



**HAL**  
open science

# Fonctionnalisatoin d'alcools hétérocycliques saturés par la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène

Jordan François

► **To cite this version:**

Jordan François. Fonctionnalisatoin d'alcools hétérocycliques saturés par la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène. Chimie. INSA de Lyon, 2023. Français. NNT : 2023ISAL0098 . tel-04690896

**HAL Id: tel-04690896**

**<https://theses.hal.science/tel-04690896v1>**

Submitted on 6 Sep 2024

**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.



# INSA

N° d'ordre NNT : 2023INSAL0098

## **THESE de DOCTORAT DE L'INSA LYON, membre de l'Université de Lyon**

**Ecole Doctorale N° 206  
(Ecole Doctorale de Chimie de LYON)**

**Spécialité/ discipline de doctorat :**

Chimie

Soutenue publiquement le 05/12/2023, par :  
**Jordan François**

---

# **Fonctionnalisation d'alcools hétérocycliques saturés par la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène**

---

Devant le jury composé de :

Mme QUADRELLI, Elsje Alessandra, Directrice de recherche CNRS, Université Lyon 1

M. MANOURY, Eric, Directeur de recherche CNRS, LCC Toulouse

M. QUINTARD, Adrien, Chargé de recherche CNRS, DCM Grenoble

M. DARCEL, Christophe, Professeur des universités, ISCR Rennes

Mme POPOWYCZ, Florence, Professeure des universités, INSA Lyon, Directrice de thèse

Mme JACOLOT, Maïwenn, Maîtresse de conférences, INSA Lyon, Co-directrice de thèse

M. PAYARD, Pierre-Adrien, Maître de conférences, Université Lyon 1, Invité



## Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
<b>CHIMIE</b>	<b>CHIMIE DE LYON</b> <a href="https://www.edchimie-lyon.fr">https://www.edchimie-lyon.fr</a> Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr	<b>M. Stéphane DANIELE</b> C2P2-CPE LYON-UMR 5265 Bâtiment F308, BP 2077 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69616 Villeurbanne <a href="mailto:directeur@edchimie-lyon.fr">directeur@edchimie-lyon.fr</a>
<b>E.E.A.</b>	<b>ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE</b> <a href="https://edeea.universite-lyon.fr">https://edeea.universite-lyon.fr</a> Sec. : Stéphanie CAUVIN Bâtiment Direction INSA Lyon Tél : 04.72.43.71.70 secretariat.edeea@insa-lyon.fr	<b>M. Philippe DELACHARTRE</b> INSA LYON Laboratoire CREATIS Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle 69621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.88.63 <a href="mailto:philippe.delachartre@insa-lyon.fr">philippe.delachartre@insa-lyon.fr</a>
<b>E2M2</b>	<b>ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION</b> <a href="http://e2m2.universite-lyon.fr">http://e2m2.universite-lyon.fr</a> Sec. : Bénédicte LANZA Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr	<b>Mme Sandrine CHARLES</b> Université Claude Bernard Lyon 1 UFR Biosciences Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69622 Villeurbanne CEDEX <a href="mailto:sandrine.charles@univ-lyon1.fr">sandrine.charles@univ-lyon1.fr</a>
<b>EDISS</b>	<b>INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ</b> <a href="http://ediss.universite-lyon.fr">http://ediss.universite-lyon.fr</a> Sec. : Bénédicte LANZA Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	<b>Mme Sylvie RICARD-BLUM</b> Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) - UMR 5246 CNRS - Université Lyon 1 Bâtiment Raulin - 2ème étage Nord 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex Tél : +33(0)4 72 44 82 32 <a href="mailto:sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr">sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr</a>
<b>INFOMATHS</b>	<b>INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES</b> <a href="http://edinfomaths.universite-lyon.fr">http://edinfomaths.universite-lyon.fr</a> Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr	<b>M. Hamamache KHEDDOUCI</b> Université Claude Bernard Lyon 1 Bât. Nautibus 43, Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne Cedex France Tél : 04.72.44.83.69 <a href="mailto:hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr">hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr</a>
<b>Matériaux</b>	<b>MATÉRIAUX DE LYON</b> <a href="http://ed34.universite-lyon.fr">http://ed34.universite-lyon.fr</a> Sec. : Yann DE ORDENANA Tél : 04.72.18.62.44 yann.de-ordenana@ec-lyon.fr	<b>M. Stéphane BENAYOUN</b> Ecole Centrale de Lyon Laboratoire LTDS 36 avenue Guy de Collongue 69134 Ecully CEDEX Tél : 04.72.18.64.37 <a href="mailto:stephane.benayoun@ec-lyon.fr">stephane.benayoun@ec-lyon.fr</a>
<b>MEGA</b>	<b>MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE</b> <a href="http://edmega.universite-lyon.fr">http://edmega.universite-lyon.fr</a> Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bâtiment Direction INSA Lyon mega@insa-lyon.fr	<b>M. Jocelyn BONJOUR</b> INSA Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69621 Villeurbanne CEDEX <a href="mailto:jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr">jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr</a>
<b>ScSo</b>	<b>ScSo*</b> <a href="https://edsciencessociales.universite-lyon.fr">https://edsciencessociales.universite-lyon.fr</a> Sec. : Mélina FAVETON INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.77.79 melina.faveton@univ-lyon2.fr	<b>M. Bruno MILLY</b> Université Lumière Lyon 2 86 Rue Pasteur 69365 Lyon CEDEX 07 <a href="mailto:bruno.milly@univ-lyon2.fr">bruno.milly@univ-lyon2.fr</a>

\*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie



# Remerciements

Je remercie l'INSA de Lyon ainsi que l'Université De Lyon (UDL) et l'école doctorale de chimie de Lyon (ED206) pour avoir fourni les ressources et l'environnement nécessaires à ma recherche, ainsi que le ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur pour leur soutien financier.

Je tiens à remercier, Dr. Adrien Quintard ainsi que Dr. Eric Manoury qui ont accepté de juger ce travail de thèse en tant que rapporteurs. Je remercie également Pr. Christophe Darcel et Dr. Else Quadrelli en tant qu'examineurs.

Je tiens à exprimer mes remerciements à l'égard de Pr. Florence Popowycz et Dr. Maïwenn Jacolot pour leur guidance constante et leur soutien tout au long de ce voyage doctoral. Leurs expertises, ont joué un rôle fondamental dans l'élaboration de ma recherche et dans mon développement en tant que scientifique.

J'adresse ma gratitude aux membres de mon comité de thèse, Pr. Abderrahmane Amgoune et Dr. Fabienne Fache, pour leurs contributions, leurs commentaires éclairés qui ont enrichis ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe Chimie Organique et Bioorganique (COB – INSA) pour leurs conseils avisés ainsi que pour les bons moments passés ensemble.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers les collègues et les collaborateurs, tant au sein qu'à l'extérieur de l'université, qui ont partagé leurs ressources, et leur temps. Merci à l'équipe ITEM et plus particulièrement à Dr. Marie-Eve Perrin, Dr. Pierre-Adrien Payard, Jordan Rio et Quentin Pessemesse pour leur grande expertise dans le domaine de la chimie théorique et organométallique. Je remercie l'ensemble des services CCRMN et CCSM pour les discussions, leur aide tout au long de cette thèse et leur volonté de partager leurs connaissances avec les étudiants. Je remercie également Erwann Jeanneau pour les analyses et structures de diffractions des rayons X.

J'adresse également mes remerciements à ma famille et à mes amis proches, pour leur soutien constant et leurs encouragements tout au long de cette aventure académique.

Ce parcours doctoral a été une expérience transformatrice, et je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin. La chimie demeure une source inépuisable de fascination et de découverte. J'exprime ma sincère gratitude pour l'opportunité qui m'a été offerte d'explorer ce domaine à travers cette thèse.



# Sommaire

Liste des abréviations.....	- 1 -
Abstract.....	- 3 -
Résumé.....	- 4 -
Auto-transfert d'hydrogène : construction de liaison C-C à partir d'alcool.....	- 5 -
I. Concept et état de l'art de l'auto-transfert d'hydrogène.....	- 7 -
II. Alkylation par auto-transfert d'hydrogène.....	- 12 -
II.1. $\alpha$ -Alkylation de cétones.....	- 13 -
II.2. Couplage croisé d'alcools.....	- 27 -
II.3. $\alpha$ -Alkylation d'autres nucléophiles acides.....	- 40 -
II.4. Conclusions.....	- 64 -
III. Introduction au sujet de thèse.....	- 65 -
IV. Références.....	- 66 -
Réactivité et fonctionnalisation des isohexides par la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène.....	- 71 -
I. Isosorbide : Préparation, réactivité et applications.....	- 73 -
I.1. Contexte.....	- 73 -
I.2. Propriétés et production de l'isosorbide.....	- 74 -
I.3. Grands domaines d'applications.....	- 77 -
I.4. Réactivité des isohexides.....	- 81 -
II. Etudes préliminaires de l'alkylation par ATH à partir d'isosorbide.....	- 87 -
II.1. $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph* à partir de l'isosorbide benzylé.....	- 89 -
II.2. Sélection de la base.....	- 93 -
II.3. Sélection du catalyseur.....	- 97 -
III. Choix du groupement protecteur.....	- 101 -
III.1. Tests en ATH des isohexides protégés.....	- 102 -
III.2. Optimisation des paramètres avec l'alcool O <sub>6</sub> - <sup>t</sup> Bu <b>128</b> .....	- 103 -
IV. Conclusions.....	- 109 -
V. Références.....	- 110 -

Fonctionnalisation d'alcools secondaires hétérocycliques saturés et élucidation de la stéréosélectivité .....	113 -
I. Etat de l'art sur les O-hétérocycles saturés .....	115 -
II. Simplification du motif isosorbide .....	116 -
II.1. Etude préliminaire sur le 3-hydroxytétrahydrofurane.....	117 -
II.2. Etude de la réactivité du motif isosorbide déconstruit.....	120 -
II.3. Exemplification avec des complexes d'iridium et de ruthénium .....	127 -
III. Etude de la diastéréosélectivité.....	130 -
III.1. Etude mécanistique avec THF(OMe) comme modèle.....	130 -
III.2. Hypothèses à explorer pour l'étude DFT.....	132 -
III.3. Utilisation de la DFT pour la compréhension du mécanisme .....	134 -
IV. Etude expérimentale de l'étape de réduction .....	142 -
IV.1. Réduction par des complexes d'iridium activés.....	142 -
IV.2. Réduction par un catalyseur de cuivre : Cas du Stryker .....	150 -
V. Conclusions .....	153 -
VI. Références .....	156 -
L'auto-transfert en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation obtenus .....	159 -
I. Synthèse et fonctionnalisation d'aza-hétérocycles saturés.....	161 -
I.1. Introduction à l'ATH intramoléculaire pour l'accès aux aza-hétérocycles saturés -	162 -
I.2. Accès à des pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées par ATH .....	171 -
I.3. Fonctionnalisation d'alcools aza-hétérocycliques par ATH .....	178 -
II. Valorisation des produits d'alkylation par clivage du motif Ph* .....	185 -
II.1. Synthèse d'esters par post-fonctionnalisation .....	186 -
II.2. Clivage de la cétone Ph* pour fonctionnalisation par amidation .....	190 -
II.3. Alkylation par ATH et clivage séquentiel.....	194 -
III. Conclusions .....	196 -
IV. Références .....	198 -
Conclusion générale et perspectives .....	200 -
Partie expérimentale.....	205 -

# Liste des abréviations

<b>18-C-6</b> : éther 18-couronne-6	<b>e.d.</b> : excès diastéréoisomérique
<b>AcCl</b> : chlorure d'acétyle	<b>e.e.</b> : excès énantiomérique
<b>AcOEt</b> : acétate d'éthyle	<b>éq.</b> : équivalents
<b>Ar</b> : argon	<b>FDA</b> : Food and Drug Administration
<b>ATH</b> : auto-transfert d'hydrogène	<b>HFIP</b> : 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
<b>Bn</b> : benzyle	<b>HWE</b> : Horner-Wadsworth-Emmons
<b>C-C</b> : carbone-carbone	<b>II</b> : isodide
<b>CCM</b> : chromatographie sur couche mince	<b>IM</b> : isomannide
<b>collab.</b> : collaborateurs	<b>IS</b> : isosorbide
<b>Conv.</b> : conversion	<b>LAH</b> : aluminohydrure de lithium
<b>Cp</b> : cyclopentadiényle	<b>LDA</b> : diisopropylamide de lithium
<b>Cp*</b> : pentaméthylcyclopentadiényle	<b>liq.</b> : liquide
<b>CPG</b> : Chromatographie phase gaz	<b><i>m</i>-CPBA</b> : acide métachloroperbenzoïque
<b>CPME</b> : méthoxycyclopentane	<b>min.</b> : minutes
<b>CTAB</b> : bromure de cétrimonium	<b>MPV</b> : Meerwein-Ponndorf-Verley
<b>DCM</b> : dichlorométhane	<b>MTBD</b> : 1-méthyl-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine
<b>dcype</b> : 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane	<b>n.d.</b> : non déterminé
<b>DFT</b> : Density Functional Theory	<b>NaHMDS</b> : sodium hexamethyldisilazide
<b>DIBAL-H</b> : hydrure de diisobutylaluminium	<b>NHC</b> : carbène <i>N</i> -hétérocyclique
<b>DIIC</b> : <i>N,N</i> -diisopropylcarbodiimide	<b>NMO</b> : <i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
<b>DMP</b> : Periodinane de Dess-Martin	<b>NOESY</b> : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<b>DMSO</b> : diméthylsulfoxyde	<b>PCC</b> : chlorochromate de pyridinium
<b>dpen</b> : diphenyléthylènediamine	<b>PDC</b> : dichromate de pyridinium
<b>DPPBz</b> : 1,2-bis(diphénylphosphino)benzène	<b>pH</b> : potentiel hydrogène
<b>dppe</b> : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	<b>Ph*</b> : pentaméthylbenzène
<b>dppf</b> : 1,1'-ferrocenediyl-bis(diphénylphosphine)	<b>Ph*(C=O)</b> : pentaméthylacétophénone
<b>DRX</b> : diffraction à rayon X	<b>quant.</b> : quantitatif
<b>DTBM-SEGPPOS</b> : 5,5'-bis[di(3,5-di-tert-butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole	<b>r.d.</b> : ratio diastéréoisomérique
	<b>r.e.</b> : ratio énantiomérique
	<b>Réf.</b> : référence

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**SMD** : solvation model density

**T** : température

**t** : temps

**t.a.** : température ambiante

**TfOH** : acide triflique

**THF** : tétrahydrofurane

**THP** : tétrahydropyrane

**TM** : tamis moléculaire

**TMS** : triméthylsilane

**TOF** : turnover frequency ou nombre de cycle catalytique par unité de temps

**TON** : turnover number ou nombre de rotations

**TPPO** : oxyde de triphénylphosphine

**TRIP** : 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphate

**Xantphos** : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

# Abstract

While alcohols are abundant and readily available, their use in substitution reactions for the formation of new C-C or C-N bonds typically requires stoichiometric activation (oxidation or conversion into halogenoalkanes)

Since the last decades, Borrowing Hydrogen (BH) methodology has emerged as an intriguing and environmentally friendly alternative. This approach allows the direct functionalization of alcohols with various nucleophiles (amines,  $\alpha$ -methylketones, phosphonates,...).

This catalytic reaction involves a metal catalyst (Ir, Ru, Fe, etc.) that temporarily borrows hydrogen atoms from the alcohol, leading to its oxidation. Subsequently, an activated nucleophile undergoes condensation reaction with an aldehyde or ketone (resulting from the oxidation step), releasing a water molecule. Finally, the unsaturated product is reduced, regenerating the catalyst and forming a new C-C or C-N bond.

Our research group, focusing on the functionalization of bio-based alcohols, has already exploited the BH reaction for amination of polyols. This is the case for isosorbide, a chiral bio-based diol obtained through the double dehydration of sorbitol (itself derived from cellulose). Isosorbide finds extensive use in various industrial applications (pharmaceuticals, polymers), as well as in laboratory settings. Encouraged by the promising results obtained in the amination of isosorbide using BH, we aimed to extend the C-C elongation of this diol using pentamethylacetophenone ( $\text{Ph}^*\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ) with an iridium complex.

The moderate reactivity and excellent diastereoselectivity observed motivated us to simplify the isosorbide moiety by extending our methodology to other saturated heterocyclic alcohols. Key factors and functions governing reactivity and diastereoselectivity were clarified and supported by Density Functional Theory (DFT) calculations, as part of a collaboration with the ITEM team (ICBMS, Lyon).

Finally, we exploited the  $\text{Ph}^*$  motif for post-functionalization reactions on the ketones obtained *via* BH, yielding acids, esters, and amides through a retro-Friedel-Crafts reaction.

# Résumé

Bien que les alcools soient très répandus et accessibles, leur utilisation dans les réactions de substitution classiques pour la formation de nouvelles liaisons C-C ou C-N requiert généralement une activation stœchiométrique (oxydation ou conversion en halogénoalcane). Aussi, au cours des dernières décennies, la méthodologie d'Auto-Transfert d'Hydrogène (ATH) a émergé comme une alternative intéressante et plus respectueuse de l'environnement. Cette transformation permet la fonctionnalisation directe d'alcools avec divers nucléophiles (amines,  $\alpha$ -méthylcétone, phosphonates,...).

Cette réaction catalytique implique un métal (Ir, Ru, Fe,...) effectuant une oxydation de l'alcool, en empruntant temporairement ses hydrogènes. Un nucléophile activé effectue ensuite une condensation avec un aldéhyde ou une cétone (résultant de l'oxydation), libérant une molécule d'eau. Enfin, le produit insaturé est réduit, régénérant le catalyseur et formant une nouvelle liaison C-C ou C-N.

Notre groupe de recherche, axé sur la fonctionnalisation d'alcools biosourcés, a utilisé la méthodologie ATH pour l'amination de polyols. C'est notamment le cas de l'isosorbide, un diol biosourcé chiral obtenu par double déshydratation du sorbitol (dérivé de la cellulose), largement utilisé dans diverses applications dans le domaine pharmaceutique et des polymères entre autres. Encouragés par les résultats obtenus lors de l'amination de l'isosorbide par ATH, nous avons cherché à effectuer l'élongation C-C de ce diol en utilisant la pentaméthylacétophénone ( $\text{Ph}^*\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ) comme nucléophile en présence d'un complexe d'iridium.

La réactivité modérée et l'excellente diastéréosélectivité observées nous ont poussé à simplifier le motif isosorbide en étendant notre méthodologie à d'autres alcools hétérocycliques saturés. Les facteurs et groupements fonctionnels exerçant une influence sur la réactivité et la diastéréosélectivité observées ont été en partie élucidés à partir de calculs (DFT) dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe ITEM (ICBMS, Lyon).

Enfin, nous avons exploité le motif  $\text{Ph}^*$  ( $\text{C}_6\text{Me}_5$ ) afin de post-fonctionnaliser les cétones obtenues par ATH en acides, esters et amides via une réaction de rétro Friedel-Crafts.

# CHAPITRE I

## Auto-transfert d'hydrogène : construction de liaison C–C à partir d'alcool

I.	Concept et état de l'art de l'auto-transfert d'hydrogène .....	- 7 -
II.	Alkylation par auto-transfert d'hydrogène .....	- 12 -
II.1.	$\alpha$ -Alkylation de cétones.....	- 13 -
II.1.1.	$\alpha$ -Alkylation de cétones à partir d'alcools primaires.....	- 13 -
II.1.1.1.	Métaux nobles : iridium et ruthénium .....	- 13 -
II.1.1.2.	Métaux non-nobles : fer, manganèse, cobalt et cuivre .....	- 16 -
II.1.2.	$\alpha$ -Alkylation de cétones à partir d'alcools secondaires.....	- 18 -
II.1.2.1.	La pentaméthylacétophénone comme acétophénone particulière ...	- 19 -
II.1.2.2.	Métal noble : iridium .....	- 22 -
II.1.2.3.	Métaux non-nobles : cobalt, fer et manganèse .....	- 25 -
II.2.	Couplage croisé d'alcools .....	- 27 -
II.2.1.	$\alpha$ -Alkylation d'alcools à partir d'alcools primaires .....	- 29 -
II.2.1.1.	Métaux nobles : ruthénium, iridium et rhénium .....	- 29 -
II.2.1.2.	Métaux non-nobles : cuivre, manganèse et fer.....	- 34 -
II.2.1.3.	Valorisation de la réaction de couplage croisé d'alcools par ATH ....	- 36 -
II.2.2.	$\alpha$ -Alkylation d'alcools à partir d'alcools secondaires.....	- 38 -
II.3.	$\alpha$ -Alkylation d'autres nucléophiles acides .....	- 40 -
II.3.1.	$\alpha$ -Alkylation des nitriles .....	- 40 -
II.3.1.1.	$\alpha$ -Alkylation de nitriles à partir d'alcools primaires .....	- 40 -
II.3.1.2.	$\alpha$ -Alkylation de nitriles à partir d'alcools secondaires .....	- 44 -
II.3.2.	$\alpha$ -Alkylation d'esters et d'amides .....	- 47 -
II.3.3.	Aldolisation indirecte <i>via</i> réaction de Wittig.....	- 52 -
II.3.4.	$\alpha$ -Alkylation et $\beta$ -oléfination de sulfones.....	- 54 -
II.3.5.	$\alpha$ -Alkylation de nitroalcanes.....	- 58 -
II.3.6.	Alkylation des indoles .....	- 59 -
II.3.7.	$\alpha$ -Alkylation d'époxydes .....	- 63 -
II.4.	Conclusions .....	- 64 -
III.	Introduction au sujet de thèse .....	- 65 -
IV.	Références .....	- 66 -

## I. Concept et état de l'art de l'auto-transfert d'hydrogène

Le carbone et les liaisons carbone-carbone sont considérés comme une source de la charpente du vivant et permettent la construction d'échafaudages moléculaires complexes.<sup>[1]</sup> De ce fait, depuis des centaines d'années, les chimistes ont eu pour envie et projet de former ces liaisons afin de complexifier des molécules simples existantes dans la nature et notamment les alcools. Les alcools sont parmi les sources des plus utilisées en chimie de synthèse. En effet ils sont abondants et présents comme précurseurs de beaucoup de molécules naturelles.<sup>[2,3]</sup> En revanche, il se trouve que leur utilisation peut amener à certains inconvénients puisqu'ils sont généralement décrits comme étant des électrophiles « pauvres ». L'énergie de la liaison C-O n'étant que de 90 kcal.mol<sup>-1</sup>.<sup>[4]</sup> Les alcools sont majoritairement utilisés comme nucléophile en réaction d'éthérification par exemple.

Effectivement, pour permettre des réactions sur le carbone avec ces types de substrats une activation préalable est nécessaire. Pour ce faire, plusieurs méthodes sont possibles en rendant notamment l'alcool plus labile et donc être à même d'être substitué par un nucléophile (Schéma 1).

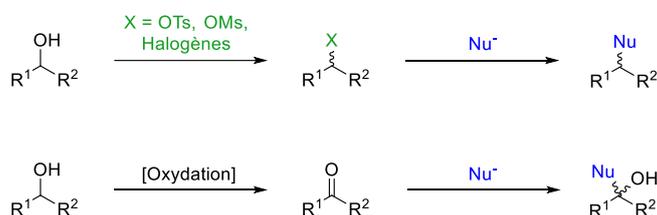


Schéma 1 : Activation d'alcool par sulfonation ou substitution par un halogénure ou via le passage par la forme carbonyle par oxydation

C'est-à-dire soit en introduisant sur un alcool un sulfonate, ou en le substituant par un halogénure. De plus, après attaque par un nucléophile, si l'alcool de départ possède une configuration particulière, l'une ou l'autre de ces méthodes peut entraîner : une inversion de la stéréochimie ou une perte de l'information chirale (racémisation). Une autre séquence intéressante est la fonctionnalisation des alcools en changeant leur nature par oxydation. Le

[1] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford ; New York, **2012**.

[2] A. M. López Contreras, W. Kuit, M. A. J. Siemerink, S. W. M. Kengen, J. Springer, P. A. M. Claassen, in *Bioalcohol Production*, Elsevier, **2010**, pp. 415-460.

[3] A. Yamaguchi, O. Sato, N. Mimura, M. Shirai, *Catal. Today* **2016**, 265, 199-202.

[4] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2358-2364.

caractère électrophile du carbonyle est alors renforcé donnant lieu à une réactivité inverse à celle des alcools (Schéma 2).

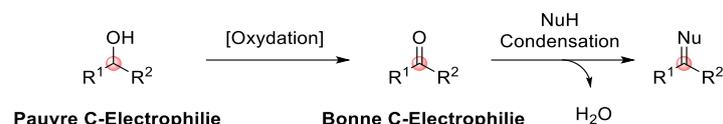


Schéma 2 : Réactivité d'un carbonyle lors de l'oxydation d'un alcool

L'intérêt porté par la formation de liaisons chimiquement intéressantes à l'aide d'alcool (après oxydation de celui-ci en électrophile) vient aussi du fait qu'après réaction le sous-produit de condensation est une molécule d'eau, environnementalement neutre. La condensation aldolique est une réaction classique en chimie organique et permet donc la formation de liaisons C-C ou C-N (par condensation de Mannich par exemple)<sup>[5]</sup> lorsqu'un aldéhyde ou une cétone est mis en présence d'un nucléophile. De ce fait, une alternative utilisant des alcools inactivés comme précurseurs électrophiles peut être recherchée. Une approche différente a donc été découverte en combinant cette réaction d'oxydation d'alcools puis transformation par condensation à l'aide de nucléophiles activés.

La méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène s'est affirmée comme étant une excellente alternative aux synthèses multi-étapes classiques utilisant des alcools non activés. Ce processus catalytique en domino se compose de trois réactions distinctes (Schéma 3).

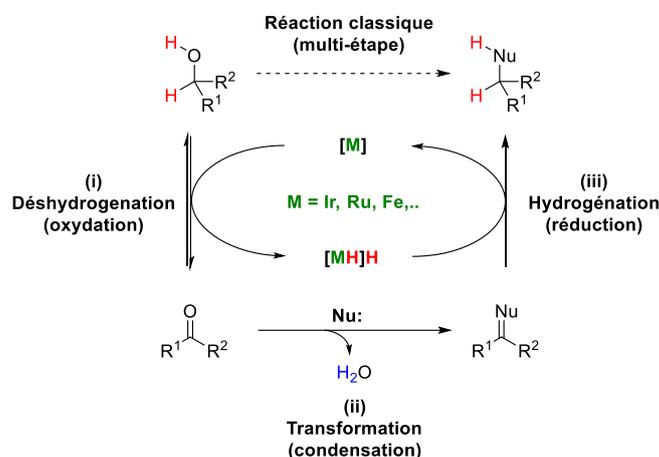


Schéma 3 : Cycle catalytique de la réaction d'auto-transfert d'hydrogène simplifié

(i) La première réaction est l'oxydation (activation) de l'alcool grâce à un complexe métallique qui « emprunte » temporairement ses hydrogènes, générant l'aldéhyde ou la cétone correspondant. (ii) L'aldéhyde ou la cétone mis en présence d'un nucléophile subit une condensation (aldolisation et crotonisation) avec l'élimination d'une molécule d'eau et pour finir

[5] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.

(iii) le métal, portant les hydrogènes de l'alcool oxydé, réduit le produit insaturé.<sup>[6]</sup> En anglais cette séquence est appelée « borrowing hydrogen methodology » ou « BH » puisque l'hydrogène est « emprunté » durant la réaction avant d'être « rendu » pour permettre la réduction. Aucune forme extérieure d'hydrogène moléculaire n'est donc nécessaire en théorie.

L'activation de l'alcool se fait de manière catalytique en ATH où sa réactivité est temporairement augmentée (passage par un carbonyle). Rodriguez et Quintard ont qualifié cette activation temporaire, d'activation OFF → ON par transfert d'hydrogènes, une activation comparable à un interrupteur.<sup>[7,8]</sup> Ils ont notamment utilisé les propriétés d'un catalyseur de fer (Fe-Knölker) afin d'effectuer cette activation pour la conversion d'alcool allylique (Schéma 4).

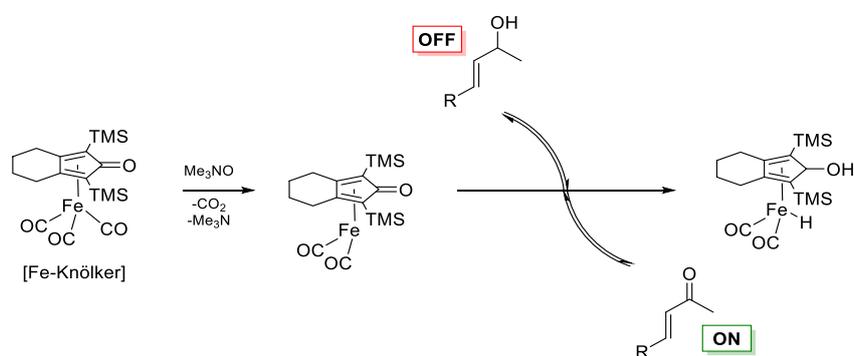


Schéma 4 : Activation OFF – ON d'un alcool allylique en présence d'un complexe de fer

Concernant la dernière étape d'hydrogénation, celle-ci est thermodynamiquement favorisée permettant de tirer la première étape de déshydrogénation qui quant à elle est réversible. Cela a été mis en évidence notamment par Oppenauer<sup>[9]</sup> en 1937 qui a effectué l'oxydation d'un alcool secondaire en cétone assisté par de l'isopropoxyde d'aluminium avec un excès d'acétone (Schéma 5). La réaction est réversible et la réduction a été décrite par Meerwein,<sup>[10]</sup> Ponndorf<sup>[11]</sup> et Verley.<sup>[12]</sup>

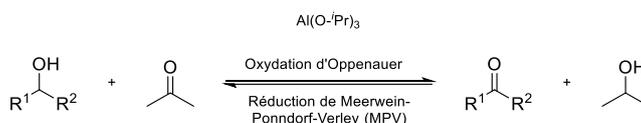


Schéma 5 : Réaction réversible d'oxydation et de réduction établie par Oppenauer et MPV assistée par l'isopropoxyde d'aluminium

Plus généralement en conditions classiques, l'oxydation d'un alcool se fait en utilisant des métaux en quantités stœchiométriques et nocifs pour la santé/l'environnement (PCC, PDC).<sup>[13]</sup>

- [6] A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410-1459.  
 [7] A. Quintard, J. Rodriguez, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10456-10473.  
 [8] A. Quintard, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 4044-4055.  
 [9] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56*, 137-144.  
 [10] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1925**, *444*, 221-238.  
 [11] W. Ponndorf, *Zeitschrift für Angewandte Chemie* **1926**, *39*, 138-143.  
 [12] A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 871.  
 [13] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.

Des alternatives sont également disponibles telles que l'oxydation de Swern mais durant la réaction du  $\text{Me}_2\text{S}$ , du dioxyde de carbone et du monoxyde de carbone sont libérés<sup>[14]</sup> ou l'utilisation de réactif de periodinane de Dess-Martin (DMP). C'est pourquoi la méthodologie d'ATH est intéressante, puisque l'oxydation est effectuée en présence d'une quantité catalytique de métal.

De ce fait, l'aldéhyde ou la cétone formée par activation ATH peut alors jouer le rôle d'électrophile en formant des liaisons C-C ou C-N. Le terme « auto-transfert d'hydrogène » est arrivé de manière tardive dans l'histoire et ce type de réaction a été utilisé sans catalyseur pour commencer. L'alkylation de cétones (nucléophile) à l'aide d'alcools (électrophile) a été une des premières réactions effectuées.

Les deux premiers exemples de réaction d'ATH ont été décrits il y a plus d'un siècle par Haller et Guerbet, respectivement en 1891<sup>[15]</sup> et 1909.<sup>[16]</sup> En 1981, Haller a tenté d'effectuer l'alkylation du camphre à haute température (200°C) en utilisant du sodium métallique ainsi que de l'éthanol, le tout en tube scellé pendant 24 h (Schéma 6, a). Après ouverture du tube, il a constaté une forte pression attribuée à un dégagement d'hydrogène. L'éthanol est donc passé par son homologue oxydé et le dihydrogène formé a réduit en parti le camphre en bornéol. Face à cette observation il a été possible en élevant la température à 220 °C avec de l'alcool benzylique d'obtenir le du camphre alkylé **1** (Schéma 6, b).

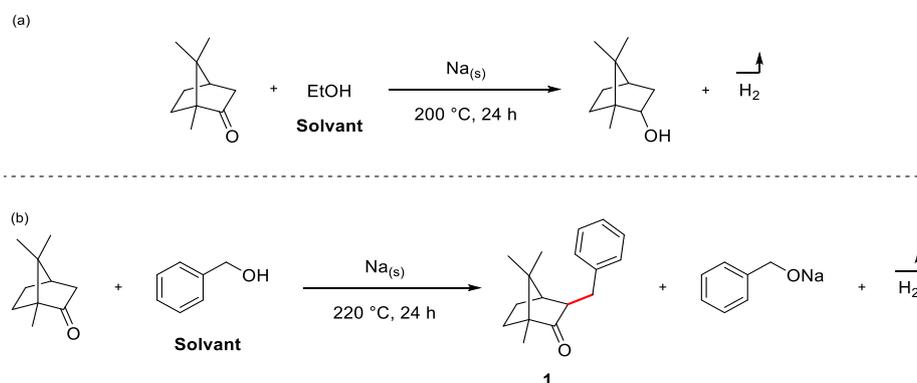


Schéma 6 : Réaction du camphre avec de (a) l'éthanol et de (b) l'alcool benzylique sodé à chaud

Il s'agit du premier exemple d'alkylation directe du camphre avec un alcoolate.

Quelques années plus tard, Guerbet a utilisé un alcool primaire (**2**) et son homologue sodé (**3**) afin d'effectuer l'alkylation de l'aldéhyde formé *in situ* à des températures élevées (> 200 °C) pour obtenir l'alcool  $\beta$ -fonctionnalisé (**4**, Schéma 7, a). En revanche dans ces

[14] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

[15] M. A. Haller, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1891**, *112*, 1490-1494.

[16] M. Guerbet, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1909**, *149*, 129-132.

conditions (températures élevées et pH élevés) des sous-produits de réaction de Cannizzaro<sup>[17]</sup> et de Tishchenko sont formés (**5** et **6**).<sup>[18]</sup> La réaction a ensuite été étendue aux alcools secondaires tel que l'isopropanol pour obtenir le 4-méthyl-2-pentanol (**7**, Schéma 7, b).

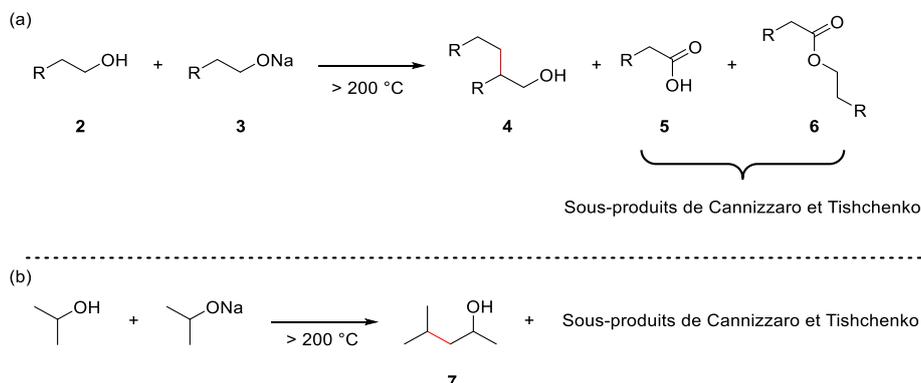


Schéma 7 : (a)  $\beta$ -alkylation d'alcool primaire en présence de son homologue sodé et (b)  $\alpha$ -alkylation de l'isopropanol et de son homologue sodé par couplage croisé

Plus tard, l'utilisation en ATH de catalyseurs métalliques, a permis de réaliser ces réactions dans des conditions plus douces, en abaissant les températures de réaction et les charges de bases, réduisant ainsi les sous-produits. En 2006, Ishii a repris la réaction originale de Guerbet (Schéma 8) en présence d'un catalyseur d'iridium et à des températures plus basses (120 °C) en conditions basiques (KO<sup>t</sup>Bu).<sup>[19]</sup>

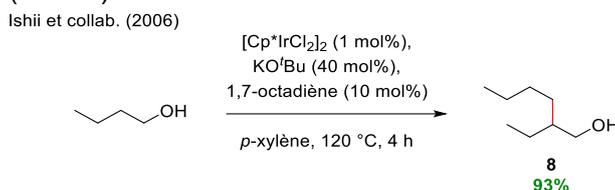


Schéma 8 : Réaction de Guerbet par Ishii et collab. assistée par  $[Cp^*IrCl_2]_2$

Querou et Chabardes en 1969 seront les premiers à rédiger un brevet concernant la C-alkylation de cétones en présence d'alcools primaires et secondaires.<sup>[20]</sup> L'utilisation de ruthénium comme métal leur a permis également de baisser la température du milieu réactionnel (< 200 °C). Watanabe a lui aussi été un des pionniers en ATH. En 1979, l'utilisation d'un catalyseur (homogène) de rhodium et en 1981 avec du ruthénium pour la fonctionnalisation d'aniline avec des aldéhydes puis avec des alcools primaires (formation de liaisons C-N).<sup>[21,22]</sup> Nous verrons dans la suite du manuscrit les différents nucléophiles et métaux utilisés pour la réaction d'alkylation par ATH ainsi que les progrès récents et les applications industrielles potentielles. L'état de l'art tout comme le projet de thèse s'est focalisé sur l'emploi de catalyseurs homogènes pour la formation de liaisons C-C.

[17] S. Cannizzaro, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1853**, 88, 129-130.

[18] Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, 25, 929-935.

[19] T. Matsu-ura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8306-8308.

[20] P. Chabardes, Y. Querou, *FR1582621*, **1969**.

[21] Y. Watanabe, M. Yamamoto, S. C. Shim, T.-a. Mitsudo, Y. Takegami, *Chem. Lett.* **1979**, 8, 1025-1026.

[22] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667-2670.

## II. Alkylation par auto-transfert d'hydrogène

Un grand nombre de revues scientifiques, depuis les années 2000, recensent les progrès effectués pour l'alkylation de différents nucléophiles à l'aide d'alcools (primaires ou secondaires).<sup>[4,6,23,24,25,26]</sup> L'utilisation d'alcools primaires est majoritaire puisqu'ils présentent plus d'avantages en comparaison aux alcools secondaires. En effet, ils sont généralement plus facilement oxydables et la température de réaction peut alors être moins élevée. Ce n'est que depuis 2015 que l'étude portée aux alcools secondaires s'est accélérée.

Dans la suite de ce chapitre, un tour d'horizon des nucléophiles sera présenté en séparant autant que possible les alcools primaires des alcools secondaires ainsi que les différents métaux de transitions utilisés en catalyse (nobles et non-nobles). Généralement chaque catalyseur présenté a été précédemment employé dans des réactions d'hydrogénation ou d'oxydation (C-C, C-X ou C=C, C=X etc..). C'est un des critères essentiels pour accomplir la réaction d'ATH. Plusieurs nucléophiles ont été développés pour alkylation par ATH tels que les cétones, les substrats nitriles, esters/amides, les ylures de phosphines et phosphonoacétates, les sulfones pour la modification de la réaction de Julia, les nitroalcanes, les indoles et pour finir les époxydes seront détaillés dans le manuscrit (Schéma 9).

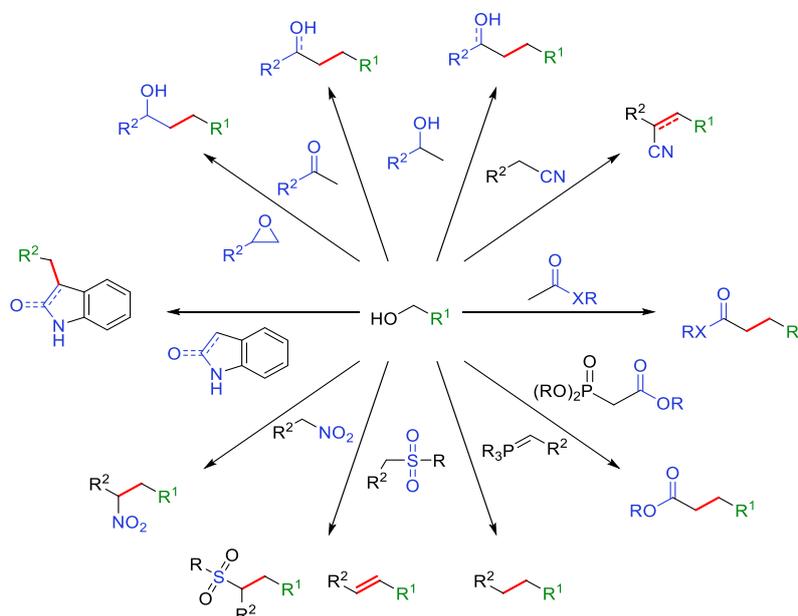


Schéma 9 : Nucléophiles utilisés pour l'alkylation via ATH par des alcools primaires

- [4] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358-2364.  
 [6] A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410-1459.  
 [23] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681-703.  
 [24] T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524-2549.  
 [25] A. Porcheddu, G. Chelucci, *The Chemical Record* **2019**, *19*, 2398-2435.  
 [26] D. Y. Yang, H. Wang, C. R. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3100-3121.

Les applications en chimie fine et industrielles potentielles utilisant l'auto-transfert d'hydrogène ont été exposées au fur et à mesure de la présentation des nucléophiles. Dans la suite de ce chapitre, les exemples présentant un R ont été définis comme étant des fonctions alkyles/aliphatiques et Ar comme étant des fonctions aryles, sauf si la nature exacte du groupement a été précisée.

## II.1. $\alpha$ -Alkylation de cétones

Les cétones sont largement exploitées en méthodologie de synthèse organique puisque des modifications subséquentes peuvent être réalisées (ajout de réactifs de Grignard, amination, aldolisation, réduction en alcool, réaction de Wittig, etc...). Les  $\alpha$ -méthylcétones ont été largement utilisées en ATH comme nucléophile à partir d'alcools primaires et secondaires *via* un mécanisme de condensation aldolique.

Les résultats de la littérature ont été classés en fonction des métaux ainsi que du type d'alcool utilisé pour cette alkylation. Pour commencer, l'étude a porté sur l'emploi d'alcools primaires.

### II.1.1. $\alpha$ -Alkylation de cétones à partir d'alcools primaires

#### II.1.1.1. *Métaux nobles : iridium et ruthénium*

Ishii fut l'un des pionniers dans l'utilisation de l'ATH et plus précisément pour l'alkylation de cétones non activées (Schéma 10). L'octan-2-one a réagi avec 2 équivalents de butanol en présence de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (1 mol%), de triphénylphosphine (4 mol%) et de KOH (10 mol%) à 100 °C sans solvant.<sup>[27]</sup> La réaction a été suffisamment sélective pour donner majoritairement la cétone **9** attendue avec un rendement de 80%. Cette réaction a par la suite été étendue à d'autres cétones arylées et a permis d'isoler 80% de cétone **10** à partir de l'acétophénone notamment. En tout 13 exemples avec différentes cétones et alcools ont été obtenus (47-96%).

Pour simplifier la méthodologie et éviter les problèmes de régiosélectivités, les groupes suivants se sont principalement intéressés à l'alkylation d'une  $\alpha$ -méthylcétone simple, l'acétophénone.

---

[27] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 72-73.

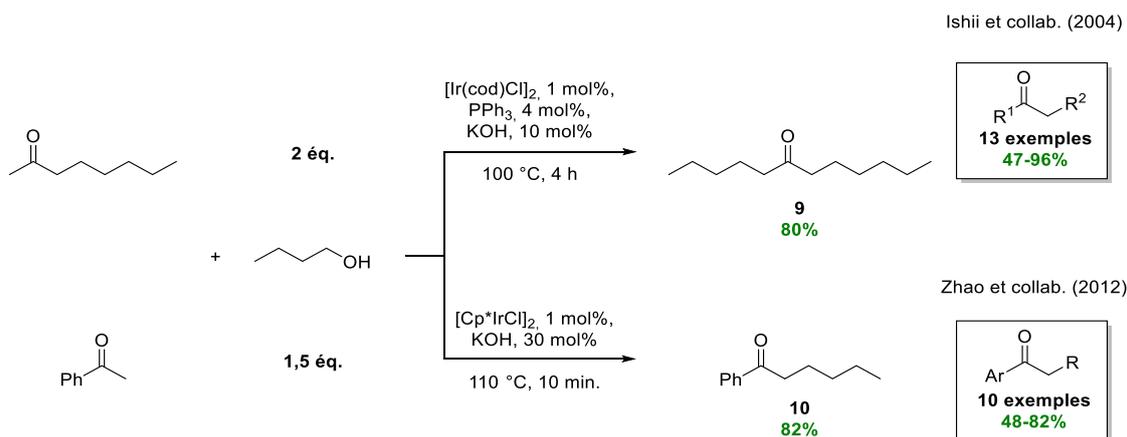


Schéma 10 : Exemples d'α-alkylation de cétones par Ishii et Zhao avec le n-butanol

Zhao et collab. ont utilisé, dans des conditions relativement similaires, le dimère d'iridium  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ , 1 mol% (2 mol% en métal) en présence de potasse (30 mol%) à 110 °C sans solvant (Schéma 10). La quantité d'alcool a été réduite à 1,5 équivalents et a permis en seulement 10 min. d'obtenir la cétone **10** à 82%.<sup>[28,29]</sup>

En 2018, Glorius et collab. ont utilisé ce même dimère d'iridium (1,25 mol%) dans un mélange d'eau et de THF à seulement 40 °C (Schéma 11).<sup>[29]</sup> L'alcool benzylique a été utilisé (1 équ.) et la charge de KOH a été augmentée à 50 mol%. Dans ces conditions, la cétone **11** avec un rendement de 76%. Une exemplification conséquente de cette méthode réactionnelle a ensuite été étendue à 30 cétones (30-80%).

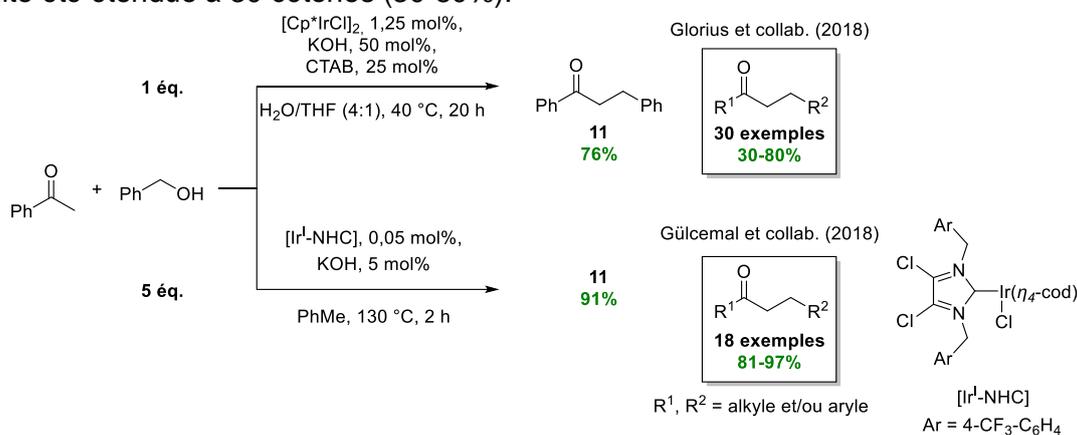


Schéma 11 : Exemples d'α-alkylation d'acétophénone par Glorius et Gülcemal à partir d'alcool benzylique en présence d'iridium

L'étude décrite par Gülcemal et collab. s'est inscrite dans la préparation de catalyseurs d'iridium de types NHC permettant l'hydrogénation de composés carbonyles ainsi que la

[28] J. Li, W. Zhang, F. Wang, M. Jiang, X. Dong, W. Zhao, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2363-2366.

[29] L. Rakers, F. Schäfers, F. Glorius, *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24*, 15529-15532.

déshydrogénation d'alcools primaires et secondaires.<sup>[30,31]</sup> Ayant en main le complexe [Ir-NHC], ils ont réalisé la réaction d'alkylation entre l'acétophénone et 5 équivalents d'alcool benzylique avec seulement 0,05 mol% de métal et assisté par 5 mol% de KOH (Schéma 11).<sup>[32]</sup> Après seulement 2 h de réaction à 130 °C, 91% du produit d'alkylation **11** a été obtenu. Malgré une quantité catalytique très faible, leur étude a permis d'isoler 18 molécules dans d'excellents rendements (81-97%).

Le métal utilisé est très important notamment pour éviter de n'obtenir que des produits de dépôts oxydés (Oppenauer) ou réduit (MPV). Des méthodologies basées sur l'alkylation par ATH assistées par des complexes de ruthénium ont été développées avec différents alcools primaires (Schéma 12).

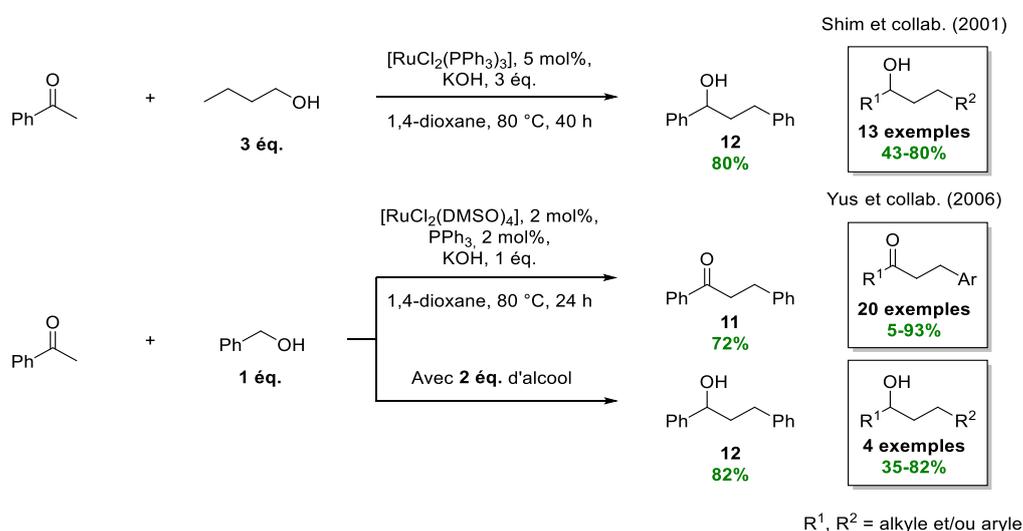


Schéma 12 : Exemples d'α-alkylation de cétones par Shim et Yus avec des alcools primaires catalysée au ruthénium

Il est intéressant de noter que, comme observé par le groupe de Shim et collab., lorsque 3 équivalents d'alcool ont été utilisés, le produit de sur-réduction **12** a été obtenu à hauteur de 80%.<sup>[33]</sup> L'introduction d'un excès d'alcool a d'ailleurs été étudié par le groupe de Yus.

Le groupe de Yus a étudié la formation de liaison C-C à partir d'acétophénone et d'un équivalent d'alcool benzylique assisté par un catalyseur de [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].<sup>[34]</sup> Ils ont déterminé par cette étude que le catalyseur de ruthénium stable à l'air, [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (2 mol%), avec PPh<sub>3</sub> (2 mol%) et KOH (1 éq.) à 80 °C ont été efficaces pour cette alkylation, permettant l'obtention de 72% de la cétone **11** (Schéma 12). Ces conditions réactionnelles ont

[30] D. Gülcemal, A. G. Gökçe, S. Gülcemal, B. Çetinkaya, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26222-26230.

[31] S. Gülcemal, D. Gülcemal, G. F. S. Whitehead, J. Xiao, *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22*, 10513-10522.

[32] S. Genç, S. Günnaz, B. Çetinkaya, S. Gülcemal, D. Gülcemal, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2875-2881.

[33] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020-9022.

[34] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988-9001.

pu être utilisées pour la synthèse de 20 cétones  $\alpha$ -alkylées avec des rendements allant de 5 à 93%. Comme il a été mentionné précédemment, l'introduction de 2 équivalents d'alcool (généralisant ainsi un équivalent de plus d'hydruure métallique) a mené au même composé de sur-réduction **12** à hauteur de 82%.

Enfin, un produit comparable à celui de Haller a été synthétisé à partir de camphre et d'un dérivé d'alcool benzylique (**13**) mais curieusement le groupe n'a obtenu que le produit benzylé non réduit **14** à 96% (Schéma 13). L'influence stérique de la cétone n'a pas permis d'obtenir le produit saturé et cette hypothèse a été démontrée par 7 exemples provenant de cétones encombrées ne fournissant que des produits insaturés (35-96%).

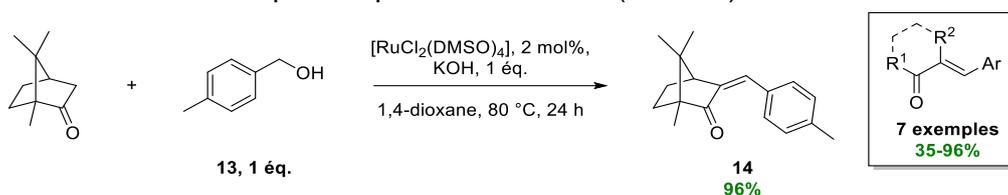


Schéma 13 :  $\alpha$ -Alkylation du camphre assisté par un catalyseur de ruthénium à partir d'un dérivé d'alcool benzylique

### II.1.1.2. Métaux non-nobles : fer, manganèse, cobalt et cuivre

Dans les années 2010, des métaux alternatifs et plus abondants aux métaux de transition classiques en ATH (iridium, ruthénium ou rhodium) ont été recherchés.<sup>[35]</sup> En effet, les prix des métaux sont en constante évolution et la raréfaction de certains ont poussés à modifier la catalyse par ATH à l'aide de métaux moins chers et plus abondants (Tableau 1).

Métal	Prix (€/kg)	Abondance dans la croûte terrestre (mg/kg) <sup>[36]</sup>
Cobalt	26,97	25
Cuivre	7,48	60
Iridium	135 643,55	0,001
Fer	0,10	56 300
Manganèse	926,45	950
Nickel	18,80	84
Rhodium	150 387,42	0,001
Ruthénium	13 711,94	0,001

Tableau 1 : Prix des métaux et leur abondance dans la croûte terrestre

Les données sur les prix des métaux ont été relevées sur le site

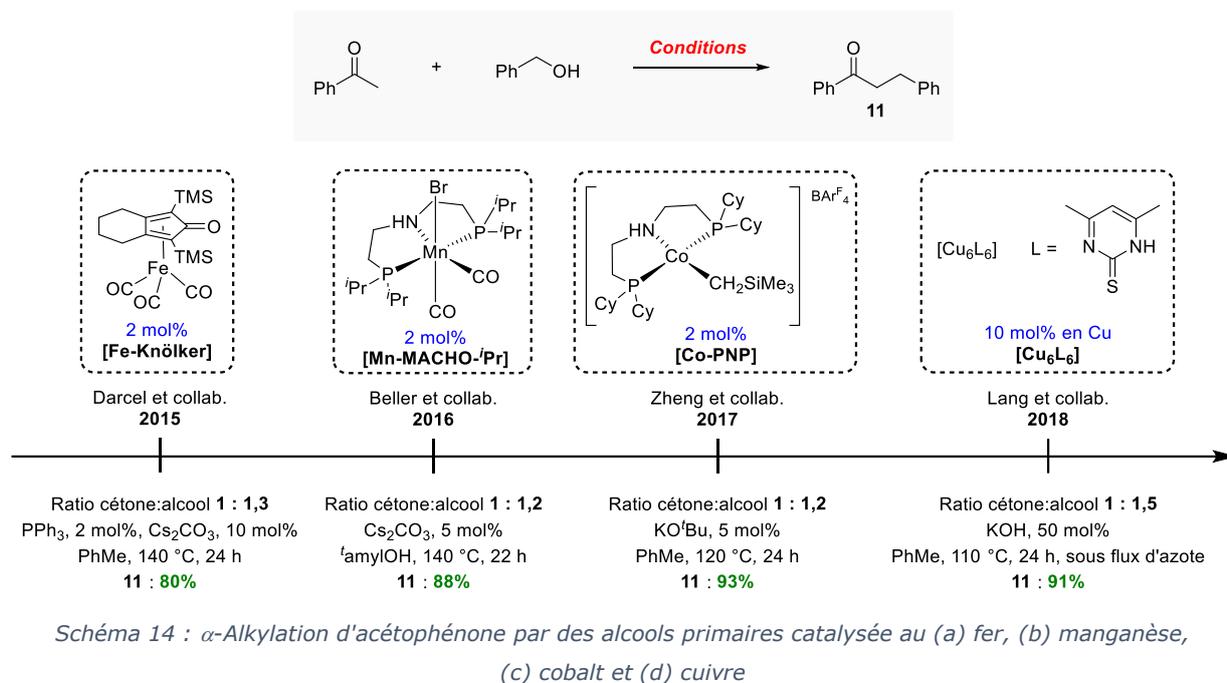
<https://www.dailymetalprice.com/metalpricescurr.php> (consulté le 29/06/2023) et convertis en €/kg

[35] L. Alig, M. Fritz, S. Schneider, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2681-2751.

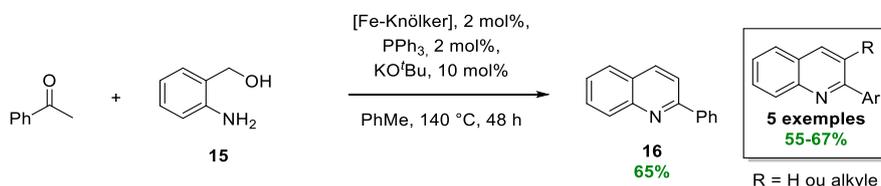
[36] *Abundance of elements in the earth's crust and in the sea*, 97th ed., CRC Handbook of Chemistry and Physics, **2017**.

## Chapitre I : Auto-transfert d'hydrogène : construction de liaison C-C à partir d'alcools

Depuis quelques années, la catalyse au fer est en pleine expansion<sup>[37]</sup> et le groupe de Casey et Guan ont utilisé le complexe de Knölker pour effectuer la réduction chimiosélective de composés carbonyles.<sup>[38]</sup> Ce même catalyseur de type Knölker étant également intéressant pour l'oxydation d'alcool,<sup>[39]</sup> son emploi en réaction d'ATH a donc été développé afin d'effectuer l'alkylation de différentes cétones (Schéma 14).



Sortais et Darcel ont préalablement effectué la synthèse de la cétone **11** avec 80% de rendement.<sup>[40]</sup> Ils ont ensuite poursuivi la synthèse d'acétophénone  $\alpha$ -alkylés par différents alcools benzyliques primaires avec de bons rendements (23 exemples, 0-92%). La naphthalénone n'a en revanche pas permis d'obtenir de produit d'alkylation dans ces conditions (0%). Ils ont par ailleurs appliqué cette même méthodologie à la réaction d'annulation de Friedländer à partir d'acétophénone et d'alcool 2-aminobenzyle **15** pour la synthèse du dérivé quinoléine **16** à 65% (Schéma 15).



*Schéma 15 : Annulation de Friedländer par ATH à partir d'acétophénone pour la synthèse de quinoléine*

[37] D. Wei, C. Netkaew, C. Darcel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 2019, 2471-2487.

[38] C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816-5817.

[39] M. G. Coleman, A. N. Brown, B. A. Bolton, H. Guan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 967-970.

[40] S. Elangovan, J. B. Sortais, M. Beller, C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14483-14486.

En 2016, Beller a synthétisé un catalyseur de manganèse portant un ligand PNP afin d'étudier sa capacité à catalyser la réaction de C-alkylation par auto-transfert d'hydrogène (Schéma 14).<sup>[41]</sup> La réaction de l'acétophénone et de l'alcool benzylique (1,2 éq.), en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium (5 mol%) à 140 °C pendant 22 h a permis d'accéder à 88% de la cétone **11** en présence d'un complexe de manganèse (2 mol%). L'exemplification d'un nombre important de cétones alkylées a permis d'accéder à des rendements bons à excellents (25 exemples, 22-92%).

L'année suivante, Zheng et collab. ont utilisé les propriétés intéressantes d'hydrogénation sélective d'un catalyseur de cobalt portant un ligand PNP<sup>[42]</sup> pour effectuer l'alkylation de cétones avec des alcools primaires (Schéma 14).<sup>[43]</sup> Cette étude a été considérée comme étant le premier exemple d'alkylation de cétones par catalyse au cobalt. L'utilisation de 2 mol% de [Co-PNP] et de 5 mol% de KO<sup>t</sup>Bu a permis la formation de 93% de la cétone **11**. Ils ont également effectué une exemplification de 26 cétones alkylées (21-98%) à des températures légèrement moins élevées (120 *versus* 140 °C).

En 2018, le groupe de Lang a synthétisé et utilisé un catalyseur hexamérique de cuivre portant des ligands 4,6-diméthylpyrimidine-2-thione, actif pour la déshydrogénation catalytique de cétones en alcools (Schéma 14).<sup>[44]</sup> La réaction d'alkylation a été accomplie à 10 mol% en cuivre ([Cu<sub>6</sub>L<sub>6</sub>]) et assisté par 50 mol% de KOH à 110 °C pendant 24 h.<sup>[45]</sup> Un léger flux d'azote a été réalisé afin d'éviter la formation de produit de sur-réduction puisque 1,5 équivalents d'alcool benzylique sont utilisés menant à 91% de cétone **11**.

### II.1.2. $\alpha$ -Alkylation de cétones à partir d'alcools secondaires

L'arrivée de l'alkylation de l'acétophénone par ATH à partir d'alcools secondaires est arrivée assez tard car ces alcools ne possèdent pas la même réactivité que les alcools primaires vis-à-vis de l'oxydation par exemple. Dans ce domaine, le groupe de Gunanathan a su répondre à ce besoin d'utiliser des alcools secondaires pour l'alkylation de cétones (Schéma 16).

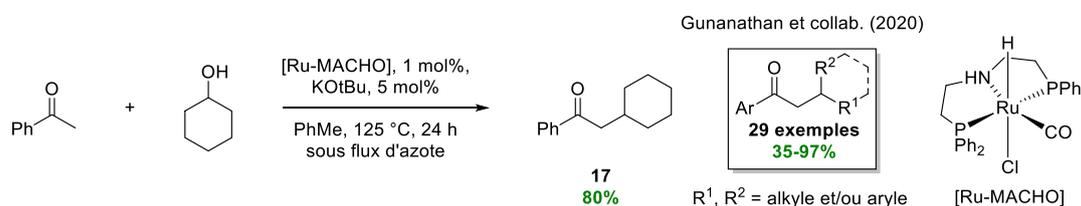


Schéma 16 : Réaction d'alkylation de l'acétophénone par le cyclohexanol en présence de [Ru-MACHO]

[41] M. Peña-López, P. Piehl, S. Elangovan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14967-14971.

[42] G. Zhang, B. L. Scott, S. K. Hanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12102-12106.

[43] G. Zhang, J. Wu, H. Zeng, S. Zhang, Z. Yin, S. Zheng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080-1083.

[44] D.-W. Tan, H.-X. Li, M.-J. Zhang, J.-L. Yao, J.-P. Lang, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1113-1118.

[45] D.-W. Tan, H.-X. Li, D.-L. Zhu, H.-Y. Li, D. J. Young, J.-L. Yao, J.-P. Lang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 608-611.

Le catalyseur choisi par Gunanathan pour l'alkylation de cétones avec des alcools secondaires a été le Ru-MACHO<sup>®</sup>, un complexe développé par Shneider et collab.<sup>[46]</sup> En 2020, l'équipe de Gunanathan a entrepris l'alkylation de l'acétophénone par le cyclohexanol (1,2 éq.) et assistée par Ru-MACHO<sup>®</sup> (1 mol%) et KO<sup>t</sup>Bu (5 mol%) à 125 °C pendant 24 h.<sup>[47]</sup> La clef favorisant la diminution du type de sous-produits et leurs quantités a été la charge de la base qui limitée à 5 mol% a préservé une excellente conversion et un rendement isolé de 80% du composé **17**. A partir de ce résultat le groupe a ensuite étendue la méthode à 29 exemples différents à l'aide d'alcools secondaires cycliques et acycliques avec de bons à excellents rendements (35-97%).

Cependant, malgré cette étude, il est assez rare que la fonctionnalisation d'acétophénones se déroule sans l'observation de sous-produits. En effet, lorsqu'une acétophénone non-fonctionnalisée sur son cycle benzylique est utilisée et que l'alcool n'est pas assez réactif (ce qui peut arriver notamment avec les alcools secondaires), la forme énolate de cette phénone peut réagir sur elle-même. Il peut donc être généré lors de la réaction d'ATH le produit désiré **18** et le composé de non-réduction **18'** ainsi qu'un produit d'autocondensation **19** et insaturé **19'** (Schéma 17).

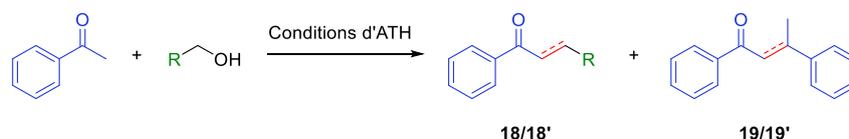


Schéma 17 : Produits et sous-produits possibles de l'alkylation de l'acétophénone avec un alcool primaire

Afin d'éviter de rencontrer ce phénomène d'auto-condensation, le groupe de Donohoe en 2015 s'est essayé à déterminer la plus optimale des acétophénones afin de travailler sur la réaction d'alkylation par ATH.

### II.1.2.1. La pentaméthylacétophénone comme acétophénone particulière

Pour commencer, le groupe a choisi d'étudier l'influence des groupements méthyles sur l'acétophénone, notamment mono-fonctionnalisée en position *ortho* **20** sans solvant et avec un excès de 10 équivalents d'alcool benzylique (Schéma 18).<sup>[48]</sup> Un système catalytique [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (1 mol%) en présence du ligand DPPBz (2 mol%) et de KOH (2 éq.) sous atmosphère inerte (Ar) ont permis la formation de l'acétophénone **21** avec un rendement de 70%.

[46] M. Käß, A. Friedrich, M. Drees, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 905-907.

[47] S. Thiyagarajan, R. Vijaya Sankar, C. Gunanathan, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7879-7884.

[48] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15664-15667.

## Chapitre I : Auto-transfert d'hydrogène : construction de liaison C-C à partir d'alcools

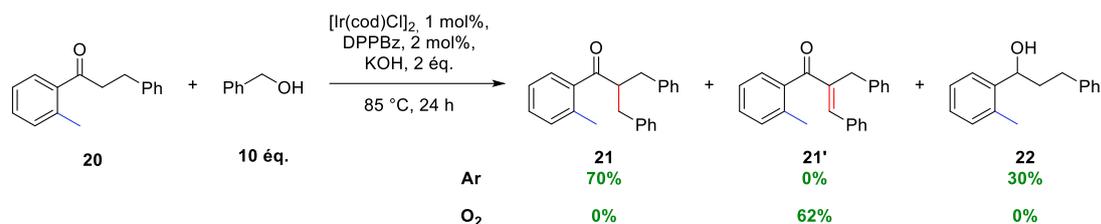


Schéma 18 : Etude préliminaire d'alkylation par ATH d'une acétophénone ortho-méthylée

Le défi était double : éviter la formation du produit de sur-réduction **22** et des produits d'autocondensation. En effet, l'intérêt d'avoir ajouté 10 équivalents d'alcool benzyle a été de comprendre et de contrer cette sur-réduction. En revanche, cet encombrement n'a pas été suffisant étant donné la réduction de la phénone de départ avec 30% de rendement en alcool **22**. Cette substitution d'un méthyle en *ortho* a tout de même permis d'éviter les produits d'autocondensation. C'est donc finalement 70% d'alkylation de la cétone *ortho*-fonctionnée **21** qui a été obtenue. Il est à noter que l'ajout d'une atmosphère de dioxygène a favorisé l'isolation de 62% de composé alkylé non réduit **21'**.

Par la suite, l'acétophénone a été fonctionnalisée par plusieurs méthyles (mésityle, pentaméthylbenzène, triméthoxybenzène) afin de vérifier leurs réactivités face à un excès de 10 équivalents d'alcool linéaire primaire, le *n*-butanol (Schéma 19). Il a été observé que l'augmentation de la substitution sur l'aromatique permettait d'améliorer le rendement. En effet, l'acétophénone **11** n'a produit après réaction que des traces de cétone **26**. Le fait d'encombrer toutes les positions benzyliques a permis d'augmenter drastiquement le rendement à 98% (**30**) et par conséquent de supprimer totalement le produit réduit issu de l'addition 1,2 (malgré un excès de 10 équ. de butanol).

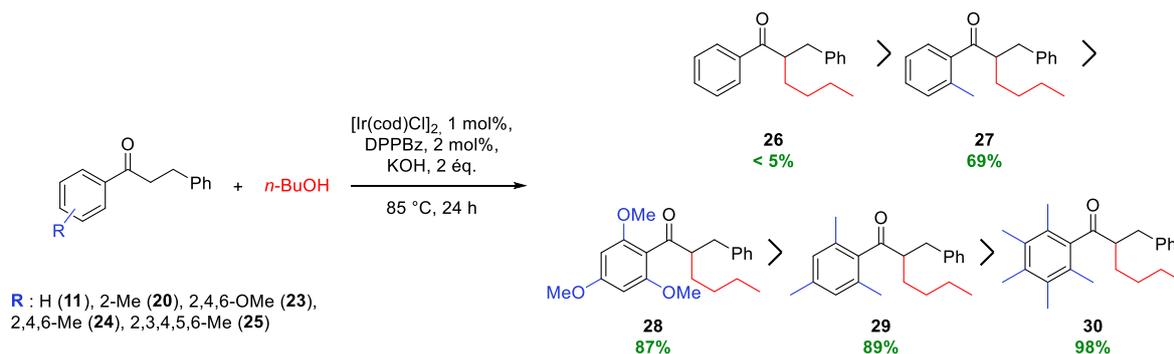


Schéma 19 : Etude de réactivité de l'acétophénone et de phénones ortho-fonctionnalisées avec du *n*-butanol

Face à cette réussite le groupe de Donohoe a donc par la suite exemplifié la réaction à partir des cétones mésitylène **24** et pentaméthylbenzène **25** (Ph\*) donnant les meilleurs résultats avec le butanol. Au total ils ont obtenu 14 produits d'alkylation avec d'excellents rendements allant de 72 à 98%.

Les propriétés et avantages de la pentaméthylacétophénone sont multiples.<sup>[49,50]</sup> Lorsque le phényle est substitué sur les deux positions *ortho*, ce motif subit alors un effet de torsion. Le Ph\* plus généralement possède une torsion de 90° par rapport au carbonyle, ce qui lui confère des propriétés et réactivités particulières (Schéma 20).

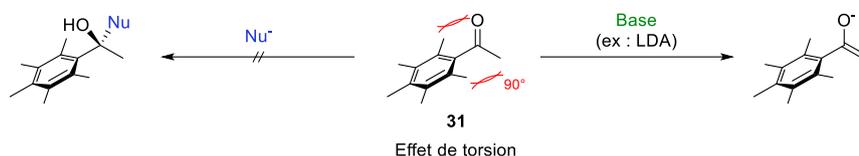


Schéma 20 : Comparaison de la réactivité du motif pentaméthylacétophénone face à un nucléophile et une base forte

En effet, l'encombrement stérique, induit par des groupements en *ortho*, blinde le carbonyle de tout type d'attaque nucléophile et donc empêche également après ATH, la réduction de la cétone. De ce fait, la seule possibilité pour la cétone Ph\* est de réagir en présence d'une base (ici exemple de LDA). De plus cette torsion, libère en partie le méthyle de la cétone ce qui permet d'éviter des réactions de retro-aldolisation.<sup>[51]</sup> La forme énolate est donc stable étant donné l'accessibilité de la base pour arracher le proton acide. Mais puisque les caractéristiques stériques du Ph\* ne permettent pas d'attaque de nucléophiles, aucune réaction d'autocondensation n'est possible supprimant donc un sous-produit. Grâce à la structure atypique de la cétone Ph\*, les produits C-C formés sont obtenus sous forme de solide (intéressant notamment pour des purifications par recristallisation). De plus la cétone Ph\* **31** est facilement synthétisée par réaction de Friedel-Crafts entre le pentaméthylbenzène et le chlorure d'acétyle.

Pour finir, l'un des atouts majeurs de la structure Ph\*C(O)Me est la possibilité après alkylation *via* ATH d'effectuer le clivage du motif pentaméthylbenzène (Ph\*). Ce clivage de la cétone Ph\* et de ses analogues a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature, notamment par réaction de rétro-Friedel-Crafts. L'un des premiers exemple a été donné par Louise qui a traité du benzoylmésitylène avec de l'acide phosphorique à chaud produisant respectivement du mésitylène et de l'acide benzoïque.<sup>[52]</sup> La substitution en *ortho* d'un groupe alkyle sur au moins une position a été profitable à ce clivage où l'absence de substitution (benzoyl) n'a pas entraîné de réaction de clivage.<sup>[53,54]</sup>

[49] R. J. Armstrong, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153151.

[50] C. B. Cheong, J. R. Frost, T. J. Donohoe, *Synlett* **2020**, *31*, 1828-1832.

[51] C. H. Heathcock, in *Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **1984**, pp. 111-212.

[52] E. Louise, *Ann. Chim. Phys.* **1885**, *6*, 207.

[53] W. M. Schubert, H. K. Latourette, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1829-1834.

[54] A. M. El-Khawaga, R. M. Roberts, K. M. Sweeney, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2055-2058.

La cétone Ph\* **31** étant twistée hors du plan (perpendiculaire au carbonyle) cela permet d'accéder plus facilement à la position *ipso* et donc de réagir avec des électrophiles. Une séquence de rétro-acylation de Friedel-Crafts est alors possible *via* un ion acylium qui peut être piégé par différents nucléophiles et donner lieu à des acides, esters, thioesters, amides, des alcools, etc... (Schéma 21).

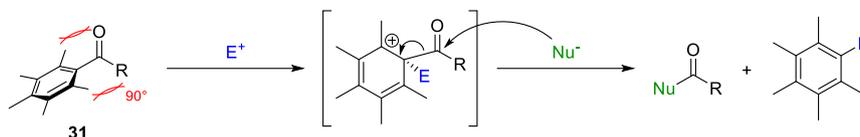


Schéma 21 : Clivage du motif Ph\* par désacylation avec attaque d'un nucléophile sur le carbonyle

### II.1.2.2. Métal noble : iridium

Le grand enjeu pour la sélection d'un substrat compatible pour la réaction d'alkylation a donc été validé et Donohoe a poursuivi son étude avec la cétone Ph\* à partir d'alcools secondaires (Schéma 22).

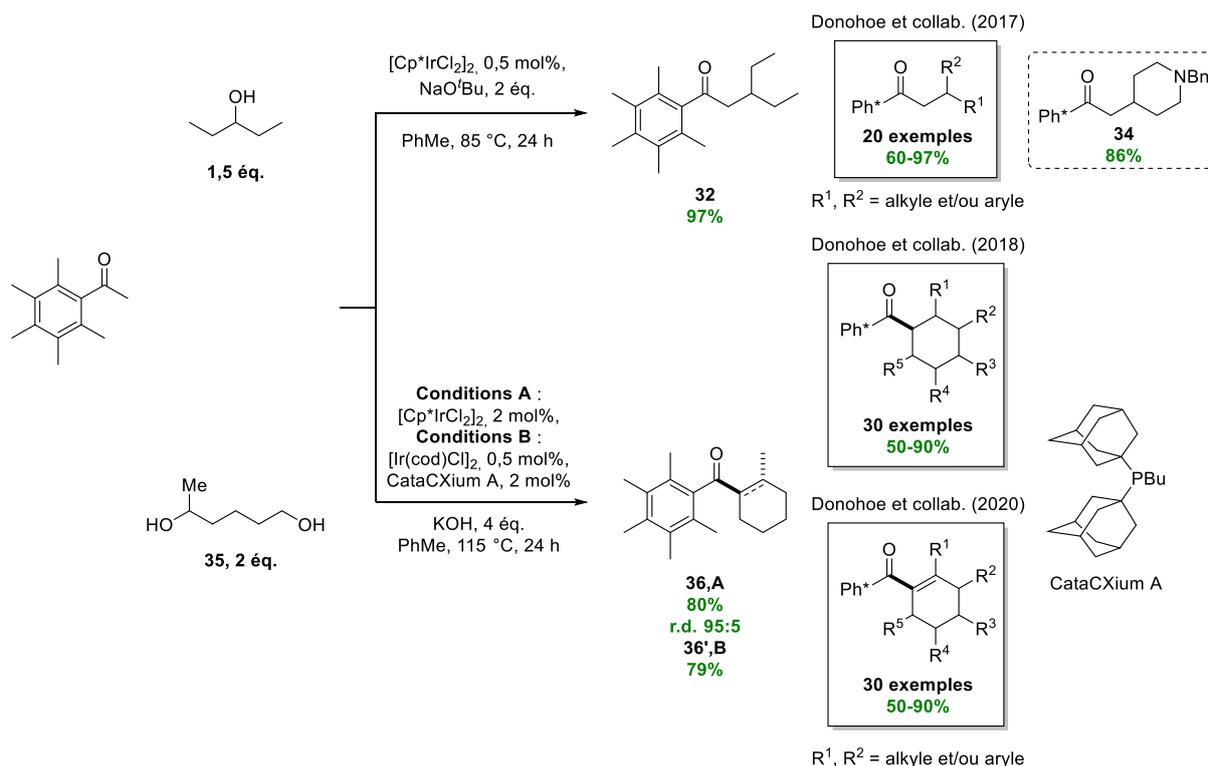


Schéma 22 :  $\alpha$ -Alkylation de la pentaméthylacétophénone à l'aide d'alcools secondaires catalysée à l'iridium

Pour commencer, le groupe a entrepris une version racémique de cette méthodologie avec 1,5 équivalents de pentan-3-ol assisté par 0,5 mol% de dimère d'iridium et 2 équivalents de *tert*-butylate de sodium à 85 °C pendant 24 h.<sup>[55]</sup> La cétone **32** a été isolée à 97% dans des conditions relativement douces. Le fait d'utiliser un excès d'alcool n'a plus été un frein dans cette réaction puisque la sur-réduction n'a pas été observée. En revanche, cet excès a été nécessaire puisque lorsque 1,1 équivalents d'alcool a été utilisé, un mélange de cétone Ph\*/énone/cétone **32** (8:13:73) a été observé par RMN. Grâce à ce résultat préliminaire, l'équipe a étendu sa méthodologie à 20 alcools secondaires acycliques et cycliques (60-97%). Dans ces exemples, la 4-hydroxypiperidine *N*-benzylée **33** a été utilisée comme alcool secondaire et la cétone **34** a été isolée à 86%. Nous verrons dans la suite du manuscrit l'intérêt porté aux alcools hétérocycliques saturés.

En 2018, Donohoe a poursuivi son étude sur des diols pour l'obtention de cyclohexanes substitués *via* cyclisation par auto-transfert d'hydrogène (Schéma 22, conditions A et B).<sup>[56]</sup> La réaction a été effectuée avec 2 équivalents de diol **35** portant un alcool primaire et un secondaire. Deux réactions successives d'ATH ont été réalisées durant cette séquence, assistées par [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (2 mol%) et KOH (4 éq.) à 115 °C pendant 24 h (conditions A). La cétone **36** a été isolée à 80% avec une diastéréosélectivité de 95:5. En 2020, le groupe a par la suite porté son intérêt sur l'obtention de l'intermédiaire énone **36'**.<sup>[57]</sup> Pour ce faire le catalyseur de [Ir(cod)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0,5 mol%) a été mis en présence d'un ligand phosphine encombré de CataCXium (2 mol%) dans les mêmes conditions basiques et de températures que les conditions A (Schéma 22, conditions B). La différence de catalyseur avec ajout du ligand phosphine a permis d'isoler 79% de l'énone **36'**. Il est à noter que l'utilisation d'une source extérieure d'accepteur d'hydrogène (norbornène) a mené à une plus grande sélectivité vers l'énone également.

Ils ont également valorisé cette méthodologie pour la synthèse de molécules d'intérêts (Schéma 23).

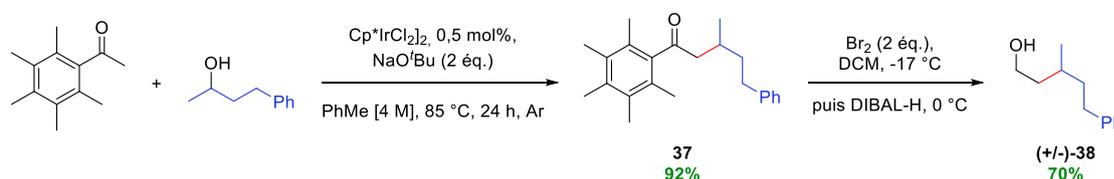


Schéma 23 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* pour la synthèse du ( $\pm$ )-3-méthyl-5-phénylpentanol après clivage du motif Ph\*

[55] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

[56] W. M. Akhtar, R. J. Armstrong, J. R. Frost, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11916-11920.

[57] L. B. Smith, R. J. Armstrong, D. Matheau-Raven, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2514-2523.

Dans l'industrie du parfum, le ( $\pm$ )-3-méthyl-5-phénylpentanol (**38**), qui a une odeur herbacée, peut être synthétisé grâce à la méthodologie d'ATH. Pour ce faire, la structure particulière du Ph\* a été utilisée pour effectuer l'alkylation de la cétone correspondante **37** à l'aide du 4-phenylbutan-2-ol puis après clivage du motif Ph\* a synthétisé l'alcool **38**.<sup>[54]</sup>

Malgré un certain nombre de revues sur la réaction d'alkylation, la majorité des travaux concerne le développement de cette réaction en version racémique.<sup>[58]</sup> En 2019 puis en 2020, Donohoe a décrit une réaction énantiosélective en présence de [Ir(cod)acac] (4 mol%) et d'un ligand chiral, le (*R*)-DTBM-SEGPPOS (5 mol%), pour le contrôle asymétrique après l'étape de réduction (Schéma 24).<sup>[59,60]</sup>

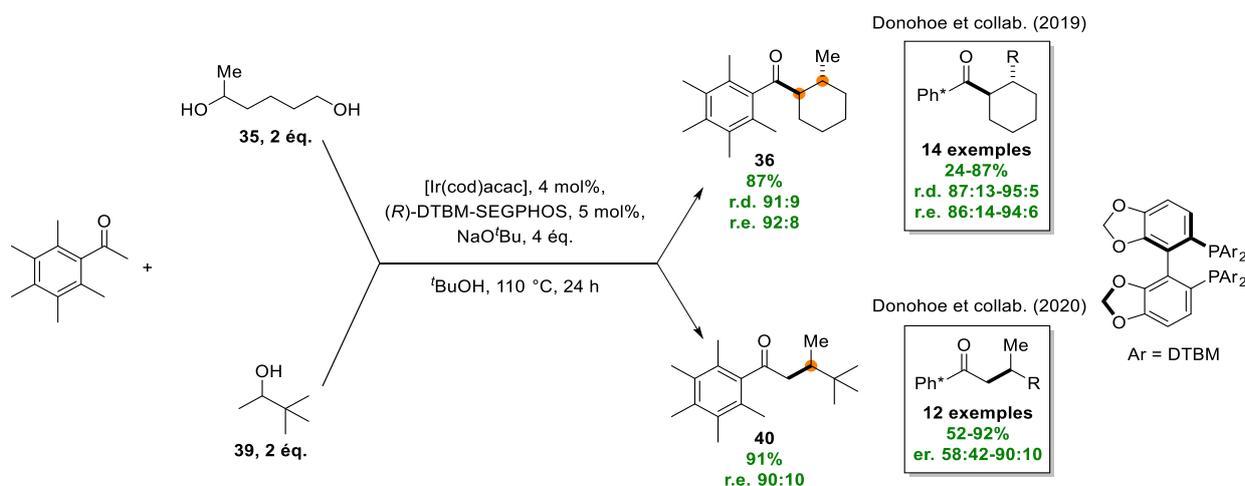


Schéma 24 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* à partir d'alcools secondaires en version asymétrique

Le diol racémique **35** a été introduit à 2 équivalents avec la cétone Ph\* assisté par 4 équivalents de NaOtBu à 110 °C pendant 24 h. Comme pour les conditions A (Schéma 22), la cyclisation par ATH a permis d'isoler 87% de **36** avec une excellente diastéréo- 91:9 et énantio-sélectivité de 92:8. Cette même méthodologie a ensuite été appliquée à l'alcool racémique **39**. La cétone **40** portant le groupement *tert*-butylique présent en  $\alpha$  de l'alcool a permis de maintenir une excellente énantiosélectivité de 90:10 avec un rendement de 91%. Avec ce nouveau type de réaction, le groupe a été en mesure de synthétiser 12 cétones (52-92% ; er. 58:42-90:10).

[55] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

[58] B. G. Reed-Berendt, K. Polidano, L. C. Morrill, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1595-1607.

[59] R. J. Armstrong, W. M. Akhtar, T. A. Young, F. Duarte, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 12558-12562.

[60] D. M. J. Cheang, R. J. Armstrong, W. M. Akhtar, T. J. Donohoe, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3543-3546.

### II.1.2.3. Métaux non-nobles : cobalt, fer et manganèse

Le développement de la méthodologie autour de la cétone Ph\* conjointement avec les progrès des complexes de métaux non-nobles a été réalisée. De ce fait, en 2018, l'équipe de Sundararaju s'est intéressée à l'oxydation d'alcools secondaires à l'aide d'un catalyseur de cobalt ( $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{N},\text{O})\text{I}]$ ) portant un ligand de 8-hydroxyquinoline ainsi qu'à l'alkylation de la cétone Ph\* par ATH.<sup>[61,62]</sup> Le phényléthanol a été introduit à 2 équivalents avec 2 mol% de complexe de cobalt et assisté par 2 équivalents de KO<sup>t</sup>Bu à 150 °C pendant 24 h (Schéma 25). De ce fait, ils ont isolé 95% de la cétone **41**, et ont étendu leur étude à 23 autres alcools secondaires avec des rendements allant de 33 à 95%. Il est à noter que les résultats avec des acétophénones non ou peu fonctionnalisées ont été observés avec des rendements faibles (< 15%).

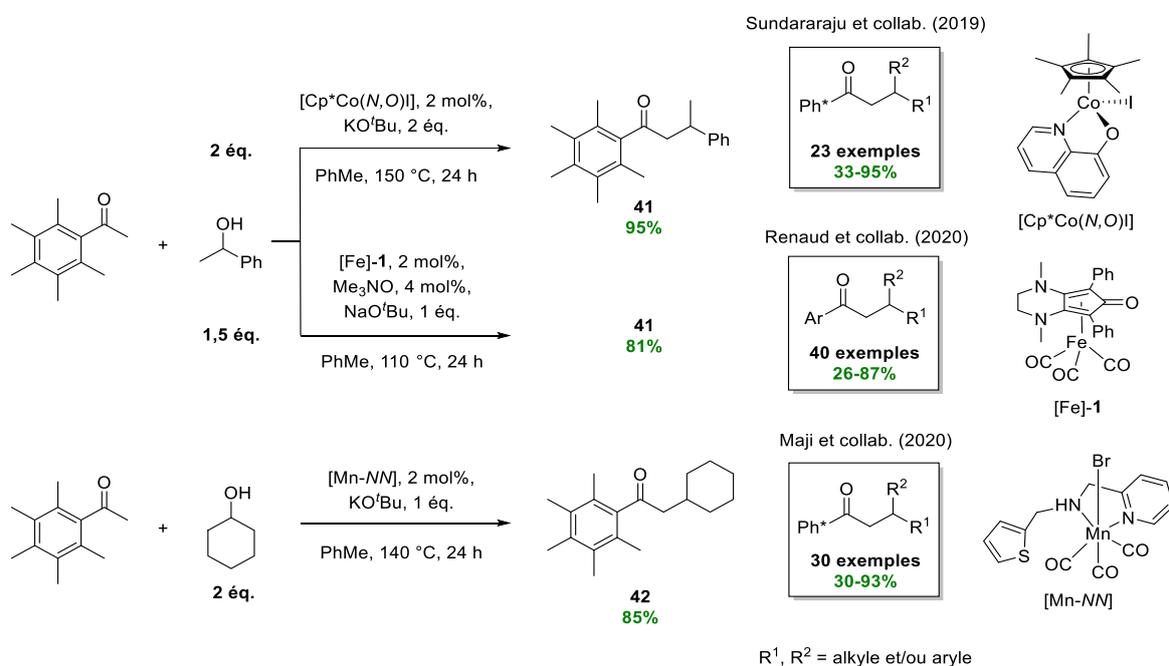


Schéma 25 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* par des alcools secondaires assistée par des métaux non nobles

En 2020, le groupe de Renaud a réalisé l'alkylation de la cétone Ph\* avec le phényléthanol assisté par un catalyseur de fer modifié de Knölker, [Fe]-1.<sup>[63]</sup> Les études préliminaires ont été développées à l'aide de [Fe]-1 (2 mol%) en présence d'oxyde de triméthylamine (4 mol%) (activation du pré-catalyseur [Fe]-1) et du NaO<sup>t</sup>Bu (1 éq.) à 110 °C pendant 24 h. La cétone désirée **41** a été isolée avec 81% de rendement (Schéma 25). L'exemplification a été réalisée sur différents alcools secondaires comprenant des hétérocycles insaturés (dérivés de safrole,

[61] M. K. Gangwar, P. Dahiya, B. Emayavaramban, B. Sundararaju, *Chemistry - An Asian Journal* **2018**, *13*, 2445-2448.

[62] P. Chakraborty, M. K. Gangwar, B. Emayavaramban, E. Manoury, R. Poli, B. Sundararaju, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3463-3467.

[63] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2064-2069.

thiophène, pyridine, furane, etc..) montrant la stabilité relative de ces fonctions face à l'alkylation par ATH. C'est au total un nombre important de 40 cétones qui ont été synthétisées (26-87%) montrant la robustesse de la méthodologie. Dans cette bibliothèque, l'alkylation a été accomplie également à partir de cholestérol avec un excellent ratio diastéréoisomérique de 95:5 déterminé par RMN et un rendement correct de 38% en cétone **44** (Schéma 26).

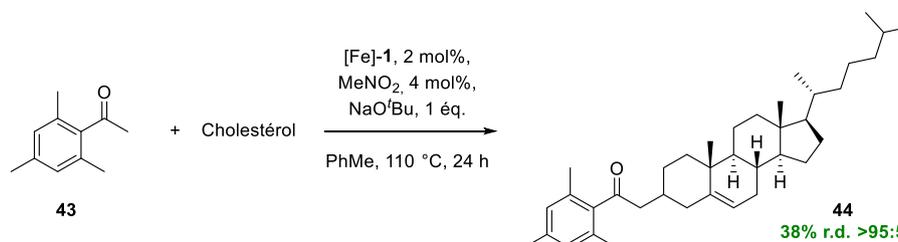


Schéma 26 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* par du cholestérol assisté par un catalyseur de Fer modifié de type Knölker

La même année, Maji et collab. ont modifié un complexe de manganèse à l'aide d'un ligand de type *N,N* sans phosphine (Schéma 25).<sup>[64]</sup> Ils ont conçu un ligand portant sur un bras une fonction thiophène, qui sur le manganèse se voit être hémilabile, remplaçant alors un monoxyde de carbone (activation du catalyseur). La réaction d'alkylation s'est faite en présence d'un excès de cyclohexanol (2 éq.) assisté par le complexe Mn-*NN* (2 mol%) et de KO'Bu (1 éq.) à 140 °C. La cétone **42** a été obtenue avec 85% de rendement au bout de 24 h. Ce même groupe a ensuite accompli une exemplification de leur méthode à 30 alcools secondaires cycliques et acycliques (30-93%).

Comme le groupe de Donohoe, les équipes de Renaud et Maji ont développé la réaction d'alkylation de la cétone encombrée Ph\* à partir de diols (Schéma 27).

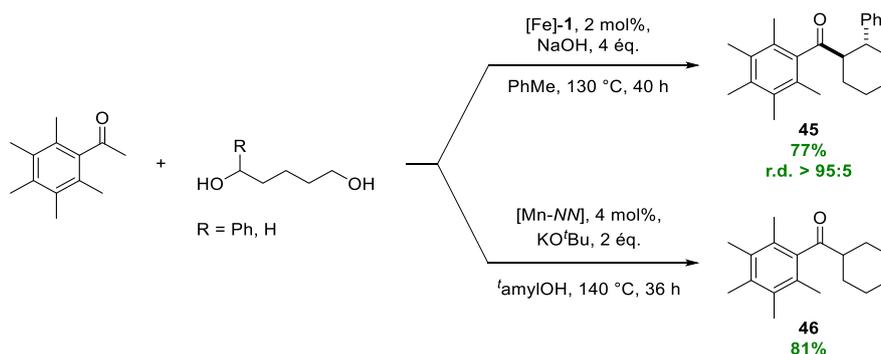


Schéma 27 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* par des diols, assistée par des complexes de fer et de manganèse

En 2020, Renaud a donc proposé une cyclisation à partir du 1-phénylpentane-1,5-diol portant un alcool primaire et secondaire avec le catalyseur de fer [Fe]-1 (2 mol%) et NaOH (4 éq.) à 130 °C pendant 40 h.<sup>[65]</sup> La cétone **45** a été isolée avec un rendement de 77% et avec une

[64] S. Waiba, S. K. Jana, A. Jati, A. Jana, B. Maji, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 8376-8379.

[65] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12909-12912.

excellente diastéréosélectivité de 95:5. La méthodologie au fer a été par conséquent une alternative intéressante à la catalyse à l'iridium. Le groupe de Maji a aussi effectué cette cyclisation à partir de 1,5-pentanediol avec le catalyseur de Mn-*NN* afin d'accéder à la cétone **47** avec un rendement de 81%.<sup>[66]</sup>

La réaction d'alkylation avait initialement été décrite sans complexe métallique à des températures élevées (> 200 °C) à partir d'alcools primaires ou secondaires (solvant).<sup>[16]</sup> En effet, l'utilisation de catalyseur métallique n'est pas toujours nécessaire pour l'oxydation sélective d'alcool.

En 2020, le groupe de Morrill a décrit cette réaction de C-alkylation sans complexe métallique (Schéma 28).<sup>[67]</sup> La cétone Ph\* a été conservée pour cette étude toujours dans l'optique de réduire les sous-produits de réaction d'ATH avec 6 équivalents de pentan-3-ol et assisté par KO<sup>t</sup>Bu (3 éq.) à 150 °C. La cétone correspondante **32** a été isolé avec 84% de rendement. Pour comparer, le groupe de Donohoe en 2017 a synthétisé la cétone **32** avec 97% de rendement en présence de dimère d'iridium. La température est restée élevée en comparaison avec les méthodes traditionnelles (150 °C contre 85-120 °C). De plus, l'utilisation de 6 équivalents d'alcool est apparue comme étant un facteur limitant. Effectivement, pour des synthèses où l'alcool est limitant et difficilement accessible cette méthode pourrait ne pas être adaptée. Toutefois, c'est une méthode élégante afin de contrer la raréfaction des métaux et spécialement ceux utilisés en ATH.

