁰⁵ G. Mariaule, G. Newsome, P. Y. Toullec, P. Belmont, V. Michelet, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4570.

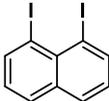
179'	1-isopropoxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-isochromene
	<p>The product 179' was obtained following the general procedure [o] starting from 178' (0.25 mmol, 1 equiv.) and isopropanol (0.5 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (45 mg, 54% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.79 (m, 2H), 7.73 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.15 (m, 4H), 6.72 – 6.63 (m, 1H), 6.36 – 6.25 (m, 1H), 4.49 – 4.26 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 138.2, 129.8, 129.3, 127.9, 127.4, 125.7, 125.7, 125.5, 125.3, 124.9, 102.3, 97.1, 70.2, 23.6, 22.0.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 2/98, flow rate = 1.2 mL/min, l = 240 nm) tR = 4.7 min, 5.6 min</p>

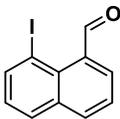
434	1-methyl-3-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-isochromen-1-yl)-1H-indole
	<p>The product 434 was obtained following the general procedure [o] starting from 178' (0.25 mmol, 1 equiv.) and <i>N</i>-methylindole (0.5 mmol, 2 equiv.) and 297 as gold catalyst. (42 mg, 41% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.15 (m, 6H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 138.5, 137.7, 131.5, 130.7, 129.7, 128.3, 127.2, 127.1, 125.6, 125.4, 125.3, 125.2, 124.2, 122.2, 120.1, 119.9, 113.8, 109.7, 102.7, 74.1, 32.9.</p> <p>HPLC: (IA, ⁱPrOH/n-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 215 nm) tR = 7.8 min, 9.6 min</p>

5) Syntheses of functionalized benzo[de]isochromens

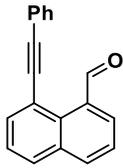
• Procedure [p]: Gold-catalyzed domino reaction

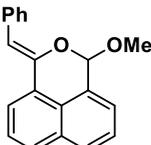
To a solution of **349** (1 equiv.) and a NuH (1.2 equiv.) in DCE (0.167 M) in a sealed tube, was added gold complex and additives if necessary (2 mol%). The reaction mixture was then stirred at room temperature. At the end of the reaction (TLC monitoring), the mixture was filtered on a pad of silica and the solvent was removed in vacuo and purified by silica gel chromatography.

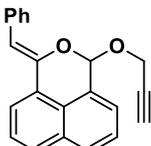
436	1,8-diiodonaphthalene
	<p>A round bottom flask was charged with 1,8-diaminonaphthalene (60 mmol, 1 equiv.) and water (1M). To the stirred suspension an aqueous solution of sulfuric acid (100 mL, C=7.2M) was added slowly. The suspension was stirred for 30 min, placed in a cooling bath at -20 °C, and a solution of NaNO₂ (3 equiv.) in water was added dropwise with stirring for 10 min. Then the mixture was stirred for 10 min and a solution of KI (6 equiv.) in water was added portionwise with occasional shaking of resulted foam-like viscous mixture. After the addition cooling bath was changed into a heating bath at 40 °C for 15 min. Resulted solid rock-like organic phase was decanted from brownish aqueous phase, and the remaining solid was placed in a beaker with toluene and heated to boiling for few minutes. The hot solution/suspension was filtered through a silica gel pad, and the pad was washed with portions of fresh hot toluene. Combined filtrate was cooled to room temperature, washed with water, an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (25% w/v), brine, and dried with MgSO₄. The mixture was filtered, evaporated with silica gel (ca. 50 ml) and adsorbed product was placed on a top of chromatographic column and eluted with cyclohexane. (15.7 g, 69% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.²⁰⁶</p>

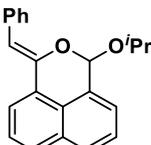
437	8-iodo-1-naphthaldehyde
	<p>A round-bottom flask was charged with 436 (6.58 mmol, 1 equiv.) and argonated. Et₂O (0,08M) was added and the resulted solution was cooled to -78 °C. A solution of ⁿBuLi (1.1 equiv.) was added dropwise with stirring. Then the mixture was slowly warmed to -30 °C over 2 h, and cooled to -78 °C. DMF (5.2 equiv.) was added dropwise, the mixture was slowly warmed to -30 °C over 2 h, and then kept at this temperature for next 14 h. An aqueous solution of NH₄Cl (10% w/v) was added. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine and dried with MgSO₄. The mixture was filtered, evaporated, and purified by column chromatography. (835 mg, 45% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.²⁰⁶</p>

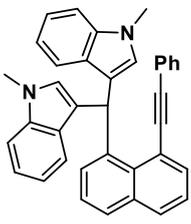
²⁰⁶ Grudzień, K.; Żukowska, K.; Malińska, M.; Woźniak, K.; Barbasiewicz, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2819–2828.