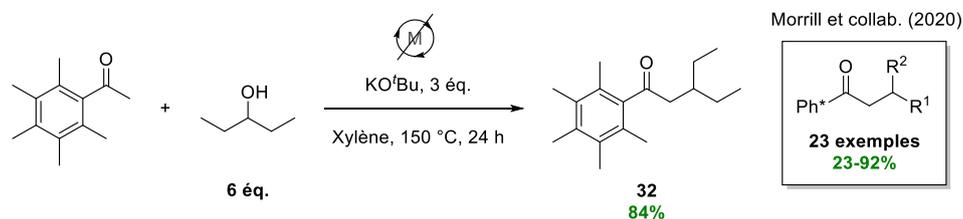


Schéma 28 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* sans métal

## II.2. Couplage croisé d'alcools

Malgré une découverte assez lointaine de la réaction de Guerbet, celle-ci est toujours autant d'actualité. La réaction de Guerbet catalysée par des complexes métalliques permet d'obtenir les produits désirés dans des conditions plus douces (température réduite, moins d'excès de réactifs, etc..) qu'avec celles décrites historiquement. En effet, traditionnellement l'alkylation est effectuée sur une cétone (par oxydation d'un alcool par exemple), puis par déprotonation du carbone  $\alpha$  en condition basique et en atmosphère contrôlée (LDA ou LiHMDS, sensibles à l'air) et à froid prend donc la forme énolate. Cette espèce est extrêmement réactive face à des

[66] A. Jana, K. Das, A. Kundu, P. R. Thorve, D. Adhikari, B. Maji, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 2615-2626.

[67] M. B. Dambatta, J. Santos, R. R. A. Bolt, L. C. Morrill, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131571.

halogénures d'alkyles pour permettre l' $\alpha$ -alkylation et donc la formation de liaison C-C (Schéma 29).<sup>[68]</sup> L'objectif de plusieurs groupe a donc été de transposer cette séquence à la méthodologie d'ATH à partir de deux alcools afin de remplacer ces réactifs.

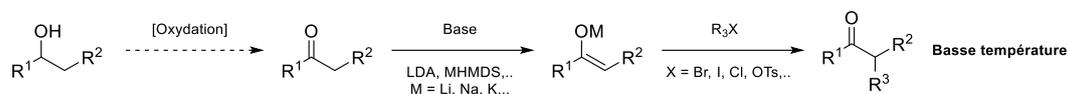


Schéma 29 : Alkylation de cétone par voie traditionnelle à basse température

Le cycle catalytique en auto-transfert est alors modifié comme suit : (i) oxydation de l'alcool secondaire assisté par un complexe métallique. (ii) Oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde. (iii) Après oxydation de l'alcool secondaire celui-ci joue alors le rôle de nucléophile. L'alcool primaire quant à lui joue le rôle d'électrophile lorsque la forme aldéhyde est obtenue. (iv) Après condensation aldolique, l'énone peut être réduite en totalité permettant l'accès à des alcools  $\alpha$ -fonctionnalisés ou à des cétones  $\alpha$ -fonctionnalisées. Il est à noter que le schéma a été simplifié en choisissant de mettre en présence un alcool primaire et un alcool secondaire (Schéma 30). Pour commencer, un état de l'art portant sur la réaction d'ATH à partir d'alcools secondaires et d'alcools primaires a été décrit puis en mettant en présence de deux alcools secondaires et tout cela en fonction du type de métal utilisé.

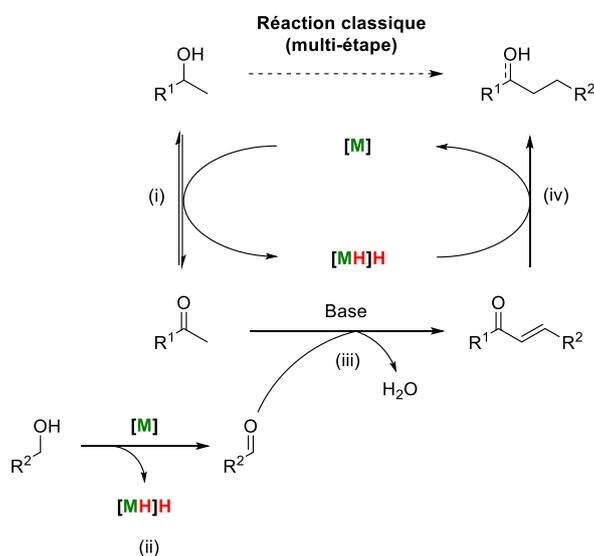


Schéma 30 : Schéma général de couplage croisé par ATH à partir de deux alcools

[68] D. Caine, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier, 1991, pp. 1-63.

## II.2.1. $\alpha$ -Alkylation d'alcools à partir d'alcools primaires

### II.2.1.1. Métaux nobles : ruthénium, iridium et rhénium

Un des premiers exemples d'alkylation d'alcools secondaires avec des alcools primaires a été décrit par l'équipe de Shim en 2003 (Schéma 31).<sup>[69]</sup>

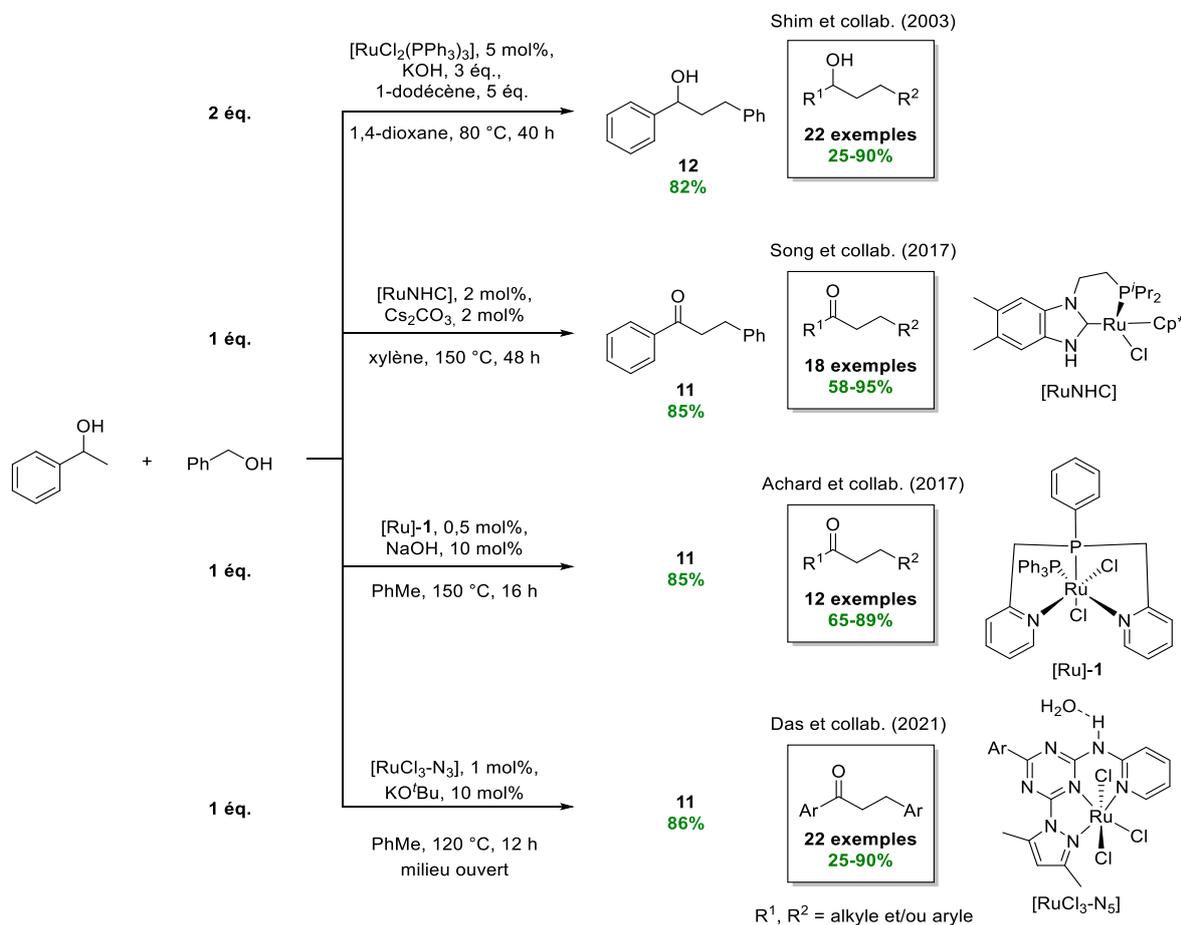


Schéma 31 :  $\alpha$ -Alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires assistée par des catalyseurs de ruthénium

La réaction du phényléthanol (2 équ.) à partir d'alcool benzylique (2 équ.) et catalysé par  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (5 mol%), en présence de KOH (3 équ.) et de dodécène (5 équ.) ont été introduit à 80 °C, conduisant à l'alcool **12** qui a été isolé avec 82% de rendement. Par la suite ils ont démontré que la méthodologie était assez robuste pour produire 22 alcools au total avec de bons à excellents rendements (25-90%). Il a été assez étonnant que le groupe ait choisi d'ajouter 5 équivalents de dodécène puisque ce substrat est majoritairement utilisé en ATH afin d'accepter des hydrogènes (provenant du complexe) pour empêcher une sur-réduction du produit cétone. En effet, deux produits d'alkylation sont possibles : un alcool  $\alpha$ -alkylé ou une cétone  $\alpha$ -alkylée. Une des méthodes qui est fréquemment retrouvée est l'utilisation d'un flux d'argon ou une réaction en milieu ouvert avec un équivalent d'alcool afin d'éviter une sur-

[69] C. S. Cho, B. T. Kim, H.-S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608-3610.

réduction pour mener à la cétone  $\alpha$ -alkylée, puisqu'au total deux molécules de dihydrogène sont générées lors de la réaction de couplage croisé entre alcools.

En 2017, le groupe de Song a développé un catalyseur de ruthénium de type NHC actif pour la déshydrogénation d'alcools secondaires puis a été utilisé pour effectuer la réaction de couplage par ATH (Schéma 31).<sup>[70]</sup> L'étude préliminaire a débuté sur le phényléthanol et l'alcool benzylique assistée par 2 mol% de Ru-NHC et 2 mol% de carbonate de césium à 150 °C dans le xylène pendant 48 h permettant l'accès à la cétone **11** avec 85% de rendement. Puis les paramètres ont été étendus à 18 cétones  $\alpha$ -alkylées avec des rendements bons à excellents (58-95%).

La même année, l'équipe de Achard a développé un catalyseur de ruthénium PNP (Ru-1) ayant montré une bonne activité pour la déshydrogénation d'alcools et la formation sélective d'esters.<sup>[71,72]</sup> La réaction de couplage a ensuite été réalisée à l'aide de ce catalyseur à 0,5 mol% assisté par 10 mol% de NaOH à 150 °C (Schéma 31).<sup>[73]</sup> Au bout de 16 h, 85% de la cétone **11** a été isolée. De nouveau une exemplification sur une famille de 12 alcools a été réalisée avec de bons rendements en cétones allant de 65 à 89%. Cette méthodologie robuste a permis également de bifonctionnaliser l'isopropanol à partir de différents alcools benzyliques en une étape, sans purification de l'intermédiaire mono-fonctionnalisé (Schéma 32).

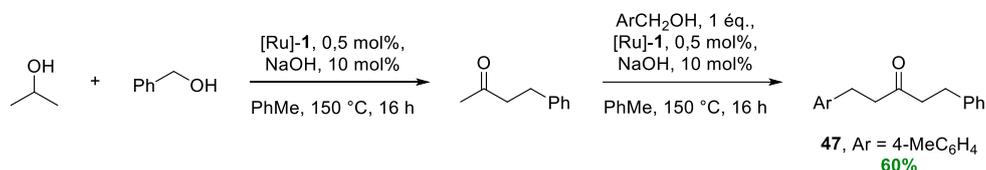


Schéma 32 : Bi- $\alpha$ -alkylation de l'isopropanol à partir d'alcools benzyliques assistée par un complexe de ruthénium

Pour ces deux groupes l'utilisation d'un accepteur d'hydrogène ou d'un environnement ouvert n'a pas été nécessaire afin de s'arrêter à la cétone.

C'est notamment l'alternative d'un milieu ouvert que Das a choisi en 2021 afin d'accéder à la cétone **11** correspondante (Schéma 31).<sup>[74]</sup> La réaction de couplage a été réalisée avec un équivalent d'alcool benzylique en présence d'un catalyseur de ruthénium ( $\text{RuCl}_3\text{-N}_3$ ) à 1 mol% et assisté par KO<sup>t</sup>Bu (10 mol%) à 120 °C le tout en milieu ouvert. La cétone **11** a été isolée après 12 h de réaction avec un rendement de 86%. Leurs travaux ont permis d'étendre les

[70] W. Chang, X. Gong, S. Wang, L. P. Xiao, G. Song, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3466-3471.

[71] A. R. Sahoo, F. Jiang, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, T. Roisnel, V. Dorcet, M. Achard, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3492-3498.

[72] F. Jiang, M. Achard, T. Roisnel, V. Dorcet, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 4312-4317.

[73] A. R. Sahoo, G. Lalitha, V. Murugesu, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, M. Achard, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10727-10731.

[74] D. Bhattacharyya, B. K. Sarmah, S. Nandi, H. K. Srivastava, A. Das, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 869-875.

connaissances portant sur la réaction de couplage croisée à 22 cétones dans de bons à excellents rendements (54-93%) et a été étendue à des alcools secondaires.

De nombreuses équipes ont effectué ce même projet d'alkylation d'alcools secondaires à partir d'alcools primaires avec différents catalyseurs d'iridium (Schéma 33). En 2015, Li et collab. ont effectué l'alkylation du phényléthanol à l'aide d'un complexe d'iridium bi-pyridinone.<sup>[75]</sup> Cette réaction a été développée en deux temps : (i) oxydation de l'alcool secondaire avec 1 mol% de complexe Ir-*NN* puis (ii) introduction de 1,1 équivalent d'alcool benzylique assisté par 10 mol% de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cette séquence leur a permis d'isoler 89% de la cétone **11**. En effet, la réaction en une étape en 12 h a généré le produit de sur-réduction malgré un système ouvert.

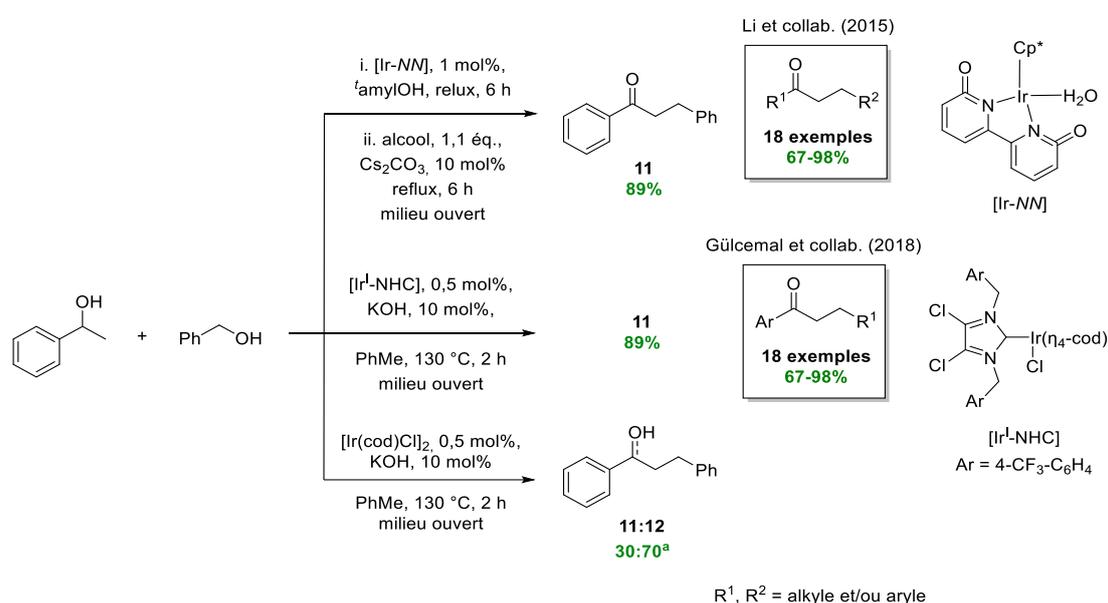


Schéma 33 :  $\alpha$ -Alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires assistée par des catalyseurs d'iridium  
<sup>a</sup>ratio mesuré par RMN

Le groupe de Gülcemal et collab. a élaboré un catalyseur d'iridium portant un carbène puis l'a utilisé en réaction d'ATH à 0,5 mol% assisté par KOH (10 mol%) à 130 °C et en milieu ouvert (Schéma 33).<sup>[32]</sup> La sélectivité pour la cétone par rapport à l'alcool saturé est bonne dans les conditions optimisées (93:7) et la cétone a été isolée avec 89% de rendement. Une étude cinétique a également permis de montrer que l'alcool est oxydé après 15 min. (temps auquel la conversion de l'alcool est complète) de réaction permettant de baisser le ratio cétone:alcool et de mettre en lumière le mécanisme réactionnel de ce complexe d'iridium. Au total 18 exemples ont été synthétisés avec d'excellents rendements (67-98%). La comparaison avec le complexe d'iridium [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> dans les mêmes paramètres a dévoilé que la sélectivité

[75] R. Wang, J. Ma, F. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10769-10776.

cétone:alcool était compliquée à rationaliser puisque la quantité en alcool **12** augmentait drastiquement avec ce catalyseur (cétone:alcool = 30:70).

Luo et collab. ont aussi synthétisé des systèmes catalytiques cationiques à base d'iridium (I). Ces catalyseurs de Tang, solubles dans l'eau, ont été testés en réaction d'hydrogénation à des quantités et températures relativement basses (< 100 °C).<sup>[76]</sup> Ils ont ensuite étudié le couplage croisé à partir d'alcools primaires (Schéma 34).<sup>[77]</sup> Pour ce faire, ils ont introduit 1,1 équivalents d'alcool benzylique assisté par [Ir-TANG] (0,1 mol%) et KOH (1,1 éq.) à 80 °C dans de l'eau. La cétone **11** a été formée à hauteur de 94% après 10 h de réaction. Il a été tout aussi impressionnant de voir que l'équipe a été en capacité d'étendre cette réaction à 34 exemples avec des rendements particulièrement élevés (86-95%).

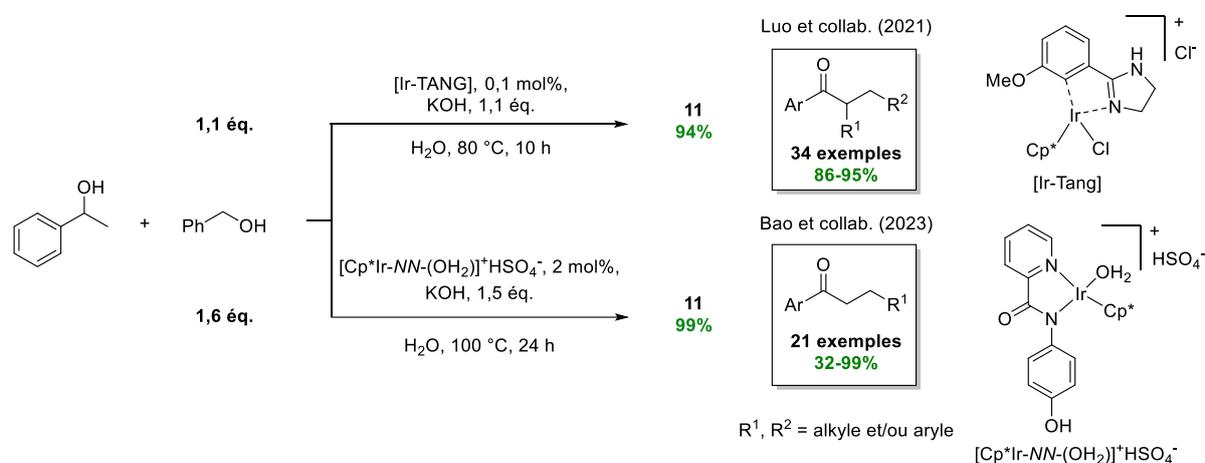


Schéma 34 :  $\alpha$ -Alkylation du phényléthanol assisté par des catalyseurs d'iridium cationiques à partir d'alcool benzylique

Le groupe a relevé le défi d'utiliser comme alcool primaire du méthanol. En effet, cette source de carbone C<sub>1</sub> est un alcool présentant quelques difficultés en raison d'un point d'ébullition bas et des difficultés liées à l'oxydation du méthanol. Généralement, la méthylation est une transformation importante en chimie organique et qui est réalisée à l'aide d'iodure de méthyle ou de sulfate de diméthyle. Par conséquent, l'utilisation de la réaction d'ATH à partir de méthanol a présenté un certain avantage. Luo a, notamment grâce au catalyseur de Tang, réalisé l'alkylation de l'alcool secondaire **48** à partir de méthanol (Schéma 35). De ce fait, les conditions développées lui ont permis d'accéder à 90% de la cétone **49**.

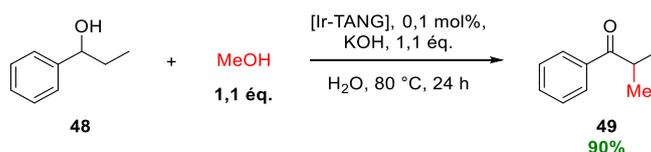


Schéma 35 :  $\alpha$ -Alkylation de phénylpropanol assisté par un catalyseur d'iridium à partir de méthanol comme source d'alcool C<sub>1</sub>

[76] Z. Yang, Z. Zhu, R. Luo, X. Qiu, J.-t. Liu, J.-K. Yang, W. Tang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3296-3301.

[77] N. Luo, Y. Zhong, H. Wen, H. Shui, R. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1355-1364.

Plus récemment, le groupe de Bao a employé un dérivé du catalyseur de type Tang pour la réaction d'alkylation d'alcools secondaires à partir d'alcools primaires dans l'eau (Schéma 34).<sup>[78]</sup> Le complexe d'iridium a été introduit à 2 mol% dans l'eau, assisté par 1,5 équivalents de KOH et 1,6 équivalents d'alcool benzylique à 100 °C. De nouveau une conversion excellente en cétone **11** a été observée à 99%. Au total, 21 exemples de cétones avec différents alcools primaires et secondaires ont été préparés donnant lieu à des rendements isolés de 32 à 99%. Il a semblé que la substitution de groupement fonctionnelle en *ortho* sur le phényléthanol ait été la cause majeure des rendements faibles obtenus.

Afin d'éviter la sur-réduction de la cétone, certains groupes ont choisi d'effectuer la réaction en milieu ouvert. En revanche pour les groupes de Luo et Bao, l'environnement réactionnel dans lequel s'est déroulé la séquence, c'est-à-dire dans l'eau comme solvant, a été bénéfique pour la formation de la cétone et par conséquent éviter le phénomène de sur-réduction.

Pour finir sur l'utilisation de métaux nobles, le rhénium qui a montré des activités intéressantes notamment en réaction d'amination par ATH a été adapté afin d'effectuer de l'alkylation.<sup>[79]</sup> Récemment le groupe de Hollis a synthétisé un complexe de rhénium NHC pour la synthèse de cétones à partir d'alcools primaires et secondaires par ATH.<sup>[80]</sup> Le catalyseur [CCC-NHC Re(CO)<sub>3</sub>] a été introduit à 2 mol% et assisté par 20 mol% de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 140 °C pour l'alkylation du phényléthanol à partir d'alcool benzylique (Schéma 36). Après 18 h de réaction, La cétone **11** a été isolée avec 91% de rendement. Ce même groupe a également effectué la réaction d'annulation de Friedländer à partir de l'alcool 2-aminobenzyle **15** et a isolé la quinoléine **16** correspondante avec un rendement de 86%. Un rendement similaire de 87% a été observé lorsque la réaction a été effectuée à partir d'acétophénone en présence d'un complexe de fer.<sup>[40]</sup>

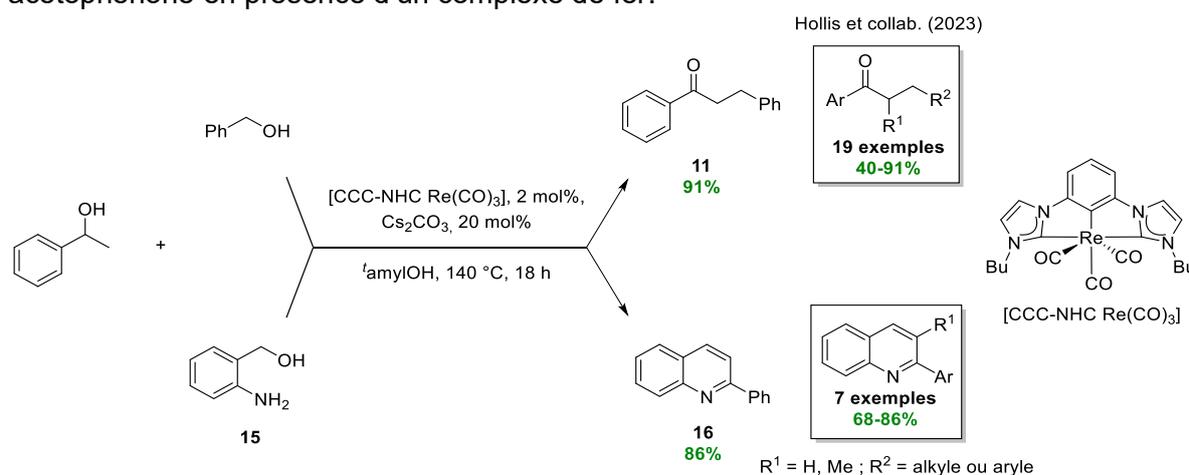


Schéma 36 :  $\alpha$ -Alkylation du phényléthanol à partir d'alcool benzylique et annulation de Friedländer assistées par un complexe de rhénium

[78] X. Liu, W.-Z. Dong, Y. Li, X. Yu, W.-H. Wang, Y. Himeda, M. Bao, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 355-362.

[79] A. Abdukader, H. Jin, Y. Cheng, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4172-4174.

[80] H. H. Pham, T. K. Hollis, *Tetrahedron Lett.* **2023**, 123.

### II.2.1.2. Métaux non-nobles : cuivre, manganèse et fer

Les métaux de transition abondants sont de plus en plus utilisés pour l'alkylation d'alcools secondaires à partir des alcools primaires. Le groupe de Lang a déjà utilisé un catalyseur hexamérique de cuivre pour effectuer l'alkylation de cétones avec des alcools primaires.<sup>[45]</sup> Il a ensuite utilisé ce même catalyseur pour fonctionnaliser des alcools secondaires avec des alcools benzyliques primaires (Schéma 37).

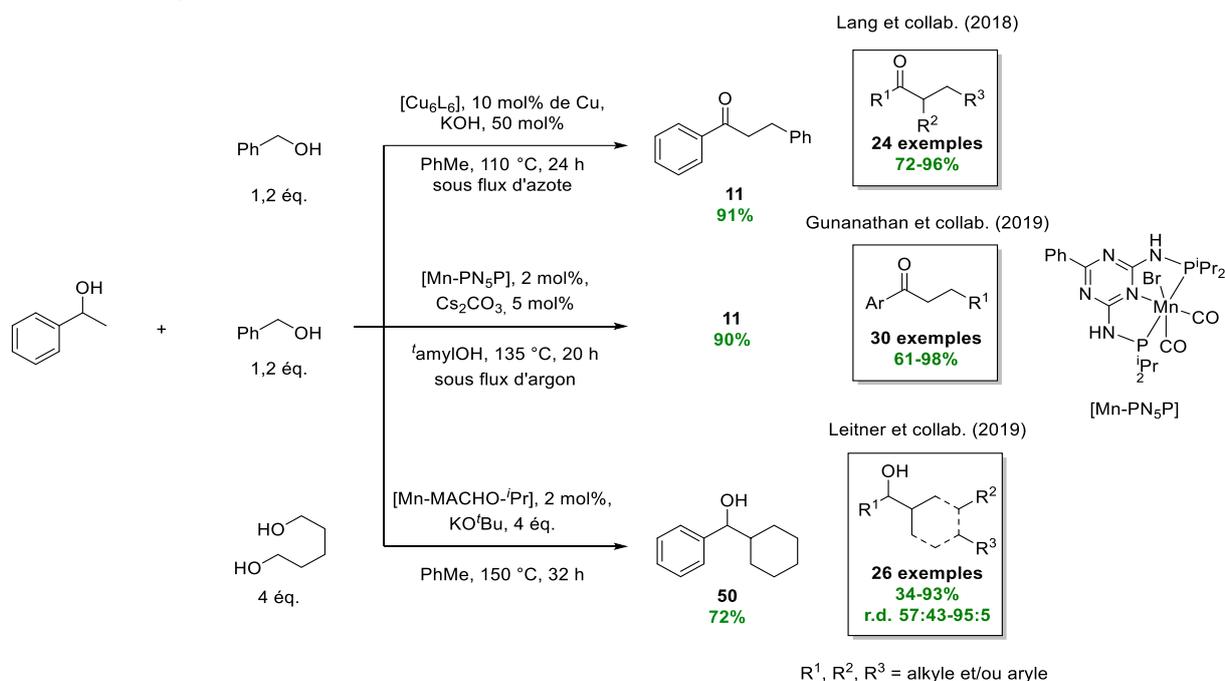


Schéma 37 :  $\alpha$ -Alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires assistée par des catalyseurs de cuivre et de manganèse

Des conditions identiques à la fonctionnalisation des cétones ont été conservées c'est-à-dire par la mise en présence de 1,2 équivalents d'alcool benzylique, [Cu<sub>6</sub>L<sub>6</sub>] à 10 mol% en Cu, 50 mol% de KOH à 110 °C. Un léger flux d'azote contrôlé a permis d'éviter la sur-réduction de la cétone **11** obtenue avec 91% de rendement. Cette méthodologie a été exemplifiée à 24 cétones avec d'excellents rendement de 72 à 96%. La réaction d'annulation de Friedländer à partir de l'alcool 2-aminobenzyle et d'alcools secondaires benzyliques pour la formation de dérivés quinoléines a aussi été réalisée (Schéma 38). La quinoléine **16** identique à celle synthétisée par Darcel a été isolée avec 51% de rendement.<sup>[40]</sup>

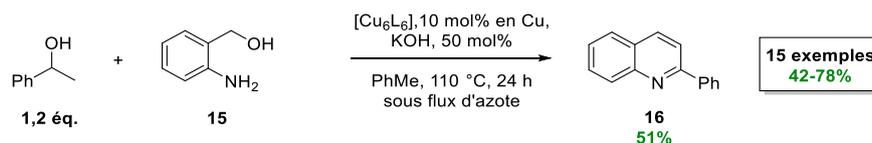


Schéma 38 : Annulation de Friedländer par ATH à partir de phényléthanol pour la synthèse de quinoléine

En 2019, le groupe de Gunanathan a synthétisé des cétones par couplage croisé entre alcools secondaires arylés et alcools primaires arylés ou alkylés, sous flux d'argon pour éviter la réduction de la cétone obtenue après couplage (Schéma 37). L'étude a été réalisée à partir

d'alcool benzylique (1,2 éq.) assistée par un catalyseur de manganèse portant un ligand PNP à 2 mol% en présence de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mol%) à 135 °C dans l'alcool *tert*-amylique. A partir de ces paramètres la cétone **11** a été isolée avec un rendement de 90% puis le groupe a synthétisé une librairie de 30 cétones (61 à 98%).

La même année, le groupe de Leitner a utilisé la réaction de Guerbet à partir de diols afin d'effectuer une double aldolisation dirigée par une cyclisation (Schéma 37).<sup>[81]</sup> Pour ce faire, un catalyseur connu de manganèse PNP déjà utilisé pour l'alkylation de cétones (Mn-MACHO-*i*Pr) a été introduit dans la réaction d'alkylation du phényléthanol par 4 équivalents de pentanediol. Le complexe de manganèse à 2 mol% assisté par 4 équivalents de *tert*-butylate de potassium à 150 °C a permis la double alkylation du phényléthanol en alcool **50** avec un rendement de 72%. La réaction a ensuite été étendue à plusieurs alcools secondaires et diols afin de préparer 26 alcools  $\alpha$ -cycliques (34-93%, r.d. 57:43-95:5).

Bien que deux alcools de natures distinctes ( $\alpha$ -alkylation d'alcools secondaires à partir d'alcools primaires) pour la fonctionnalisation en ATH ait été développée, la séquence d'ATH a aussi été réalisée entre alcools primaires ou secondaires (alcools primaires/alcools primaires et alcools secondaires/alcools secondaires).

L'utilisation conjointe de deux alcools primaires a été étudiée par Renaud *via* la formation de deux intermédiaires aldéhydes dont l'un est énolisable et l'autre non (Schéma 39). Le dérivé du catalyseur de type Knölker a été employé pour la  $\beta$ -alkylation d'alcools primaires où l'aldéhyde formé par oxydation de l'alcool **51** a la capacité en condition basique d'attaquer un carbonyle (Schéma 39).<sup>[82]</sup> En effet, l'introduction de 5 équivalents d'alcool benzylique sur le phényléthanol **51** assisté par 2 mol% de Fe-1, NaOH (10 mol%) et NaO<sup>t</sup>Bu (1 éq.) à 110 °C a mené à l'alcool ramifié **52** avec 76% de rendement. Une extension de la méthode prenant en compte ces paramètres optimaux a permis au groupe de synthétiser 29 alcools  $\beta$ -alkylés (29-77%).

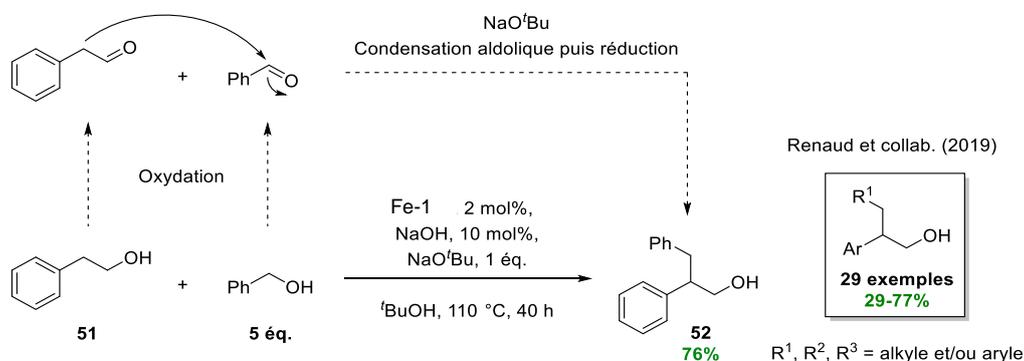


Schéma 39 :  $\beta$ -Alkylation du phényléthanol à partir d'alcool benzylique assistée par un catalyseur de fer

[81] A. Kaithal, L.-L. Gracia, C. Camp, E. A. Quadrelli, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17487-17492.

[82] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8404-8408.

L'accès à des alcools ramifiés à partir de méthanol a été exploré par les groupes de Renaud et Leitner (Schéma 40). Pour ce faire, les conditions développées précédemment ont été utilisées directement dans le méthanol comme solvant et de phényléthanol **51** (1 éq.). L'alcool  $\beta$ -fonctionnalisé **53** a alors été isolé avec 71% de rendement. Dans la même philosophie, le groupe de Leitner a utilisé le complexe de Mn-MACHO-*i*-Pr à 0,5 mol% en modifiant ses conditions par le remplacement de la base KO<sup>t</sup>Bu, par 2 équivalents de méthylate de sodium, permettant d'accéder à l'alcool **53** avec un rendement de 85%.<sup>[83]</sup>

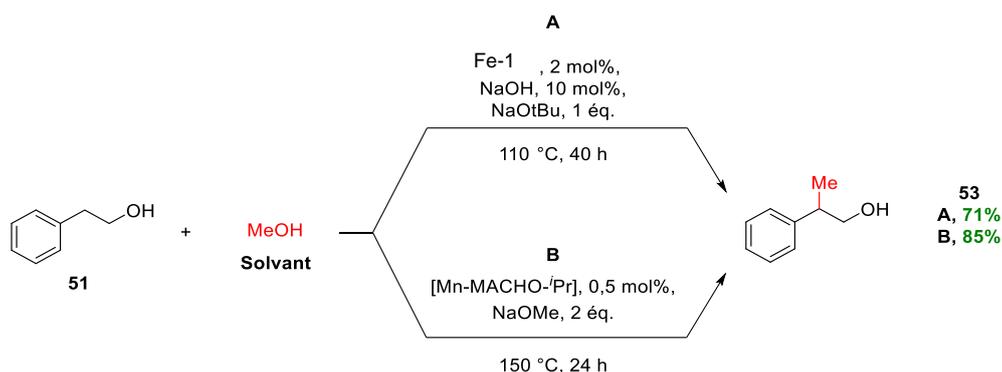


Schéma 40 :  $\alpha$ -Alkylation de phényléthanol assistée par des catalyseurs de fer et de manganèse à partir de méthanol comme source d'alcool  $C_1$

### II.2.1.3. Valorisation de la réaction de couplage croisé d'alcools par ATH

Enfin, dans le contexte lié au développement et à l'utilisation de combustibles ayant une source dite « renouvelable », la réaction de couplage croisé d'alcools primaires par ATH a été utilisée en 2013 par le groupe de Wass.<sup>[84]</sup> Le projet avait pour objectif la synthèse du butanol, considéré comme une alternative intéressante au gasoil,<sup>[85]</sup> à partir d'éthanol (Schéma 41). L'alkylation sélective de l'éthanol *via* une réaction de Guerbet, a été catalysée par 0,01 mol% de *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Me] assisté par 5 mol% d'éthanoate de sodium à 150 °C. Malgré une excellente sélectivité de 90,6% en *n*-butanol, seulement 13% de conversion de l'éthanol a été détectée, laissant la place à de futurs développements.

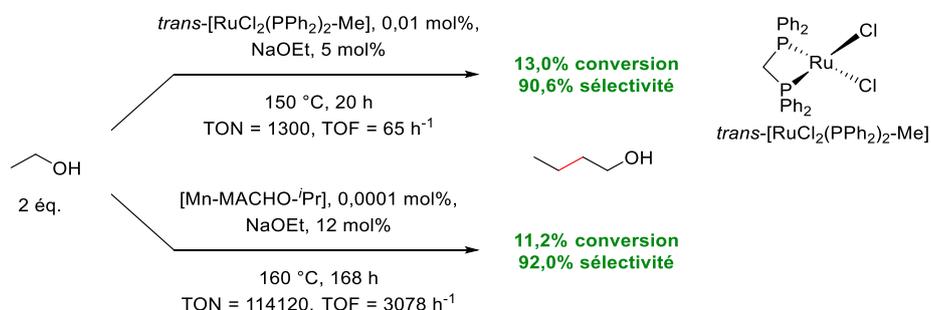


Schéma 41 :  $\beta$ -Alkylation d'éthanol par ATH pour la production de *n*-butanol

[83] A. Kaithal, P. Bonn, M. Hölscher, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 215-220.

[84] G. R. M. Dowson, M. F. Haddow, J. Lee, R. L. Wingad, D. F. Wass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9005-9008.

[85] K. R. Szulczyk, *Int. J. Energy Env.* **2010**, 1, 501-512.

Dans la même philosophie, le complexe de manganèse, [Mn-MACHO-<sup>t</sup>Pr] a été employé par Liu en 2017 afin d'accéder au butanol à partir d'éthanol avec une quantité catalytique de manganèse à 0,0001 mol% (Schéma 41).<sup>[86]</sup>

Le groupe de Milstein qui utilise depuis plusieurs années des complexes de ruthénium a modifié un ligand PNP afin d'effectuer cette même réaction de Guerbet à partir d'éthanol (Figure 1).<sup>[87]</sup> Le groupe a atteint un TON intéressant de 18 209 avec une sélectivité de 86,1% en faveur du butanol après 168 h de réaction. Lorsque la réaction a été stoppée à 40 h et avec 20 mol% de base, la quantité en alcools de type C-6 et C-8 a augmenté (conversion de 73,4% et 37,6% de sélectivité pour les alcools C-6 et C-8). Cette conversion en alcools de chaînes plus longues a été aussi intéressante puisque leurs densités énergétiques volumétriques se rapprochent d'autant plus de celle du gasoil (gasoil -33,867 ; éthanol -23,278 ; 1-butanol -29,107 ; 1-hexanol -31,732 ; 1-octanol -33,545 MJ/m<sup>3</sup>).<sup>[88]</sup>

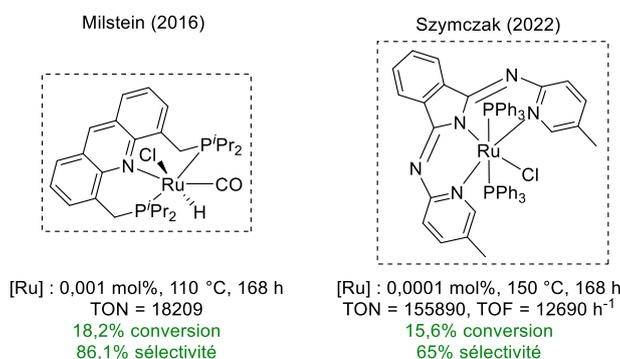


Figure 1 : Présentation des catalyseurs optimisés par Milstein et Szymczak pour la conversion de l'éthanol en butanol

Finalement, en 2022, le groupe de Szymczak a valorisé l'éthanol en butanol (et en alcools C-6 et C-8), à partir d'un complexe de ruthénium à seulement 0,0001 mol% ayant présenté les meilleurs TON (155890) et TOF (12690 h<sup>-1</sup>) pour cette réaction de Guerbet (Figure 1).<sup>[89]</sup>

En revanche dans toutes ces études, des produits de réactions de Tishchenko et Cannizzaro ont été détectés affectant la sélectivité.

Vis-à-vis des dernières avancées liées à la réaction de Guerbet, 130 ans après sa découverte, il est possible de voir dans le futur des développements encore plus importants de son utilisation pour la valorisation de l'éthanol biosourcé afin d'obtenir du butanol par voie catalytique.<sup>[90,91]</sup>

[86] S. Fu, Z. Shao, Y. Wang, Q. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11941-11948.

[87] Y. Xie, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9077-9080.

[88] Specific Energy and Energy Density of Fuels, *Neutrium*, **2014**

[89] A. M. Davies, Z.-Y. Li, C. R. J. Stephenson, N. K. Szymczak, *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 6729-6736.

[90] H. Choi, J. Han, J. Lee, *Int. J. Env. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11749.

[91] A. Messori, A. Gagliardi, C. Cesari, F. Calcagno, T. Tabanelli, F. Cavani, R. Mazzoni, *Catal. Today* **2023**, S092058612300010X.

II.2.2.  $\alpha$ -Alkylation d'alcools à partir d'alcools secondaires

Pour finir, les avancées sur l'utilisation exclusives de deux alcools secondaires est assez récente en ATH, comme pour l'alkylation de cétone à partir d'alcools secondaires. De ce fait, une utilisation conjointe de deux alcools secondaires a été effectuée par le groupe de Gunanathan. Cette équipe ayant souvent recours au Ru-MACHO dans leurs différentes études, a effectué la combinaison de deux alcools secondaires par ATH (Schéma 42).<sup>[92]</sup>

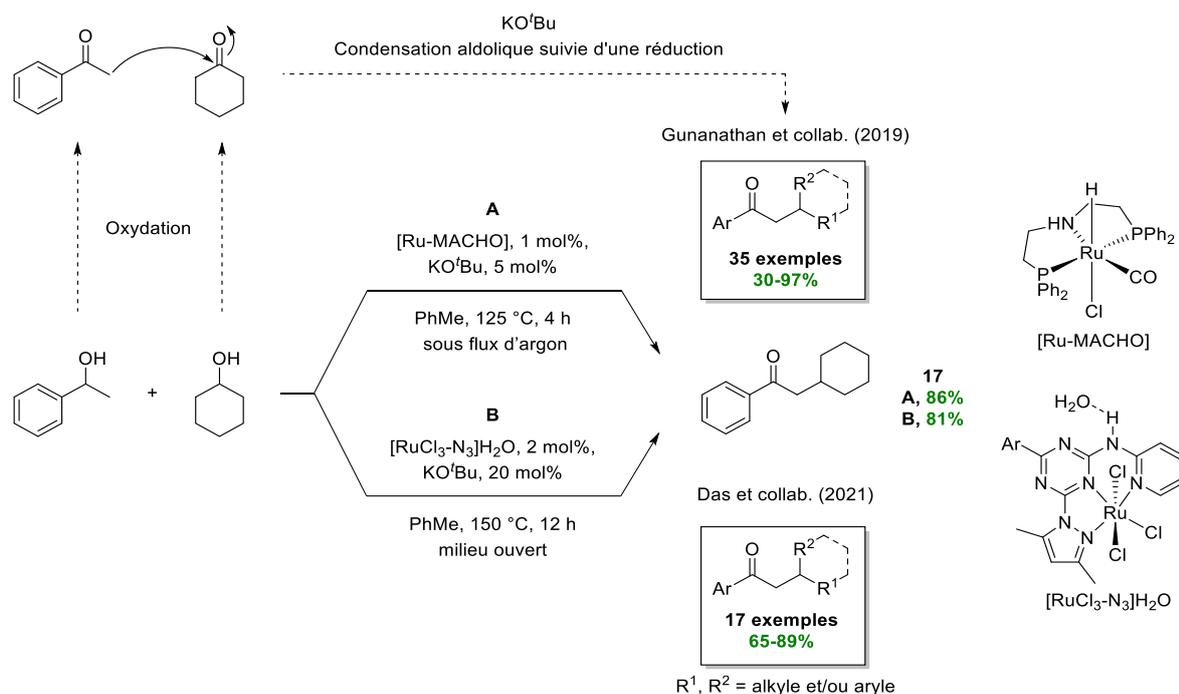


Schéma 42 :  $\alpha$ -Alkylation du phényléthanol à partir de cyclohexanol assistée par des complexes de ruthénium

L'alcool modèle choisi, le cyclohexanol, a permis d'effectuer la réaction d'alkylation du phényléthanol à partir de Ru-MACHO (1 mol%) et de KO<sup>t</sup>Bu (5 mol%) à 125 °C. La cétone **17** a été isolée avec 86% de rendement. A la suite de cette étude préliminaire, 35 cétones ont été obtenues dans des rendements allant de 30 à 97%.

En 2021, Das qui a utilisé un catalyseur de ruthénium avec un ligand PNP pour le couplage croisé d'alcool secondaires arylés en présence d'alcools primaires a effectué ce même couplage à partir d'alcools secondaires (Schéma 42).<sup>[74]</sup> Ils ont de fait fonctionnalisé le phényléthanol à partir de cyclohexanol en présence de 2 mol% de RuCl<sub>3</sub>-N<sub>3</sub> et 20 mol% de KO<sup>t</sup>Bu à 150 °C. La cétone  $\alpha$ -alkylée **17** a été isolée avec un rendement de 81%. La méthodologie a été exemplifiée à 17 cétones avec de bons rendements au global allant de 61 à 89% et en particulier le cholestérol isolé avec 61% de rendement. C'est une réaction analogue à celle de Renaud (Schéma 26, p.26) qui a été effectuée où l'alkylation de la

[92] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3822-3827.

triméthylacétophénone en présence de cholestérol a permis de synthétiser 38% de la cétone **44**. Par conséquent, l'utilisation de deux alcools en réaction d'ATH s'est avérée bénéfique.

Pour finir, en 2023, l'équipe de Liu a accompli la réaction de couplage croisée entre deux alcools secondaires assistée par le complexe Mn-MACHO (Schéma 43).<sup>[93]</sup> Deux jeux de conditions ont été mis en place afin de sélectivement synthétiser l'alcool **17'** ou la cétone **17**. Afin d'accéder à des alcools fonctionnalisés (Conditions A), l'équipe a introduit dans le milieu 4 équivalents de cyclohexanol, 2 mol% de Mn-MACHO et 1 équivalent de NaO<sup>t</sup>Bu à 140 °C durant 16 h puis 60 °C pendant 6 h menant à 85% de rendement de l'alcool **17'**. Pour accéder à la cétone **17**, la quantité du complexe de manganèse a été légèrement augmentée à 3 mol% dans les mêmes conditions sans poursuivre la réaction 6 h de plus, permettant de l'isoler avec 80% de rendement (Conditions B). Un nombre conséquent de 44 exemples d'alcools (30-97%) et de 41 exemples de cétones (55-91%) a été décrit durant cette étude.

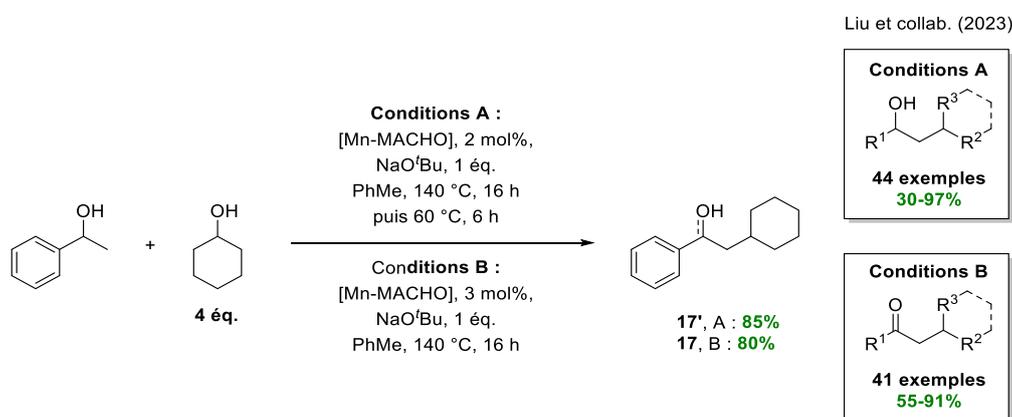


Schéma 43 :  $\alpha$ -Alkylation du phényléthanol à partir de cyclohexanol assisté par un complexe de manganèse

A partir de tous ces développements la réaction de couplage croisé d'alcools par ATH a soulevé plusieurs avantages. En effet, deux produits d'alkylation (alcool ou cétone) sont accessibles *via* cette méthodologie en choisissant judicieusement l'environnement réactionnel. De plus, l'utilisation de métaux de transitions non-nobles a grandement aidé cette réaction à devenir attractive. Plusieurs groupes ont relevé le défi d'effectuer ce couplage à partir du méthanol et ont également développé la réaction d'annulation de Friedländer. Cette méthodologie basée sur le couplage croisé d'alcools possède en revanche moins d'exemples de couplage d'alcools secondaires.

[93] F. Sun, J. Huang, Z. Wei, C. Tang, W. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2023**, 62, e202303433.

## II.3. $\alpha$ -Alkylation d'autres nucléophiles acides

La réaction d'ATH a été développée de manière importante pour la fonctionnalisation d' $\alpha$ -méthylcétones assistée par des métaux nobles et non-nobles. De nombreuses études ont également décrit l'alkylation de nucléophiles portant un caractère acide. De ce fait, il a été décrit dans cette section l'utilisation de nitriles, d'esters, de phosphonates, de sulfonates, de nitroalcanes, d'indoles et plus récemment d'époxydes comme nucléophiles *via* la méthodologie d'ATH.

### II.3.1. $\alpha$ -Alkylation des nitriles

La famille des nitriles est un groupe fonctionnel trouvant ses origines dans la nature et des applications dans diverses synthèses tels que pour les acides carboxyliques, les amines, les cétones, les amides et les produits bioactifs (Verapamil, Systhane, Vildagliptin).<sup>[94,95,96]</sup> L' $\alpha$ -alkylation de ces types de composés peut être effectuée par condensation de Knoevenagel avec des composés carbonylés.<sup>[97]</sup> Comme pour les cétones certains inconvénients peuvent intervenir en conditions basiques à chaud. De ce fait, l'alkylation des nitriles par méthode d'auto-transfert a été considérée comme étant plus douce et a limité la production de sous-produits.

#### II.3.1.1. $\alpha$ -Alkylation de nitriles à partir d'alcools primaires

En 1981, Grigg a décrit l'alkylation du cyanure de benzyle, en présence de 5 mol% du système formé *in situ*  $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]/\text{PPh}_3$  au reflux de l'éthanol (réactif et solvant) avec 72% de rendement pour le nitrile **54** permettant d'étendre la réaction à 6 autres nitriles avec de bons rendements allant de 30 à 78% (Schéma 44).<sup>[98]</sup> L'utilisation du catalyseur de  $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$  a permis à ce même groupe d'augmenter le rendement CPG à 92%.

Par la suite, le groupe de Gunanathan, en 2017, a effectué l' $\alpha$ -alkylation d'arylacétonitriles en présence d'alcools aliphatiques (Schéma 44).<sup>[99]</sup> Ce type d'alcool est souvent plus compliqué à oxyder, cependant grâce à l'utilisation du complexe de Ru-MACHO<sup>®</sup> à 0,5 mol% et assisté par 1 mol% de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , l'étude portant sur l'éthanol (5 éq.) a mené au nitrile **54** avec 98% de rendement. Ils ont ensuite étendu leur méthodologie à 39 nitriles (40-98%), et ont aussi utilisé le méthanol comme source de  $\text{C}_1$ . La réaction a directement été réalisée dans le méthanol

[94] S. Dei, M. N. Romanelli, S. Scapecchi, E. Teodori, A. Chiarini, F. Gualtieri, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2219-2225.

[95] D. S. Im, C. S. Cheong, S. H. Lee, B. H. Youn, S. C. Kim, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1309-1314.

[96] H. Takaya, K. Yoshida, K. Isozaki, H. Terai, S.-I. Murahashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3302-3304.

[97] S. A. DiBiase, B. A. Lipisko, A. Haag, R. A. Wolak, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4640-4649.

[98] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107-4110.

[99] S. Thiagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 5483-5490.

comme solvant et réactif avec le cyanure de benzyle permettant d'isoler 83% de cyanure ramifié **56** (Schéma 45).

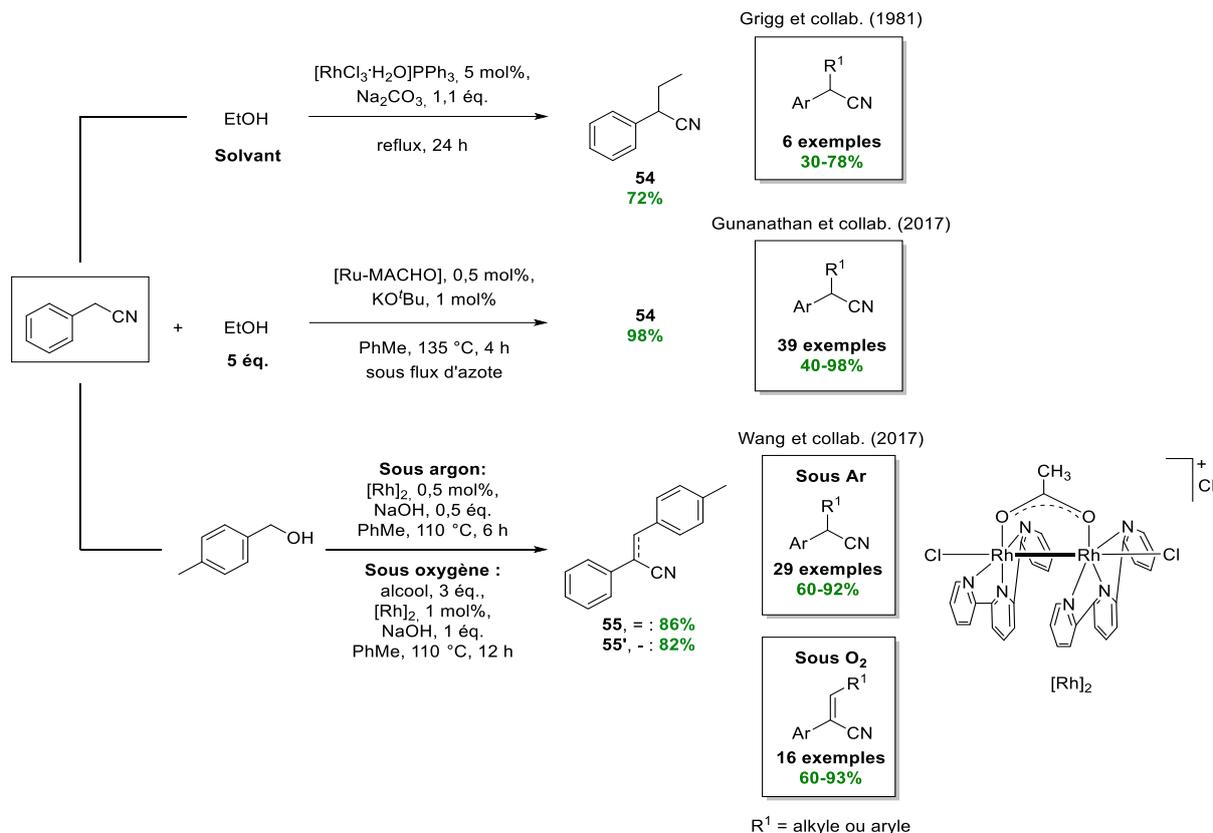


Schéma 44 :  $\alpha$ -Alkylation de nitriles par ATH en présence d'alcool primaires catalysée au rhodium et ruthénium

La même année, le groupe de Wang a développé un catalyseur de rhodium actif pour la déshydrogénation d'alcools qui a été utilisé pour la synthèse d'arylacétonitriles  $\alpha$ -alkylés sous environnement contrôlé (Ar ou O<sub>2</sub>).<sup>[100,101]</sup> L'alcool 4-méthylbenzyle a été mis en présence d'un catalyseur bimétallique de [Rh]<sub>2</sub> (0,5 mol%) et assisté par NaOH (50 mol%) à 110 °C pendant 6 h sous une atmosphère d'argon (Schéma 44). L'alkylation du cyanure de benzyle a été accomplie avec un rendement de 86% en produit saturé **55**. En modifiant légèrement les conditions réactionnelles et notamment en présence d'une atmosphère d'oxygène dans le milieu, la réduction de l'alcène a été empêchée menant à l'alcène **55'** avec un rendement de 82%.

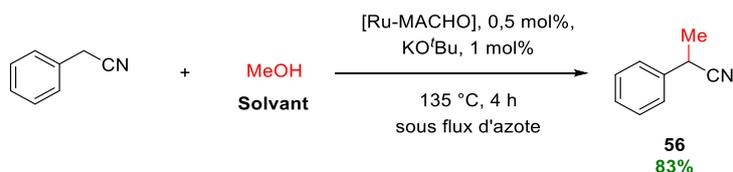


Schéma 45 :  $\alpha$ -Alkylation du cyanure de benzyle assisté par un catalyseur de ruthénium à partir de méthanol

[100] X. Wang, C. Wang, Y. Liu, J. Xiao, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4605-4610.

[101] J. Li, Y. Liu, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Xiao, C. Wang, *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 14445-14449.

Le groupe de Williams a décrit l'alkylation de nitriles activés par ATH à partir de catalyseur d'iridium.<sup>[102]</sup> Pour cette étude, il a été utilisé le cétonitrile **57** en présence d'alcool benzylique afin d'effectuer la réaction d'alkylation (Schéma 46). Un système catalytique de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  à 2,5 mol%, 5 mol% de ligand dppf et un système en base de 5 mol% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  avec 25 mol% d'acétate de pipéridinium ont été introduit à 110 °C pour une durée de 72 h. La cétonitrile ramifiée **58** a été isolée avec un rendement de 89%. La limitation de cette réaction a été l'utilisation d'alcool secondaire (comme le 1-phényléthanol), mettant en lumière la difficulté de fonctionnalisation en utilisant des alcools secondaires.

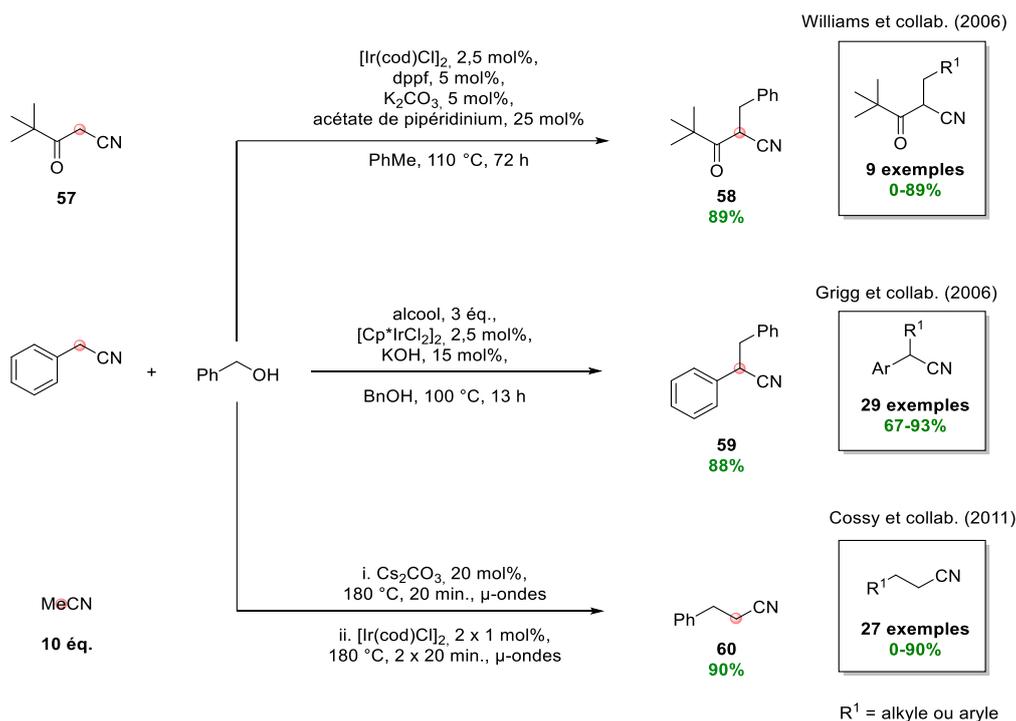


Schéma 46 :  $\alpha$ -Alkylation de nitriles activés et non activés à partir d'alcool benzylique assisté par des complexes d'iridium

Le dimère d'iridium utilisé par Grigg et collab. a montré une excellente activité pour la réaction d'alkylation.<sup>[103]</sup> Le cyanure de benzyle a été sélectionné pour leur étude et alkylé à partir de 3 équivalents d'alcool benzylique (solvant et réactif) assisté par 2,5 mol% de dimère et 15 mol% de KOH à 100 °C permettant la synthèse du nitrile ramifié **59** avec 88% de rendement (Schéma 46). Une librairie de 29 arylacétonitriles a été préparée à partir de ces paramètres avec d'excellents rendements allant de 67 à 93%.

Pour finir, l'utilisation d'acétonitrile comme réactif (et solvant) a été un défi relevé par l'équipe de Cossy (Schéma 46).<sup>[104]</sup> Ce nitrile non-activé a été fonctionnalisé par différents alcools benzyliques et aliphatiques par activation micro-onde en présence de carbonate de césium

[102] P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slafford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116-125.

[103] C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023-8027.

[104] B. Anxionnat, D. G. Pardo, G. Ricci, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4084-4087.

(20 mol%) à 180 °C pendant 20 min. Une fois ce premier cycle effectué, le complexe  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  a été ajouté en deux fois (2 x 1 mol%) puis le mélange a été chauffé à 180 °C. Au bout de 40 min., le nitrile **60** a été obtenu avec un excellent rendement de 90%. La version thermique de cette réaction a été réalisée en 3 jours à cette même température permettant d'obtenir un résultat identique. Un nombre conséquent d'exemples (27 exemples, 0-90%) et de limitations ont été observés notamment lorsque l'alcool benzylique a été substitué sur son cycle par les fonctions ester, nitro, brome ou iode (0%). Il est à noter que les alcools primaires portant les noyaux thiophène, furane ou pyridine ont été particulièrement réactifs pour cette alkylation d'acétonitrile avec des rendements allant de 68 à 85% (5 exemples).

La réaction d'alkylation des nitriles a été développée quelques années ensuite à partir de métaux non-nobles tels que du manganèse et du fer.

En 2016, le groupe de Milstein a développé plusieurs catalyseurs PNP à base de manganèse déjà utilisés pour la déshydrogénation et le couplage d'alcool primaires à des amines.<sup>[105]</sup> Face à ce succès, ils ont décidé, l'année suivante, d'accomplir l'alkylation d'arylacétonitriles à partir d'alcools primaires afin d'obtenir des oléfines  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 47).<sup>[106]</sup>

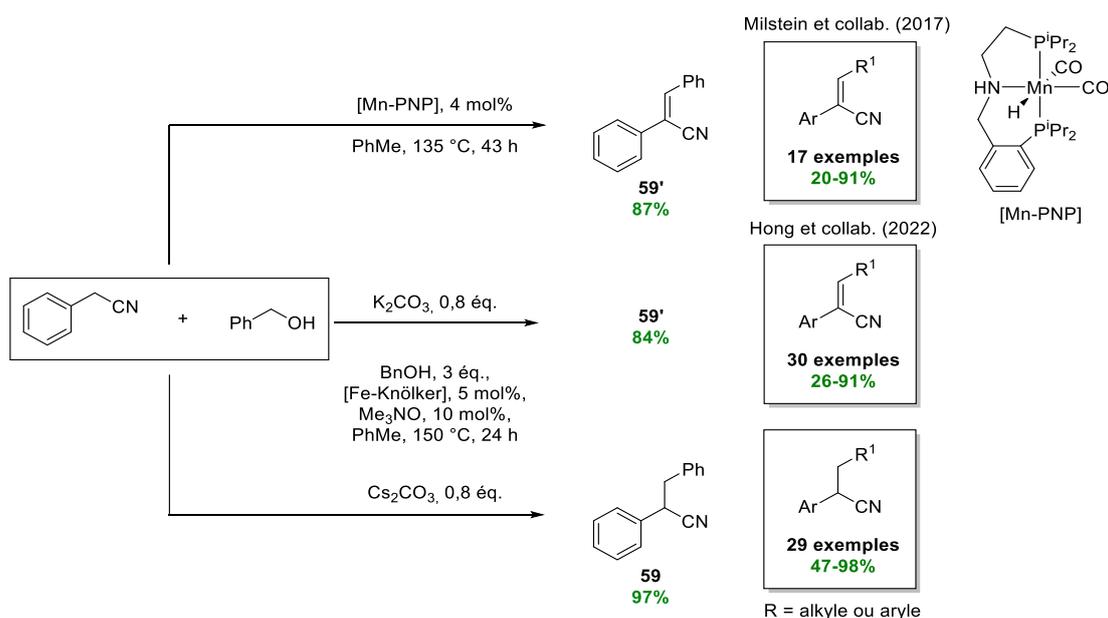


Schéma 47 :  $\alpha$ -Alkylation de cyanure de benzyle à partir d'alcool benzylique avec des métaux de transition non-nobles

Cette réaction a été élégante puisqu'aucun additif ou base (même en quantité catalytique) n'ont été nécessaires pour obtenir le produit oléfinique. La réaction d'alkylation à partir de

[105] A. Mukherjee, A. Nerush, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Ben David, N. A. Espinosa Jalapa, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4298-4301.

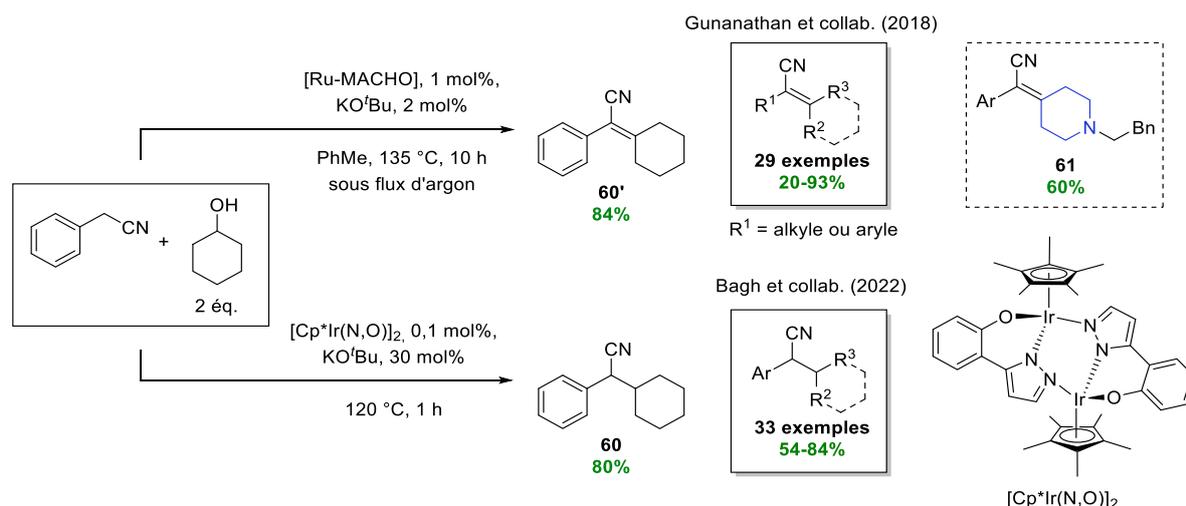
[106] S. Chakraborty, U. K. Das, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11710-11713.

l'alcool benzylique a été assistée par 4 mol% de Mn-PNP à 135 °C. Au bout de 13 h, l'oléfine **59'** a été isolée avec 87% de rendement.

En 2022, Le groupe de Hong a utilisé le catalyseur de Knölker avec de l'oxyde de triméthylamine pour l' $\alpha$ -alkylation de nitriles benzyliques (Schéma 47).<sup>[107]</sup> Un excès de 3 équivalents d'alcool benzylique a été ajouté à du cyanure de benzyle pour la réaction d'alkylation et assistée par le complexe de Knölker (5 mol%) et du carbonate de potassium (0,8 éq.) à 150 °C. Au bout de 24 h, le produit oléfinique **59'** a été obtenu avec 84% de rendement. L'étude préliminaire portant sur la variation de la base a mis en évidence que la base avait la capacité de modifier la nature du produit d'alkylation puisque lorsque du carbonate de césium a été ajouté, le nitrile saturé **59** a été isolé avec 97% de rendement.

### II.3.1.2. $\alpha$ -Alkylation de nitriles à partir d'alcools secondaires

Un des premiers projet d'alkylation d'aryacétonitriles à partir d'alcools secondaires a été dirigé par le groupe de Gunanathan (Schéma 48).<sup>[108]</sup>



Le groupe a utilisé pour cette étude, 2 équivalents de cyclohexanol en présence de Ru-MACHO (1 mol%) et de *tert*-butylate de potassium (2 mol%) à 135 °C sous un flux d'argon afin d'empêcher la réduction du nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé. L'arylacétonitrile oléfinique **60'** a été isolé avec 84% de rendement permettant d'étendre la réaction à 29 oléfines avec des rendements allant de 20 à 93%. Dans ces exemples, la 4-hydroxypipéridine (*N*-protégée) a été utilisée comme alcool secondaire hétérocyclique et 60% de l'oléfine **61** a été isolée.

[107] R. R. Putta, S. Chun, S. B. Lee, J. Hong, S. H. Choi, D.-C. Oh, S. Hong, *J. Org. Chem.* **2022**, 16378–16389.

[108] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catalysis* **2018**, 8, 2473-2478.

Bagh et Ghosh ont préparé un catalyseur stable à l'air portant des ligands de pyrazoles ( $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{N},\text{O})_2]$ ) et permettant d'effectuer l'alkylation d'arylacétonitriles, sans solvant et à des quantités catalytiques faibles de 0,1 mol% (Schéma 48).<sup>[109]</sup> L'environnement n'a pas été contrôlé afin d'évacuer l'hydrogène généré et par conséquent le nitrile  $\alpha$ -alkylé **60** a été obtenu avec 80% de rendement. A partir de ce nouveau catalyseur, il a été synthétisé 33 nitriles saturés avec de bons rendements pour une quantité catalytique si faible.

Pour finir, quelques avancées récentes ont été réalisées dans le cadre de l'utilisation de métaux de transitions non-nobles. Les ligands de type MACHO, déjà utilisés par Beller<sup>[41]</sup> ont été étudiés en 2020 par le groupe de Balaraman avec un catalyseur métallique de manganèse.<sup>[110]</sup> Le cyclohexanol a été introduit à 2 équivalents avec 3 mol% de  $[\text{Mn-MACHO}]$  et assisté par 30 mol% de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  à 120 °C sous flux d'argon (Schéma 49). Le cyanure de benzyle a été fonctionnalisé avec un rendement de 85%, en produit oléine **60'**. Une excellente activité a été observée puisque 36 arylacétonitriles oléfiniques ont été isolés avec des rendements allant de 20 à 88%.

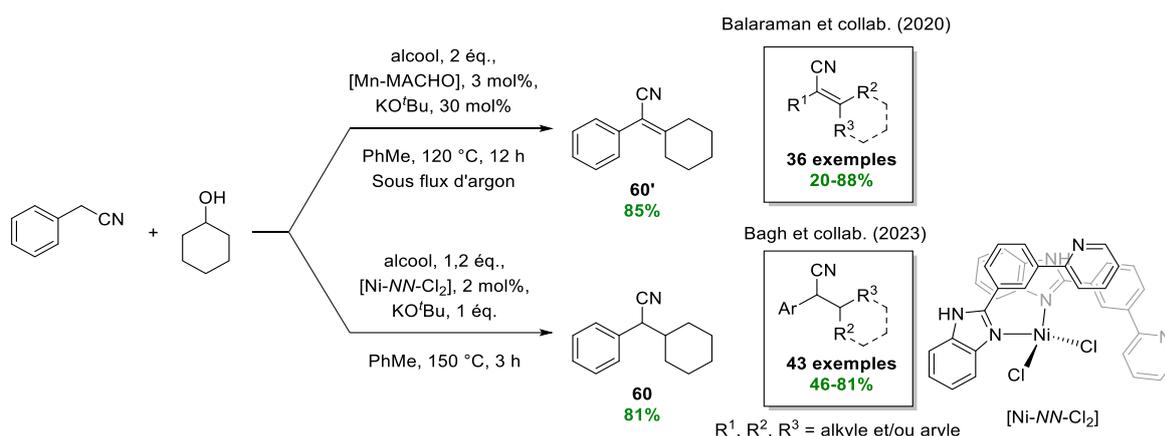


Schéma 49 :  $\alpha$ -Alkylation de cyanure de benzyle à partir de cyclohexanol assistée par des complexes de manganèse et de nickel

Pour finir, Bagh et collab. ont décrit l'utilisation d'un nouveau catalyseur de nickel ( $[\text{Ni-NN-Cl}_2]$ ) portant deux ligands benzimidazoles (Schéma 49).<sup>[111]</sup> Ce nouveau complexe a été utilisé pour l'alkylation du cyanure de benzyle à partir de 1,2 équivalents de cyclohexanol. Le complexe de nickel à 2 mol% assisté par du  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1 équ.) a mené au produit nitrile saturé **60** avec 81% de rendement. Ils ont ensuite sélectionné toute une bibliothèque d'alcools secondaires cycliques (allant jusqu'au cycloheptanol) et d'alcools secondaires acycliques qui ont été introduits sur différents arylacétonitriles (43 exemples, 46-81%).

[109] S. Panda, R. Saha, S. Sethi, R. Ghosh, B. Bagh, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15610-15621.

[110] V. Yadav, V. G. Landge, M. Subaramanian, E. Balaraman, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 947-954.

[111] R. Saha, S. Panda, A. Nanda, B. Bagh, *J. Org. Chem.* **2023**, *acs.joc.2c02026*.

Un développement conséquent a été mené concernant l'alkylation de nitriles par ATH depuis 40 ans (Schéma 50). En effet, beaucoup d'efforts ont été placés sur l'utilisation de base en quantité catalytique et avec de nouveaux complexes métalliques de métaux abondants notamment. Pour finir, beaucoup d'études ont été menées concernant la synthèse chimiosélective de nitriles oléfinés (produit intermédiaire de la réaction d'ATH) *via* un environnement sous flux de gaz (argon, azote, oxygène ou air) ou comme l'a observé Hong grâce à la basicité du milieu. L'utilisation d'alcools secondaires est récent (2017) et des avancées sont toujours en cours.

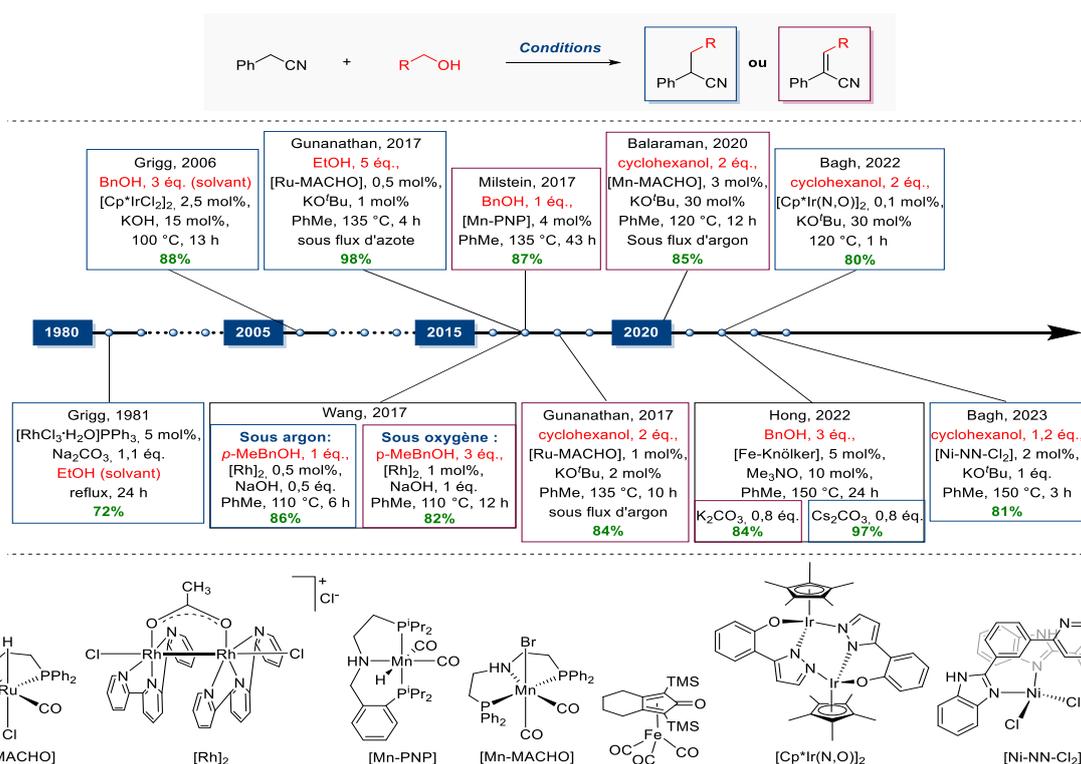


Schéma 50 : Résumé de l' $\alpha$ -alkylation du cyanure de benzyle au cours du temps

### II.3.2. $\alpha$ -Alkylation d'esters et d'amides

Des nucléophiles portant des fonctions esters et amides ont été utilisés pour effectuer des réactions d'alkylation avec des alcools primaires *via* la méthodologie d'ATH. Ces groupes fonctionnels sont intéressants en synthèse organique puisqu'ils peuvent être ensuite engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation.

L'un des premiers exemples concernant l'utilisation d'esters comme nucléophile a été décrit par le groupe d'Ishii en 2010, pour l'alkylation d'acétate de *tert*-butyle (10 éq.) à partir de butanol (Schéma 51).<sup>[112]</sup> La réaction a été effectuée à l'aide d'un système catalytique composé de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (5 mol%) et de triphénylphosphine (15 mol%) ainsi que du  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (2 éq.) à 100 °C dans le *tert*-butanol. Au bout de 15 h, l'ester **62** a été isolé avec un rendement de 74%. Ces conditions ont permis d'éviter des phénomènes de transestérification qui ne peuvent être négligés.

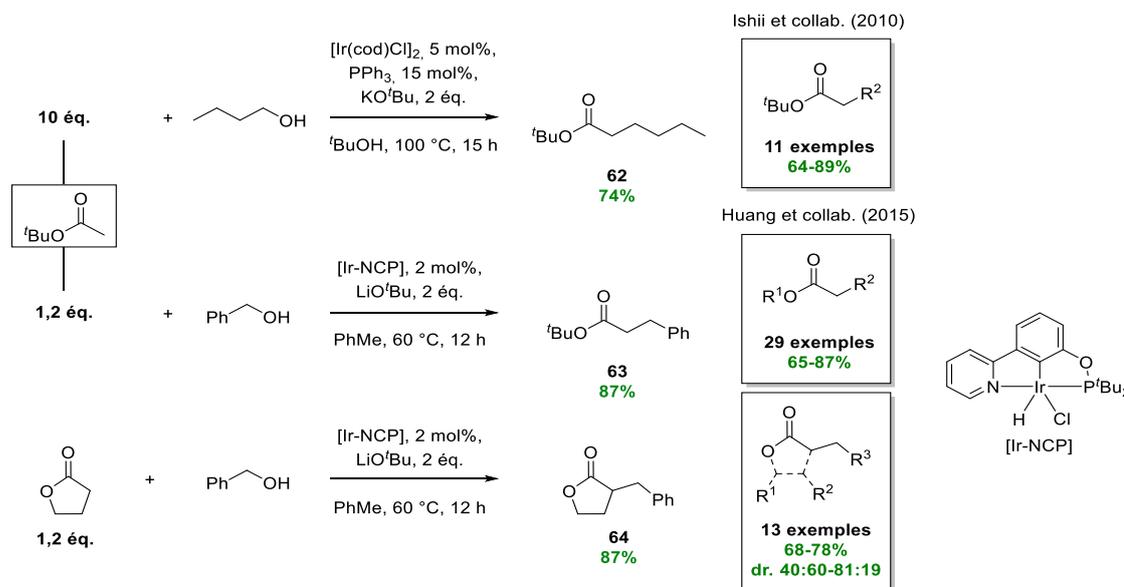


Schéma 51 :  $\alpha$ -Alkylation d'esters à partir d'alcools primaires assistée par des catalyseurs d'iridium

En 2015, Huang a synthétisé un ligand de type NCP afin de minimiser cette réaction parasite de transestérification (Schéma 51).<sup>[113]</sup> Un complexe d'iridium portant ce ligand (Ir-NCP) a été introduit à 2 mol% assisté par du  $\text{LiO}^t\text{Bu}$  (2 éq.) pour l'alkylation d'acétate de *tert*-butyle (1,2 éq.) à partir d'alcool benzylique. L'ester **63** a été synthétisé avec un excellent rendement de 87% et une exemplification de 29 esters avec de bons rendements (65 à 87%) et a permis de prouver la robustesse de la méthodologie liée à l'emploi de ce complexe d'iridium avec seulement 1,2 équivalents d'esters. Ces mêmes conditions ont également permis de

[112] Y. Iuchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2536-2537.

[113] L. Guo, X. Ma, H. Fang, X. Jia, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4023-4027.

fonctionnaliser des lactones avec d'excellents rendements allant de 68 à 78% et de bons ratios diastéréoisomériques allant de 40:60 à 81:19.

Grâce à la fonction ester pouvant être post-fonctionnalisée le groupe a appliqué leur séquence d'alkylation à la synthèse de l'acide valproïque (Schéma 52). Pour ce faire, la réaction d'alkylation a été effectuée sur le pentanoate de méthyle à partir de *n*-propanol. L'ester ramifié a ensuite été transformé en acide valproïque avec un rendement en 2 étapes de 70%. C'est une très bonne alternative à l'utilisation de produits toxiques (halogénures d'alkyles, composés cyanés, sels inorganiques, etc..).

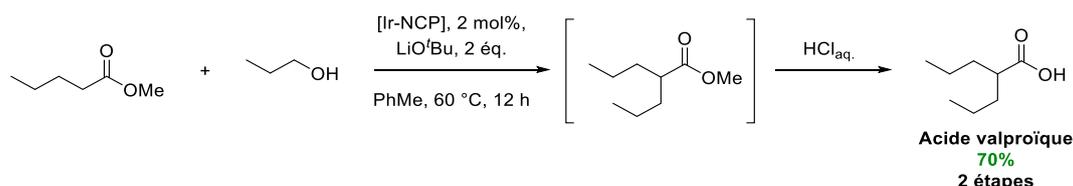


Schéma 52 : Synthèse de l'acide valproïque par alkylation via ATH suivi d'une saponification

En 2016, le groupe de Seayad a utilisé un dimère de ruthénium, le  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$ , homologue au dimère d'iridium afin de synthétiser un précurseur (racémique) du Kétoprofène® à partir de méthanol comme source d'alcool primaire sur l'ester **65**.<sup>[114]</sup> Un système catalytique à base d'un dimère de ruthénium (2,5 mol%), d'un ligand de dpePhos (6 mol%) et de 20 mol% de LiO'Bu en conditions micro-ondes à 160 °C a permis d'isoler l'ester ramifié **66** avec 65% de rendement (Schéma 53).

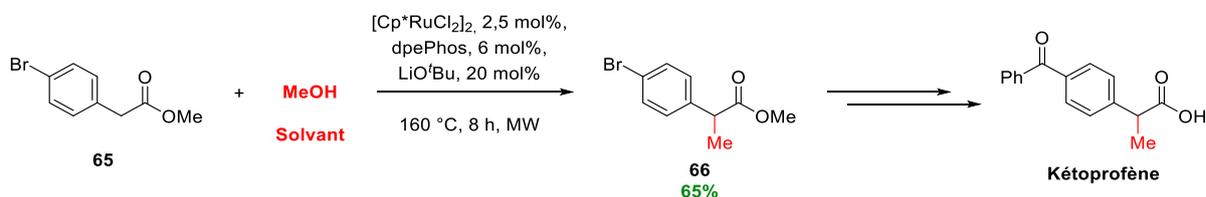


Schéma 53 : Synthèse d'un précurseur de Kétoprofène via l'alkylation de l'ester **65** à partir de méthanol

L'utilisation de malonates a également été retenue afin d'effectuer leur alkylation (Schéma 54). Le malonate de dibenzyle a été utilisé par l'équipe de Williams en 2006 dans des conditions mêlant ATH et condensation de Knoevenagel afin d'obtenir le mono-ester **67** correspondant.<sup>[102]</sup> Pour ce faire, le malonate a été mis en présence d'alcool benzylique (1 éq.) et d'un système de  $[\text{Ir}(\text{codCl})_2]$  (2,5 mol%), de ligand dppf (5 mol%), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 mol%) et d'acétate de pipéridinium (25 mol%) à 110 °C. Au bout de 24 h, le diester **68** a été isolé avec 34% ainsi que le produit décarboxylé mono-ester **67** avec 3% de rendement. De nouveau, la transestérification a été une des difficultés observées justifiant le rendement faible de la réaction.

[114] T. T. Dang, A. M. Seayad, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3373-3380.

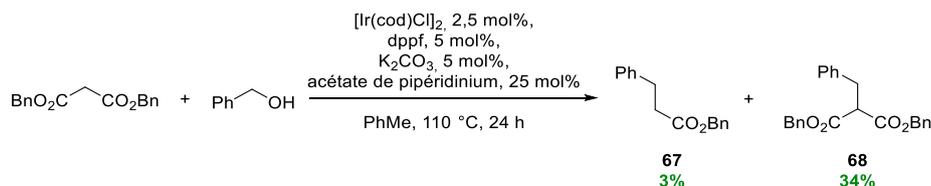


Schéma 54 :  $\alpha$ -Alkylation de malonate dibenzylé à partir d'alcool benzylique assistée par un dimère d'iridium

Dans la continuité des travaux de Williams, le groupe de Beller, en 2015 s'est essayé à l'alkylation de malonates *via* une décarboxylation suivie d'une cyclisation pour accéder à des  $\gamma$ -butyrolactones fonctionnalisées (Schéma 55).<sup>[115]</sup> Le diol **69** a été utilisé lors de cette étude en présence de de malonate de diéthyle (2 éq.) et assisté par du [Ru-MACHO-BH] (2 mol%) et de  $K_2CO_3$  (10 mol%) à 150 °C. La butyrolactone **70** a été isolée avec un rendement de 61% et une exemplification a été développée afin de synthétiser, au total, 9 lactones avec des rendements allant de 22 à 63%. Malgré des rendements assez faibles il est à noter que cette séquence constitue une alternative intéressante en une étape à la synthèse de ces substrats butyrolactones.

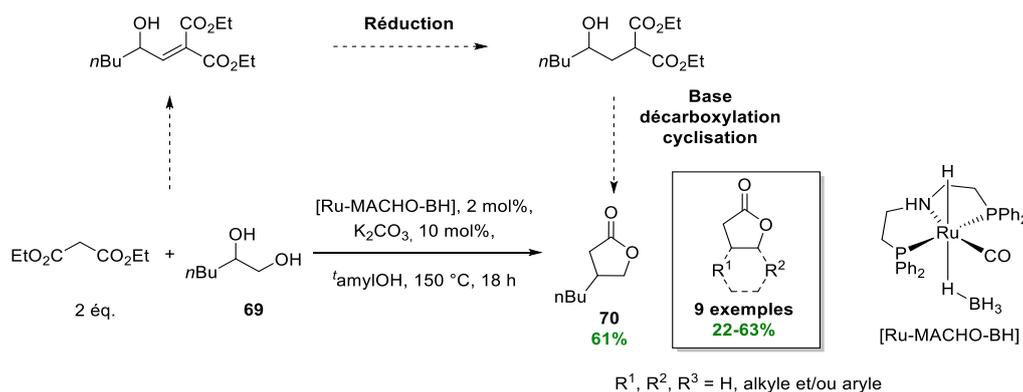


Schéma 55 : Synthèse de  $\gamma$ -butyrolactones à partir de malonate et de diol assistée par un complexe de ruthénium

Les esters et amides possédant des structures proches ont été utilisés par Kempe afin d'effectuer leur alkylation respective par ATH avec un catalyseur de cobalt portant un ligand  $PN_5P$  (Schéma 56).<sup>[116]</sup> Deux jeux de conditions ont été sélectionnés dépendant du substrat de départ à fonctionnaliser (ester ou amide). Pour commencer, l'acétate de *tert*-butyle (2 éq.) a été alkylé à partir d'alcool benzylique assisté par 5 mol% du complexe de cobalt et 1,5 équivalents de  $KO^tBu$  à 80 °C. Au bout de 4 h, l'ester **63** a été obtenu avec 70% de rendement. Le même catalyseur à 2,5 mol% a été utilisé pour la fonctionnalisation de diméthylacétamide (2 éq.) par de l'alcool benzylique. La quantité de  $KO^tBu$  a été diminuée à

[115] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13082-13085.

[116] N. Deibl, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10786-10789.

1,2 équivalents et la température du milieu augmentée à 100 °C. Après 24 h de réaction, l'amide correspondant **71** a été isolé avec 83% de rendement.

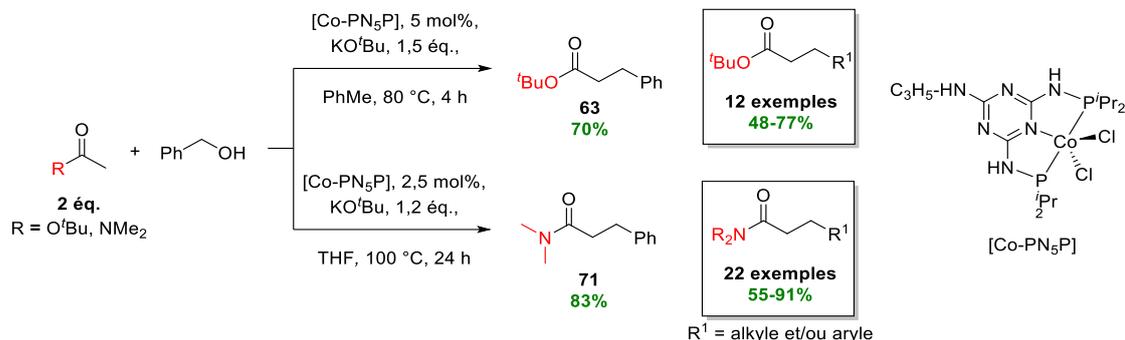


Schéma 56 :  $\alpha$ -Alkylation d'ester et d'amide à partir d'alcool benzylique assistée par un complexe de cobalt

Plusieurs catalyseurs à base de ruthénium ont montré de très bonnes activités à des quantités catalytiques relativement faibles dans le cadre de l'alkylation d'amides par ATH (Schéma 57). En 2016, le groupe de Gnanaprakasam a synthétisé le catalyseur de ruthénium Ru-PNN et l'a introduit à 0,1 mol% pour l'alkylation du DMA à partir d'alcool benzylique (1 éq.), assisté par 1,3 équivalents de KOtBu à 140 °C.<sup>[117]</sup> L'amide **71** correspondant a été isolé avec 56% de rendement. Ce même groupe a amélioré leur système catalytique en utilisant le [Ru-NHC]-2 à 1 mol% afin d'augmenter le rendement de l'amide **71** à 71%.<sup>[118]</sup>

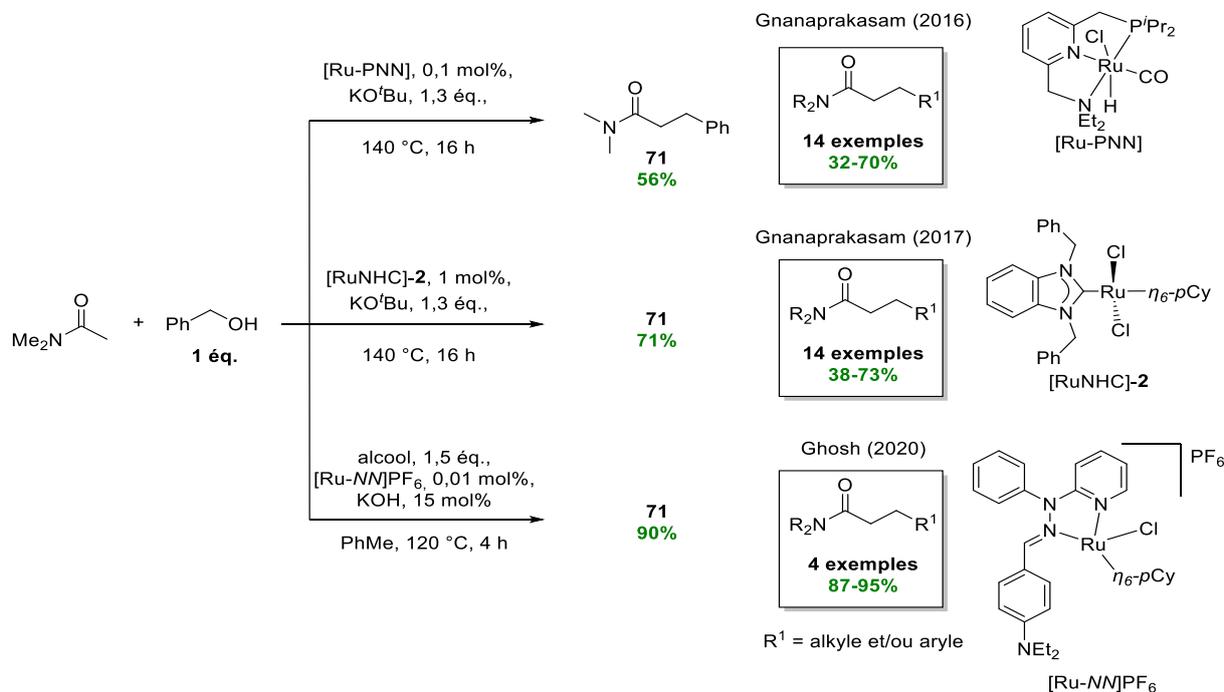


Schéma 57 :  $\alpha$ -Alkylation du DMA à partir d'alcool benzylique assistée par des complexes de ruthénium

[117] M. B. Chaudhari, G. S. Bisht, P. Kumari, B. Gnanaprakasam, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9215-9220.

[118] G. S. Bisht, M. B. Chaudhari, V. S. Gupte, B. Gnanaprakasam, *ACS Omega* **2017**, *2*, 8234-8252.

En 2020, l'équipe de Ghosh a synthétisé un complexe de ruthénium portant un ligand *N,N* pour l'alkylation du DMA à partir de 1,5 équivalents d'alcool benzylique (Schéma 57).<sup>[119]</sup> Une très faible quantité catalytique de 0,01 mol% de [Ru-*NM*]PF<sub>6</sub> a été introduite assisté par 15 mol% de KOH à 120 °C avec une réaction de seulement 4 h. Un excellent rendement de 90% a été obtenu lors de la synthèse de l'amide **71**.

Une autre famille d'amides (lactames), les oxindoles ont aussi été explorés en réaction d'alkylation. Ces oxindoles possédant des applications potentielles dans les médicaments et également présents dans de nombreux alcaloïdes ont été fonctionnalisés à partir des méthodes développées par Gnanaprakasam afin d'accéder à des 2-oxindol alkylés en C<sub>3</sub> portant un alcool tertiaire (Schéma 58).<sup>[117,118]</sup> En effet, à l'aide de paramètres judicieusement sélectionnés, une réaction en cascade d'alkylation par ATH puis de C-H hydroxylation en conditions basiques a été réalisée grâce à l'eau et l'air présent dans le milieu. Les deux complexes de ruthénium Ru-PNN et Ru-NHC-**2** utilisés pour l'alkylation du DMA ont été de nouveau introduits en réaction d'alkylation, avec 2 équivalents d'oxindole et de l'alcool benzylique menant à des rendements isolés de 62 et 69% respectivement en oxindole hydroxylé **72**.

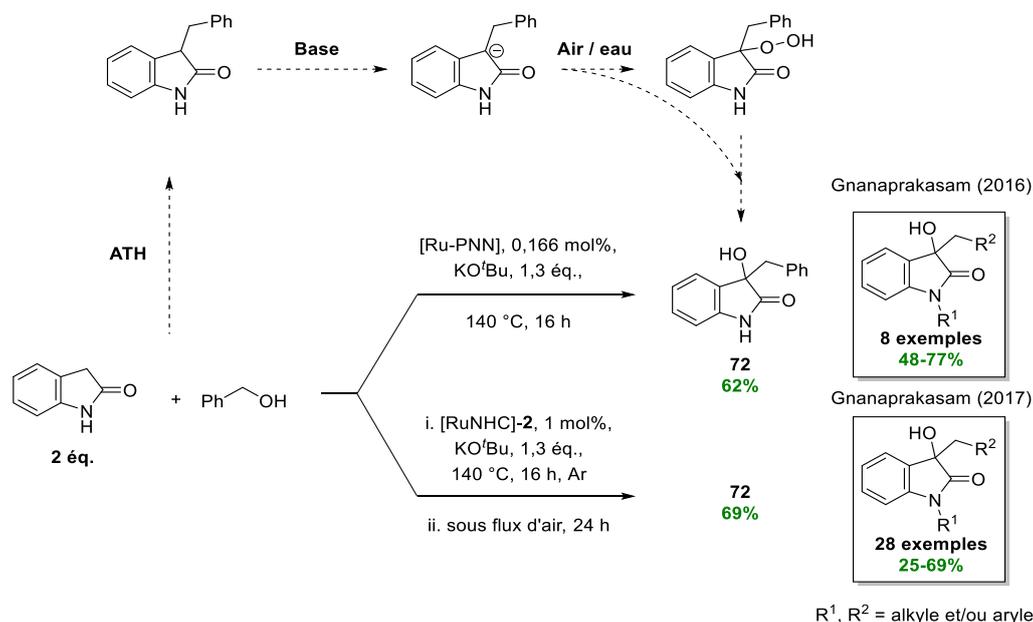


Schéma 58 : Fonctionnalisation d'oxindole par ATH assistée par des complexes de ruthénium suivie d'une C-H hydroxylation

Pour finir, l'alkylation des oxindoles a été réalisée par le groupe de Beller avec le complexe modifié de manganèse PNP (Mn-MACHO-*i*Pr).<sup>[41]</sup> Dans la continuité de leur étude de l'alkylation de l'acétophénone à partir d'alcool primaires, l'équipe a ensuite dirigé l'alkylation de l'oxindole libre à partir de 1,2 équivalents d'alcool benzylique assisté par 2 mol% de

[119] A. Maji, A. Singh, N. Singh, K. Ghosh, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3108-3125.

catalyseur de manganèse et 5 mol% de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 140 °C (Schéma 58). L'oxindole alkylé **73** a été obtenu avec 81% de rendements et les paramètres ont été conservés afin d'étendre cette réaction à 4 alcools primaires aliphatiques et arylés avec d'excellents rendements allant de 81 à 92%. Il est à noter que l'hydroxylation obtenue avec les catalyseurs de ruthénium n'a pas été observée.

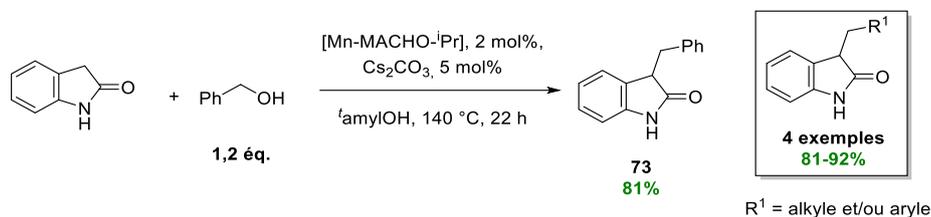


Schéma 59 :  $\alpha$ -Alkylation de l'oxindole à partir d'alcool benzylique assisté par un complexe de manganèse

L'accès à des esters et amides alkylés a été peu explorée comparé aux nucléophiles décrits précédemment, notamment à cause des difficultés liées à l'acidité de ces nucléophiles, moins importante que celle des cétones, et également vis-à-vis du phénomène de transestérification observé pour les esters. Aucune alkylation à partir d'alcools secondaires n'a été identifiée à notre connaissance dans la littérature.

### II.3.3. Aldolisation indirecte *via* réaction de Wittig

Il a été décrit l'accès à des esters fonctionnalisés par ATH directement à partir d'un nucléophile portant cette fonction. En revanche, le phénomène de transestérification a été observé dans quelques exemples pouvant limiter la diversification des produits synthétisés. Afin d'accéder à des esters tout en limitant ce phénomène, la nature du nucléophile a été modifiée. Pour ce faire, la réaction de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) ont été étudiées par auto-transfert d'hydrogène (Schéma 60).

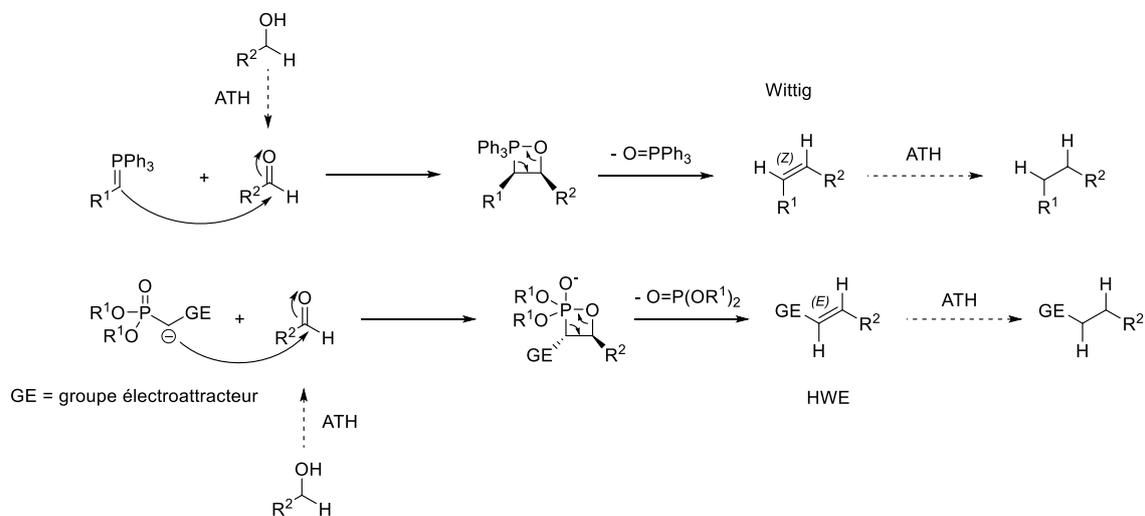


Schéma 60 : Schéma général des réactions de Wittig et de HWE avec utilisation de la méthodologie d'ATH

En effet, ces deux réactions permettent de former des liaisons C-C à partir de carbonyles et d'ylures (Wittig) ou de phosphonates (HWE). Grâce à la méthodologie d'ATH, la formation du carbonyle se fait à partir d'un alcool puis l'oléfination de Wittig ou HWE peut alors avoir lieu, suivi de la réduction des alcènes correspondants.

En 2002, Williams et collab. se sont intéressés à cette réaction afin de synthétiser des esters à partir d'ylures et de phosphonates *via* ATH (Schéma 61).<sup>[120]</sup> Ils ont de fait commencé leur étude sur le phosphonate **74** à partir d'alcool benzylique à l'aide d'un système catalytique composé de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (2 mol%), d'un ligand dppp (2 mol%) et de MTBD (1 éq.) à 150 °C. Au bout de 72 h, l'ester **75** a été obtenu avec 58% de rendement mais 14% du produit d'oléfination **76** a été également isolé. En effet, des phénomènes de transestérification ont été examinés avec l'utilisation de ce réactif. Le phosphonate a été identifié comme inhibiteur de la réaction *via* une possible chélation au centre métallique. La nature du nucléophile a donc été modifiée par l'ylure **77** correspondant portant la même fonction ester. La réaction a été engagée sur l'alcool benzylique à nouveau avec 5 mol% de complexe et de ligand et avec du carbonate de césium (5 mol%) à 150 °C. Après 72 h de réaction, l'ester saturé **75** a été isolé avec 71% de rendement. L'ylure de phosphore ayant été un très bon choix pour ce type de réaction l'équipe a étendu cette méthodologie à 9 esters avec des rendements allant de 14 à 71%.

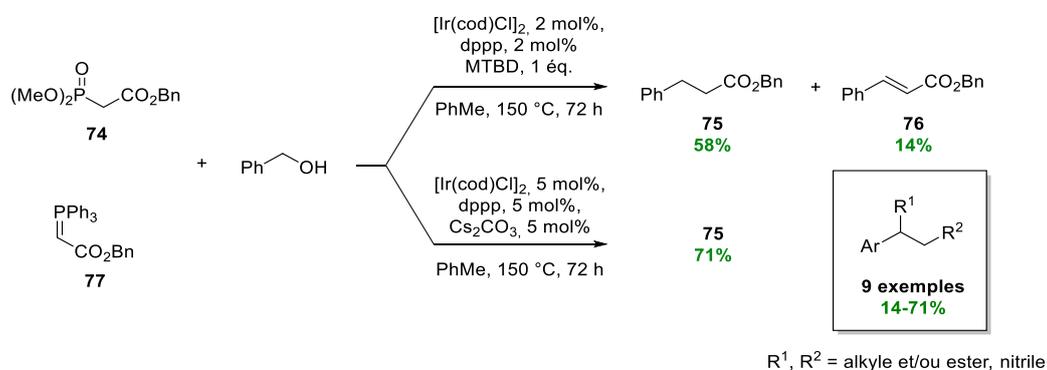


Schéma 61 :  $\alpha$ -Alkylation de phosphonate et d'ylure par ATH pour la synthèse d'esters fonctionnalisés

Williams et collab. ont poursuivi leurs efforts pour la synthèse d'esters par réaction d'aldolisation indirecte de Wittig, en prenant un catalyseur de ruthénium NHC (Ru-NHC-3) à 1 mol% activé par 2 mol% de triméthyl(vinyl)silane (Schéma 62).<sup>[121]</sup> Ce système a permis d'abaisser la température de réaction à 80 °C (contre 150 °C). Les substrats précédemment étudiés ont permis avec ce nouveau jeu de condition d'augmenter le rendement de l'ester saturé **75** à 80% en seulement 24 h. Pour finir, ce système catalytique leur a donné

[120] M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740-4743.

[121] M. G. Edwards, R. F. R. Jazsar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90-91.

l'opportunité d'étendre leur méthodologie à d'autres alcools avec d'excellents rendements (5 exemples, 71-84%).

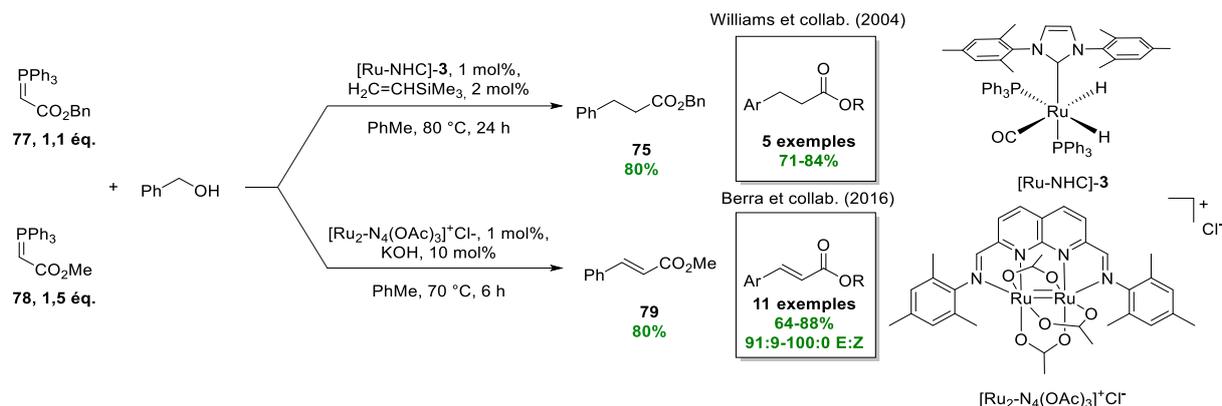


Schéma 62 :  $\alpha$ -Alkylation d'ylures esters par ATH assistée par des complexes de ruthénium pour la synthèse d'esters et oléfines fonctionnalisés

Plus récemment, en 2016, le groupe de Bera a mis au point un complexe de ruthénium bimétallique portant un ligand de type naphtyridine.<sup>[122]</sup> Après évaluation de son activité catalytique pour la déshydrogénation d'alcools primaires et secondaires, il a été engagé dans la réaction d'oléfination avec différents réactifs de Wittig activés par un ester (Schéma 62). Les conditions développées pour la déshydrogénation ont été reprises et transférées à la réaction d'oléfination avec l'ylure **78** à partir d'alcool benzylique en présence de  $[Ru_2-N_4(OAc)_3]Cl$  (1 mol%) et de KOH (10 mol%) à 70 °C. Au bout de 6 h, l'oléfine **79** a été isolée avec un rendement de 80%. Ce résultat encourageant leur a permis d'étendre cette réaction à la formation de 11 oléfines (64-88%, *E/Z* 91:9-100:0).

Bien que ce type de séquence ait été intéressant pour la formation d'esters substitués *via* ATH, il est à noter que l'utilisation de ces substrats génère des sous-produits pouvant venir à l'encontre d'un développement d'une réaction économique en atome et plus globalement « verte ». Cette séquence a de fait été peu développée puisqu'un seul exemple d'alcool secondaire a été fourni à notre connaissance (Williams, 2002).

#### II.3.4. $\alpha$ -Alkylation et $\beta$ -oléfination de sulfones

La méthodologie d'ATH est possible avec tout type de nucléophile dès lors qu'une réaction par voie traditionnelle met en jeu un carbonyle (alcool « activé »). C'est notamment le cas de l'oléfination de Julia qui est une méthode de synthèse mettant en jeu une sulfone, en présence d'halogénure d'alkyle ou d'un composé carbonylé. Après obtention de la sulfone  $\alpha$ -alkylée

[122] I. Dutta, A. Sarbajna, P. Pandey, S. M. W. Rahaman, K. Singh, J. K. Bera, *Organometallics* **2016**, *35*, 1505-1513.

celle-ci peut subir une élimination en *anti*, lorsque l'alkylation est effectuée avec des carbonyles, menant à une oléfine de configuration *E* (Schéma 63).<sup>[123]</sup>

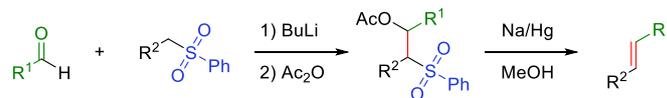


Schéma 63 : Schéma général de l'oléfination de Julia à partir d'un carbonyle

Lors du transfert de cette réaction en méthodologie d'ATH, plusieurs produits d'alkylation peuvent être obtenus (Schéma 64). En effet, la réaction a la possibilité de produire la sulfone  $\alpha$ -alkylée ou le produit de  $\beta$ -oléfination de Julia ou encore la sulfone  $\alpha,\beta$ -insaturée si l'intermédiaire n'est pas réduit.

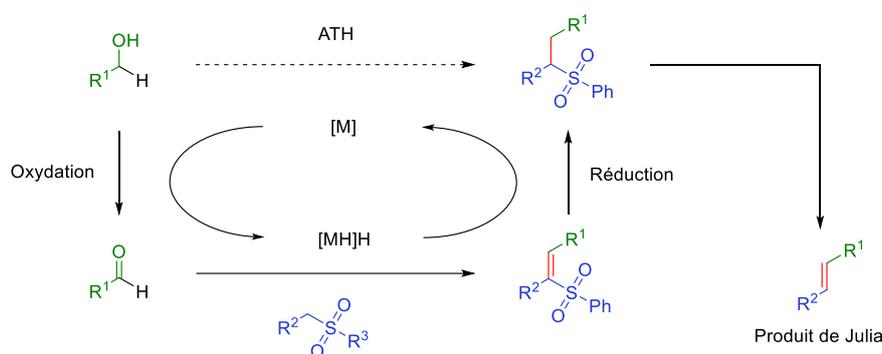


Schéma 64 :  $\alpha$ -Alkylation de sulfone à partir d'un alcool primaire via réaction d'ATH

Pour commencer, cette réaction d'alkylation par ATH a été décrite à partir d'alcools primaires et de métaux nobles. En 2020, le groupe de Khaskin, a réalisé l'alkylation de la méthylphénylsulfone à partir de *n*-butanol (1,1 éq.) (Schéma 65).<sup>[124]</sup>

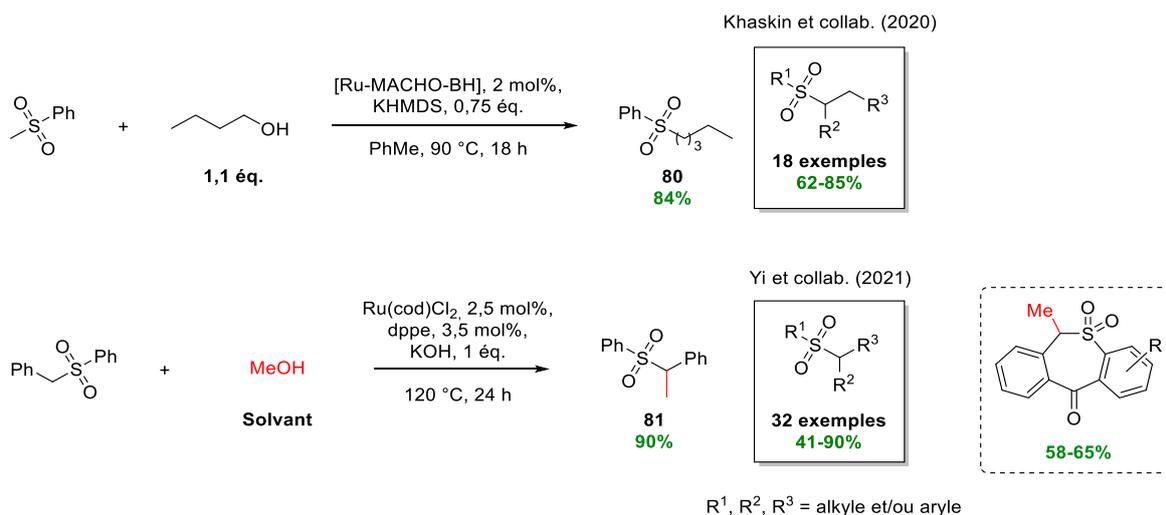


Schéma 65 :  $\alpha$ -Alkylation de sulfones à partir d'alcools primaires assistée par des complexes de ruthénium

[123] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833-4836.

[124] E. Khaskin, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9002-9005.

Pour ce faire, Ru-MACHO-BH (2 mol%) et du KHMDS (0,75 éq.) ont été introduits à 90 °C. Au bout de 18 h, la sulfone **80** a été isolée avec un excellent rendement de 84% sans l'observation de sulfone  $\alpha,\beta$ -insaturée ou de produit de Julia. Grâce à ces paramètres optimisés, 18 sulfones supplémentaires ont été synthétisées dans de bons rendements (62-85%).

L'année suivante, Yi et collab. ont valorisé l'utilisation de méthanol comme source de carbone primaire sur des sulfones  $\alpha$ -fonctionnalisées à l'aide du catalyseur de ruthénium Ru(cod)Cl<sub>2</sub> (2,5 mol%) et d'un ligand phosphine dppe (3,5 mol%) (Schéma 65).<sup>[125]</sup> Le méthanol a également été utilisé en tant que solvant en présence de KOH (1 éq.). Au bout de 24 h à 120 °C, la sulfone ramifiée **81** a été obtenue avec un rendement de 90% ainsi qu'une librairie conséquente de 32 sulfones  $\alpha$ -alkylées (41-90%). Durant leur étude, ce groupe s'est également intéressé aux benzothiazépines et plus précisément aux dibenzo[*b,e*]thiepin-11(6*H*)-one 5,5-dioxyde possédant des activités biologiques dans un certain nombre de produits pharmaceutiques (antidépresseurs, antipsychotiques, antibactériens, etc.).<sup>[126]</sup>

En 2023, le groupe de Milstein a également fait de l'alkylation de sulfones avec un catalyseur à base de manganèse portant un ligand NNP (Schéma 66).<sup>[127]</sup> Ce catalyseur utilisé en faible quantité (0,5 mol%) a permis l'alkylation de la méthylphénylsulfone à partir d'alcool benzylique (1 éq.), assisté par du NaOH (20 mol%) à 150 °C. La sulfone saturée **82** a été isolée avec un rendement de 84% puis une exemplification sur 18 sulfones a été effectuée à l'aide de leur séquence (45-99%).

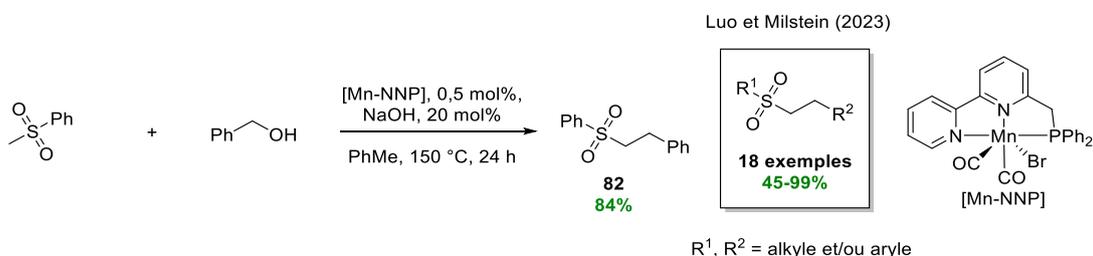


Schéma 66 :  $\alpha$ -Alkylation de la méthylphénylsulfone à partir d'alcool benzylique assisté par un complexe de manganèse

D'autres groupes se sont intéressés à cette séquence réactionnelle assistée par des complexes de nickel et les produits obtenus ont été multiples : produit de Julia, sulfone saturée et sulfone  $\alpha,\beta$ -insaturée.

Le groupe de Maji et collab. a travaillé avec le précurseur NiBr<sub>2</sub> (5 mol%) assisté par 6 mol% de néocuproïne comme ligand pour l'obtention de produits de Julia (Schéma 67).<sup>[128]</sup> Leur étude préliminaire a été effectuée sur 1,5 équivalents de (benzylsulfonyl)benzène et a

[125] D. Song, L. Chen, Y. Li, T. Liu, X. Yi, L. Liu, F. Ling, W. Zhong, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 120-126.

[126] C. E. Stecoza, *Revista de chimie.* **2009**, 60, 137-141.

[127] L. Lu, J. Luo, D. Milstein, *ACS Catalysis* **2023**, 13, 5949-5954.

[128] S. Waiba, A. Das, M. K. Barman, B. Maji, *ACS Omega* **2019**, 4, 7082-7087.

été alkylée à partir d'alcool benzylique avec 1 équivalent de KOH à 140 °C. La méthodologie a permis de conduire au produit de Julia, le *trans*-stilbène, avec un rendement de 89% puis cette méthodologie a été exemplifiée pour la préparation de 32 *trans*-oléfines (45-92%).

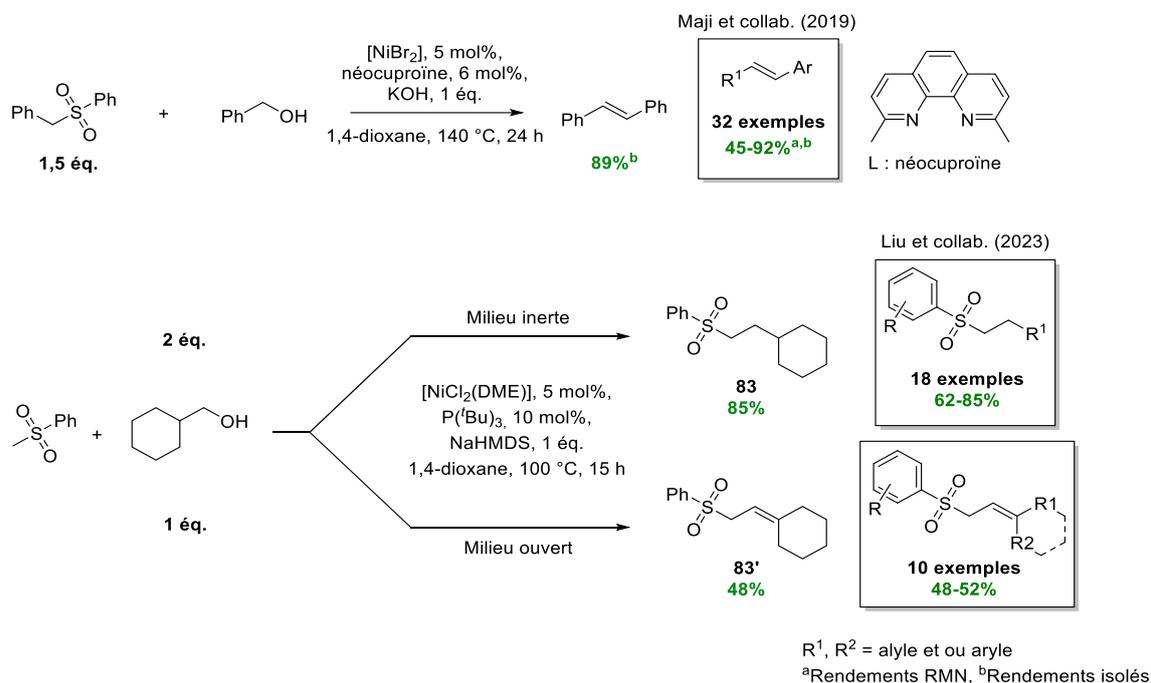


Schéma 67 :  $\alpha$ -Alkylation de sulfones par ATH assistée par des complexes de nickel

En 2023, un catalyseur de nickel [NiCl<sub>2</sub>(DME)] (5 mol%) assisté par le ligand P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> (10 mol%) afin d'effectuer l'alkylation de la méthylphénylsulfone par 2 équivalents de cyclohexylméthanol (Schéma 67).<sup>[129]</sup> Lorsque la réaction a été effectuée avec 1 équivalent de NaHMDS à 100 °C et en milieu inerte la sulfone saturée **83** a été obtenue avec 85% de rendement. En revanche, lorsque la réaction a été effectuée en milieu ouvert, c'est un produit insaturé qui a été isolé avec 48% de rendement. Cette sulfone a été obtenue à partir de l'intermédiaire  $\alpha,\beta$ -insaturé qui par isomérisation de la double liaison a produit la sulfone **83'**.

Pour finir, un unique exemple d'alkylation à partir d'alcool secondaire a été décrit par le groupe de Khaskin (Schéma 68).<sup>[130]</sup> L'alkylation a été effectuée sur la méthylphénylsulfone à partir de 10 équivalents d'isopropanol, en présence de Ru-MACHO-BH (2 mol%) ainsi que 2 équivalents de KHMDS à 100 °C. La sulfone fonctionnalisée **84** a alors été isolée avec 42% de rendement.

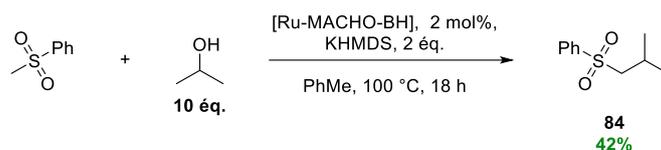


Schéma 68 :  $\alpha$ -Alkylation de la méthylphénylsulfone à partir d'isopropanol

[129] H. Yu, K. Fu, G. Yang, M. Liu, P. Yang, T. Liu, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 615-618.

[130] T. Vojkovsky, S. Deolka, S. Stepanova, M. C. Roy, E. Khaskin, *ACS Catalysis* **2020**, 10, 6810-6815.

Il est possible que d'autres recherches sur ce type de réaction à partir d'alcools primaires et secondaires soient à venir étant donné son potentiel et les éventuelles applications en chimie pharmaceutique.

### II.3.5. $\alpha$ -Alkylation de nitroalcanes

Les nitroalcanes sont un type de nucléophiles intervenant dans la réaction de Henry afin d'accéder à des  $\beta$ -nitroalcools par action de la potasse.<sup>[131]</sup> Etant donné que l'accès à ces molécules se fait à partir de carbonyles, la réaction a été adaptée afin de proposer une alternative par ATH (Schéma 69).

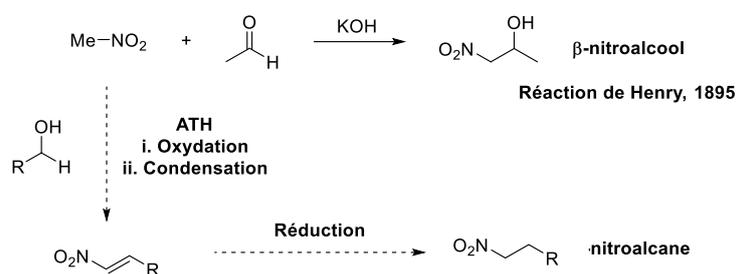


Schéma 69 : Réaction de Henry et adaptation en ATH (homologation de la chaîne carbonée de nitroalcane)

A partir de cette observation, Williams et collab. ont effectué l'alkylation du nitrométhane à partir du 4-(hydroxyméthyl)phénol (Schéma 70).<sup>[102]</sup> Pour ce faire, le dimère d'iridium  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  a été introduit à 2 mol% et assisté par le ligand de dppp (2 mol%) et du carbonate de césium (2 mol%) à 150 °C. Après 3 jours de réaction, le mono-nitroalcane **85** a été obtenu avec 57% de rendement tandis que le bi-nitroalcane **86** avec 43% de rendement.

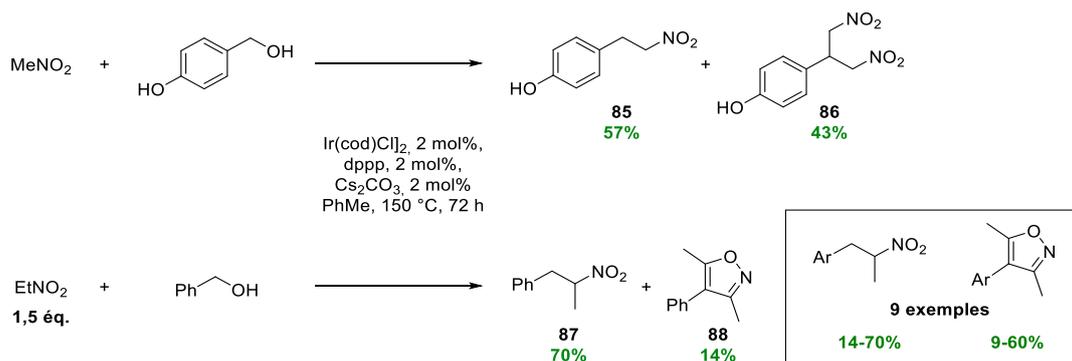


Schéma 70 :  $\alpha$ -Alkylation de nitroalcanes à partir d'alcools benzyliques assistée par de l'iridium

Ensuite dans les mêmes conditions, le groupe a décidé d'utiliser du nitroéthane (1,5 éq.) et a effectué son alkylation par ATH à partir d'alcool benzylique (Schéma 70). Grâce à cela, le produit de mono-alkylation **87** a été isolé avec 70% de rendement. Un autre sous-produit de réaction a été isolé comme étant l'isoxazole **88** avec 14% de rendement. En effet, il est alors

[131] L. Henry, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1895**, 1265-1268.

probable que du produit bifonctionnalisé ait été obtenu menant, *via* une réaction domino, à la formation de cet isoxazole.

Les recherches liées à l'utilisation de ce nucléophile n'ont pas été aussi développées que pour les autres acides à notre connaissance.

### II.3.6. Alkylation des indoles

L'indole est une structure privilégiée en chimie médicinale, car cette énamine est présente dans de nombreux alcaloïdes naturels présentant des activités biologiques, ainsi que dans de nombreux agents pharmaceutiques.<sup>[132]</sup> Ce motif se retrouve notamment dans le tryptophane, la sérotonine et également la mélatonine. Ces mêmes produits et la plupart des produits bioactifs de cette famille sont dans la majorité fonctionnalisés sur le carbone C<sub>3</sub>. Cette C<sub>3</sub>-alkylation a par conséquent été étudiée par réaction d'ATH afin de réduire les étapes nécessaires à une alkylation classique (Schéma 71).<sup>[133]</sup>

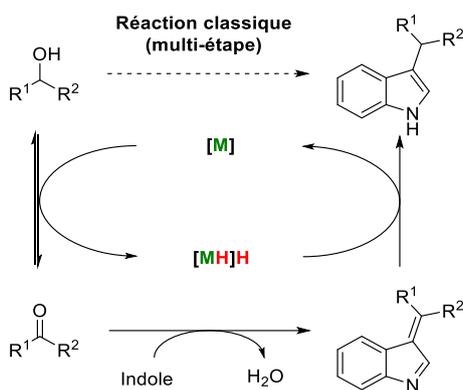


Schéma 71 : C<sub>3</sub>-alkylation de l'indole à partir d'alcool via la méthodologie d'ATH

L'un des premiers exemples de C<sub>3</sub>-alkylation d'indole par ATH a été proposé par le groupe de Grigg en 2007 assisté par le dimère d'iridium [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.<sup>[134]</sup> Afin de réaliser cette étude, 3 équivalents d'alcool benzylique ont été ajoutés à l'indole libre assisté par 2,5 mol% de catalyseur d'iridium et 20 mol% de KOH à 110 °C (Schéma 72). Dans ce cas, l'alcool a joué le rôle de réactif et de solvant générant ainsi l'indole alkylé **89** avec 80% de rendement.

[132] N. Chadha, O. Silakari, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159-184.

[133] F. Bartocchini, M. Retini, G. Piersanti, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151875.

[134] S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299-3302.

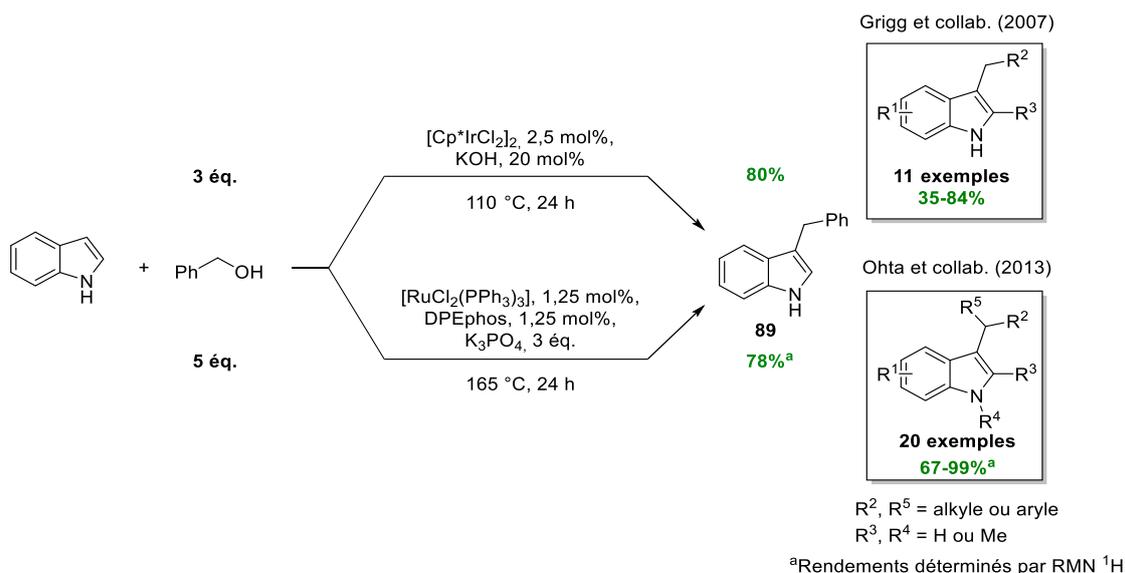


Schéma 72 : C<sub>3</sub>-Alkylation d'indole à partir d'alcool benzylique assistée par des métaux nobles

En 2013, Ohta et collab. ont utilisé un système catalytique composé de RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1,25 mol%) avec une même quantité catalytique en ligand DPEphos afin d'effectuer l'alkylation d'indole à partir de 5 équivalents d'alcool benzylique (Schéma 72).<sup>[135]</sup> Ce système assisté par du K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 équ.) à 165 °C en utilisant l'alcool comme réactif et solvant a mené à l'indole fonctionnalisé **89** avec un rendement de 78% évalué par RMN <sup>1</sup>H. A partir de ces paramètres, une exemplification de 20 composés a été effectuée sur plusieurs indoles fonctionnalisés en R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ainsi qu'à partir d'alcools secondaires avec d'excellents rendements allant de 67 à 99%. Il est à noter, qu'à notre connaissance, cette étude a été l'unique à effectuer la C<sub>3</sub>-alkylation d'un indole N-méthylé (R<sup>4</sup>).

Par la suite des recherches ont été effectuées afin de réaliser cette alkylation par ATH à l'aide de métaux non-nobles (fer et nickel).

C'est le cas de l'équipe de Piersanti, en 2017, qui a effectué l'alkylation d'indole à partir de 2 équivalents d'alcool benzylique assisté par 1 mol% de [Fe]Pc, un catalyseur de fer(II) portant un ligand phthalocyanine, dérivé de la porphyrine.<sup>[136]</sup> Ce complexe biomimétique assisté par 1,1 équivalents de carbonate de césium à 140 °C a permis d'accéder à l'indole C<sub>3</sub>-alkylé **89** avec un excellent rendement de 99% (Schéma 73). Ces paramètres ont ensuite été utilisés pour la synthèse de 29 indoles à partir d'alcools primaires et secondaires avec des rendements allant de bons à excellents (37-99%).

[135] A. E. Putra, K. Takigawa, H. Tanaka, Y. Ito, Y. Oe, T. Ohta, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 6344-6354.

[136] G. Di Gregorio, M. Mari, F. Bartocchini, G. Piersanti, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8769-8775.

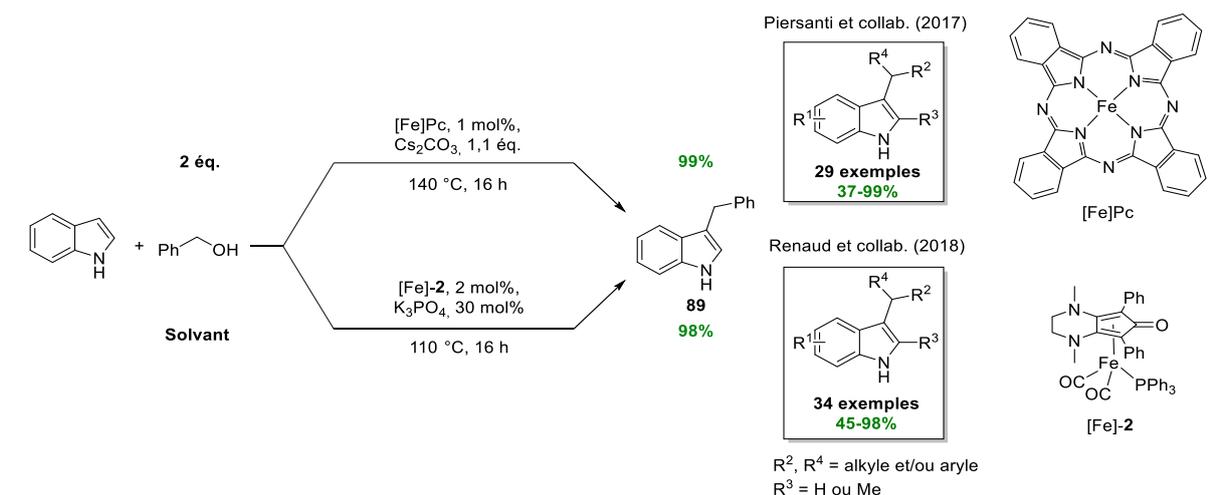


Schéma 73 :  $C_3$ -Alkylation d'indole à partir d'alcool benzylique assistée par des complexes de fer

L'année suivante, le groupe de Renaud qui a utilisé à plusieurs reprises des catalyseurs de type Knölker pour l'alkylation de différents nucléophiles a proposé une séquence pour la synthèse d'indoles alkylés (Schéma 73).<sup>[137]</sup> Le complexe [Fe]-2 a été introduit à 2 mol% et assisté par 30 mol% de  $K_3PO_4$  à 110 °C dans l'alcool benzylique (réactif et solvant). De nouveau, un excellent rendement de 98% a été obtenu pour l'indole **89** et la méthodologie a été exemplifiée à 34 indoles avec de bons à excellents rendements. Durant cette étude, le groupe a démontré que l'alkylation n'a pas été possible sur des indoles *N*-alkylés ( $R^4$ ).

Par la suite, deux études ont été réalisées à partir de complexes de nickel. La première en 2020 a été réalisée par Adhikari et collab. par le complexe  $Ni(N,O)_2$  (Schéma 74).<sup>[138]</sup> Cette étude a débuté sur l'indole libre et a été alkylé à partir de 2 équivalents d'alcool benzylique, assisté par 5 mol% de catalyseur de nickel et 0,7 équivalent de  $KO^tBu$  à 110 °C. Au bout de 12 h, l'indole **89** a été obtenu avec 80% de rendement. La réaction testée avec l'indole *N*-méthylé a suivi la même tendance que pour Renaud.

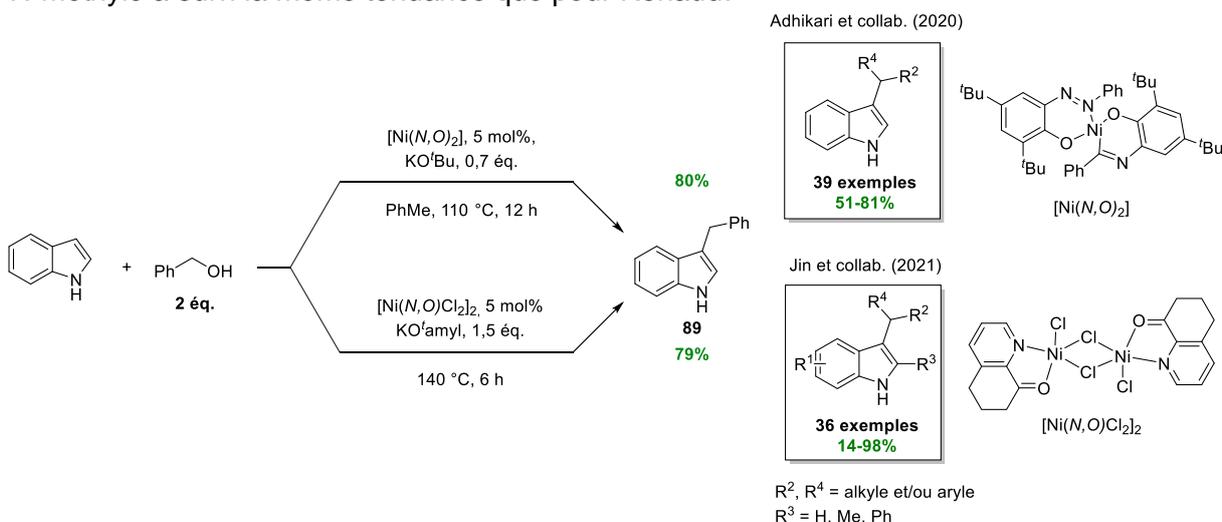


Schéma 74 :  $C_3$ -Alkylation d'indole à partir d'alcool benzylique assistée par des complexes de nickel

[137] C. Seck, M. D. Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4640-4645.

[138] A. K. Bains, A. Biswas, D. Adhikari, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15442-15445.

En 2021, un complexe bimétallique de nickel,  $[\text{Ni}(\text{N},\text{O})\text{Cl}_2]_2$ , a été synthétisé et engagé en réaction d'alkylation d'indole par le groupe de Jin (Schéma 74).<sup>[139]</sup> Un résultat équivalent à celui obtenu par Adhikari a été observé puisque 79% de l'indole **89** a été synthétisé à partir de 5 mol% de dimère et d'alcool benzylique (2 éq.) assisté par du KO<sup>t</sup>amyl (1,5 éq.). Une librairie de 36 indoles a été obtenue avec ces paramètres à partir d'alcools primaires et secondaires (14-98%). Il est à noter que la méthylation à partir de méthanol a été limitante malgré l'utilisation de 4 équivalents d'alcool puisqu'un rendement de 14% en indole alkylé a été observé.

Plusieurs groupes ont par ailleurs réalisé la méthylation d'indoles à partir de méthanol (Schéma 75). C'est notamment le cas de Cai et collab., en 2023, qui ont sélectionné le dimère d'iridium  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  à 1 mol% et assisté par 1 équivalent de KO<sup>t</sup>Bu à 140 °C afin d'accéder à l'indole méthylé **90** correspondant avec 90% de rendement.<sup>[140]</sup> Le groupe de Morrill a également effectué cette méthylation, à partir du pré-catalyseur de Knölker.<sup>[141]</sup> Le groupe a effectué la méthylation de l'indole à partir de 2 mol% de fer, 4 mol% de Me<sub>3</sub>NO et de 2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 80 °C menant à l'indole méthylé **90** avec 82% de rendement.

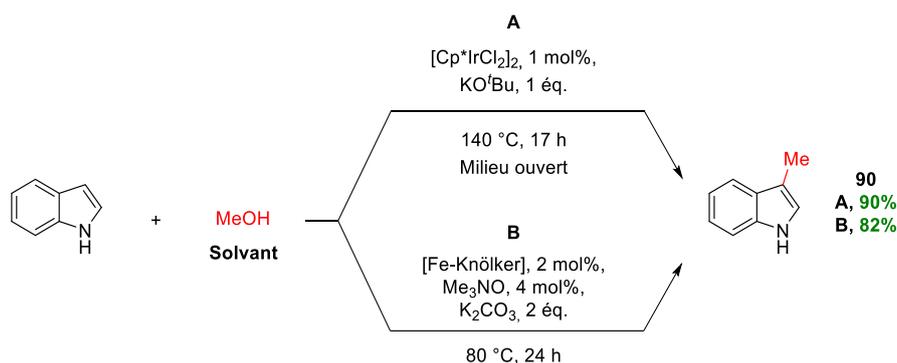


Schéma 75 : C<sub>3</sub>-Méthylation d'indole à partir de méthanol comme source primaire de carbone

Pour finir, l'alkylation d'indole a aussi été accomplie sans métal de transition. En effet, le groupe de Ramón, précurseur des travaux de Morrill ayant effectué l'alkylation de cétones sans catalyse métallique, a utilisé un excès de 3 équivalents de KOH et 3 équivalents d'alcool benzylique afin d'effectuer l'alkylation C<sub>3</sub> de l'indole (Schéma 76).<sup>[142]</sup> Au bout de seulement 3 h, l'indole fonctionnalisé **89** a été obtenu avec 99% de rendement. A la suite de cela, 17 indoles ont été fonctionnalisés sans l'assistance de métaux avec des rendements allant de bons à excellents (56-99%). La limitation a été observée vis-à-vis de l'utilisation d'alcools secondaires et notamment de phényléthanol où un rendement de 57% a été obtenu en indole alkylé.

[139] M. Hu, Y. Jiang, N. Sun, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, L. Jin, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 10057-10062.

[140] S.-J. Chen, G.-P. Lu, C. Cai, *RSC Advances* **2015**, *5*, 70329-70332.

[141] K. Polidano, J. M. J. Williams, L. C. Morrill, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 8575-8580.

[142] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3394-3397.

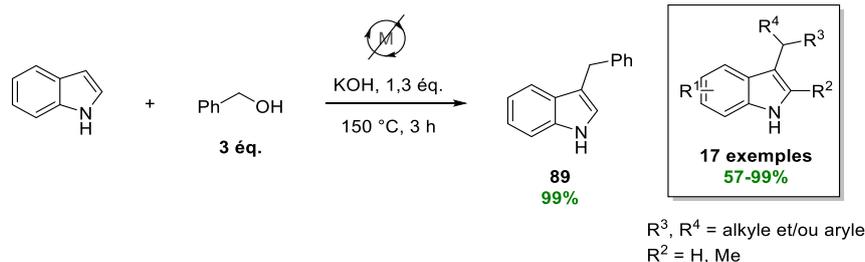


Schéma 76 :  $C_3$ -Alkylation d'indole à partir d'alcool benzylique sans métaux

L'alkylation d'indoles a été largement développée que cela soit à partir d'alcools primaires ou secondaires ainsi qu'avec des catalyseurs de métaux de transitions non-nobles. Il faut tout de même préciser que dans toutes ces études, hormis celle décrite par Ohta,<sup>[135]</sup> la  $C_3$ -alkylation d'indole *N*-protégé n'a pas été possible. Il est donc probable que l'intermédiaire imine ne se forme pas, empêchant donc la réaction d'aldolisation. De plus, la réaction d'alkylation a été régiosélective dans toutes ces études, notamment puisque l'amine secondaire se retrouve être moins réactive que la position  $C_3$ .

### II.3.7. $\alpha$ -Alkylation d'époxydes

Pour finir sur ces nucléophiles utilisés en réaction d'ATH, une étude récente a proposé une ouverture et alkylation d'époxydes par cette méthodologie d'ATH.

Plusieurs étapes sont effectuées dans ce cycle catalytique par ATH (Schéma 77) : (i) la première est l'ouverture et l'hydrogénation de type Markovnikov de l'époxyde. (ii) Ensuite l'alcool secondaire généré est activé par le métal en carbonyle. (ii) En parallèle un alcool primaire entre en présence du complexe générant ainsi l'aldéhyde correspondant (iii) qui peut alors réagir par condensation aldolique avec le carbonyle. (iv) Pour finir, grâce à deux hydrogénations successives de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée puis de la cétone, l'alcool saturé est obtenu.

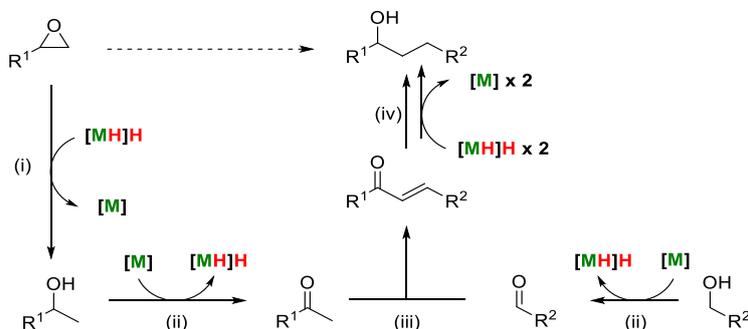


Schéma 77 : Réaction d'ATH pour la fonctionnalisation d'époxydes en alcools à partir d'alcool primaire

Cette réaction a été décrite par Maji et collab. en 2023, assistée par un complexe de ruthénium PNP (Schéma 78).<sup>[143]</sup> Pour ce faire, du phényloxirane a été mis en présence de 2 équivalents d'alcool benzylique et assisté par 2 mol% de Ru-MACHO-*i*-Pr ainsi que 3 équivalents de soude à 140 °C. Au bout de 24 h, l'alcool saturé **12** a été isolé avec un rendement de 89%. L'excellente régiosélectivité obtenue à partir de cette séquence a ensuite été vérifiée sur un nombre conséquent de 40 alcools avec des rendements allant de 35 à 89%. La modification du phényloxirane par d'autres époxydes a été dans la majorité des cas la limitation observée avec des rendements plus faibles.

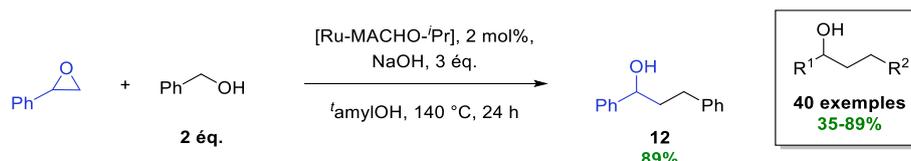


Schéma 78 :  $\alpha$ -Alkylation de phényloxirane à partir d'alcool benzylique par ATH assistée par un complexe de ruthénium

Il est donc possible que ce type de réaction fasse l'objet d'études approfondies, notamment dans le développement d'une réaction avec des alcools secondaires, étant donné l'excellente régiosélectivité décrite. En effet, cette réaction a la capacité de remplacer ainsi les réactifs organométalliques traditionnels (R'MX, M = Li, Mg, Cu, Zn) par des alcools commercialement ou synthétiquement accessibles (Schéma 79).

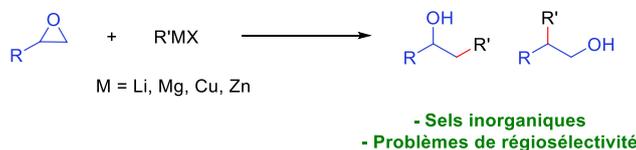


Schéma 79 : Ouverture et alkylation d'époxydes à partir de réactifs organométalliques

## II.4. Conclusions

La méthodologie d'alkylation par auto-transfert d'hydrogène est donc depuis plus de 20 ans un domaine en pleine expansion. Ce type de catalyse ne cesse de s'améliorer que ce soit par la recherche de nouveaux complexes revêtant des métaux plus abondants (Mn, Fe, Cu, Co, etc..) ou dans l'utilisation de nouveaux substrats tels que les sulfones ou même très récemment les époxydes. Face à la diversité des nucléophiles exposés, il est possible d'assumer que toute alkylation classique pourrait être transférée à l'ATH. En revanche, deux points sont à améliorer que cela soit dans l'étude de réactions asymétriques ou dans l'utilisation d'alcools secondaires qui n'a réellement émergée qu'à partir de 2015. Pour finir,

[143] A. Jana, S. Chakraborty, K. Sarkar, B. Maji, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 310-318.

les applications présentées au cours de cet état de l'art pourraient être transférées à l'échelle industrielle dans les décennies à venir.

### III. Introduction au sujet de thèse

La réaction d'auto-transfert et notamment l'alkylation s'est révélée être une puissante méthodologie afin de changer des conditions classiques souvent toxiques, à plusieurs étapes et limitantes en termes de régio- et stéréo-sélectivité. Elle permet également la formation d'intermédiaires souvent non stables dans les conditions classiques. Le nombre de nucléophiles et d'alcools primaires/secondaires pouvant être entraînés dans cette méthodologie est impressionnant. Malgré tout, après avoir classé toutes ses réactions deux points ressortent. La réaction manque encore d'un accès plus soutenu à la notion de stéréosélectivité et notamment pour les alcools secondaires. L'autre point, est la recherche d'alkylation par ATH d'alcools secondaires portés par des hétérocycles saturés. Pour ce dernier point, l'utilisation de l'isosorbide, au laboratoire COB à l'ICBMS de Lyon, comme alcool hétérocyclique biosourcé, non toxique et disponible à grande échelle nous a poussé à effectuer son alkylation notamment par ATH. Ce motif portant une élongation de liaison C-C a déjà provoqué un intérêt particulier dans l'industrie et à l'échelle académique. Cependant, les méthodes de synthèses proposées pour cette alkylation ne sont pas multiples et peuvent générer pour la plupart de nombreux inconvénients tels que des synthèses multi-étapes, l'utilisation de réactifs toxiques et une faible économie d'atomes.

Dans ce contexte, les objectifs pour le projet de thèse ont été les suivants : (1) Présentation de l'isosorbide et étude préliminaire de la réaction d'alkylation par ATH, (2) exploration du champ d'application de la méthodologie développée sur de multiples alcools hétérocycliques saturés et pour finir, (3) application de la méthodologie en réaction séquentielle et valorisation des produits d'alkylation d'ATH.

## IV. Références

- [1] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford ; New York, **2012**.
- [2] A. M. López Contreras, W. Kuit, M. A. J. Siemerink, S. W. M. Kengen, J. Springer, P. A. M. Claassen, in *Bioalcohol Production*, Elsevier, **2010**, pp. 415-460.
- [3] A. Yamaguchi, O. Sato, N. Mimura, M. Shirai, *Catal. Today* **2016**, *265*, 199-202.
- [4] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358-2364.
- [5] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.
- [6] A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410-1459.
- [7] A. Quintard, J. Rodriguez, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10456-10473.
- [8] A. Quintard, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 4044-4055.
- [9] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56*, 137-144.
- [10] H. Meerwein, R. Schmidt, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1925**, *444*, 221-238.
- [11] W. Ponndorf, *Zeitschrift für Angewandte Chemie* **1926**, *39*, 138-143.
- [12] A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 871.
- [13] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- [14] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- [15] M. A. Haller, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1891**, *112*, 1490-1494.
- [16] M. Guerbet, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1909**, *149*, 129-132.
- [17] S. Cannizzaro, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1853**, *88*, 129-130.
- [18] Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 929-935.
- [19] T. Matsu-ura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8306-8308.
- [20] P. Chabardes, Y. Querou, *FR1582621*, **1969**.
- [21] Y. Watanabe, M. Yamamoto, S. C. Shim, T.-a. Mitsudo, Y. Takegami, *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 1025-1026.
- [22] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667-2670.
- [23] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681-703.
- [24] T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524-2549.
- [25] A. Porcheddu, G. Chelucci, *The Chemical Record* **2019**, *19*, 2398-2435.
- [26] D. Y. Yang, H. Wang, C. R. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3100-3121.
- [27] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72-73.
- [28] J. Li, W. Zhang, F. Wang, M. Jiang, X. Dong, W. Zhao, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2363-2366.
- [29] L. Rakers, F. Schäfers, F. Glorius, *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24*, 15529-15532.
- [30] D. Gülcemal, A. G. Gökçe, S. Gülcemal, B. Çetinkaya, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26222-26230.
- [31] S. Gülcemal, D. Gülcemal, G. F. S. Whitehead, J. Xiao, *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22*, 10513-10522.
- [32] S. Genç, S. Günnaz, B. Çetinkaya, S. Gülcemal, D. Gülcemal, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2875-2881.
- [33] C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020-9022.
- [34] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988-9001.
- [35] L. Alig, M. Fritz, S. Schneider, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2681-2751.
- [36] *Abundance of elements in the earth's crust and in the sea*, 97th ed., CRC Handbook of Chemistry and Physics, **2017**.
- [37] D. Wei, C. Netkaew, C. Darcel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 2471-2487.
- [38] C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816-5817.
- [39] M. G. Coleman, A. N. Brown, B. A. Bolton, H. Guan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 967-970.

- [40] S. Elangovan, J. B. Sortais, M. Beller, C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483-14486.
- [41] M. Peña-López, P. Piehl, S. Elangovan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14967-14971.
- [42] G. Zhang, B. L. Scott, S. K. Hanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12102-12106.
- [43] G. Zhang, J. Wu, H. Zeng, S. Zhang, Z. Yin, S. Zheng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080-1083.
- [44] D.-W. Tan, H.-X. Li, M.-J. Zhang, J.-L. Yao, J.-P. Lang, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1113-1118.
- [45] D.-W. Tan, H.-X. Li, D.-L. Zhu, H.-Y. Li, D. J. Young, J.-L. Yao, J.-P. Lang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 608-611.
- [46] M. Käß, A. Friedrich, M. Drees, S. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 905-907.
- [47] S. Thiyagarajan, R. Vijaya Sankar, C. Gunanathan, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7879-7884.
- [48] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15664-15667.
- [49] R. J. Armstrong, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153151.
- [50] C. B. Cheong, J. R. Frost, T. J. Donohoe, *Synlett* **2020**, *31*, 1828-1832.
- [51] C. H. Heathcock, in *Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **1984**, pp. 111-212.
- [52] E. Louise, *Ann. Chim. Phys.* **1885**, *6*, 207.
- [53] W. M. Schubert, H. K. Latourette, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1829-1834.
- [54] A. M. El-Khawaga, R. M. Roberts, K. M. Sweeney, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2055-2058.
- [55] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.
- [56] W. M. Akhtar, R. J. Armstrong, J. R. Frost, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11916-11920.
- [57] L. B. Smith, R. J. Armstrong, D. Matheau-Raven, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2514-2523.
- [58] B. G. Reed-Berendt, K. Polidano, L. C. Morrill, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1595-1607.
- [59] R. J. Armstrong, W. M. Akhtar, T. A. Young, F. Duarte, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 12558-12562.
- [60] D. M. J. Cheang, R. J. Armstrong, W. M. Akhtar, T. J. Donohoe, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3543-3546.
- [61] M. K. Gangwar, P. Dahiya, B. Emayavaramban, B. Sundararaju, *Chemistry - An Asian Journal* **2018**, *13*, 2445-2448.
- [62] P. Chakraborty, M. K. Gangwar, B. Emayavaramban, E. Manoury, R. Poli, B. Sundararaju, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3463-3467.
- [63] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2064-2069.
- [64] S. Waiba, S. K. Jana, A. Jati, A. Jana, B. Maji, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8376-8379.
- [65] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12909-12912.
- [66] A. Jana, K. Das, A. Kundu, P. R. Thorve, D. Adhikari, B. Maji, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 2615-2626.
- [67] M. B. Dambatta, J. Santos, R. R. A. Bolt, L. C. Morrill, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131571.
- [68] D. Caine, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier, **1991**, pp. 1-63.
- [69] C. S. Cho, B. T. Kim, H.-S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608-3610.
- [70] W. Chang, X. Gong, S. Wang, L. P. Xiao, G. Song, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3466-3471.
- [71] A. R. Sahoo, F. Jiang, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, T. Roisnel, V. Dorcet, M. Achard, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3492-3498.
- [72] F. Jiang, M. Achard, T. Roisnel, V. Dorcet, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 4312-4317.
- [73] A. R. Sahoo, G. Lalitha, V. Muruges, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, M. Achard, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10727-10731.

- [74] D. Bhattacharyya, B. K. Sarmah, S. Nandi, H. K. Srivastava, A. Das, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 869-875.
- [75] R. Wang, J. Ma, F. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10769-10776.
- [76] Z. Yang, Z. Zhu, R. Luo, X. Qiu, J.-t. Liu, J.-K. Yang, W. Tang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3296-3301.
- [77] N. Luo, Y. Zhong, H. Wen, H. Shui, R. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1355-1364.
- [78] X. Liu, W.-Z. Dong, Y. Li, X. Yu, W.-H. Wang, Y. Himeda, M. Bao, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 355-362.
- [79] A. Abdukader, H. Jin, Y. Cheng, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4172-4174.
- [80] H. H. Pham, T. K. Hollis, *Tetrahedron Lett.* **2023**, *123*.
- [81] A. Kaithal, L.-L. Gracia, C. Camp, E. A. Quadrelli, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17487-17492.
- [82] L. Bettoni, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8404-8408.
- [83] A. Kaithal, P. Bonn, M. Hölscher, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 215-220.
- [84] G. R. M. Dowson, M. F. Haddow, J. Lee, R. L. Wingad, D. F. Wass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9005-9008.
- [85] K. R. Szulczyk, *Int. J. Energy Env.* **2010**, *1*, 501-512.
- [86] S. Fu, Z. Shao, Y. Wang, Q. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11941-11948.
- [87] Y. Xie, Y. Ben-David, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9077-9080.
- [88] Specific Energy and Energy Density of Fuels, *Neutrium*, **2014**
- [89] A. M. Davies, Z.-Y. Li, C. R. J. Stephenson, N. K. Szymczak, *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 6729-6736.
- [90] H. Choi, J. Han, J. Lee, *Int. J. Env. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11749.
- [91] A. Messori, A. Gagliardi, C. Cesari, F. Calcagno, T. Tabanelli, F. Cavani, R. Mazzoni, *Catal. Today* **2023**, S092058612300010X.
- [92] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3822-3827.
- [93] F. Sun, J. Huang, Z. Wei, C. Tang, W. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2023**, *62*, e202303433.
- [94] S. Dei, M. N. Romanelli, S. Scapecchi, E. Teodori, A. Chiarini, F. Gualtieri, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2219-2225.
- [95] D. S. Im, C. S. Cheong, S. H. Lee, B. H. Youn, S. C. Kim, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1309-1314.
- [96] H. Takaya, K. Yoshida, K. Isozaki, H. Terai, S.-I. Murahashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3302-3304.
- [97] S. A. DiBiase, B. A. Lipisko, A. Haag, R. A. Wolak, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4640-4649.
- [98] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107-4110.
- [99] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 5483-5490.
- [100] X. Wang, C. Wang, Y. Liu, J. Xiao, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4605-4610.
- [101] J. Li, Y. Liu, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Xiao, C. Wang, *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23*, 14445-14449.
- [102] P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116-125.
- [103] C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023-8027.
- [104] B. Anxionnat, D. G. Pardo, G. Ricci, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4084-4087.
- [105] A. Mukherjee, A. Nerush, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Ben David, N. A. Espinosa Jalapa, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4298-4301.
- [106] S. Chakraborty, U. K. Das, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11710-11713.
- [107] R. R. Putta, S. Chun, S. B. Lee, J. Hong, S. H. Choi, D.-C. Oh, S. Hong, *J. Org. Chem.* **2022**, 16378-16389.

- [108] S. Thiyagarajan, C. Gunanathan, *ACS Catalysis* **2018**, *8*, 2473-2478.
- [109] S. Panda, R. Saha, S. Sethi, R. Ghosh, B. Bagh, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15610-15621.
- [110] V. Yadav, V. G. Landge, M. Subaramanian, E. Balaraman, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 947-954.
- [111] R. Saha, S. Panda, A. Nanda, B. Bagh, *J. Org. Chem.* **2023**, acs.joc.2c02026.
- [112] Y. Iuchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2536-2537.
- [113] L. Guo, X. Ma, H. Fang, X. Jia, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4023-4027.
- [114] T. T. Dang, A. M. Seayad, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3373-3380.
- [115] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13082-13085.
- [116] N. Deibl, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10786-10789.
- [117] M. B. Chaudhari, G. S. Bisht, P. Kumari, B. Gnanaprakasam, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9215-9220.
- [118] G. S. Bisht, M. B. Chaudhari, V. S. Gupte, B. Gnanaprakasam, *ACS Omega* **2017**, *2*, 8234-8252.
- [119] A. Maji, A. Singh, N. Singh, K. Ghosh, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3108-3125.
- [120] M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740-4743.
- [121] M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90-91.
- [122] I. Dutta, A. Sarbajna, P. Pandey, S. M. W. Rahaman, K. Singh, J. K. Bera, *Organometallics* **2016**, *35*, 1505-1513.
- [123] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836.
- [124] E. Khaskin, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9002-9005.
- [125] D. Song, L. Chen, Y. Li, T. Liu, X. Yi, L. Liu, F. Ling, W. Zhong, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 120-126.
- [126] C. E. Stecoza, *Revista de chimie.* **2009**, *60*, 137-141.
- [127] L. Lu, J. Luo, D. Milstein, *ACS Catalysis* **2023**, *13*, 5949-5954.
- [128] S. Waiba, A. Das, M. K. Barman, B. Maji, *ACS Omega* **2019**, *4*, 7082-7087.
- [129] H. Yu, K. Fu, G. Yang, M. Liu, P. Yang, T. Liu, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 615-618.
- [130] T. Vojkovsky, S. Deolka, S. Stepanova, M. C. Roy, E. Khaskin, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 6810-6815.
- [131] L. Henry, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* **1895**, 1265-1268.
- [132] N. Chadha, O. Silakari, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159-184.
- [133] F. Bartocchini, M. Retini, G. Piersanti, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151875.
- [134] S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299-3302.
- [135] A. E. Putra, K. Takigawa, H. Tanaka, Y. Ito, Y. Oe, T. Ohta, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6344-6354.
- [136] G. Di Gregorio, M. Mari, F. Bartocchini, G. Piersanti, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8769-8775.
- [137] C. Seck, M. D. Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4640-4645.
- [138] A. K. Bains, A. Biswas, D. Adhikari, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15442-15445.
- [139] M. Hu, Y. Jiang, N. Sun, B. Hu, Z. Shen, X. Hu, L. Jin, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 10057-10062.
- [140] S.-J. Chen, G.-P. Lu, C. Cai, *RSC Advances* **2015**, *5*, 70329-70332.
- [141] K. Polidano, J. M. J. Williams, L. C. Morrill, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 8575-8580.
- [142] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3394-3397.
- [143] A. Jana, S. Chakraborty, K. Sarkar, B. Maji, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 310-318.



## CHAPITRE II

# Réactivité et fonctionnalisation des isohexides par la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène

I.	Isosorbide : Préparation, réactivité et applications.....	- 73 -
I.1.	Contexte.....	- 73 -
I.2.	Propriétés et production de l'isosorbide.....	- 74 -
I.3.	Grands domaines d'applications .....	- 77 -
I.3.1.	Applications au domaine pharmaceutique.....	- 77 -
I.3.2.	Applications au domaine des polymères .....	- 78 -
I.3.3.	Autres applications en chimie fine .....	- 79 -
I.4.	Réactivité des isohexides .....	- 81 -
I.4.1.	Méthodes connues pour l'élongation de liaison C-C des isohexides .....	- 82 -
I.4.2.	Amination par ATH.....	- 84 -
II.	Etudes préliminaires de l'alkylation par ATH à partir d'isosorbide.....	- 87 -
II.1.	$\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph* à partir de l'isosorbide benzylé.....	- 89 -
II.2.	Sélection de la base .....	- 93 -
II.3.	Sélection du catalyseur.....	- 97 -
III.	Choix du groupement protecteur .....	- 101 -
III.1.	Tests en ATH des isohexides protégés .....	- 102 -
III.2.	Optimisation des paramètres avec l'alcool O <sub>6</sub> - <sup>t</sup> Bu <b>128</b> .....	- 103 -
IV.	Conclusions .....	- 109 -
V.	Références .....	- 110 -

## I. Isosorbide : Préparation, réactivité et applications

Un nombre conséquent de réactions d'alkylations de différents nucléophiles par ATH à partir d'alcools primaires et secondaires a été décrit. Dans la continuité des projets du laboratoire COB portant sur des alcools biosourcés, ce projet de thèse a eu pour ambition d'utiliser l'isosorbide, un diol biosourcé, afin de valoriser sa structure particulière et d'étendre les connaissances sur la réaction d'ATH à partir de cet alcool. Il a été décrit dans ce chapitre l'isosorbide (méthodes de préparation et sa réactivité) et les raisons pour lesquelles ce motif est attrayant au niveau académique et industriel ainsi que les fonctionnalisations potentielles et notamment par ATH. Pour finir, la réaction d'ATH a été effectuée à partir de cet alcool où des limitations liées à son utilisation ont été présentées.

### I.1. Contexte

Dans les décennies à venir plusieurs enjeux environnementaux, sociaux et économiques seront à relever. Dans le domaine de la chimie, plusieurs paramètres et principes ont été énoncés par Anastas, Warner et Zimmerman pour une chimie plus « verte ». Leurs études ont tenu compte des impacts environnementaux, énergétiques, économiques et sociaux (toxicité et danger de certains réactifs pour l'expérimentateur) à l'échelle industrielle notamment.<sup>[1,2]</sup> La provenance et la durabilité liées aux réactifs a aussi été recherchée.

L'utilisation des ressources fossiles est de ce fait de plus en plus délaissée en faveur d'alternatives plus « vertes » à petite ou grande échelle. Une alternative a été trouvée en utilisant des ressources renouvelables provenant de la biomasse. Le développement des filières liées aux sucres et lignines (matières premières biosourcées) a vu le jour afin de contrer la filière pétrolière assurant une meilleure pérennité économique et environnementale.<sup>[3,4]</sup> Les bioraffineries qui produisent généralement des glucides permettent un accès rapide à des produits à haute valeur ajoutée et donc de les utiliser dans les domaines de la chimie fine (usage secondaire).<sup>[5]</sup> En revanche, il est tout de même important de noter que l'usage de matériau biosourcé peut aller au détriment des ressources généralement réservées à l'alimentation ou aux combustibles (usages primaires).<sup>[6]</sup> Il est donc essentiel de faire des progrès dans ce sens mais aucune solution ne peut être exemplaire.

---

[1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, Oxford [England] ; New York, **1998**.

[2] P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94A-101A.

[3] Y. Queneau, B. Han, *The Innovation* **2022**, *3*, 100184.

[4] K. Huang, X. Peng, L. Kong, W. Wu, Y. Chen, C. T. Maravelias, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 14480-14487.

[5] J. J. Bozell, G. R. Petersen, *Green Chem.* **2010**, *12*, 539-554.

[6] A. Muscat, E. M. De Olde, I. J. M. De Boer, R. Ripoll-Bosch, *Global Food Security* **2020**, *25*, 100330.

L'isosorbide, obtenu par double déshydratation du sorbitol, fait partie de ces polyols chiraux cochant les différents critères définis en chimie verte. Il a été décrit dans les sections suivantes sa production, les raisons pour lesquelles l'académie et l'industrie le trouvent attrayant et les fonctionnalisations possibles en vue d'applications variées. Étant donné que les produits de la famille des isohexides sont des diols, il est également possible d'intégrer cette molécule dans une méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène.

## I.2. Propriétés et production de l'isosorbide

Les isohexides sont des 1,4:3,6-dianhydrohexitols chiraux, dont trois diastéréoisomères sont l'isosorbide (IS), l'isomannide (IM) et l'isoidide (II) (Figure 1). Ils sont composés de deux cycles tétrahydrofuranes en *cis* au niveau de la jonction des cycles. Ces composés ont la particularité d'être en « forme de V » aplati avec un angle de 120° entre les cycles. Chaque isomère possède quatre carbones asymétriques, propres à chacun, dont deux au niveau de la jonction des cycles et deux groupes hydroxyles en position C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub> en *exo* et en *endo* (respectivement à l'extérieur ou à l'intérieur de la cavité formée par les deux cycles). L'isosorbide possède le groupe hydroxyle C<sub>3</sub> en *endo* tandis que le C<sub>6</sub> est en *exo*, l'isomannide possède ses deux groupes hydroxyles en *endo* et l'isoidide en *exo*. Cela leur confère des propriétés bien définies donnant des réactivités différentes et pouvant influencer leur stabilité.

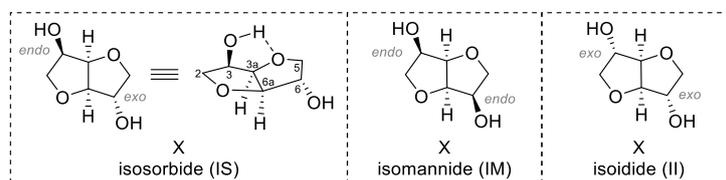


Figure 1 : Structure des isohexides : isosorbide, isomannide et isoidide

Pour la suite, l'étude s'est concentrée sur l'isosorbide puisque l'accès à ce substrat de départ de par sa fabrication à partir du glucose et donc son prix est plus faible que pour l'isomannide lui-même plus faible que l'isoidide (Tableau 1).

Isohexide	Prix (€/g)	Provenance (consulté le 15/07/23)
Isosorbide	0,79	Sigma Aldrich
Isomannide	4,81	Sigma Aldrich
Isoidide	2259,33	Biosynth

Tableau 1 : Prix des isohexides

La valorisation de l'isosorbide comme molécule biosourcée, dans l'industrie et en chimie fine est apparue comme étant une bonne alternative aux produits pétroliers classiques, dans un

certain nombre d'application. De plus, étant donné la structure de ce substrat, les propriétés induites ont été différentes des molécules provenant de la pétrochimie.

La structure de l'isosorbide qui a été une des premières (dans la famille des isohexides) à être élucidée par Hockett, possède une seule liaison hydrogène intramoléculaire stabilisant en partie cette molécule.<sup>[7]</sup> Plus tard, Shen et Lemieux ont montré que la position C<sub>3</sub>, de l'isosorbide oxydé, est la plus électrophile.<sup>[8,9]</sup> En 2014, le groupe de Kroutil a prouvé cette même observation par DFT où l'oxydation de la position C<sub>3</sub> est 2,2 kcal.mol<sup>-1</sup> plus favorable que la position C<sub>6</sub> (Figure 2).<sup>[10]</sup> En parallèle, l'alcool C<sub>6</sub> du diol est moins encombré et permet une fonctionnalisation régiosélective.

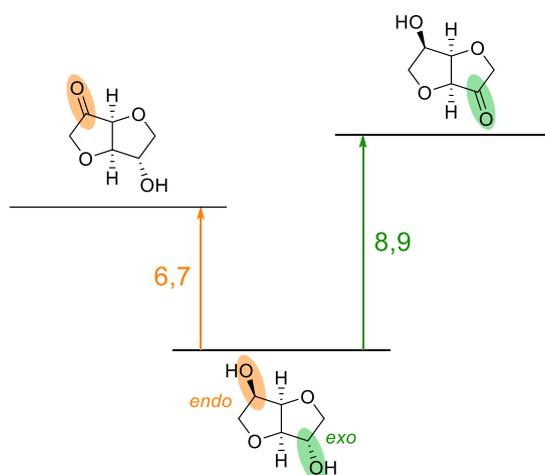


Figure 2 : Energies relative de Gibbs (kcal.mol<sup>-1</sup>) de l'oxydation de l'isosorbide (MP2/cc-pVTZ//MP2/cc-pVDZ ; IEFPCM)

Huchette et Flèche ont par ailleurs décrit les propriétés particulières de l'isosorbide et une méthode de préparation industrielle à partir de l'amidon de maïs (Schéma 1).<sup>[11]</sup>

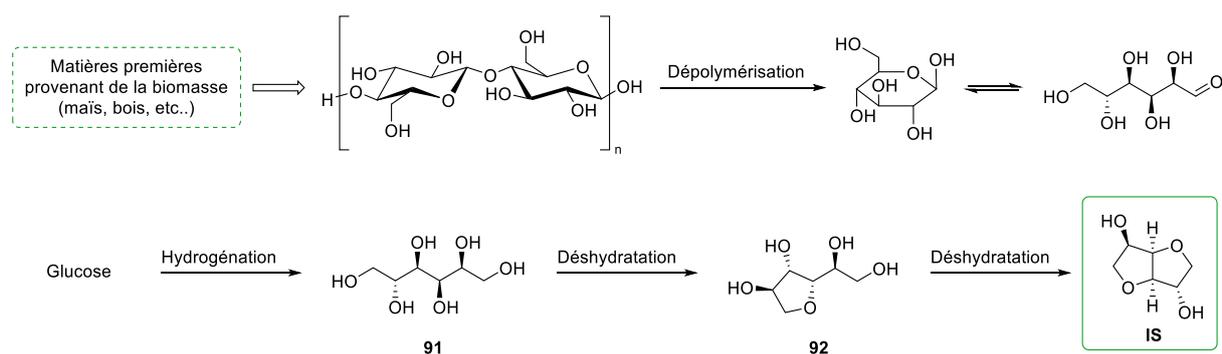


Schéma 1 : Synthèse de l'isosorbide

[7] R. C. Hockett, M. Zief, R. M. Goepf, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 935-937.

[8] A. C. Cope, T. Y. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5912-5916.

[9] R. U. Lemieux, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 136-140.

[10] J. Gross, K. Tauber, M. Fuchs, N. G. Schmidt, A. Rajagopalan, K. Faber, W. M. F. Fabian, J. Pfeffer, T. Haas, W. Kroutil, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2117-2121.

[11] G. Flèche, M. Huchette, *Starch - Stärke* **1986**, *38*, 26-30.

Ce procédé de fabrication a donc été développé par la société française Roquette Frères (Lestrem) considérée comme l'un des leaders mondiaux (5<sup>ème</sup> amidonnier mondial) dans la transformation de matières premières végétales et produit à hauteur de 20 000 tonnes par an de l'isosorbide biosourcé.

L'isosorbide est issu de la cellulose à partir du maïs qui est obtenue après broyage et extraction de la matière végétale et plus récemment de la lignocellulose (bois).<sup>[11,12,13,14]</sup> Après dépolymérisation de la cellulose en glucose, celui-ci est hydrogéné en sorbitol **91**, qui après deux étapes consécutives de déshydratation conduit à l'isosorbide (où l'intermédiaire sorbitan **92** est généré après la première déshydratation). La recherche de transformations efficaces pour produire l'isosorbide a conduit à de nombreuses études.<sup>[15,16]</sup>

Un certain nombre d'études s'est porté sur la double déshydratation du sorbitol pour l'accès à l'isosorbide. Cette séquence de déshydratations a été effectuée à partir d'acides de Lewis et de Brönsted.<sup>[17,18]</sup> L'activation des groupes hydroxyles par protonation les rend plus labiles et sont éliminés lors des étapes de cyclisation. En revanche, la montée en échelle compatible avec des cahiers des charges stricts pour la production industrielle peut se heurter à des problèmes techniques liés à ces réactifs (HF, chlorure de pyridine, acides sulfuriques, acide de Brönsted/Lewis). Avec ce type de transformation, il serait nécessaire pour l'industrie d'investir dans des équipements résistant à la corrosion et aux traitements des déchets. Des déshydratations du sorbitol ont également été développées par activation micro-onde en solution homogène et à partir de catalyseurs hétérogènes.<sup>[19,20,21,22]</sup>

Malgré tous ces efforts, il est à noter que ces transformations apparaissent bien après l'extraction des matières végétales. Afin de coller au mieux à une transformation environnementalement plus neutre, la réduction du nombre d'étape a été explorée. La meilleure alternative a semblé être la transformation décrite à partir de la cellulose afin d'aboutir directement à l'isosorbide par combinaison de conditions acides et hydrogénation catalytique. En 2010, Makkee et collab. ont décrit cette séquence à partir de chlorure de zinc afin de catalyser toutes les transformations en y ajoutant de l'acide chlorhydrique pour

---

[12] R. M. de Almeida, J. Li, C. Nederlof, P. O'Connor, M. Makkee, J. A. Moulijn, *ChemSusChem* **2010**, 3, 325-328.

[13] M. Rose, R. Palkovits, *ChemSusChem* **2012**, 5, 167-176.

[14] A. Yamaguchi, N. Mimura, M. Shirai, O. Sato, *Journal of the Japan Petroleum Institute* **2016**, 59, 155-159.

[15] J. Zhang, J.-b. Li, S.-B. Wu, Y. Liu, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2013**, 52, 11799-11815.

[16] C. Dussenne, T. Delaunay, V. Wiatz, H. Wyart, I. Suisse, M. Sauthier, *Green Chem.* **2017**, 19, 5332-5344.

[17] M. Johannes, H. Ulrich, *US24525628A*, **1930**.

[18] K. Stensrud, E. Hagberg, S. Howard, E. M. Rockafellow, *WO2014137619*, **2014**.

[19] A. Kamimura, K. Murata, Y. Tanaka, T. Okagawa, H. Matsumoto, K. Kaiso, M. Yoshimoto, *ChemSusChem* **2014**, 7, 3257-3259.

[20] R. S. Thombal, V. H. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4398-4400.

[21] H. Li, D. Yu, Y. Hu, P. Sun, J. Xia, H. Huang, *Carbon* **2010**, 48, 4547-4555.

[22] P. Sun, D. H. Yu, Y. Hu, Z. C. Tang, J. J. Xia, H. Li, H. Huang, *Korean J. Chem. Eng.* **2011**, 28, 99-105.

l'obtention du glucose puis ajout d'hydrogène pour la synthèse du sorbitol. Enfin, le sorbitol a été déshydraté à 180 °C donnant l'isosorbide avec un rendement de 95%.<sup>[12]</sup> Plus récemment le groupe de Yamaguchi a proposé une séquence par hydrogénolyse à partir de lignocellulose pour accéder à l'isosorbide.<sup>[14]</sup> Pour ce faire, un système basé sur du ruthénium sur charbon (4%) assisté par une résine Amberlyst® 70 à 463K et 2 MPa de H<sub>2</sub> a permis de mener à l'isosorbide à partir de cèdre japonais, d'eucalyptus et de bagasse (cane à sucre) menant respectivement à 25,4, 8,3 et 12,8% de IS.

### I.3. Grands domaines d'applications

La synthèse de l'isosorbide et de ses isomères n'a cessé d'être améliorée puisque leur utilisation a trouvé un intérêt grandissant dans divers domaines d'applications. Ces ressources ont été exploitées depuis quelques années déjà à l'échelle industrielle en pharmaceutique, cosmétique, polymère et à l'échelle du laboratoire comme inducteurs chiraux.

#### I.3.1. Applications au domaine pharmaceutique

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, l'Isordil est un ingrédient actif possédant des propriétés vasodilatatrices (Figure 3).<sup>[23]</sup> Des dérivés d'isosorbide *N*-octanoylprolinat (et bis(*N*-octanoylprolinat)) sont aussi connus pour ralentir la diminution de l'adénosine triphosphate produite par les mitochondries soumises au stress oxydatif (c'est-à-dire le ralentissement de la mort des cellules) et pourrait être utilisé en pharmaceutique tout comme en cosmétique.<sup>[24]</sup> D'ailleurs dans le domaine cosmétique, le dicaprylate d'isosorbide modifie positivement les gènes impliqués dans le maintien de la structure et de la fonction de la peau.<sup>[25]</sup> Pour finir, il est à citer un dérivé d'isosorbide et d'aspirine, l'isosorbide 2,5-diaspirinate, qui est administré pour obtenir une activité antiplaquettaire ainsi que d'autres activités de type aspirine (antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire).<sup>[26]</sup>

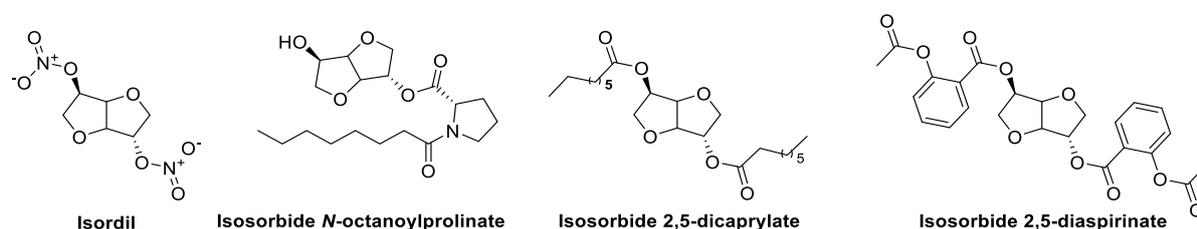


Figure 3 : Exemples de molécules bioactives à base d'isosorbide

[23] U. Abshagen, G. Betzien, R. Endeke, B. Kaufmann, G. Neugebauer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1985**, 27, 637-644.

[24] A. Benattar, L. Cattuzzato, S. Dumont, S. Garcel, J. Guilbot, S. Kerverdo, H. Rolland, *WO2013001192*, **2013**.

[25] R. K. Chaudhuri, K. Bojanowski, *Int. J. Cosmetic Sci.* **2017**, 39, 518-526.

[26] W. Byrne, J. F. Gilmer, A. Rynne, *WO1998017673A1*, **1998**.

Une autre application, dans le développement en pharmaceutique, est réalisée à partir de dérivé de l'isosorbide notamment avec le diméthylisosorbide (DMI) qui est exploité comme solvant et est considéré comme étant respectueux de l'environnement.<sup>[27]</sup> Son principal désavantage se situe sûrement dans sa température d'ébullition supérieure à 230 °C.<sup>[28]</sup>

### I.3.2. Applications au domaine des polymères

L'isosorbide est utilisé comme bio-monomère en remplacement de certaines sources fossiles pour la synthèse de nouveaux polymères (Figure 4). En effet, grâce à ses propriétés, il est possible de l'utiliser dans la synthèse de certains polyéthers, polyesters, polyuréthanes, polycarbonates et pour la synthèse de polyamides. Généralement les exemples décrits ci-dessous ont présenté des propriétés physico-chimiques modifiées par rapport à des polymères plus « classiques » tels que la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) plus élevée, température de fusion ( $T_f$ ), masse moléculaire moyenne ( $M_w$ ) des polymères ainsi formés et ont permis de diversifier leurs applications.

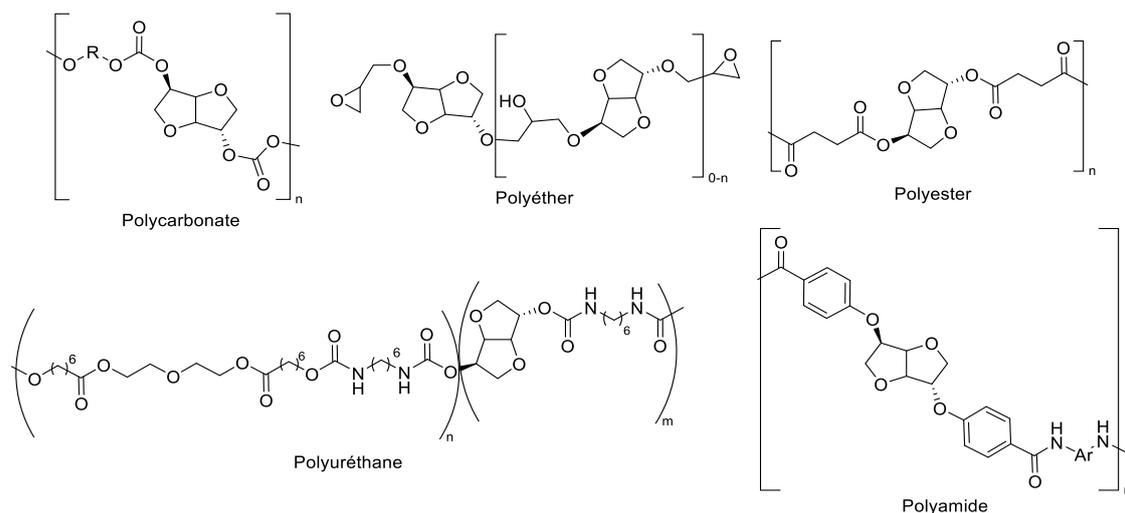


Figure 4 : Exemples de polymères à base d'isosorbide

L'isosorbide en tant que monomère est considéré comme un substitut au bisphénol A (BPA) (polycarbonates et résines époxy) afin d'éviter la libération de résidus toxiques de BPA.<sup>[29]</sup> Des applications pour du revêtement en poudre a été possible grâce à des polyesters linéaires et ramifiés synthétisés par polycondensation à partir d'isosorbide et d'acide succinique où la température de transition vitreuse s'est avérée être plus élevée que celle des poly(éthylène)téréphtalate (PET) traditionnels.<sup>[30]</sup> Des plastiques biodégradables,

[27] R. Seemayer, N. Bar, M. P. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1123-1126.

[28] C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, 18, 3879-3890.

[29] M. Chrysanthos, J. Galy, J.-P. Pascault, *Polymer* **2011**, 52, 3611-3620.

[30] B. A. J. Noordover, V. G. Van Staalduinen, R. Duchateau, C. E. Koning, B. Van, M. Mak, A. Heise, A. E. Frissen, J. Van Haveren, *Biomacromolecules* **2006**, 7, 3406-3416.

biocompatibles et à mémoire de forme thermosensibles ont été synthétisés à partir du motif isosorbide pour des polyuréthanes.<sup>[31]</sup> Pour finir de nouveaux polyamides ont été préparés par une polycondensation sous activation micro-onde d'un chlorure d'acyle d'isosorbide avec différentes diamines aromatiques. La stabilité thermique de ces polymères, dont les  $T_f$  ont été mesurés entre 200 et 300 °C, est remarquable sans qu'aucune décomposition ne soit observée en dessous des 400 °C.<sup>[32]</sup>

### I.3.3. Autres applications en chimie fine

A l'échelle du laboratoire, l'isosorbide a pu aussi être modifié comme tensioactif ou inducteur chiral.

En tant que tensioactif, le sulfate d'isosorbide d'O-dodécyle a été synthétisé comme alternative aux polyéthoxylates (Figure 5). Cette molécule a montré une meilleure efficacité avec une concentration critique de micelles plus basse que le dodécylsulfate de sodium, conduisant à des propriétés moussantes comparables avec une concentration trois fois plus faible.<sup>[33]</sup>

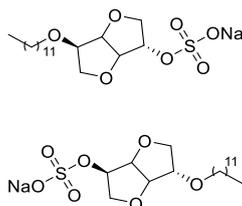


Figure 5 : Tensioactif d'isosorbide

La structure particulière des isohexides a permis de proposer des applications dans les domaines de la pharmaceutique, des polymères et en tant que tensioactifs. Les propriétés chirales associées à ces structures ont aussi été exploitées afin de réaliser de l'induction asymétriques en tant que ligands, auxiliaires chiraux ou organocatalyseurs.<sup>[34,35]</sup>

En 2016, le groupe de Vo-Thanh a synthétisé un ligand chiral à partir d'isosorbide et a testé ce ligand L\*-2 à 5 mol% afin d'effectuer l'insertion asymétrique d'un éthyle à partir de 2 équivalents de zinc diéthyle sur du benzaldéhyde à -15 °C (Schéma 2).<sup>[36]</sup> L'alcool

[31] Y.-S. Joo, J.-R. Cha, M.-S. Gong, *Materials Science and Engineering* **2018**, *91*, 426-435.

[32] A. Caouthar, P. Roger, M. Tessier, S. Chatti, J. C. Blais, M. Bortolussi, *Eur. Polym. J.* **2007**, *43*, 220-230.

[33] A. Lavergne, Y. Zhu, A. Pizzino, V. Molinier, J. M. Aubry, *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *360*, 645-653.

[34] M. Kadraoui, T. Maunoury, Z. Derriche, S. Guillarme, C. Saluzzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 441-457.

[35] M. Janvier, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *CHIMIA* **2016**, *70*, 77.

[36] K.-D. Huynh, H. Ibrahim, L. Bouchardy, C. Bournaud, E. Kolodziej, M. Toffano, G. Vo-Thanh, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1242-1246.

correspondant **93** a été isolé avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 80% en faveur de la configuration *R*.