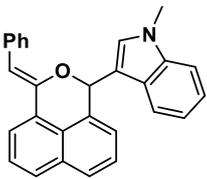
349	8-(phenylethynyl)-1-naphthaldehyde
	<p>A mixture of 437 (2.94 mmol, 1 equiv), phenylacetylene (1.1 equiv), CuI (1 mol %), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) and Et₃N/THF as solvent was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was next diluted in water and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduce pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel with <i>n</i>-hexane/toluene. (544 mg, 72% yield)</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108b}</p>

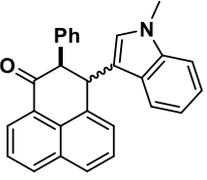
350a	(Z)-1-benzylidene-3-methoxy-1H,3H-benzo[de]isochromene
	<p>The product 350a was obtained following the general procedure [p] starting from 349 (0.32 mmol, 1 equiv.) and methanol (0.38 mmol, 1.2 equiv.) and 299 as gold catalyst. (90 mg, 96% yield)</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/<i>n</i>-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 360 nm) tR = 6.4 min, 7.2 min</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108b}</p>

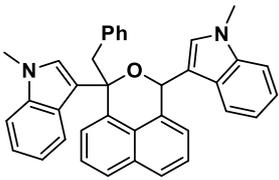
350b	(Z)-1-benzylidene-3-(prop-2-yn-1-yloxy)-1H,3H-benzo[de]isochromene
	<p>The product 350b was obtained following the general procedure [p] starting from 349 (0.32 mmol, 1 equiv.) and propargyl alcohol (0.38 mmol, 1.2 equiv.) and 299 as gold catalyst. (98 mg, 97% yield)</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/<i>n</i>-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 360 nm) tR = 7.1 min, 10.6 min</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108b}</p>

350c	(Z)-1-benzylidene-3-isopropoxy-1H,3H-benzo[de]isochromene
	<p>The product 350c was obtained following the general procedure [p] starting from 349 (0.32 mmol, 1 equiv.) and propargyl isopropanol (0.38 mmol, 1.2 equiv.) and 299 as gold catalyst. (101 mg, 98% yield)</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/<i>n</i>-hexane = 10/90, flow rate = 1.0 mL/min, l = 360 nm) tR = 4.8 min, 5.9 min</p> <p>The spectral data were in accordance with literature.^{108b}</p>

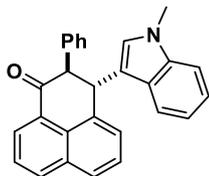
438	3,3'-((8-(phenylethynyl)naphthalen-1-yl)methylene)bis(1-methyl-1H-indole)
	<p>To a solution of 349 (0.32 mmol, 1 equiv.) and <i>N</i>-methylindole (1.2 equiv.) in DCE (0.167 M) was added 220 (0.01 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature. After completion, the solution was filtered through a plug of silica and the solvents evaporated. 66 mg of 438 was isolated (53% yield - 63% conv.).</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.35 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 6H), 6.69 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.31 (s, 2H), 3.56 (s, 6H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ 141.6, 137.6, 135.6, 135.0, 131.4, 130.9, 130.5, 129.3, 128.7, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 125.8, 124.4, 123.5, 121.2, 120.8, 119.4, 119.2, 118.4, 108.8, 95.1, 91.6, 35.8, 32.7.</p>

440	(Z)-3-(3-benzylidene-1H,3H-benzo[de]isochromen-1-yl)-1-methyl-1H-indole
	<p>The product 440 was obtained following the general procedure [p] starting from 349 (0.2 mmol, 1 equiv.) and <i>N</i>-methylindole (0.23 mmol, 1.2 equiv.) and using 304a / AgNTf₂ as catalyst and additive. (16 mg, 21% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.31 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.70 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 137.3, 136.0, 133.6, 132.9, 129.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.6, 127.0, 126.8, 126.1, 126.0, 125.8, 125.7, 122.3, 121.9, 120.1, 120.0, 119.5, 114.6, 109.4, 108.0, 73.5, 32.9.</p> <p>HPLC: (OD-H, ⁱPrOH/n-hexane = 5/95, flow rate = 1.2 mL/min, <i>l</i> = 270 nm) t_R = 11.9 min, 18.4 min</p>