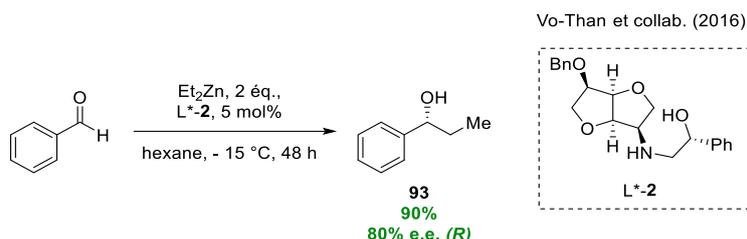


Schéma 2 : Utilisation d'un ligand chiral dérivé d'isosorbide

Le motif isosorbide a aussi été utilisé en tant qu'auxiliaire chiral par le groupe de Loupy qui a été temporairement employé afin d'effectuer des transformations énantio- et diastéréosélectives (Schéma 3). Pour ce faire, l'isosorbide *O*<sub>6</sub>-benzylé **94** a été utilisé en réaction de Diels-Alder en version asymétrique où le produit de réaction [4+2] **95** a été isolé avec 77% comme étant un produit *endo* et avec un excellent ratio énantiomérique de 4:96 (*R,S*).<sup>[37]</sup> Un  $\alpha$ -hydroxyacide tertiaire **96** a été également synthétisé à partir du dérivé d'isosorbide **94** avec un rendement de 65% et un excellent excès énantiomérique de 94% en faveur de la configuration *R*.<sup>[38]</sup>

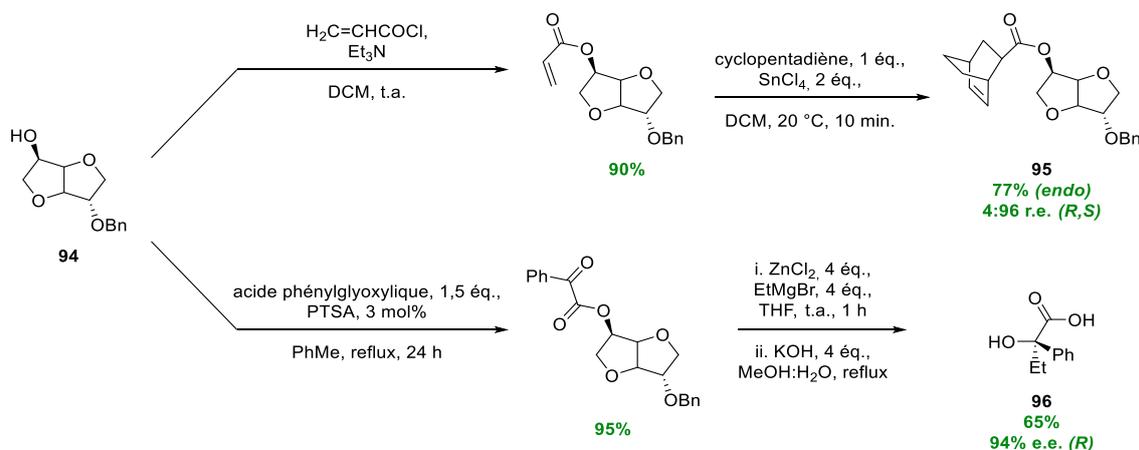


Schéma 3 : Exemples d'utilisation d'un dérivé d'isosorbide comme auxiliaire chiral

Pour finir, la préparation d'organocatalyseurs à partir d'isohexides a également permis d'effectuer des synthèses énantio- et diastéréo-dirigées. Une réaction d'aza-Diels-Alder a été effectuée par le groupe de Vo-Thanh, qui assistée par un organocatalyseur non-covalent **100** (liquide ionique) a permis d'accéder à la pipéridinone **99** avec un rendement de 74% et un excès diastéréoisomérique de 68% à partir de l'imine **97** et de 1,5 équivalents du diène **98** (Schéma 4).<sup>[39]</sup> Il est à noter que cette réaction a été effectuée sans liquide ionique et l'excès

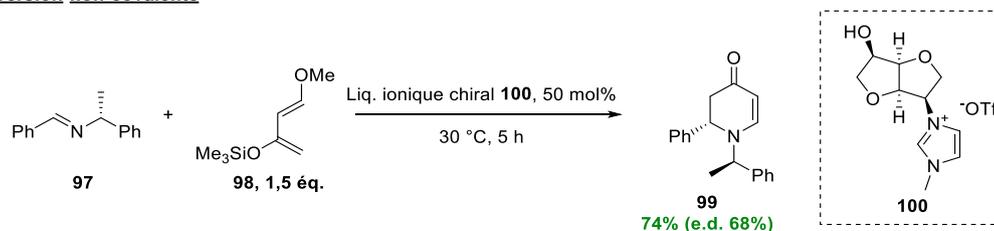
[37] A. Loupy, D. A. Monteux, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7023-7026.

[38] A. Loupy, D. A. Monteux, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1541-1549.

[39] O. N. Van Buu, A. Aupoix, N. D. T. Hong, G. Vo-Thanh, *New J. Chem.* **2009**, 33, 2060.

n'a atteint que 32%. En 2016, au laboratoire COB, l'équipe a développé, après amidation de l'isosorbide *O*<sub>6</sub>-benzylé **94**, une bibliothèque de différents organocatalyseurs portant pour certains des motifs d'acides aminés. La réaction d'aldolisation a été effectuée à partir du dérivé isoldide **L\*-3** endossant une leucine avec de l'acétone (réactif et solvant) sur l'isatine. Cette séquence a permis d'accéder à un rendement de 73% de l'alcool **101** avec un excès énantiomérique de 33% en faveur de l'isomère *R*.<sup>[40]</sup>

**Version non-covalente**



**Version covalente**

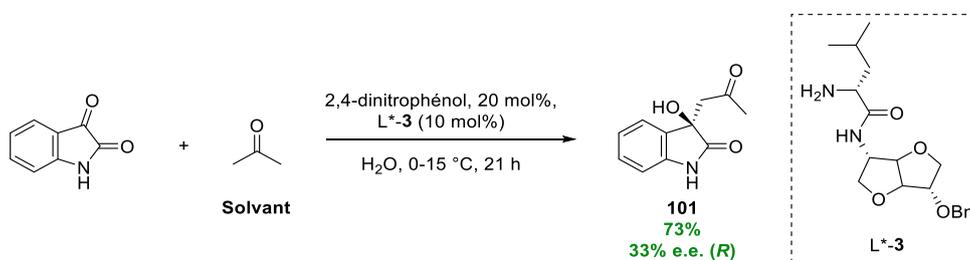


Schéma 4 : Aza-Diels-Alder assistée par des liquides ioniques chiraux à base d'isomannide et aldolisation de l'isatine avec un organocatalyseur à base d'isoldide

## I.4. Réactivité des isohexides

Pour permettre toutes ces applications, les isohexides ont subi des transformations classiques au niveau des positions 3 et 6. Les isohexides ont été en effet utilisés soit sous leurs formes de diols, soit en les transformant en esters, éthers, nitriles, amines, etc.. Un des défis synthétiques majeur a été d'effectuer de l'élongation de liaison C-C sur les positions citées. Ces transformations ont permis d'accéder à des substrats avec de potentielles applications pharmaceutiques et en polymères.

[40] M. Janvier, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2308-2318.

## I.4.1. Méthodes connues pour l'élongation de liaison C-C des isohexides

Quelques méthodes sont connues concernant la formation de liaison carbone-carbone au niveau des diols ( $C_3$  et  $C_6$ ) portés par les isohexides.

En 1998, Nair et collab. ont rapporté la modification de l'isosorbide  $O_6$ -protégé **102** par un silane dans une séquence réactionnelle de 4 étapes (Schéma 5) : protection de la position  $O_6$ , oxydation de l'alcool en position  $C_3$  (**103**), réaction de Wittig (**104**) et hydroboration (**105**).<sup>[41]</sup> Les auteurs n'ont pas précisé le rendement obtenu après protection. Afin d'obtenir un rendement global de cette réaction, la protection a été reprise par celle de Vogler,<sup>[42]</sup> où l'isosorbide éther silylé **102** a été obtenu avec un rendement de 33%. L'élongation de la liaison C-C a été obtenue avec un rendement global de 13% et un r.d. de 99:1, étant donné que l'hydroboration a été diastéréosélective (addition *syn* sur la face, *exo*, la moins encombrée). A partir de l'alcool **105**, Nair et collab. ont ensuite mis au point la synthèse de nouveaux nucléosides bicycliques, ayant une structure proche de celle de l'acide griséolique A, avec un intérêt antiviral potentiel (Schéma 5).

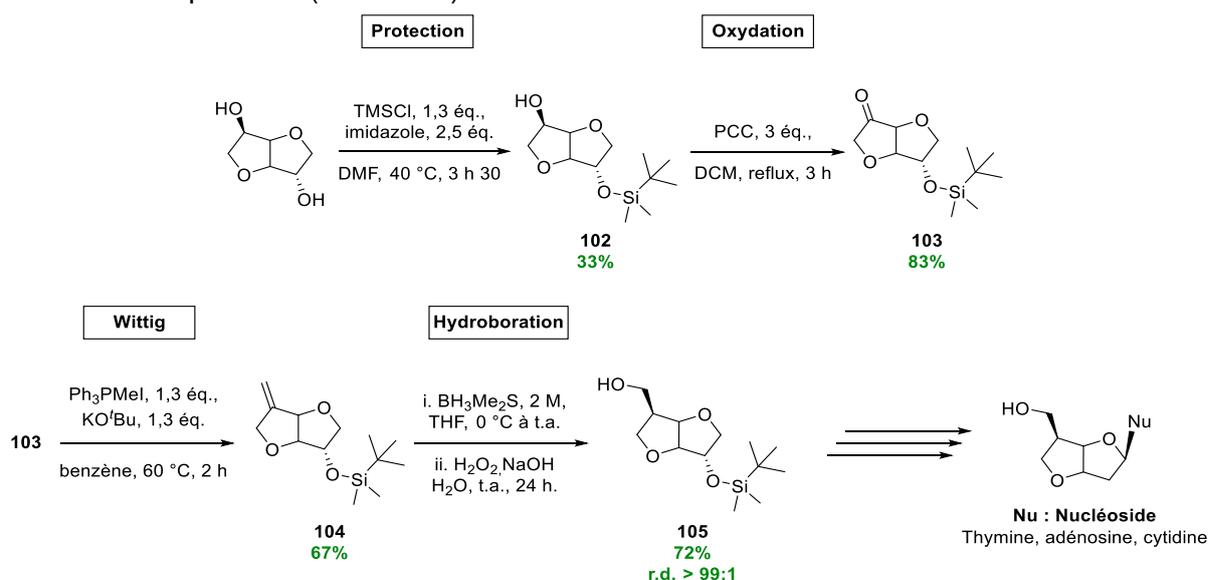


Schéma 5 : Formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone en  $C_3$  sur un dérivé d'isosorbide

Plus récemment, un brevet a décrit une variation au niveau de la position  $C_3$  via une séquence impliquant successivement une protection (**106**), une oxydation (**107**), une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (**108**) et une réduction et déprotection de l'éther silylé menant à l'ester **109** (Schéma 6).<sup>[43]</sup> L'objectif de cette élongation a été de synthétiser des molécules bioactives potentielles pour le traitement du diabète de type II (**110**). La séquence menant à l'ester a été

[41] Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering, T. S. Jahnke, V. Nair, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3113-3124.

[42] M. Vogler, U. Koert, D. Dorsch, J. Gleitz, P. Raddatz, *Synlett* **2003**, 1683-1687.

[43] J. Apgar, A. Arasappan, T. Biftu, P. Chen, D. Feng, E. Guidry, J. Hicks, A. Kecec, K. Leavitt, B. Li, T. McCracken, I. Sebhat, X. Qian, L. Wei, R. Wilkening, Z. Wu, *WO2014031515*, **2014**.

presque similaire à celle décrite précédemment : oxydation, formation de composé éthylénique et transformation de l'insaturation en produit saturé. Ces séquences ont été également proches de la réaction d'ATH : oxydation, condensation aldolique (formation de l'oléfine) et réduction.

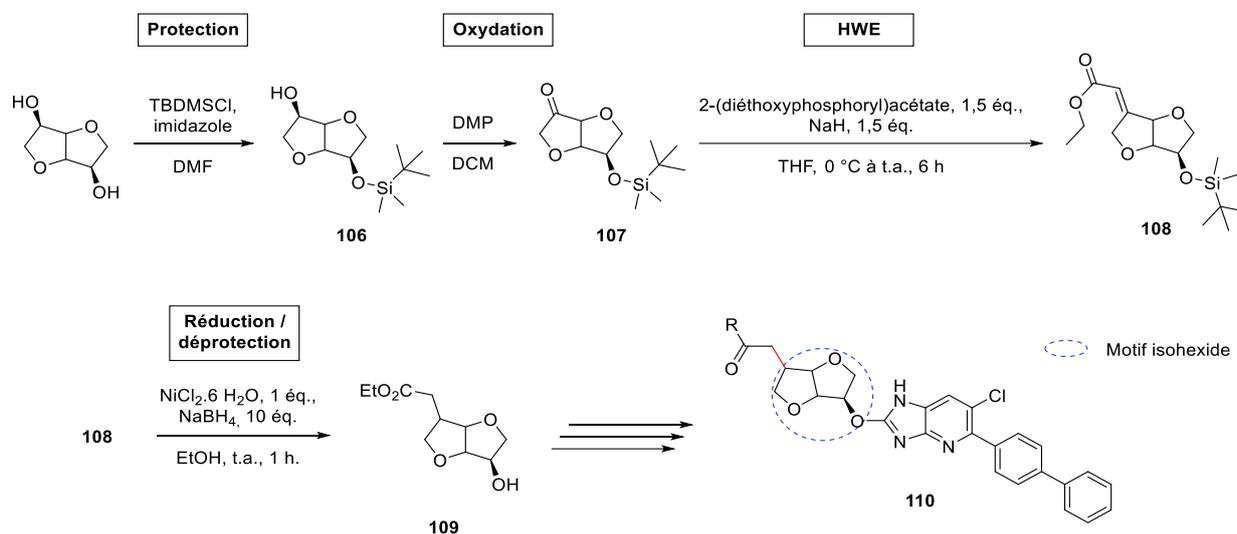


Schéma 6 : Formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone sur un dérivé d'isomannide

En 2011, Van Es a rapporté la double fonctionnalisation de l'isomannide pour obtenir des acides di-carboxyliques **114** par réactions de triflation (**111**), substitution nucléophile (**112**), réaction de Pinner suivie d'une hydrolyse acide avec un rendement global de 47% (Schéma 7).<sup>[44]</sup>

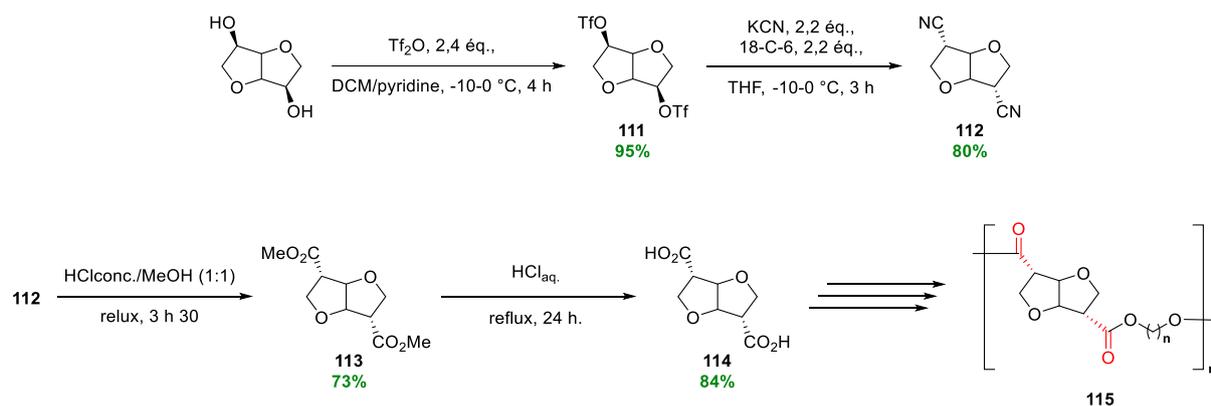


Schéma 7 : Séquence réactionnelle de la synthèse d'un monomère d'acide isoidide à partir de l'isomannide pour la synthèse de polyesters

Le monomère acide **114** a par la suite été utilisé afin de former des polyesters **115**. La comparaison avec une série de polyadipates ayant montré que les températures de transition ont été augmentées d'environ 50-70 °C par rapport à l'acide adipique. Cela a confirmé que

[44] J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, J. van Haveren, D. S. van Es, C. E. Koning, M. Lutz, C. Fonseca Guerra, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 599-603.

l'insertion d'un carbone en plus sur les isohexides a permis une réactivité accrue avec conservation de la rigidité.<sup>[45]</sup>

Bien que les produits aient été isolés dans de bons rendements, la toxicité des réactifs, la faible économie d'atomes et les problèmes de régio- et stéréo-sélectivités ont semblé être des facteurs limitants. C'est pourquoi la stratégie d'ATH est apparue comme une alternative prometteuse et intéressante pour l'élongation C-C d'isohexides.

L'objectif initial de ce projet de thèse a eu pour ambition d'effectuer des monomères à partir de l'isosorbide et *via* une réaction d'ATH afin de tirer parti de cette réaction mono-étape. Avant de commencer cette étude, il a été décrit les méthodologies déjà existantes en ATH avec cet alcool biosourcé.

### I.4.2. Amination par ATH

La réaction d'alkylation par ATH à partir d'isohexides n'a en effet pas encore été développée, en revanche l'amination par ATH a déjà été utilisée afin d'obtenir des amino-isohexides.

Historiquement, la transformation classique d'amination a été dirigée par Montgomery et Wiggins selon un processus en deux étapes pour l'amination des isohexides (Schéma 8).<sup>[46]</sup> Après tosylation de l'isomannide en condition classique, le composé **111** a réagi avec de l'ammoniac pour subir une double substitution nucléophile avec un rendement global en diamino-isoidide **116** de 79%.

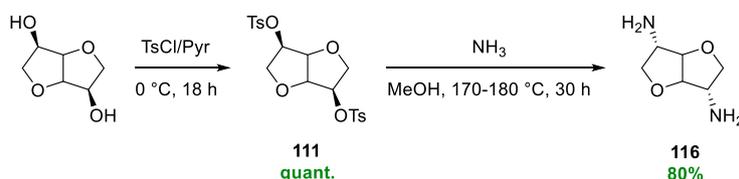


Schéma 8 : Réaction d'amination en deux étapes de l'isosorbide et de l'isomannide

Plusieurs conditions ont été développées indépendamment pour chacune des étapes. L'activation du diol peut également se faire par méthylation ou tosylation. Puis, l'introduction d'une liaison C-N peut être réalisée soit par réaction avec NaN<sub>3</sub> ou du phthalimide de potassium.<sup>[47,48]</sup> En contrepartie, le coût élevé de tous ces processus (réactifs, solvants, temps, économie d'atomes, déchets) a mené à une réaction directe d'amination à partir de la réaction d'ATH.

[45] J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, L. Jasinska-Walc, A. Rozanski, C. F. Guerra, B. A. J. Noordover, J. Van Haveren, D. S. Van Es, C. E. Koning, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5069-5080.

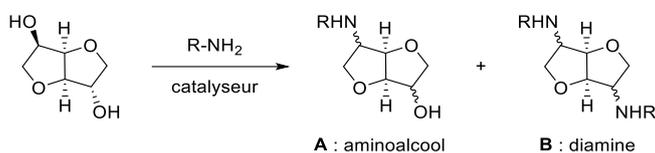
[46] R. Momtgomery, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1946**, 393-396.

[47] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.

[48] A. C. Cope, T. Y. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3177-3182.

## Chapitre II : Réactivité et fonctionnalisation des isohexides par ATH

L'amination par ATH fonctionne selon le même mécanisme que pour la réaction d'alkylation. L'étape de condensation est modifiée en accord avec la nature des nucléophiles utilisés (amines). Plusieurs équipes ont travaillé sur ce sujet et les différents résultats ont été regroupés dans le tableau 2.



Entrée	Système catalytique	Amine	Temp. (°C), t (h)	Solvant	Rendements <b>A</b> / <b>B</b> (%)
1	[Ru]-4 (6 mol%)	NH <sub>3</sub>	150, 20	<sup>t</sup> amyIOH	A : 40
2	[Ru(CO)ClH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]/ Xantphos (6 mol%)	”	150, 20	”	A / B : 50 / 20
3	” (6 mol%)	”	170, 20	”	B : 96
4	[Ru]-5 (0,3 mol%)	”	180, 20	”	A : 94
5	[Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub> ]/L-4 (1,2 mol%)	”	200, 21	”	B : 96
6	Ir-1/(PhO) <sub>2</sub> P(O)OH (7,5 mol%)	BnNH <sub>2</sub>	100, 24	PhMe	A : 71 (dr >99:1)

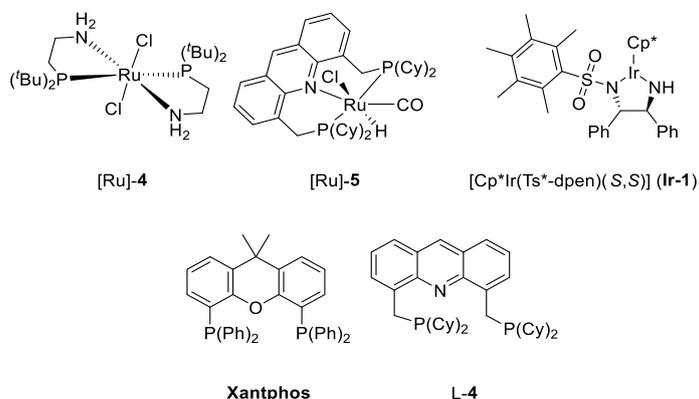


Tableau 2 : Exemples d'amination des isohexides par auto-transfert d'hydrogène

Beller et collab. ont effectué l'amination de l'isosorbide à l'aide d'un catalyseur de ruthénium portant un ligand bidenté (PN) à 6 mol% (Ru-3) et de l'ammoniac (entrée 1).<sup>[49]</sup> A partir de ce système ils ont obtenu le mono-alcool **A** avec un rendement CPG de 40%, sans aucun contrôle sur la diastéréosélectivité. Ils ont ensuite observé une variation de la sélectivité lorsque le système catalytique employé a été le [Ru(CO)ClH(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]/Xantphos. En effet, un ratio en

[49] S. Imm, S. Bahn, M. Zhang, L. Neubert, H. Neumann, F. Klasovsky, J. Pfeffer, T. Haas, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7599-7603.

mono et di-amine a été obtenu à hauteur de 50 et 20% respectivement (entrée 2). Etant donné les différences de réactivités entre l'alcool *exo* et *endo*, la barrière énergétique a été passée lorsque la température a été élevée à 170 °C afin de promouvoir la diamination en atteignant un rendement de 96% de diamine **B**, à nouveau sans contrôle de stéréosélectivité (entrée 3).

En 2014, un brevet, a décrit l'utilisation d'un catalyseur de ruthénium PNP (Ru-4) à 0,3 mol% avec de l'ammoniac à 180 °C afin de mener à l'aminoalcool **A** avec un rendement CPG de 94%, et avec seulement 3% de diamination.<sup>[50]</sup> Ce système a permis d'obtenir un des meilleurs résultats chimiosélectif (entrée 4). Comme précédemment, une élévation de la température à 200 °C, avec une génération *in situ* du catalyseur a mené à un rendement de 96% en produit diaminé **B** (entrée 5). L'équipe de Vogt a également repris ces conditions afin d'analyser la composition des stéréoisomères lorsque la réaction a été effectuée à partir de l'isomannide. En effet, il existe trois possibilités : le diamino-isosorbide, le diamino-isomannide et le diamino-isoidide et ont été distribués respectivement à 44,7%, 14,9% et 36,1% après réaction d'amination par ATH avec de l'ammoniac. La configuration de ces isomères a été obtenue lors de l'étape de réduction. Cette donnée a été importante notamment concernant l'observation des séquences non-diastréosélectives.

L'équipe de COB-ICBMS a décrit la mono-amination de l'isosorbide de manière régio- et stéréosélective (entrée 6).<sup>[51]</sup> Le complexe métallique de type Noyori Ir-1 déjà utilisé par Zhao en réaction d'amination, a été sélectionné pour cette étude afin de favoriser la formation de l'imine. En effet, une catalyse coopérative a permis d'effectuer l'amination par ATH à l'aide d'acides phosphoriques.<sup>[52]</sup> Les verrous de sélectivité observés précédemment ont été levés en employant 7,5 mol% de Ir-1 avec 7,5 mol% de phosphate de diphenyle et de la benzylamine à partir d'isosorbide libre à 100 °C. L' amino-alcool **A** a été isolé à partir de ce système avec un rendement de 71%, une excellente sélectivité de 93% en faveur de l'alcool *endo* et une excellente diastéréosélectivité de 99:1. Le défi concernant le contrôle de la stéréo- et la régio-sélectivité peut en effet être relevé grâce aux différences d'énergies liées à l'oxydation des alcools qui ont été utilisées comme avantages. Une étude similaire a été décrite avec un isosorbide O<sub>6</sub>-benzylé où la réaction a mené à l' amino-alcool avec 69% de rendement et une diastéréosélectivité excellente de 99:1.<sup>[53]</sup>

[50] M. Schelwies, M. Brinks, T. Schaub, J.-P. Melder, R. Paciello, M. Merger, *WO2014137619*, **2014**.

[51] F. Bahé, L. Grand, E. Cartier, M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, D. Portinha, E. Fleury, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 599-608.

[52] Y. Zhang, C.-S. Lim, D. S. B. Sim, H.-J. Pan, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399-1403.

[53] M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9456-9463.

## II. Etudes préliminaires de l'alkylation par ATH à partir d'isosorbide

Les résultats de l'équipe COB-ICBMS ont été un des points de départ concernant la volonté d'effectuer l'alkylation de l'isosorbide par ATH. En effet, la régiosélectivité, la conversion et l'excellente stéréosélectivité observée pour la mono-amination de l'isosorbide libre a renforcé l'hypothèse que l'ATH pouvait être transposable à la formation de liaison C-C sur ce squelette.

L'objectif initial a été d'obtenir après alkylation un ester portant le motif isosorbide, afin de préparer des monomères d'acides, en revanche afin de mener à bien ce projet, le nucléophile sélectionné n'a pas été un ester ou composé organophosphoré portant un ester. Effectivement, l'état de l'art concernant l'alkylation par ATH a montré un certain nombre d'inconvénients à l'utilisation de ces nucléophiles. De ce fait, une étude préliminaire s'est portée sur la cétone Ph\* afin de vérifier la faisabilité de la fonctionnalisation C-C à partir de l'isosorbide par ATH. De plus, la réaction d'alkylation a été développée par Donohoe avec cette cétone encombrée montrant que les sous-produits liés à l'ATH ont été réduits.<sup>[54,55]</sup>

La synthèse de ce substrat a été effectuée en grande quantité par réaction de Friedel-Crafts à l'aide de pentaméthylbenzène, de 1,1 équivalents de chlorure d'acétyle et de 1,3 équivalents de chlorure d'aluminium (Schéma 9). La cétone encombrée Ph\* **31** a été obtenue avec 87% de rendement après purification.

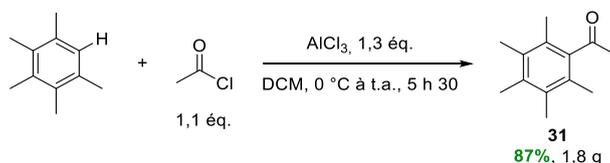


Schéma 9 : Synthèse de la cétone Ph\*

La séquence réactionnelle d'alkylation par ATH de la cétone Ph\* à partir de l'isosorbide a ensuite été réalisée (Schéma 10).

[54] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

[55] R. J. Armstrong, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153151.

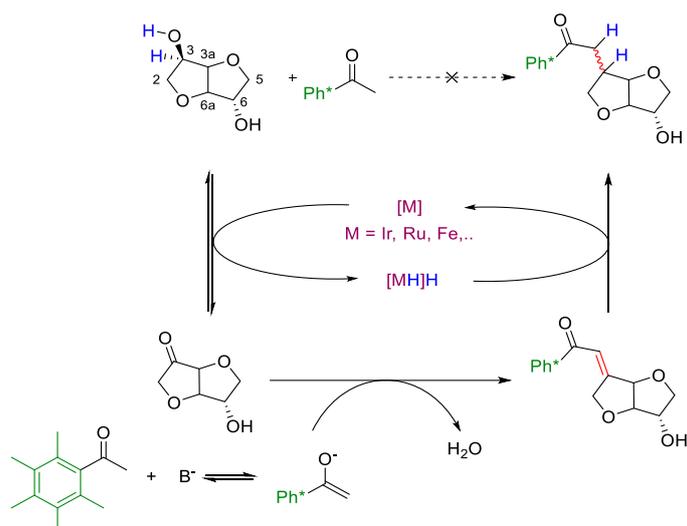


Schéma 10 : Mécanisme plausible de l'alkylation par ATH de la pentaméthylacétophénone à partir d'isosorbide

Pour commencer, la réaction d'ATH a été effectuée selon les conditions décrites par Donohoe avec l'isosorbide libre et commercial à partir de 1,1 éq. de pentaméthylacétophénone, 1 éq. d'isosorbide libre et en présence de  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  à 5 mol% (10 mol% d'iridium) et de 2 éq. de NaO<sup>t</sup>Bu dans le toluène à 120 °C (Schéma 11). Il est à noter que l'isosorbide a été introduit à seulement 1 équivalent afin de mieux valoriser cet alcool biosourcé et ceci a constitué un défi supplémentaire. De plus, la mono-fonctionnalisation a été attendue à partir des observations en C-N. Au bout de 24 h, malgré une conversion de 96%, aucun produit d'alkylation n'a été détecté par RMN.

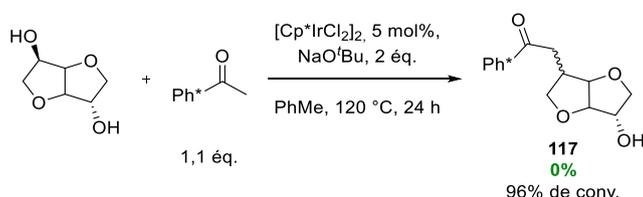


Schéma 11 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* à partir d'isosorbide libre

Face à la complexité du substrat isosorbide libre, il a ensuite été testé, comme pour l'amination par ATH,<sup>[53]</sup> d'effectuer l'alkylation à partir du substrat isosorbide O<sub>6</sub>-benzylé **94** afin de simplifier l'étude et donc s'affranchir des potentiels sous-produits (dégradation). La protection de l'alcool en position 6 a été en accord avec les observations liées à une meilleure oxydation de l'alcool en *endo* par rapport à l'alcool *exo* ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 2,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).<sup>[10]</sup> La benzylation de l'isosorbide a été effectuée à partir de chlorure de benzyle assisté par de l'hydroxyde de césium à 50% dans l'eau (Schéma 12). Au bout de 22 h de réaction à 80 °C, l'isosorbide benzylé **94** a été isolé avec un rendement de 20%. Le rendement faible a été dû à la régiosélectivité limitée lors de cette réaction puisqu'un mélange d'isosorbide benzylé **94**, d'isosorbide O<sub>3</sub>-benzylé et d'isosorbide dibenzylé a été obtenu.

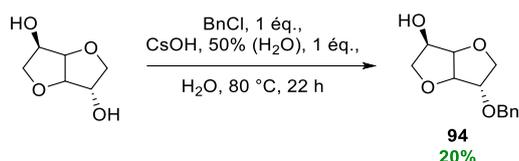


Schéma 12 : Protection du O<sub>6</sub> à partir de l'isosorbide libre

Ce substrat modèle a permis ensuite de clarifier les paramètres optimaux afin de réaliser la réaction d'alkylation.

## II.1. $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* à partir de l'isosorbide benzylé

Pour commencer, les conditions sélectionnées pour l'isosorbide libre ont été utilisées avec le substrat protégé **94** (Schéma 13).

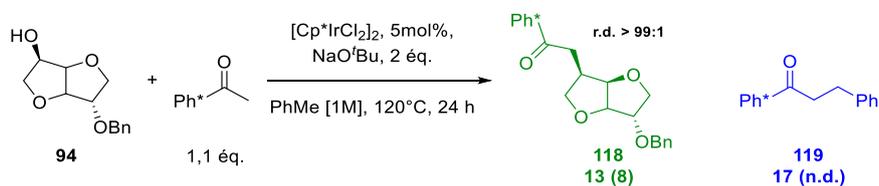


Schéma 13 :  $\alpha$ -Alkylation de la cétone Ph\* à partir de l'alcool O<sub>6</sub>-benzylé en conditions classiques  
Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne % (rendements isolés)

Les conditions classiques utilisant 5 mol% de [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> et assisté par 2 équivalents de NaO<sup>t</sup>Bu à 120 °C ont permis d'obtenir le produit d'alkylation isosorbide **118** attendu avec un rendement isolé de 8% et avec une excellente diastéréosélectivité de 99:1. Cette excellente diastéréosélectivité (dr >99:1) obtenue a été identique à celle provenant de la réaction d'amination par ATH.<sup>[53]</sup>

La détermination de la configuration absolue de **118** (et donc de la diastéréosélectivité) a été élucidée par analyse RMN <sup>1</sup>H et notamment par NOESY à partir des constantes de couplage H<sub>3'a</sub>-H<sub>3'</sub> (Figure 6). En effet, sur le squelette isohexide, la constante *J* correspond à un couplage *cis* avec une valeur de 4,0 Hz alors que la constante de couplage *trans* est de l'ordre de 0 à 1 Hz. Après alkylation à partir de l'isosorbide **94**, H<sub>3'a</sub> est apparu comme un triplet apparent avec un couplage *cis* de  $J(\text{H}_{3'a}\text{-H}_{3'}) = J(\text{H}_{3'a}\text{-H}_{6'a}) = 4,0$  Hz, tandis que H<sub>6'a</sub> s'est avéré être un doublet de doublet en raison d'un couplage *trans* plus faible de  $J(\text{H}_{6'a}\text{-H}_6) = 1,2$  Hz. A partir de cette observation a été confirmée l'exacte stéréochimie du produit d'alkylation **118** avec une diastéréosélectivité équivalente à 99:1 en faveur du produit *cis*.

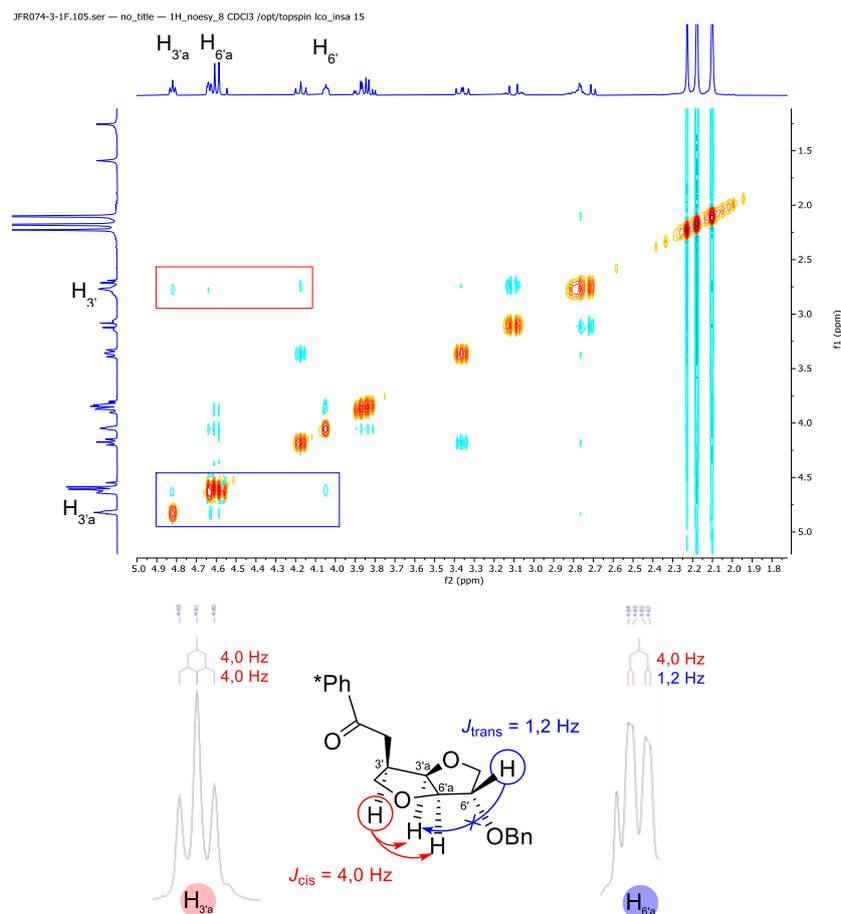


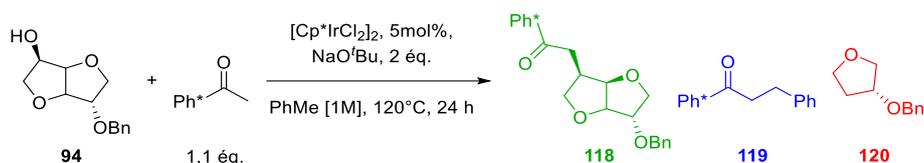
Figure 6 : Elucidation de la structure et de la configuration de **118** par RMN  $^1\text{H}$

Par conséquent, l'ajout de la protection benzyle sur l'alcool 6 a été bénéfique à cette étude. De plus, la conversion de 48% a été moins importante qu'avec l'isosorbide libre (96%) correspondant à moins de dégradation. En revanche, dans cette conversion de 48% a été détecté un sous-produit à 17% par RMN  $^1\text{H}$  et correspondant au produit d'alkylation **119**. Compte tenu de la structure de **119**, vraisemblablement une alkylation de la pentaméthylacétophénone a été réalisée avec un alcool benzyle ou du benzaldéhyde. L'origine de l'alcool benzyle a été attribué à la scission de la liaison éther C<sub>6</sub>-OBn du substrat de départ **94**. En effet, ce clivage a été décrit dans la littérature à partir de plusieurs catalyseurs d'iridium à des températures allant de 150 à 200 °C *via* un mécanisme de déshydroaryloxylation.<sup>[56]</sup> L'alcool primaire benzyle étant plus réactif que l'alcool secondaire, une compétition au niveau du cycle catalytique ATH a eu lieu menant au substrat **119** avec 17% de rendement.

Afin de connaître les paramètres pouvant influencer cette scission et la dégradation du substrat de départ, des réactions à « blancs » ont été effectuées (Tableau 3). Pour commencer, l'ATH

[56] M. C. Haibach, N. Lease, A. S. Goldman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 10160-10163.

a été testée sans l'alcool (entrée 1). Comme prédit par les différents résultats de Donohoe, la cétone encombrée n'a pas été engagée en réaction d'autocondensation. Puis, la réaction a été testée sans dimère d'iridium et la conversion est restée nulle, sans formation d'aucune trace du produit de couplage (entrée 2). En l'absence de base, le résultat est resté le même, aucune trace de conversion n'a été détectée (entrée 3). Pour finir, lorsque l'alcool **94** a été engagé sans le nucléophile, la conversion a atteint 40% avec la formation d'un sous-produit tétrahydrofurane **120** avec 12% de rendement (entrée 4). Le fait donc d'engager l'isosorbide en conditions d'ATH seul a mené à des mécanismes de dégradation et notamment d'ouverture d'un cycle THF.



Entrée	Alcool X	Cétone $\text{Ph}^*$	$\text{NaO}^t\text{Bu}$	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	Conv. de <b>94</b> (%)
1	x	✓	✓	✓	0
2	✓	✓	✓	x	0
3	✓	✓	x	✓	0
4	✓	x	✓	✓	40 ( <b>12</b> )

Tableau 3 : Criblage des paramètres à l'aide de réactions à "blancs"

La dégradation qui a été observée lors des réactions d'ATH (Schéma 13 et Tableau 3, entrée 4) n'est pas un cas isolé. En effet, les bruts réactionnels obtenus ont été de couleur marron à noir sous forme de gel (aspect goudronneux). Cette observation a été assez identique de la littérature et a été attribuée à des mécanismes de dégradation du diol biosourcé. Dans des travaux effectués en polymérisation à partir de l'isosorbide, les hautes températures ( $150\text{-}200^\circ\text{C}$ ) et/ou la haute acidité du milieu ont entraîné la formation de produits humines.<sup>[57,58,59,60]</sup> La structure des humines a été en partie élucidée, et a été décrite comme des polymères (structures non-exacts mais proches de la réalité), fait d'assemblages d'hydroxyméthylfurfurals (Schéma 14).<sup>[61,62]</sup> Il est donc tout à fait possible qu'à partir de mécanismes d'ouvertures des cycles de l'isosorbide puis de déshydratation, à  $120^\circ\text{C}$ ,

[57] W. J. Yoon, K. S. Oh, J. M. Koo, J. R. Kim, K. J. Lee, S. S. Im, *Macromolecules* **2013**, *46*, 2930-2940.

[58] M. Yokoe, K. Aoi, M. Okada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 2312-2321.

[59] F. Delbecq, M. R. Khodadadi, D. Rodriguez Padron, R. Varma, C. Len, *Molecular Catalysis* **2020**, *482*.

[60] F. Brandi, M. Bäuml, V. Molinari, I. Shekova, I. Lauermaann, T. Heil, M. Antonietti, M. Al-Naji, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2755-2766.

[61] I. van Zandvoort, Y. Wang, C. B. Rasrendra, E. R. van Eck, P. C. Bruijninx, H. J. Heeres, B. M. Weckhuysen, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1745-1758.

[62] S. Liu, Y. Zhu, Y. Liao, H. Wang, Q. Liu, L. Ma, C. Wang, *Applications in Energy and Combustion Science* **2022**, *10*, 100062.

d'obtenir ces types de structures.<sup>[63]</sup> Par conséquent, une partie de la dégradation observée par RMN a pu être transformée en humines.

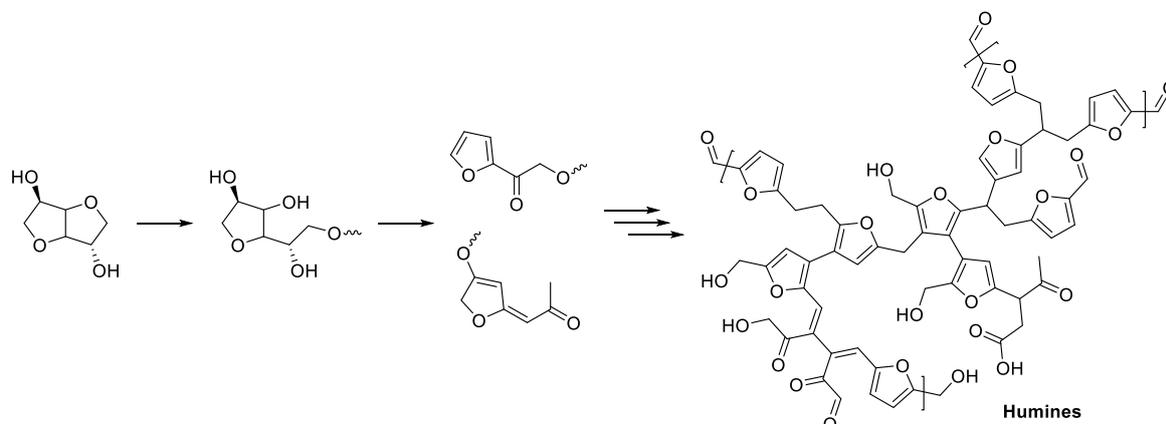


Schéma 14 : Mécanismes potentiels d'ouverture de l'isosorbide menant à des humines

Des mécanismes d'hydrodésoxygénation (HDO) ont aussi étayé les hypothèses concernant la provenance du cycle O-benzylé **120** observé notamment à 12% lors des réactions à « blancs » (Tableau 3, entrée 4). En effet, une perte de masse a été observée lors de l'évaporation du milieu réactionnel après réaction d'ATH, suggérant qu'une partie des produits de dégradation se sont volatilisés. Rose et van Es ont étudié ce phénomène d'hydrodésoxygénation, en mettant en lumière que ce mécanisme s'est produit à haute température et en conditions basiques fortes (pH > 10).<sup>[64,65]</sup> A l'issue, il a été détecté des composés volatiles tels que des alcools (alcools aliphatiques et hydroxytétrahydrofurane) ainsi que des alcanes (Schéma 15).

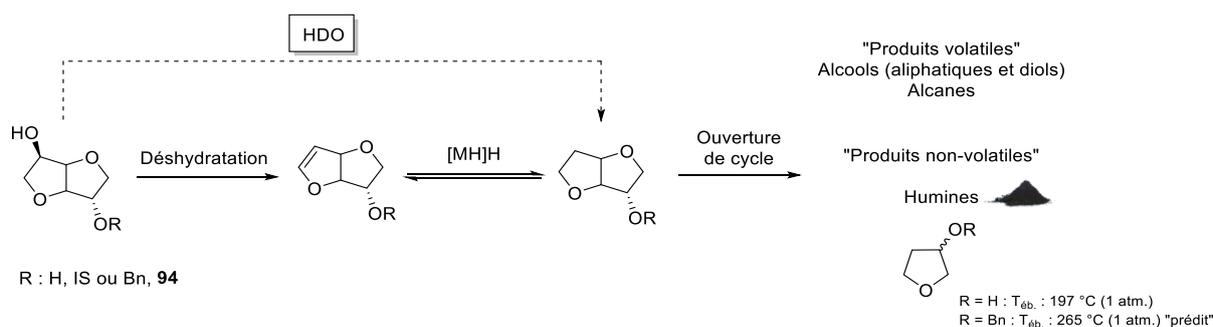


Schéma 15 : Mécanismes plausibles de dégradation par hydrodésoxygénation puis ouverture de cycle de l'isosorbide libre et de **94**

Ceci a constitué la meilleure explication concernant la provenance du 3-(benzyloxy)tétrahydrofurane étant donné qu'aucun intermédiaire n'a été détecté durant le projet.

[63] Y. Wang, J. Wu, C. E. Koning, H. Wang, *Green Chem.* **2022**, *24*, 8637-8670.

[64] R. V. Engel, J. Niemeier, A. Fink, M. Rose, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2358-2363.

[65] J. Le Nôtre, J. van Haveren, D. S. van Es, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 693-700.

A partir de ces résultats préliminaires obtenus en conditions classiques d'ATH, plusieurs observations ont été effectuées. Pour commencer, l'alkylation de l'isosorbide libre n'a pas été possible et a produit une conversion quasi complète probablement associée à des mécanismes de dégradation en produits volatiles (alcools et alcanes) ainsi qu'en produits non-volatiles tels que des humines. Ensuite, l'alcool a été protégé en position 6 et cela a permis la réaction d'alkylation avec un rendement de 8% en cétone **118**. En revanche, la conversion faible de 48% a également mené à un sous-produit cétone **119** issu de l'alcool benzylique. Pour finir, la dégradation est apparue comme inéluctable puisque du 3-(benzyloxy)tétrahydrofurane a été observé à partir des conditions classiques de par la température de réaction de 120 °C et du système basique employé (NaO<sup>t</sup>Bu).

Afin d'enrayer la dégradation et le clivage de la protection tout en augmentant au mieux la conversion en produit d'alkylation, la suite du projet a été dirigée dans la recherche de paramètres optimaux.

### II.2. Sélection de la base

Pour ce faire, un criblage sur différentes bases a été effectué étant donné le potentiel de dégradation lié à ce paramètre. Un graphique a été réalisé afin de permettre une meilleure présentation des phénomènes de dégradation et de formation des sous-produits (Schéma 16).

Les résultats obtenus à partir des conditions classiques, à partir de 5 mol% de dimère, 2 éq. de NaO<sup>t</sup>Bu et de 1,1 éq. de pentaméthylacétophénone à 120 °C, ont été présentés dans le graphique afin de comparer ce premier résultat d'alkylation avec d'autres bases potentielles et couramment utilisées en réaction d'ATH. Avant cela et pour confirmer l'influence du système haute température / base favorisant des mécanismes de dégradation, la réaction a été réalisée à 150 °C à partir de ces mêmes conditions. Il n'a par conséquent pas été surprenant d'observer une augmentation de la conversion à 82% avec la formation de produit de débenzylation **119** et du produit d'ouverture **120** avec 26% de rendement et 20% respectivement ainsi qu'un rendement de 21% de la cétone alkylée attendue **118**. Il a en revanche été étonnant d'observer que l'utilisation de 3 équivalents de NaO<sup>t</sup>Bu à 120 °C a inhibé les réactions de dégradation avec 10% de cétone  $\alpha$ -benzylée **119** mais également d'alkylation avec 3% de la cétone **118**.

Par la suite une série de bases fortes et faibles ont été introduites à 2 équivalents. Le *tert*-butylate de potassium a été utilisé dans les conditions classiques et la conversion de l'alcool **94** a atteint 95% liée à la formation de sous-produits en majorité avec 13 et 27% en THF **120** et en cétone benzylée **119** respectivement. Seulement quelques traces (< 5%) de cétone **118** ont été détectées. Le reste de la conversion a par conséquent été attribué à des

humines et produits volatiles. Un résultat environ similaire a été observé avec KHMDS où la dégradation en THF **120** a été évaluée à 19% tandis que le produit d'alkylation a été détecté avec 13% de rendement. La réaction a mené à une conversion totale de 92% où la perte de masse a été attribuée aux humines et produits volatiles. Les sous-produits de dégradation étant élevés par rapport à la cétone **118**, des bases plus faibles ont été testées par la suite.

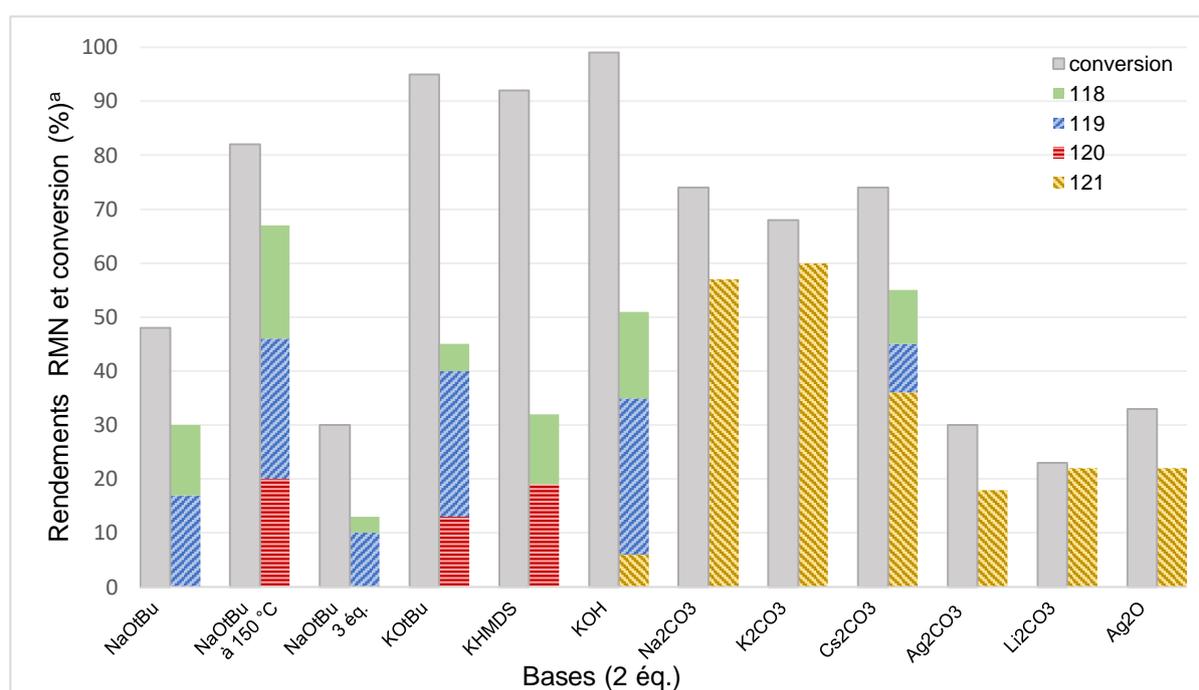
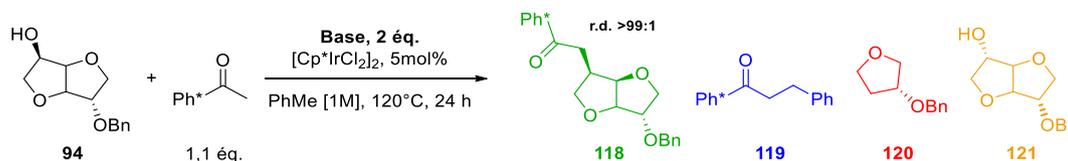


Schéma 16 : Criblage des bases à partir de l'isosorbide **94**

<sup>a</sup>rendements RMN <sup>1</sup>H déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Pour commencer, de l'hydroxyde de potassium a été utilisé et a permis une conversion complète de l'alcool **94**. Ce système a permis d'isoler la cétone **118** avec un rendement de 14% comparable aux bases fortes. En revanche, il a été évalué que 60% de sous-produits ont été formés dont 29% de rendement en cétone benzyle **119**, ce qui n'a pas permis de poursuivre avec cette base. De plus, un sous-produit jusqu'alors non-détecté a été obtenu. En effet, le produit d'épimérisation **121** à partir de l'isosorbide **94** a été détecté avec 6% de rendement.

L'isomérisation (ou épimérisation) des isohexides est une réaction bien connue de la littérature,<sup>[66,67]</sup> notamment par ATH,<sup>[68]</sup> et a été observée pour la première fois par Goepp et Fletcher, en 1945, lorsqu'ils ont tenté d'effectuer la désoxygénation d'isosorbide et d'isomannide à partir de nickel de Raney à 200 °C et sous 250 atm. d'hydrogène.<sup>[69]</sup> En revanche, le produit obtenu après réaction a été, à partir de IS ou de IM, un composé de configuration isoldide. En effet, les deux alcools de l'IM ont été simultanément déshydrogénés puis les cétones correspondantes ont été hydrogénées permettant d'accéder à une structure isoldide tandis que seul l'alcool O<sub>3</sub> a été modifié sur l'IS donnant également la structure isoldide. Par conséquent, le sous-produit **121** observé durant l'alkylation a pu suivre ces mécanismes d'oxydation puis de réduction, avant même d'effectuer une réaction de condensation avec la cétone Ph\*, donnant accès à la structure isoldide (Schéma 17). Ce produit a pu aussi être favorisé à travers la déshydratation de l'alcool *endo* (mécanisme envisagé lors de l'hydrodéoxygénation) suivie d'une attaque de la double liaison formée sur l'eau.

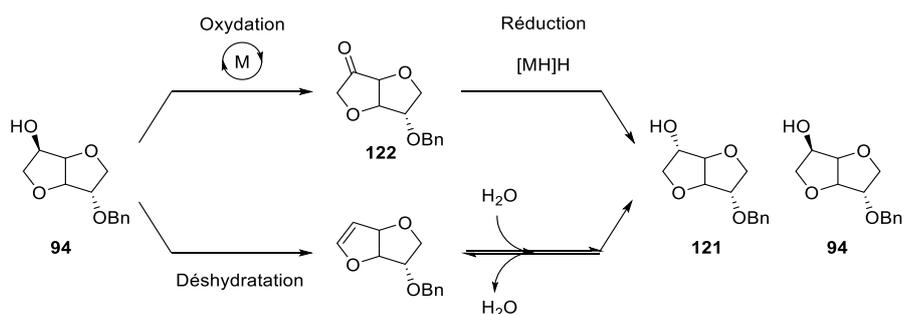


Schéma 17 : Proposition de mécanismes d'épimérisation de l'isosorbide benzylé **95** en conditions d'ATH en isoldide benzylé **121**

Ce substrat isoldide a été ensuite observé à plusieurs reprises en réaction d'ATH lorsque des bases plus faibles ont été utilisées lors du criblage. En effet, lorsque des bases carbonatées ont été engagées (Na, K, Cs, Ag, Li) ainsi que de l'oxyde d'argent, la conversion a exclusivement mené à l'épimérisation de l'isosorbide mono-benzylé **94** en isoldide benzylé **121**. Cette observation a été en accord avec les résultats de l'équipe COB, liés à l'amination par ATH à partir de l'alcool **94**.<sup>[53]</sup> Il est à noter que le carbonate de césium a permis d'obtenir la cétone **118** avec un rendement de 10% par RMN. Ces observations ont suggéré que le pKa nécessaire à l'activation de la cétone Ph\* n'a pas été atteint lorsque ces bases carbonatées

[66] L. W. Wright, J. D. Brandner, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2979-2982.

[67] M. Sauthier, I. Suisse, F. Popowycz, S. Moebis-Sanchez, M. Jacolot, *Carbohydr. Chem.* **2021**, 45, 305-335.

[68] T. Vanbésien, T. Delaunay, V. Wiatz, S. Bigot, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, 515.

[69] H. G. Fletcher, R. M. Goepp, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1042-1043.

ont été utilisées favorisant ainsi la réduction de la cétone intermédiaire furanone isosorbide **122** en isoidide benzylé **121**.

Le *tert*-butylate de sodium a semblé être un bon compromis entre dégradation et réaction d'alkylation. Par conséquent, d'autres paramètres ont été modifiés afin de promouvoir au mieux le produit d'alkylation. Pour commencer, comme la conversion de **94** n'a été que de 48% dans les conditions classiques, le temps de réaction a été augmenté à 48 h. Malgré une conversion plus importante de 62%, la formation de la cétone **118** attendue n'a en revanche pas été augmentée, avec 13% de rendement par RMN. Ensuite, il a été introduit du tamis moléculaire 3Å afin de piéger l'eau, générée au cours de la condensation aldolique, sans amélioration visible de la conversion ou du produit **118** avec 10% de rendement RMN. La concentration du milieu a aussi été augmentée à 4M (toluène) et la nature du solvant modifiée par de l'alcool *tert*-amylique sans changement significatif. Il est à noter que la modification de tous ces paramètres n'a pas diminué le clivage de la protection benzylique et donc que la cétone benzylique a toujours été formée.

Ce criblage a exposé énormément de limites à cette réaction d'alkylation à partir de l'alcool biosourcé. La dégradation étant un facteur important, puisque généralement plus importante en termes de ratios que la formation du produit de C-C, l'alcool **94** a été introduit à 6 équivalents afin de laisser place à la dégradation, tout en espérant une réaction d'alkylation plus importante. En effet, la conversion de la cétone Ph\* a atteint 92%, correspondant au produit d'alkylation **118** avec 49% de rendement et 38% de la cétone benzylique **119**. Par conséquent, cette expérience a constitué le meilleur résultat obtenu mais la valorisation de l'alcool, en l'introduisant avec cet excès, n'a pas été validé.

Pour résumer, les bases fortes ont permis d'effectuer la réaction d' $\alpha$ -alkylation de la pentaméthylacétophénone à partir de l'alcool **94** et ont également mené à des réactions parasites liées à la dégradation de ce même alcool *via* des mécanismes d'ouvertures et de clivage de la liaison étheré en THF **120** et en cétone benzylique **119**. Les bases plus faibles et carbonatées ont quant à elles favorisées l'épimérisation de l'isosorbide en isoidide protégé **121**.

Pour continuer cette étude portant sur l'ATH, le *tert*-butylate de sodium a été conservé à 2 équivalents. Un paramètre qui n'a pas encore été examiné a été le catalyseur. En effet, le catalyseur est indispensable dans notre réaction d'alkylation, comme il a été suggéré par les « blancs » de réaction (Tableau 3, entrée 2). De plus, la réaction a été réexaminée avec les conditions de Morrill, c'est-à-dire en introduisant 6 équivalents d'alcool sans assistance métallique, et le produit d'alkylation **118** a tout juste été détecté avec 2% de rendement.

### II.3. Sélection du catalyseur

La sélection du catalyseur a été divisée en plusieurs sections. En effet, le développement de la réaction d'alkylation de la cétone Ph\* a été décrite avec des catalyseurs d'iridium, de ruthénium et avec des métaux non-nobles. Des conditions catalytiques provenant de la littérature ont été reprises et adaptées à notre système. Pour commencer, la quantité catalytique du dimère d'iridium a été modifiée puis différents complexes d'iridium ont été testés (Schéma 18).

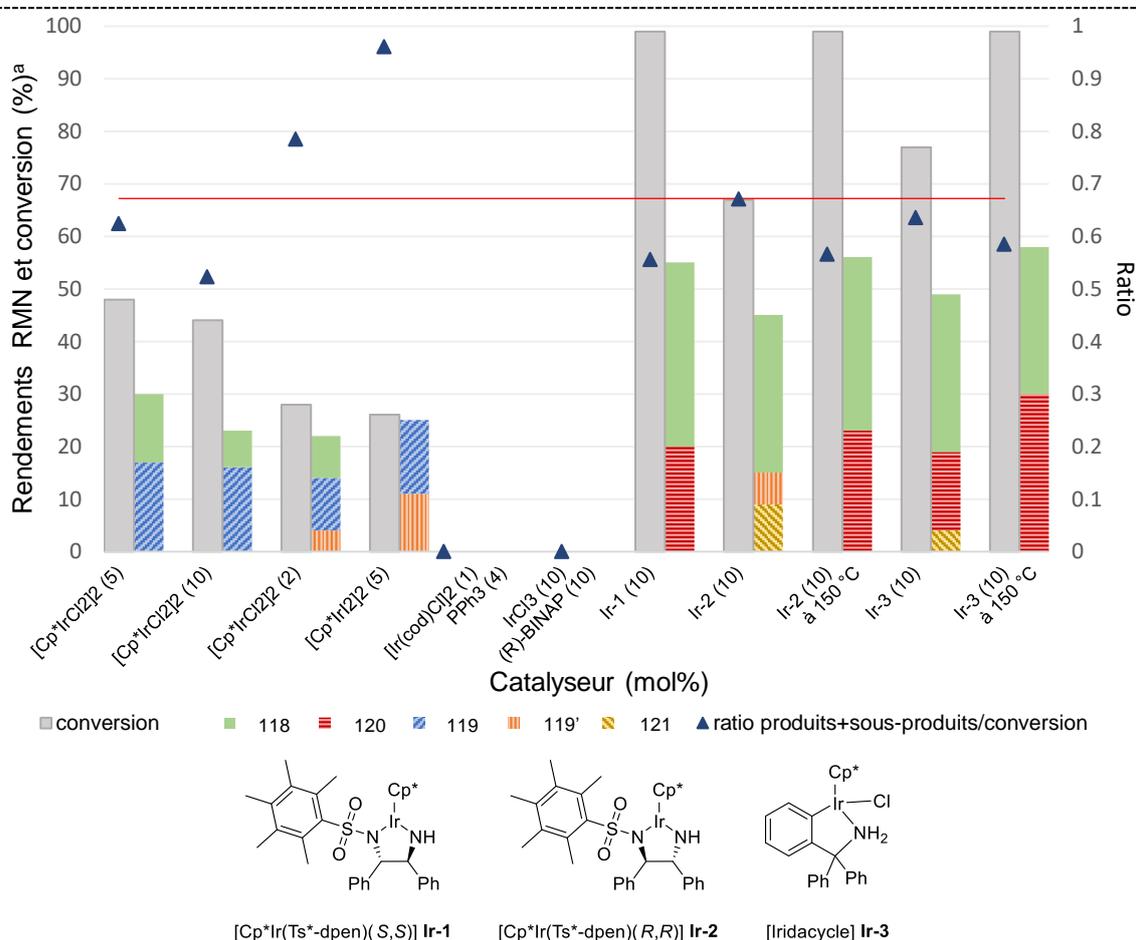


Schéma 18 : Criblage de complexes d'iridium pour l'alkylation de la cétone Ph\* en présence de 94  
<sup>a</sup>rendements RMN <sup>1</sup>H déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Le dimère d'iridium introduit à 5 mol% a permis d'accéder au produit d'alkylation 118 avec 13% de rendement, ensuite ce même complexe a été ajouté à 10 mol% (20 mol% en Ir) et à 2 mol%

(4 mol% en Ir). L'alkylation tout comme la conversion n'ont pas été aussi corrects qu'avec 5 mol% de dimère. De plus, avec 2 mol% de complexe, la cétone benzylique issue du clivage du substrat **119** n'a pas été réduite correspondant à **119'** avec 4% de rendement. De fait, la charge catalytique de 5 mol% testée en premier lieu a semblé être plus avantageuse. Le catalyseur de SCRAM,  $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$ , a été introduit à 5 mol% afin de comparer son activité avec le dimère d'iridium chloré. La conversion a été faible et évaluée à 26% correspondant à un rendement total de la cétone benzylique saturée et insaturée **119/119'** avec 25% de rendement RMN au total.

Ensuite, des complexes formés *in situ* ont été utilisés sans qu'aucune conversion ne soit observée. En effet, les conditions catalytiques d'Ishii ont été testées avec 1 mol% de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , assisté par 4 mol% de triphénylphosphine, sans conversion. Puis un autre complexe formé à partir de chlorure d'iridium et de BINAP a été utilisé, sans conversion également. A partir de ces observations, la réaction d'alkylation a été testée avec des systèmes déjà utilisés avec l'isosorbide.

En effet, l'équipe COB a démontré que l'utilisation de catalyseurs d'iridium, de type Noyori,<sup>[70]</sup> ont été bénéfiques à la réaction d'amination des isohexides.<sup>[53,51]</sup> Deux types de ligands ont été introduits sur le dimère d'iridium afin de synthétiser les complexes Ir-1 (*S,S*) et Ir-2 (*R,R*). D'un point de vue économique, le ligand racémique coûtant plus cher (153 €/g, Flurochem) que les ligands énantiopurs, les ligands de configuration *S,S* et *R,R* (26-32 €/g, TCI) ont par conséquent été sélectionnés. Ayant en main ces deux catalyseurs la réaction d'alkylation a été effectuée avec 5 mol% de ces complexes. Ces complexes ont permis d'accéder à des rendements plus importants en produit d'alkylation qu'avec les catalyseurs décrits jusqu'à présent. En effet, Ir-1 a permis la fonctionnalisation de la cétone Ph\* à partir de l'isosorbide **94** avec un rendement en cétone **118** de 35% et Ir-2 a permis l'alkylation de la cétone Ph\* avec 30% de rendement en cétone **118**. Le résultat obtenu avec Ir-1 a été pris avec des pincettes puisque la réaction a été complète après 24 h (99% de conv.) alors qu'avec Ir-2 seulement 67% de conversion a été observée. De ce fait, une amélioration a été possible pour la réaction à partir de Ir-2, et la température a été élevée à 150 °C afin d'accomplir une conversion complète. En effet, une conversion complète en alcool **94** a été observée à cette température mais le rendement en cétone **118** a été équivalent à celui à 120 °C. Pour ces deux complexes, des sous-produits de dégradation ont aussi été observés tels que le THF **120** et les produits de scission éther **119** et épimérisé **121** notamment pour Ir-2. Il est à noter que la diastéréosélectivité (et par conséquent l'énantiosélectivité n'a pas été modifiée que cela soit

---

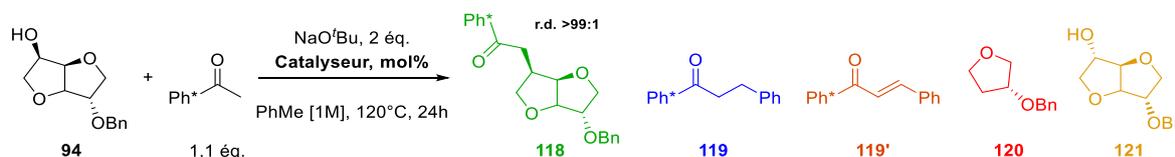
[70] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.

avec le complexe *S,S* ou *R,R*. Ceci a été confirmé notamment avec un complexe d'iridium achiral (**Ir-3**).

En effet, lorsque de l'iridacycle (**Ir-3**) a été introduit à 5 mol% dans le mélange réactionnel, la diastéréosélectivité observée est restée inchangée (*dr* > 99:1) et le complexe a permis d'accéder à un rendement correct de 30% en cétone **118**. Comme pour **Ir-2**, la conversion n'ayant pas été complète (77%), la réaction a ensuite été effectuée à 150 °C. A nouveau, la réaction a tendu vers des produits de dégradation et notamment du THF **120** avec 30% de rendement et 28% de rendement pour la cétone alkylée **118**.

Pour finir, il a été tracé plusieurs points permettant visuellement d'obtenir un ratio en produits et sous-produits par rapport à la conversion. Les meilleures conditions ont par conséquent semblé être à partir de **Ir-2** à 120 °C avec un ratio de 0,67, laissant alors une marge pour permettre l'amélioration de cette réaction.

Malgré tout, le criblage des catalyseurs a été poursuivi en effectuant la réaction d'ATH à partir de complexes de ruthénium, décrits dans la littérature, pour tenter d'obtenir le produit d'alkylation avec plus de 30% de rendement (Tableau 4).



Entrée	Catalyseur (mol%)	Conv. <b>94</b> (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>a</sup>				
			<b>118</b>	<b>119</b>	<b>119'</b>	<b>120</b>	<b>121</b>
1	[RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] (10)	33	—	10	12	n.d.	—
2	[RuH <sub>2</sub> (CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]/L (10)	5	—	n.d.	n.d.	n.d.	—
3	[RuHCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] (10)	53	—	18	15	n.d.	—
4	[RuHCl(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]/L (10)	34	—	18	4	n.d.	—
5	[Ru( <i>p</i> -cym)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	59	—	28	0	n.d.	n.d.
6	[RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] (10)	72	n.d.	25	5	14	n.d.
7	Shvo (5)	0	—	—	—	—	—
8	[RuCl <sub>2</sub> DMSO <sub>4</sub> ] (10)	99	—	—	—	—	—

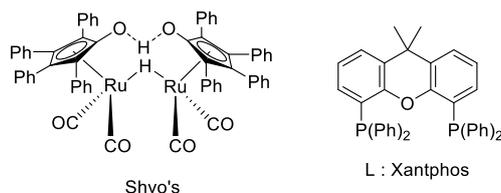


Tableau 4 : Criblage des catalyseurs de ruthénium pour l'alkylation de la pentaméthylacétophénone en présence de **94**

<sup>a</sup>rendements RMN <sup>1</sup>H déterminés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

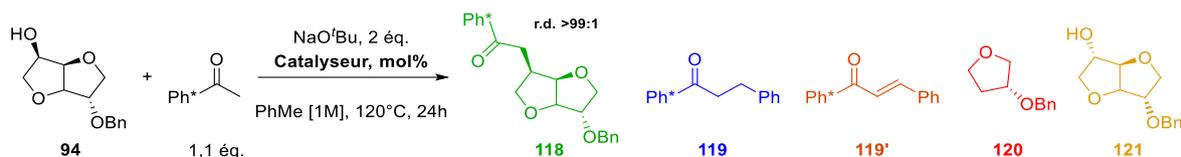
Pour commencer, le complexe de ruthénium  $\text{RuH}_2(\text{CO})\text{PPh}_3$  a été introduit à 10 mol% (entrée 1) puis un ligand de xantphos à 10 mol% a été ajouté lors d'une seconde réaction (entrée 2). L'ajout du ligand biphosphine a été délétère à la réaction d'alkylation puisque seulement 5% de conversion a été détecté et sans trace de produit d'alkylation. Bien que sans ligand la réaction n'ait pas permis non plus d'accéder à la cétone alkylée **118**, la conversion de 35% a dirigé la réaction vers les cétones benzyliques **119** et **119'** avec 10 et 12% de rendement respectivement.

Cette tendance est restée la même en changeant le complexe par le  $\text{RuHCl}(\text{CO})\text{PPh}_3$  (entrées 3 et 4). Les conversions ont été plus importantes notamment lorsque la réaction a été effectuée sans ligand avec 53% de conversion (entrée 3). A nouveau, le clivage de la liaison  $\text{C}_6\text{-OBn}$  a été plus favorable avec des rendements en cétones **119** et **119'** à 18 et 15% respectivement.

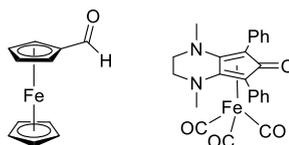
Ces sous-produits provenant de la scission de la liaison étherée ont été également observés lorsque la fonctionnalisation a été effectuée avec les complexes de  $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$  à 5 mol% (10 mol% en Ru) et de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  à 10 mol% (entrées 5 et 6). En effet malgré des conversions de 59 et 72% aucune trace de cétone alkylée **118** n'a été détectée. Pour finir, le complexe bimétallique de Shvo à 5 mol% et le  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  à 10 mol% ont également été testés (entrées 7 et 8). Le complexe de Shvo a permis de conserver l'isosorbide **94** intact puisque 0% de conversion a été observé. Il est possible que durant cette réaction des mécanismes d'oxydation et de réduction du furanone aient eu lieu, régénérant ainsi l'alcool de départ, mais étant donné qu'aucun intermédiaire n'a été détecté il a été compliqué de comprendre ce résultat. A l'inverse de cette conversion nulle, le  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  a quant à lui entraîné une dégradation complète en produits non-détectables par RMN  $^1\text{H}$ .

Dans l'ensemble, les résultats liés à l'alkylation de la pentaméthylacétophénone à l'aide de complexes de ruthénium n'ont pas été bons puisque des phénomènes de dégradation ont été observés sans traces de produit d'alkylation. Pour conclure cette étude, il a été engagé des complexes métalliques non-nobles à base de fer (Tableau 5).

Pour ce faire la réaction a été effectuée à partir de ferrocenecarboxaldéhyde à 10 mol% ne menant à aucune trace de conversion après 24 h de réaction (entrée 1). Puis, basé sur les travaux de Renaud pour l'alkylation de la cétone  $\text{Ph}^*$  à partir d'alcools secondaires et assistée par un système de Fe-1 (5 mol%) de type Knölker et d'oxyde de triméthylamine (10 mol%) la réaction d'alkylation a été testée à partir de l'isosorbide **94**. Au bout de 24 h, une faible conversion de 22% a été détectée sans produit d'alkylation mais des traces d'isolidide **121**. Ces complexes métalliques non-nobles n'ont pas été adaptées à cette séquence réactionnelle.



Entrée	Catalyseur (mol%)	Conv. <b>94</b> (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>a</sup>				
			<b>118</b>	<b>119</b>	<b>119'</b>	<b>120</b>	<b>121</b>
1	Ferrocenecarboxaldéhyde (10)	0	—	—	—	—	—
2	[Fe]-1 (5)/Me <sub>3</sub> NO (10)	22	—	—	—	—	n.d.



Ferrocenecarboxaldéhyde [Fe]-1

 Tableau 5 : Criblage des complexes de fer pour l'alkylation de la pentaméthylacétophénone en présence de **94**

Par conséquent, le meilleur résultat de cette étude, portant sur la sélection d'un catalyseur, a été obtenu avec les complexes d'iridium et notamment Ir-2. En revanche, la quantité et la nature des sous-produits a été un frein au bon déroulement de l'optimisation de cette réaction. Afin d'améliorer le rendement du produit C-C, l'élimination du sous-produit **119** de clivage a été entreprise *via* la sélection de différents groupements protecteurs sur l'alcool 6 de l'isosorbide.

### III. Choix du groupement protecteur

L'isosorbide a été protégé par différentes fonctions tels que des éthers silylés ainsi que des éthers alkylés.

Etant donné la réactivité de l'alcool *endo* et notamment sa très bonne nucléophilicité, l'alcool O<sub>3</sub> a temporairement été protégé par une fonction acétate à partir de 1,2 équivalents d'anhydride acétique assisté par 0,02 éq. d'oxyde de plomb (Schéma 19). La fonction acétate a été introduite avec un rendement de 87% en isosorbide **123**. Ce dérivé O<sub>3</sub>-protégé a permis ensuite d'effectuer la protection de l'alcool O<sub>6</sub> par une fonction *tert*-butyldiphénylsilane (**124**) avec 75% de rendement ainsi qu'une fonction méthyle (**126**) avec 73% de rendement. Pour finir, la fonction acétate a été clivée en milieu basique à partir de 1,5 équivalents de potasse à 50 °C dans de l'éthanol. Les isosorbides O<sub>6</sub>-protégés **125** et **127** ont alors été isolés avec des rendements de 17 et 86% respectivement.

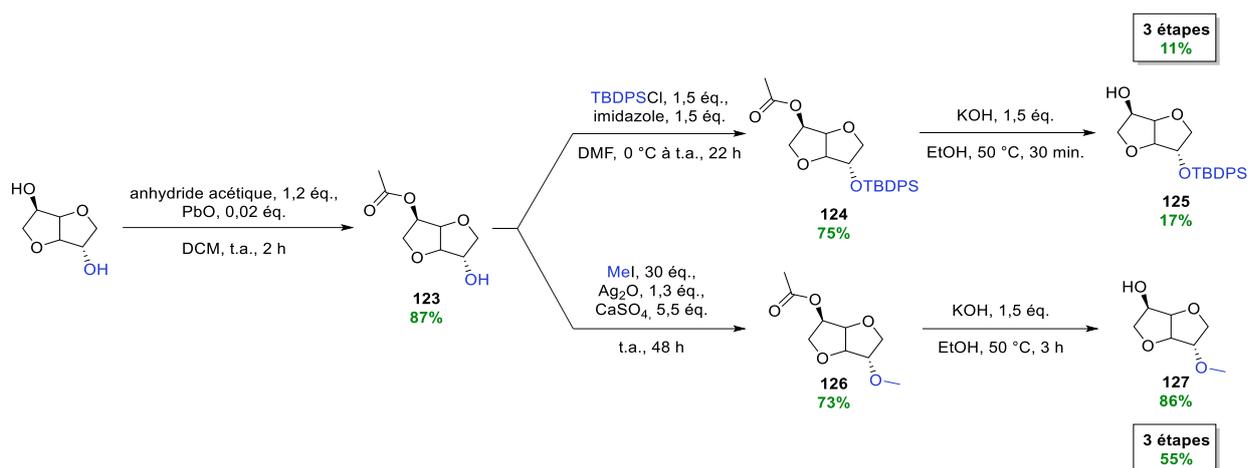


Schéma 19 : Séquence réactionnelles de protection de l'isosorbide en O<sub>6</sub> par une fonction silylé **125** et une fonction éther **127**

Ensuite un éther O<sub>6</sub> plus encombré a été synthétisé directement à partir de l'isosorbide (Schéma 20). Pour ce faire, du *tert*-butanol a été introduit à 8 équivalents et la réaction d'éthérisation a été assistée par de la résine Amberlyst™-15, utilisée comme catalyseur acide, à 70 °C.

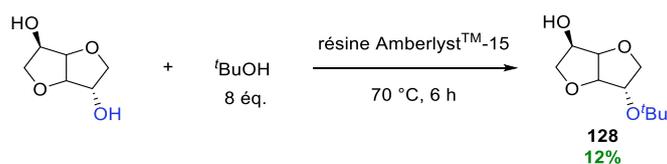


Schéma 20 : Protection de l'alcool O<sub>6</sub> sur l'isosorbide par une fonction *tert*-butylique

Cette réaction en une étape a permis d'obtenir l'isosorbide O<sub>6</sub>-*t*Bu **128** avec 12% de rendement. Ce rendement faible a été associé au brut réactionnel comportant l'isosorbide O<sub>3</sub>-protégé et l'isosorbide O<sub>3</sub>,O<sub>6</sub>-protégé.

### III.1. Tests en ATH des isohexides protégés

Ayant en mains ces différents isosorbides O<sub>6</sub>-silylés et -éthers la réaction d'alkylation par ATH a été testée. Afin d'éviter la synthèse du catalyseur Ir-**2** pour ces essais, le complexe commercial d'iridium [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> a été sélectionné pour cette étude à 5 mol% (Schéma 21).

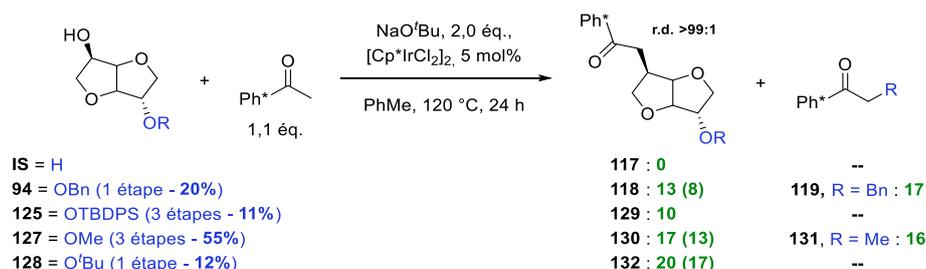


Schéma 21 : Bilan de l'étude des groupements protecteurs de la position O<sub>6</sub>

Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés)

Pour commencer, il a été rappelé les résultats obtenus pour l'isosorbide libre (0%) et pour l'isosorbide O<sub>6</sub>-benzylé (13%) puis ils ont été comparés avec la série des substrats **125**, **127** et **128**. Lorsque la réaction a été effectuée avec l'isosorbide silylé **125** à 120 °C, une conversion de 75% a été observée et le produit d'alkylation a été détecté avec 10% de rendement. Il est à noter que dans le brut réactionnel aucun autre produit n'a été détecté, signifiant que la majorité de la conversion a été dirigée vers des sous-produits volatils et/ou humines. Ensuite, l'isosorbide O<sub>6</sub>-méthoxy **127** a été testé dans les mêmes conditions. La protection de l'alcool par un méthyle a permis d'augmenter le rendement de réaction d'alkylation à 17% et avec une conversion complète. En revanche, le même mécanisme de scission de la liaison éther qu'avec l'isosorbide O<sub>6</sub>-benzylé **94** a été détectée. En effet, le (pentaméthylphényl)propanone **131** a été observée avec 16% de rendement RMN. Ce résultat est allé à l'encontre de l'objectif d'élimination de ce sous-produit d'alkylation. Pour finir, l'isosorbide O<sub>6</sub>-<sup>t</sup>Bu **128** a été testé en réaction d'alkylation et aucun sous-produit n'a été détecté malgré une température de réaction plus importante, à 150 °C. En effet, la conversion complète de l'alcool a mené à la cétone alkylée **132** avec 20% de rendement et probablement 80% de produits volatils et humines. La déprotection n'a en effet pas eu lieu puisque le *tert*-butyle n'a pas présenté d'hydrogène en  $\alpha$  de l'éther et par conséquent, n'a pas été engagé dans le mécanisme lié au clivage. Il a également été assez étonnant de ne pas détecter du 3-(*tert*-butyloxy)tétrahydrofurane dans le brut réactionnel, indiquant que les mécanismes d'ouverture associés ont été moins importants.

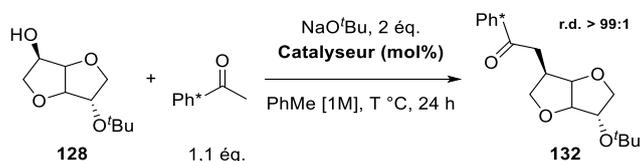
De ce fait, une optimisation sur les paramètres a été renouvelée à partir de l'alcool O<sub>6</sub>-<sup>t</sup>Bu **128** afin d'atteindre un meilleur rendement pour cette réaction d'alkylation par ATH sans être perturbé par les potentiels sous-produits.

### III.2. Optimisation des paramètres avec l'alcool O<sub>6</sub>-<sup>t</sup>Bu **128**

Les études préliminaires déjà effectuées sur l'isosorbide benzylé **94** ont étoffé quelque peu les connaissances sur cette réaction et notamment sur la stabilité de l'isosorbide et ont été mises à profit avec ce nouveau substrat (Tableau 6).

Pour commencer, différents catalyseurs ont été testés afin de conduire à l'alkylation de la cétone Ph\* à partir de l'isosorbide **128**. Pour ce faire, l'entrée 1 provenant de l'alkylation à partir de 5 mol% de [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> à 150 °C avec 20% de rendement RMN en cétone **132**, a été comparée avec les complexes Ir-**2** et Ir-**3** à 120 °C (entrées 2-4). En effet, ces deux complexes ont montré de bonnes activités avec l'isosorbide O<sub>6</sub>-benzylé **94** et l'utilisation de 10 mol% de Ir-**2** à 120 °C a été bénéfique à la réaction puisque la cétone **132** a été observée avec 44% de rendement, sans formation de sous-produit malgré une conversion complète. La quantité du

catalyseur a semblé être un facteur clef puisque la réaction à 5 mol% de Ir-2 n'a permis d'observer que 11% de rendement en cétone alkylée 132. Pour finir, l'utilisation du catalyseur achiral Ir-3 à 10 mol% à 120 °C, s'est avéré être moins efficace, avec un rendement de 14% en cétone 132, malgré une conversion complète.



Entrée	Catalyseur (mol%)	T (°C), t (h)	Conversion <b>128</b> (%)	Rendement <b>132</b> (%)
1	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (5)	150, 24	> 99	20 (17)
2	Ir-2 (10)	120, 24	> 99	44 (38)
3	Ir-2 (5)	120, 24	23	11
4	Ir-3 (10)	120, 24	> 99	14
5	$[\text{Ru-MACHO}]$ (5)	120, 24	81	26 (15)

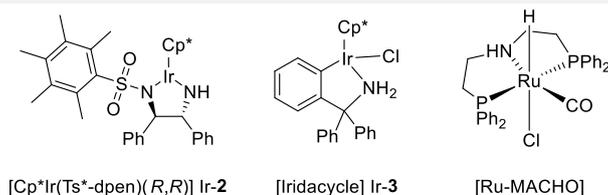


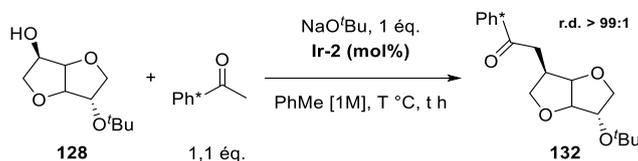
Tableau 6 : Criblage de différents paramètres pour l'alkylation de la cétone  $\text{Ph}^*$  à partir de l'alcool **128**  
Rendements déterminés par RMN  $^1\text{H}$  avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés)

Durant l'étude bibliographique, il a été décrit à plusieurs reprises l'alkylation d'alcools secondaires à partir de Ru-MACHO®. Afin d'étendre les connaissances sur cette réaction, ce complexe a été engagé à 5 mol% pour la fonctionnalisation de la cétone  $\text{Ph}^*$  à partir de l'alcool **128**. Il y a eu alors possibilité d'obtenir le produit d'alkylation **132** avec un rendement de 26%. Il est à noter que c'est le premier complexe de ruthénium à permettre la réaction d'alkylation par ATH à partir de l'isosorbide.

L'entrée 2 a été le meilleur résultat obtenu et la cétone alkylée **132** a été isolée avec 38% de rendement. Aucun sous-produit n'a été détecté signifiant que pour tous ces tests des produits volatils ainsi que des humines ont été générés. La diastéréosélectivité est restée excellente (r.d. >99:1) tout au long de ce criblage. Par la suite, la quantité en  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  a été réduite à 1 équivalent et plusieurs paramètres tels que la température et le temps de réaction ont été évalués (Tableau 7).

La quantité de Ir-2 a donc été remplacée à 10 mol% et  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  a été introduit à 1 équivalent (entrée 1). La réduction de la quantité de base a été en accord avec les observations de la

littérature et des différentes expériences conduites au laboratoire, puisqu'un environnement basique fort a eu tendance à conduire à de la dégradation. Cette affirmation ne s'est pas réellement vérifiée étant donné que la conversion a été complète. En revanche, la diminution de la quantité de base n'a eu que peu d'impact sur la formation du produit d'alkylation puisque 41% de la cétone **132** a été isolée.



Entrée	Ir-2 (mol%)	T (°C), t (h)	Conversion <b>128</b> (%)	Rendement <b>132</b> (%)
1	10	120, 24	> 99	41 (41)
2	5	120, 24	> 99	51 (37)
3	5	120, 48	> 99	43 (40)
4	5	100, 24	26	17
5	5	100, 48	77	40
6	2	120, 24	82	50 (47)
7 <sup>a</sup>	2	120, 24	47	47

Tableau 7 : Optimisation des paramètres pour l'alkylation de la cétone Ph\* à partir de l'alcool **128**. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés), 2 éq. de l'alcool **128** ont été utilisés

A partir de ce résultat encourageant, la quantité en complexe Ir-2 a une nouvelle fois été réduite à 5 mol% (entrée 2). Ces paramètres se sont avérés être concluants puisque 51% de la cétone **132** a été détectée par RMN. Étant donné que la conversion a été complète à nouveau, l'hypothèse de dégradation du produit d'alkylation en plus de l'alcool de départ **128** a aussi été émise. Afin de vérifier cela, la réaction a été réalisée sur 48 h dans les conditions de l'entrée 2 (entrée 3). La conversion est restée inchangée et une réduction non significative du rendement de la cétone alkylée **132** a été détectée avec 43% de rendement, prouvant bien que le produit d'alkylation a été stable en solution à 120 °C et que l'alcool de départ est bel et bien dégradé en produits non détectables volatils et humines. La température étant également un facteur important lié à la dégradation du produit de départ, la réaction a été réalisée à 100 °C.

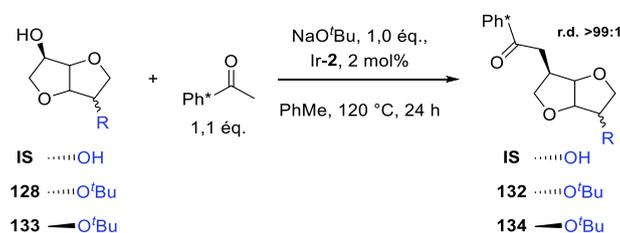
Pour ce faire, Ir-2 a été introduit à 5 mol% assisté par un équivalent de *tert*-butylate de sodium à 100 °C (entrée 4). Au bout de 24 h, la conversion a atteint 26% correspondant presque en totalité à la cétone alkylée **132** avec 17% de rendement RMN. Bien que la dégradation ait été

limitée, cette entrée a été répétée sur 48 h à 100 °C afin d'atteindre une conversion plus importante (entrée 5). La conversion a alors été observée à 77% mais le produit d'alkylation n'a été détecté qu'avec 40% de rendement par RMN. Par conséquent, ces paramètres n'ont pas permis d'éviter la dégradation de l'alcool.

L'alkylation en cétone **132** n'a pas dépassé 50% de rendement et étant donné le bénéfice observé lors de la réduction simultanée de la quantité de base et de métal, le complexe Ir-2 a été introduit à 2 mol% avec 1 équivalent de NaO<sup>t</sup>Bu (entrée 6). Aucune influence prononcée n'a été observée puisque la cétone **132** a été obtenue avec 50% de rendement RMN. De ce fait, baisser la quantité catalytique à 2 mol% a démontré que la réactivité des isohexides n'a pas été dépendante de cette quantité mais plutôt du système global. D'un point de vue économique en revanche, cette entrée a été intéressante puisque 47% de la cétone **132** a été isolée avec seulement 2 mol% de Ir-2.

Pour finir, il a généralement été décrit dans la littérature l'utilisation d'un excès d'alcool secondaire afin de mener à bien la réaction d'alkylation notamment avec la pentaméthylacétophénone. Par conséquent, deux équivalents d'alcool **128** ont été introduits dans les mêmes conditions que l'entrée 6 sans permettre de donner de résultat supérieur à celui observé précédemment puisque 47% de rendement en cétone **132** a été détecté. Durant cette étude aucune autre piste n'a été envisagée concernant ce rendement maximale de 50% de l'alcool **128**. Les raisons pour lesquelles ce palier n'a jamais été dépassé sont restées inconnues.

Grâce à la protection de l'alcool O<sub>6</sub>, les conditions les plus optimales ont été évaluées comme étant les suivantes : Ir-2 à 2 mol% assisté par 1 équivalent de NaO<sup>t</sup>Bu à 120 °C durant 24 h dans le toluène (entrée 6). A partir de ces conditions plusieurs tests ont été effectués afin de tenter la fonctionnalisation à partir de l'isosorbide libre et à partir d'isomannide O<sub>6</sub>-protégé **133** (Tableau 8).



Entrée	Isohexide	Conversion (%)	Rendement (%)
1	exo-OH, <b>IS</b>	76	0
2	exo-O <sup>t</sup> Bu, <b>128</b>	82	<b>132</b> : 50 (47)
3	endo-O <sup>t</sup> Bu, <b>133</b>	69	<b>134</b> : 31 (27)

Tableau 8 : Fonctionnalisation d'isohexides à partir des paramètres optimaux définis

Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés)

Un des premiers objectifs a été de mono-fonctionnaliser l'isosorbide libre. Puisque celui-ci possède des réactivités différentes au niveau de ses alcools *endo* et *exo*, l'alcool *endo* est par conséquent plus à même d'être fonctionnalisé par ATH. A partir des nouvelles conditions d'alkylation, l'isosorbide libre a été engagé mais malgré une conversion de 76%, aucune trace de produit de C-C n'a été observée (entrée 1), prouvant que même avec ces paramètres, la dégradation en produits volatils et humines ont été inévitables. Ensuite, l'influence de la configuration de l'alcool O<sub>6</sub> a été étudiée avec la fonctionnalisation de l'isomannide (O<sub>6</sub>-*endo*) et comparé avec les résultats de l'isosorbide protégé **128** (entrées 2 et 3). Pour ce faire, l'isomannide a été protégé *via* la même séquence réactionnelle que pour l'isosorbide O<sub>6</sub>-*t*Bu **128**. La protection a été réalisée en une étape dans le *tert*-butanol et l'isomannide *endo*-O<sub>6</sub>-*t*Bu **133** a été isolé avec 11% de rendement. Pour finir, l'alcool **133** protégé a été introduit dans les conditions d'ATH développées et une conversion de 69% a été obtenue correspondant à un rendement de 31% en cétone alkylée **134**. Le rendement a été moins élevé que pour **132** mais la diastéréosélectivité n'a pas été modifiée (r.d. >99:1). Il est par ailleurs possible que la configuration *endo-endo* de l'isomannide ait impacté la limitation de la formation du produit d'alkylation.

Dans l'espoir d'effectuer la réaction d'alkylation sur un isohexide libre, l'isomannide a été testé à partir des conditions définies. En revanche, étant donné que les énergies d'activation des alcools *endo* sont similaires, aucune régiosélectivité n'est disponible. De ce fait, une double fonctionnalisation peut intervenir. Par conséquent, toutes les quantités introduites précédemment ont été doublées afin de diriger au mieux cette di-fonctionnalisation (Schéma 22). Au bout de 24 h de réaction, la conversion en IM libre a été évaluée à 70% correspondant à la dicétone **135** avec 2% de rendement ainsi que la cétone **136** avec de 13% de rendement et des sous-produits non détectables. Le produit de mono-alkylation n'a cependant pas été observé. La cétone THF **136** en revanche a été un sous-produit qui n'a pas été relevé jusqu'à présent. Celle-ci a été obtenue à travers la dégradation du diol, où l'ouverture d'un cycle THF a permis de former le 3-hydroxytétrahydrofurane qui a ensuite été engagé en ATH avec la cétone Ph\*.

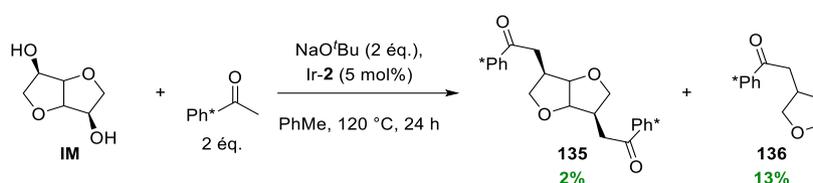


Schéma 22 : Double fonctionnalisation de l'isomannide par ATH

Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés)

Ce résultat a été très intéressant puisqu'il a permis de montrer que la réaction d'alkylation par ATH développée à partir de l'isosorbide est aussi applicable à des alcools *mono*-hétérocycliques saturés.

Pour résumé, la réaction d'alkylation par ATH n'est possible que si l'alcool O<sub>6</sub> est protégé, notamment par un *tert*-butyle, sans quoi des mécanismes de dégradation ont été observés de manière plus prononcée sur les isohexides libres. Afin de conclure cette observation, un bicyclic *mono*-hydroxytétrahydrofurane a été synthétisé à partir de l'isosorbide. L'alcool exo-O<sub>6</sub> a été réduit à partir d'une réaction de désoxygénation de Barton-McCombie (Schéma 23).<sup>[71]</sup> Pour ce faire, du thionochloroformate de phényle a été introduit à 0,3 équivalents et assisté par 0,4 éq. de triéthylamine à température ambiante. En effet, afin d'éviter une surfonctionnalisation de l'isosorbide, et spécialement l'alcool O<sub>3</sub>, le thionochloroformate a été utilisé en défaut. Au bout de 18 h, l'isosorbide O<sub>6</sub>-fonctionnalisé **137** a été isolé avec 22% de rendement puis engagé en réaction de clivage par voie radicalaire. De l'hydrure de tributylétain à 2 éq. a été ajouté à l'alcool **137** assisté par 10 mol% d'azobisisobutyronitrile à 110 °C permettant d'isoler le bis(THF) **138** correspondant avec 54% de rendement.

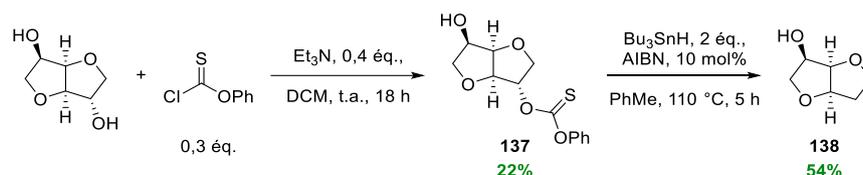


Schéma 23 : Synthèse du bicyclic O<sub>3</sub>-hydroxytétrahydrofurane **138**

Le substrat *mono*-alcool **138** a été ensuite testé en réaction d'ATH avec les paramètres évalués précédemment (Schéma 24). Malgré une simplification de la structure de l'isosorbide, le produit d'alkylation **139** a été observé avec 33% de rendement RMN ainsi qu'une cétone alkylée **140** non réduite avec 10% de rendement. Cette molécule n'a pu subir de réduction puisque la grande stabilité de **140** avec cette insaturation *endo*-cyclique (obtenue par isomérisation du produit aldol) a été supposée empêcher sa réduction par l'hydrure métallique.

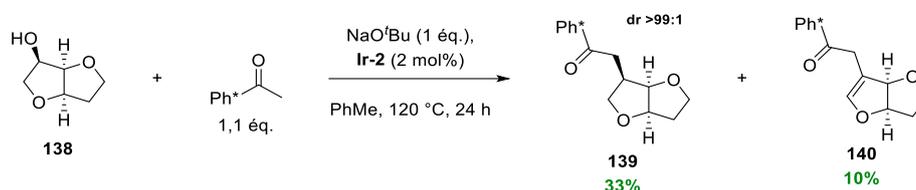


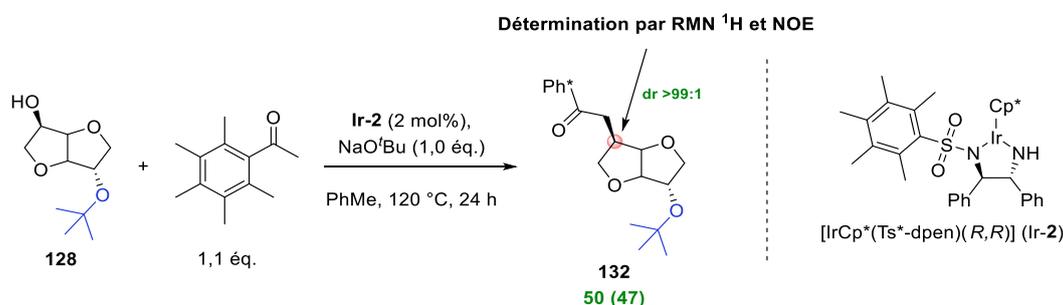
Schéma 24 : Réaction d'alkylation par ATH avec l'isosorbide C<sub>6</sub>-désoxygéné  
Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Le bicyclic **138** n'a pu efficacement être fonctionnalisé ce qui a laissé à penser que des mécanismes de dégradation ont été identiques à ceux décrits pour les isohexides.

[71] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin trans.* **1975**, 1, 1574-1585.

## IV. Conclusions

La fonctionnalisation de l'isosorbide protégé en position O<sub>6</sub> a permis de mettre en lumière la difficulté d'utiliser cet alcool biosourcé puisque de nombreux sous-produits ont été identifiés. L'isolation et les hypothèses liées à leurs formations a offert par la suite une redirection du projet vers un isosorbide protégé sous forme d'éther *tert*-butyle. Cette décision a permis de réduire les sous-produits non-volatils (hormis les humines) du brut réactionnel et par conséquent d'obtenir un rendement de 47% en produit d'alkylation **132** et avec une diastéréosélectivité excellente (Schéma 25). Certaines limitations ont en revanche retenu notre attention telles que la fonctionnalisation d'isohexides libres qui n'a pas été fructueuse et cette alkylation limitée à environ 50% de rendement.



Une partie de ces résultats a été publiée dans le journal Organic Chemistry Frontiers.<sup>[72]</sup>

Face à ce résultat plutôt encourageant de par la difficulté de fonctionnalisation de cet alcool biosourcé, le motif de l'isosorbide a ensuite été simplifié afin de comprendre la réactivité modérée mais aussi l'origine de cette excellente diastéréosélectivité, observée aussi lors de l'amination d'isohexides par ATH.

[72] J. François, J. Rio, E. Jeanneau, M.-È. L. Perrin, M. Jacolot, P.-A. Payard, F. Popowycz, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10.1039/D1033QO00700F.

## V. Références

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, Oxford [England] ; New York, **1998**.
- [2] P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 94A-101A.
- [3] Y. Queneau, B. Han, *The Innovation* **2022**, *3*, 100184.
- [4] K. Huang, X. Peng, L. Kong, W. Wu, Y. Chen, C. T. Maravelias, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 14480-14487.
- [5] J. J. Bozell, G. R. Petersen, *Green Chem.* **2010**, *12*, 539-554.
- [6] A. Muscat, E. M. De Olde, I. J. M. De Boer, R. Ripoll-Bosch, *Global Food Security* **2020**, *25*, 100330.
- [7] R. C. Hockett, M. Zief, R. M. Goepf, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 935-937.
- [8] A. C. Cope, T. Y. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5912-5916.
- [9] R. U. Lemieux, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 136-140.
- [10] J. Gross, K. Tauber, M. Fuchs, N. G. Schmidt, A. Rajagopalan, K. Faber, W. M. F. Fabian, J. Pfeffer, T. Haas, W. Kroutil, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2117-2121.
- [11] G. Flèche, M. Huchette, *Starch - Stärke* **1986**, *38*, 26-30.
- [12] R. M. de Almeida, J. Li, C. Nederlof, P. O'Connor, M. Makkee, J. A. Moulijn, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 325-328.
- [13] M. Rose, R. Palkovits, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 167-176.
- [14] A. Yamaguchi, N. Mimura, M. Shirai, O. Sato, *Journal of the Japan Petroleum Institute* **2016**, *59*, 155-159.
- [15] J. Zhang, J.-b. Li, S.-B. Wu, Y. Liu, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2013**, *52*, 11799-11815.
- [16] C. Dussenne, T. Delaunay, V. Wiatz, H. Wyart, I. Suisse, M. Sauthier, *Green Chem.* **2017**, *19*, 5332-5344.
- [17] M. Johannes, H. Ulrich, *US24525628A*, **1930**.
- [18] K. Stensrud, E. Hagberg, S. Howard, E. M. Rockafellow, *WO2014137619*, **2014**.
- [19] A. Kamimura, K. Murata, Y. Tanaka, T. Okagawa, H. Matsumoto, K. Kaiso, M. Yoshimoto, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 3257-3259.
- [20] R. S. Thombal, V. H. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4398-4400.
- [21] H. Li, D. Yu, Y. Hu, P. Sun, J. Xia, H. Huang, *Carbon* **2010**, *48*, 4547-4555.
- [22] P. Sun, D. H. Yu, Y. Hu, Z. C. Tang, J. J. Xia, H. Li, H. Huang, *Korean J. Chem. Eng.* **2011**, *28*, 99-105.
- [23] U. Abshagen, G. Betzien, R. Endeke, B. Kaufmann, G. Neugebauer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1985**, *27*, 637-644.
- [24] A. Benattar, L. Cattuzzato, S. Dumont, S. Garcel, J. Guilbot, S. Kerverdo, H. Rolland, *WO2013001192*, **2013**.
- [25] R. K. Chaudhuri, K. Bojanowski, *Int. J. Cosmetic Sci.* **2017**, *39*, 518-526.
- [26] W. Byrne, J. F. Gilmer, A. Rynne, *WO1998017673A1*, **1998**.
- [27] R. Seemayer, N. Bar, M. P. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1123-1126.
- [28] C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879-3890.
- [29] M. Chrysanthos, J. Galy, J.-P. Pascault, *Polymer* **2011**, *52*, 3611-3620.
- [30] B. A. J. Noordover, V. G. Van Staalduinen, R. Duchateau, C. E. Koning, B. Van, M. Mak, A. Heise, A. E. Frissen, J. Van Haveren, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 3406-3416.
- [31] Y.-S. Joo, J.-R. Cha, M.-S. Gong, *Materials Science and Engineering* **2018**, *91*, 426-435.
- [32] A. Caouthar, P. Roger, M. Tessier, S. Chatti, J. C. Blais, M. Bortolussi, *Eur. Polym. J.* **2007**, *43*, 220-230.
- [33] A. Lavergne, Y. Zhu, A. Pizzino, V. Molinier, J. M. Aubry, *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *360*, 645-653.
- [34] M. Kadraoui, T. Maunoury, Z. Derriche, S. Guillarme, C. Saluzzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 441-457.

- [35] M. Janvier, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *CHIMIA* **2016**, *70*, 77.
- [36] K.-D. Huynh, H. Ibrahim, L. Bouchardy, C. Bournaud, E. Kolodziej, M. Toffano, G. Vo-Thanh, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1242-1246.
- [37] A. Loupy, D. A. Monteux, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7023-7026.
- [38] A. Loupy, D. A. Monteux, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1541-1549.
- [39] O. N. Van Buu, A. Aupoix, N. D. T. Hong, G. Vo-Thanh, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2060.
- [40] M. Janvier, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2308-2318.
- [41] Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering, T. S. Jahnke, V. Nair, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3113-3124.
- [42] M. Vogler, U. Koert, D. Dorsch, J. Gleitz, P. Raddatz, *Synlett* **2003**, 1683-1687.
- [43] J. Apgar, A. Arasappan, T. Biftu, P. Chen, D. Feng, E. Guidry, J. Hicks, A. Kecec, K. Leavitt, B. Li, T. McCracken, I. Sebhat, X. Qian, L. Wei, R. Wilkening, Z. Wu, *WO2014031515*, **2014**.
- [44] J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, J. van Haveren, D. S. van Es, C. E. Koning, M. Lutz, C. Fonseca Guerra, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 599-603.
- [45] J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, L. Jasinska-Walc, A. Rozanski, C. F. Guerra, B. A. J. Noordover, J. Van Haveren, D. S. Van Es, C. E. Koning, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5069-5080.
- [46] R. Momtgomery, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1946**, 393-396.
- [47] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- [48] A. C. Cope, T. Y. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3177-3182.
- [49] S. Imm, S. Bahn, M. Zhang, L. Neubert, H. Neumann, F. Klasovsky, J. Pfeffer, T. Haas, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7599-7603.
- [50] M. Schelwies, M. Brinks, T. Schaub, J.-P. Melder, R. Paciello, M. Merger, *WO2014137619*, **2014**.
- [51] F. Bahé, L. Grand, E. Cartier, M. Jacolot, S. Moebs-Sanchez, D. Portinha, E. Fleury, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 599-608.
- [52] Y. Zhang, C.-S. Lim, D. S. B. Sim, H.-J. Pan, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399-1403.
- [53] M. Jacolot, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9456-9463.
- [54] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.
- [55] R. J. Armstrong, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153151.
- [56] M. C. Haibach, N. Lease, A. S. Goldman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 10160-10163.
- [57] W. J. Yoon, K. S. Oh, J. M. Koo, J. R. Kim, K. J. Lee, S. S. Im, *Macromolecules* **2013**, *46*, 2930-2940.
- [58] M. Yokoe, K. Aoi, M. Okada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 2312-2321.
- [59] F. Delbecq, M. R. Khodadadi, D. Rodriguez Padron, R. Varma, C. Len, *Molecular Catalysis* **2020**, 482.
- [60] F. Brandi, M. Bäumel, V. Molinari, I. Shekova, I. Lauermaun, T. Heil, M. Antonietti, M. Al-Naji, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2755-2766.
- [61] I. van Zandvoort, Y. Wang, C. B. Rasrendra, E. R. van Eck, P. C. Bruijninx, H. J. Heeres, B. M. Weckhuysen, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1745-1758.
- [62] S. Liu, Y. Zhu, Y. Liao, H. Wang, Q. Liu, L. Ma, C. Wang, *Applications in Energy and Combustion Science* **2022**, *10*, 100062.
- [63] Y. Wang, J. Wu, C. E. Koning, H. Wang, *Green Chem.* **2022**, *24*, 8637-8670.
- [64] R. V. Engel, J. Niemeier, A. Fink, M. Rose, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2358-2363.
- [65] J. Le Nôtre, J. van Haveren, D. S. van Es, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 693-700.
- [66] L. W. Wright, J. D. Brandner, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2979-2982.
- [67] M. Sauthier, I. Suisse, F. Popowycz, S. Moebs-Sanchez, M. Jacolot, *Carbohydr. Chem.* **2021**, *45*, 305-335.

- [68] T. Vanbésien, T. Delaunay, V. Wiatz, S. Bigot, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, 515.
- [69] H. G. Fletcher, R. M. Goepf, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1042-1043.
- [70] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285-288.
- [71] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin trans.* **1975**, 1, 1574-1585.
- [72] J. François, J. Rio, E. Jeanneau, M.-È. L. Perrin, M. Jacolot, P.-A. Payard, F. Popowycz, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10.1039/D1033QO00700F.

## CHAPITRE III

# Fonctionnalisation d'alcools secondaires hétérocycliques saturés et élucidation de la stéréosélectivité

I.	Etat de l'art sur les <i>O</i> -hétérocycles saturés .....	- 115 -
II.	Simplification du motif isosorbide .....	- 116 -
II.1.	Etude préliminaire sur le 3-hydroxytétrahydrofurane.....	- 117 -
II.2.	Etude de la réactivité du motif isosorbide déconstruit.....	- 120 -
II.3.	Exemplification avec des complexes d'iridium et de ruthénium .....	- 127 -
III.	Etude de la diastéréosélectivité .....	- 130 -
III.1.	Etude mécanistique avec THF(OMe) comme modèle.....	- 130 -
III.2.	Hypothèses à explorer pour l'étude DFT .....	- 132 -
III.3.	Utilisation de la DFT pour la compréhension du mécanisme .....	- 134 -
IV.	Etude expérimentale de l'étape de réduction .....	- 142 -
IV.1.	Réduction par des complexes d'iridium activés .....	- 142 -
IV.1.1.	Synthèse des intermédiaires $\alpha,\beta$ -insaturés et des catalyseurs.....	- 142 -
IV.1.2.	Réduction de cétones $\alpha,\beta$ -insaturés par des hydrures d'iridium .....	- 147 -
IV.2.	Réduction par un catalyseur de cuivre : Cas du Stryker .....	- 150 -
V.	Conclusions .....	- 153 -
VI.	Références .....	- 156 -

## I. Etat de l'art sur les O-hétérocycles saturés

La structure de type tétrahydrofurane et plus largement des hétérocycles oxygénés dans la nature est largement utilisée en synthèse de chimie organique. Une revue datant de 2014 a soulevé le fait que ces systèmes, tétrahydrofuranes et tétrahydropyranes, sont parmi les plus représentés (11<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> respectivement) dans les structures de médicaments validés par le FDA, sur un total de 351 motifs.<sup>[1,2,3]</sup> Plus généralement, les hétéroatomes (O, N, S, etc..) sont présents dans un nombre conséquent de produits pharmaceutiques. En effet, ils ont la possibilité de remplacer les atomes de carbones isostériquement et bioisostériquement dans les chaînes aliphatiques ainsi que dans les hétérocycles.<sup>[4]</sup> De plus, en comparaison avec les hétérocycles aromatiques qui sont plans, les hétérocycles saturés adoptent une conformation spatiale 3D qui leur confère souvent une meilleure interaction avec la cible biologique,<sup>[5]</sup> ainsi qu'une meilleure solubilité dans l'eau.

Ces structures hétérocycliques sont abondantes et présentes dans la nature tels que dans les lipides marins (Figure 1).<sup>[6]</sup> Comme décrit précédemment, de nombreux principes actifs utilisent les propriétés définies des O-hétérocycles saturés tels que pour des inhibiteurs de la tyrosine kinase ACK1 (**141**) et pour l'empêchement de la prolifération de cellules cancéreuses.<sup>[7]</sup> En tant que produits naturels intéressants, les macrolides ne font pas exceptions tel que l'Eribulin présentant de nombreuses bioactivités.<sup>[8,9]</sup> Le lariciresinol peut aussi être cité comme puissant antioxydant. Il possède des effets antimicrobiens contre les pathogènes d'origine alimentaire, des effets anticancéreux, anti-inflammatoires et antidiabétiques.<sup>[10,11]</sup> Pour finir d'autres champs d'applications existent tels que pour les polymères,<sup>[12]</sup> comme solvant et dérivés plastifiants.<sup>[13]</sup>

- 
- [1] R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.  
[2] R. B. Teponno, S. Kusari, M. Spiteller, *Natural Product Reports* **2016**, *33*, 1044-1092.  
[3] D. A. Kevin li, D. A. Meujo, M. T. Hamann, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2009**, *4*, 109-146.  
[4] V. Ji Ram, A. Sethi, M. Nath, R. Pratap, in *The Chemistry of Heterocycles*, Elsevier, **2019**, pp. 149-478.  
[5] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756.  
[6] P. González-Andrés, L. Fernández-Peña, C. Díez-Poza, A. Barbero, *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 642.  
[7] H. R. Lawrence, K. Mahajan, Y. Luo, D. Zhang, N. Tindall, M. Huseyin, H. Gevariya, S. Kazi, S. Ozcan, N. P. Mahajan, N. J. Lawrence, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2746-2763.  
[8] E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348-4378.  
[9] A. Lorente, J. Lamariano-Merketegi, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567-4610.  
[10] V. K. Bajpai, S. Shukla, W. K. Paek, J. Lim, P. Kumar, P. Kumar, M. Na, *Frontiers in Microbiology* **2017**, *8*, 804.  
[11] N. M. Saarinen, A. Wäri, R. P. M. Dings, M. Airio, A. I. Smeds, S. Mäkelä, *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 1196-1204.  
[12] G. Pruckmayr, P. Dreyfuss, M. P. Dreyfuss, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **2000**.  
[13] M. A. Bohn, B. Blank, J. Wagner, A. Kindler, B. Breitscheidel, *2016/0215119A1*, **2016**.

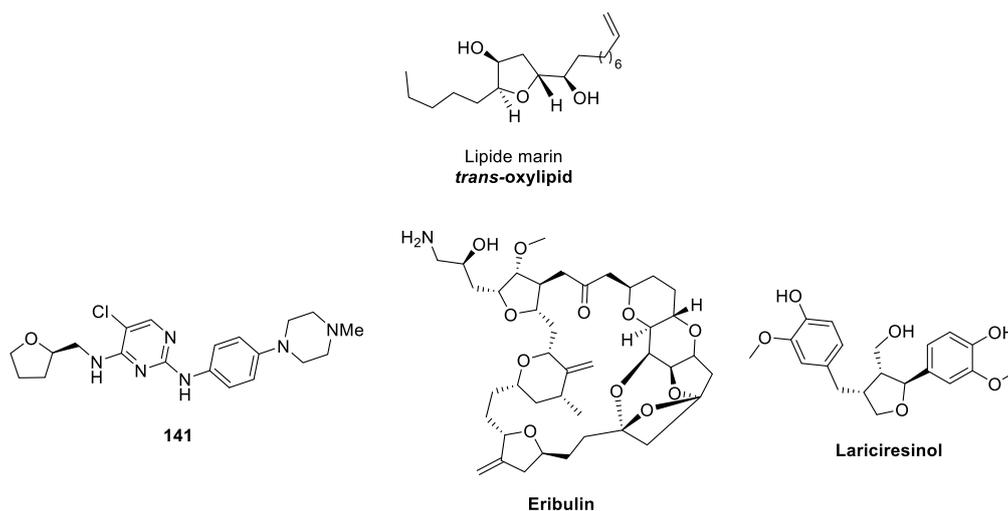


Figure 1 : Exemples de composés bioactifs portant le motif tétrahydro-furane -pyrane

## II. Simplification du motif isosorbide

Face à l'intérêt porté par les O-hétérocycles saturés vis-à-vis de leurs applications actuelles, il y a donc la nécessité d'avoir des outils efficaces pour leur fonctionnalisation. Compte tenu des résultats encourageants obtenus à partir de l'isosorbide, l'étude de l'élongation C-C a été étendue à une grande diversité d'hétérocycles saturés.

Avant d'effectuer cela, l'objectif de cette étude a été de déterminer par simplification du motif isosorbide (THF bicyclique) les fonctions permettant la compréhension du frein à un meilleur rendement et d'identifier les éléments/fonctions déterminants pour l'augmentation de la réactivité. Cette stratégie pourra en effet s'avérer aussi importante dans la compréhension de l'excellente diastéréosélectivité observée pour l'isosorbide. Afin de débiter cette étude, le 3-hydroxytétrahydrofurane a été choisi comme substrat modèle, avec le squelette le plus simple, sur lequel il a ensuite été introduit en C<sub>4</sub> une fonction méthoxy (**142**) puis une fonction méthyle (**143**) sur la position C<sub>5</sub> (Figure 2).

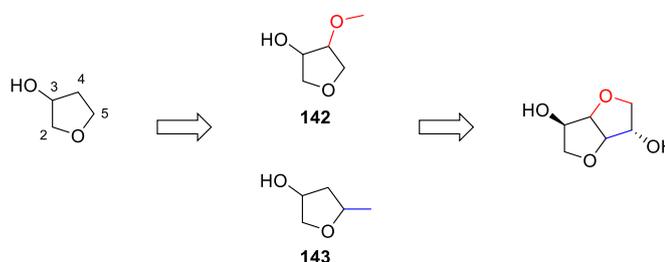
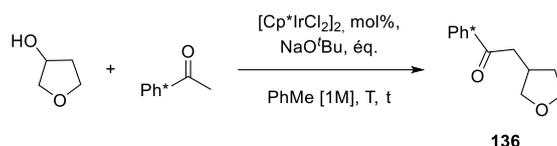


Figure 2 : Simplification du motif isosorbide

## II.1. Etude préliminaire sur le 3-hydroxytétrahydrofurane

Tout comme pour l'étude portée sur l'isosorbide, le 3-hydroxytétrahydrofurane a été utilisé comme réactif limitant. La cétone encombrée Ph\* ayant été utilisée également lors de l'étude précédente, a été conservée afin d'éviter la formation de sous-produits et notamment la réaction d'auto-condensation. Une étude complète a balayé la nature du catalyseur ainsi que sa charge, et différentes bases, indépendamment des premiers résultats obtenus avec l'isosorbide.

Le dimère d'iridium commercial a été introduit à une charge de 5 mol% en présence de 2 équivalents de *tert*-butylate de sodium à 120 °C dans le toluène pendant 24 h, permettant d'isoler le produit d'alkylation **136** à 99% (Tableau 1, entrée 1). Les difficultés observées lors de l'alkylation de la cétone Ph\* à partir de l'isosorbide ont été affranchies dès ce premier résultat avec ces conditions non optimisées. Ceci a encouragé à réduire certains paramètres tels que les charges de base et catalytique, la température ainsi que le temps de réaction.



Entrée	Catalyseur (mol%)	NaO <sup>t</sup> Bu (éq.)	T (°C), t (h)	Conversion (%)	Rdt. RMN % <b>136</b> (rdt. isolés %)
1	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	2	120, 24	100	99 (99)
2	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	0,5	120, 24	96	80 (69)
3	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	2	85, 24	91	54 (30)
4	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	2	120, 6	95	73 (69)
5	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (1)	2	120, 24	80	(70)
6	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (2)	2	120, 24	81	74 (64)
<b>7</b>	<b>[Cp*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (3)</b>	<b>2</b>	<b>120, 24</b>	<b>94</b>	<b>85 (63)</b>
8	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (3)	1	120, 24	100	69

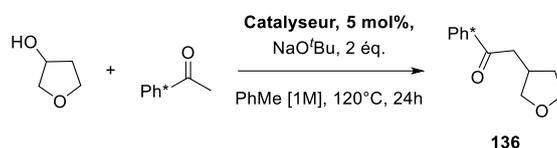
Tableau 1 : Criblage des paramètres d'alkylation de la pentaméthylacétophénone avec le 3-hydroxytétrahydrofurane en présence de [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>  
Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

La diminution de la quantité de NaO<sup>t</sup>Bu à 0,5 eq. a conduit à un rendement RMN évalué à 80% (Tableau 1, entrée 2). De même à plus basse température (85 °C) seulement 54% de la cétone **136** a été détectée par RMN (Tableau 1, entrée 3). Le temps de réaction a été abaissé

à 6 h mais le rendement de 73% par RMN a été moins important que celui obtenu après 24 h malgré une conversion de 95% (Tableau 1, entrée 4).

Les conditions initiales de l'entrée 1 ont donc été reprises en baissant cette fois la charge catalytique en Ir de 10 mol% à 2 mol% (Tableau 1, entrée 5-7), le meilleur compromis a été l'utilisation de 6 mol% en Ir où la cétone **136** a été détectée à 85% par RMN (Tableau 1, entrée 7). Puis, la quantité de la base a été réduite à 1 équivalent vis-à-vis du bénéfice observé pour l'alkylation de l'isosorbide mais réduisant le rendement observé à 69% validant ainsi nos premières observations (Tableau 1, entrée 8).

D'autres catalyseurs d'iridium, de ruthénium et de manganèse ont été testés avec environ la même charge métallique et les résultats ont été reportés dans le tableau 2.



Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Conversion (%)	Rdt. RMN % <b>136</b> (rdt. isolés %)
<b>1</b>	<b>Ir-2</b>	<b>100</b>	<b>96 (71)</b>
2	Ir-3	100	88
<b>3</b>	<b>[Ru-MACHO]</b>	<b>100</b>	<b>84 (66)</b>
4	[Mn-MACHO- <sup>i</sup> Pr]	100	0*

[Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(*R,R*)]  
Ir-2

Iridacycle  
Ir-3

[Ru-MACHO]

[Mn-MACHO-<sup>i</sup>Pr]

Tableau 2 : Criblage de complexes pour l'alkylation de la pentaméthylacétophénone avec le 3-hydroxytétrahydrofurane

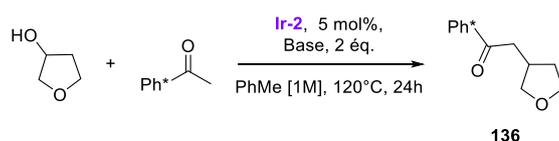
Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne, \*2 essais

Le complexe d'iridium portant un ligand de Noyori (Ir-2), qui a été sélectionné lors de l'étude de la réaction d'ATH à partir de l'isosorbide, a été testé à 5 mol% en présence de 2 éq. de NaO<sup>t</sup>Bu à 120 °C pour l'alkylation de la cétone Ph\* à partir du 3-hydroxytétrahydrofurane (Tableau 2, entrée 1). Le complexe de type Noyori (*R,R*) Ir-2 s'est avéré être très efficace pour cette réaction puisque 96% de la cétone **136** a été détectée. De plus, il n'a fallu que 5 mol% de métal pour accéder à ce résultat contre 10 mol% de métal lorsque le dimère a été utilisé (Tableau 1, entrée 1).

Un autre catalyseur d'iridium, l'iridacycle (Ir-3), testé également lors de l'étude préliminaire portant sur l'isosorbide a été introduit à 5 mol% dans les conditions prédéfinies (Tableau 2, entrée 2). Le complexe Ir-3 s'est avéré être un excellent candidat avec une conversion complète et 88% de cétone **136** détectée par RMN.

Le catalyseur au ruthénium portant un ligand PNP (Ru-MACHO<sup>®</sup>) a donné une conversion complète et un rendement RMN de 84% (Tableau 2, entrée 3). Au vu de ce résultat, il a été envisagé l'utilisation du complexe de Mn-MACHO-Pr à base de métal non-noble et d'un ligand de type pince PNP mais malgré une conversion complète en hydroxytétrahydrofurane, aucun produit d'alkylation n'a été formé (Tableau 2, entrée 4).

A partir du criblage de ces quelques complexes, Ir-2 à 5 mol% est ressorti comme étant intéressant dans le développement de cette réaction. De plus, l'objectif lié à la compréhension de la réactivité de l'isosorbide, *via* la simplification de ce motif, en utilisant ce complexe fournira un bon point de comparaison. De ce fait, un nouveau criblage lié à la charge de Ir-2, à la nature de la base et du solvant a été réalisé (Tableau 3).



Entrée	Base (éq.)	Solvant	Conv. (%)	Rdt. RMN % <b>136</b> (rdt. isolés %)
1 <sup>a</sup>	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	PhMe	79	61
2	1,8-Bis(diméthylamino)naphtalène (2)	PhMe	41	0
3	Et <sub>3</sub> N (2)	PhMe	72	0
4	DBU (2)	PhMe	14	0
5	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	<sup>t</sup> amyOH	100	87 (71)
6	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	CPME	100	87 (75)

Tableau 3 : Criblage des paramètres d'alkylation de la pentaméthylacétophénone avec le 3-hydroxytétrahydrofurane en présence de Ir-2

Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne, <sup>a</sup>Ir-2, 1 mol%

Pour commencer, le complexe Ir-2 a été ajouté à 1 mol% en présence de 2 éq. de NaO<sup>t</sup>Bu à 120 °C et dans le toluène (Tableau 3, entrée 1), ce qui a entraîné une baisse de la conversion et du rendement à respectivement 79% et 61%.

Ensuite, le catalyseur de type Noyori Ir-2 a été utilisé en présence de bases organiques tels que le 1,8-Bis(diméthylamino)naphtalène (Proton sponge<sup>®</sup>), de la triéthylamine et du DBU,

possédants des pKa proches de celui du *tert*-butylate de sodium, à 2 équivalents (Tableau 3, entrées 2-4). Aucune de ces bases, bien que plus solubles dans le toluène, n'a permis la fonctionnalisation de l'alcool.

Pour finir, des solvants plus « verts » généralement utilisés pour l'ATH, tels que l'alcool *tert*-amylique et le CPME, se sont avérés aussi efficaces que le toluène avec un rendement RMN de 87% en cétone **136** (Tableau 3, entrées 5 et 6).

Enfin, la réaction a été testée à plus grande échelle afin de vérifier la robustesse de la séquence réactionnelle (de 0,25 mmol, pour l'optimisation à 2,80 mmol, en montée en échelle) et le rendement s'est révélé être environ similaire avec 81% de cétone détectée par RMN et un rendement isolé de 71% en cétone **136**.

Un jeu de trois systèmes catalytiques efficaces a été mis en évidence grâce à cette étude préliminaire permettant un choix varié concernant le choix du métal ou du ligand. Les entrées 7 (Tableau 1), 1 et 3 (Tableau 2) ont donc été retenues pour la suite de l'étude. Les conditions sélectionnées ont été obtenues avec le catalyseur Ir-2 où le produit d'ATH **136** a été isolé avec 71% de rendement (Tableau 2, entrée 1). L'utilisation de ce complexe a également permis de garder une certaine cohérence quant à l'étude basée sur les alcools biosourcés.

Le code couleur utilisé pour les complexes métalliques ; orange : dimère d'iridium, violet : Ir-2 et vert : Ru-MACHO ; a été conservé pour la suite du chapitre afin de simplifier la lecture.

### II.2. Etude de la réactivité du motif isosorbide déconstruit

Cette étude préliminaire encourageante a montré que le motif THF était adapté à la méthodologie d'ATH et que la fonctionnalisation de substrats provenant de la simplification du squelette isosorbide était par conséquent possible.

Les motifs THF fonctionnalisés en positions 2 et 5 ont été obtenus à partir d'alcools homo allyliques par cyclisation. Alors que les motifs THF fonctionnalisés en position 4 ont été obtenus à partir de la structure cyclique directement *via* époxydation puis ouverture de l'époxyde.

Les substrats possédant des fonctions méthyles en positions 2 et 5 ont été synthétisés par cyclisation après dihydroxylation et catalysés à l'osmium *via* la réaction d'Upjohn en version racémique et réaction de Sharpless pour obtenir une version asymétrique (Schéma 1).<sup>[14,15]</sup> En effet, puisque l'isosorbide possède plusieurs carbones asymétriques procurant un seul énantio- et diastéréo-isomère, un alcool possédant une excellente diastéréosélectivité pourra mener à étudier ce dernier facteur clef afin de vérifier son influence sur la configuration du produit final d'alkylation.

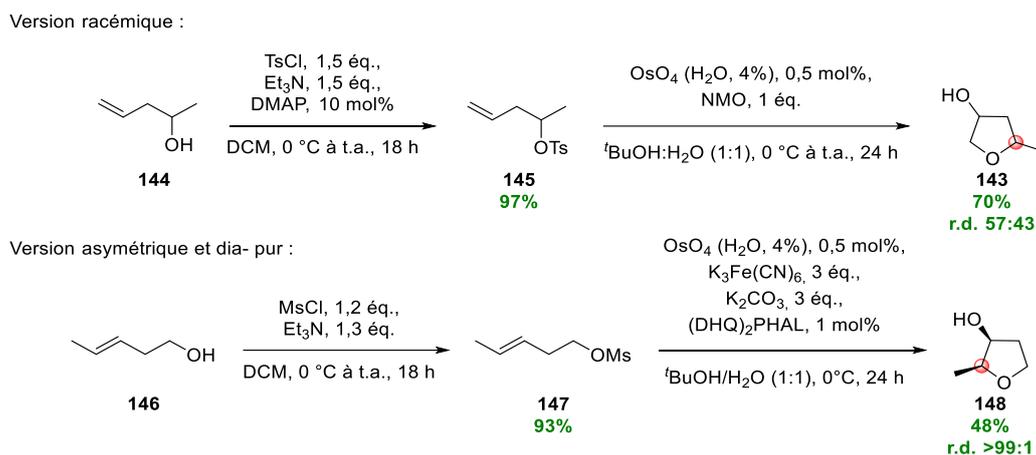


Schéma 1 : Synthèse du 3-hydroxy-5- et 2-méthyltétrahydrofurane

L'alcool **143** a été synthétisé en deux étapes. La protection de l'alcool homo allylique **144** a conduit à un rendement de 97% en tosylate **145**, qui a été engagé en réaction de dihydroxylation de Upjohn en présence de OsO<sub>4</sub> (0,5 mol%) et assisté par 1 équivalent de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine menant en une étape, *via* une cyclisation domino,<sup>[16]</sup> au 3-hydroxy-5-méthylfurane **143** avec 70% de rendement et un r.d. de 57:43.

Afin d'obtenir un alcool diastéréoisomériquement pur, la synthèse de Sharpless a été réalisée. L'alcool homo allylique **146** a été protégé en mésylate **147** avec un rendement de 93% puis a été engagé en réaction de dihydroxylation. Pour ce faire, un mélange d'AD-mix- $\alpha$  a été introduit à 0 °C durant 24 h permettant l'obtention de l'alcool **148** avec un rendement de 48% et une excellente diastéréosélectivité de 99:1. Ces deux substrats aux diastéréosélectivités différentes seront intéressants afin de vérifier que la sélectivité finale du produit d'alkylation par ATH n'est pas influencée par la stéréosélectivité de départ.

[14] M. Schroeder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.

[15] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

[16] A. Bhaumik, T. Tatsumi, *J. Catal.* **1999**, *182*, 349-356.

Pour la synthèse des substrats portant des groupements fonctionnels en C<sub>4</sub>, le choix s'est tourné vers la fonctionnalisation du 3,4-époxytétrahydrofurane comme substrat de départ. En effet, il a été possible d'ajouter un nombre conséquent de nucléophiles sur cet époxyde et celui-ci est disponible commercialement (il peut également être synthétisé à partir du 3,4-dihydrofurane à l'aide de *m*-CPBA). Les différents alcools ont été obtenus après ouverture de l'oxirane avec une configuration en *trans* (racémique) mais dia-pur, que cela soit *via* une réaction de Grignard catalysée au cuivre (passage par un cuprate)<sup>[17]</sup> ou à partir de réaction de type S<sub>N</sub>2 lorsque du méthylate de sodium, de la diméthylamine, du fluorure de potassium ou du cyanure de potassium ont été introduits (Schéma 2). Le dernier substrat a quant à lui été obtenu directement à partir de 3,4-dihydrofurane et de trifluorométhanesulfinate de potassium à l'aide d'une catalyse au manganèse (MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O). Il est tout de même à noter qu'à l'inverse de l'isosorbide possédant une configuration en *cis*, ces adduits ont été synthétisés avec une configuration en *trans*. L'impact de ces choix de synthèses seront aussi discutés à la suite de la réaction d'ATH à partir de ces alcools.

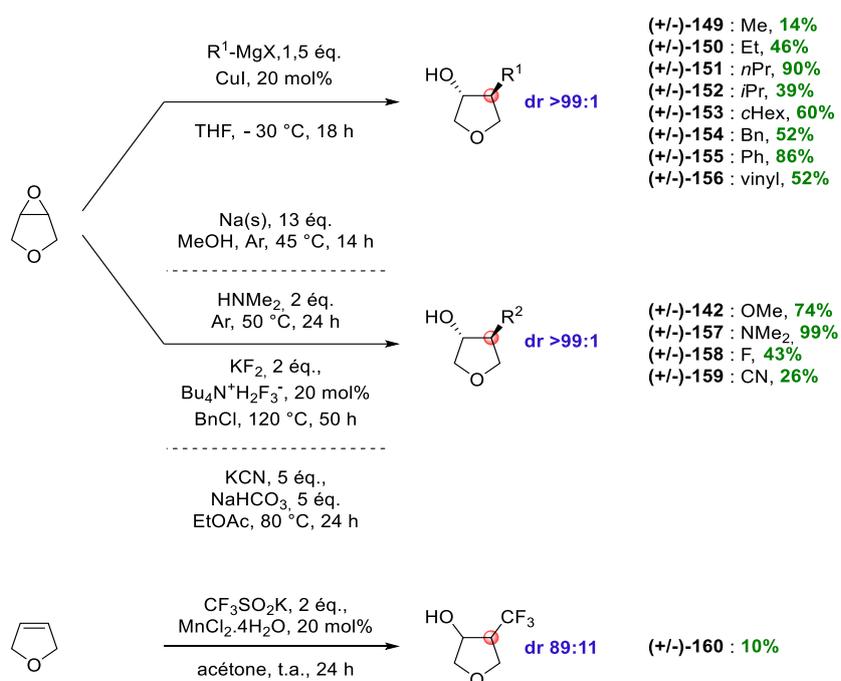


Schéma 2 : Synthèse des 3-hydroxy-4-R-tétrahydrofurane

[17] F. Henin, J. Muzart, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1355-1358.

## Chapitre III : Fonctionnalisation d'alcools secondaires hétérocycliques saturés

Ces substrats ont par la suite été engagés dans la réaction d'ATH avec les meilleurs paramètres précédemment sélectionnés (Tableau 2, entrée 1). Ces résultats permettront ensuite de répondre aux observations liées à la réactivité et à la sélectivité de l'isosorbide en comparant les différentes fonctions associées à sa structure (Schéma 3).

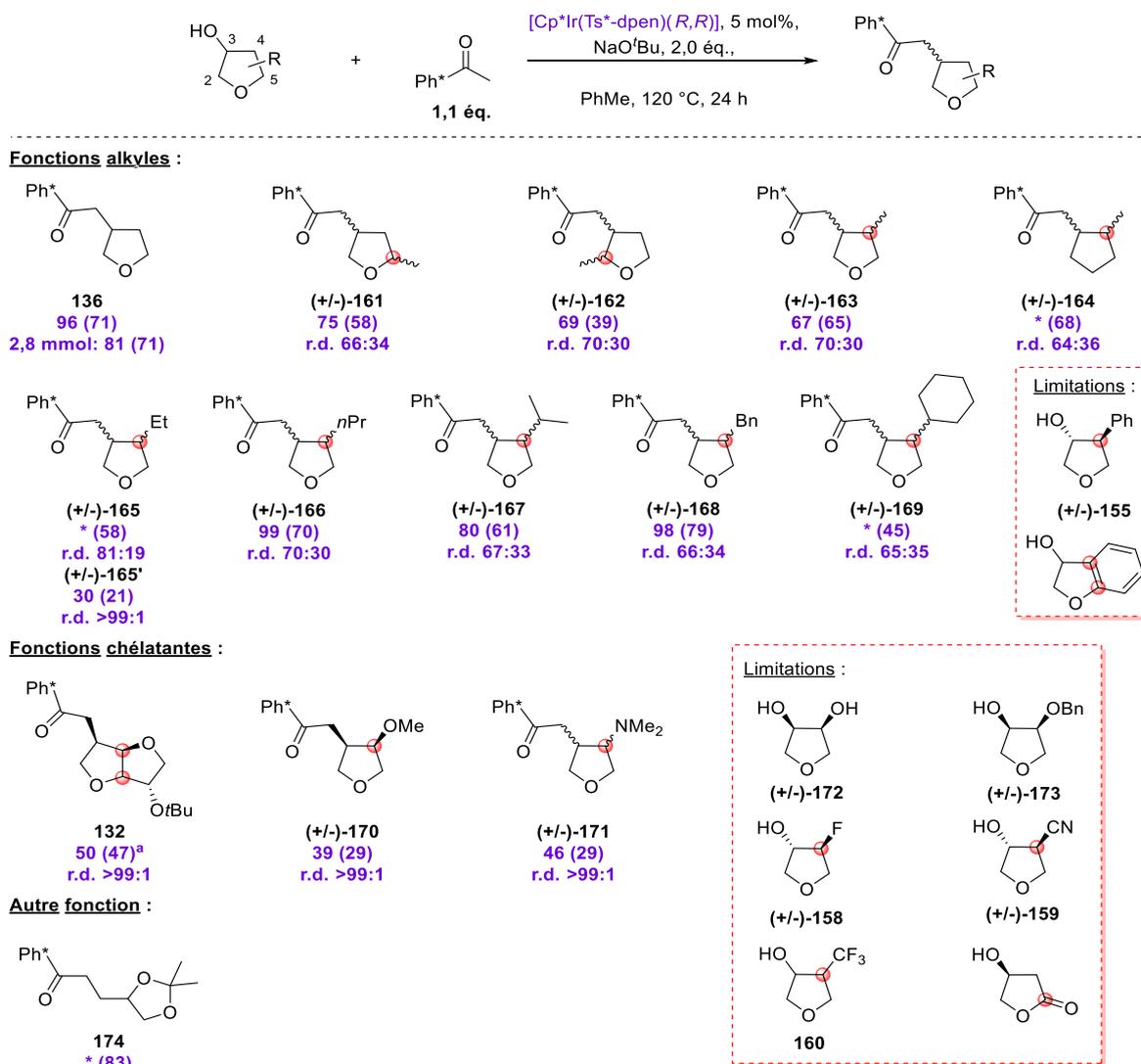


Schéma 3 : Etude de la réactivité et la diastéréosélectivité de tétrahydrofuranes fonctionnalisés par ATH Rendements et r.d. déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés). <sup>a</sup>Ir-2 (2 mol%), NaOtBu (1 éq.). \*Rendements RMN non déterminés

Tout d'abord, la position du groupe méthyle sur le cycle tétrahydrofurane a été examinée avec 5 mol% de Ir-2 et 2 équivalents de NaOtBu à 120 °C dans le toluène, permettant l'isolation d'une série de trois cétones (**161-163**) avec des rendements RMN allant de 67 à 75%. Bien que ces rendements aient été sensiblement supérieurs à celui obtenu avec l'isosorbide (**132**, 47%), la diastéréosélectivité a quant à elle été drastiquement modifiée. Effectivement, quelle que soit la position du CH<sub>3</sub> sur le noyau THF respectivement en C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>, les ratios diastéréoisomériques ont tous été mesurés à environ 70:30 (contre 99:1 pour la cétone **132**). Afin de prouver également que l'oxygène du noyau THF n'était pas été impliqué dans la

sélectivité observée (r.d. 70:30), la réaction d'alkylation a été effectuée à partir du 2-méthylcyclopentanol. La cétone **164** correspondante a déjà été synthétisée par le groupe de Donohoe en présence de dimère d'iridium avec 40% de rendement et un r.d. de 62:38.<sup>[18]</sup> Lors de nos travaux basés avec Ir-**2**, cette même cétone **164** a été isolée avec 68% de rendement et un r.d. environ similaire de 64:36.

De ce fait, cette analyse a permis de prouver que la sélectivité n'a pas été influencée par l'hétéroatome du THF. Il a été également observé à partir de ces 3 cétones (**161-163**) que la stéréosélectivité des alcools (**143,148-149** ; r.d. 57:43 à 99:1) de départ n'a pas influencé la stéréosélectivité finale.

Des groupements plus encombrés ont ensuite été introduits sur le cycle pour rationaliser l'impact de la diastéréosélectivité. La position sur le cycle n'impactant pas la sélectivité observée, la voie de synthèse privilégiée a été celle en partant de l'oxirane (avec ajout de réactifs de Grignard) avec plusieurs motifs fonctionnalisés en C<sub>4</sub>. L'encombrement a donc été étendu en partant d'une fonction éthyle pour finir par le cyclohexyle (**165-169**). Les produits d'ATH ont été obtenus avec des r.d. compris entre 65:35 et 81:19 avec des rendements allant de 45 à 79% pour cette série. Le groupement phényle présent sur le noyau THF en C<sub>4</sub> (**155**) ainsi qu'un dérivé de dihydrocoumarone n'ont pas été adaptés à la fonctionnalisation par ATH malgré une conversion complète. La configuration exacte des cétones n'a pas pu être élucidée dans un premier temps puisque les constantes de couplage observées en RMN étaient bien trop similaires entre les diastéréoisomères *cis* et *trans*.

Les groupements aliphatiques plus ou moins encombrés n'ont pas affecté la stéréosélectivité et ont permis d'obtenir des rendements plus élevés que ceux observés pour l'isosorbide. En effet, contrairement au cas de l'IS, la fonctionnalisation en position C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub> n'a pas significativement influencé la diastéréosélectivité de la réaction.

Dans l'optique de déconvolution du motif IS, nous avons ensuite porté notre attention sur l'influence de l'hétéroatome en position C<sub>4</sub> sur le r.d. et la réactivité.

Pour ce faire, un groupement méthoxy a été introduit par ouverture de l'oxirane avec du méthanolate de sodium (fraichement préparé). L'alcool **142** a été engagé en réaction d'ATH avec Ir-**2** en présence de NaO<sup>t</sup>Bu dans le toluène à 120 °C pendant 24 h et a conduit à la formation de la cétone **170** avec 29% de rendement mais une excellente diastéréosélectivité de 99:1. Ce rendement de 29% a été plus faible que lors de la synthèse des cétones portant

---

[18] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *Tetrahedron* **2021**, *86*, 132051.

des motifs tétrahydrofuranes aliphatiques (en position C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>). Cette observation a été particulièrement adaptée à la réactivité obtenue à partir de l'isosorbide de même que l'excellente sélectivité de 99:1.

La réactivité modérée ainsi que l'excellente diastéréosélectivité sont semblables à celles obtenues avec le dérivé isosorbide **132**. Contrairement au squelette IS, il n'a pas été possible de déterminer la configuration *trans* ou *cis* de la cétone **170** par RMN (1D ou 2D). Du fait de la haute cristallinité du groupement C(O)Ph\*, le composé a pu être cristallisé par diffusion de Et<sub>2</sub>O/pentane à 25 °C. Les cristaux ont ensuite été isolés pour analyse DRX (Figure 4).

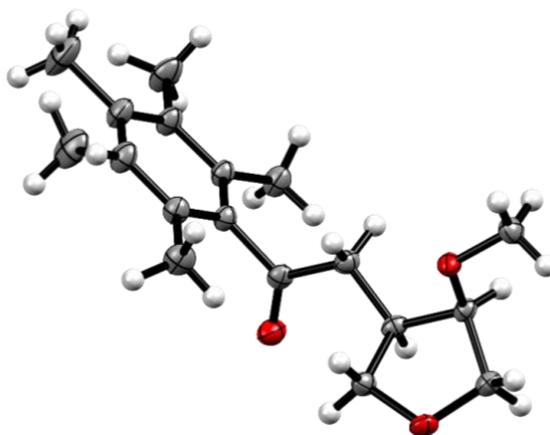


Figure 4 : Structure de **170** déterminée par DRX  
Ellipsoïdes thermiques fixés à un niveau de probabilité de 50%.

L'analyse par diffraction des RX a permis de déterminer la relation *cis* entre la chaîne en position C<sub>3</sub> et le groupement méthoxy en position C<sub>4</sub>. Cette même configuration a été observée lors de la synthèse de la cétone **132** à partir de l'isosorbide. Par conséquent, ce n'est pas la configuration du produit de départ qui influence la configuration finale de la cétone puisque l'isosorbide **128** possède une configuration *cis* alors que le 4-méthoxytétrahydrofuran-3-ol **142** possède une configuration *trans*. Par conséquent, le choix de synthèses des motifs simplifiés, à partir de l'ouverture de l'oxirane, n'a pas été au détriment de l'étude.

Afin de confirmer l'hypothèse que le groupement méthoxy ait dirigée cette excellente diastéréosélectivité, la réaction a été engagée sur la molécule **157** possédant un substrat diméthylamine en C<sub>4</sub>, conduisant à nouveau à une sélectivité excellente de 99:1 en faveur de la cétone **171** (29%). L'hétéroatome est donc un facteur déterminant dans le contrôle de la sélectivité mais également de la réactivité.

D'autres expériences ont été conduites sur deux diols de THF protégés et libres. Ces diols ont été synthétisés à partir d'érythritol et le diol libre **172** a été obtenu avec 75% de rendement *via* une séquence de déshydratation et de cyclisation catalysée à l'acide triflique (Schéma 4). Le

diol benzylé **173** a ensuite été obtenu à partir de chlorure de benzyle et isolé avec 68% de rendement.

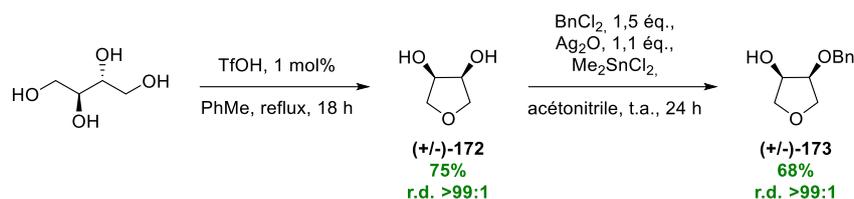


Schéma 4 : Synthèses de tétrahydrofuran-3,4-diol et de 4-(benzyloxy)tétrahydrofuran-3-ol

Ces diols ont ensuite été engagés en réaction d'ATH mais aucune cétone n'a été détectée par RMN malgré une conversion complète pour le diol libre et partielle de 35% pour le diol protégé.

Ensuite, d'autres groupes fonctionnels ont été testés, afin d'évaluer la diastéréosélectivité ainsi que leurs stabilités aux conditions d'ATH, tels que le fluor (**158**), nitrile (**159**), le trifluorométhyl (**160**), l'ester ( $\gamma$ -GBL) ainsi qu'un acétal (solkétal). Pour l'alcool nitrile **159**, trifluorométhyl **160**, et pour l'ester aucune trace de produit n'a été détectée malgré des conversions complètes mais curieusement pour l'alcool **158** avec le fluor en C<sub>4</sub>, la cétone **136** a été détectée par RMN avec 33% de rendement, signifiant que la liaison C-F a été rompue. Cette observation a déjà été décrite par Goldman et collab. où la  $\beta$ -élimination du fluor s'est produite lors de l'ajout d'un complexe d'iridium. Une nouvelle liaison Ir-F et un composé défluoré insaturé ont alors été observés.<sup>[19]</sup> Pour finir et afin de terminer le balayage du large spectre de fonctions communément utilisées en chimie organique, le solkétal (alcool primaire) a été introduit en réaction et la cétone **174** correspondante a été isolée avec 83% de rendement.

Les fonctions méthoxy et diméthylamine n'ont pas été les seules fonctions pouvant induire une excellente diastéréosélectivité. La réaction d'ATH avec le 4-vinyltétrahydrofurane-3-ol **156** a donné lieu à un ratio >99:1 avec une sur-réduction du produit attendu. Ceci a permis d'isoler avec un rendement de 25% la cétone **165'** comme unique produit. Une fonction chélatante à l'iridium, *via* un hétéroatome ou une insaturation, a par conséquent semblé cruciale afin d'amener à cette excellente stéréosélectivité.

Les origines de réactivité et de stéréosélectivité ont été en partie étayées grâce à ces résultats liées à la déconvolution du motif isosorbide. En revanche, il a été observé durant l'étude préliminaire que le dimère d'iridium [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> et le Ru-MACHO étaient eux aussi adaptés à ce type de réaction et de substrats. Par conséquent, ces complexes ont été engagés avec les différents alcools afin de développer cette étude par la vérification que les métaux (iridium et ruthénium) pouvaient intervenir dans la réactivité et la diastéréosélectivité. Les mêmes

[19] J. Choi, D. Y. Wang, S. Kundu, Y. Choliy, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *Science* **2011**, 332, 1545-1548.

exemples que précédemment ont été repris ainsi que des cycles à 4 et 6 (tétrahydropyranol) qui ont été testés afin d'illustrer au mieux le potentiel et les limites induites à la méthodologie développée à l'aide de ces différents complexes.

## II.3. Exemplification avec des complexes d'iridium et de ruthénium

Une évaluation de chaque catalyseur présentant des réactivités et des sélectivités propres a été effectuée, proposant ainsi des pistes futures dans le choix d'un catalyseur en fonction des applications voulues (Schéma 5).

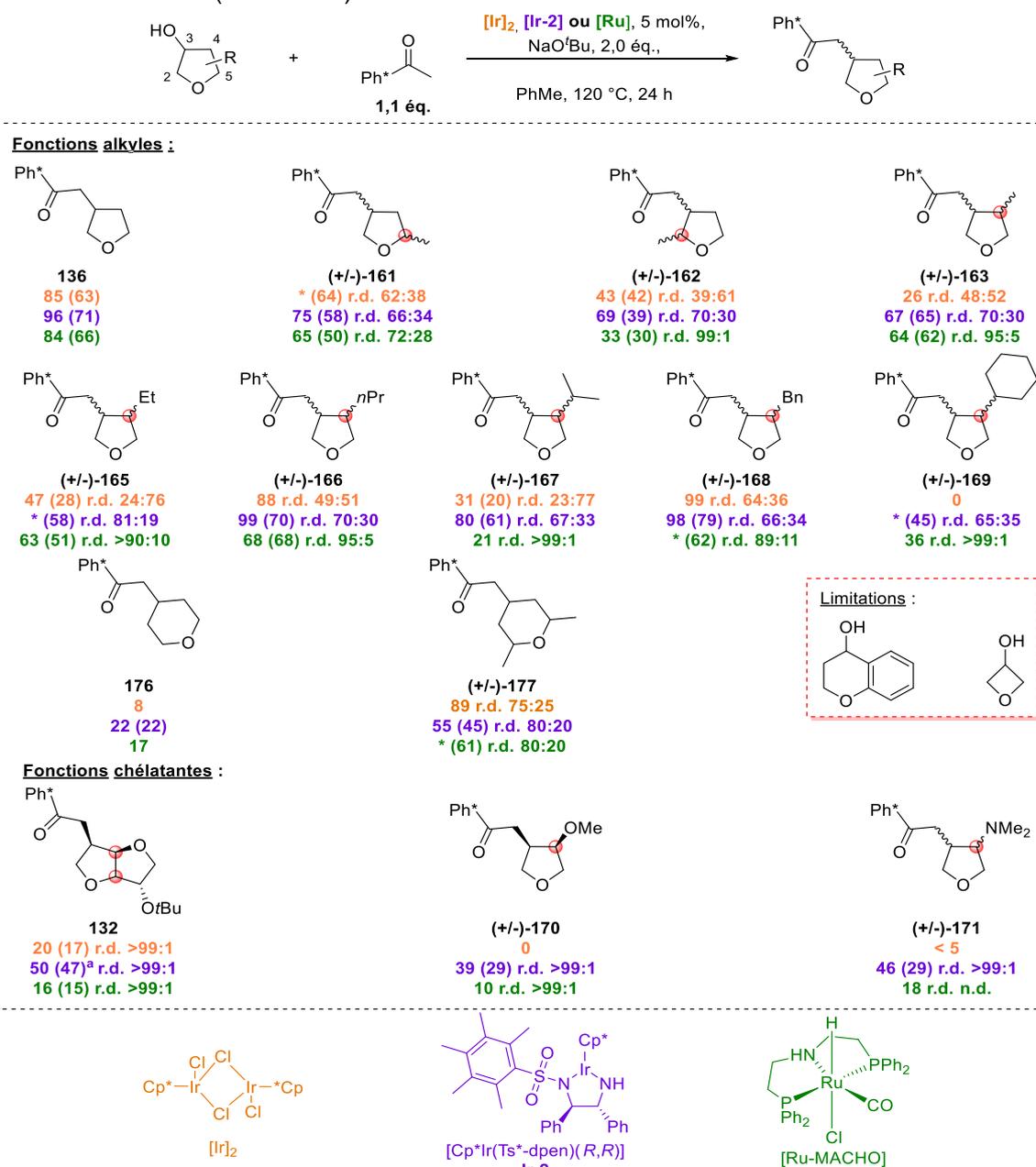


Schéma 5 : Etude de la réactivité et de la diastéréosélectivité catalysée par de l'iridium et du ruthénium Rendements et r.d. déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (entre parenthèses, rendements isolés). <sup>a</sup>Ir-2 (2 mol%), NaOtBu (1 éq.). \*Rendements RMN non déterminés

Les résultats pour chaque catalyseur de la première série des tétrahydrofuranes méthylés (**161-163**) ont été surprenants. En effet avec le dimère d'iridium les diastéréosélectivités observées des produits **162** et **163** ont été à l'inverse (r.d. 39:61 et 48:52 respectivement) de celles obtenues avec Ir-2 (r.d. 70:30). En revanche, lorsque le méthyle a été introduit en C<sub>5</sub> (**161**), la sélectivité est alors restée inchangée avec un r.d. de 62:38 contre 66:34 avec Ir-2. Il semblerait que la diastéréosélectivité soit dépendante du substrat de départ ainsi que du catalyseur utilisé. Les rendements ont été quant à eux environ similaires à ceux obtenus avec Ir-2. Par contre, avec le catalyseur de ruthénium, la sélectivité a été dépendante de la position du méthyle. Effectivement, la cétone **161** a été synthétisée avec un ratio de 72:28 et un rendement de 50%. Lorsque les motifs THF méthylés en position C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>, les sélectivités ont alors atteint 99:1 et 95:5 pour **162** et **163** respectivement avec des rendements isolés de 30 et 62%. Par conséquent, grâce à cette première série il a été constaté que le catalyseur de ruthénium PNP a permis une sélectivité plus élevée que pour les catalyseurs d'iridium, et cela sans caractère chélatant sur les alcools hétérocycliques saturés.

Par la suite, l'étude a été poursuivie avec des chaînes aliphatiques plus longues ainsi qu'avec des groupements alkyles et aryles encombrés. Pour cette série (**165-169**), le dimère d'iridium a permis d'isoler les hétérocycles alkylés dans des ratios diastéréoisomériques opposés à ceux obtenus à partir de Ir-2 allant de 23:77 à 49:51. Seule la fonctionnalisation du produit benzylé **168** a permis d'obtenir un ratio environ identique de 64:36. Les rendements en cétones ont quant à eux été détectés entre 31 et 99% par RMN et ont été moins importants qu'avec Ir-2 en moyenne. Seule la réaction à partir du motif THF C<sub>4</sub>-cHex n'a pas permis de mener à la cétone **169** correspondante avec une faible conversion de 26% en alcool.

Les observations concernant les résultats avec le ruthénium ont été ici identiques à la première série (**161-163**). La sélectivité est restée excellente pour les substrats **165-169** avec des ratios allant de 89:11 à 99:1. En revanche, la réactivité induite par ce complexe a été moins importante qu'avec Ir-2 avec des rendements allant de 21 à 68%.

Afin de tester la méthode développée sur un plus large panel d'alcools hétérocycliques, la réaction a été effectuée un cycle à 4 puis des cycles à 6. Le 3-oxétanol, le tétrahydropyranol **174**, son dérivé 2,6-diméthylé **175** et un dérivé de la coumarine (chromanol) ont été introduits en réaction d'ATH avec le jeu des 3 catalyseurs sélectionnés. Le THP **175** a été préparé avec 31% de rendement et un r.d. de 82:18 à partir de 2,6-diméthyl-4*H*-pyran-4-one et réduit par 20 mol% d'hydroxyde de palladium sur charbon (Schéma 6).

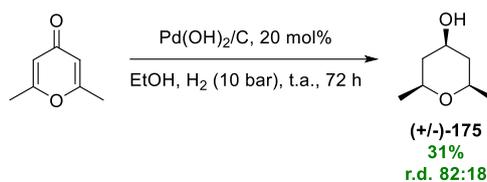


Schéma 6 : Synthèse du 2,6-diméthyltetrahydro-2H-pyran-4-ol

La fonctionnalisation de l'oxétane n'a pas donné lieu au produit d'alkylation espéré malgré une conversion complète. Ensuite, La fonctionnalisation du THP n'a pas été aussi efficace qu'avec les cycles à 5, où le meilleur résultat a été obtenu avec Ir-2 et avec un rendement de seulement 22% de la cétone **176**. Le dérivé THP **175** a quant à lui donné de meilleurs résultats à partir des 3 catalyseurs avec des rendements allant de 55 à 89%. Les diastéréosélectivités obtenues pour la cétone **177** n'ont pas été si différentes de celle de l'alcool de départ **175** avec des r.d. mesurés allant de 75:25 à 80:20. Pour finir, le dérivé de la coumarine n'a pas permis d'obtenir le produit d'ATH attendu étant donné son incompatibilité avec les oxydants (précaution donnée sur la feuille de sécurité du substrat).

La suite de l'étude s'est une nouvelle fois dirigée vers les hétérocycles portant des fonctions chélatantes afin de confirmer la sélectivité observée précédemment.

L'utilisation de 5 mol% de dimère d'iridium et de complexe de ruthénium avec les nouvelles conditions définies dans ce chapitre à partir de l'isosorbide ont mené à une diminution des rendements observés avec des rendements de 20 et 16% respectivement en cétone **132**. La sélectivité n'a en revanche pas été modifiée (r.d. >99:1). Pour les alcools **142** et **157**, les observations ont été similaires. Le dimère d'iridium n'a pas permis d'obtenir de produit d'alkylation (ou seulement sous forme de traces) et comme pour l'isosorbide, le ruthénium a entraîné une baisse des rendements des produits **170** et **171** à 10 et 18% de rendements respectivement.

Pour conclure, le meilleur compromis entre réactivité/sélectivité semble avoir été trouvé avec Ir-2 où les cétones ont été obtenues avec des rendements allant de 17 à 79% et des r.d. de 65:35 à 99:1. Il convient de souligner que l'utilisation d'un catalyseur chiral (Ir-2) n'a pas permis d'induction. En effet, la mesure des pouvoirs rotatoires de la cétone **170**, synthétisée à partir du dimère d'iridium et de Ir-2, a mené à des pouvoirs rotatoires de 0°. L'utilisation de Ru-MACHO® a permis d'observer les meilleures diastéréosélectivités avec notamment avec les substrats alkylés (10-84%, r.d. 72:28-99:1).

Il semblerait donc que les groupements chélatants nécessaires afin d'obtenir d'excellentes *cis*-sélectivités avec les complexes d'iridium n'aient pas été indispensables avec le Ru-MACHO. Différents mécanismes de réduction pourraient alors être engagés.

En parallèle de cette étude menée au laboratoire, des calculs théoriques ont été conduits afin de mieux comprendre la *cis*-sélectivité obtenue avec l'IS ainsi qu'avec le 4-méthoxy-3-hydroxyTHF **142** provenant de la simplification de l'isosorbide. Ce substrat a été plus simple à modéliser que l'IS et a été caractérisé en diffraction RX. Nous avons émis l'hypothèse d'une chélation de l'iridium avec l'hétéroatome en  $\alpha$  du groupement hydroxy, mais si l'attaque de l'hydrure se faisait du même côté que le méthoxy, cela conduirait à une sélectivité *trans* plutôt que *cis*. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec l'équipe ITEM de l'ICBMS de Lyon.

### III. Etude de la diastéréosélectivité

#### III.1. Etude mécanistique avec THF(OMe) comme modèle

L'utilisation du complexe métallique à base d'iridium (**Ir-2**) a montré que la sélectivité de 99:1 dépendait de la fonction chélatante présente sur le cycle THF. Afin de comprendre la sélectivité obtenue, la dernière étape de réduction a été étudiée en détail (Schéma 7). Dans la littérature, cette étape de réduction est généralement simplifiée ou étudiée lors des réactions de transfert d'hydrogène en version classique ou asymétrique et rarement approfondie en ATH,<sup>[20,21,22,23,24]</sup> pourtant cette dernière étape est cruciale dans le contrôle de la diastéréosélectivité. Durant ce projet de thèse, nous avons donc décidé d'initier des calculs afin d'avoir une preuve solide de la sélectivité observée.

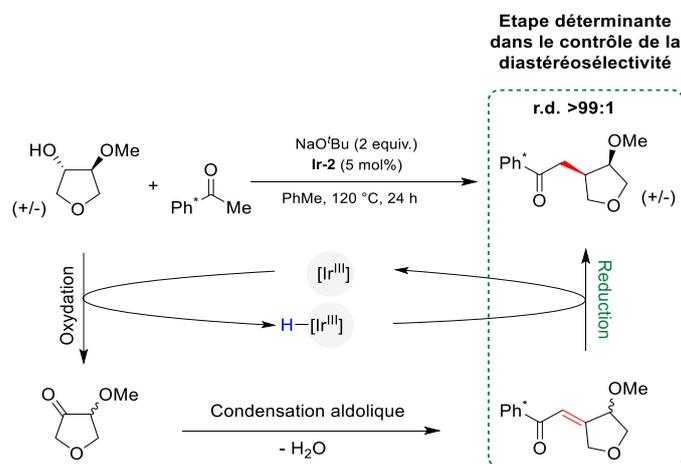


Schéma 7 : Mécanisme général lié à la fonctionnalisation de **142** par ATH assisté par un complexe d'iridium

Pour cette dernière étape de réduction, deux mécanismes peuvent exister. Effectivement, certains métaux et complexes sont plus à même d'effectuer une réduction de type 1,2 ou de

- [20] J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 652, 105-111.  
 [21] R. N. Mehrotra, in *Organic Reaction Mechanisms*, 1 ed., Wiley, **2020**, pp. 93-177.  
 [22] G.-M. Zhao, H.-L. Liu, D.-D. Zhang, X.-R. Huang, X. Yang, *ACS Catalysis* **2014**, 4, 2231-2240.  
 [23] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051-1069.  
 [24] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6621-6686.

type 1,4 sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et donc d'effectuer cette étape de transfert d'hydrogène (Schéma 8).

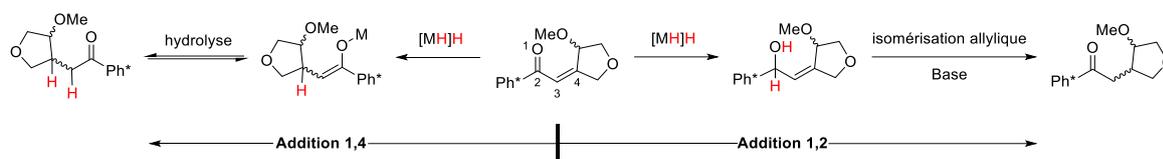


Schéma 8 : Mécanismes possibles pour la réduction de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **170**

Plusieurs exemples ont été donnés concernant l'addition 1,2 qui a été étudiée par Poli avec une preuve par DFT qu'un catalyseur de cobalt portant un ligand de 8-oxoquinolino a préféré ce type de mécanisme sur des énones.<sup>[25]</sup> Un autre catalyseur de cobalt portant un ligand PNP développé par le groupe de Kempe a également vérifié cette observation expérimentalement sur plusieurs énal.<sup>[26]</sup> Les catalyseurs d'iridium de type Tang ont aussi favorisé cette réaction sur différents énal.<sup>[27,28]</sup> C'est aussi le cas des catalyseurs de type Noyori qui ont plus d'affinité pour les réductions de carbonyles même si une triple ou double liaison est présente sur le substrat.<sup>[29]</sup> En revanche, si la réduction de nos produits est effectuée *via* une réduction de type 1,2, le produit obtenu doit tout de même être une cétone. De ce fait, une isomérisation doit se produire sur l'alcool allylique généré lors de la réduction afin de générer la cétone correspondante. Cette isomérisation a notamment été mise en évidence par Leitner lors de la  $\beta$ -méthylation d'alcools primaires par du méthanol assisté par du Mn-MACHO.<sup>[30]</sup> Plusieurs paramètres peuvent influencer cette isomérisation d'alcool allylique en cétone ou aldéhyde saturée tels que la base (Na-,K-O<sup>t</sup>Bu), les complexes portant des métaux de transition (Rh, Ru, Mn, etc..) et des températures élevées de réaction.<sup>[31,32,33]</sup>

Quelques exemples ont aussi été donnés pour la réduction de type 1,4 sur des carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés. De nouveau une rationalisation de la chimiosélectivité en faveur de l'addition 1,4 en fonction du métal, du ligand et du substrat a été difficile. Ce mécanisme 1,4 a notamment été décrit avec des catalyseurs de ruthénium commerciaux tels que le  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , avec de l'eau comme source d'hydrogène, ou le catalyseur de Ru-MACHO®.<sup>[34]</sup> Ce Ru-PNP a été étudié par DFT où la réduction 1,4 a été favorable de 8,1 kcal.mol<sup>-1</sup> comparé à une réduction 1,2. Le plus étonnant est que son homologue Ru-MACHO-BH s'est vu être

- [25] P. Chakraborty, B. Sundararaju, E. Manoury, R. Poli, *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 11906-11920.  
 [26] S. Rosler, J. Obenauf, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7998-8001.  
 [27] Z. Yang, Z. Zhu, R. Luo, X. Qiu, J.-t. Liu, J.-K. Yang, W. Tang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3296-3301.  
 [28] N. Luo, J. Liao, L. Ouyang, H. Wen, J. Liu, W. Tang, R. Luo, *Organometallics* **2019**, *38*, 3025-3031.  
 [29] T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308.  
 [30] A. Kaithal, P. Bonn, M. Hölscher, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 215-220.  
 [31] D. Andrew Knight, T. L. Schull, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 827-831.  
 [32] H.-X. Zheng, Z.-F. Xiao, C.-Z. Yao, Q.-Q. Li, X.-S. Ning, Y.-B. Kang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6102-6105.  
 [33] M. Sai, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022.  
 [34] T. T. Liu, S. Y. Tang, B. Hu, P. Liu, S. Bi, Y. Y. Jiang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12444-12455.

plus favorable à la réduction 1,2 (6,1 kcal.mol<sup>-1</sup> plus favorable par rapport à la 1,4) où la conversion du crotonaldéhyde en alcool allylique a été réalisée.<sup>[35]</sup> Le complexe de palladium portant un ligand pince PCP a quant à lui été utilisé en hydrogénation 1,4 chimiosélective d'énones (en cétones saturées) en utilisant le butanol comme source d'hydrogène par Zhang et collab.<sup>[36]</sup> D'autres complexes métalliques de nickel ont permis une réduction énantio- et chimio-sélective d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>[37]</sup> Pour finir, les catalyseurs de type Stryker (formé *in situ* par des précurseurs de cuivres ou en amont) ont une préférence naturelle pour l'addition 1,4 même si la rationalisation de ce résultat est compliquée puisque la réduction est dépendante des conditions et des substrats engagés.<sup>[38,39,40]</sup> En effet, des facteurs électroniques et stériques peuvent faire balancer la chimiosélectivité vers une réduction 1,2 avec ces complexes de cuivre.

### III.2. Hypothèses à explorer pour l'étude DFT

Pour commencer, nous nous sommes particulièrement intéressés à la littérature portant sur les effets de solvant et les contres-ions (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>) dans des réactions catalysées par des métaux d<sup>8</sup> ou d<sup>9</sup>.<sup>[41,42,43,44,45]</sup> Le groupe de Renaud, a réalisé une étude portant sur la réduction sélective d'énones en cétones avec un catalyseur de type Knölker en utilisant l'isopropanol comme source d'hydrure.<sup>[44]</sup> Après une optimisation des conditions expérimentales et une étude DFT, ils ont montré que la nature de la base a influencé le contrôle de l'activité ainsi que la sélectivité observée. L'ajout de césium carbonate a participé au cycle catalytique en s'ajoutant sur le ligand porté par le fer. Dub et collab. ont étudié, par analyse computationnelle la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone par des catalyseurs de type Noyori (RuCl<sub>2</sub>/diphosphine/1,2-diamine) en présence et en l'absence de KO<sup>t</sup>Bu. Ils ont mis en évidence que les effets électroniques et stériques engendrés par les interactions  $\pi$ -cations étaient un facteur important responsable de l'augmentation de l'efficacité du système catalytique (TON).<sup>[42]</sup> Pour finir, l'ajout d'un agent chélatant (contre-ion ou substrat) pourrait permettre une structure proche de celle du mécanisme de réduction de MPV où l'état de

[35] R. A. Farrar-Tobar, Z. Wei, H. Jiao, S. Hinze, J. G. de Vries, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 2725-2734.

[36] B. Ding, Z. Zhang, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto, W. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3690-3693.

[37] M. Shevlin, M. R. Friedfeld, H. Sheng, N. A. Pierson, J. M. Hoyt, L.-C. Campeau, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3562-3569.

[38] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.

[39] R. Moser, Z. V. Boskovic, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852-7853.

[40] H. Shimizu, N. Sayo, T. Saito, *Synlett* **2009**, *2009*, 1295-1298.

[41] J. Wettergren, E. Buitrago, P. Ryberg, H. Adolfsson, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 5709-5718.

[42] P. A. Dub, N. J. Henson, R. L. Martin, J. C. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505-3521.

[43] J. M. Hayes, E. Deydier, G. Ujaque, A. Lledós, R. Malacea-Kabbara, E. Manoury, S. Vincendeau, R. Poli, *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 4368-4376.

[44] A. Lator, S. Gaillard, A. Poater, J.-L. Renaud, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 5770-5774.

[45] P. A. Dub, J. C. Gordon, *Nature Reviews Chemistry* **2018**, *2*, 396-408.

transition passe par un cycle à 6 centres de type Zimmerman-Traxler (Schéma 9).<sup>[41,46]</sup> C'est notamment le cas du mécanisme de sphère externe qui a été proposé par Noyori où le transfert d'hydrogène se produit par un état de transition à 6 centres.<sup>[47]</sup>

Expérimentalement au laboratoire il a également été testé la réaction avec différents cations

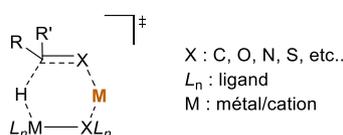


Schéma 9 : Structure simplifiée d'un état de transition à 6 centres lors de l'ajout d'un cation

afin vérifier que la diastéréosélectivité n'était pas affectée (Schéma 10). En effet, LiO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu et KO<sup>t</sup>Bu ont été comparés lors de la réaction d'alkylation à partir du 4-propyltétrahydrofuran-3-ol **151** afin de vérifier plus facilement qu'avec le 4-méthoxytétrahydrofuran-3-ol **142** la réactivité ainsi que la sélectivité de la cétone obtenue. Lorsque le *tert*-butylate de lithium a été utilisé, peu de conversion a été observé avec quelques traces (< 10%) de cétone, ce qui n'a pas permis de correctement définir la diastéréosélectivité par RMN. En comparaison avec le sodium, le potassium a donné une sélectivité équivalente de 66:34, malgré une taille de radius ionique différente qui aurait pu altérer ce résultat (Li : 0,793 Å, Na : 1,009 Å, K : 1,320 Å) ainsi qu'une basicité modifiée. Le rendement a été quant à lui de 68% contre 99% avec NaO<sup>t</sup>Bu.

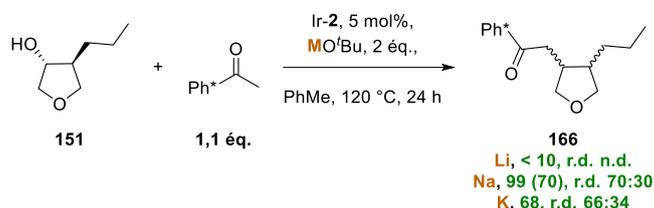


Schéma 10 : Différence de réactivité et de diastéréosélectivité en fonction de la base utilisée

Etant donné qu'un excès de 2 équivalents en NaO<sup>t</sup>Bu a été utilisé dans les conditions optimisées, le catalyseur [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(*R,R*)] (Ir-2) devait exister dans les conditions de réaction sous sa forme sodée [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(H)(*R,R*)]-Na<sup>+</sup> (Ir-2<sup>H,Na</sup>). Le contre-ion sodium provenait de la base tandis que l'hydrure était issu de l'oxydation de l'alcool en cétone (Schéma 11). Le rôle joué par le cation sodium dans la stéréosélectivité a dû être clarifié.

[46] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.

[47] A. M. R. Hall, D. B. G. Berry, J. N. Crossley, A. Codina, I. Clegg, J. P. Lowe, A. Buchard, U. Hintermair, *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 13649-13659.

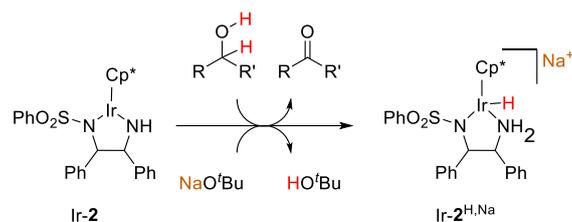


Schéma 11 : Formation de l'espèce active effectuant possiblement la réduction de l'énone

Concernant cet état de l'art, une rationalisation de ces travaux et observations s'est avérée être compliquée. Puisque les méthodes utilisées dépendent de beaucoup trop de paramètres différents à la fois, les deux mécanismes devaient donc être testés. En revanche, l'intérêt porté par l'utilisation de la cétone Ph\*, nous a encouragé tout de même à pressentir que l'addition 1,2 serait moins favorable par rapport aux effets stériques et électroniques à considérer.

### III.3. Utilisation de la DFT pour la compréhension du mécanisme

Des calculs DFT ont été menés afin de comprendre la diastéréosélectivité obtenue lors de l'étape de réduction et également pour savoir si l'addition de l'hydrure en 1,4 était plus favorable que l'addition 1,2. Au départ, cette étude a été réalisée par le laboratoire COB suivie du groupe ITEM, spécialisé en chimie théorique, avec qui nous avons entretenu une collaboration.

Avec les différentes suggestions posées précédemment, plusieurs structures des énonés pouvant subsister en solution ont été modélisées. En effet, il n'a pas été possible au cours des différents travaux d'ATH de piéger un intermédiaire réactionnel (cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée). En tout, 8 structures d'intermédiaires énonés ont été modélisées. Cette isomérisation est énergétiquement favorable étant donné les conditions expérimentales engagées (base forte, 120 °C).

Nous avons débuté au laboratoire la modélisation et l'optimisation de ces structures sous Gaussian à l'aide de la fonctionnelle pbe1pbe et la base 6-31G sur les atomes de C, H, O (Schéma 12). Ces structures ont permis de donner un ordre d'idée quant aux différentes énergies de départ mais la majorité des structures devaient être testées afin d'éviter de partir trop rapidement sur une relation énergie/réactivité.

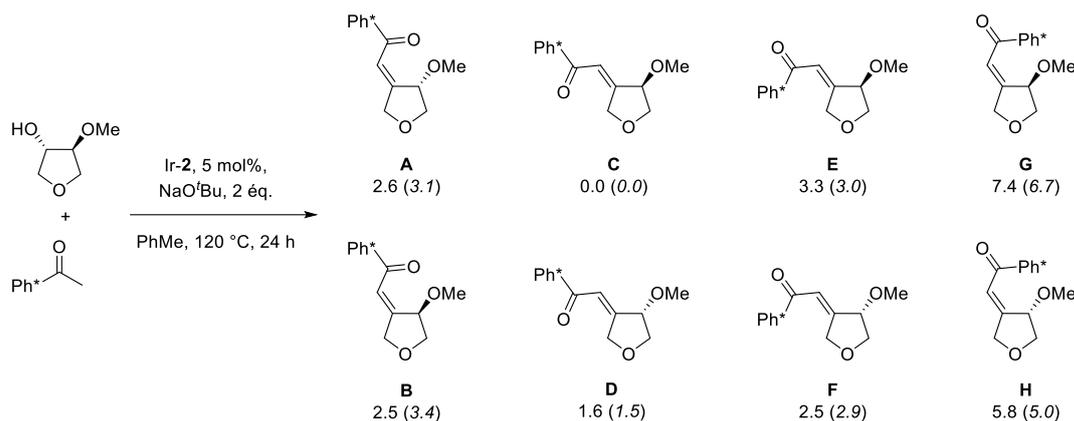


Schéma 12 : Structures des énones potentielles lors de la condensation aldolique  
 Energies données en kcal mol<sup>-1</sup> (enthalpie, enthalpie libre donnée entre parenthèses).

Ensuite, ce sont les structures du catalyseur d'iridium qui ont été modélisées en incorporant un atome de sodium au niveau du centre métallique. Le complexe a été simplifié en remplaçant le groupe pentaméthylbenzène présent sur le sulfonyle par un phényle. Après vérification, deux isomères pouvaient exister où un hydruire peut être situé en *endo* de la poche catalytique formée par les deux atomes d'azotes et l'iridium ou en *exo*.<sup>[48]</sup> La modélisation a été effectuée toujours avec pbe1pbe et 6-31G (C, H, Na)/6-31G\* (S, O, N) avec un pseudo-potential LANL2 sur l'iridium (Figure 4). La structure la plus favorable a été mise à niveau à 0 kcal.mol<sup>-1</sup> (Ir<sup>H</sup>, N<sup>Na</sup>-*endo*). Cette modélisation a permis de déterminer que la structure *endo* était plus favorable de 16,6 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à son homologue *exo*. Cette structure a été conservée pour la suite des calculs.

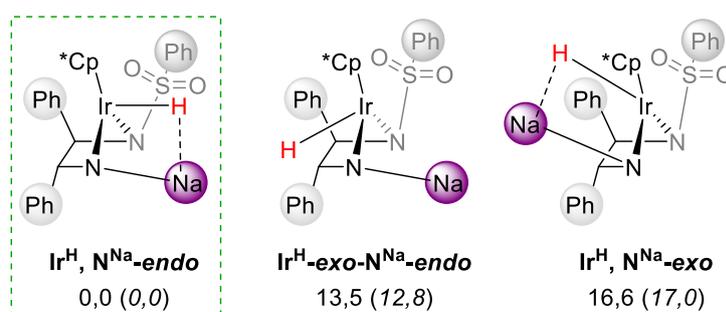


Figure 4 : Différentes structures du complexe d'iridium obtenues après hydrogénation assistée par du NaOtBu  
 Energies données en kcal mol<sup>-1</sup> (enthalpie et enthalpie libre donnée entre parenthèses).

Ayant en main les modèles de départ (énones et complexe Ir<sup>H</sup>, N<sup>Na</sup>-*endo*), l'étape suivante a consisté à procéder à la combinaison de ces structures afin d'effectuer l'attaque de l'hydruire sur la position 2 ou 4 (réduction 1,2 ou 1,4) pour accéder à la cétone **170**. Les bases et fonctionnelles utilisées précédemment ont été conservées (pbe1pbe/6-31G\*/{Ir}LANL2). La première étape a consisté à faire approcher l'énone du complexe en essayant de trouver des

[48] C. S. Letko, Z. M. Heiden, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5558-5566.

points d'attaches (effets chélatants) afin que le calcul puisse aboutir à une forme stable et chimiquement correcte. La deuxième a été de trouver un état de transition approprié et énergétiquement viable en considérant soit une attaque 1,2 soit une attaque 1,4.

Après plusieurs essais, les structures **A**, **C**, **D** et **E** ont permis d'accéder à des adduits (complexe/substrat) et à des états de transitions pour des additions d'hydrure en 1,2 et 1,4. Pour l'énone **A**, la pince formée par le carbonyle et le méthoxy a facilité la chélation du sodium (Schéma 13). Après cela, l'hydrure a été orienté pour effectuer soit la réduction 1,2 soit de la réduction 1,4. Deux états de transition correspondant à ces mécanismes ont été obtenus avec une addition de type 1,4 plus favorable de 17,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Malgré tout, la différence d'énergie obtenue entre cet état de transition et l'adduit formé a été de 28,2 kcal.mol<sup>-1</sup>, ce qui n'était pas une énergie réaliste. Les calculs avec cet adduit n'ont donc pas été poursuivis.

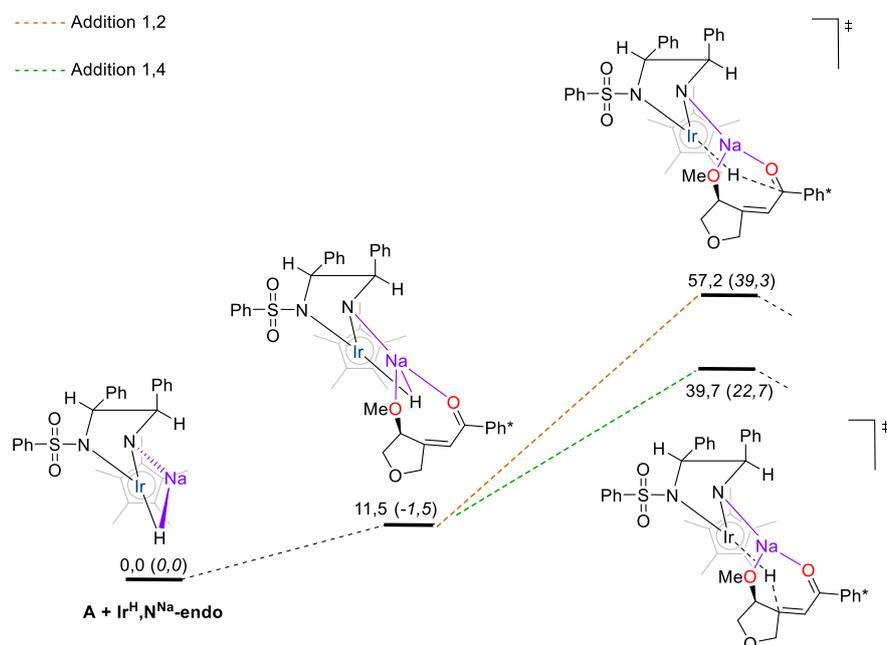


Schéma 13 : Profil d'énergie libre calculé en utilisant le produit de condensation **A**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) en kcal.mol<sup>-1</sup>

Ensuite, le produit de condensation aldolique **C** a permis des calculs cohérents uniquement pour la réaction d'addition 1,4, l'état de transition pour l'autre mécanisme n'ayant pas convergé (Schéma 14). En effet, seule la chélation avec le carbonyle a été observé dirigeant l'attaque de l'hydrure sur l'alcène. L'optimisation de l'état de transition a été en revanche comme précédemment impossible énergétiquement ( $\Delta G = 31,8$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

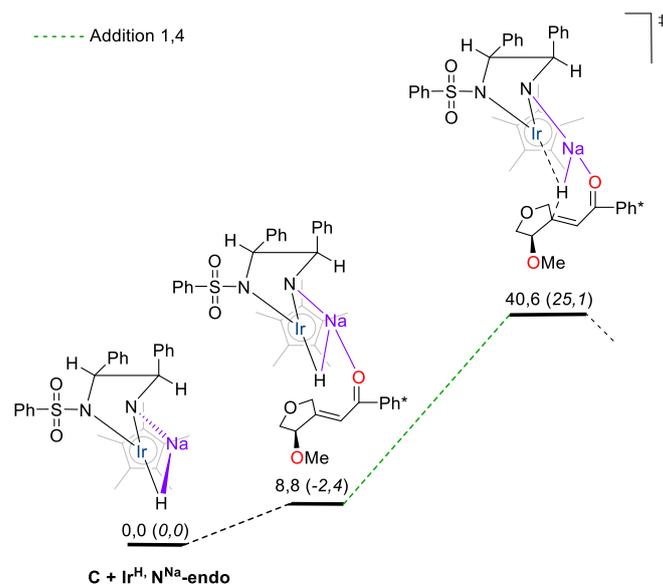


Schéma 14 : Profil d'énergie libre calculé en utilisant le produit de condensation **C**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) en kcal.mol<sup>-1</sup>

Comme pour l'énone **A**, les deux types d'addition (1,2 et 1,4) ont été envisagés avec l'adduit **D** (Schéma 15). L'addition 1,4 semblait de nouveau être plus favorable que la 1,2 avec une différence énergétique de 15,9 kcal.mol<sup>-1</sup>. Mais comme pour les calculs précédents la valeur de l'état de transition était trop élevée ( $\Delta G = 28,8$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

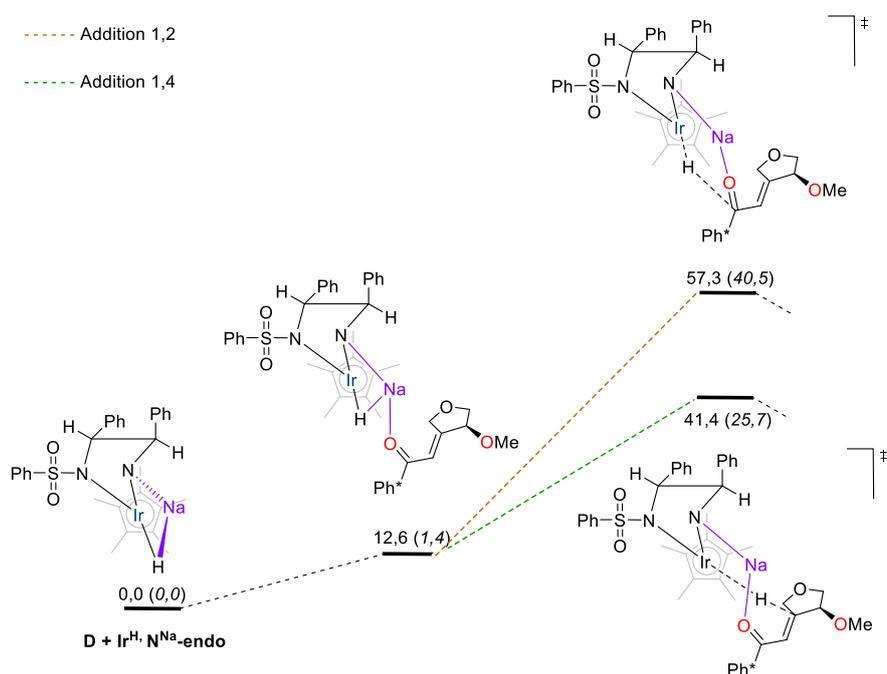


Schéma 15 : Profil d'énergie libre calculé en utilisant le produit de condensation **D**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) en kcal.mol<sup>-1</sup>

### Chapitre III : Fonctionnalisation d'alcools secondaires hétérocycliques saturés

Pour finir, avec le substrat **E**, une chélation de la cétone avec le sodium a conduit préférentiellement à un mécanisme d'addition 1,2 (Schéma 16). Mais comme précédemment, l'état de transition résultant était bien trop haut énergétiquement ( $\Delta G = 50,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

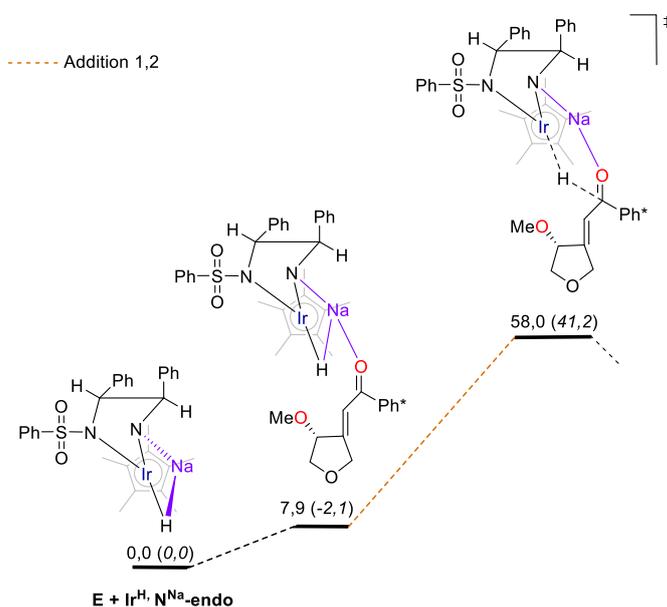


Schéma 16 : Profil d'énergie libre calculé en utilisant le produit de condensation **E**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) en  $\text{kcal.mol}^{-1}$

Pour toutes ces optimisations d'états de transition, les valeurs n'ont pas été exploitables. En effet, en utilisant la théorie d'états de transition à partir de l'équation d'Eyring (Equation 1),<sup>[49]</sup> il est possible d'évaluer la constante de vitesse de réaction  $k$  et par conséquent le temps de demi-vie  $t_{1/2}$  (Equation 2).