441	3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-phenalen-1-one
	<p>To a solution of (+/-)-440 (0,08 mmol, 1 equiv.) in DCE (0,15 M) was added TsOH (0.2 equiv.) and the mixture was stirred 2h at room temperature. Then the mixture was filtered through a pad of silica and the solvent was removed under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography. (33 mg, 92% yield)-d.r. 1.7:1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 8.19 – 8.09 (m, 3H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (td, <i>J</i> = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.47 – 7.34 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 7.05 – 6.95 (m, 6H), 6.95 – 6.83 (m, 7H), 6.66 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H).</p> <p>HPLC-SFC: (OD-H, MeOH/CO₂ = 10/90, 150 bar, flow rate = 4.0 mL/min, λ = 254 nm) tR(<i>trans</i>) = 12.0 min, 15.3 min // tR(<i>cis</i>) = 13.4 min, 18.0 min</p>

439	3,3'-(1-benzyl-1H,3H-benzo[de]isochromene-1,3-diyl)bis(1-methyl-1H-indole)
	<p>The product 439 was obtained following the general procedure [p] starting from 349 (0.2 mmol, 1 equiv.) and <i>N</i>-methylindole (0.23 mmol, 1.2 equiv.) and using 304a / AgNTf₂ as catalyst and additive. (16 mg, 16% yield)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 6H), 7.23 – 7.08 (m, 4H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).</p> <p>¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 137.9, 137.7, 136.7, 135.8, 133.3, 131.5, 129.8, 129.3, 129.1, 128.2, 128.0, 127.3, 126.7, 126.7, 126.2, 126.2, 125.6, 125.3, 124.6, 122.2, 122.1, 122.0, 121.9, 121.8, 121.6, 119.5, 119.3, 118.8, 115.1, 109.2, 109.0, 80.4, 68.8, 47.0, 32.8, 32.7.</p> <p>HPLC: (OD-H, <i>i</i>PrOH/n-hexane = 5/95, flow rate = 1.2 mL/min, λ = 270 nm) tR = 7.2 min, 11.1 min</p>

441-trans

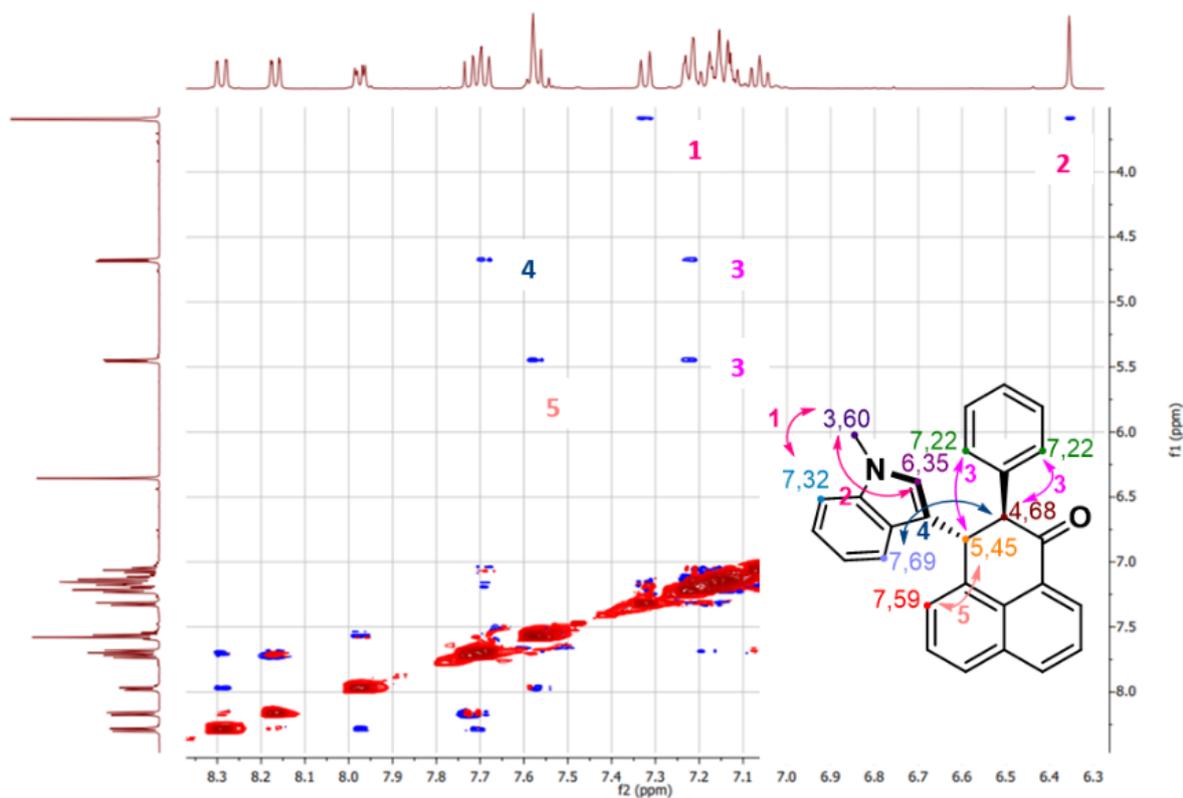
trans-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-phenalen-1-one