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Équation 1 : Equation d'Eyring

avec  $\kappa = 1$ ,  $k_B$  : constante de Boltzmann,  $T$  : température en Kelvin = 298 K,  $h$  : constante de Planck et  $R$  : constante des gaz parfaits

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Équation 2 : Calcul du temps de demi-vie

La constante de vitesse de réaction pour l'état de transition correspondant au mécanisme de réduction 1,4 pour l'adduit **A** et le complexe  $\text{Ir}^{\text{H}}, \text{N}^{\text{Na-endo}}$  à 298 K (Schéma 13) a été calculé comme étant  $1,29 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ , ce qui est une réaction trop lente par rapport à l'expérience. En effet, le temps de demi-vie a été calculé comme étant de 1,7 ans. Les autres états de transition étant plus élevés que pour l'adduit **A**, les constantes associées ont été plus importantes. Bien que ces résultats n'aient pas été réalistes, leur exploitation a permis de mettre en évidence que le

[49] K. J. Laidler, M. C. King, *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 2657-2664.

mécanisme d'addition 1,4 était généralement plus favorable que le mécanisme d'addition 1,2. De plus, nous avons constaté que la double chélation du sodium avec le carbonyle et le méthoxy permettait d'abaisser l'énergie de transition ( $\Delta G = 28,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Afin de poursuivre cette étude, une collaboration avec le groupe ITEM, dirigé par Dr. M-E. Perrin à l'ICBMS de Lyon, a été entreprise. Les calculs ont été poursuivis par Jordan Rio, doctorant, sous la supervision de Dr. P-A. Payard et Dr. Marie Eve Perrin. Les travaux que nous avons effectués en association avec leur expertise ont mis en lumière plusieurs facteurs à ajouter pour que les calculs soient plus précis et réalistes. Une nouvelle suggestion quant à la place du sodium dans l'espace catalytique a aussi été définie.

Tout d'abord, afin de permettre d'accéder à des conditions de modélisation proches de celles expérimentales, des effets de dispersion ont été ajoutés. La fonctionnelle M06 a donc été sélectionnée pour permettre de calculer avec plus de fiabilité les interactions intra- et intermoléculaires de Van der Waals. Des bases plus élevées et plus précises ont également été ajoutées tels que def2TZVP pour tous les atomes sauf pour le soufre et l'iridium où un pseudo-potential de Stuttgart-Köln a été utilisé (ECPnMWB,  $n = 10, 60$ ). Pour finir, l'effet du solvant (toluène) a été pris en compte pour l'optimisation de la géométrie et les calculs d'énergie, en utilisant le modèle SMD. Les énergies et enthalpies de Gibbs ont été estimées en ajoutant les corrections thermiques et entropiques calculées dans l'approximation harmonique classique à 1 atm. et 418 K.

Ces nouveaux paramètres ont été utilisés pour l'optimisation de la géométrie des énonés, qui en solution peuvent exister sous différents isomères (Schéma 17).

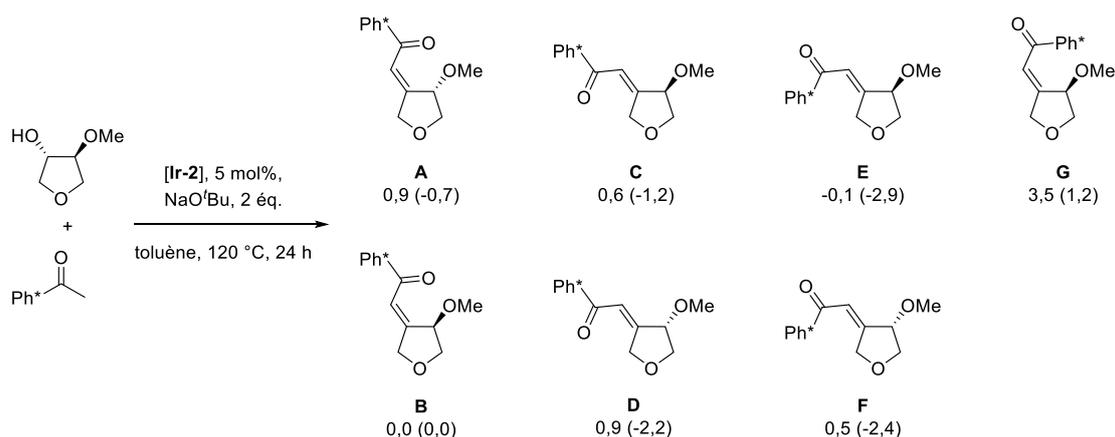


Schéma 17 : Structures des énonés possibles lors de la condensation aldolique avec intégration des effets de dispersion et de solvant à 418 K.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) en kcal.mol<sup>-1</sup>

L'énone E est apparue comme l'adduit le plus stable, mais ne possédant pas de géométrie en « pince », elle n'a pas été retenue pour la suite de l'étude. Comparé aux résultats précédents utilisant des paramètres moins précis (base et fonctionnelle, température, solvant et effets de dispersion), les énergies des isomères avec les nouveaux paramètres ont été plus proches. Il

semblerait donc qu'à ce niveau de calcul tous ces isomères sont plus à même de coexister en solution. Les énones **A**, **B** et **D** ont été sélectionnées pour la suite, à partir de calculs préliminaires encourageants.

Ensuite, l'espèce catalytique a elle aussi été redéfinie à partir de ces nouveaux paramètres. Le sodium chélaté en premier lieu au niveau du centre métallique et d'un atome d'azote a été déplacé pour cette nouvelle optimisation de structure. Pour ce faire, le sodium a été ancré au niveau de l'oxygène O<sup>2</sup> groupement sulfonyle pour commencer, de l'atome d'azote N<sup>2</sup> et de l'hydrogène. Cette chélation supplémentaire par rapport à Ir<sup>H</sup>, N<sup>Na</sup>-endo (Figure 4) devait aussi permettre de stabiliser énergétiquement ce complexe et par conséquent d'abaisser les niveaux d'énergies après formation de l'adduit avec les différents isomères d'énones (Schéma 18).

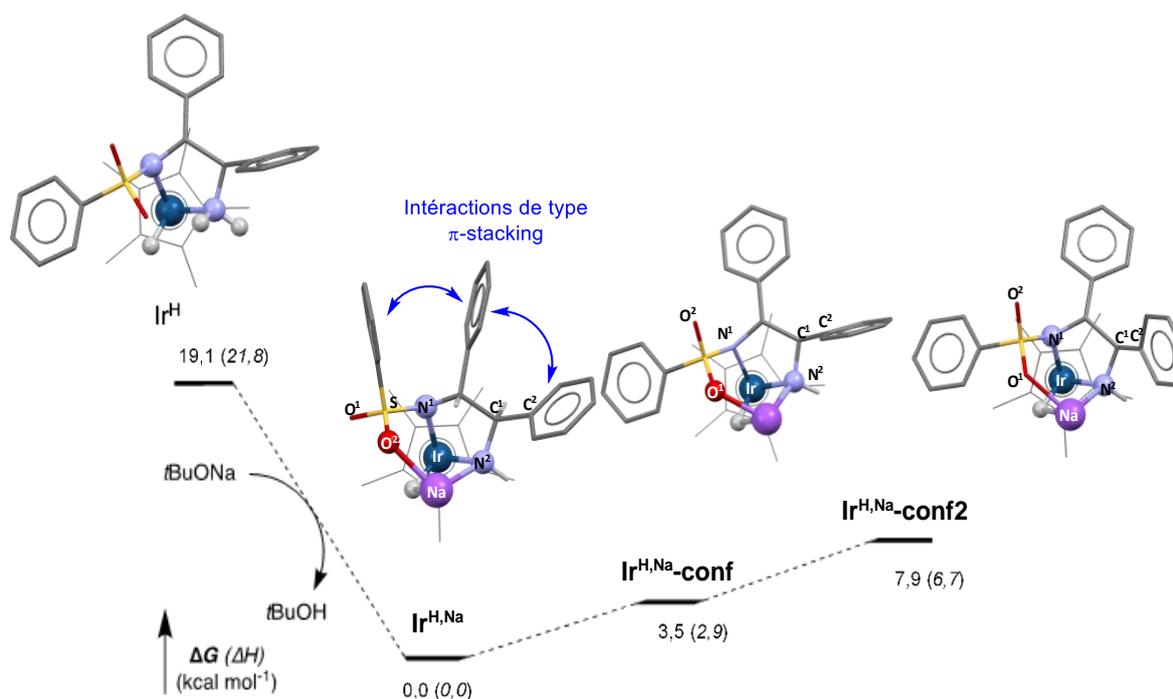


Schéma 18 : Spéciation du complexe d'iridium lors de l'ajout de NaO<sup>t</sup>Bu

La forme active du complexe après ajout du sodium est exergonique ( $\Delta G = -19,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), et possède la forme la plus stable énergétiquement. Le sodium permet une stabilisation du catalyseur. D'autres interactions participent aussi à sa stabilisation comme les interactions de  $\pi$ -stacking entre les groupements phényles du ligand dpen et du benzènesulfonyle. Cet intermédiaire est plus stable car lorsque ces interactions sont supprimées par une rotation N<sup>1</sup>-S ou C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>, les structures sont alors déstabilisées par 3,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. C'est aussi le cas lorsqu'un des phényles effectue une interaction  $\pi$  avec le sodium ce qui entraîne une déstabilisation de 4,2 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à Ir<sup>H,Na</sup>-conf ou de 7,9 kcal.mol<sup>-1</sup> (Ir<sup>H,Na</sup>-conf2) par rapport à la conformation la plus favorable. Avec cette nouvelle forme active modélisée, nous avons poursuivi l'étude. Le mécanisme d'addition 1,2 a été

écarté grâce aux observations précédentes et également avec les nouveaux paramètres montrant que la densité de charge est située au niveau du carbonyle. De plus l'encombrement stérique induit par la cétone Ph\* ne favorise pas l'addition 1,2 de l'hydrure.

L'énone **A** a été sélectionnée pour commencer avec Ir<sup>H,Na</sup>. Afin de vérifier la stéréosélectivité deux approches de l'hydrure ont été envisagées. La première est une addition 1,4 de la face *re* et l'autre de la face *si* entraînant soit la génération du produit *cis* ou *trans* (Schéma 19).

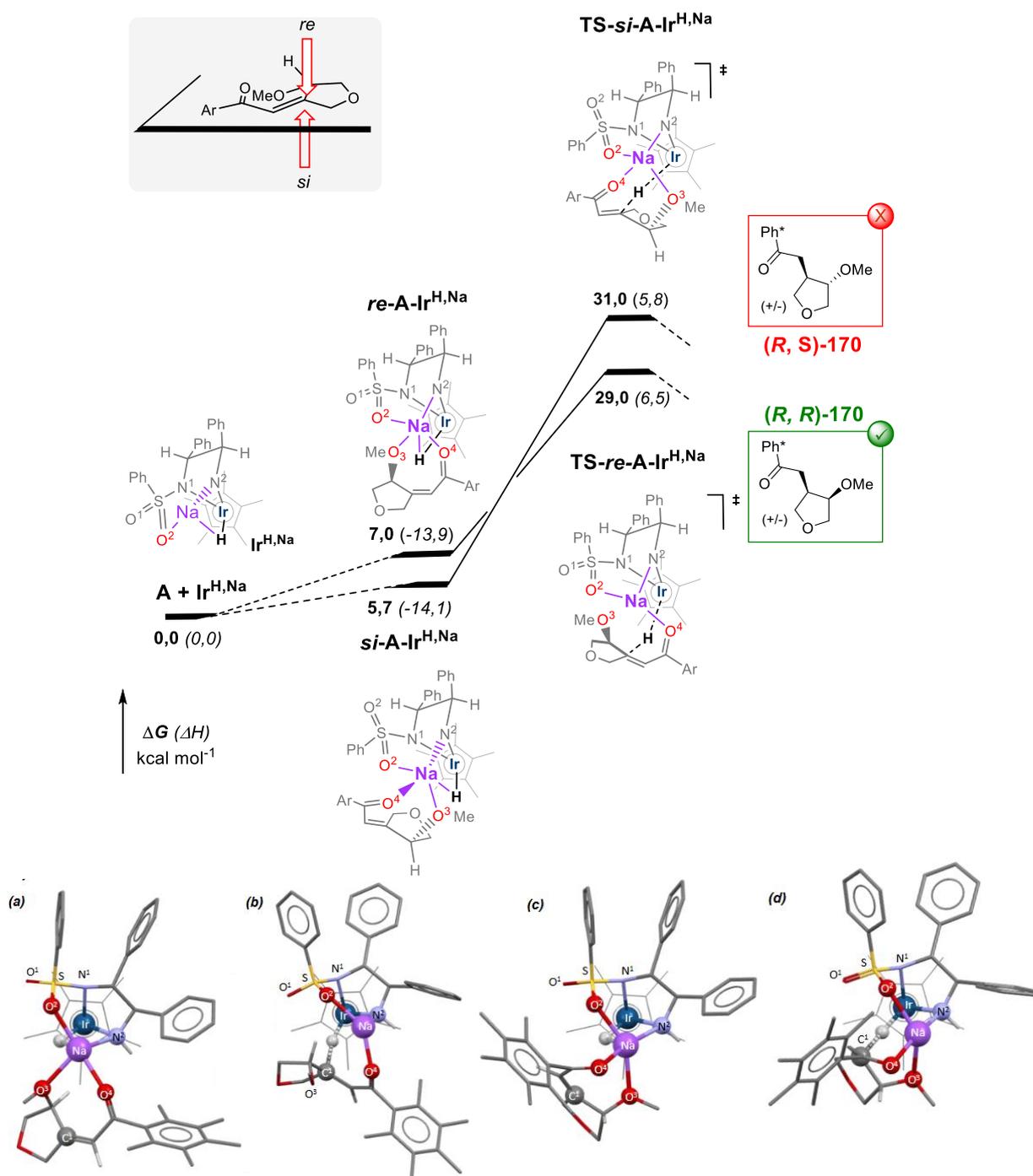


Schéma 19 : Profil d'énergie libre pour le transfert d'hydrure de Ir<sup>H,Na</sup> sur la face *re* ou *si* de **A** et structures associées des adduits (a) *si*-A-Ir<sup>H,Na</sup> (b) TS-*si*-A-Ir<sup>H,Na</sup> (c) *re*-A-Ir<sup>H,Na</sup> (d) TS-*re*-A-Ir<sup>H,Na</sup>

L'attaque de l'hydrure sur la face *re* a prouvé être la moins demandeuse en énergie avec un état de transition calculé à 29,0 kcal.mol<sup>-1</sup>. En effet, la différence d'énergie libre entre la formation de l'adduit *re*-A-Ir<sup>H,Na</sup> et de son état de transition (TS-*re*-A-Ir<sup>H,Na</sup>) a été calculé à 22,0 kcal.mol<sup>-1</sup> (contre 25,3 kcal.mol<sup>-1</sup>). Alors que l'attaque de la face *si* a été 2,0 kcal.mol<sup>-1</sup> plus importante. Cette tendance a été en totale adéquation avec les observations expérimentales concernant le ratio diastéréoisomérique de 99:1, puisqu'un  $\Delta\Delta G^\ddagger$  de 2,0 kcal.mol<sup>-1</sup>, correspond à un ratio théorique diastéréoisomérique de 92:8.

La formation de la cétone **170** *cis* a également été observée comme étant plus favorable énergétiquement par rapport au produit *trans* (attaque de la face *si*) avec les produits d'aldolisation **B** et **C**. Ces résultats ont été ajoutés à la partie expérimentale (cf. chap 5).

## IV. Etude expérimentale de l'étape de réduction

Afin d'aller plus loin dans la compréhension de la diastéréosélectivité, des énones homologues aux intermédiaires de la réaction d'ATH ont été synthétisées et envoyées individuellement dans l'étape de réduction en présence d'hydrures métalliques (après activation des complexes d'iridium). Lors de cette étude, plusieurs questions se sont posées quant aux rôles possibles des métaux et ligands utilisés, lorsque les énones sont injectées de manière analogue à la dernière étape de réduction du cycle catalytique. En effet, la principale question a été de déterminer si les énones synthétisées peuvent être réduites de la même manière que les intermédiaires en ATH et donc observer l'influence sur la stéréosélectivité et la possibilité de l'influence sur l'une des deux voies de réductions (1,2 et 1,4).

### IV.1. Réduction par des complexes d'iridium activés

#### IV.1.1. Synthèse des intermédiaires $\alpha,\beta$ -insaturés et des catalyseurs

La synthèse des intermédiaires par voie classique, a été initiée avec une réaction d'aldolisation. Pour commencer, le 3-hydroxyTHF et **142** ont été oxydés par réaction de Swern permettant d'obtenir les cétones **178** et **179** à 99 et 77% respectivement, puis entraînées en réaction de condensation aldolique avec la cétone Ph\* en présence de KO<sup>t</sup>Bu (Schéma 20).

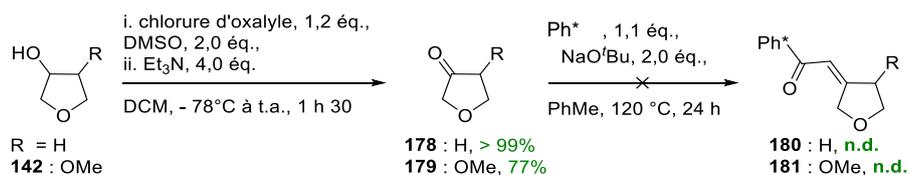
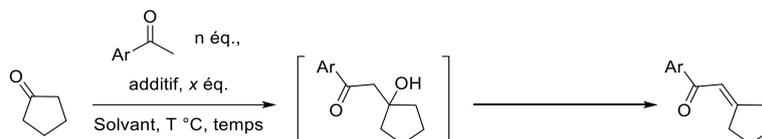


Schéma 20 : Réaction d'aldolisation pour l'accès à des énones fonctionnalisées

Après 24 h de réaction, aucune trace du produit attendu n'a été observée et les cétones de départ ont été complètement dégradées.

Face à ces résultats, le substrat modèle a été simplifié par une cétone commercialement disponible, la cyclopentanone. Différentes conditions de condensation aldolique ont alors été testées et ont été reportées dans le tableau 4.



Entrée	Cétone (éq.)	Additifs (éq.)	Solvant	Température, temps	Observations
1	Ph* (1,1)	NaH (1,1)	THF	0 à 70 °C, 5 h	Aucune conversion
2	Ph* (1,0)	KOH (1)	MeOH	60 °C, 6 h	Dégradation complète
3	Ph* (1,1)	Pyrrolidine (0,3)	Toluène	t.a. à reflux, 18 h	Dégradation complète
4	Ph* (1,0)	TiCl <sub>4</sub> (1,1) Bu <sub>3</sub> N (1,1) Pyridine (5)	DCM	- 78 °C, 8 h	Traces de réduction de la cyclopentanone
5	Acétophénone (1,1)	Pyrrolidine (0,3)	Toluène	t.a. à reflux, 18 h	Dégradation complète

Tableau 4 : Différentes conditions de condensation aldolique à partir de la cyclopentanone

Plusieurs conditions classiques d'aldolisation-crotonisation ont donc été testées avec la cétone Ph\* comme nucléophile. Etant donné la dégradation complète des cétones engagées précédemment, 1,1 éq. de NaH et une température de réaction moins importante de 70 °C ont été introduits (Tableau 4, entrée 1). Après avoir généré l'énol Ph\* correspondant, la cyclopentanone a été ajoutée au goutte à goutte mais après 5 h de réaction aucune trace de conversion n'a été observée.

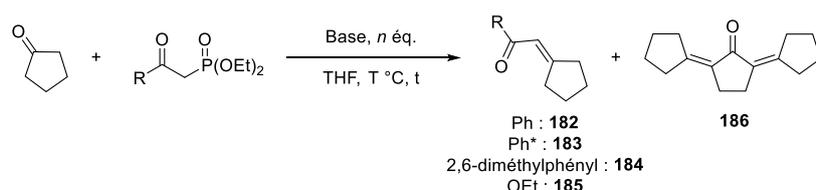
Des conditions plus douces ont alors été envisagées avec de la potasse comme base dans du méthanol à 60 °C (Tableau 4, entrée 2). Malgré cela, la cyclopentanone a été dégradée après seulement 6 h de réaction.

Ensuite, la condensation aldolique a été essayée en utilisant une quantité catalytique de pyrrolidine en montage de Dean-Stark à reflux (Tableau 4, entrée 3). Après 18 h de réaction la cyclopentanone a été complètement dégradée et aucune trace de produit n'a été observée.

Ensuite, des conditions d'aldolisation directes avec un système  $\text{TiCl}_4/\text{Bu}_3\text{N}$  ont été testées afin d'accéder à l'aldol intermédiaire (Tableau 4, entrée 4).<sup>[50]</sup> La réaction à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  dans le DCM a conduit à une dégradation complète avec des traces de réduction de la cyclopentanone.

Pour finir, l'acétophénone qui est moins encombrée que la cétone  $\text{Ph}^*$ , a été testée pour permettre la réaction de condensation aldolique assistée par de la pyrrolidine dans les mêmes conditions que l'entrée 2 (Tableau 4, entrée 5). Après 18 h de réaction, il s'est avéré que le résultat a été identique à l'entrée 3, c'est-à-dire une dégradation complète de la cyclopentanone. Cela a donc mis en évidence que cet intermédiaire de « transition » en ATH est très vite formé puis réduit et que cette instabilité est alors atténuée.

Etant donné que ces méthodes de synthèse n'ont pas été fructueuses, une autre piste a été envisagée. Dans la littérature il a été effectuée une réaction HWE à partir de cyclopentanone et de diéthyl (2-argio-2-oxoéthyl)phosphonate afin d'obtenir l'énone phényle **182** en présence de NaH dans le THF avec un rendement de 51%.<sup>[51]</sup> Cette réaction a donc été répétée au laboratoire (Tableau 5).



Entrée	Phosphonate, R (éq.)	Base (éq.)	Température, temps	Observations
1	Ph (1,1)	NaH (1,1)	t.a. à reflux, 18 h	Traces d'énone Conversion complète de cyclopentanone
2 <sup>a</sup>	Ph (1,2)	DBU (1,0) / LiCl (1,2)	t.a., 3 j.	Dégradation complète de cyclopentanone
3	Ph* (1,1)	NaH (2,0)	t.a. à reflux, 18 h	Aucune conversion
4	Ph* (1,5)	KO <sup>t</sup> Bu (1,5)	t.a. à reflux, 18 h	Aucune conversion
5	2,6-méthylphényle (1,1)	NaH (2,0)	t.a. à reflux, 18 h	Traces d'autocondensation ( <b>186</b> )
6	OEt (1,2)	NaH (1,1)	0 °C à t.a., 6 h	Enone ester <b>185</b> , 70%
7 <sup>b</sup>	OEt (1,2)	NaH (1,1)	0 °C à t.a., 6 h	Enone ester <b>187</b> , 57%, r.d. 55:45

Tableau 5 : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec différents phosphonate pour l'accès à des énonnes fonctionnalisées. <sup>a</sup>acétonitrile, <sup>b</sup>dihydrofuran-3(2H)-one (**178**), 1 éq.

[50] Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Sumihara, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8727-8730.

[51] A. G. Amador, E. M. Sherbrook, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4722-4725.

La réaction décrite par Yoon et collab. a donc été reproduite avec 1,1 équivalents de diéthyl (2-argio-2-oxoéthyl)phosphonate et 1,1 équivalents de NaH, à reflux pendant 18 h (Tableau 5, entrée 1). Après activation par déprotonation du phosphonate, la cyclopentanone a été ajoutée. En revanche, au bout de 18 h de réaction, il n'a été obtenu que des traces du produit énone **182** malgré une conversion complète de la cyclopentanone. De ce fait, d'autres conditions réactionnelles ont été explorées.

L'utilisation d'une base organique (DBU) en coopération avec du chlorure de lithium dans l'acétonitrile à t.a. a également conduit à la dégradation de la cyclopentanone malgré des conditions plus douces qu'avec NaH (Tableau 5, entrée 2),<sup>[52]</sup> sans succès puisque la cétone a été totalement dégradée au cours de la réaction.

Les conditions de l'entrée 1 ont été adaptées cette fois-ci au phosphonate portant le motif Ph\* afin d'obtenir une énone étant la plus fidèle à l'intermédiaire d'ATH (Tableau 5, entrée 3). Malgré une quantité plus élevée en hydrure de sodium (2 éq.), aucune conversion de la cétone n'a été détectée par RMN. Un autre système basique avec du *tert*-butylate de potassium a été testé (Tableau 5, entrée 4). Comme pour NaH, aucune conversion de la cétone n'a été observée. Ces résultats ont donc permis d'amener à la réflexion que la cétone encombrée pouvait poser problème.

Cette théorie a été vérifiée en utilisant l'analogue phosphonate di-*ortho* méthylé (Tableau 5, entrée 5). Effectivement, une conversion de la cétone a eu lieu mais le produit obtenu (sous forme de trace) a été détecté en spectrométrie de masse (ESI) comme étant un produit d'autocondensation bifonctionnalisé (**186**). Il a donc été surprenant de ne pas avoir observé un produit d'autocondensation analogue lors de l'entrée 1.

Une autre stratégie a été testée à partir d'une réaction de HWE en présence de phosphonoacétate d'éthyle et d'hydrure de sodium (Tableau 5, entrée 6). La conversion complète de la cyclopentanone a mené à l'énone ester **185** avec un rendement de 70%. Malgré cet excellent résultat, une nouvelle séquence réactionnelle se devait d'être recherchée afin d'accéder à l'énone arylée et d'appliquer cette séquence aux cétones O-hétérocycliques.

Dans cette optique, la cétone THF **178** a été engagée en réaction avec les paramètres de l'entrée 6 (Tableau 5, entrée 7). A l'issue, l'énone ester **187** a été isolée avec 57% de rendement et un r.d. de 55:45 démontrant ainsi la possibilité d'effectuer une nouvelle séquence à partir des cétones hétérocycliques. Etant donné que les verrous liés à la formation d'une énone ont été levés, cette même cétone THF a donc été reprise dans une séquence réactionnelle de 4

---

[52] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

étapes afin d'accéder à l'énone aryle visée. Afin de simplifier la synthèse et pour ne pas se heurter aux difficultés liées aux groupements phényles *ortho*-méthylés, il a été choisi d'obtenir une énone phényle non fonctionnalisée (Schéma 21).

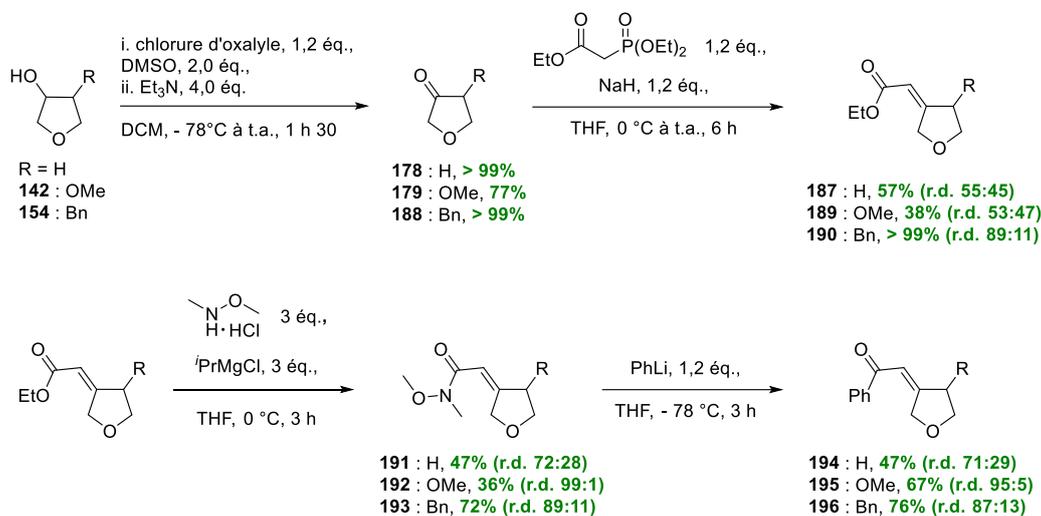


Schéma 21 : Synthèse d'énones à partir de cétones cycliques

Le 3-hydroxytétrahydrofurane est donc oxydé dans les conditions de Swern ((COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N) de manière quantitative. La cétone **178** est ensuite envoyée dans la réaction de HWE en présence de phosphonoacétate d'éthyle (1,2 éq.) et de NaH (1,2 éq.) dans le THF pour conduire à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **187** avec un rendement de 57%. Malheureusement, l'introduction directe de la fonction phényle à partir d'organolithien ou organomagnésien n'a pas conduit à l'énone attendue et pouvait également mener à une sur-fonctionnalisation du carbonyle. De ce fait, l'énone **187** a été convertie en amide de Weinreb en présence d'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (3 éq.) et de chlorure d'isopropylmagnésium (3 éq.) à 0 °C dans le THF. Au bout de 3 h de réaction, l'énone amide **191** a été isolée avec 47% de rendement et un r.d. de 72:28. Pour finir, l'énone aryle visée **194** a été synthétisée à partir de phényllithium (1,2 éq.) à - 78 °C dans le THF et isolée avec 47% de rendement et un r.d. de 71:29 avec un rendement global en 4 étapes de 12%. La stéréosélectivité obtenue n'a pas été précisément élucidée mais provenait de l'isomérisation de l'insaturation (*Z/E*) et a été conservée entre l'amide **191** et l'énone **194**.

Grâce à une séquence réactionnelle robuste à partir de la cétone THF **178**, cette même stratégie a été suivie à partir de la cétone **179**. L'énone **195** a été obtenue en 4 étapes avec un rendement global de 7%. Il convient de noter qu'une excellente stéréochimie a été observée pour l'énone méthoxy **195** avec un r.d. de 95:5.

Pour finir, et dans un souci de comparaison de la réactivité/diastéréosélectivité, l'énone **196** portant la fonction benzyle en C<sub>4</sub> a été synthétisée. L'énone **196** a alors été obtenue avec un

rendement global de 54% en 4 étapes et avec un r.d. de 87:13. La stéréochimie observée a été conservée durant toute la séquence réactionnelle. Il a également semblé que l'ajout d'un groupement aliphatique sur le cycle tétrahydrofurane a permis d'augmenter la stabilité des substrats de cette séquence et donc de conserver de bons rendements. Cette observation a pu appuyer les hypothèses liées à la meilleure réactivité obtenue lors de l'alkylation par auto-transfert d'hydrogène à partir de ces motifs THF C<sub>4</sub> fonctionnalisés (avec moins de phénomènes de dégradation).

Le rendement global de formation des énones varie entre 7 et 54% avec un rendement plus important pour l'énone **196** possédant un benzyle en C<sub>4</sub> (Schéma 22). Ce même schéma a été repris après réduction de ces énones afin d'obtenir une vision globale et pouvoir comparer ces résultats à la séquence d'ATH (1 étape).

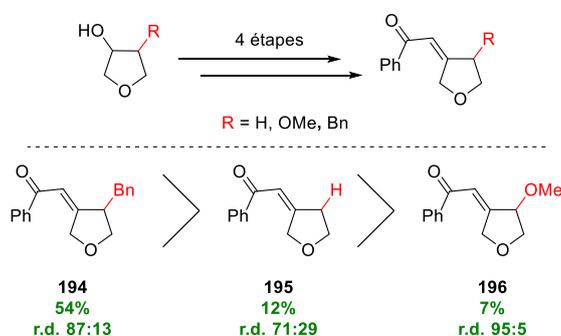


Schéma 22 : Rendements globaux des énones obtenus à partir d'hydroxytétrahydrofuranes

#### IV.1.2. Réduction de cétones $\alpha,\beta$ -insaturés par des hydrures d'iridium

Les trois énones portant des cycles tétrahydrofuranes ont pu être engagés dans l'étape de réduction.

Pour commencer, le catalyseur de Noyori **Ir-2** a été activé dans l'isopropanol à t.a. pendant 18 h, afin d'obtenir le complexe hydruire **Ir-2<sup>H,H</sup>** correspondant ainsi que de l'acétone (Schéma 23).<sup>[53]</sup> Après évaporation du milieu, une RMN dans le dichlorométhane a prouvé que l'iridium portait bien un hydruire sous forme de deux diastéréoisomères (– 10,19 et – 10,60 ppm).<sup>[48]</sup>

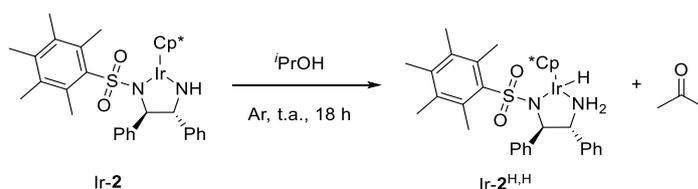


Schéma 23 : Hydrogénation de **Ir-2** par oxydation d'isopropanol

[53] S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2008**, 27, 2795-2802.

Pour vérifier l'efficacité du complexe nouvellement formé, une réduction sur un substrat modèle (benzalacétone) a été réalisée, en présence d'un équivalent de Ir-2<sup>H,H</sup> et d'un équivalent de benzalacétone, dans le toluène à température ambiante (Schéma 24). Après 18 h, moins de 10% de cétone saturée **197** a été détectée par RMN. Puisque ce complexe n'a pas été aussi efficace qu'en réaction d'ATH sur ce modèle pour sa réduction, nous nous sommes tournés vers un autre complexe d'iridium, l'iridacycle (Ir-3).

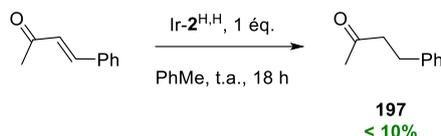


Schéma 24 : Réduction de la benzalacétone par Ir-2<sup>H,H</sup>

Au cours des travaux précédents, nous avons montré que l'iridacycle Ir-3 était également efficace en réaction d'ATH, donnant des résultats proches de ceux obtenus avec Ir-2, aussi bien en termes de réactivité que de sélectivité.

L'activation du complexe Ir-3 a été effectuée en 2 étapes (Schéma 25). Celui-ci a été déshydrochloré (Ir-3-HCl) en présence de 1,5 éq. de KO<sup>t</sup>Bu dans le DCM à t.a., puis Ir-3<sup>H,H</sup> a été isolé comme avec Ir-2 après l'ajout d'isopropanol. Le complexe d'iridium Ir-3<sup>H,H</sup> a été analysé par RMN dans le dichlorométhane deutéré et l'hydrure se situait bien à - 12,91 ppm,<sup>[53]</sup> puis sa réactivité a été testée avec le substrat modèle benzalacétone.

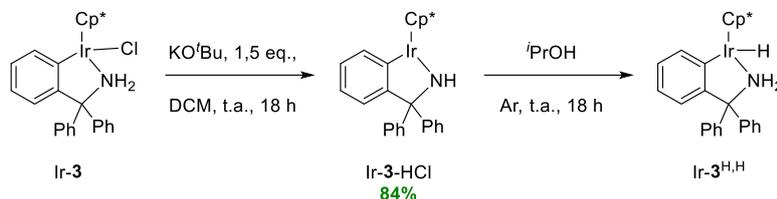
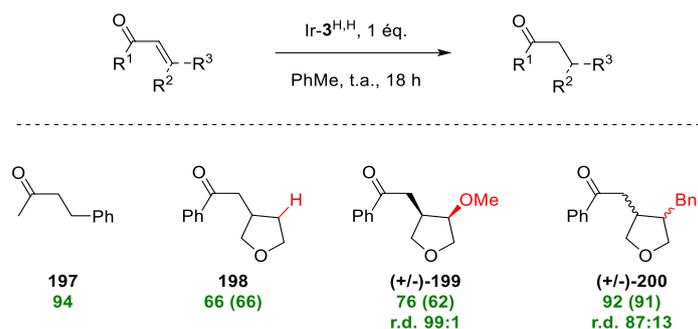


Schéma 25 : Formation du complexe Ir-3<sup>H,H</sup> par oxydation d'isopropanol

La réduction a été effectuée en présence de 1 éq. de Ir-3<sup>H,H</sup> et de benzalacétone dans le toluène à t.a. et après 18 h de réaction (Schéma 26), la cétone saturée **197** correspondante a été détectée à 94% par RMN donnant donc le feu vert pour la réduction des énones plus complexes (**194-196**). De plus, seul le produit d'addition 1,4 a été observé ce qui faisait de Ir-3<sup>H,H</sup> un excellent candidat.


 Schéma 26 : Réduction d'étones par Ir-3<sup>H,H</sup>

Rendements et ratios diastéréoisomériques évalués grâce à 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Par la suite, l'énone **194** a été introduite dans les mêmes conditions et la cétone saturée **198** a été isolée avec 66% de rendement. Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées C<sub>4</sub> fonctionnalisées ont ensuite été engagées. Au bout de 18 h de réaction, la cétone **199** a été isolée avec 62% de rendement et avec une excellente diastéréosélectivité de 99:1. C'est donc une sélectivité identique à celle observée en ATH qui a été obtenue. Pour finir, l'énone C<sub>4</sub> benzyle **196** a été réduite par le complexe d'iridium donnant lieu à l'isolation de la cétone **200** avec un excellent rendement de 91% et un ratio diastéréoisomérique de 87:13. Par conséquent Ir-2 et Ir-3 sont deux complexes d'iridium ayant prouvé de bonnes activités pour la réaction d'ATH. En revanche, pour la dernière étape de réduction, Ir-3<sup>H,H</sup> a montré une meilleure efficacité par rapport à Ir-2<sup>H,H</sup>. Concernant les sélectivités observées lors de cette étape de réduction, les cétones ont été obtenues avec des r.d. environ similaires aux cétones synthétisées par ATH. Etant donné la méthode d'activation des complexes avec de l'isopropanol, aucun atome de sodium ne s'est chélaté à ces catalyseurs. De ce fait, la réduction n'a pas été assistée par le sodium dans ce cas.

Comme mentionné plus tôt, la réaction d'ATH est donc une méthode relativement puissante puisqu'il est possible d'obtenir en seulement une étape des produits d'alkylation hautement fonctionnalisés. Ces résultats ont été comparés avec la réaction multi-étape développée comprenant l'étape de réduction (Schéma 27).

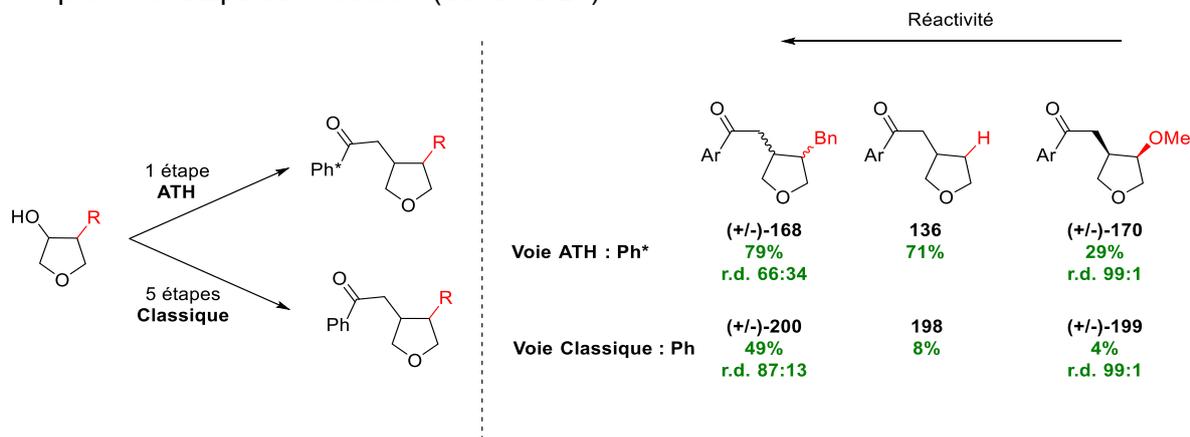


Schéma 27 : Comparaison des résultats liés à la fonctionnalisation d'hydroxytétrahydrofuranes en 1 étape par ATH ou en plusieurs étapes

De plus, il ne faut pas omettre que l'ajout du motif Ph\* n'a été possible qu'avec la réaction d'ATH ce qui a prouvé de nouveau la robustesse de cette réaction.

La comparaison des résultats a montré que tous les rendements obtenus lors de l'ATH ont été supérieurs à ceux en multi-étape y compris pour **200** où la séquence en 5 étapes a tout de même donné un rendement global de 49%. Concernant la sélectivité, l'effet de l'hétéroatome sur l'excellent r.d. a été de nouveau observé mais pour les cétones **168** et **200** les sélectivités ont été différentes avec un r.d. de 66:34 contre 87:13, respectivement. Lors de la synthèse de l'intermédiaire énone, celui-ci a pu avoir une conformation différente que celle générée en ATH, ce qui expliquerait cette différence de ratios.

## IV.2. Réduction par un catalyseur de cuivre : Cas du Stryker

Durant l'étude bibliographique concernant la réduction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, nous avons porté notre attention sur le catalyseur de Stryker,<sup>[38,54,55]</sup> capable d'induire chimiosélectivement une réduction 1,2, 1,4 ou totale (alcool saturé), selon les conditions réactionnelles.<sup>[56]</sup> La rationalisation de cette chimiosélectivité n'est pas évidente puisqu'elle dépend du type de complexe (charge et type de ligand), de la nature du donneur d'hydrogène et du type de substrat en lui-même. Nous avons donc décidé d'engager les énones cycliques préparées au laboratoire en réaction d'hydrogénation en présence du catalyseur de Stryker.

Ayant rencontré des difficultés dans la synthèse et l'isolation du réactif de Stryker, sa formation *in situ* à partir d'acétate de cuivre et de diphénylsilane a été envisagée.<sup>[57,58,59]</sup> De plus cette préparation *in situ* permet également de remplacer facilement le ligand. La réaction a été faite au préalable sur un substrat modèle (benzalacétone) pour lequel la réduction a été décrite, afin de valider la synthèse du complexe organométallique.

L'étude de réduction a donc été réalisée avec la benzalacétone comme cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée modèle en présence d'acétate de cuivre à 5 mol%, de triphénylphosphine comme ligand à 10 mol% et de diphénylsilane à 1 éq. (Tableau 6, entrée 1). Une conversion complète de l'énone a été observée après 18 h avec une réduction en cétone **197** de 91% de rendement RMN. Seule la réduction 1,4 a été observée par RMN <sup>1</sup>H ce qui est, dans la littérature, un résultat attendu et relatif au ligand utilisé.<sup>[58]</sup>

[54] W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.

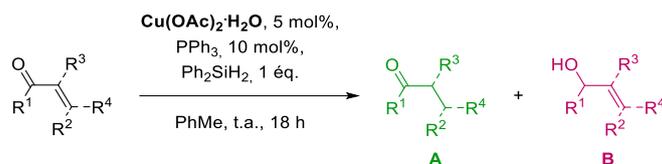
[55] J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166.

[56] A. V. Malkov, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9814-9815.

[57] C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.

[58] A. Pelšs, E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 7598-7601.

[59] K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, M. Beller, *Chemistry* **2010**, *16*, 68-73.



Entrée	Enone (1 éq.)	Conv. (%)	Rendements RMN <sup>a</sup>	Rendements RMN <sup>a</sup> A:B
1	Benzalacétone	100	91	91:0
2	<b>196</b>	91	51	51:0
3	<b>197</b>	100	67, r.d. 99:1	67:0
4	<b>198</b>	87	66, r.d. 68:32	66:0
5	<b>201</b>	100	70	42:28

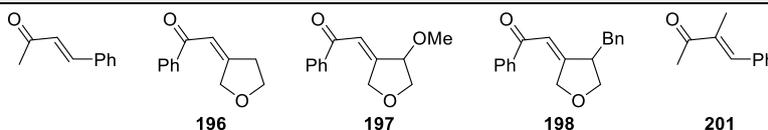


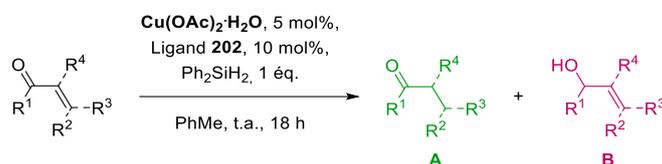
Tableau 6 : Réduction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées par un complexe de cuivre et  $PPh_3$

Après 18 h de réaction un mélange de AcOH (5 éq.)/TBAF (1,5 éq.) est ajouté afin de générer la cétone ou l'énol correspondant. <sup>a</sup>Rendements et r.d. déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

Ensuite, puisque cette réduction a correctement fonctionné sur l'énone « simple », la même méthodologie a été appliquée aux énones cycliques synthétisées afin de comparer la réactivité/diastéréosélectivité après réduction (Tableau 6, entrées 2-4). L'énone **196** a été réduite à l'aide des paramètres utilisés précédemment et la cétone **198** a été obtenue avec 51% de rendement. La réduction a été dirigée en 1,4 et ce résultat a été comparable à celui obtenu par réduction avec Ir-3<sup>H,H</sup> (66%). Puis l'étude a été réalisée sur les énones C<sup>4</sup> fonctionnalisées **197** et **198** (méthoxy, benzyle) où la réduction a été effectuée avec 67% de rendement RMN en cétone **199** et 66% en cétone **200**. L'excellente stéréosélectivité de la cétone **199** (r.d. 99:1) a été obtenue avec ce complexe de cuivre, assurant à nouveau que la diastéréosélectivité est dirigée par les fonctions présentes sur les cycles THF. Pour la cétone fonctionnalisée en C<sub>4</sub> par un groupe aliphatique, un ratio diastéromérique de 68:32 a été relevé, constituant un r.d. identique à celui avec Ir-2 en réaction d'ATH (79%, r.d. 66:34).

Afin de confirmer les résultats de la littérature concernant l'influence de la réduction chimiosélective (1,2 ou 1,4),<sup>[56]</sup> le 3-méthyl-4-phénylbut-3-èn-2-one **201** a été engagé dans les paramètres utilisés (Tableau 6, entrée 5). En effet, l'ajout d'un méthyle en C<sub>3</sub> a empêché la réduction totale de la double liaison, se tournant donc vers une réduction partielle (1,2) de la cétone (42:28), ce qui a été en accord avec les données de la littérature.

Par la suite, les mêmes énonés ont été entraînées cette fois avec un ligand phosphine tridentate (**202**) ayant tendance à diriger la réduction de type 1,2.<sup>[58]</sup> La benzalacétone a été testée avec ces nouveaux paramètres (Tableau 7, entrée 1), mais le ligand tridentate a montré la même efficacité que le ligand simple (addition 1,4 exclusivement) avec un rendement RMN de 87% en cétone **197**.



Entrée	Enone (1 éq.)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rendements RMN (%) <sup>a</sup>	Rendements RMN <sup>a</sup> A:B
1	Benzalacétone	100	87	87:0
2	<b>196</b>	96	39	39:0
3	<b>197</b>	100	32, r.d. 99:1	32:0
4	<b>198</b>	81	36, r.d. 72:28	36:0
5	<b>201</b>	100	75	27:48

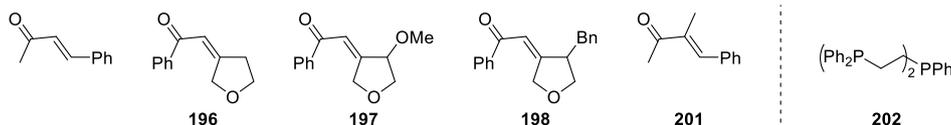


Tableau 7 : Réduction de cétones insaturées par un complexe de cuivre et **202**

Après 18 h de réaction un mélange de AcOH (5 éq.)/TBAF (1,5 éq.) est ajouté afin de générer la cétone ou l'énol correspondant. <sup>a</sup>Rendements et r.d. déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

En revanche, en présence des énonés cycliques, ce ligand a entraîné une chute drastique des rendements (Tableau 7, entrées 2-4). En effet, la réduction de l'énone cyclique « simple » **196** n'a été détectée qu'avec 39% de rendement RMN malgré une conversion complète. Aucune trace d'addition 1,2 n'a été observée. Lors de l'étude de la diastéréosélectivité, les énonés **197** et **198** ont permis d'observer des sélectivités équivalentes avec ce système catalytique, mais les rendements allant de 32 à 36% ont été aussi plus bas qu'avec le système précédent (PPh<sub>3</sub>).

Pour finir cette étude, le 3-méthyl-4-phénylbut-3-èn-2-one **201** a été engagé avec le ligand tridentate **202** et il a été observé une addition moins chimiosélective et en faveur de l'addition 1,2 (Tableau 7, entrée 5). En effet, après 18 h de réaction, une hydrogénation complète avec un rendement global de 75% a été obtenu par RMN. Un ratio de 27:48 en faveur de l'alcool allylique a été alors obtenu. Tout de même, la sélectivité 1,2 qui était attendue avec ce système n'a pas été très élevée en comparaison avec les résultats de la littérature.

Pour conclure, ces résultats ont été pour la plupart assez proches de ceux de la littérature et également de la réduction proposée à partir du catalyseur Ir-**3**<sup>H,H</sup>.

Tout de même, l'utilisation du catalyseur de Stryker a permis d'étendre la collaboration basée sur les calculs, et notamment avec Quentin Pessemesse, doctorant dans le groupe ITEM, qui a débuté un nouveau projet basé sur cet hydrure métallique. En effet, une meilleure compréhension du mécanisme de formation du complexe actif de Stryker pourrait permettre d'élaborer des catalyseurs chimio- et stéréo-sélectifs pour la réduction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et peut-être même de développer un nouveau type de complexe de cuivre adaptable en réaction d'auto-transfert d'hydrogène.

## V. Conclusions

Plusieurs alcools hétérocycliques ont été engagés en réaction d'alkylation par ATH avec la cétone encombrée Ph\*. Après une étude préliminaire, un jeu de trois catalyseurs a été trouvé comme étant adapté à cette alkylation avec le 3-hydroxytétrahydrofurane comme alcool modèle. Parmi ces catalyseurs, le complexe de type Noyori Ir-2 a été particulièrement intéressant. En effet, la méthodologie a été étendue avec celui-ci afin de répondre aux observations liées à la réactivité et à la diastéréosélectivité examinées à partir de la fonctionnalisation de l'isosorbide (cf. Chapitre II). Lors de cette étude basée sur la reconstruction/déconvolution du motif isosorbide, il a été démontré que l'insertion d'un méthyle en position C<sub>5</sub> avait pour effet d'augmenter la réactivité à défaut d'une diastéréosélectivité aux alentours de 70:30. A l'inverse lorsqu'un groupement méthoxy a été introduit en position C<sub>4</sub>, la réactivité a été réduite avec une diastéréosélectivité excellente de 99:1 (Schéma 28).

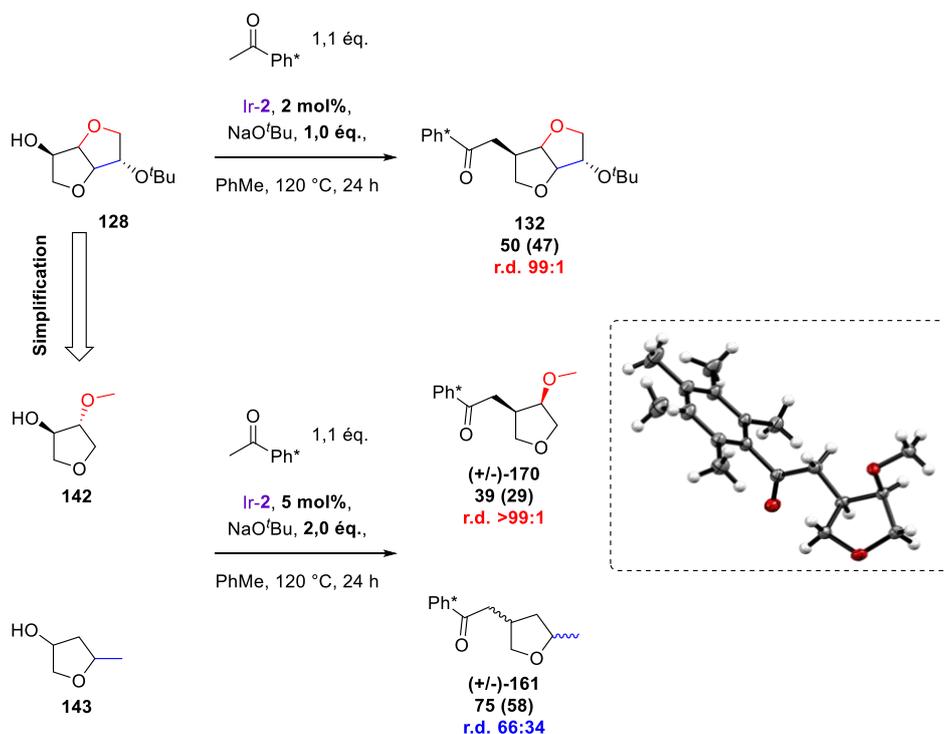


Schéma 28 : Etude de la réactivité/diastéréosélectivité par simplification du motif isosorbide

La chélation de l'oxygène du groupe méthoxy au système catalytique a été l'une des premières hypothèses proposées afin de trouver l'origine de cette excellente sélectivité *cis*. Par la suite, l'étude a été étendue à plusieurs motifs THF fonctionnalisés en C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> à partir de groupements aliphatiques et chélatants en présence de complexes d'iridium (dimère d'iridium et Ir-2) ainsi qu'un complexe de ruthénium PNP (Ru-MACHO). Les observations liées à leur utilisation ont été particulièrement différentes que cela soit en termes de réactivité mais également de diastéréosélectivité. En effet, le dimère d'iridium a permis d'obtenir des produits d'alkylation avec une réactivité modérée mais dans des ratios diastéréoisomériquement inverses à ceux observés avec Ir-2 ou le Ru-MACHO®. Le catalyseur de Ru-MACHO a quant à lui montré une réactivité modérée mais une sélectivité étonnante pour les cycles portant des groupes aliphatiques. Effectivement, lorsque le motif THF est fonctionnalisé en C<sub>4</sub> par des groupements aliphatiques les r.d. ont été mesurés allant de 89:11 à 99:1. Il semblerait par conséquent qu'un groupement chélatant ne soit pas nécessaire avec ce complexe et que les mécanismes de transfert d'hydrogène de l'iridium et du ruthénium soient différents avec une sélectivité en *cis* (C<sub>3</sub>/C<sub>4</sub>) des cétones saturés. Ces systèmes catalytiques ont permis l'accès à 13 nouvelles molécules carbonylées à partir d'alcools hétérocycliques saturés (Schéma 29).

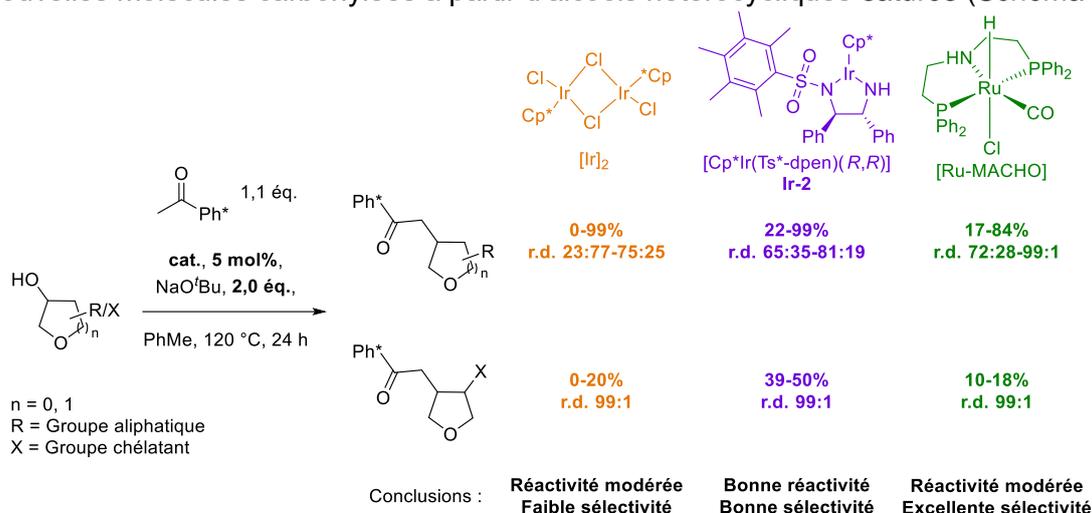


Schéma 29 : Résumé des réactivités et sélectivités observées à partir d'alcools secondaires O-hétérocycliques en fonction des complexes utilisés

Ensuite, afin d'obtenir une preuve théorique de cette sélectivité entraînée par la chélation du groupement méthoxy, des calculs DFT ont été entrepris. Après des études préliminaires sur les intermédiaires énonés (isomères) possibles en solution, le choix s'est porté vers une énone possédant une conformation en « pince », formée par le carbonyle et le groupe méthoxy en C<sub>4</sub>. Cette « pince » a permis de former un cycle à 6 centres pour la réduction de type 1,4 de l'énone. En plus de cela, il a été également introduit dans les calculs, le sodium provenant du NaO'Bu. En effet, les calculs ont révélé que la chélation de l'énone a été facilitée et que les énergies relatives associées ont été plus raisonnables. Grâce à la collaboration avec le groupe

ITEMM, un mécanisme réactionnel a pu être déterminé. L'attaque sur la face *re* de l'hydrure métallique a été calculée comme étant moins demandeuse en énergie par rapport à l'attaque *si* et a représenté une différence d'énergie de  $\Delta\Delta G^\ddagger = 2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Cette différence a déterminé un ratio théorique diastéréoisomérique de 92:8 environ similaire aux observations expérimentales pour l'accès à une configuration *cis* (Schéma 30).

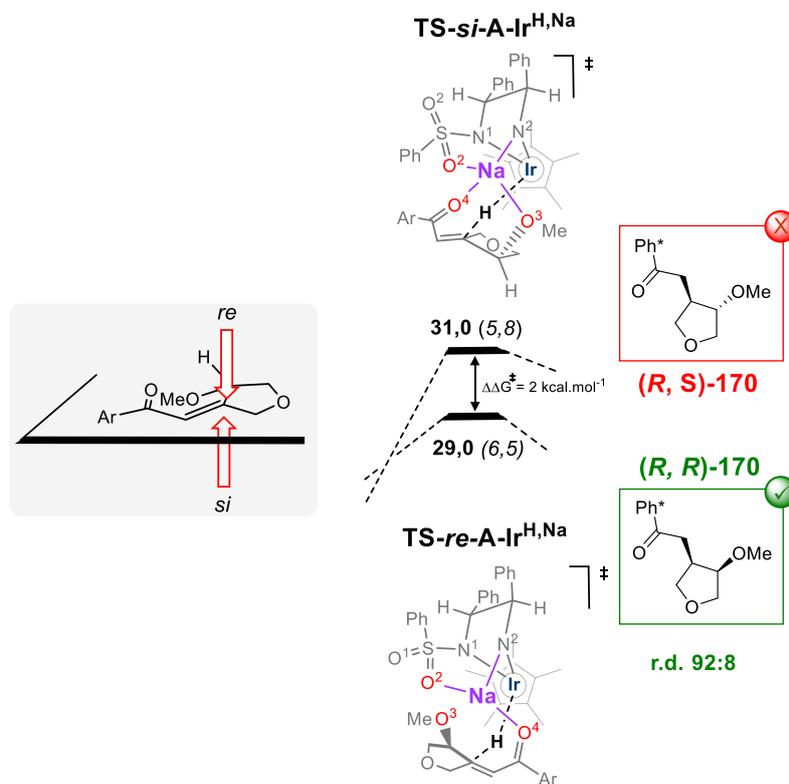


Schéma 30 : Accès aux états de transitions  $TS-A-Ir^{H,Na}$  à partir d'addition de l'hydrure sur la face *si* et *re*  $\Delta G (\Delta H)$  en  $\text{kcal.mol}^{-1}$

Pour finir, en parallèle de ces calculs, certains intermédiaires énonés ont été synthétisés afin de vérifier la bonne sélectivité observée mais également pour étayer la robustesse de la méthodologie mono-étape de l'alkylation par ATH. Les énonés ont été préparés suivant une séquence de 4 étapes *via* une réaction d'oxydation, HWE, amide de Weinreb et pour finir ajout d'un organolithien. Ensuite la réduction de ces énonés a été assistée par des hydrures métalliques préparés en amont. Le catalyseur achiral  $Ir-3^{H,H}$  a été le meilleur candidat afin d'effectuer cette réduction. Les sélectivités n'ont pas été modifiées par rapport à la réaction d'ATH. La réduction a aussi été conduite à partir d'un complexe de type Stryker synthétisé *in situ*. D'autres résultats seront à venir notamment concernant une meilleure compréhension de ce mécanisme de réduction.

Une partie des résultats de cette étude a été publiée dans le journal Organic Chemistry Frontiers.<sup>[60]</sup>

[60] J. François, J. Rio, E. Jeanneau, M.-È. L. Perrin, M. Jacolot, P.-A. Payard, F. Popowycz, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10.1039/D1033QO00700F.

## VI. Références

- [1] R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.
- [2] R. B. Teponno, S. Kusari, M. Spiteller, *Natural Product Reports* **2016**, *33*, 1044-1092.
- [3] D. A. Kevin li, D. A. Meujo, M. T. Hamann, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2009**, *4*, 109-146.
- [4] V. Ji Ram, A. Sethi, M. Nath, R. Pratap, in *The Chemistry of Heterocycles*, Elsevier, **2019**, pp. 149-478.
- [5] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756.
- [6] P. González-Andrés, L. Fernández-Peña, C. Díez-Poza, A. Barbero, *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 642.
- [7] H. R. Lawrence, K. Mahajan, Y. Luo, D. Zhang, N. Tindall, M. Huseyin, H. Gevariya, S. Kazi, S. Ozcan, N. P. Mahajan, N. J. Lawrence, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2746-2763.
- [8] E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348-4378.
- [9] A. Lorente, J. Lamariano-Merketegi, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567-4610.
- [10] V. K. Bajpai, S. Shukla, W. K. Paek, J. Lim, P. Kumar, P. Kumar, M. Na, *Frontiers in Microbiology* **2017**, *8*, 804.
- [11] N. M. Saarinen, A. Wärrri, R. P. M. Dings, M. Airio, A. I. Smeds, S. Mäkelä, *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 1196-1204.
- [12] G. Pruckmayr, P. Dreyfuss, M. P. Dreyfuss, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **2000**.
- [13] M. A. Bohn, B. Blank, J. Wagner, A. Kindler, B. Breitscheidel, *2016/0215119A1*, **2016**.
- [14] M. Schroeder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.
- [15] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *110*, 1968-1970.
- [16] A. Bhaumik, T. Tatsumi, *J. Catal.* **1999**, *182*, 349-356.
- [17] F. Henin, J. Muzart, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1355-1358.
- [18] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *Tetrahedron* **2021**, *86*, 132051.
- [19] J. Choi, D. Y. Wang, S. Kundu, Y. Choliy, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *Science* **2011**, *332*, 1545-1548.
- [20] J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.
- [21] R. N. Mehrotra, in *Organic Reaction Mechanisms*, 1 ed., Wiley, **2020**, pp. 93-177.
- [22] G.-M. Zhao, H.-L. Liu, D.-D. Zhang, X.-R. Huang, X. Yang, *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 2231-2240.
- [23] G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069.
- [24] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- [25] P. Chakraborty, B. Sundararaju, E. Manoury, R. Poli, *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 11906-11920.
- [26] S. Rosler, J. Obenauf, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7998-8001.
- [27] Z. Yang, Z. Zhu, R. Luo, X. Qiu, J.-t. Liu, J.-K. Yang, W. Tang, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3296-3301.
- [28] N. Luo, J. Liao, L. Ouyang, H. Wen, J. Liu, W. Tang, R. Luo, *Organometallics* **2019**, *38*, 3025-3031.
- [29] T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308.
- [30] A. Kaithal, P. Bonn, M. Hölscher, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 215-220.
- [31] D. Andrew Knight, T. L. Schull, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 827-831.
- [32] H.-X. Zheng, Z.-F. Xiao, C.-Z. Yao, Q.-Q. Li, X.-S. Ning, Y.-B. Kang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6102-6105.
- [33] M. Sai, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*.
- [34] T. T. Liu, S. Y. Tang, B. Hu, P. Liu, S. Bi, Y. Y. Jiang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12444-12455.

- [35] R. A. Farrar-Tobar, Z. Wei, H. Jiao, S. Hinze, J. G. de Vries, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 2725-2734.
- [36] B. Ding, Z. Zhang, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto, W. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3690-3693.
- [37] M. Shevlin, M. R. Friedfeld, H. Sheng, N. A. Pierson, J. M. Hoyt, L.-C. Campeau, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3562-3569.
- [38] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293.
- [39] R. Moser, Z. V. Boskovic, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852-7853.
- [40] H. Shimizu, N. Sayo, T. Saito, *Synlett* **2009**, *2009*, 1295-1298.
- [41] J. Wettergren, E. Buitrago, P. Ryberg, H. Adolfsson, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 5709-5718.
- [42] P. A. Dub, N. J. Henson, R. L. Martin, J. C. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505-3521.
- [43] J. M. Hayes, E. Deydier, G. Ujaque, A. Lledós, R. Malacea-Kabbara, E. Manoury, S. Vincendeau, R. Poli, *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 4368-4376.
- [44] A. Lator, S. Gaillard, A. Poater, J.-L. Renaud, *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 5770-5774.
- [45] P. A. Dub, J. C. Gordon, *Nature Reviews Chemistry* **2018**, *2*, 396-408.
- [46] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
- [47] A. M. R. Hall, D. B. G. Berry, J. N. Crossley, A. Codina, I. Clegg, J. P. Lowe, A. Buchard, U. Hintermair, *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 13649-13659.
- [48] C. S. Letko, Z. M. Heiden, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5558-5566.
- [49] K. J. Laidler, M. C. King, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2657-2664.
- [50] Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Sumihara, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727-8730.
- [51] A. G. Amador, E. M. Sherbrook, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4722-4725.
- [52] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [53] S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2008**, *27*, 2795-2802.
- [54] W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
- [55] J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166.
- [56] A. V. Malkov, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9814-9815.
- [57] C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.
- [58] A. Peļšs, E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 7598-7601.
- [59] K. Junge, B. Wendt, D. Addis, S. Zhou, S. Das, M. Beller, *Chemistry* **2010**, *16*, 68-73.
- [60] J. François, J. Rio, E. Jeanneau, M.-È. L. Perrin, M. Jacolot, P.-A. Payard, F. Popowycz, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10.1039/D1033QO00700F.



## Chapitre IV

# L'auto-transfert en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation obtenus

I.	Synthèse et fonctionnalisation d'aza-hétérocycles saturés.....	- 161 -
I.1.	Introduction à l'ATH intramoléculaire pour l'accès aux aza-hétérocycles saturés -	162 -
I.2.	Accès à des pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées par ATH .....	- 171 -
I.2.1.	Synthèse de pyrrolidinols et pipéridinols par ATH.....	- 173 -
I.3.	Fonctionnalisation d'alcools aza-hétérocycliques par ATH .....	- 178 -
I.3.1.	Synthèse d'amines aza-hétérocycliques (C-N / C-N).....	- 179 -
I.3.2.	Synthèse de cétones aza-hétérocycliques par ATH .....	- 181 -
II.	Valorisation des produits d'alkylation par clivage du motif Ph* .....	- 185 -
II.1.	Synthèse d'esters par post-fonctionnalisation .....	- 186 -
II.2.	Clivage de la cétone Ph* pour fonctionnalisation par amidation .....	- 190 -
II.3.	Alkylation par ATH et clivage séquentiel.....	- 194 -
III.	Conclusions .....	- 196 -
IV.	Références .....	- 198 -

## I. Synthèse et fonctionnalisation d'aza-hétérocycles saturés

Après avoir développé la réaction d'alkylation par ATH avec des hydroxy THF et THP, nous avons envisagé de transposer cette méthodologie aux hétérocycles azotés. Pour ce faire, la synthèse des précurseurs pyrrolidinols et pipéridinols a d'abord été développée à partir de triols simples et d'amines primaires (Schéma 1).

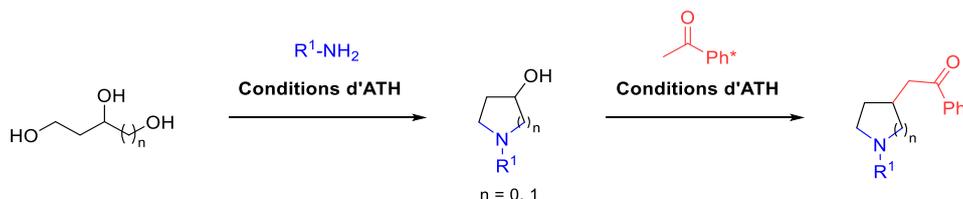


Schéma 1 : Réaction d'alkylation par ATH à partir de pyrrolidinols et pipéridinols obtenus à partir de triols et d'amines primaires

La fonctionnalisation de composés *N*-hétérocycliques est portée, comme pour les composés *O*-hétérocycliques, par un intérêt prononcé dans le domaine pharmaceutique et notamment les motifs pipéridines et pyrrolidines qui sont très représentés dans les médicaments approuvés par le FDA (1<sup>er</sup> et 5<sup>ème</sup> sur les 25 structures les plus retrouvées dans les médicaments approuvés).<sup>[1]</sup> Les hétérocycles azotés saturés sont aussi présents dans de nombreux produits naturels en particulier dans les alcaloïdes, isolés de plantes ou de micro-organismes et possédant pour la plupart des propriétés bioactives.<sup>[2,3,4]</sup>

Par conséquent, le développement de nouveaux procédés pour la synthèse d'amines est un sujet de recherche actif.<sup>[5]</sup> Certaines industries investissent dans des procédés catalytiques et tentent de mettre en œuvre la stratégie d'ATH pour la synthèse d'amines à plus haute valeur ajoutée.<sup>[6]</sup> En effet, un certain nombre de voies de synthèses des hétérocycles azotés saturés sont connues mais la version ATH présente plusieurs avantages déjà rencontrés lors des projets d'alkylation à partir d'alcools et de nucléophiles activés.

Le premier objectif de ce projet a donc été d'effectuer la synthèse de pyrrolidinols et de pipéridinols *via* la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène à partir de triols.

- [1] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.  
 [2] G. Li Petri, M. V. Raimondi, V. Spanò, R. Holl, P. Barraja, A. Montalbano, *Top. Curr. Chem.* **2021**, *379*, 34.  
 [3] M. T. Islam, M. S. Mubarak, *Advances in Traditional Medicine* **2020**, *20*, 13-22.  
 [4] S. Källström, R. Leino, *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 601-635.  
 [5] A. Mitchenson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892.  
 [6] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785-7811.

## I.1. Introduction à l'ATH intramoléculaire pour l'accès aux aza-hétérocycles saturés

Un état de l'art concernant la synthèse d'hétérocycles azotés par ATH a été réalisé afin d'en savoir plus sur les possibles systèmes catalytiques, substrats, limitations, etc... tout en classant ces méthodologies par métaux.

L'utilisation d'alcools et d'amines en ATH est historiquement bien connue. En effet, un des premiers exemples a été donné par le groupe de Murahashi, qui en 1982 a effectué la synthèse de la pyrrolidine à partir de 4-amino-1-butanol et de  $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$  (2,5 mol%) permettant ainsi d'isoler 79% de pyrrolidine (Schéma 2).<sup>[7]</sup>

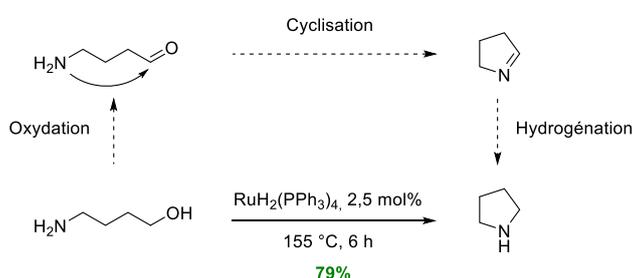


Schéma 2 : Synthèse de pyrrolidine par ATH intramoléculaire à partir d'aminobutanol

Par la suite, des diols avec différentes amines primaires ont été engagés afin d'obtenir des aza-hétérocycles plus fonctionnalisés. Cette cyclisation est obtenue par deux réactions d'ATH successives, l'une étant intermoléculaire et l'autre intramoléculaire (Schéma 3).

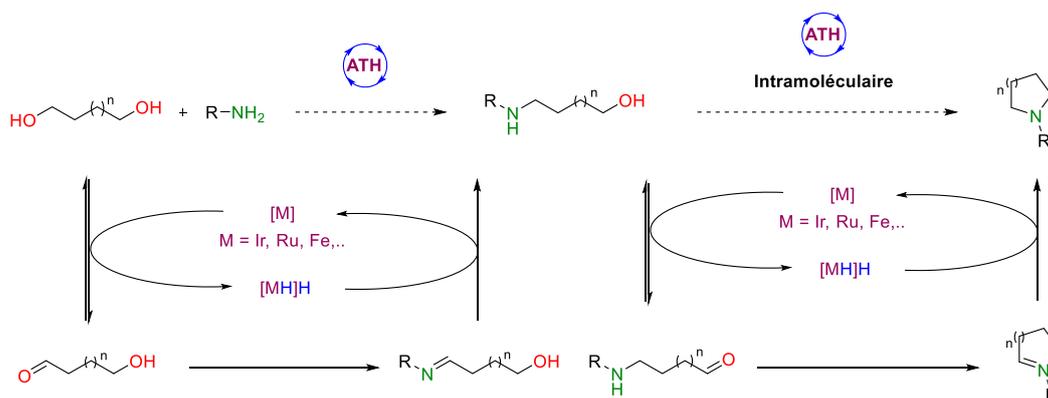


Schéma 3 : Formation d'aza-hétérocycle par réaction d'ATH à l'aide de diol et d'amine primaire

Les cycles catalytiques sont formés de la manière suivante : une première réaction d'amination par ATH est effectuée sur un diol : un des deux alcools primaires est activé par un complexe métallique formant le carbonyle qui réagit avec une amine menant à l'imine correspondante. Cette imine est ensuite réduite par l'hydruire métallique. L'aminoalcool obtenu est engagé dans

[7] S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 229-232.

un second cycle catalytique, formant un aza-hétérocycle par cyclisation. Cette réaction est très intéressante puisqu'elle permet d'accéder en une étape à des pyrrolidines, pipéridines (azépanes, etc..) ou autres hétérocycles azotés saturés (pipérazine, morpholine, etc..), en fonction de l'alcool utilisé.

Ce type de réaction a été utilisé par le groupe de Grigg en 1981, en présence de butane-1,4-diol et de benzylamine (ratio 10:1) en présence d'un complexe de rhodium ( $\text{RhH}_2(\text{PPh}_3)_4$ ) à 5 mol% à reflux dans le dioxane (Schéma 4). Au bout de 4 h de réaction, la pyrrolidine *N*-benzylique **203** a été détectée par CPG avec 31% de rendement.<sup>[8]</sup>

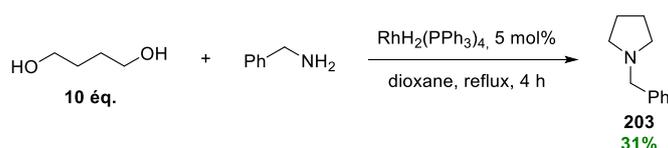


Schéma 4 : Réaction d'ATH intramoléculaire à partir de butan-1,4-diol et de benzylamine en présence de rhodium

Plusieurs projets ont ensuite été menés avec des complexes de type ruthénium. L'introduction du motif aniline, qui est considéré comme étant plus compliqué à introduire dans les pyrrolidines *N*-fonctionnalisées que des benzylamines, a été effectué par le groupe de Watanabe assisté par un complexe de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (Schéma 5).<sup>[9,10]</sup> Le 1,4-butanediol et le 1,5-pentanediol (1,5 éq.) ont été mis en présence de *p*-anisidine avec 1 mol% de ruthénium dans le dioxane à respectivement 140 et 150 °C. Au bout de 5 h, la pyrrolidine **204** et pipéridine **205** ont été isolée avec des rendements de 73 et 76% respectivement. L'utilisation de complexe de ruthénium a ensuite été développée à partir de différentes amines primaires.

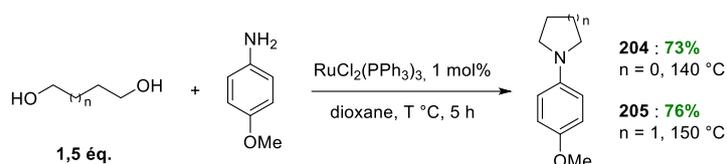


Schéma 5 : Réaction d'ATH intramoléculaire à partir de butan-1,4-diol et pentan-1,5-diol en présence d'anisidine

Le dimère  $[\text{Ru}(\text{p-cymène})\text{Cl}_2]_2$  a été employé afin de réaliser la *N*-alkylation cyclique par ATH à partir de diols (Schéma 6). En 2009, le groupe de Williams a accédé à la pyrrolidine *N*-benzylique **203** à partir de 1,2 éq. de 1,4-butanediol et de benzylamine en présence du dimère de ruthénium (2,5 mol%) ainsi qu'un ligand DPEphos (5 mol%) et assisté par de la triéthylamine (10 mol%) dans le toluène à reflux.<sup>[11]</sup> Au bout de 24 h, la pyrrolidine **203** a été

[8] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611-612.

[9] Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365-1370.

[10] Y. Tsuji, Y. Yokoyama, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3456-3458.

[11] M. H. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. Watson, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766-1774.

isolée avec 72% de rendement puis la méthodologie a été étendue avec l'obtention de pyrrolidines, pipéridines et azépanes *N*-fonctionnalisées (13 exemples, 33-85%).

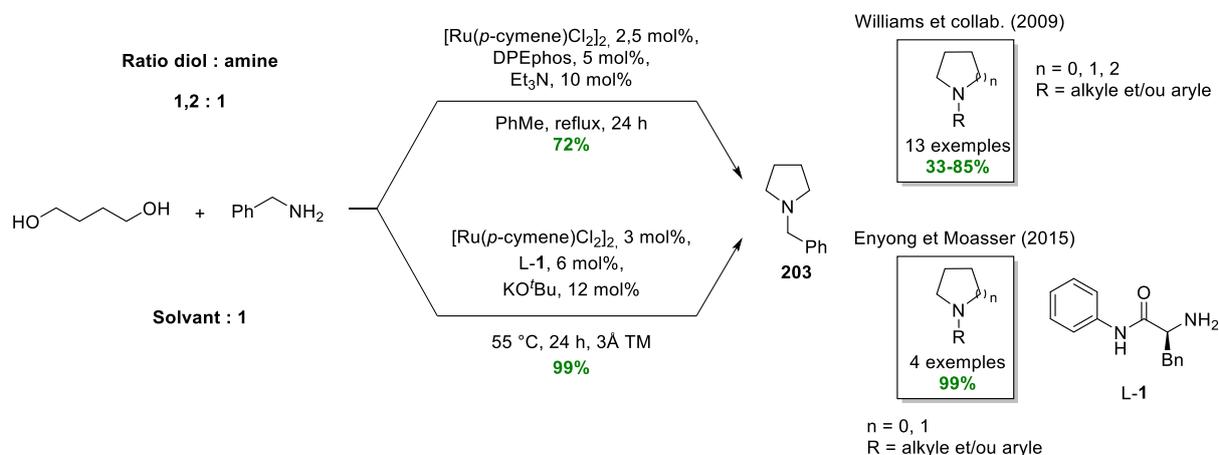


Schéma 6 : *N*-Alkylation intramoléculaire en présence de butan-1,4-diol et de benzylamine en présence de ruthénium

Enyong et Moasser se sont intéressés à une réaction sans solvant en présence de  $[Ru(p\text{-cymène})Cl_2]_2$  (3 mol%) et d'un ligand aminoamide L-1 (3 mol%) (Schéma 6).<sup>[12]</sup> Le 1,4-butanediol ajouté comme réactif et solvant en présence de benzylamine a permis d'accéder à la pyrrolidine **203** avec 99% de rendement. Ces conditions ont permis d'abaisser la température de réaction à 55 °C et la préparation de 4 pyrrolidines et pipéridines avec des rendements quasi-quantitatifs de 99%. Cette méthodologie est intéressante notamment lorsque les diols sont disponibles commercialement et en grande quantité.

En 2011, Williams et collab. ont réalisé cette même réaction à partir de 1,6 équivalents de 1,4-butanediol et de 1 équivalent de (*S*)-méthylbenzylamine sans base ni solvant par activation micro-onde à 135 °C pendant seulement 90 min. permettant l'isolation de la pyrrolidine **206** avec un rendement de 82% (Schéma 7).<sup>[13]</sup> Globalement cette étude a permis d'abaisser le temps de réaction mais également de privilégier une réaction sans solvant avec de bons rendements lorsque la réaction a été étendue à la formation de 5 aza-hétérocycles (54 à 88%). Dans ces exemples, il a été possible d'introduire l'aniline avec un excellent rendement de 88% en pyrrolidine **207**.

[12] A. B. Enyong, B. Moasser, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7553-7563.

[13] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2328-2331.

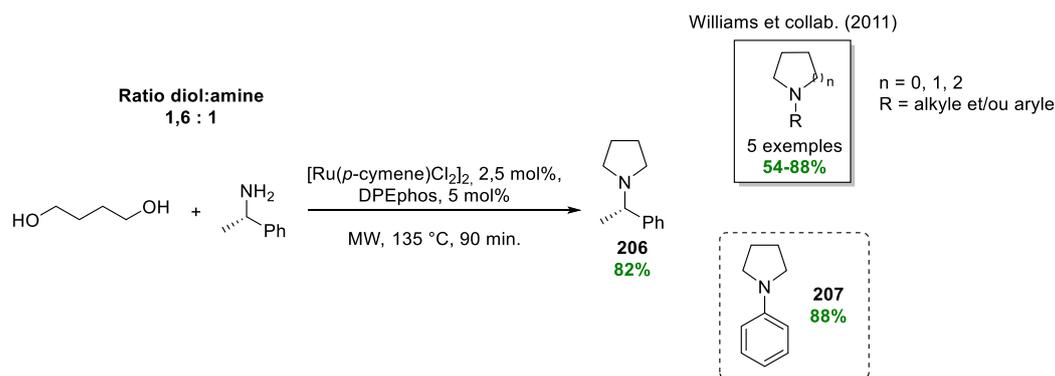


Schéma 7 : Réaction d'ATH par activation micro-onde pour l'alkylation d'amines primaires en présence de ruthénium

Pour finir un exemple d'utilisation d'un ajout stœchiométrique de diol et d'amine a été proposé par Seayad et collab. en présence du complexe cationique de ruthénium [Ru]-6 (2,5 mol%) et sans ajout de solvant (Schéma 8).<sup>[14]</sup>

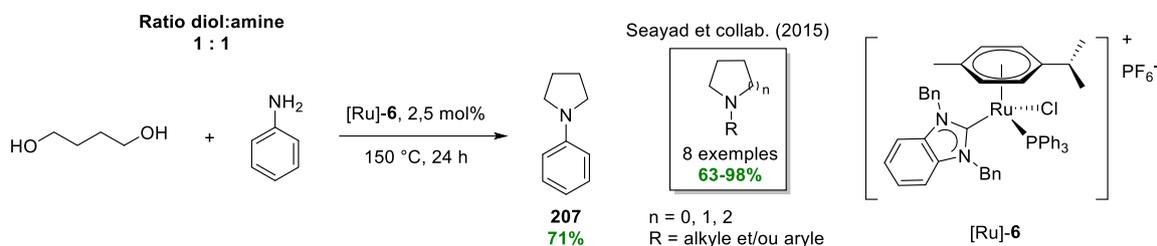


Schéma 8 : Réaction d'ATH sans solvant en présence de butan-1,4-diol et d'aniline et assistée par [Ru]-6

La méthodologie a été développée à 150 °C et au bout de 24 h, la pyrrolidine **207** a été isolée avec un rendement de 71% permettant ensuite de préparer 8 aza-hétérocycles saturés avec des rendements allant de 63 à 98%.

L'iridium en tant que métal noble a aussi été introduit dans la réaction d'alkylation d'amines pour l'accès à des aza-hétérocycles. C'est le cas de Yamaguchi et Fujita qui ont utilisé 1,5 équivalents de benzylamine en présence de 1,4-butanediol avec un système catalytique de  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]/\text{NaHCO}_3$  (1 mol%) à 110 °C dans le toluène (Schéma 9).<sup>[15,16]</sup> Ces conditions ont permis d'isoler la pyrrolidine **203** correspondante avec 72% de rendement. Leur méthodologie a par la suite été étendue à 12 aza-hétérocycles (63-94%) pour accéder à des cycles à 5, 6 et 7 atomes dont la pyrrolidine *N*-phényle **207** avec 70% de rendement, en augmentant tout de même la température à 130 °C et le temps de réaction à 40 h.

[14] S. P. Shan, X. Xiaoke, B. Gnanaprakasam, T. T. Dang, B. Ramalingam, H. V. Huynh, A. M. Seayad, *RSC Advances* **2015**, 5, 4434-4442.

[15] K.-i. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3525-3528.

[16] R. Yamaguchi, K.-i. Fujita, *Synlett* **2005**, 560-571.

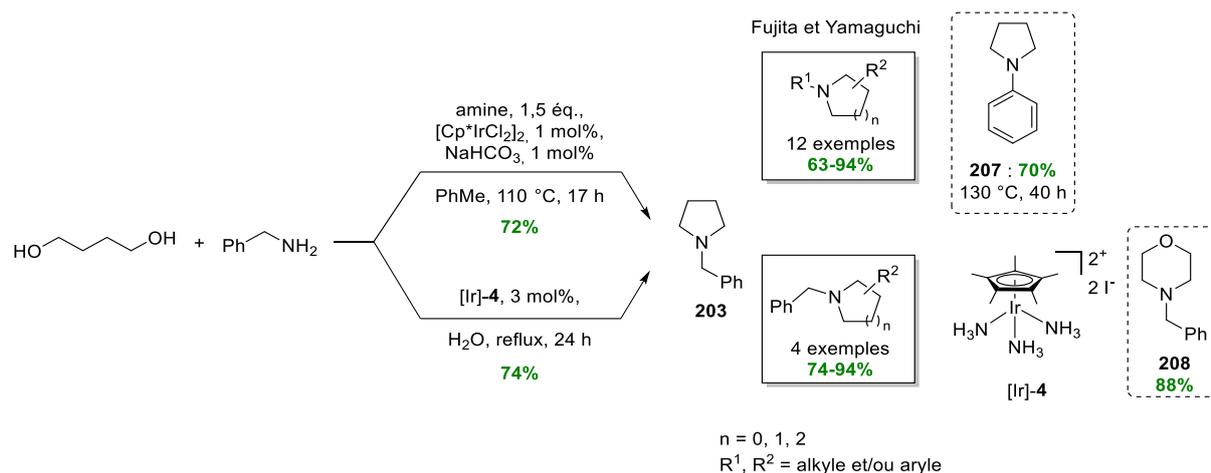


Schéma 9 : Réaction d'ATH intramoléculaire à partir de butan-1,4-diol et de benzylamine en présence d'iridium

Ce même groupe a ensuite utilisé de nouveaux paramètres afin de procéder à la réaction d'alkylation dans l'eau (Schéma 9). La réaction a été réalisée à partir d'un équivalent de benzylamine et d'un équivalent butanediol en présence de 3 mol% d'un complexe cationique d'iridium [Ir]-4.<sup>[17]</sup> La réaction a été effectuée à reflux dans l'eau pendant 24 h et la pyrrolidine **203** a été isolée avec 74% de rendement. Ce complexe cationique a présenté l'avantage de pouvoir mener la réaction dans l'eau avec de bons rendements puisque 4 produits aza-hétérocycliques comprenant des cycles à 5, 6 et 7 ainsi qu'une morpholine (**208**) ont été préparés avec des rendements allant de 74 à 94%. Il est à noter que cette même réaction dans l'eau a été effectuée en présence du dimère d'iridium [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> à 3 mol% ne menant qu'à un rendement de 44% en pyrrolidine **203**.

Le groupe de Williams a dans la même philosophie développé cette réaction afin qu'elle soit réalisable dans l'eau (Schéma 10).<sup>[18]</sup> L'alkylation d'amines avec des alcools en utilisant l'eau comme solvant et sans base a été réalisée en modifiant le dimère d'iridium [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> par le complexe de SCRAM [Cp\*IrI<sub>2</sub>]<sub>2</sub> sans activation préalable (base) permettant d'obtenir des aza-hétérocycles saturés à partir d' $\alpha$ -méthylbenzylamine avec des rendements allant de 56 à 95%.

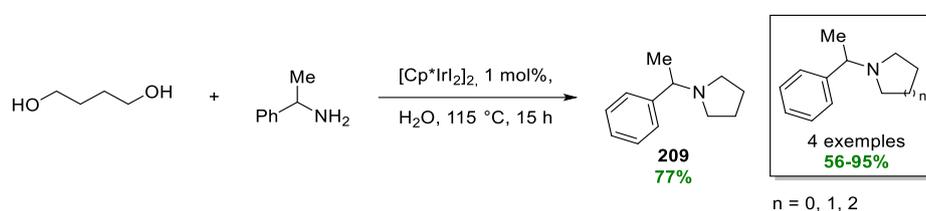


Schéma 10 : Synthèse d'aza-hétérocycle à partir de diol assistée par le complexe de SCRAM

[17] R. Kawahara, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1161-1168.

[18] O. Saidi, A. J. Blacker, G. W. Lamb, S. P. Marsden, J. E. Taylor, J. M. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 1046-1049.

## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

Plusieurs groupes ont ensuite décrit des méthodologies d'accès à des molécules aza-hétérocycliques portant des carbones asymétriques. Trudell et collab. ont utilisé la méthodologie de Yamaguchi en la modifiant en partie afin d'effectuer une synthèse énantiodirigée de la Noranabasamine après réaction d'ATH (Schéma 11).<sup>[19]</sup> Une amine chirale, la (*R*)- $\alpha$ -méthylbenzylamine a été employée sur le diol **210** pour effectuer l'alkylation de l'amine en ATH en présence de  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (3 mol%) et de KOAc (6 mol%) à 110 °C. Le synthon **211** formé par ATH avec 72% de rendement et un r.d. de 95:5 a été ensuite soumis à une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura et d'obtenir la (-)-Noranabasamine sous sa forme énantiotpure (84%, e.e. >86%).

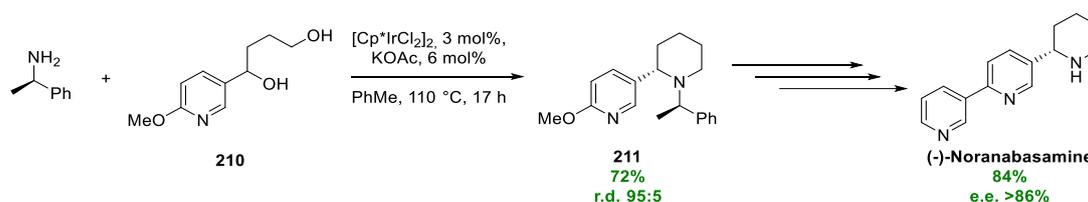


Schéma 11 : Synthèse totale de la Noranabasamine

Le groupe de Donohoe a quant à lui utilisé des diols énantiotpurs afin de synthétiser plusieurs hétérocycles asymétriques (Schéma 12).<sup>[20]</sup> Pour ce faire, un équivalent de (*S*)-2-methylpentane-1,5-diol et 1,5 éq. de benzylamine ont été mis en présence de  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (1 mol%) dans l'eau à 80 °C. Au bout de 16 h, la pipéridine **212** a été isolée avec 72% de rendement et avec un ratio énantiomérique de 90:10. Une perte minime de l'information chirale liée à la racémisation possible lors de la réaction d'ATH a été observée. Ensuite, ils ont exemplifié cette séquence à 14 aza-hétérocycles avec des rendements allant de 29 à 79% et des r.e. de 64:36 à 96:4.

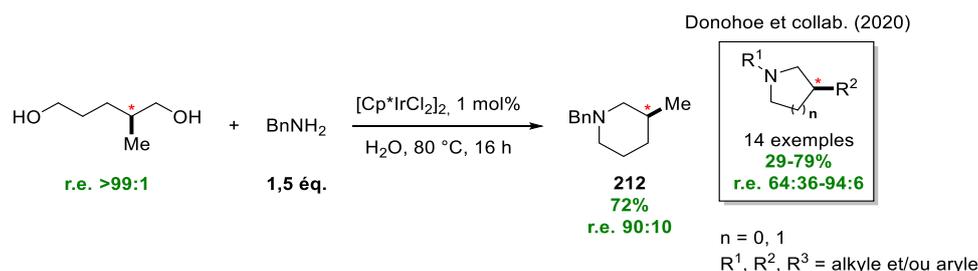


Schéma 12 : Synthèse d'aza-hétérocycliques portant un carbone asymétrique par ATH

[19] L. Miao, S. C. DiMaggio, H. Shu, M. L. Trudell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1579-1582.

[20] A. E. R. Chamberlain, K. J. Paterson, R. J. Armstrong, H. C. Twin, T. J. Donohoe, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3563-3566.

En 2023, le groupe de Zhao a modifié un catalyseur achiral, l'iridacycle, en catalyseur portant des fonctions chirales (**Ir-5**) à 2,5 mol% assisté par un ligand chiral de phosphine (*R*)-TRIP à 2,5 mol% (Schéma 13).<sup>[21]</sup> En une seule étape, la pyrrolidine **213** a été obtenue avec un rendement de 91% et un e.e. de 93% à partir du diol 1-phenylbutane-1,4-diol et de la *p*-anisidine (ratio 1:1). Par la suite des aza-hétérocycles diastéréo- et énantio-purs à partir de diols racémiques et d'amines primaires ont été obtenus. Cette réaction à partir de diols racémiques a été également testée avec l'iridacycle achiral (**Ir-3**) et avec le complexe de Noyori (**Ir-2**) mais les r.e. ont été observés à -8 et 22% respectivement en pyrrolidine **213**, proposant donc qu'un ligand chiral en plus d'un complexe chiral est nécessaire pour l'obtention d'une énantiosélectivité prononcée.

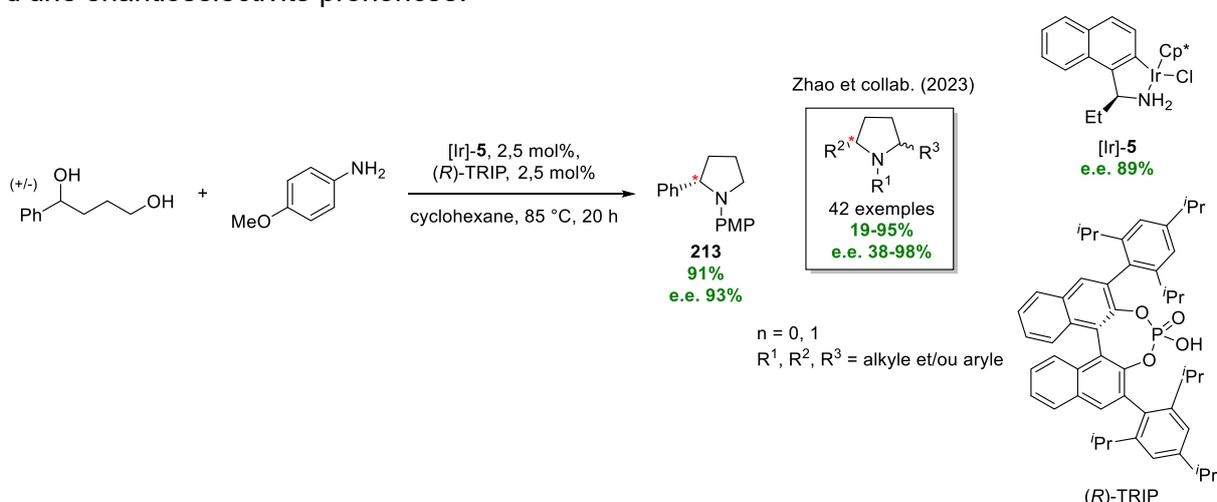


Schéma 13 : Synthèse d'aza-hétérocycliques portant un carbone asymétrique par ATH

Dans un souci d'amélioration de cette réaction et entre autres la nature du métal, le groupe de Feringa et Barta a employé le catalyseur de fer de Knölker afin d'effectuer l'alkylation de différentes benzylamines en étudiant l'influence des groupements fonctionnels sur l'aryle (Schéma 14).<sup>[22]</sup>

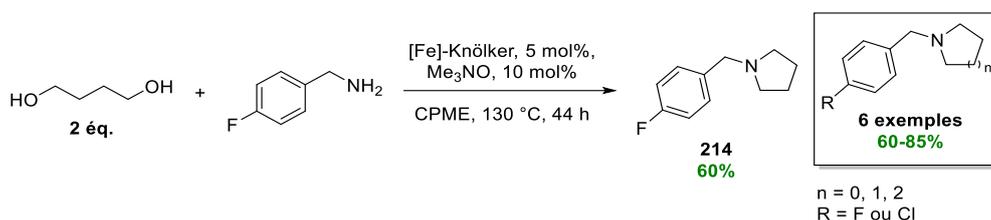


Schéma 14 : Synthèse de pyrrolidine à partir de butan-1,4-diol assistée par un complexe de Knölker au fer

La pyrrolidine **214** a été isolée avec 60% de rendement à partir de complexe de Knölker (5 mol%), d'oxyde de triméthylamine (10 mol%) à 130 °C dans le CPME. L'étude a été étendue sur des cycles à 5, 6 et 7 atomes, montrant que la taille du cycle formé pouvait être un facteur

[21] Y. Liu, H. Diao, G. Hong, J. Edward, T. Zhang, G. Yang, B.-M. Yang, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5007-5016.

[22] T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat Commun* **2014**, *5*, 5602.

important à cette réaction d'ATH. En effet, plus la taille du cycle a été importante et plus le rendement a été élevé (6 exemples, 60-85%).

En 2015, Zhao et collab. ont utilisé ce même complexe de Knölker (10 mol%) dans leur étude en remplaçant l'oxyde de triméthylamine par l'acide de Lewis AgF (40 mol%) permettant de fonctionnaliser l'anisidine à partir de 1,2 éq. de pentan-1,5-diol dans le toluène à 110 °C (Schéma 15).<sup>[23]</sup> Au bout de 24 h, la pipéridine *N*-fonctionnalisée **215** a été isolée avec 61% de

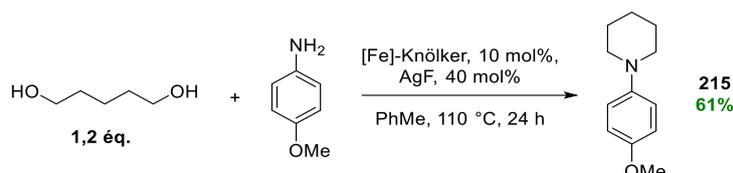


Schéma 15 : Réaction d'ATH pour l'accès à la pipéridine **215** en présence de [Fe]-Knölker

rendement.

Plus récemment, en 2019, un nouveau complexe de fer a été synthétisé par le groupe de Gennari et collab.<sup>[24]</sup> Le complexe [Fe]-**3** (5 mol%) a été utilisé en réaction d'ATH intramoléculaire notamment à partir d'un équivalent de benzylamine et 4 équivalents d'hexan-2,5-diol assisté par 10 mol% d'oxyde de triméthylamine dans le toluène à 150 °C (Schéma 16). Après 24 h de réaction, la pyrrolidine **216** 2,5-méthylée a été isolée avec 66% de rendement et un r.d. de 79:21. Ces conditions ont été utilisées afin de préparer 4 pyrrolidines *N*-fonctionnalisées (25-72%, r.d. 57:43-79:21).

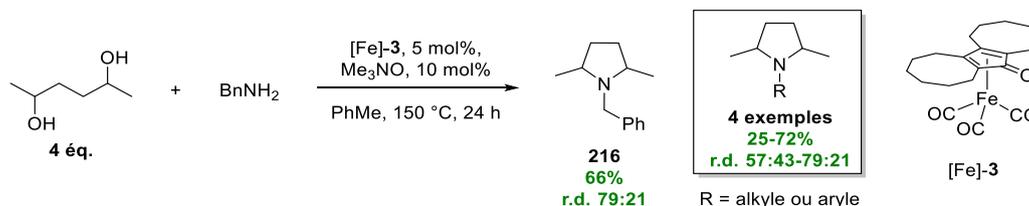


Schéma 16 : Réaction d'ATH pour l'accès à des pyrrolidines  $C_2$  et  $C_5$  fonctionnalisées assistée par [Fe]-**3**

Pour finir, un exemple avec un catalyseur de nickel triflate (3 mol%) a été donné par Tang et collab.,<sup>[25]</sup> assisté par un ligand phosphine dcype (3 mol%) pour l'alkylation de l'anisidine par 2 éq. de pentan-1,5-diol dans le HFIP à 120 °C (Schéma 17). Un excellent rendement de 81% a été obtenu pour la pipéridine **215**, représentant un résultat sensiblement plus important que lors de la réaction avec le complexe de Knölker (61%). Une librairie de 17 molécules

[23] H. J. Pan, T. W. Ng, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11907-11910.

[24] X. Bai, F. Aiolfi, M. Cettolin, U. Piarulli, A. Dal Corso, L. Pignataro, C. Gennari, *Synthesis* **2019**, 51, 3545-3555.

[25] P. Yang, C. Zhang, W.-C. Gao, Y. Ma, X. Wang, L. Zhang, J. Yue, B. Tang, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7844-7847.

N-hétérocycliques a été fournie montrant la robustesse de leur méthodologie avec des rendements allant de 60 à 99%.

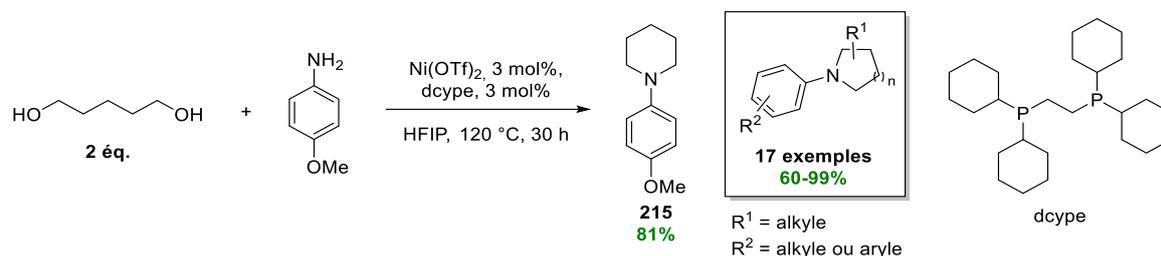


Schéma 17 : Réaction d'ATH à partir de différents diols et anilines assistée par du nickel

De nombreuses équipes ont développé ces aminations réductrices par ATH pour la synthèse d'aza-hétérocycles en effectuant dans la majorité des modifications liées aux métaux et amines utilisés. En revanche, comme il a été présenté pour l'accès à des produits dia- ou énantiopurs, la variation du diol a donné lieu à des produits plus hautement fonctionnalisés.

La variation de l'alcool de départ (diol) est notamment nécessaire à la synthèse de pyrrolidinols et pipéridinols, ce qui a été l'un des objectifs initiaux de ce projet. Le groupe de Xu qui a étudié cette réaction d'alkylation d'anilines à partir du 1,2,4-butanetriol, est accédé à un alcool libre sur différentes pyrrolidines N-fonctionnalisées (Schéma 18).<sup>[26]</sup> Une étude préliminaire a été réalisée sur l'anisidine en présence de 2 équivalents de 1,2,4-butanetriol et assistée par [Ru(*p*-cymène)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mol%), Xantphos (10 mol%) et du carbonate de césium (20 mol%) à reflux du toluène. Le pyrrolidinol **217** attendu a été isolé avec 64% de rendement puis plusieurs anilines ont été sélectionnées afin d'étudier les effets électroniques et stériques. Au total, 15 pyrrolidinols ont été isolées et 3 limitations ont été observées (0-90%). La 2,6-diméthylaniline, la naphylamine et le 3-aminophénol ont été limitants à cette séquence (0%). Il est à noter que l'alcool secondaire présent sur le 1,2,4-butanetriol n'a pas été fonctionnalisé durant la réaction d'ATH étant donné que les deux alcools primaires sont plus réactifs conduisant ces pyrrolidinols.

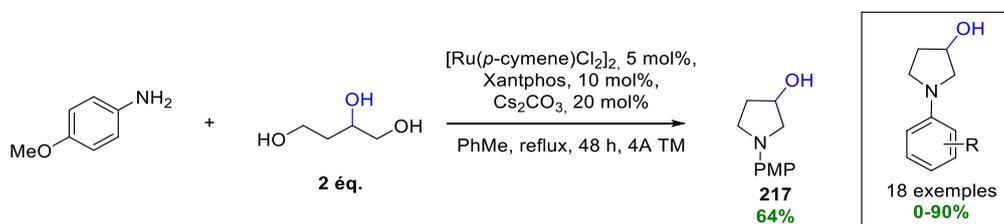


Schéma 18 : Accès à des pyrrolidinols fonctionnalisés à partir de la méthodologie d'ATH catalysée au ruthénium

[26] Q.-S. Xu, C. Li, Y. Xu, D. Xu, M.-H. Shen, H.-D. Xu, *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 103-106.

## I.2. Accès à des pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées par ATH

Comme cela a été montré par l'équipe de Xu, la synthèse de pyrrolidinols fonctionnalisés par ATH à partir d'un triol commercial et peu cher (1,2,4-butanetriol) représente une avancée considérable. L'alcool secondaire généré après cyclisation peut ensuite être engagé dans une nouvelle réaction d'alkylation par ATH pour la construction de nouvelles liaisons C-N ou C-C (Schéma 19). En revanche, il est à noter que cette équipe s'est limitée à l'alkylation d'anilines.

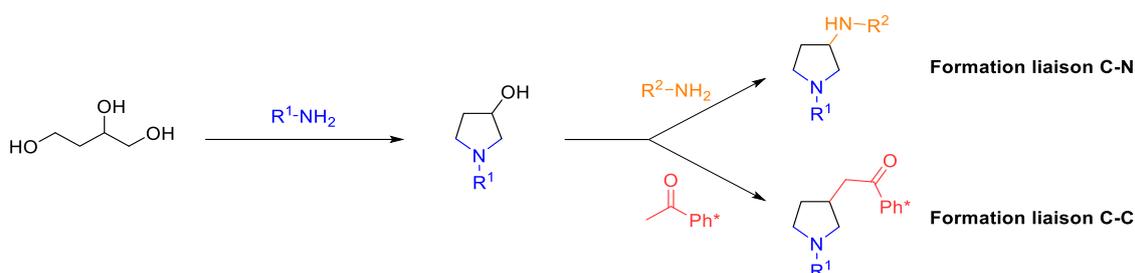


Schéma 19 : Objectifs envisagés à partir de triols via des réactions successives d'ATH

Fort des connaissances acquises durant les travaux de formation de liaisons C-N et C-C au laboratoire de COB, la synthèse de pyrrolidinols et de pipéridinols par ATH a suscité notre intérêt.

En effet, les études basées sur l'amination de l'isosorbide libre/protégé (et l'isomannide libre/protégé) a permis ensuite de poursuivre sur l'alkylation par ATH à partir de ce même alcool pour la formation de liaison C-C (cf. Chapitre II).<sup>[27,28]</sup> La réaction d'amination a été réalisée à partir d'un complexe d'iridium de type Noyori (Ir-1) et assistée par un acide phosphorique (phosphate de diphenyle) pour la préparation de 29 isohexides aminés avec d'excellentes sélectivités (r.d. 99:1) et des rendements allant de 11 à 83% (Schéma 20). Par la suite, en 2023, le sorbitan qui est un intermédiaire de l'isosorbide (obtenu par déshydratation du sorbitol) et possédant plusieurs alcools sur son motif (primaire et secondaires) a aussi été étudié pour effectuer de l'amination par ATH (liaison C-N).<sup>[29]</sup> Une étude préliminaire a déterminé que l'iridacycle (Ir-3) était plus approprié que Ir-1, toujours en condition acide avec du phosphate de diphenyle, permettant la préparation de 12 amines avec des rendements de 40 à 99% et des ratios diastéréoisomériques de 80:20 à 99:1.

[27] M. Jacolot, S. Moebs-Sanchez, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9456-9463.

[28] F. Bahé, L. Grand, E. Cartier, M. Jacolot, S. Moebs-Sanchez, D. Portinha, E. Fleury, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 599-608.

[29] L. Grand, M. Powderly, F. Popowycz, M. Jacolot, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 2642-2647.

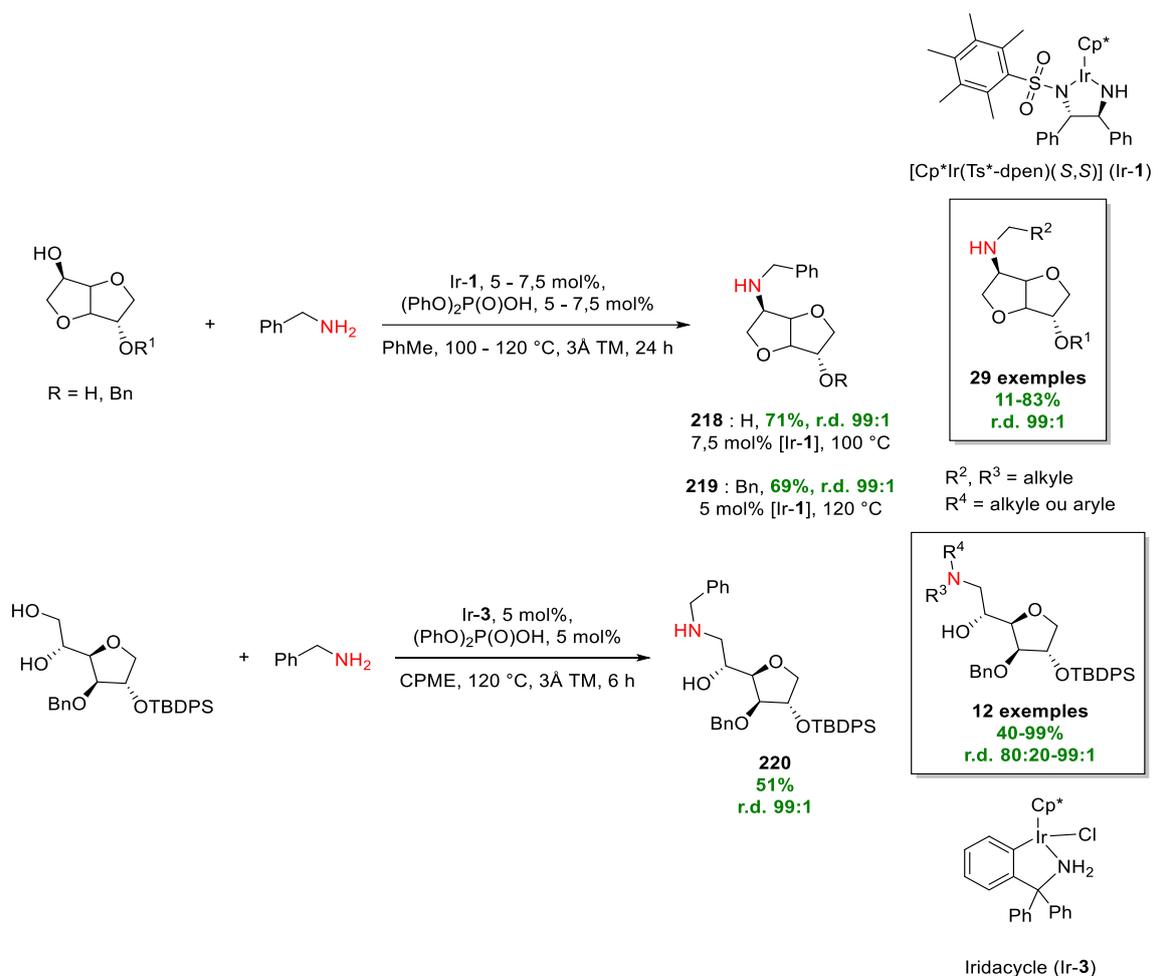


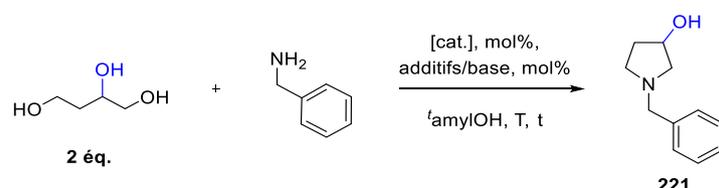
Schéma 20 : Schéma général des réactions d'alkylation d'amines par ATH à partir d'alcools biosourcés en présence de complexes d'iridium

Ces méthodologies développées par Xu et notre groupe ont donc été utilisées dans la synthèse de pyrrolidinols et de pipéridinols pour commencer, puis les alcools secondaires libres ont été engagés en réaction d'alkylation pour la construction de nouvelles liaisons C-N et C-C. Une partie de ces travaux a été réalisée par Malvina Larduinat durant son stage de Master 2 et par Dr. Maïwenn Jacolot au cours de la direction de cette thèse.

## I.2.1. Synthèse de pyrrolidinols et pipéridinols par ATH

## I.2.1.1. Etudes préliminaires de la synthèse d'alcools aza-hétérocycliques saturés

Dans le cadre de l'accès à des pyrrolidinols et pipéridinols fonctionnalisés, un criblage de conditions d'ATH a été effectué (Tableaux 1 et 2).



Entrée	Catalyseur (mol%)	Additifs (mol%)	Base (mol%)	Solvant [M]	T (°C), t (h)	Rdt. (%) <sup>a</sup>
1 <sup>a</sup>	[Ru( <i>p</i> -cymène)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	Xantphos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20)	PhMe [0,3]	120, 48	<10
2	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (2,5)	–	NaHCO <sub>3</sub> (5)	<i>t</i> -amylOH [1,0]	110, 24	13
3 <sup>a</sup>	Ir-2 (5)	(PhO) <sub>2</sub> P(O)OH (5)	–	<i>t</i> -amylOH [0,3]	100, 24	29
4 <sup>a</sup>	Ir-3 (5)	(PhO) <sub>2</sub> P(O)OH (5)	–	<i>t</i> -amylOH [0,3]	100, 24	54
5	Ir-3 (5)	–	KOH (20)	<i>t</i> -amylOH [0,3]	100, 24	82 (61%)
6	Ir-3 (5)	–	–	<i>t</i> -amylOH [0,3]	100, 24	62
7	<b>[Ir-3]-HCl (5)</b>	–	–	<i>t</i> -amylOH [0,3]	<b>100, 24</b>	<b>80 (80%)</b>

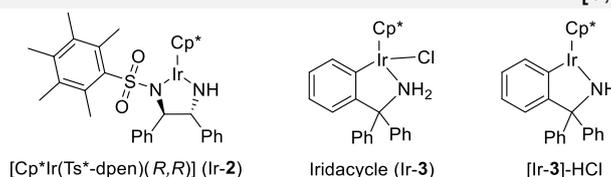


Tableau 1 : Criblage des paramètres réactionnels pour la synthèse du pyrrolidinol **221** par ATH  
Les rendements RMN ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne et les rendements isolés entre parenthèses. <sup>a</sup>3Å tamis moléculaire

Dans un premier temps les conditions discutées par Xu ont été utilisées avec de la benzylamine au lieu de l'aniline. Pour ce faire, 2 équivalents de 1,2,4-butanetriol ont été mis en présence de [Ru(*p*-cymène)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mol%), de Xantphos (10 mol%) et de carbonate de césium (20 mol%) dans le toluène à 120 °C pendant 48 h (Tableau 1, entrée 1). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis la détection de moins de 10% de pyrrolidinol **221**. Ce résultat a été attribué à la modification de l'amine car l'équipe de Xu a utilisé exclusivement

des anilines qui ont été écartées du fait de leur toxicité et du manque de reproductibilité des conditions exactes de Xu dans notre laboratoire.

Ensuite, la cyclisation par ATH a été conduite avec  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (2,5 mol%),  $\text{NaHCO}_3$  (5 mol%) à 110 °C dans l'alcool *tert*-amylique, selon les conditions développées par Yamaguchi et Fujita (Tableau 1, entrée 2).<sup>[15]</sup> Après 24 h de réaction, seul un rendement RMN de 13% en pyrrolidinol **221** a été quantifié.

Lors du projet d'amination des isohexides, le complexe Ir-2 en présence de phosphate de diphenyle ont permis d'obtenir de bonnes réactivités.<sup>[27,28]</sup> Par conséquent, ces conditions ont été reprises et évaluées pour effectuer la cyclisation par ATH à partir de la benzylamine en présence de Ir-2 (5 mol%) et d'un acide de Brønsted de phosphate de diphenyle (5 mol%) à 100 °C dans l'alcool *tert*-amylique (Tableau 1, entrée 3). Ces paramètres ont été bénéfiques à la réaction d'ATH puisqu'un rendement RMN de 29% en alcool **221** a été détecté.

Le catalyseur de Noyori a ensuite été remplacé par l'iridacycle achiral Ir-3, un complexe utilisé lors de l'étude de l'amination du sorbitan,<sup>[29]</sup> de différentes études de cette thèse et par le groupe de Zhao pour la synthèse d'aza-hétérocycles.<sup>[21]</sup> Le complexe Ir-3 a été utilisé en conditions acides et a permis l'obtention de **221** avec un meilleur rendement de 54% (Tableau 1, entrée 4).

Le choix d'un milieu acide ou basique n'impacte pas la même étape du mécanisme d'ATH. En effet, le co-catalyseur acide pourrait être impliqué dans l'activation de l'espèce catalytique, dans la réaction de condensation en imine ainsi que dans la stabilisation de l'intermédiaire iminium qui est ensuite attaqué par l'hydrure métallique. Le rôle de la base est également multiple puisque cette espèce peut intervenir lors de l'activation de l'espèce catalytique, lors de l'étape d'oxydation du triol de départ et pour effectuer la déprotonation de l'iminium en imine avant réduction.

C'est donc à partir de l'obtention d'un meilleur résultat avec le complexe Ir-3 qu'une réaction en présence de KOH (20 mol%) a été effectuée afin de la comparer à l'entrée 4 (Tableau 1, entrée 5). Ce choix a en effet porté ses fruits puisque l'alcool **221** a été obtenu avec un rendement RMN de 82%.

Afin de vérifier que la nature du milieu (acide ou basique) était nécessaire au bon déroulement de la réaction de cyclisation par ATH, Ir-3 a été engagé sans acide ni base (Tableau 1, entrée 6). Le complexe iridacycle a été introduit à 5 mol% et le rendement a diminué à 62% en alcool **221**.

Il est vraisemblable que la potasse ne servirait qu'à activer le complexe par déshydrochloration et n'interviendrait pas dans la réaction d'alkylation en elle-même (Schéma 21). Le catalyseur stable à l'air, Ir-3-HCl, a été préparé en amont à partir de Ir-3 en ajoutant 1,5 équivalents de *tert*-butylate de potassium (cf. chapitre III). Et effectivement, lorsque Ir-3-HCl a été utilisé dans les mêmes conditions que précédemment, le pyrrolidinol **221** a été isolé avec un rendement de 80% (Tableau 1, entrée 7).

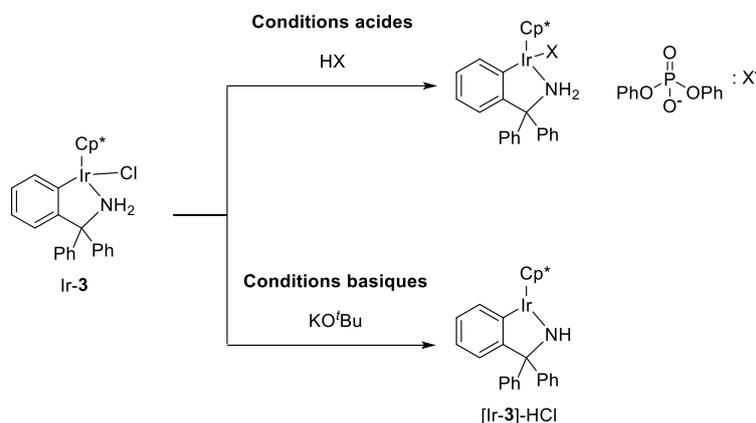
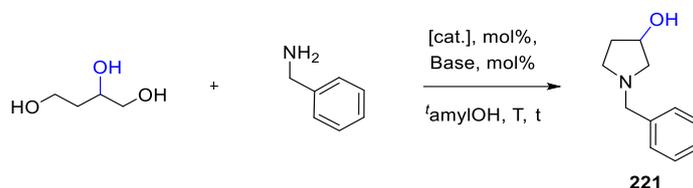


Schéma 21 : Activation en milieu acide et basique de l'iridacycle Ir-3

Ayant en main des paramètres catalytiques performants pour la cyclisation par ATH à partir de la benzylamine, les paramètres liés à la concentration du milieu, la quantité de triol et la quantité de catalyseur ont été modifiés (Tableau 2).



Entrée	Triol / BnNH <sub>2</sub> (ég.)	Catalyseur (mol%)	Base (mol%)	T (°C), t (h)	Rdt. (%) <sup>a</sup>
1	1 : 2	Ir-3-HCl (5)	–	100, 24	84
2	1 : 1,5	Ir-3-HCl (5)	–	100, 24	79 (74%)
3	1 : 1,2	Ir-3-HCl (5)	–	100, 24	60
4	1 : 1,2	Ir-3-HCl (2)	–	100, 24	72 (69%)
5	1 : 1,2	Ir-3 (2)	KO <sup>t</sup> Bu (2)	100, 24	84 (78%)
<b>6</b>	<b>1 : 1,2</b>	<b>Ir-3 (2)</b>	<b>KO<sup>t</sup>Bu (2)</b>	<b>100, 7</b>	<b>80</b>

Tableau 2 : Criblage des paramètres réactionnels pour la synthèse du pyrrolidinol **221** par ATH à partir de la benzylamine

Les rendements RMN ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

Lorsque la concentration a été placée à  $1 \text{ mol.L}^{-1}$  par l'alcool amylique, un rendement de 84% en alcool **221** a été détecté par RMN  $^1\text{H}$  (Tableau 2, entrée 1). Cette observation ne représente que peu d'amélioration, en comparaison avec l'entrée 7 (Tableau 1) mais a été conservée pour la suite étant donné la faible quantité de solvant introduit.

La quantité idéale de 1,2,4-butanetriol a été ensuite modulée (variation de 1,2 à 1,5 éq.) et une quantité de 1,5 équivalents s'est avérée conduire au produit attendu avec le meilleur rendement (79%) contre 60% avec 1,2 équivalents (Tableau 2, entrées 2 et 3).

A la suite de cela la quantité d'iridium a été réduite à 2 mol% en introduisant 1,2 éq. de triol afin de considérer un effet synergique entre le complexe et le triol (Tableau 2, entrée 4). Au bout de 24 h, un rendement RMN de 72% a été observé en alcool **221**, signifiant donc que ces deux paramètres (quantité de triol et de complexe) pourraient être étroitement liés dans la bonne réactivité du système.

A partir de ces nouveaux paramètres, l'activation du complexe d'iridium Ir-**3** a été effectuée par l'ajout d'une base en début de réaction d'ATH afin d'obtenir *in situ* le complexe Ir-**3**-HCl (Tableau 2, entrée 5). Pour ce faire, une quantité stœchiométrique de *tert*-butylate de potassium (2 mol%) a été ajoutée en présence de Ir-**3** (2 mol%) conduisant au pyrrolidinol **221** avec 78% de rendement.

Enfin, la cinétique de la réaction a été évaluée en effectuant une synthèse sur une durée de 7 h (Tableau 2, entrée 6). Les conditions définies à l'entrée 5 ont été utilisées pour voir ainsi si la réaction était terminée en moins de 24 h et a permis d'accéder à un rendement RMN de 80% de l'alcool **221**. A partir de ce résultat environ similaire à l'entrée 5, ces nouvelles conditions ont été sélectionnées pour la suite de l'étude et pour la préparation de plusieurs molécules aza-hétérocycliques saturées.

Il est à noter que lors de cette étude préliminaire, la réaction d'alkylation a été testée à partir de [Fe]-**1** (10 mol%) assisté par de l'oxyde de triméthylamine (20 mol%) à 100 °C durant 24 h, ont été testées. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée par RMN.

### I.2.1.2. Exemple de alcools aza-hétérocycliques saturés

Afin de procéder à l'extension du champ d'application sur un large panel d'amines aliphatiques et benzyliques, il a été sélectionné les conditions de l'entrée 7 (Tableau 2) correspondant à l'ajout de 1,2 éq. de triol en présence de 2 mol% d'iridacycle (Ir-3) et assisté par 2 mol% de KO<sup>t</sup>Bu à 100 °C dans l'alcool *tert*-amylique pendant 7 h (Schéma 22).

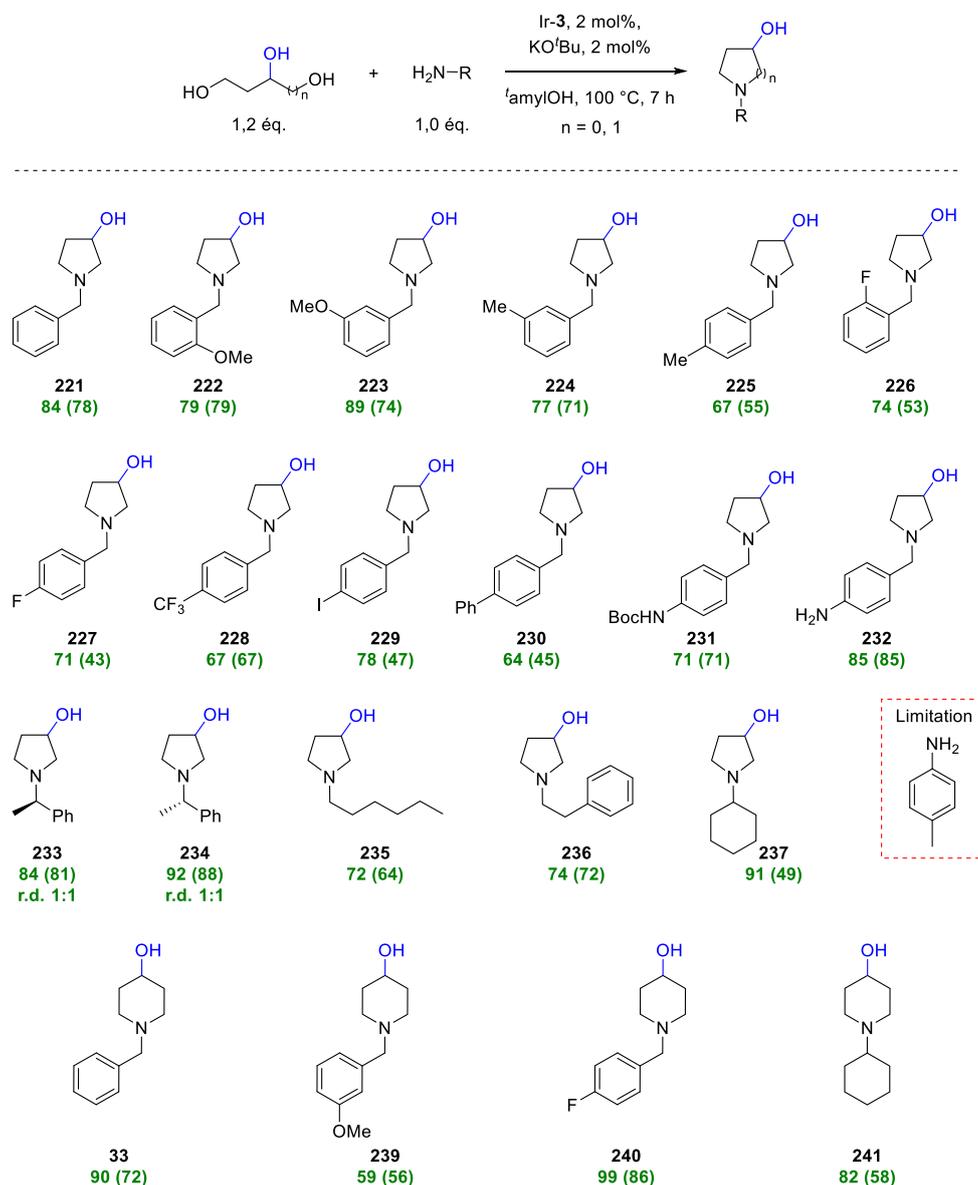


Schéma 22 : Formation d'alcools aza-hétérocycliques saturés par auto-transfert d'hydrogène  
 Rendements RMN déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne  
 (rendements isolés entre parenthèses)

Pour commencer, plusieurs groupements benzyliques substitués ont été étudiés lors de la synthèse des pyrrolidinols **222-232** avec des rendements RMN allant de 64 à 89%. La substitution par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, et ce quelle que soit la position *ortho*, *mé*ta et *para*, n'ont pas eu d'influence significative sur les rendements. Dans

ces exemples, les *p*-aminoBoc- et les *p*-amino-benzylamines ont permis d'obtenir les pyrrolidinols **231** et **232** avec des rendements de 71% et 85% respectivement. Ce dernier exemple témoigne d'une faible réactivité de l'aniline, confirmé lorsque le triol a été mis en réaction dans les conditions optimisées avec la *p*-méthylaniline. En effet, la *p*-toluidine a été soumise à une réaction à 100 et 130 °C, et seulement 15 à 20% de la *p*-toluidine a été alkylée à partir du 1,2,4-butanetriol.

Des benzylamines plus encombrées telles que les  $\alpha$ -méthylbenzylamines (*R* et *S*) ont également été étudiées sans diminution de l'activité avec des rendements respectifs de 91% et 88% pour **233** et **234**, et sans aucun contrôle de la diastéréosélectivité. Les amines aliphatiques primaires ont également pu être condensées, ce qui a permis d'obtenir les substrats **235-237** avec des rendements allant de 63 à 91% par RMN. Une légère modification a été envisagée, en remplaçant le 1,2,4-butanetriol par le 1,3,5-pentanetriol (**238**), offrant la possibilité de préparer des pipéridinols. Cette méthodologie a été efficacement transférée et les pipéridinols **239-241** ont été formés avec des rendements RMN <sup>1</sup>H allant de 59 à 99% et isolés avec des rendements de 56 à 86%.

En résumé, une amination efficace a été développée à partir de triols catalysée par l'iridium(III) Ir-3 avec diverses amines benzyliques et aliphatiques. Une librairie de pyrrolidinols (**221-237**) et pipéridinols (**33**, **239-241**) a été synthétisée avec des rendements allant de 39% à 88%.

### I.3. Fonctionnalisation d'alcools aza-hétérocycliques par ATH

Le premier objectif de ce projet a donc été validé avec une méthodologie robuste permettant la disponibilité d'un alcool secondaire, après ATH intramoléculaire, sur les pyrrolidinols et pipéridinols. Ces alcools ont ensuite été fonctionnalisés par réaction d'alkylation par ATH afin de former de nouvelles liaisons C-N et C-C. Pour commencer, nous nous sommes intéressés à la formation de liaison C-N sur les motifs pyrrolidinols et pipéridinols.

### I.3.1. Synthèse d'amines aza-hétérocycliques (C-N / C-N)

Etant donné notre volonté d'effectuer l'amination de pyrrolidinols *N*-fonctionnalisés, il nous est apparu intéressant de tester la réaction d'ATH intramoléculaire et d'amination par ATH de l'alcool résultant en une seule étape à partir de 2,5 équivalents de benzylamine (Schéma 23).

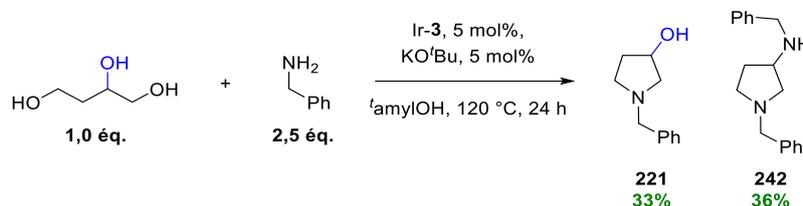


Schéma 23 : Synthèse d'une amine aza-hétérocyclique en une étape

Les conditions développées précédemment ont été réévaluées étant donné que deux réactions d'ATH successives devaient avoir lieu. De ce fait, il a été introduit Ir-3 (5 mol%) et KO<sup>t</sup>Bu (5 mol%) dans l'alcool *tert*-amylique. La réaction a été réalisée à 120 °C afin de permettre à l'alcool secondaire de réagir avec un autre équivalent de benzylamine. Cependant, seulement 36% d'amine aza-hétérocyclique **242** a été détectée en mélange avec 33% de pyrrolidinol **221**.

Face à ce résultat, le schéma réactionnel a été simplifié en effectuant la réaction d'ATH à partir d'une quantité stœchiométrique d'hexylamine et du 3-pyrrolidinol **221** (Schéma 24).

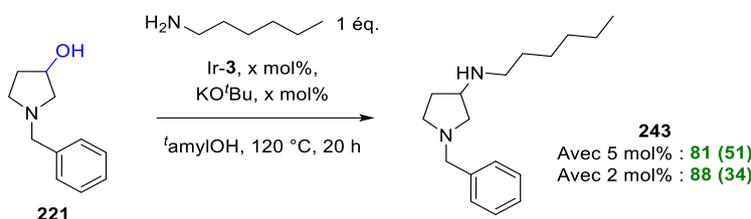


Schéma 24 : Fonctionnalisation du 3-pyrrolidinol à partir de l'hexylamine par ATH

Rendements RMN déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

Les paramètres appliqués précédemment ont été utilisés avec Ir-3 (5 mol%) et KO<sup>t</sup>Bu (5 mol%) dans l'alcool *tert*-amylique à 120 °C. Au bout de 20 h, l'amine aza-hétérocyclique **243** a été détectée avec 81% de rendement par RMN. Ensuite, la quantité de complexe et de base ont été réduits à 2 mol% et l'amine **243** a été détectée à 88%. Ce meilleur résultat nous a encouragé à garder ces conditions mais l'isolation de l'amine s'est avérée être problématique puisque c'est au maximum 51% de celle-ci qui a pu être isolée.

Le rendement global de cette réaction a donc été évalué à 40% en deux étapes à partir de 1,2,4-butanetriol (Schéma 25).

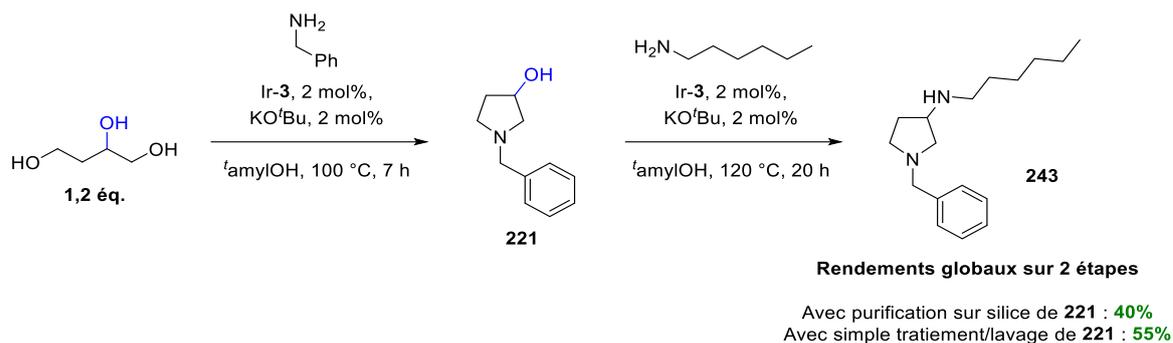


Schéma 25 : Synthèse de l'amine aza-hétérocycle **243** à partir du pyrrolidinol **221** et adaptation en séquentielle à partir du 1,2,4-butanetriol

Etant donné les difficultés liées aux purifications classiques par chromatographie flash sur gel de silice lors de l'accès aux pyrrolidinols et pipéridinols et également lors de l'accès à l'amine aza-hétérocyces **243**, nous avons décidé d'enchaîner les deux réactions d'ATH avec un simple traitement/lavage du pyrrolidinol **221**. Cette réaction séquentielle a permis d'obtenir un rendement global sur 2 étapes, amélioré par rapport à la réaction à partir du pyrrolidinol, de 55%. De ce fait, une nouvelle exemplification a été réalisée basée sur cette réaction séquentielle de diamination par ATH à partir de butane- et pentane-triols (Schéma 26).

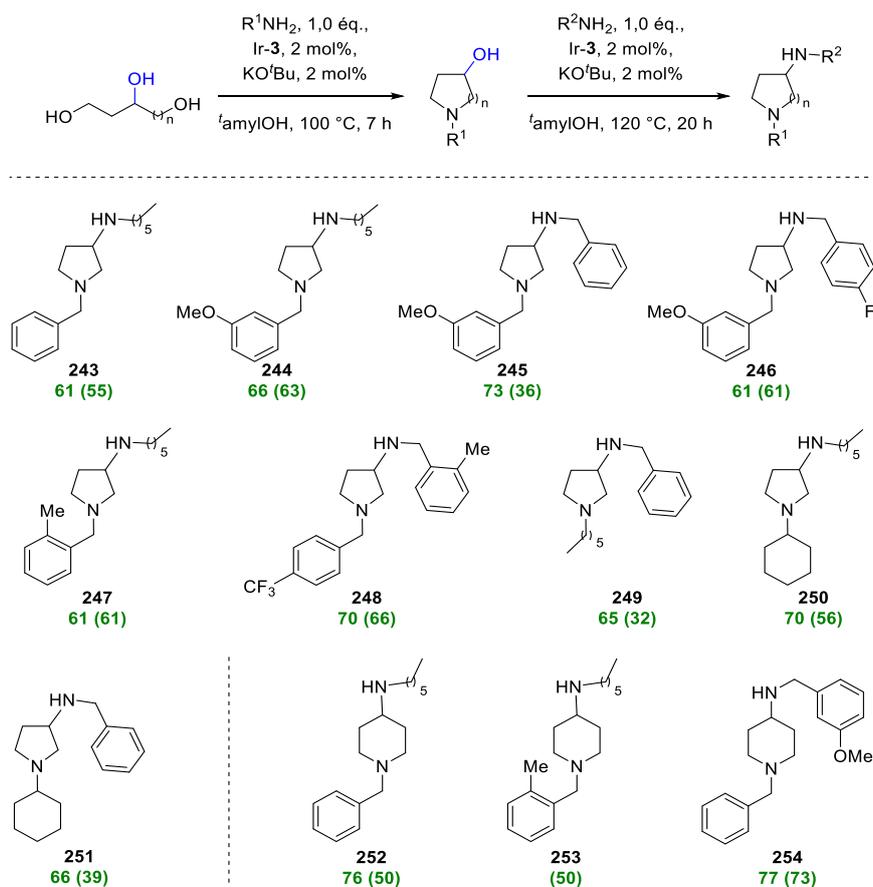


Schéma 26 : Diamination par auto-transfert d'hydrogène séquentielle à partir de triols  
 Rendements RMN en deux étapes déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

Les conditions pour effectuer l'ATH intramoléculaire ont été conservées puis après traitement/lavage de l'intermédiaire alcool, une nouvelle réaction d'ATH a été réalisée en présence de différentes amines primaires, Ir-3 (2 mol%) et KO<sup>t</sup>Bu (2 mol%) dans l'alcool *tert*-amylique à 120 °C.

De l'hexylamine ainsi que des benzylamines substituées ont été introduites sur différents pyrrolidinols *N*-benzyliques (**244-248**). Les rendements en deux étapes ont été corrects que cela soit pour les amines aliphatiques **244** et **247** avec 63 et 61% de rendement et avec les amines benzyliques **245**, **246** et **248** avec des rendements allant de 36 à 66%. Il est à noter que l'introduction d'amine aliphatique ou benzylique n'a pas induit de différences de réactivités significatives. Afin de vérifier cela, des aza-hétérocycles *N*-aliphatiques (**249-251**) ont été synthétisées et les composés de diamination alkyle-alkyle ou alkyle-benzyle ont été détectés avec des rendements RMN assez similaires allant de 65 à 70%. Pour finir, la séquence a été appliquée au 1,3,5-pentanetriol menant à des amino-pipéridines (**252-254**) dans des rendements corrects allant de 50 à 73%.

Cet alcool secondaire formé lors de la première étape (intermédiaire) a été utilisé de manière fructueuse. La diamination séquentielle a permis de s'affranchir d'une étape de purification classique (chromatographie sur gel de silice) tout en préservant des rendements fiables et corrects. Cette diamination a permis d'étendre la réaction conduisant à des amino-pyrrolidines (**243-251**) et à des amino-pipéridines (**252-254**) dans des rendements corrects allant globalement de 32 à 73%.

### I.3.2. Synthèse de cétones aza-hétérocycliques par ATH

Le pyrrolidinol intermédiaire pourrait également être engagé dans une réaction d'ATH pour la construction de liaison C-C, et l'étude a consisté à évaluer la robustesse de la séquence réactionnelle, dans les conditions développées au chapitre 3. S'appuyant sur nos résultats précédents, cela nous permettrait d'obtenir des cétones Ph\* pour lesquelles le groupement Ph\* serait clivable.

Pour commencer, l'intermédiaire alcool a été isolé puis introduit en réaction d'alkylation d'ATH puis comme précédemment la réaction a été testée de manière séquentielle par simple traitement/lavage de l'intermédiaire alcool (Schéma 27).

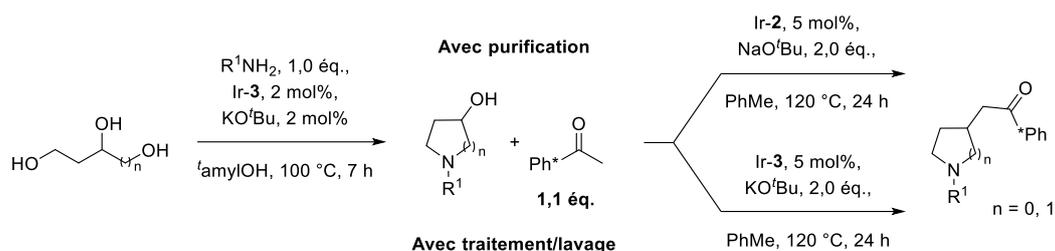


Schéma 27 : Développement de la réaction d'alkylation par ATH à partir d'intermédiaire alcool puis en séquentielle

### I.3.2.1. Réaction d'ATH à partir des intermédiaires pyrrolidinols et pipéridinols (C-C)

Pour commencer, les conditions développées lors du chapitre 3 ont été utilisées pour effectuer la fonctionnalisation d'alcools aza-hétérocycles saturés par la pentaméthylacétophénone (1,1 éq.) en présence de Ir-2 (5 mol%), NaOᵀBu (2 éq.) dans le toluène à 120 °C (Schéma 28).

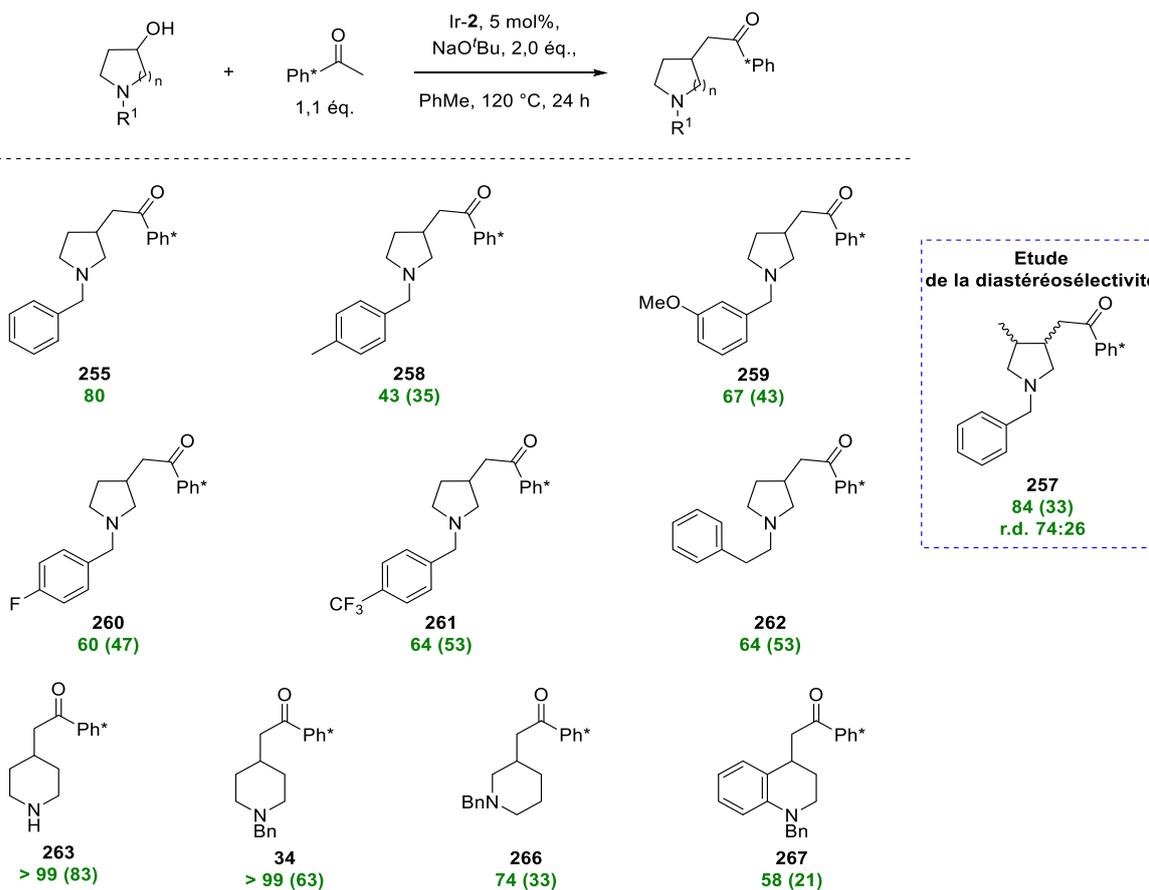


Schéma 28 : Fonctionnalisation de pyrrolidinols et pipéridinols par alkylation via ATH à partir de la cétone Ph\*  
Rendements RMN déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne  
(rendements isolés entre parenthèses)

Le 3-pyrrolidinol a été engagé en alkylation par ATH et la cétone **255** a été obtenue avec 80% de rendement. Un groupement méthyle a été introduit sur ce pyrrolidinol afin de comparer la stéréosélectivité avec celle obtenue pour les cycles tétrahydrofuranes lors de l'exemplification effectuée au chapitre 3. En effet, la réaction a procédé à partir de l'alcool **256** correctement avec un rendement de 84% en cétone **257** et un ratio diastéréoisomérique environ équivalent de 74:26 à celui observé avec la cétone **163** homologue O-hétérocyclique de 70:30. La nature du cycle (hétéroatome) n'a par conséquent pas induit de différence de diastéréosélectivité.

Plusieurs alcools aza-hétérocycliques ont été testés dont des pyrrolidinols *N*-benzyliques **258-261** et un pyrrolidinol *N*-aliphatique **262**. Les résultats ont été assez modestes avec des rendements RMN <sup>1</sup>H allant de 43 à 67%.

Pour finir, plusieurs pipéridinols ont été préparés et les résultats ont été modestes à excellents puisque le 4-pipéridinol et son homologue *N*-benzylique (**33**) ont été détectés par RMN de manière quantitative. Les cétones **266** et **267** provenant respectivement du 3-pipéridinol (**264**) et d'un dérivé d'hydroxyquinoline **265** ont été détectés avec des rendements RMN de 74 et 58% respectivement. En revanche, après purification sur colonne chromatographique il a été remarqué systématiquement une chute de 30 points entre rendements RMN et isolés.

Tout comme la synthèse séquentielle de diamines par ATH et grâce aux résultats obtenus à partir des alcools précédents, une réaction séquentielle de *N*- puis *C*-alkylation a été développée. Etant donné que la réaction d'amination a été catalysée à l'aide de l'iridacycle Ir-**3** et pour obtenir une séquence attrayante, Ir-**3** a donc été utilisé au lieu de Ir-**2** à 5 mol%.

### *1.3.2.2. Adaptation en séquentielle de la réaction d'ATH (C-N / C-C)*

Les conditions ont donc été adaptées notamment avec le complexe Ir-**3** ainsi que la base KO<sup>t</sup>Bu (2 éq.). La réaction à partir du pyrrolidinol **221** en présence de ces nouvelles conditions a mené à la cétone correspondante **255** avec 71% de rendement RMN (contre 80% avec Ir-**2**) signifiant donc qu'il était possible d'utiliser ces paramètres afin de poursuivre l'étude séquentielle. Avec ces nouvelles conditions en main, la réaction séquentielle C-N / C-C a été étendue à différentes amines et triols (Schéma 29).

La série des cétones aza-hétérocycliques *N*-benzyliques **255**, **258-261**, **268** a été préparée avec des rendements allant de 48 à 71% montrant que la réaction en une étape à partir des alcools hétérocycliques ou à partir de triol en deux étapes étaient assez semblables. Une réactivité correcte a aussi été observée avec un aza-hétérocycle aliphatique portant une hexylamine où la cétone **269** a été isolée à 40% en deux étapes. Pour finir, le 1,3,5-pentanetriol a été introduit afin de former des pipéridines fonctionnalisées (**34**, **270**, **271**). Les pipéridines

## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

*N*-benzyliques **34** et **270** ont été isolées à 55 et 64% respectivement témoignant d'une meilleure réactivité que pour l'analogue hexylamine **271** (isolé avec 29% de rendement).

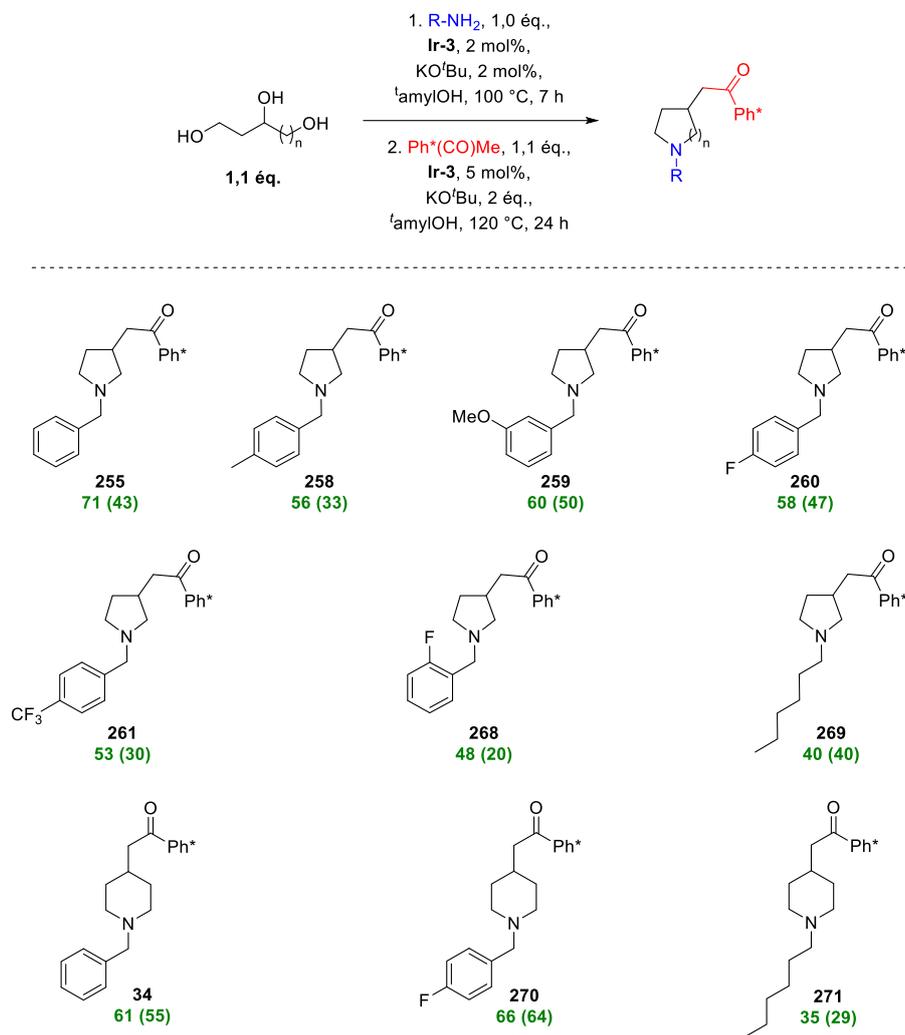


Schéma 29 : Réaction d'alkylation séquentielle par ATH à partir de triols pour la synthèse de cétones fonctionnalisées (C-N / C-C)

Rendements RMN en deux étapes déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses)

Au total 13 pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées ont été synthétisées (20-64%) selon une réaction séquentielle de double ATH C-N / C-C, montrant la robustesse de cette méthodologie.

## II. Valorisation des produits d'alkylation par clivage du motif Ph\*

Les différents substrats alkylés possèdent des structures hétérocycliques très intéressantes comme cela a été présenté tout au long de ce manuscrit et beaucoup constituent des synthons valorisables notamment dans le domaine pharmaceutique. Grâce au succès basé sur la réaction d'alkylation, la valorisation de ces molécules a été envisagée par réaction de post-fonctionnalisation. Pour ce faire, les travaux de Donohoe, s'appuyant sur la fonctionnalisation de cétones portant le motif Ph\*, ont été transposés aux cétones hétérocycliques conçues au laboratoire.

Le clivage de la cétone Ph\* et de ses analogues a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature, notamment par réaction de rétro-Friedel-Crafts. Le groupe de Donohoe a effectué plusieurs tests avec différents acides forts, pour effectuer l'activation de la cétone Ph\*, tels que l'acide triflique et l'acide sulfurique à chaud mais ces conditions se sont avérées être trop drastiques pour certaines cétones.<sup>[30,31]</sup> Plusieurs acides de Lewis (InCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, AuCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, TMSCl, etc..) ont été testés mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec la bromation de la position *ipso* à -17 °C. Ceci a entraîné le clivage du motif Ph\* par la génération *in situ* d'un acyle de bromure pouvant réagir avec différents nucléophiles (Schéma 30).

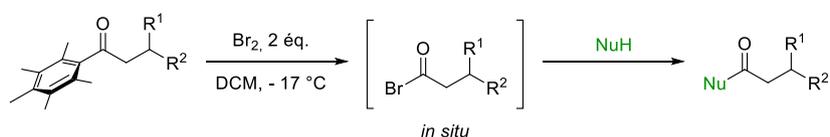


Schéma 30 : Clivage du motif Ph\* en présence de dibrome avec attaque d'un nucléophile sur l'acyle formé *in situ*

Une autre version de clivage en conditions douces a également été recherchée par ce même groupe.<sup>[32]</sup> Ils ont déterminé que l'acide chlorhydrique concentré (à 2 M) dans du HFIP à chaud (65 °C) permettait d'obtenir l'acide carboxylique **273** (Schéma 31). Plusieurs solvants assez courants ont été testés sans aucune trace de l'acide attendu, sauf avec HFIP qui est un solvant particulier pouvant être utilisé en réaction de Friedel-Crafts.<sup>[33]</sup> L'accès au groupement

[30] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15664-15667.

[31] C. B. Cheong, J. R. Frost, T. J. Donohoe, *Synlett* **2020**, *31*, 1828-1832.

[32] L. B. Smith, R. J. Armstrong, D. Matheau-Raven, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2514-2523.

[33] H. F. Motiwala, A. M. Armaly, J. G. Cacioppo, T. C. Coombs, K. R. K. Koehn, V. M. Norwood, J. Aubé, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 12544-12747.

*N,O*-diméthylhydroxylamine sur le carbonyle a pu également être obtenu en une seule étape (**274**).

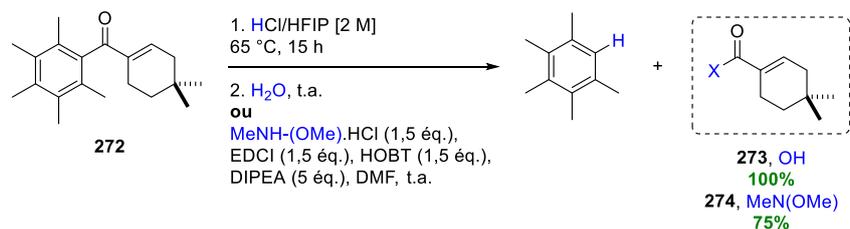


Schéma 31 : Clivage du motif Ph\* provenant de la cétone **272** en conditions acides

## II.1. Synthèse d'esters par post-fonctionnalisation

Nous avons repris les conditions réactionnelles de Donohoe utilisant du dibrome et du méthanol à -17 °C dans le DCM afin d'accéder directement aux esters méthyliques. La méthode a d'abord été validée avec un substrat modèle, le tétrahydrohydronaphthalenol avant d'être transposé aux dérivés THF (Schéma 32).<sup>[34]</sup>

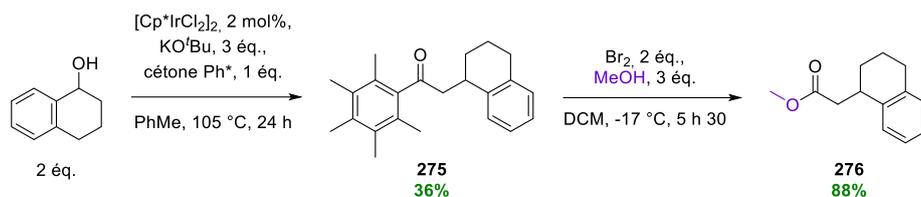


Schéma 32 : Alkylation et post-fonctionnalisation de **275** dans les conditions de Donohoe

Cette molécule témoin déjà utilisée dans la littérature a été soumise aux conditions de clivage et l'ester **276** correspondant a été isolé avec 88% de rendement contre 96% dans la littérature. Une fois cette réaction validée, elle a pu être conduite sur notre substrat d'intérêt **136** (Schéma 33).

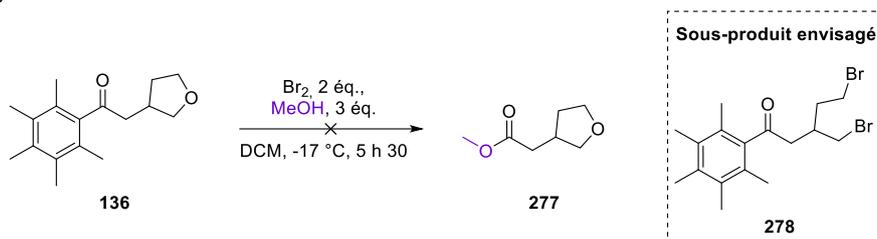


Schéma 33 : Estérification de la cétone **136** par clivage du motif Ph\* par retro-Friedel-Crafts

Malheureusement, cette méthode n'a pas conduit au produit attendu mais plutôt à un mélange complexe et des produits de réactions compliqués à interpréter. Il est en effet possible que dans ces conditions le cycle tétrahydrofurane se soit ouvert menant à une fonctionnalisation de celui-ci par les deux bromes (validé par MS/ESI grâce au profil isotopique du brome, **278**),

[34] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

dont une substitution de l'alcool provenant de l'ouverture. Ce mécanisme d'ouverture a déjà été présenté notamment lors de l'utilisation d'halogènes HX (X = Cl, Br), de chlorure d'aluminium et d'autres acides de Lewis.<sup>[35,36,37]</sup> Afin d'écartier l'hypothèse que les hétérocycles étaient trop sensibles pour ce protocole, le produit d'alkylation **255** provenant du pyrrolidinol *N*-benzylique a été entraîné en réaction mais un mélange complexe ne portant pas le produit **279** espéré a été observé par RMN (Schéma 34).

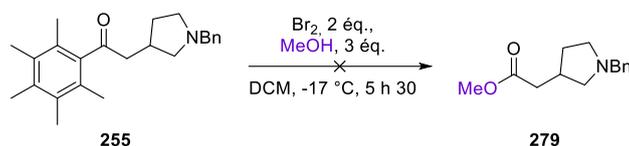
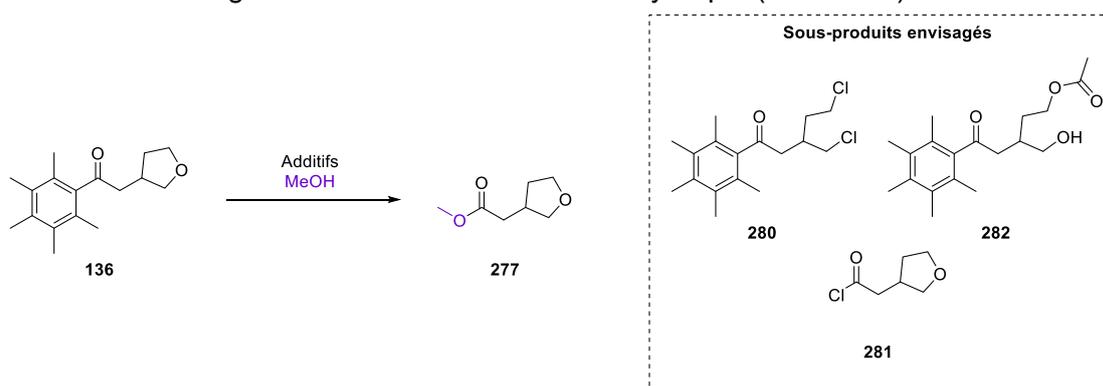


Schéma 34 : Estérification de la cétone pyrrolidine **256** par clivage du motif Ph\* avec Br<sub>2</sub>

La réaction n'ayant pas abouti au produit attendu, d'autres méthodes ont été testées pour effectuer la réaction d'estérification avec du méthanol en une unique étape. Pour ce faire, plusieurs acides de Lewis, dont ceux testés par le groupe de Donohoe, ont été évalués tout comme des réactifs générant *in situ* de l'acide chlorhydrique (Tableau 3).



Entrée	Additifs (éq.) et conditions	MeOH (éq.)	Observations
1	InCl <sub>3</sub> (1,2), 100 °C, 1 h 30	3	Aucune conversion
2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1,2), 100 °C, 1 h 30	3	Aucune conversion
3	TMSCl (1,1), HFIP, 40 °C, 22 h	3	Aucune conversion
4	AlCl <sub>3</sub> (1,2), 100 °C, 1 h 30	3	Conversion complète : traces de produit d'ouverture <b>280</b>
5	AcCl (3), HFIP, 65 °C, 24 h	3 à 5	Conversion complète : mélange d'ester <b>277</b> et ouverture <b>282</b>
6	AcCl (3), HFIP, 65 °C, 24 h	<i>n</i> PrOH (4)	Conversion complète : mélange d'ester et ouverture <b>282</b> (61%)

Tableau 3 : Criblage des conditions d'estérification directe de la cétone **136**

[35] S. Fried, R. D. Kleene, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2691-2691.

[36] N. I. Shuikin, I. F. Belsky, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science* **1956**, 5, 761-762.

[37] M. Kadraoui, T. Maunoury, Z. Derriche, S. Guillaume, C. Saluzzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 441-457.

Pour commencer, du chlorure d'indium (1,2 éq.) a été ajouté lors d'une réaction conduite à 100 °C (Tableau 3, entrée 1). Malgré une température de réaction élevée pour effectuer cette désacylation, aucune conversion n'a été observée après 1 h 30. Une observation similaire a été obtenue en présence de  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (1,2 éq.) ou en présence de  $\text{TMSCl}$  (1,1 éq.) dans le HFIP à 40 °C (Tableau 3, entrées 2 et 3).

L'acide  $\text{AlCl}_3$  (1,2 éq.) fréquemment employé en Friedel-Crafts, a quant à lui montré de la conversion (Tableau 3, entrée 4). Le produit ester n'a en revanche pas été détecté par RMN. Au lieu de ce substrat, des traces de produit d'ouverture **280** a été détecté par MS/ESI et RMN. L'utilisation de méthanol fraîchement distillé sur  $\text{Mg/I}_2$  n'a pas permis d'obtenir de meilleur résultat.

Face à ces résultats, il a été envisagé de produire *in situ* de l'acide chlorhydrique pour générer l'acyle **281** puis l'ester à partir de méthanol (Tableau 3, entrées 5 et 6). Du chlorure d'acétyle (3 éq.) a été introduit dans du HFIP à 65 °C pendant 24 h et du méthanol à 3, 4 et 5 éq. (3 expériences). Quelle que soit la quantité de méthanol introduit, un clivage complet de la cétone a été obtenu avec un mélange d'ester attendu **277** sous forme de traces et de produit d'ouverture **282** élucidé par RMN et spectrométrie de masse. Ce résultat a constitué une des meilleures observations, mais les quelques traces d'esters associées avec des produits de dégradation liées à l'ouverture du cycle THF n'ont pas poussé à l'optimisation de ces conditions. Pour finir, le méthanol a été remplacé par du propanol (4 éq.) dans les conditions données à l'entrée 5 afin de vérifier qu'un alcool plus « lourd » pouvait permettre cette estérification (Tableau 3, entrée 6). Une conversion complète a été observée avec les mêmes produits qu'à l'entrée précédente dont **282** qui a pu être isolé avec 61% de rendement.

Les réactions des entrées 6 et 7 ont été reproduites au moins à deux reprises mais aucun résultat similaire n'a été obtenu. De par ce souci de reproductibilité et l'ouverture inéluctable du cycle tétrahydrofurane une autre séquence réactionnelle a été développée.

La séquence originellement développée en une seule étape a été conduite en 2 étapes distinctes : obtention de l'acide carboxylique puis estérification. Pour ce faire, la cétone **136** a été dissoute dans un mélange d'acide chlorhydrique concentré (37%, 26 éq.) et de HFIP à une concentration fixée de 1 M à 65 °C (Schéma 35).

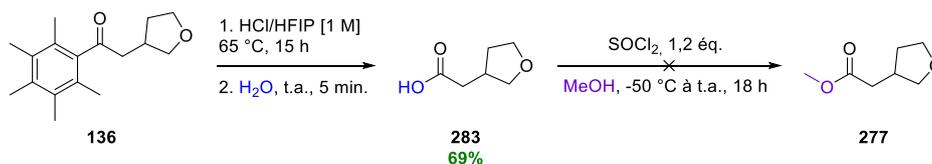


Schéma 35 : Réaction séquentielle d'estérification de l'acide **283** à partir de la cétone **136**

## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

L'acide carboxylique **283** correspondant isolé avec 69% de rendement par purification sur plaque préparative, a été ensuite estérifié en conditions classiques ( $\text{SOCl}_2$ , 1,1 éq. puis MeOH). Après 18 h de réaction, seul le chlorure d'acyle a été détecté par RMN avec peu de conversion, suggérant à nouveau de la dégradation en sous-produits non expliqués.

La stabilité du motif tétrahydrofurane a été éprouvée lors de ces réactions de post-fonctionnalisation et de ce fait la cétone **255** portant une pyrrolidine a été testée (Schéma 36).

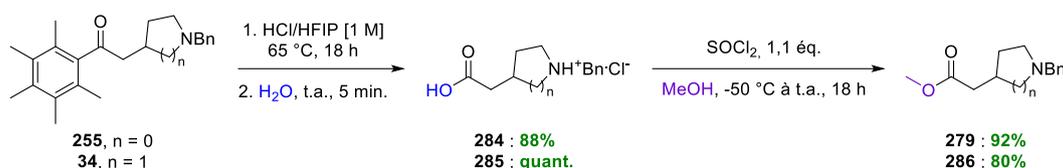


Schéma 36 : Estérification de l'acide homo- $\beta$ -proline **284** et de l'acide pipéridine **285** à partir des cétones **256** et **34**

D'une part, en jouant sur les pKa, l'isolation de l'acide carboxylique **284** (sous forme zwitterionique) correspondant a été plus simple, en lavant uniquement la phase aqueuse par des solvants organiques. Lors de ces lavages, le pentaméthylbenzène provenant du clivage a lui aussi été éliminé, permettant de s'affranchir d'une étape de purification supplémentaire. Le sel de pyrrolidine **284** a donc été isolé avec 88% de rendement puis engagé dans la deuxième étape réactionnelle. L'estérification dans des conditions classiques ( $\text{SOCl}_2$ , 1,1 éq. dans le MeOH) a permis d'accéder à l'ester homo- $\beta$ -proline **279** avec un excellent rendement de 92% (81% en deux étapes). L'ester **286** a été obtenu selon la même séquence réactionnelle à partir de son équivalent cétone pipéridine **34** avec un rendement 79% en deux étapes.

Face à ce résultat concluant, la réaction de post-fonctionnalisation des motifs cétones THF n'a pas été abandonnée. Au cours de la réaction d'auto-transfert, il a été démontré que les cycles THF C<sub>4</sub>-aliphatique ou -benzylique avaient une meilleure stabilité avec moins de dégradation observée. La cétone tétrahydrofurane C<sub>4</sub>-benzylique **168** a donc été sélectionnée pour effectuer la réaction d'estérification *via* le clivage de la cétone Ph\* (Schéma 37).

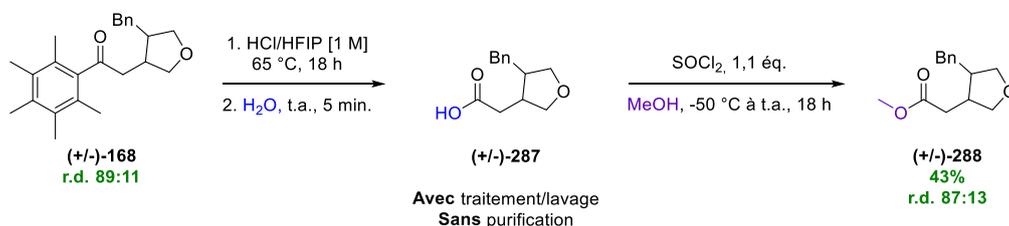


Schéma 37 : Estérification de l'acide intermédiaire **287** à partir de la cétone **168** par clivage du motif Ph\*

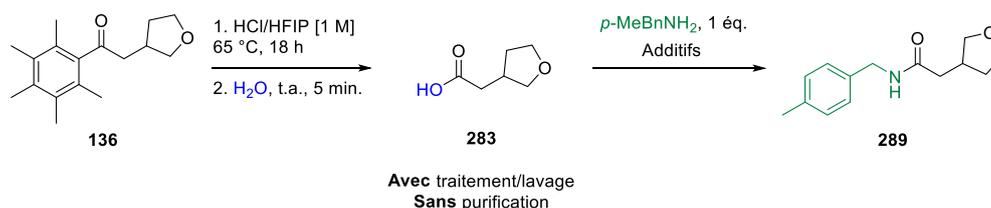
Les conditions précédemment utilisées (Schéma 36), ont permis d'isoler en deux étapes l'ester **288** avec 43% de rendement et un r.d. de 87:13 conservé durant cette séquence. La stabilité

liée aux conditions acides du cycle tétrahydrofurane revêtant un groupement benzyle en position C<sub>4</sub> a été plus importante que pour la cétone THF simple **136**.

Cette post-fonctionnalisation a rendu possible la synthèse de différents esters en plusieurs étapes à partir des cétones hétérocycliques obtenues par ATH. En effet, la synthèse directe a posé plusieurs difficultés, notamment par l'ouverture de l'hétérocycle, liées aux conditions acides employées. Ayant en main une méthodologie intéressante où la synthèse des acides carboxyliques par clivage du motif Ph\* a mené à des esters, une autre fonctionnalisation par amidation a été évaluée.

## II.2. Clivage de la cétone Ph\* pour fonctionnalisation par amidation

La méthodologie de clivage du motif Ph\* en condition acide ayant prouvé sa robustesse pour mener aux esters, la post-fonctionnalisation a été ensuite étendue aux amides. Pour ce faire, le protocole de synthèse de l'acide intermédiaire **283** a été conservé puis différentes conditions d'amidation ont été testées avec la *p*-méthylbenzylamine (Tableau 4).



Entrée	Additifs (éq.) et conditions	Rdt. RMN (%)
1	B(OH) <sub>3</sub> (0,3), PhMe, reflux, 18 h	42
2	B(OH) <sub>3</sub> (1), PhMe, reflux, 18 h	29
3	PhB(OH) <sub>2</sub> (0,1), xylène, reflux, 18 h	32
4	TPPO (1), COCl <sub>2</sub> (1,3), acétonitrile, t.a., 1 h	0
5	DIIC (1), H <sub>2</sub> O, t.a., 2 h	0
6	SOCl <sub>2</sub> (1), Et <sub>3</sub> N (3), DCM, t.a., 18 h	0
7	SiO <sub>2</sub> , MW, 130 °C, 200 W, 80 min.	0
8 <sup>a</sup>	Imidazole (0,2), <i>n</i> -octane, 120 °C, 24 h	Mélange complexe

Tableau 4 : Criblage de différentes conditions de couplage de la *p*-MeBnNH<sub>2</sub> à partir de l'acide **136**  
Rendements RMN en deux étapes déterminés par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. <sup>a</sup>Urée (2 éq.) a été utilisé à la place de *p*-MeBnNH<sub>2</sub>



## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

Pour finir, une autre réaction de couplage mettant en jeu de l'urée (2 éq.) en présence d'imidazole (20 mol%) afin d'accéder à un amide libre a été évalué. Cette séquence a été assistée par de l'imidazole mais un mélange complexe dont le produit d'intérêt n'a pas permis d'accéder correctement au substrat désiré (Tableau 4, entrée 8).<sup>[44]</sup>

Les meilleures conditions provenant de l'entrée 1 ( $B(OH)_3$ , 30 mol%) ont été sélectionnées pour effectuer une exemplification à partir de différentes cétones alkylées par ATH. Dans un premier temps, la cétone **136** a été introduite dans la séquence réactionnelle d'amidation à partir de différentes amines primaires benzyliques et aliphatiques (Schéma 39).

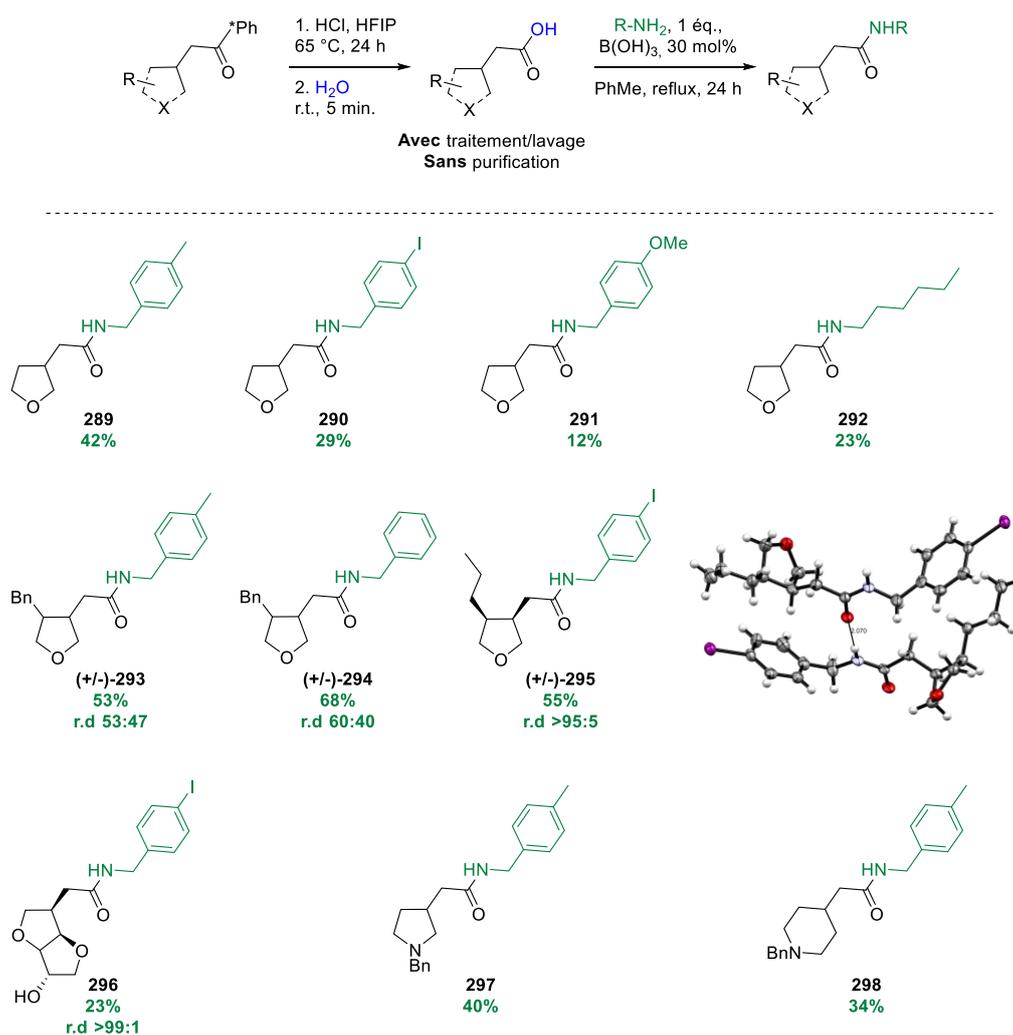


Schéma 39 : Exemplification de la post-fonctionnalisation par amidation de produits d'alkylation par ATH  
Rendements isolés en deux étapes. Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN <sup>1</sup>H

La *p*-iodobenzylamine a été testée comme amine primaire sur l'acide **283** afin d'étendre cette réaction d'amidation, conduisant à l'amide **290** isolée avec un rendement de 29%. De la même manière, la *p*-méthoxybenzylamine a été évaluée mais seulement 12% de l'amide **291** a été isolé en deux étapes. Pour finir, l'hexylamine a été introduite sur le carbonyle menant à l'isolation de l'amide **292** avec un rendement de 23%.

En parallèle, les réactions d'amidation ont été menées sur le substrat **168**, benzylé en position 4, et cette fois-ci les rendements obtenus en utilisant les mêmes amines ont été augmentés de manière significative. En effet, la *p*-méthylbenzylamine a mené à 53% de l'amide **293** et la *p*-iodobenzylamine à un rendement en deux étapes de 68% en amide **294**. Par conséquent, comme pour la réaction d'estérification, la fonctionnalisation de la position 4 a été bénéfique à la réaction. Cette fonctionnalisation pourrait permettre d'augmenter la solubilité des produits et pourrait également éviter certains phénomènes de dégradation. Il est à noter que la diastéréosélectivité a été peu modifiée durant cette séquence avec des ratios de respectivement 53:47 et 60:40 pour **293** et **294**.

La séquence réactionnelle de post-fonctionnalisation ne modifiant que très peu la diastéréosélectivité, nous nous sommes ensuite intéressés à la détermination exacte de la configuration d'un diastéréoisomère majoritaire par l'obtention de clichés DRX. Pour ce faire, la cétone **166** synthétisée à partir du Ru-MACHO a été isolée avec une diastéréosélectivité de 95:5 puis engagée en réaction d'amidation par clivage du motif Ph\*. Lors de cette amidation, il a été choisi la *p*-iodobenzylamine afin d'augmenter la cristallinité du produit amide **295**, isolé avec un rendement de 55% et un r.d. non modifié de 95:5. Ensuite, des cristaux adaptés à une analyse DRX ont été obtenus. Cette analyse a révélé que les molécules étaient sous formes d'empilement induits par des liaisons hydrogènes et possédaient une stéréosélectivité en *cis*. Il se pourrait donc que l'isomère majoritaire, produit lors de la réduction par ATH, soit le produit *cis* (pour Ir-**2** et Ru-MACHO). Malheureusement, il n'est pas possible d'étendre ce résultat à tous les produits d'alkylation même si celui-ci est attrayant.

Un des objectifs initiaux de ce projet de thèse a été d'accomplir l'élongation de liaison C-C sur des alcools biosourcés puis de les préparer comme synthon pour des applications en polymères. La cétone isosorbide **132** a alors été choisie pour effectuer cette post-fonctionnalisation en amide. Un rendement modeste de 23% a été obtenu permettant d'accéder à l'amide **296** avec la déprotection concomitante du groupement *tert*-butyle durant le clivage de Ph\* en conditions acides. Des travaux sont en cours afin d'obtenir le monomère mono-acide et mono-ester.

Pour finir, la pyrrolidine **256** et la pipéridine **34** ont été engagées pour effectuer ce même clivage fonctionnalisant. Les amides **297** et **298** ont été isolés avec des rendements de 40 et 34% respectivement. Les sels d'acides, provenant de l'étape de clivage, aurait probablement empêché un couplage dans des rendements corrects et il serait intéressant de comparer ces résultats avec une pyrrolidine C<sub>4</sub>-aliphatique ou -benzylique afin de confirmer cette hypothèse.

### II.3. Alkylation par ATH et clivage séquentiel

Compte tenu des résultats précédents, il était légitime d'évaluer l'intégration de la réaction d'ATH dans la séquence précédente en enchaînant les 3 étapes à la suite avec un traitement aussi minime que possible (Schéma 40).

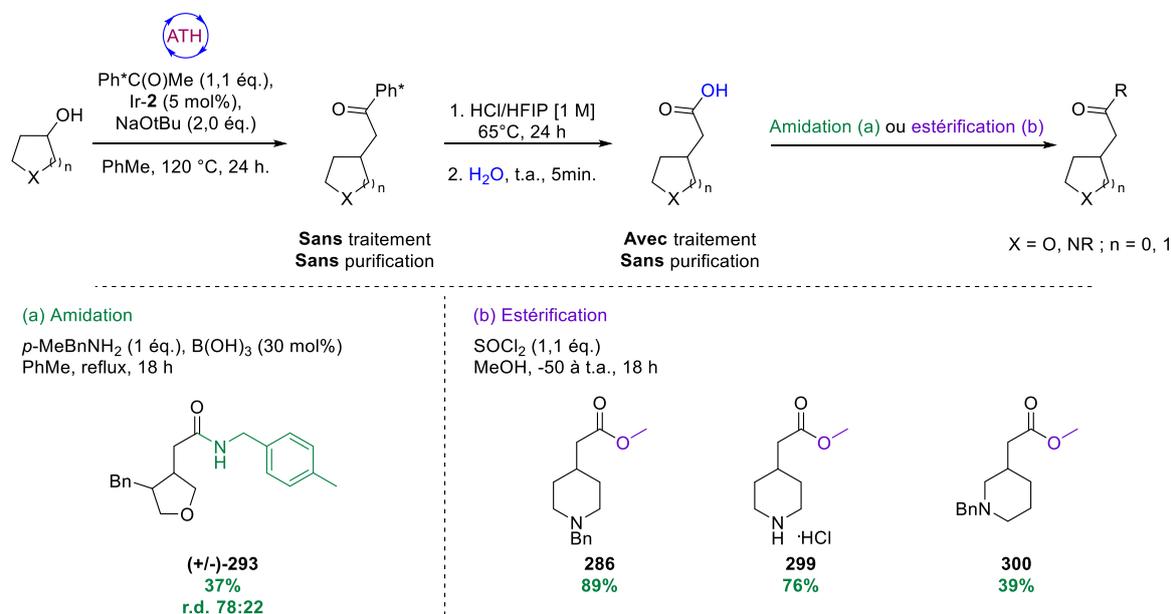


Schéma 40 : Stratégie séquentielle en 3 étapes des produits d'alkylation en esters et amides et à partir d'alcools

Pour ce faire, une réaction d'alkylation par ATH avec la cétone Ph\* a été effectuée sans isolation/purification des cétones intermédiaires (évaporation du brut réactionnel). Puis un clivage du motif Ph\* en conditions acide a été réalisé, avec un traitement liquide-liquide et sans purification et enfin une réaction d'amidation ou d'estérification à partir des méthodes développées a été réalisée. Ceci a permis de produire des amides et esters en 3 étapes à partir d'alcools secondaires.

L'amidation de la cétone **168** ayant donné un des meilleurs résultats, la séquence en 3 étapes a été réalisée à partir de son alcool (**154**). L'amide **293** a été obtenu avec un rendement de 37% et un r.d. de 78:22 en 3 étapes. Ce rendement obtenu en 3 étapes successives a tout juste été en dessous de celui calculé lorsque la cétone **168** intermédiaire a été purifiée puis engagée en réaction de clivage c'est-à-dire 42% (intermédiaire cétone **168** : 79% et amide **293** : 53%).

Finalement, la séquence réactionnelle aboutissant aux esters a été appliquée à des pipéridines. Les esters **286** et **289** ont été obtenus avec d'excellents rendements de 89 et 76% respectivement. Ce premier ester **286** synthétisé en séquentiel a constitué un succès plus important que lors de la purification successive de chaque intermédiaire avec un rendement de 50% en 3 étapes (Schéma 41). En effet, la purification de la première étape a entraîné une perte de 30 points par rapport au rendement RMN, qui a été évitée avec notre nouvelle séquence.

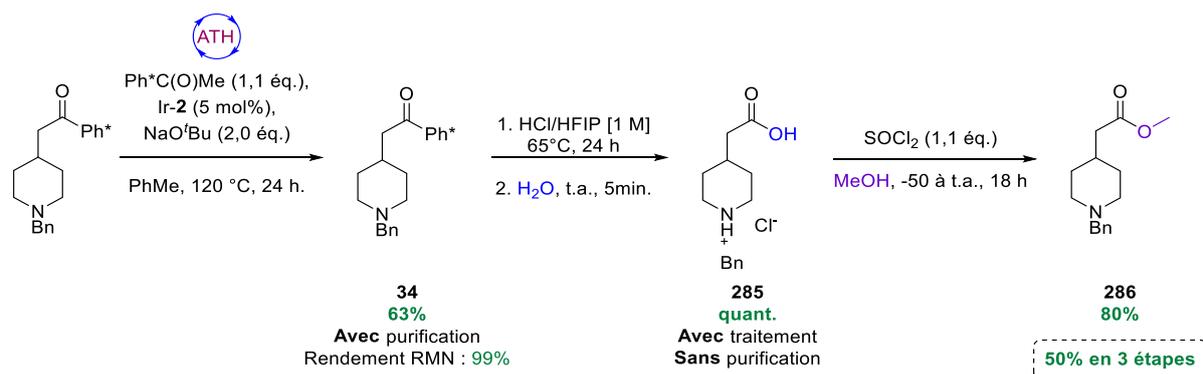


Schéma 41 : Synthèse de l'ester **286** par isolation de chaque intermédiaire

Enfin, le *N*-benzyl-3-pipéridinol a été engagé en réaction et l'ester **300** a été isolé avec un rendement de 39% en 3 étapes permettant de s'affranchir de la purification de l'intermédiaire cétone **266** (perte de 41 points entre rendement RMN et isolé). Ces résultats nous ont confirmé que la post-fonctionnalisation directe séquentielle pourrait être une voie intéressante en termes d'économie de temps et de solvant (utilisé pour les purifications notamment) et pourrait améliorer le rendement isolé de molécules plus complexes. De plus, cette séquence est apparue comme une meilleure alternative qu'en effectuant la purification sur colonne chromatographique des cétones *N*-hétérocycliques car des pertes de produit sur silice ont souvent été observées.

Ces observations ont poussé à essayer de relever un autre défi. Dans le cas des hétérocycles azotés, il a été tenté à partir de 1,3,5-pentanetriol d'accéder à l'ester **286** en 4 étapes séquentielles (Schéma 42). Malheureusement, cette ambition n'a mené qu'à l'ester **286** sous forme de traces (< 5%). Ce résultat a été plutôt frustrant puisque la séquence réactionnelle sur 3 étapes a donné un très bon rendement de 89% (Schéma 40) et que la première étape d'ATH intramoléculaire a permis de mener au pipéridinol **33** avec 72% de rendement.

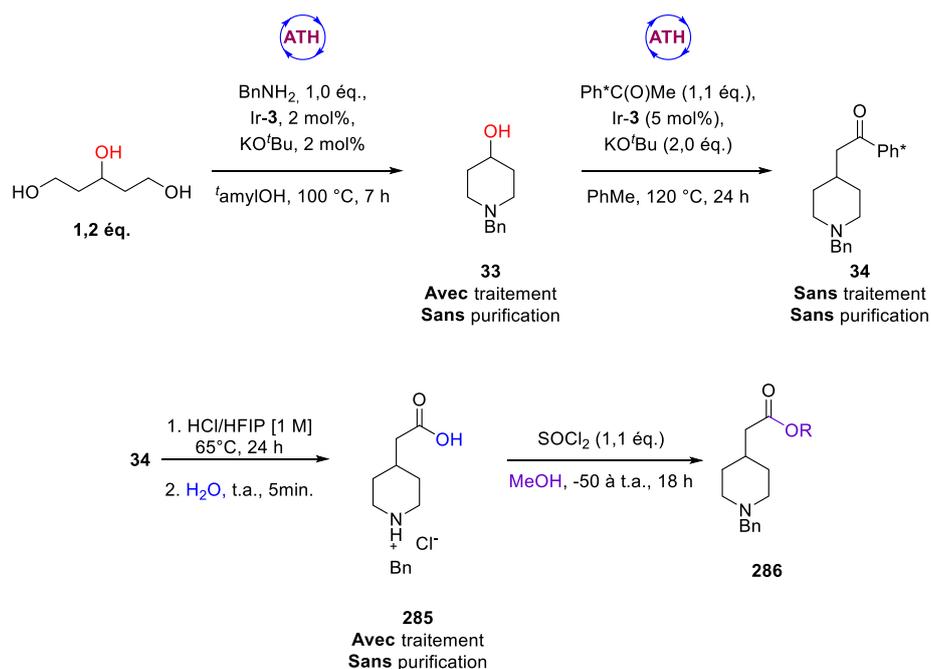


Schéma 42 : Séquence réaction en 4 étapes pour l'accès à l'ester aza-hétérocycliques **286** à partir du 1,3,5-pentanetriol

### III. Conclusions

En résumé, une étude préliminaire effectuée à partir de triols a permis d'accéder à différents alcools aza-hétérocycliques saturés (27 exemples, 43-88%) assistée par l'iridacycle, Ir-3 (Schéma 43). Ces mêmes alcools ont ensuite été engagés dans une seconde réaction d'ATH pour effectuer l'amination des alcools secondaires libres restants. La diamination séquentielle par ATH a permis d'étendre cette méthodologie à 10 amines aza-hétérocycliques avec des rendements allant de 32 à 66% en 2 étapes, avec un simple traitement liquide-liquide de l'intermédiaire alcool. Face à ces résultats encourageants et dans la continuité de l'alkylation de la cétone Ph\* à partir d'alcools hétérocycliques saturés, une séquence réactionnelle permettant la création de liaisons C-N (intramoléculaire) puis C-C successives a été décrite. Après un ajustement des conditions en utilisant l'iridacycle (Ir-3) comme catalyseur, une librairie de 13 cétones a été obtenue à partir de 1,2,4-butanetriol et de 1,3,5-pentanetriol en 2 étapes (20-64%).