To a solution of (+/-)-**440** (0,08 mmol, 1 equiv.) in DCE (0,15 M) was added (*R*)-TRIP (0.1 equiv.) and the mixture was stirred 96h at room temperature. Then the mixture was filtered through a pad of silica and the solvent was removed under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography. (24 mg, 80% yield)-d.r. 4.6:1. A pure fraction of the *trans* product was isolated and reported below.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 4H), 6.92 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 196.8, 139.0, 137.4, 135.9, 134.2, 133.5, 130.8, 129.4, 128.2, 128.1, 127.4, 127.4, 126.9, 126.7, 126.6, 126.5, 125.9, 125.5, 121.6, 119.0, 118.9, 116.9, 109.6, 59.5, 43.1, 31.7.

HPLC-SFC: (OD-H, MeOH/CO₂ = 10/90, 150 bar, flow rate = 4.0 mL/min, λ = 254 nm) tR(*trans*) = 12.0 min, 15.3 min



Développement de nouvelles réactions domino énantiosélectives catalysées par des complexes d'Au(I) et Au(III)

Au cours des dernières décennies, la catalyse à l'or a été reconnue comme un outil puissant permettant aux chimistes d'accéder à des structures complexes à partir de matières premières insaturées simples. En effet, les catalyseurs d'or, grâce à leur fort caractère acide de Lewis, ont montré leur efficacité dans de nombreuses transformations et ont été souvent utilisés dans la synthèse de molécules naturelles. En catalyse asymétrique, la géométrie linéaire des complexes d'Au(I) rend difficile le développement de transformations énantiosélectives. Les complexes d'Au(III), possédant une géométrie plan carré, semblent être une alternative prometteuse, mais leur faible stabilité et leurs synthèses plus délicates font que leur utilisation est encore peu développée.

Ce manuscrit présente le développement de réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence de composés carbonylés, appelées réactions de cyclisation de « type Prins ». A ce jour, aucune version asymétrique catalysée par des complexes d'or n'a été décrite. La réactivité de différents complexes chiraux d'Au(I) et d'Au(III) a pu être évaluée. Ce manuscrit expose, également, l'utilité stratégique de l'utilisation de dérivés aldéhyde-yne pour la synthèse d'hétérocycles en présence de complexes d'or. Différents motifs hétérocycliques ont pu être synthétisés en version achirale et énantiosélective avec des bons rendements et des bons à excellents excès énantiomériques, comme des oxazinoindoles, des isochromènes et des benzo[de]isochromènes fonctionnalisés. A notre connaissance, un seul exemple de réaction énantiosélective, impliquant des aldéhyde-yne, a été décrit en présence de complexes chiraux d'Au(I). Le réarrangement des composés, issus de cyclisations 6-*exo*-dig de dérivés aldéhyde-yne, via une cyclisation de type 6-enolendo-*exo*-trig a également été étudié. Le sens de l'énantiosélectivité a été déterminé et des études mécanistiques ont été abordées.

Mots-clés : Catalyse, Chimie de l'or, Réactions domino, Réactions énantiosélectives

Development of new enantioselective domino reactions catalyzed by Au(I) and Au(III) complexes

Over the last decades, gold catalysis has been recognized as a powerful tool for chemists to access really complex scaffolds from simple unsaturated starting materials. Indeed, gold catalysts, thanks to their strong Lewis acid properties, have shown their efficiency in lots of transformations, which have also been applied to the syntheses of natural molecules. As asymmetric catalysis is concerned, the linear geometry of Au(I) complexes makes it difficult to develop enantioselective reactions. Square planar Au(III) catalysts seem to be a good alternative but their low stabilities and their sometimes complicated syntheses make their use much less developed.

This manuscript presents the development of 1,6-enynes cycloisomerization reactions in the presence of a carbonyl derivative, named a "Prins type" cyclisation reaction. To date, no gold-catalyzed asymmetric version has been published in the literature. The reactivity of several chiral Au(I) and Au(III) catalysts have been evaluated. This manuscript shows as well, the strategic utility of aldehyde-yne derivatives to access heterocycles using gold catalysts. Numerous interesting scaffolds have been synthesized in achiral version and enantioselectively with good yields and good to excellent enantiomeric excesses, such as oxazinoindoles, isochromens and benzo[de]isochromens. To the best of our knowledge, only one example of asymmetric reaction, using an aldehyde-yne as starting material and a chiral gold(I) complex, has been reported so far. The rearrangement of 6-*exo*-dig cyclized product via a 6-enolendo-*exo*-trig cyclisation has also been studied. The sense of the enantioselectivity has been determined and the mechanisms of all processes have been studied.

Keywords : Catalysis, Gold chemistry, Domino reactions, Enantioselective reactions