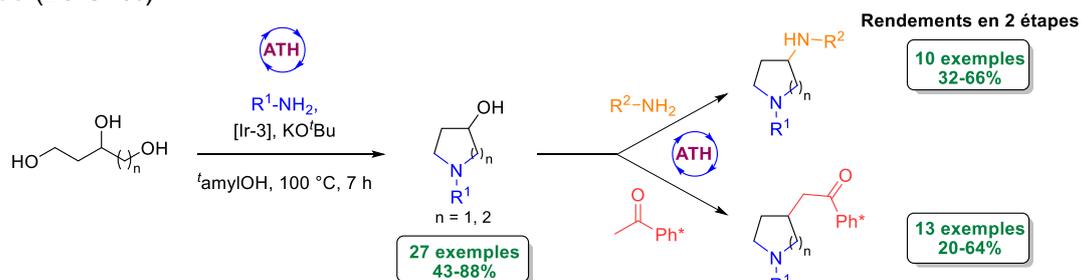


Schéma 43 : Réactions d'amination et d'alkylation successives par ATH à partir de triols

## Chapitre IV : L'ATH en séquence réactionnelle et valorisation des produits d'alkylation

En parallèle, la valorisation des structures hétérocycliques carbonylées provenant de la réaction d'ATH a été effectuée. Pour ce faire, deux types de réaction de post-fonctionnalisation ont été sélectionnées. Pour commencer, l'obtention d'esters en voie directe grâce aux conditions de Donohoe *via* le clivage du motif Ph\* a été tenté sans succès. Face à cet échec, une réaction séquentielle en deux étapes à partir d'un clivage en acide carboxylique, dans un mélange d'acide chlorhydrique et de HFIP, a été développée. L'estérification a ensuite été accomplie à partir de l'intermédiaire acide en présence de méthanol et de chlorure de thionyle. Cette méthodologie en deux étapes a permis de synthétiser avec d'excellents rendements plusieurs esters et notamment l'ester **279** homo- $\beta$ -proline avec 81% de rendement en deux étapes et l'ester **288** dérivé du tétrahydrofurane C<sub>4</sub>-benzylé avec 43% de rendement en deux étapes. Par la suite la méthode de synthèse d'acides carboxyliques par clivage du motif Ph\* a été conservée afin de préparer des amides à partir de différentes amines primaires. La cétone THF **136** a été sensible aux conditions mais l'ajout d'un groupement benzyle ou propyle en position 4, sur ce même cycle, a permis d'augmenter la réactivité et d'obtenir des rendements corrects.

Comme pour l'ATH séquentielle (C-N / C-C), une post-fonctionnalisation séquentielle a été proposée dans un souci d'économie de temps, réactifs, solvant etc... et les résultats ont été semblables ou meilleurs à ceux obtenus avec des purifications par colonne par étapes (Schéma 44).

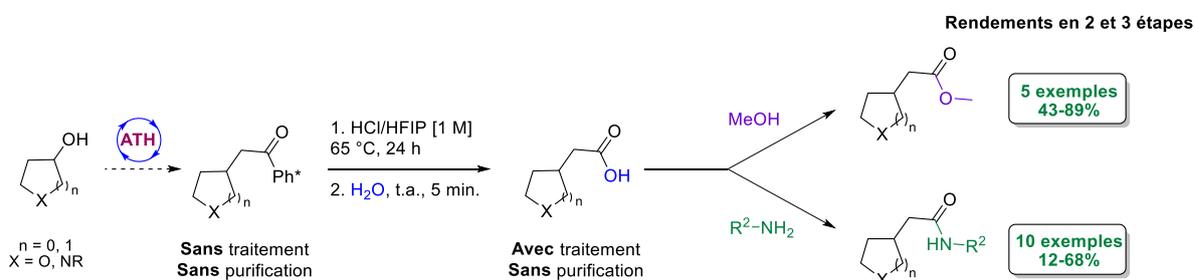


Schéma 44 : Synthèse d'esters et d'amides à partir d'alcool hétérocycliques saturés ou à partir des produits d'alkylation par ATH

Une partie des résultats de cette étude ont été publiés dans le Journal of Organic Chemistry.<sup>[45]</sup>

[45] M. Larduinat, J. François, M. Jacolot, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7512-7517.

## IV. Références

- [1] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- [2] G. Li Petri, M. V. Raimondi, V. Spanò, R. Holl, P. Barraja, A. Montalbano, *Top. Curr. Chem.* **2021**, *379*, 34.
- [3] M. T. Islam, M. S. Mubarak, *Advances in Traditional Medicine* **2020**, *20*, 13-22.
- [4] S. Källström, R. Leino, *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 601-635.
- [5] A. Mitchenson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892.
- [6] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785-7811.
- [7] S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229-232.
- [8] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611-612.
- [9] Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365-1370.
- [10] Y. Tsuji, Y. Yokoyama, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3456-3458.
- [11] M. H. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. Watson, J. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766-1774.
- [12] A. B. Enyong, B. Moasser, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7553-7563.
- [13] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2328-2331.
- [14] S. P. Shan, X. Xiaoke, B. Gnanaprakasam, T. T. Dang, B. Ramalingam, H. V. Huynh, A. M. Seayad, *RSC Advances* **2015**, *5*, 4434-4442.
- [15] K.-i. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525-3528.
- [16] R. Yamaguchi, K.-i. Fujita, *Synlett* **2005**, 560-571.
- [17] R. Kawahara, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161-1168.
- [18] O. Saidi, A. J. Blacker, G. W. Lamb, S. P. Marsden, J. E. Taylor, J. M. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1046-1049.
- [19] L. Miao, S. C. DiMaggio, H. Shu, M. L. Trudell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1579-1582.
- [20] A. E. R. Chamberlain, K. J. Paterson, R. J. Armstrong, H. C. Twin, T. J. Donohoe, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3563-3566.
- [21] Y. Liu, H. Diao, G. Hong, J. Edward, T. Zhang, G. Yang, B.-M. Yang, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5007-5016.
- [22] T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat Commun* **2014**, *5*, 5602.
- [23] H. J. Pan, T. W. Ng, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11907-11910.
- [24] X. Bai, F. Aiolfi, M. Cettolin, U. Piarulli, A. Dal Corso, L. Pignataro, C. Gennari, *Synthesis* **2019**, *51*, 3545-3555.
- [25] P. Yang, C. Zhang, W.-C. Gao, Y. Ma, X. Wang, L. Zhang, J. Yue, B. Tang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7844-7847.
- [26] Q.-S. Xu, C. Li, Y. Xu, D. Xu, M.-H. Shen, H.-D. Xu, *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 103-106.
- [27] M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9456-9463.
- [28] F. Bahé, L. Grand, E. Cartier, M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, D. Portinha, E. Fleury, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 599-608.
- [29] L. Grand, M. Powderly, F. Popowycz, M. Jacolot, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2642-2647.
- [30] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15664-15667.
- [31] C. B. Cheong, J. R. Frost, T. J. Donohoe, *Synlett* **2020**, *31*, 1828-1832.
- [32] L. B. Smith, R. J. Armstrong, D. Matheau-Raven, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2514-2523.
- [33] H. F. Motiwala, A. M. Armaly, J. G. Cacioppo, T. C. Coombs, K. R. K. Koehn, V. M. Norwood, J. Aubé, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 12544-12747.
- [34] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.
- [35] S. Fried, R. D. Kleene, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2691-2691.

- [36] N. I. Shuikin, I. F. Belsky, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science* **1956**, *5*, 761-762.
- [37] M. Kadraoui, T. Maunoury, Z. Derriche, S. Guillaume, C. Saluzzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 441-457.
- [38] R. K. Mylavarapu, K. Gcm, N. Kolla, R. Veeramalla, P. Koilkonda, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 1065-1068.
- [39] M. Janvier, S. Moebis-Sanchez, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2308-2318.
- [40] W. Huang, W.-B. Sha, *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 460-463.
- [41] L. Jiang, J. Yu, F. Niu, D. Zhang, X. Sun, *Heteroat Chem.* **2017**, *28*, e21364.
- [42] N. Fattahi, M. Ayubi, A. Ramazani, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4351-4356.
- [43] A. Leggio, E. L. Belsito, G. De Luca, M. L. Di Gioia, V. Leotta, E. Romio, C. Siciliano, A. Liguori, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 34468-34475.
- [44] A. Ojeda-Porras, A. Hernández-Santana, D. Gamba-Sánchez, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3157-3163.
- [45] M. Larduinat, J. François, M. Jacolot, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7512-7517.

# Conclusion générale et perspectives

L'objectif de ce manuscrit a été d'étendre le champ d'application de la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène à partir d'alcools secondaires portés par des O-, N-hétérocycles saturés.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation et l'élongation de liaison C-C par ATH de l'isosorbide en présence de pentaméthylacétophénone (Ph<sup>\*</sup>C(O)Me). Lors de l'étude préliminaire portant sur l'optimisation des conditions d'ATH, nous avons fait face à de nombreuses difficultés notamment lors de la fonctionnalisation de l'isosorbide ainsi qu'à travers la formation d'un nombre conséquent de sous-produits. L'identification et les hypothèses de formation autour de ces sous-produits ont permis ensuite de se diriger vers une protection de la position O<sub>6</sub> de l'isosorbide sous forme d'éther *tert*-butyle pour accéder au produit d'alkylation **132** avec 47% de rendement (Figure 1). Tout au long de cette étude une excellente diastéréosélectivité de 99:1, déjà observée lors de l'alkylation d'amines à partir d'isohexides,<sup>[1,2]</sup> a été obtenue et élucidée par RMN <sup>1</sup>H. Ce rendement modéré et cette excellente diastéréosélectivité nous ont poussé à comprendre et identifier les éléments et fonctions déterminants dans ces résultats par la simplification du motif isosorbide.

Détermination par RMN <sup>1</sup>H et NOE

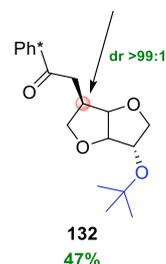


Figure 1 : La cétone isosorbide **132** et sa configuration

Dans une seconde partie, la déconvolution du motif isosorbide a été réalisée et de nouvelles conditions d'ATH ont été proposées. Cette simplification a démontré que l'hétéroatome en position 4 avait pour effet de conduire à une excellente diastéréosélectivité à défaut d'une bonne réactivité (Schéma 1). C'est également ce que l'on observe avec l'isosorbide lorsqu'il est introduit en réaction d'ATH.

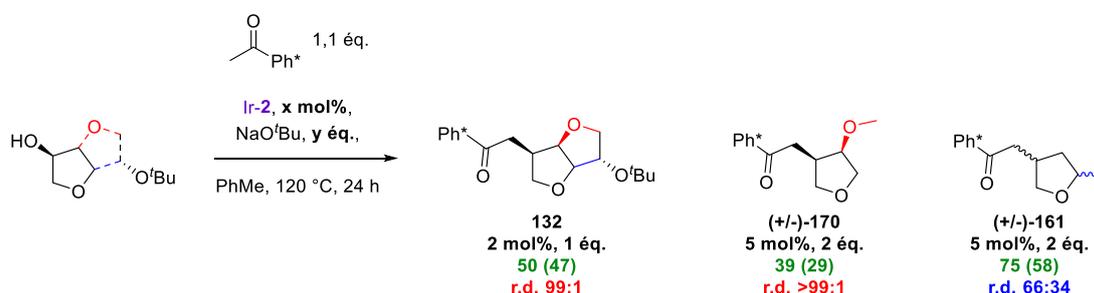


Schéma 1 : Etude de la réactivité et de la diastéréosélectivité à partir de motifs d'isosorbide simplifiés

[1] M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9456-9463.

[2] F. Bahé, L. Grand, E. Cartier, M. Jacolot, S. Moebis-Sanchez, D. Portinha, E. Fleury, F. Popowycz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 599-608.

## Conclusion générale et perspectives

A partir de différents groupes chélatants en position 4 et d'une image DRX de la cétone **170**, nous avons alors assumé que la chélation de ces groupes au système catalytique pouvait induire une excellente sélectivité et de configuration *cis* majoritairement. L'origine de cette sélectivité a ensuite été confirmée à partir de calculs DFT grâce à une collaboration avec le groupe ITEM – ICBMS de Lyon.

En parallèle de cette étude, l'étape de réduction, déterminante pour la diastéréosélectivité, a été indépendamment étudiée grâce à la synthèse d'intermédiaires énonés. Les espèces catalytiques « hydrures » ont été préparées pour effectuer la réduction de ces énonés, démontrant que la diastéréosélectivité n'était pas modifiée. Ces synthèses multi-étapes ont été comparées à la réaction d'ATH, prouvant la robustesse de cette méthodologie et les différents avantages qu'elle peut représenter lors de l'élongation de liaison C-C.

Enfin la dernière partie de ce manuscrit a traité de l'accès à des pyrrolidines et pipéridines fonctionnalisées grâce à des réactions d'ATH séquentielles. Une étude de chaque étape a été réalisée : ATH intramoléculaire (C-N) puis formation de liaison C-N et C-C sur les intermédiaires alcools afin d'optimiser au mieux une réaction séquentielle avec un simple traitement/lavage de l'intermédiaire alcool (Schéma 2).

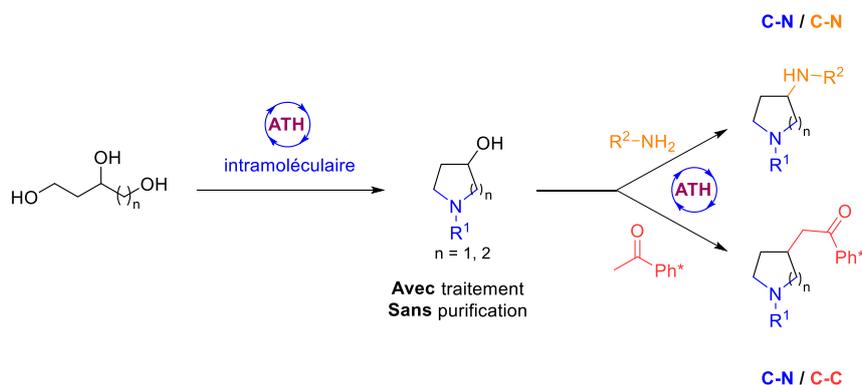
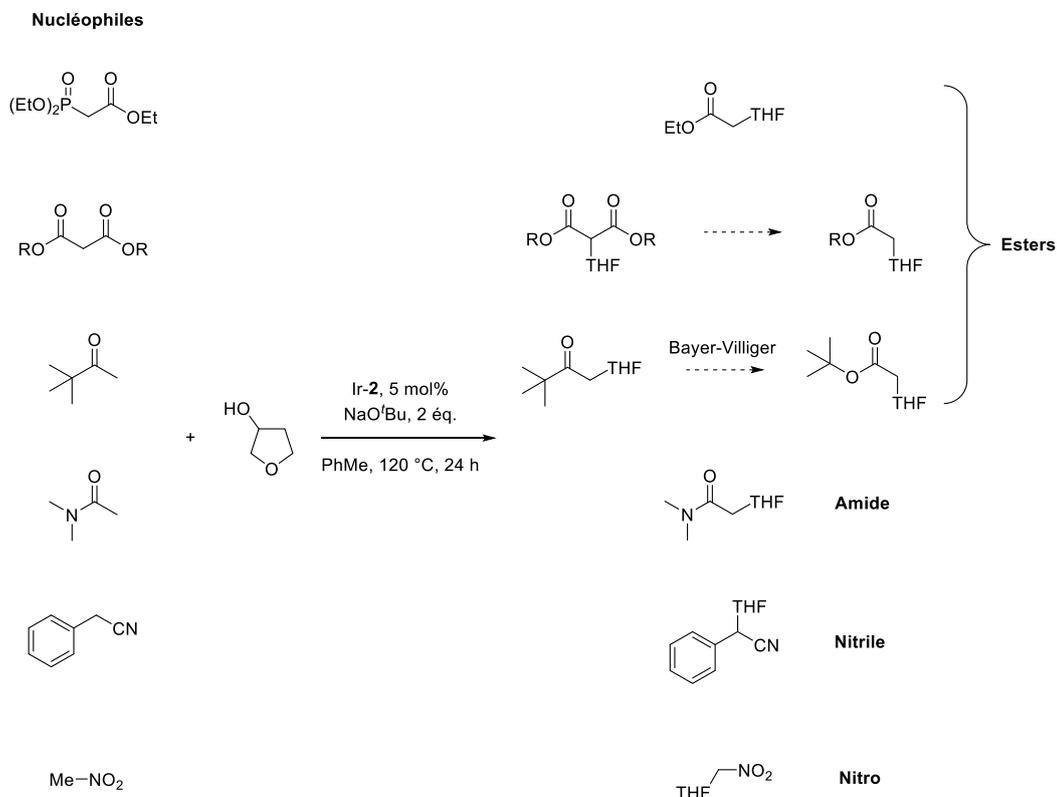


Schéma 2 : Etapes des réactions séquentielles pour l'accès à des amines aza-hétérocycliques et des cétones aza-hétérocycliques

Pour finir, ayant choisi pour ce projet de thèse le nucléophile pentaméthylacétophénone, nous avons utilisé sa structure particulière afin de valoriser les structures hétérocycliques carbonylées provenant de la réaction d'ATH par une réaction de rétro-Friedel-Crafts, en esters et amides. Cette méthodologie a été réalisée en plusieurs étapes *via* une purification sur colonne chromatographique de chaque intermédiaire puis une synthèse séquentielle à partir d'alcools hétérocycliques saturés en esters et amides a été réalisée, à l'image de l'étude précédente (Schéma 2).

## Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce projet de thèse, nous avons aussi envisagé l'utilisation d'autres nucléophiles afin d'accéder directement à des esters, amides, nitriles, etc... fonctionnalisés. Durant l'étude bibliographique, un nombre conséquent de nucléophiles utilisés en réaction d'alkylation ont été proposés (Schéma 3).



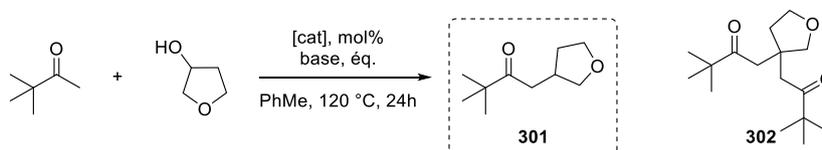
*Schéma 3 : L'alkylation de réactif de HWE, malonates et de pinacolone par ATH avec le 3-hydroxytétrahydrofurane*

Pour commencer, ayant eu pour objectif d'obtenir des esters fonctionnalisés, une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons par ATH a été effectuée avec du phosphonoacétate de triéthyle dans les conditions développées au chapitre 3 avec la cétone Ph\* en présence de Ir-2 (5 mol%) et NaO<sup>t</sup>Bu (2 éq.) dans le toluène à 120 °C. Malgré une excellente conversion de 86%, aucun produit de couplage n'a été détecté et seule la dégradation de l'hydroxyTHF a été observée.

Par la suite des malonates ont été testés dans ces mêmes conditions en espérant qu'une réaction en cascade de décarboxylation, après condensation, puisse avoir lieu. Malheureusement, l'utilisation de *tert*-butylate de sodium a conduit à une réaction de transestérification (mono/di) par l'hydroxytétrahydrofurane. Cette transestérification a pu être limitée en utilisant des bases carbonatées (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en quantité catalytique mais l'alkylation a été détectée en RMN sous formes de traces uniquement. Un autre nucléophile a ensuite retenu notre attention afin d'obtenir un intermédiaire pouvant être post-fonctionné (ester).

## Conclusion générale et perspectives

La pinacolone, une cétone encombrée permettant d'éviter le phénomène d'autocondensation, a été testée dans l'objectif d'un post-traitement par réaction de Bayer-Villiger (Schéma 3). Les conditions classiques d'alkylation par ATH ont alors été menées sur ce nucléophile et le produit de couplage **301** a été identifié avec un rendement de 12% par RMN. Ce résultat encourageant a mené à un criblage des conditions d'ATH afin d'augmenter ce rendement (Tableau 1).



Entrée	Pinacolone (éq.)	Base (éq.)	Catalyseur (mol%)	Conv. (%)	Rdt. <b>301</b> (%)	Rdt. <b>302</b> (%)
1	1,1	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	Ir-2 (5)	100	12	0
2	1,3	KOH (1,5)	RuHCICO(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (1)	100	< 5	0
3	2	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	[RuMACHO] (5)	100	13	0
4	2	<b>NaO<sup>t</sup>Bu (2)</b>	<b>[Cp*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5)</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>9</b>
5	2	<b>KOH (2)</b>	<b>[Cp*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5)</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>0</b>
6	2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	82	nd	0
7	2	KO <sup>t</sup> Bu (2)	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	100	15	0
8	1	NaO <sup>t</sup> Bu (2)	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (5)	100	15	0
9	<b>500 μL [1M]</b>	<b>NaO<sup>t</sup>Bu (2)</b>	<b>[Cp*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5)</b>	<b>100</b>	<b>34 (21)</b>	<b>7</b>

Tableau 1 : Etude préliminaire de l'alkylation de la pinacolone à partir du 3-hydroxytétrahydrofurane. La conversion et le rendement ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne (rendement isolé).

La réaction d'ATH sur l'hydroxyTHF en présence de pinacolone (1,3 éq.) dans les conditions de Ryu (RuHCICO(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1 mol%), KOH (1,5 éq.))<sup>[3]</sup> n'a donné que des traces du produit **301** (> 5%) (Tableau 1, entrée 2).

Ensuite, le complexe de Ru-MACHO (5 mol%) ayant montré de bonnes activités avec la cétone encombrée Ph\*, a été repris pour cette réaction avec la pinacolone (2 éq.). Malgré une meilleure réactivité qu'avec RuHCICO(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, le produit d'alkylation n'a été obtenu qu'avec un faible rendement de 13% (Tableau 1, entrée 3).

[3] T. Kuwahara, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4703-4705.

## Conclusion générale et perspectives

Le dimère d'iridium a par la suite été introduit à 5 mol% (10 mol% en Ir) et le rendement a atteint 28% (Tableau 1, entrée 4). Un autre produit a été détecté par RMN et MS comme étant une double fonctionnalisation de l'hydroxytétrahydrofurane.

L'utilisation de potasse, de *tert*-butylate de potassium et de carbonate de césium à 2 équivalents a éliminé le sous-produit **302** (Tableau 1, entrées 5-7) sans dépasser 22% de rendement RMN.

Pour finir, la quantité de pinacolone a été étudiée en la diminuant à 1 équivalent (Tableau 1, entrée 8) et en la prenant directement comme solvant à la place du toluène (Tableau 1, entrée 9). Comme il a été attendu, la diminution de la quantité de cétone a été au détriment du rendement observé avec 15% en rendement du produit de couplage **301**. A l'inverse, son utilisation comme réactif et solvant a permis d'atteindre un rendement RMN correct de 34% et isolé avec 21% de rendement. Ce dernier essai a constitué le meilleur résultat consigné mais d'autres modifications de paramètres devraient être effectuées avant de s'intéresser à la réaction de Bayer-Villiger.

En parallèle, l'obtention directe d'un amide a été essayée en utilisant du DMA comme nucléophile amide (Schéma 3). Les conditions utilisées en conditions d'alkylation avec la cétone encombrée ont donné une conversion complète de l'alcool sans trace de produit de condensation. D'autres nucléophiles tels que le nitrométhane et un arylnitrile n'ont pas rendu possible le moindre produit d'alkylation.

Pour conclure, plusieurs nucléophiles ont été testés dans les conditions développées avec la cétone Ph\*. Seule la pinacolone a montré une activité intéressante qu'il resterait à développer dans l'optique d'obtenir des esters après réaction de Bayer-Villiger. Il est à noter que ce substrat permettrait d'apporter également une meilleure économie en atomes et une réduction du nombre d'étapes nécessaires à l'accès à des esters hétérocycliques en comparaison avec la séquence proposée durant ce manuscrit (à partir de la cétone Ph\*). L'accès à des esters pourraient être aussi possible à partir de malonates mono-esters afin de favoriser une décarboxylation et entraîner la réaction vers un produit mono-ester. L'étude récente portant sur la réaction d'ATH à partir d'époxydes couplés à des alcools pourrait également être une variante intéressante à la synthèse de diastéréoisomères enrichis.

# CHAPITRE V

## Partie expérimentale

I.	General information .....	- 207 -
II.	Syntheses of catalysts.....	- 208 -
II.1.	[Cp*Ir(Ts*-dpen)(S,S)] (Ir- <b>1</b> ) .....	- 208 -
II.2.	[Cp*Ir(Ts*-dpen)(R,R)] (Ir- <b>2</b> ) .....	- 208 -
II.3.	Iridacycle (Ir- <b>3</b> ) .....	- 209 -
II.4.	Fe- <b>1</b> Knölker like .....	- 210 -
II.5.	Mn-MACHO- <sup>i</sup> Pr .....	- 211 -
III.	Typical procedures.....	- 212 -
III.1.	General procedures for BH reactions (A-D).....	- 212 -
III.2.	General procedures for substrates syntheses (E-F) .....	- 214 -
III.3.	General procedures for the enones syntheses (G-J) .....	- 215 -
III.4.	General procedures for enone reduction (K) .....	- 216 -
III.4.1.	Iridium reduction .....	- 216 -
III.4.2.	Copper reduction .....	- 217 -
III.5.	General procedures for Ph* cleavage (L-N).....	- 217 -
III.5.1.	General procedure for carboxylic acid synthesis.....	- 217 -
III.5.2.	General procedure for esterification.....	- 218 -
III.5.3.	General procedure for amidation .....	- 218 -
IV.	Compounds characterization.....	- 219 -
V.	Crystallographic datas .....	- 313 -
VI.	Computational Modelling.....	- 319 -
VI.1.	General information .....	- 319 -
VI.2.	Alternative mechanism .....	- 320 -
VI.3.	Interaction-distorsion analyses.....	- 322 -
VII.	References .....	- 324 -

## I. General information

Reagents and solvents were supplied by Aldrich, TCI, Alfa Aesar or Strem Chem. and purchased at the highest commercial quality to be used without further purification.

NMR spectra were recorded on a Bruker 300 ( $^1\text{H}$ : 300 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz), Bruker 400 ( $^1\text{H}$ : 400 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 101 MHz) or Bruker 500 ( $^1\text{H}$ : 500 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 126 MHz) spectrometers at 298 K, using  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  as solvents. The chemical shifts ( $\delta$ , ppm) are referenced to the residual solvent peak and coupling constants ( $J$ ) are reported in the standard fashion. The residual peak of  $\text{CDCl}_3$  was set at 7.26 ppm for  $^1\text{H}$  NMR and the central peak of  $\text{CDCl}_3$  was set at 77.16 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR. The residual peak of DMSO was set at 3.33 ppm for  $^1\text{H}$  NMR and the central peak of  $\text{DMSO-}d_6$  was set at 39.52 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR. The residual peak of  $\text{CD}_3\text{OD}$  was set at 4.87 ppm for  $^1\text{H}$  NMR and the central peak of  $\text{CD}_3\text{OD}$  was set at 49.00 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR. The following abbreviations are used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. NMR peak assignments were performed for each compound using classical 1D and 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC). For better clarity, a mean of close measured coupling constants for correlated protons are displayed in NMR assignments. Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Thermo Finnigan LCQ Advantage mass spectrometer. Infrared (IR) spectra were recorded with an IRAffinity-1 Shimadzu spectrometer using attenuated total reflectance (ATR Miracle 10), and the wave-numbers were expressed in  $\text{cm}^{-1}$ . Optical rotations were measured with a Perkin-Elmer 241 polarimeter with a 5 cm cell (concentration  $c$  expressed in g/100 mL). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Finnigan Mat 95xL mass spectrometer using either the electrospray (ESI) or atmospheric pressure chemical ionization (APCI) technique. Analytical thin-layer chromatography was carried out on silica gel Merck 60 D254 (0.25 mm). Flash chromatography was performed on Merck Si 60 silica gel (40–63 $\mu\text{m}$ ).

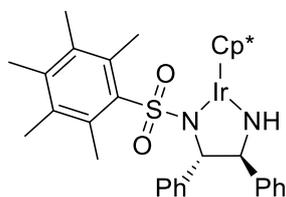
*N*-((1*S*,2*S*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl)-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide and  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  were prepared according to the literature.<sup>[1,2]</sup>

[1] Y. Zhang, C.-S. Lim, D. S. B. Sim, H.-J. Pan, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399-1403.

[2] I. P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**.

## II. Syntheses of catalysts

### II.1. [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(S,S)] (Ir-1)

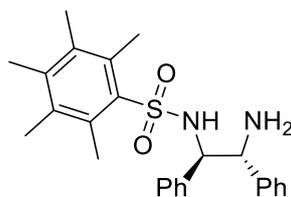


A mixture of *N*-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-diphenylethyl)-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide (106 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (100 mg, 0.125 mmol, 0.5 eq.) and KOH (70 mg, 1.25 mmol, 5 eq.) in DCM (3 ml) and water (3 ml) was stirred for 30 minutes under Ar atmosphere at r.t.. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 7 mL) and the organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The purple organic layer was filtered off on a Celite<sup>®</sup> pad and washed with Et<sub>2</sub>O (20 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the desired product [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(S,S)] (Ir-1) as a dark purple powder (160 mg, 86%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 2.03 (s, 15H), 2.13 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.05–7.44 (m, 10H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[1]</sup>

### II.2. [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(R,R)] (Ir-2)

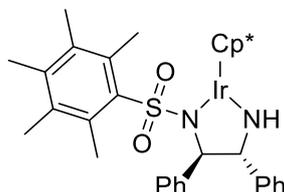
*N*-((1*R*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl)-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide



To a solution of (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (750 mg, 3.53 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous DCM (40 mL) under an argon atmosphere at 0 °C was introduced triethylamine (540 μL, 3.89 mmol, 1.1 eq.). After stirring for 20 min., pentamethylbenzenesulfonyl chloride (960 mg, 1.1 mmol) in anhydrous DCM (5 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The solution was allowed to stir at r.t. for 18 h. After complete conversion, water (30 mL) was added and the aqueous phase was extracted with DCM (4 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 1/1) to afford the title compound as a white solid (1.19 g, 79%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 4.36 (bs, 1H), 5.95 (bs, 1H), 6.86–7.13 (m, 10H, 10  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[3]</sup>

### [Cp\*Ir(Ts\*-dpen)(*R,R*)] (Ir-2)



A mixture of *N*-((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-diphenylethyl)-2,3,4,5,6-pentamethylbenzenesulfonamide (200 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (200 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq.) and KOH (140 mg, 2.5 mmol, 5 eq.) in DCM (6 ml) and water (6 ml) was stirred for 30 minutes under Ar atmosphere at r.t.. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The purple organic layer was filtered off on a Celite<sup>®</sup> pad and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the desired product  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Ts}^*\text{-dpen})(\textit{R,R})]$  (Ir-2) as a dark purple powder (363 mg, 97%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.96 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 15H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_5$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 5.14 (bs, 1H, NH), 7.08–7.41 (m, 10H, 10  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[3]</sup>

### II.3. Iridacycle (Ir-3)

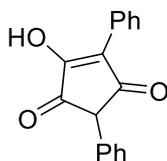


NaOAc (55 mg, 0.67 mmol, 2.7 eq.) was added to a mixture of  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (200 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) and  $\text{TrNH}_2$  (144 mg, 0.56 mmol, 2.2 eq.) in DCM (10 mL). After stirring at r.t. for 20 h, the solution was concentrated. The crude mixture was diluted with toluene (50 mL) and filtered off on a celite<sup>®</sup> pad and washed with toluene (50 mL). Evaporation of the filtrate to dryness afforded the iridacycle (Ir-3) product as a yellow to orange powder (335 mg, quant.).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 15H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_5$ ), 7.03–7.40 (m, 14H,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[3]</sup>

[3] S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2008**, *27*, 2795–2802.

## II.4. Fe-1 Knölker like

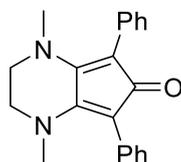
### 4-hydroxy-2,5-diphenylcyclopent-4-ene-1,3-dione



Under nitrogen, a flame dried Schlenk tube was charged with freshly distilled ethanol over Mg and I<sub>2</sub> (14 mL) and metal sodium (681 mg, 29.6 mmol, 2 eq.) at 0 °C. After complete dissolution, 1,3-diphenylacetone (3.11 g, 14.8 mmol, 1 eq.) and diethyl oxalate (2.16 g, 14.8 mmol, 1 eq.) were added and the mixture was allowed to warm up at r.t. and stirred for 48 h. After that time, the solution was cooled to 0 °C and glacial acetic acid was carefully added dropwise until neutral pH. The reaction mixture was then poured into ice/water (70 mL) and the aqueous layer was acidified to pH 1 by addition of concentrated sulfuric acid (96%). The yellow solid was filtered and the solid obtained was dissolved in acetone (50 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo affording 4-hydroxy-2,5-diphenylcyclopent-4-ene-1,3-dione as yellow solid (2.42 g, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.44 (s, 1H), 7.10–7.53 (m, 10H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[4]</sup>

### 1,4-Dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one

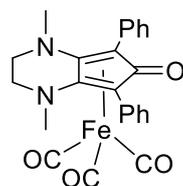


Under nitrogen, a flame dried round-bottomed flask was charged with 4-hydroxy-2,5-diphenylcyclopent-4-ene-1,3-dione (2.0 g, 7.6 mmol, 1 eq.), methanol (15 mL) and *N,N*-dimethylethylenediamine (670 mg, 7.6 mmol, 1 eq.). The mixture was heated under reflux for 18 h. After concentration under reduced pressure, 1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one was obtained as a violet solid (1.3 g, 54%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83 (s, 6H), 3.35 (s, 4H), 7.08–7.22 (m, 2H), 7.23–7.32 (m, 8H). NMR was consistent with the literature.<sup>[4]</sup>

[4] K. Polidano, J. M. J. Williams, L. C. Morrill, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 8575-8580.

### (1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one)tricarbonyliron

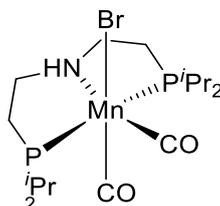


[Fe]-1

Under nitrogen, a flame dried Schlenk tube was charged with 1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one (400 mg, 1.26 mmol, 1 eq.), diiron nonacarbonyl (920 mg, 2.53 mmol, 2 eq.) in dry and degassed toluene (5 mL). The mixture was heated under reflux for 18 h. It was then cooled and concentrated under reduced pressure. Purification by flash alumina chromatography surrounded by celite<sup>®</sup> (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutral, DCM to DCM/MeOH 98/2) afforded [Fe]-1 as a yellow to orange powder (253 mg, 44%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (s, 6H), 2.89–3.04 (m, 2H), 3.36–3.61 (m, 2H), 7.30–7.46 (m, 8H), 7.48–7.67 (m, 2H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[4]</sup>

### II.5. Mn-MACHO-*i*Pr



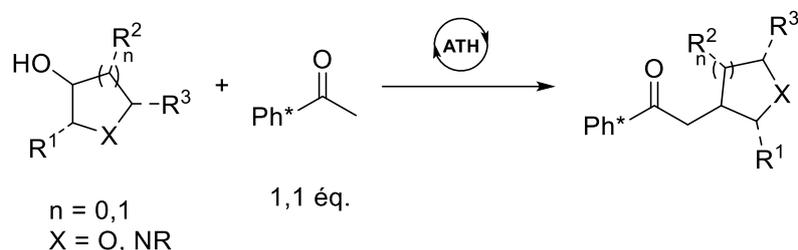
To a solution of bromopentacarbonylmanganese(I) (165 mg, 0.595 mmol, 1 eq.) in toluene (8 mL) was added bis(2-(diisopropylphosphaneyl)ethyl)amine (2.3 mL, 10 wt. % in THF, 0.655 mmol, 1.1 eq.) and stirred for 24 h at 100 °C under an argon atmosphere. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with pentane (3 x 5 mL). After drying under reduced pressure, the residue was solidified and complex Mn-MACHO-*i*Pr was obtained as a bright yellow powder (210 mg, 71%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 0.97–1.14 (m, 6H), 1.16–1.27 (m, 6H), 1.27–1.39 (m, 2H), 1.45–1.58 (m, 6H), 1.57–1.72 (m, 2H), 1.82–2.06 (m, 2H), 2.12–2.31 (m, 2H), 2.32–2.56 (m, 2H), 2.79 (bt, *J* = 12.1, 1H), 3.17–3.36 (m, 2H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[5]</sup>

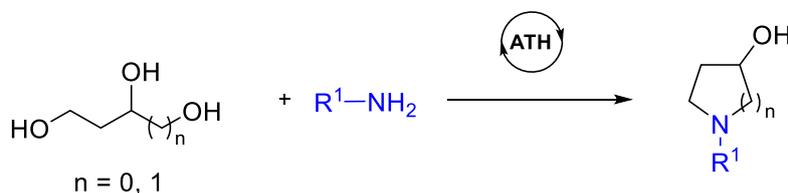
[5] S. Elangovan, C. Topf, S. Fischer, H. Jiao, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Ludwig, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8809-8814.

### III. Typical procedures

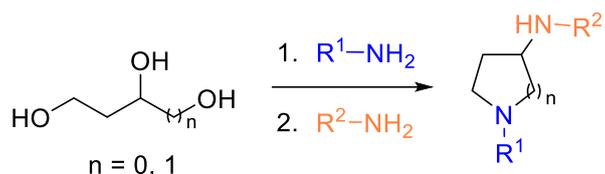
#### III.1. General procedures for BH reactions (A-D)



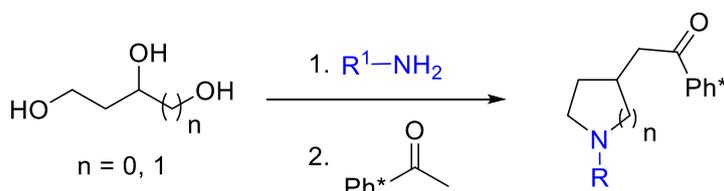
**Procedure A:** To a 10 mL Biotage<sup>®</sup> microwave vial equipped with a stirrer bar were introduced alcohol (1.0 eq.), pentamethylacetophenone (1.1 eq.), base (2.0 eq.), catalyst and 1,3,5-trimethoxybenzene as standard in the open vessel. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vacuum/N<sub>2</sub>. Then, toluene [1.0 M] was introduced and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated at 120 °C for 24 h in a preheated tray. The mixture was cooled down to room temperature and few drops of water (100 µL) were added. The reaction vessel was washed with DCM (10 mL) and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography packed with silica afforded the title compound.



**Procedure B:** To a 10 mL Biotage<sup>®</sup> microwave vial equipped with a stirrer bar were introduced the triol (1.2 eq.), <sup>t</sup>BuOK (2 mol%), Ir-3 (2 mol%) and 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 eq.) as standard in the open vessel. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vac/N<sub>2</sub>. Then, *tert*-amyl alcohol [1M] followed by the corresponding amine (1.0 eq.) were added to the reaction mixture and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated at 100 °C for 7 h in a preheated metal tray. The crude mixture was cooled down to r.t. and water (20 mL) was added. The product was extracted thrice with EtOAc (3x15 mL) and once with DCM (15 mL). The organic layer was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography packed with silica to afford the title compound.



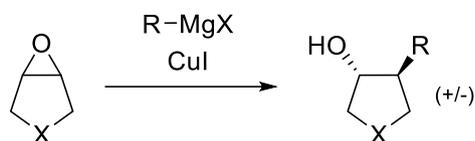
**Procedure C:** To a 10 mL Biotage® microwave vial equipped with a stirrer bar were introduced the triol (1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2 mol%), Ir-**3** (2 mol%) and 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 eq.) as standard in the open vessel. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vac/N<sub>2</sub>. Then, *tert*-amyl alcohol [1M] followed by the corresponding amine (1.0 eq.) were added to the reaction mixture and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated at 100 °C for 7 h in a preheated metal tray. The crude mixture was cooled down to r.t. and water (20 mL) was added. The product was extracted thrice with EtOAc (3x15 mL) and once with DCM (15 mL). The organic layer was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Catalyst Ir-**2** (2 mol%) and KO<sup>t</sup>Bu (2 mol%) were introduced with the crude mixture in a 10 mL Biotage® microwave vial equipped with a stirrer bar. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vac/N<sub>2</sub>. Then, *tert*-amyl alcohol [1M] followed by the corresponding amine (1.0 eq.) were added to the reaction mixture and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated at 120 °C for 20 h in a preheated metal tray. The crude mixture was cooled down to r.t., concentrated under reduced pressure and purification by flash column chromatography packed with silica afforded the title compound.



**Procedure D:** To a 10 mL Biotage® microwave vial equipped with a stirrer bar were introduced the triol (1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2 mol%), Ir-**3** (2 mol%) and 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 eq.) as standard in the open vessel. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vac/N<sub>2</sub>. Then, *tert*-amyl alcohol [1M] followed by the corresponding amine (1.0 eq.) were added to the reaction mixture and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated at 100 °C for 7 h in a preheated metal tray. The crude mixture was cooled down to r.t. and water (20 mL) was added. The product was extracted thrice with EtOAc (3x15 mL) and once with DCM (15 mL). The organic layer was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Catalyst Ir-**3** (5 mol%), pentamethylacetophenone (1.1 eq.) and KO<sup>t</sup>Bu (2 eq.) were introduced with the crude mixture in a 10 mL Biotage® microwave vial equipped with a stirrer bar. The vial was placed under inert atmosphere by performing 3 cycles vac/N<sub>2</sub>. Then, *tert*-amyl alcohol [1M] followed by the corresponding amine (1.0 eq.) were added to the reaction mixture and the vial was sealed with a microwave vial cap. The vial was heated

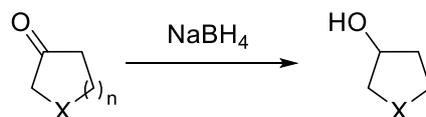
at 120 °C for 24 h in a preheated metal tray. The crude mixture was cooled down to r.t., concentrated under reduced pressure and purification by flash column chromatography packed with silica afforded the title compound.

### III.2. General procedures for substrates syntheses (E-F)



X = O, NR

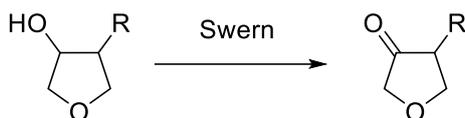
**Procedure E:** To a solution of CuI (20 mol%), under Argon, in THF [0.5M] was added the corresponding Grignard's reagent (1.5 eq.) at - 30 °C. The resulting solution was stirred at - 30 °C before the addition of 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane **X** (1 eq.). The mixture was then allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. The mixture obtained was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution (15 mL). Then, diluted with water (15 mL) and extracted with diethyl ether (5 x 30 mL). The oMETHOXrganic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography packed with silica afforded the title compound.



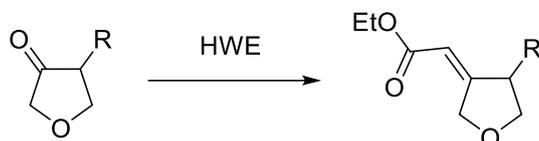
X = NR, S  
n = 0, 1

**Procedure F:** In a flame-dried round-bottom flask, under Argon atmosphere, was added the ketone (1.0 eq.) in anhydrous MeOH [0.2 M]. The solution was stirred at 0 °C and NaBH<sub>4</sub> (1.5 eq.) was added portionwise (2 to 3 portions in 10 min.) in order to maintain the temperature between 0 – 5 °C. After complete addition, the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and was allowed to warm up at r.t. The reaction was monitored by TLC and after completion, the mixture was concentrated under reduced pressure. Saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was added and extracted with EtOAc (4 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (pentane/EtOAc) gave the corresponding alcohol.

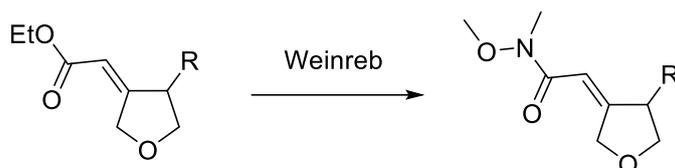
### III.3. General procedures for the enones syntheses (G-J)



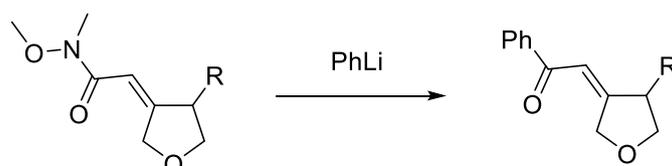
Procedure **G**: To a solution of oxalyl chloride (1.2 eq.) in anhydrous dichloromethane [1 M] at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under argon, dimethyl sulfoxide was added dropwise (2.0 eq.). The reaction mixture obtained was stirred for 10 min, then the corresponding alcohol (1.0 eq.) in DCM [1.2 M] was added dropwise. After additional stirring of 1 h, triethylamine (4 eq.) was added and the solution was stirred for 30 min. The mixture was warmed to r.t. and  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added. The crude was filtered over a pad of Celite<sup>®</sup> and  $\text{SiO}_2$  and washed with DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) to afford the title compound, which was used without further purification for the next step.



Procedure **H**: Under an argon atmosphere, was introduced NaH (1.2 eq., 60% in mineral oil) in anhydrous THF [0.7 M] at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Then, triethylphosphonoacetate (1.2 eq.) was added dropwise and the solution stirred at r.t. for 1 h. A solution of the corresponding ketone (1.0 eq) in anhydrous THF [4 M] was added dropwise and the reaction stirred at room temperature for 5 h. The reaction was carefully quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL). The organic phases were combined, washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the corresponding ester.



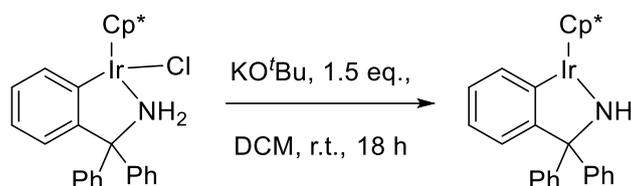
Procedure **I**: To a solution of the corresponding ester (1.0 eq) in anhydrous THF [0.1 M] at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  under argon, were sequentially added *N,O*-dimethylhydroxylammonium chloride (2.0 eq.) and isopropylmagnesium chloride (2M in THF, 3.0 eq.). The mixture obtained was stirred for 3 h at the same temperature. An aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) was then added and the aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL). The organic phases were combined, washed with brine (150 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography the corresponding amide.



Procedure **J**: To a solution of the corresponding amide (1.0 eq.) in anhydrous THF [0.2 M], under inert atmosphere was added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  phenyl lithium (1.9M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.1 eq.) and stirred at the same temperature for 3 h. After complete reaction (monitored by TLC), an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) was introduced. The aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  (4 x 15 mL) and the organic phases combined were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The purification was performed by flash column chromatography affording the title enone compound.

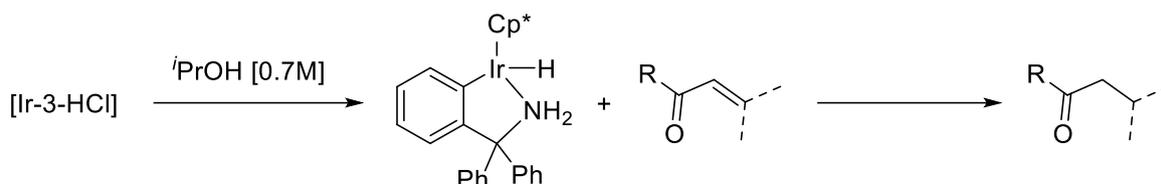
### III.4. General procedures for enone reduction (K)

#### III.4.1. Iridium reduction



In a round bottom flask were successively charged [Ir-3] (217 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (59 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq.) in 10 mL of anhydrous DCM under argon atmosphere. The orange mixture was stirred at r.t. for 18 h. After completion of the reaction, the dark brown mixture was concentrated under reduced pressure. The resulted solid was then dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) and the insoluble residue was filtered through a celite<sup>®</sup> pad. After concentration under reduced pressure, [Ir-3-HCl] was obtained as a black solid (172 mg, 84%) and used without further purification.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 7.5, 1.4$ , 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.34–7.03 (m, 11H), 6.95 (td,  $J = 7.5, 1.4$ , 1H), 6.80 (td,  $J = 7.5, 1.4$ , 1H), 1.89 (s, 15H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[3]</sup>



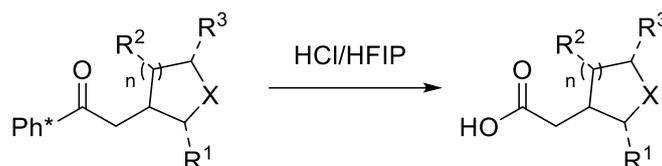
**Procedure K:** In a flame dried Schlenk under argon atmosphere, a solution of [Ir-3-HCl] (1.0 eq.) in freshly distilled and degassed isopropanol [0.7 M] was stirred at r.t. for 18 h. The solution was then concentrated to dryness and toluene (500  $\mu$ L) was added. A solution of the corresponding enone (1.0 eq.) in toluene (300  $\mu$ L) was then added under argon and the resulted mixture was stirred at r.t. for 24 h. After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography.

### III.4.2. Copper reduction

To a flame dried 10 mL Biotage<sup>®</sup> microwave vial equipped with a stirrer bar were introduced CuOAc<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 mol%), phosphine ligand (10 mol%) and Ph<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub> (1 eq.) in toluene (200  $\mu$ L). After stirring the solution for 1 h at r.t., the corresponding enone (1 eq.) was added as a solution in toluene (200  $\mu$ L) and stirred for 5 h at r.t. After that time, acetic acid (5 eq.) and TBAF (1.5 eq.) were added and stirred for 20 min. and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was then analysed by <sup>1</sup>H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 eq.) as standard.

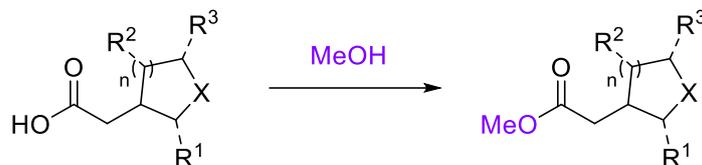
## III.5. General procedures for Ph\* cleavage (L-N)

### III.5.1. General procedure for carboxylic acid synthesis



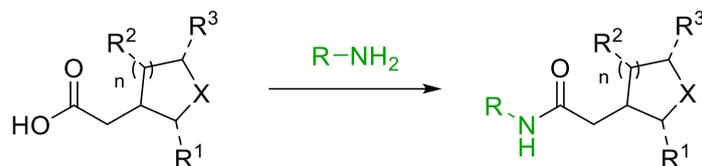
**Procedure L:** To a solution of the alkylated ketone (1 eq.) in HFIP in a MW vial, 37% aqueous HCl was added dropwise to the solution and the vial was rapidly sealed with a cap. The reaction mixture was then heated at 65 °C in a preheated tray and stirred for 24 h. After complete conversion, the mixture was cooled to r.t. and H<sub>2</sub>O (5 mL) was added. The solution obtained was further stirred for 5 min. The product was extracted with DCM (3 x 5 mL). The organic phases were combined and washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue obtained was purified by flash column chromatography on silica gel or directly used for further transformation.

### III.5.2. General procedure for esterification



**Procedure M:** The corresponding carboxylic acid intermediate (1.0 eq.) was dissolved in MeOH (0.5M) and cooled to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Thionyl chloride (1.1 eq.) was added dropwise to the mixture and stirred for 18 h at r.t. The solution obtained was treated with  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic phases were combined, washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Filtration on a  $\text{SiO}_2/\text{celite}^{\text{®}}$  pad afforded the title compound.

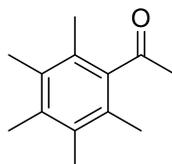
### III.5.3. General procedure for amidation



**Procedure N:** In a Dean-Stark apparatus was introduced the corresponding carboxylic acid (1 eq.) in toluene (0.1 M). Boric acid (0.3 eq.) and the corresponding amine (1 eq.) were introduced sequentially in the open vessel. The mixture obtained was refluxed and stirred for 24 h. After cooling down the solution at r.t., water (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic phases were combined, washed with an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography packed with silica afforded the title compound.

## IV. Compounds characterization

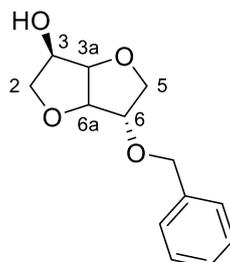
### 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **31** [2040-01-9]



Pentamethylbenzene (1.64 g, 11.0 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a 50 mL round-bottom flask in DCM (20 mL) under argon. The solution was cooled down to 0 °C and acetyl chloride (870  $\mu$ L, 12.1 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. After stirring for 5 min., aluminum chloride (1.92 g, 14.3 mmol, 1.3 eq.) was added portionwise over a period of 10 min. The reaction mixture was allowed to warm up at r.t. and was stirred for 5 h. The reaction was poured into ice and water (150 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (4 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue was performed by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/Et<sub>2</sub>O, 95/5) affording the title compound as a crystalline white solid (1.79 g, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CO)). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[6]</sup>

### (3*R*,6*S*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **94** [111956-66-2]



To a solution of isosorbide (5.0 g, 34.2 mmol, 1.0 eq.) in distilled water (15 mL) was introduced a 50%wt/H<sub>2</sub>O solution of CsOH (5.96 mL, 34.2 mmol, 1.0 eq.) and benzyl chloride (3.94 mL, 34.2 mmol, 1.0 eq.). The biphasic solution was stirred at 80°C for 22 h. The reaction was quenched with HCl (2N) until neutral pH. Then, the water phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The organic layers were combined and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow solid was washed with cold Et<sub>2</sub>O (100 mL) and gave the title compound **94** as a white solid (1.52 g, 20%).

[6] A. Kaithal, L.-L. Gracia, C. Camp, E. A. Quadrelli, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17487-17492.

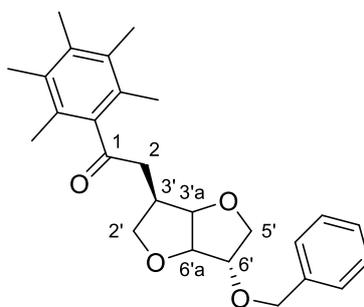
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (d,  $J = 7.2$ , 1H, OH), 3.56 (dd,  $J = 9.5$ , 5.7, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.82–3.92 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.05–4.16 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.25–4.33 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.53 (app dt,  $J = 4.8$ , 1.0, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.55 (d,  $J = 12.0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 12.0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (app t,  $J = 4.8$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ). 7.30–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  71.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.4 ( $\text{C}_3$ ), 73.5 ( $\text{C}_5$ ), 73.8 ( $\text{C}_2$ ), 81.9 ( $\text{C}_{3a}$ ), 83.6 ( $\text{C}_6$ ), 86.1 ( $\text{C}_{6a}$ ), 127.9 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ).

NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[7]</sup>

MS (ESI/BS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ : 259.1, found 259.1,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}_2$ : 495.1, found 495.1.

## 2-((3*R*,6*S*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **118**



(3*R*,6*S*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **94** (59 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (19 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/ $\text{EtOAc}$ , 95:5 to 80:20) afforded the title compound **118** as a yellow solid (18 mg, 18%, dr >99:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66–2.87 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.02–3.18 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.37 (dd,  $J = 10.6$ , 7.9, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.82 (dd,  $J = 10.0$ , 4.2, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.88 (dd,  $J = 10.0$ , 2.6, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.05 (ddd,  $J = 4.2$ , 2.6, 1.2, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.17 (app t,  $J = 7.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.57 (d,  $J = 11.9$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (d,  $J = 11.9$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (dd,  $J = 4.0$ , 1.2, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.82 (app t,  $J = 4.0$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 7.27–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 (2  $\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{C}_{3'}$ ), 42.4 ( $\text{C}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 ( $\text{C}_2$ ), 73.0 ( $\text{C}_5$ ), 83.4 ( $\text{C}_{3'a}$ ), 84.0 ( $\text{C}_6$ ), 86.9 ( $\text{C}_{6'a}$ ), 127.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ),

[7] D. Abenhaïm, A. Loupy, L. Munnier, R. Tamion, F. Marsais, G. Quéguiner, *Carbohydr. Res.* **1994**, 261, 255-266.

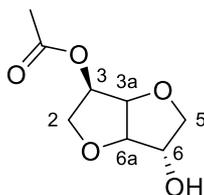
127.9 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.0 (CH<sub>Ph</sub>), 128.6 (2 CH<sub>Ph</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.9 (C<sub>qPh</sub>), 140.3 (C<sub>qAr</sub>), 210.6 (C<sub>1</sub>).

IR (ATR)  $\nu$  697, 736, 903, 929, 1012, 1028, 1096, 1206, 1273, 1306, 1382, 1453, 1697, 2864, 2925.

$[\alpha]_{21}^D = +26.7^\circ$  (c 0.25 CHCl<sub>3</sub>)

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: 431.2193, found 431.2198, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>: 409.2373, found 409.2380.

### (3*R*,6*S*)-6-Hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl acetate **123** [13042-39-2]



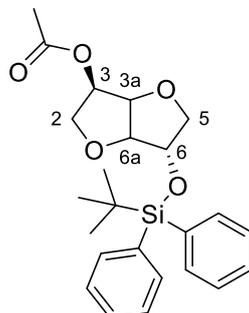
In a round bottom flask under Argon, isosorbide (3.65 g, 25 mmol, 1.0 eq.), lead oxide (112 mg, 0.5 mmol, 0.02 eq.) and acetic anhydride (2.8 mL, 30.0 mmol, 1.2 eq.) were introduced. The mixture became viscous after 30 min. and anhydrous DCM (5 mL) was added. Then the solution was allowed to stir for 2 h at r.t. The mixture was concentrated with toluene as co-solvent (3 x 20 mL) under reduced pressure to remove the unreacted acetic anhydride and the acetic acid formed. The crude was purified on flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 95:5) affording the title compound **123** as a yellow oil (4.11 g, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.68 (dd,  $J = 5.3, 9.7$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.75-3.88 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 4.22-4.23 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.31 (d,  $J = 4.6$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 4.75 (dd,  $J = 5.3, 4.6$ , 1H, H<sub>3a</sub>), 5.04-5.08 (m, 1H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.6 (CH<sub>3</sub>), 70.0 (C<sub>2</sub>), 74.2 (C<sub>3</sub>), 75.5 (C<sub>5</sub>), 75.9 (C<sub>6</sub>), 80.3 (C<sub>3a</sub>), 88.1 (C<sub>6a</sub>), 170.7 (C=O).

MS (ESI/BS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>Na: 211.1, found 211.0 [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>: 189.1, found 189.1.

**(3R,6S)-6-((*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl) acetate 124**  
**[2956413-64-0]**

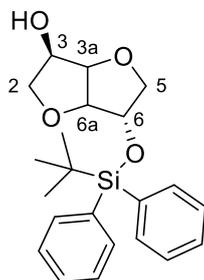


(3R,6S)-6-Hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl acetate **123** (1.06 g, 5.63 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a 25 mL round-bottom flask. After 3 cycles vacuum/N<sub>2</sub>, anhydrous DMF (5 mL) and imidazole (0.58 g, 8.45 mmol, 1.5 eq.) were introduced under inert atmosphere. The solution obtained was cooled to 0 °C and *tert*-butyl(chloro)diphenylsilane (2.2 mL, 8.45 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. At the end of the addition, the mixture was allowed to stir at r.t. for 22 h. The mixture turned white and two phases were obtained. NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) was added to the mixture. Then, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue was performed by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/Et<sub>2</sub>O, 8/2) affording the title compound as a colorless oil (1.79 g, 75%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ac), 3.61 (dd, *J* = 9.4, 6.5, 1H, H<sub>2</sub>), 3.68 (dd, *J* = 9.7, 3.3, 1H, H<sub>5</sub>), 3.84 (d, *J* = 9.7, 1H, H<sub>5</sub>), 3.89 (dd, *J* = 9.4, 6.5, 1H, H<sub>2</sub>), 4.30–4.31 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.40 (d, *J* = 4.2, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.88 (app t, *J* = 4.6, 1H, H<sub>3a</sub>), 5.10 (app td, *J* = 6.5, 4.6, 1H, H<sub>3</sub>), 7.33–7.49 (m, 6H, H<sub>Ph</sub>), 7.59–7.67 (m, 4H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8 (C<sub>H3</sub>), 26.9 (3 C<sub>H3</sub>), 69.5 (C<sub>2</sub>), 74.4 (C<sub>3</sub>), 76.0 (C<sub>5</sub>), 77.9 (C<sub>6</sub>), 80.6 (C<sub>3a</sub>), 88.5 (C<sub>6a</sub>), 127.9 and 128.0 (4 *m*-C<sub>HPh</sub>), 130.0 and 130.1 (2 *p*-C<sub>HPh</sub>), 133.3 and 133.5 (2 *o*-C<sub>HPh</sub>), 135.8 (4 *o*-C<sub>HPh</sub>), 170.6 (C=O).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>SiNa: 449.1755, found 449.1755.



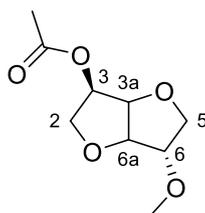
(3*R*,6*S*)-6-((*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ylacetate **124** (1.0 g, 2.3 mmol, 1.0 eq.) was dissolved with EtOH (2 mL) in a 25 mL round-bottom flask. Then, KOH (0.2 g, 3.6 mmol, 1.5 eq., in 1.5 mL of EtOH) was added to the reaction mixture. The mixture was refluxed at 50 °C for 30 min. The solution obtained was cooled to r.t. and HCl (1M) was added until pH neutral. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 10 mL) and the organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/Et<sub>2</sub>O, 1:1) affording the title compound as a colorless oil (100 mg, 17%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (s, 9H, *t*-Bu), 2.65 (d, *J* = 7.8, 1H, OH), 3.41 (dd, *J* = 9.4, 6.3, 1H, H<sub>2</sub>), 3.66 (dd, *J* = 9.7, 3.2, 1H, H<sub>5</sub>), 3.81 (dd, *J* = 9.4, 6.3, 1H, H<sub>2</sub>), 3.88 (d, *J* = 9.7, 1H, H<sub>5</sub>), 4.23–4.32 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.34–4.37 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.39 (dt, *J* = 4.1, 1.0, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.70 (dd, *J* = 5.3, 4.1, 1H, H<sub>3a</sub>), 7.36–7.48 (m, 6H, 6 H<sub>Ph</sub>), 7.61–7.67 (m, 4H, 4 H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.3 (C<sub>qt-Bu</sub>), 27.0 (3 C<sub>H3</sub>), 72.5 (C<sub>3</sub>), 73.5 (C<sub>2</sub>), 76.0 (C<sub>5</sub>), 78.3 (C<sub>6</sub>), 81.9 (C<sub>3a</sub>), 88.3 (C<sub>6a</sub>), 127.9 and 128.0 (2 C<sub>Ph</sub>), 130.09 and 130.13 (2 C<sub>Ph</sub>), 133.2 and 133.5 (2 C<sub>qPh</sub>), 135.76 and 135.77 (2 C<sub>Ph</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 407.1649 found 407.1642. [2M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>: 791.3406 found 791.3400.

### (3*R*,6*S*)-6-Methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl acetate **126** [162426-85-9]



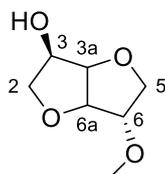
In a 100 mL round bottom flask was added (3*R*,6*S*)-6-hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl acetate **123** (1.5 g, 8.0 mmol, 1.0 eq.) in iodomethane (15 mL, 241 mmol, 30 eq). Then, silver oxide (2.4 g, 10.4 mmol, 1.3 eq.) and calcium sulfate (6.0 g, 44 mmol, 5.5 eq.) were added to the mixture. The flask was protected from the light and the suspension was stirred for 2 days in the dark at r.t. The mixture was diluted with ether (100 mL) and filtered through a celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified on flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/Et<sub>2</sub>O, 7/3) affording the title compound as a yellowish oil (1.18 g, 73%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (dd, *J* = 9.6, 5.6, 1H, H<sub>2</sub>), 3.73–3.81 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 3.80–3.91 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>), 4.36 (d, *J* = 4.8, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.66 (app t, *J* = 4.8, 1H, H<sub>3a</sub>), 5.03 (app q, *J* = 5.6, 1H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.5 (C<sub>H3</sub>), 56.9 (O<sub>C</sub>H<sub>3</sub>), 69.8 (C<sub>2</sub>), 72.7 (C<sub>5</sub>), 74.0 (C<sub>3</sub>), 80.4 (C<sub>3a</sub>), 85.2 (C<sub>6</sub>), 85.5 (C<sub>6a</sub>), 170.1 (C=O). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[7]</sup>

MS (ESI/BS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na: 225.1, found 225.0, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>: 203.1, found 203.1.

### (3*R*,6*S*)-6-Methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **127** [6941-54-4]



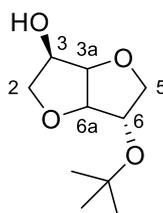
In a round bottom flask topped by a condenser, (3*R*,6*S*)-6-methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl acetate **126** (200 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a solution of potassium hydroxide (83 mg, 1.48 mmol, 1.5 eq.) in EtOH (1M, 1 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 3 h. Then, the solution obtained was neutralized with aq. HCl [1M] until pH 7. The aqueous phase was extracted with EtOAc (5 x 5 mL). All the organic layers were collected and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration under reduced pressure, the crude was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/Et<sub>2</sub>O, 7/3) affording the title compound as a colorless oil (137 mg, 86%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (d,  $J = 7.0$ , 1H, OH), 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.57 (dd,  $J = 9.5, 5.6$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.79–3.96 (m, 3H,  $\text{H}_5, \text{H}_2$ ), 4.05 (dd,  $J = 9.8, 1.1$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.22–4.34 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.46 (dd,  $J = 4.8, 1.1$ , 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.60 (app t,  $J = 4.8$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  57.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 72.4 ( $\text{C}_3$ ), 73.1 ( $\text{C}_6$ ), 73.8 ( $\text{C}_2$ ), 81.9 ( $\text{C}_{3a}$ ), 85.6 ( $\text{C}_{6a}$ ), 85.8 ( $\text{C}_5$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[7]</sup>

MS (ESI/BS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ : 183.2, found 183.1,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4$ : 161.2, found 161.1

### (3R,6S)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol 128 [1426840-23-4]



In a 50 mL round bottom flask was introduced isosorbide (5.0 g, 34.2 mmol, 1.0 eq.) and dissolved in *tert*-butanol (20.3 g, 274 mmol, 8 eq.). Then, Amberlyst<sup>TM</sup>-15 (2g, ratio  $m_{\text{amberlyst}}/m_{\text{isosorbide}} = 0.4$ ) was added and the reaction mixture was refluxed at 70 °C for 6 h. The Amberlyst was filtered off, washed by DCM (200 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 6/4) affording the title compound as a yellow liquid (0.85 g, 12%).

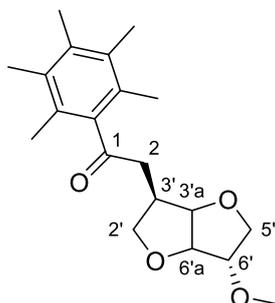
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (s, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 2.67 (d,  $J = 7.4$ , 1H, OH), 3.52–3.57 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.77–3.88 (m, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}_2$ ), 3.92–3.97 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.11–4.18 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.20–4.30 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.33 (app d,  $J = 4.6$ , 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.58 (dd,  $J = 5.1, 4.6$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.3 (3 $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 72.4 ( $\text{C}_3$ ), 73.4 ( $\text{C}_2$ ), 74.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.8 ( $\text{C}_5$ ), 76.9 ( $\text{C}_6$ ), 81.7 ( $\text{C}_{3a}$ ), 88.8 ( $\text{C}_{6a}$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[8]</sup>

MS (ESI/BS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ : 225.2, found 225.1,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Na}$ : 427.5, found 427.2.

[8] M. Rose, K. Thenert, R. Pfütenreuter, R. Palkovits, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 938-941.

**2-((3*R*,6*S*)-6-Methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 130 [2956413-67-3]**



(3*R*,6*S*)-6-Methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **127** (50 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (65 mg, 0.34 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (60 mg, 0.62 mmol, 2 eq.) and Ir-**2** (12 mg, 0.0155 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 8/2) afforded the title compound **130** as a colourless solid (18 mg, 17%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68–2.83 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>2</sub>), 3.09 (dd, *J* = 18.2, 6.1, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.9, 8.1, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.75–3.90 (m, 3H, 2 H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>), 4.17 (app t, *J* = 8.1, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.57 (dd, *J* = 4.4, 1.1, 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.77 (app t, *J* = 4.4, 1H, H<sub>3'a</sub>).

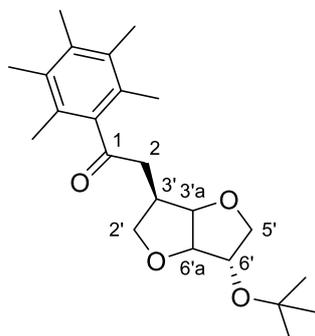
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 40.1 (C<sub>3'</sub>), 42.4 (C<sub>2</sub>), 57.4 (C<sub>OMe</sub>), 72.0 (C<sub>2'</sub>), 72.6 (C<sub>5'</sub>), 83.3 (C<sub>3'a</sub>), 86.2 and 86.4 (C<sub>6'a</sub>, C<sub>6'</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.3 (C<sub>qAr</sub>), 210.6 (C<sub>1</sub>).

IR (ATR) ν 860, 887, 932, 1006, 1092, 1193, 1233, 1258, 1306, 1365, 1391, 1463, 1702, 1766, 2867, 2935, 2972.

$[\alpha]_{21}^D = +46.5^\circ$  (c 0.12 CHCl<sub>3</sub>)

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na: 355.1880, found 355.1880, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>: 333.2060, found 333.2062.

**2-((3*R*,6*S*)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **132** [2956413-68-4]**



(3*R*,6*S*)-6-(*Tert*-Butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **128** (91 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (94 mg, 0.495 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (43 mg, 0.45 mmol, 1 eq.) and Ir-**2** (6.7 mg, 0.01 mmol, 2 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 95:5 to 90:10) afforded the title compound **132** as a yellow solid (79 mg, 47%, dr >99:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu-CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64–2.87 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3.09 (dd, *J* = 21.0, 8.7, 1H, H<sub>2</sub>), 3.37 (dd, *J* = 10.3, 7.9, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.61 (dd, *J* = 9.4, 3.5, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.86 (dd, *J* = 9.4, 5.0, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.07 (ddd, *J* = 5.0, 3.5, 1.6, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.15 (app t, *J* = 7.9, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.43 (dd, *J* = 4.0, 1.6, 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.74 (app t, *J* = 4.0, 1H, H<sub>3'a</sub>).

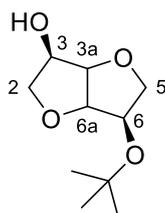
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 16.8 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 17.3 (C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 28.4 (3 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 40.0 (C<sub>3'</sub>), 42.4 (C<sub>2</sub>), 71.6 (C<sub>2'</sub>), 74.5 (C<sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></sub>), 74.9 (C<sub>5'</sub>), 77.3 (C<sub>6'</sub>), 83.3 (C<sub>3'a</sub>), 89.7 (C<sub>6'a</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.4 (C<sub>qAr</sub>), 210.7 (C<sub>1</sub>).

IR (ATR) ν 825, 890, 940, 1021, 1070, 1112, 1138, 1198, 1365, 1391, 1458, 1702, 2347, 2870, 2939, 2975.

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = + 72.7° (c 0.47 CHCl<sub>3</sub>)

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na: 397.2349, found 397.2330, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>: 375.2530, found 375.2512.

### (3*R*,6*R*)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **133**



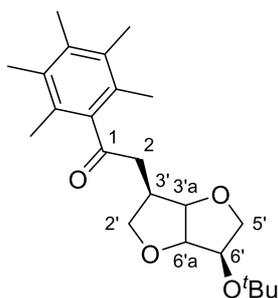
In a 50 mL round bottom flask, a solution of isomannide (1.5 g, 10 mmol, 1.0 eq.) dissolved in *tert*-butanol (8 mL, 80 mmol, 8 eq.) and Amberlyst™-15 (0.6 g, ratio  $m_{\text{amberlyst}}/m_{\text{isosorbide}} = 0.4$ ) was refluxed at 70 °C for 6 h. The resin was filtered off, rinsed by DCM (100 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 2/8) affording the title compound **133** as a colorless liquid (216 mg, 11%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.95 (d,  $J = 8.2$ , 1H, OH), 3.60 (app t,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.74 (dd,  $J = 9.6, 5.6$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.94 (dd,  $J = 9.6, 5.6$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.97 (dd,  $J = 8.5, 6.7$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.16 (ddd,  $J = 8.5, 6.7, 4.6$ , 1H, H<sub>6</sub>), 4.27 (app dq,  $J = 8.2, 5.6$ , 1H, H<sub>3</sub>), 4.33 (app t,  $J = 4.6$ , 1H, H<sub>6a</sub>), 4.49 (dd,  $J = 5.6, 4.6$ , 1H, H<sub>3a</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.3 (3 CH<sub>3</sub>), 71.8 (C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>3</sub>), 73.1 (C<sub>6</sub>), 74.7 (C<sub>qt-Bu</sub>), 75.5 (C<sub>2</sub>), 81.7 (C<sub>3a</sub>), 82.1 (C<sub>6a</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na: 225.1097, found 225.1099.

### 2-((3*R*,6*R*)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **134**



(3*R*,6*R*)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **133** (84 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (86 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (39 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.) and Ir-**2** (6 mg, 0.0082 mmol, 2 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, petroleum ether/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded the title compound **134** as a yellow solid (41 mg, 27%).

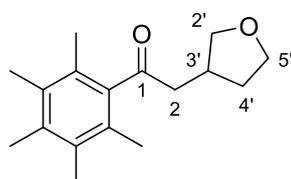
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 (dd,  $J = 19.0, 6.0$ , 1H, H<sub>2</sub>), 2.79-2.88 (m, 1H, H<sub>3</sub>),

3.08 (dd,  $J = 19.0, 7.4$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.40 (dd,  $J = 9.3, 7.9$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.52 (dd,  $J = 10.4, 8.2$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 3.85 (app t,  $J = 7.9$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 4.12–4.19 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.21 (app t,  $J = 8.2$ , 1H, H<sub>2</sub>), 4.41 (app t,  $J = 4.2$ , 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.74 (app t,  $J = 4.2$ , 1H, H<sub>3'a</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 28.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.6 (C<sub>3'</sub>), 42.0 (C<sub>2</sub>), 71.2 (C<sub>5'</sub>), 73.8 (C<sub>2'</sub>), 73.9 (C<sub>6'</sub>), 74.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.15 and 83.19 (C<sub>3'a</sub> and C<sub>6'a</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.4 (C<sub>qAr</sub>), 210.8 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na, 397.2349 found 397.2357, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>, 375.2530, found 375.2535.

### 1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** [2956413-69-5]



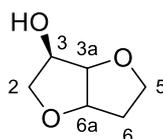
Tetrahydrofuran-3-ol (22 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (10 mg, 0.013 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/Et<sub>2</sub>O, 8/2) afforded the title compound **136** as a yellow solid (65 mg, >99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50–1.64 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.08–2.12 (m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20–2.31 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.70–2.91 (m, 3H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 3.40–3.49 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.78 (app dt,  $J = 8.4, 7.4$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 3.86 (app td,  $J = 8.4, 4.9$ , 1H, H<sub>5'</sub>), 4.04–4.12 (m, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 32.5 (C<sub>4'</sub>), 34.1 (C<sub>3'</sub>), 49.7 (C<sub>2</sub>), 67.8 (C<sub>5'</sub>), 73.3 (C<sub>2'</sub>), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.3 (C<sub>qAr</sub>), 210.9 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na: 283.1669, found 283.1664, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>: 261.1849, found 261.1846.

**(3R)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol 138 [139402-85-0]**



Isosorbide (3.0 g, 20.5 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry DCM (20 mL) and Et<sub>3</sub>N (1.1 mL, 8.2 mmol, 0.4 eq.) was added to the solution at r.t. Then, O-phenyl carbonochloridothioate (0.9 mL, 6.2 mmol, 0.3 eq.) was introduced dropwise and the reaction was stirred for 18 h at r.t. After completion of the reaction, the mixture was diluted with DCM (100 mL) and saturated aq. solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) was added. Then, the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The organic phases were combined, washed with H<sub>2</sub>O (100 mL), brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 1/1) to give O-((3S,6R)-6-hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl) O-phenyl carbonothioate **X** as a white solid (383 mg, 22%).

In a round bottom flask, under N<sub>2</sub>, tributyltin hydride (720 μL, 2.71 mmol, 2 eq.) and AIBN (22 mg, 0.136 mmol, 10 mol%) were refluxed in PhMe (10 mL) for 10 min. Then, O-((3S,6R)-6-hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl) O-phenyl carbonothioate **137** (383 mg in 5 mL of PhMe, 1.36 mmol, 1 eq.) was added to the refluxed solution with an addition funnel over a period of 1 h. After complete addition, the reaction mixture was allowed to stir for 5 h at 110 °C. Then, the mixture was cooled at r.t. and the solvent was removed *in vacuo*. To the liquid obtained were added pentane (20 mL) and acetonitrile (20 mL) and the two phases were separated. The pentane phase was extracted with acetonitrile (3 x 20 mL). The acetonitrile layers were combined and concentrated under reduced pressure. The crude was purified on flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 1/1) affording the title compound **138** as a colorless liquid (96 mg, 54%, 12% overall yield).

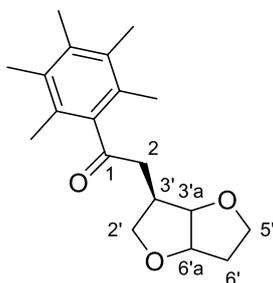
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02 (dddd, *J* = 13.4, 10.6, 8.2, 4.9, 1H, H<sub>6</sub>), 2.15 (dddd, *J* = 13.4, 5.8, 2.6, 1.3, 1H, H<sub>6</sub>), 2.76 (d, *J* = 6.3, 1H, OH), 3.67 (dd, *J* = 9.7, 4.9, 1H, H<sub>2</sub>), 3.76–3.90 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 4.05 (td, *J* = 8.2, 2.6, 1H, H<sub>5</sub>), 4.25 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.47 (dd, *J* = 5.7, 4.9, 1H, H<sub>3a</sub>), 4.59 (app td, *J* = 4.9, 1.3, 1H, H<sub>6a</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.7 (C<sub>6</sub>), 69.7 (C<sub>5</sub>), 72.4 (C<sub>3</sub>), 74.5 (C<sub>2</sub>), 82.6 (C<sub>3a</sub>), 83.4 (C<sub>6a</sub>). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[9]</sup>

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na: 153.0522, found 153.0522.

[9] A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, C. Culberson, P. M. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3278-3290.

**2-((3*R*)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 139**  
**[2956413-77-5]**



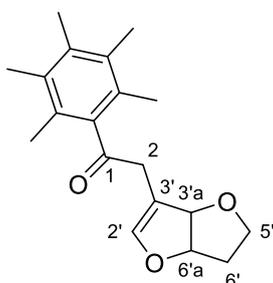
(3*R*)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **138** (22 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (35 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (32 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (13 mg, 0.017 mmol, 10 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, Pentane/EtOAc, 95:5 to 90:10) afforded the title compound **139** as a yellow solid (6 mg, 12%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02–2.09 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 2.11 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67–2.87 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 3.11 (dd, *J* = 18.3, 6.2, 1H, H<sub>2</sub>), 3.42 (dd, *J* = 10.2, 8.0, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.75 (app td, *J* = 8.5, 7.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.85 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 4.9, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.12 (app t, *J* = 8.0, 1H, H<sub>2</sub>), 4.63 (app t, *J* = 4.3, 1H, H<sub>3'a</sub>), 4.74 (app td, *J* = 4.3, 2.4, 1H, H<sub>6'a</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 35.4 (C<sub>6'</sub>), 40.3 (C<sub>3'</sub>), 42.6 (C<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>5'</sub>), 72.5 (C<sub>2'</sub>), 84.0 (C<sub>6'a</sub>), 84.1 (C<sub>3'a</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.4 (C<sub>qAr</sub>), 210.8 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na: 325.1774, found 325.1776, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>: 303.1955, found 303.1958.

**1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(3*a*,5,6,6*a*-tetrahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)ethanone 140 [2956413-78-6]**



(3*R*)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol **138** (22 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (35 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (32 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.), [Cp\*Ir(Ts-dpen)(*R,R*)] (13 mg, 0.017 mmol, 10 mol%) were subjected to Procedure **A**.

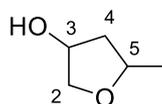
Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 95:5 to 90:10) afforded the title compound **140** as a yellow solid (13 mg, 21%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95–2.07 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 2.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.44–3.55 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.92 (td, *J* = 8.1, 1.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 5.08 (app t, *J* = 6.3, 1H, H<sub>6'a</sub>), 5.35 (d, *J* = 6.3, 1H, H<sub>3'a</sub>), 6.56 (s, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (2 CH<sub>3</sub>), 35.3 (C<sub>6'</sub>), 40.5 (C<sub>2</sub>), 64.2 (C<sub>5'</sub>), 84.7 (C<sub>6'a</sub>), 86.5 (C<sub>3'a</sub>), 105.9 (C<sub>3'</sub>), 127.6 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 147.7 (C<sub>2'</sub>), 209.3 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/BR) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>: 301.4, found 301.4, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na: 323.4, found 323.4.

### 5-Methyltetrahydrofuran-3-ol **143** [29848-43-9]



In a 50 mL round-bottom flask, under nitrogen, was introduced 4-penten-2-ol (0.50 g, 5.81 mmol, 1.0 eq.) and triethylamine (2.30 mL, 8.72 mmol, 1.5 eq.) in anhydrous DCM (15 mL) at 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1.66 g, 8.72 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (0.07 g, 0.58 mmol, 10 mol%) were added sequentially under inert atmosphere in the cooled solution. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred overnight. After completion, an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic phases were washed with a brine solution (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. Filtration through silica column with DCM gave 4-penten-2-tosylate **145** as a colorless oil (1.36 g, 97%). CAS: 52753-86-3. NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[10]</sup>

To a stirred solution of OsO<sub>4</sub> (0.05 mL, 4%wt/H<sub>2</sub>O, 0.5 mol%) and NMO (194 mg, 1.66 mmol, 1.0 eq.) in *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (15 mL, 1:1) at 0 °C was added 4-penten-2-tosylate **145** (400 mg, 1.66 mmol, 1.0 eq.). The solution obtained was allowed to warm up to r.t. and was stirred for 24 h. After the addition of solid sodium sulfite (800 mg), the reaction mixture was stirred for an additional 1 h. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated. The crude obtained was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, Pentane/EtOAc, 1:1)

[10] B. J. Stokes, S. M. Opra, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11408-11411.

and gave the title compound **143** as a mixture of two diastereoisomers (117 mg, 70%, dr 57:43 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

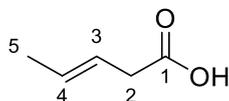
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (d,  $J = 6.1$ , 3H,  $\text{CH}_3$ , dia 1), 1.35 (d,  $J = 6.1$ , 3H,  $\text{CH}_3$ , dia 2), 1.48 (dddd,  $J = 13.4, 7.5, 3.0, 1.3$ , 1H,  $\text{H}_4$ , dia 2), 1.60 (ddd,  $J = 13.3, 9.7, 5.6$ , 1H,  $\text{H}_4$ , dia 1), 1.77 (bd,  $J = 4.4$ , 1H, OH, dia 1), 1.81 (bd,  $J = 6.4$ , 1H, OH, dia 2), 2.00 (app ddt,  $J = 13.3, 5.5, 1.2$ , 1H,  $\text{H}_4$ , dia 1), 2.37 (ddd,  $J = 13.4, 7.5, 6.7$ , 1H,  $\text{H}_4$ , dia 2), 3.63–3.72 (m, 2H, 2  $\text{H}_2$ , dia 1 and 2), 3.85 (app. dt,  $J = 10.0, 1.6$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 2), 3.95 (app tq,  $J = 7.5, 6.2$ , 1H,  $\text{H}_5$ , dia 2), 4.06 (dd,  $J = 9.9, 4.6$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 1), 4.18–4.31 (m, 1H,  $\text{H}_4$ , dia 1), 4.45 (bs, 1H,  $\text{H}_1$ , dia 2), 4.51 (bs, 1H,  $\text{H}_1$ , dia 1).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , dia 1), 21.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , dia 2), 43.2 ( $\text{C}_5$ , dia 2), 43.6 ( $\text{C}_5$ , dia 1), 73.1 ( $\text{C}_1$ , dia 1), 73.2 ( $\text{C}_1$ , dia 2), 74.1 ( $\text{C}_4$ , dia 1), 75.2 ( $\text{C}_4$ , dia 2), 75.6 ( $\text{C}_2$ , dia 1), 75.8 ( $\text{C}_2$ , dia 2).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NaO}_2$ : 125.0573, found 125.0575.

## 2-Methyltetrahydrofuran-3-ol **148** [1643965-13-2]

(*E*)-Pent-3-enoic acid [1617-32-9]



In a 250 mL round-bottom flask, equipped with a condenser and surrounded by a bubbler, were introduced malonic acid (15.0 g, 0.14 mol, 2 eq.), piperidinium acetate (0.12 g of piperidine and 0.09 g of acetic acid, 0.001 mol, 2mol%) and propionaldehyde (4.2 g, 0.072 mol, 1 eq.) in DMSO (60 mL). The mixture was stirred at 40 °C for 2 h. Then The solution was heated at 100 °C and stirred until the  $\text{CO}_2$  evolution ceased (18 h). Then the solution was allowed to warm up to r.t., poured in 150 mL of cold water and extracted with ether (3 x 50 mL). The organic layers were combined and washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by distillation under vacuum (20 mmHg, 80 – 87°C) to give (*E*)-pent-3-enoic acid as a colorless oil (5.5 g, 76%).

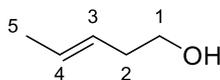
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63–1.78 (m, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 5.44–5.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.9, 37.8, 121.9, 130.1, 178.6. NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[11]</sup>

[11] Y. Dai, J. Shao, S. Yang, B. Sun, Y. Liu, T. Ning, H. Tian, *J Agric Food Chem* **2015**, 63, 464-468.

MS (GCQTOF/EI):  $[M]^+$  (retention time: 3.53-3.58 min): calcd. for  $C_5H_8O_2$ : 100.0519, found 100.0514.

(*E*)-Pent-3-enol **146**: [764-37-4]

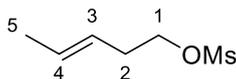


At 0 °C and under Argon in a 100 mL round-bottom flask, was introduced  $LiAlH_4$  (0.9 g, 24 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous THF (25 mL). The mixture was stirred and a solution of (*E*)-pent-3-enoic acid (2.0 g, 20 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture obtained was stirred at 0 °C for 2 h and stirred for an additional 16 h at r.t. When all the starting material was consumed (TLC monitoring), NaOH (10%, 15 mL) was carefully added at 0 °C. The crude product was filtered through a Celite® pad and washed with  $Et_2O$  (150 mL). The filtrate was dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure at r.t. The product (*E*)-pent-3-enol **146**, obtained as a yellowish liquid (1.3 g, 75%) was used for the next step without further purification.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.69 (app dq,  $J = 6.4, 1.5$ , 3H), 2.75 (app q,  $J = 6.5$ , 2H), 3.62 (t,  $J = 6.5$ , 2H), 5.36–5.45 (m, 1H), 5.53–5.62 (m, 1.0, 1H).

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  18.2, 36.1, 62.2, 127.2, 128.8. NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[11]</sup>

(*E*)-Pent-3-en-1-yl mesylate **147** [120173-92-4]

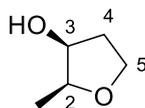


(*E*)-3-Pentenol (0.70 g, 8.1 mmol, 1.0 eq.) and  $Et_3N$  (1.5 mL, 10.6 mmol 1.3 eq.) were dissolved in anhydrous DCM (15 mL) and cooled to 0 °C under Ar. The solution was stirred for 10 min and MsCl (0.8 mL, 9.8 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. After complete reaction (TLC monitoring) the solution was cooled to 0 °C and HCl (2N, 20 mL) was added carefully. The aqueous layer was then extracted with DCM (3 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product (*E*)-pent-3-en-1-yl mesylate **147**, obtained as a yellow oil (1.25g, 93%), was used for the next step without further purification.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.68 (app dq,  $J = 6.7, 1.5$ , 3H), 2.43 (app qp,  $J = 6.7, 1.5$ , 2H), 3.00 (s, 3H), 4.21 (t,  $J = 6.7$ , 1H), 5.39 (dtq,  $J = 15.4, 6.7, 1.5$  Hz, 1H), 5.60 (dqt,  $J = 15.4, 6.7, 1.5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.1, 32.6, 37.6, 69.7, 124.9, 129.5. NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[11]</sup>

### 2-Methyltetrahydrofuran-3-ol **148**



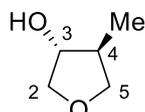
To a well-stirred solution of  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  (2.08 g, 6.32 mmol, 3 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.87 g, 6.32 mmol, 3 eq.), and  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (16 mg, 0.02 mmol, 1 mol%) in *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL 1:1 v/v) at 0 °C was added  $\text{OsO}_4$  (64  $\mu\text{L}$ , 4wt%/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0.011 mmol, 0.5 mol%). (*E*)-Pent-3-en-1-yl mesylate (0.35 g, 2.11 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise and the reaction mixture stirred at 0 °C for 24 h. Next, solid sodium sulfite (1 g) was added, and the mixture was stirred for an additional hour at 0 °C. The solution obtained was diluted with DCM (15 mL) and after separation of layers, the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude obtained was purified by flash column chromatography on silica gel (solid load, pentane/EtOAc, 1/1) to provide the title compound **148** as a colorless oil (103 mg, 48%, dr >99:1 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.4$ , 3H, Me), 1.94 (dddd,  $J = 13.5, 8.0, 5.1, 1.6$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.22 (dddd,  $J = 13.5, 9.3, 7.3, 5.4$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.67–3.80 (m, 2H,  $\text{H}_2, \text{H}_5$ ), 3.97–4.09 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.17 (ddd,  $J = 5.4, 3.2, 1.6$ , 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 35.9 ( $\text{C}_4$ ), 65.8 ( $\text{C}_5$ ), 73.5 ( $\text{C}_3$ ), 78.7 ( $\text{C}_2$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[11]</sup>

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ : 125.0573, found, 125.0571.

### (3*R*,4*S*)-4-Methyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **149** [387357-58-6]



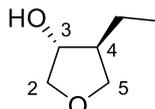
$\text{CuI}$  (273 mg, 1.4 mmol, 20mol%), methyl magnesium bromide (3 M in THF, 4.8 mL, 14.3 mmol, 2 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (500  $\mu\text{L}$ , 7.2 mmol, 1 eq.) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at –78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, 10/1) afforded the title compound **149** (105 mg, 14%) as a slight yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (d,  $J = 7.1$ , 3H, Me), 2.16–2.24 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.41 (dd,  $J = 8.5$ , 4.6, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.70 (dd,  $J = 9.8$ , 2.3, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.91 (dd,  $J = 9.8$ , 4.7, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.02 (app dt,  $J = 4.7$ , 2.3, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.11 (dd,  $J = 8.5$ , 6.5, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.7 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 42.9 ( $\text{C}_4$ ), 73.9 ( $\text{C}_5$ ), 74.5 ( $\text{C}_2$ ), 78.8 ( $\text{C}_3$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ : 125.0573, found 125.0574.

### (3*R*,4*S*)-4-Ethyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **150** [387357-51-9]



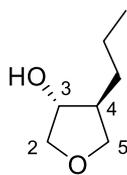
$\text{CuI}$  (164 mg, 0.86 mmol, 20 mol%), ethyl magnesium bromide (2.2 mL, 6.47 mmol, 3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (300  $\mu\text{L}$ , 4.31 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/ $\text{EtOAc}$ , 1/1) afforded the title compound **150** as a pale yellow liquid (230 mg, 46%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.4$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26–1.39 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40–1.54 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94–2.06 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.45 (dd,  $J = 8.7$ , 5.1, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.71 (dd,  $J = 9.8$ , 2.3, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.85 (dd,  $J = 9.8$ , 4.6, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.06–4.14 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 50.6 ( $\text{C}_4$ ), 72.4 ( $\text{C}_5$ ), 74.8 ( $\text{C}_2$ ), 77.5 ( $\text{C}_3$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ : 139.0730, found 139.0728.

### (3*R*,4*S*)-4-Propyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **151**



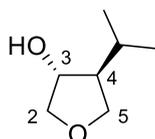
$\text{CuI}$  (82 mg, 0.43 mmol, 20 mol%), propyl magnesium chloride (1.6 mL, 3.23 mmol, 2 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (150  $\mu\text{L}$ , 2.16 mmol, 1.0 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 16 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ , 100%) afforded the title compound **151** (254 mg, 90% yield) as a pale yellow liquid.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.0$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21–1.52 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.81 (bs, 1H, OH), 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.46 (dd,  $J = 8.7$ , 5.3, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.72 (dd,  $J = 9.8$ , 2.4, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.87 (dd,  $J = 9.8$ , 4.6, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.04–4.18 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 34.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 48.5 ( $\text{C}_4$ ), 72.5 ( $\text{C}_5$ ), 74.6 ( $\text{C}_2$ ), 77.6 ( $\text{C}_3$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 153.0886, found: 153.0888.

### (3*R*,4*S*)-4-Isopropyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **152**



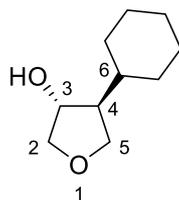
$\text{CuI}$  (164 mg, 0.86 mmol, 20 mol%), isopropyl magnesium chloride (3.2 mL, 6.47 mmol, 2 M in THF, 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (300  $\mu\text{L}$ , 4.31 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 4/6) afforded the title compound **152** as a pale yellow liquid (221 mg, 39%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.7$ , 3H, Me), 1.03 (d,  $J = 6.7$ , 3H, Me), 1.58 (dhept,  $J = 9.0$ , 6.7, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$ ), 1.81 (app dtd,  $J = 9.0$ , 7.4, 3.0, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.44 (dd,  $J = 9.0$ , 7.4, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.72 (dd,  $J = 9.9$ , 3.0, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.78 (dd,  $J = 9.9$ , 5.1, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.10 (dd,  $J = 9.0$ , 7.4, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.17 (app dt,  $J = 5.1$ , 3.0, 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 21.3 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 29.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$ ), 56.5 ( $\text{C}_4$ ), 71.6 ( $\text{C}_5$ ), 75.6 ( $\text{C}_2$ ), 76.3 ( $\text{C}_3$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$ : 131.1067, found 131.1063.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Na}$ : 153.0886, found 153.0880.

### (3*R*,4*S*)-4-Cyclohexyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **153**



$\text{CuI}$  (164 mg, 0.86 mmol, 20 mol%), cyclohexylmagnesium chloride (6.5 mL, 6.47 mmol, 1 M in 2-MeTHF, 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (300  $\mu\text{L}$ , 4.31 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 7/3) afforded the title compound **153** as a slight yellow oil (439 mg, 60%).

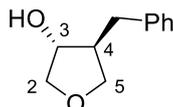
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92–1.12 (m, 2H, 2  $\text{H}_{\text{CHex}}$ ), 1.14–1.30 (m, 4H,  $\text{H}_4$ , 3  $\text{H}_{\text{CHex}}$ ), 1.55–1.63 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CHex}}$ ), 1.64–1.78 (m, 3H, 3  $\text{H}_{\text{CHex}}$ ), 1.80–1.92 (m, 2H, 2  $\text{H}_{\text{CHex}}$ ),

3.45 (dd,  $J = 9.0, 7.4$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.71 (dd,  $J = 9.9, 3.1$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.77 (dd,  $J = 9.9, 5.0$ , 1H, H<sub>2</sub>), 4.09 (dd,  $J = 9.0, 7.7$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.20 (app dt,  $J = 5.0, 3.1$ , 1H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.27 (CH<sub>2cHex</sub>), 26.32 (CH<sub>2cHex</sub>), 26.5 (CH<sub>2cHex</sub>), 31.5 (CH<sub>2cHex</sub>), 31.9 (CH<sub>2cHex</sub>), 39.7 (CH<sub>cHex</sub>), 55.4 (C<sub>4</sub>), 71.4 (C<sub>5</sub>), 75.6 (C<sub>2</sub>), 76.0 (C<sub>3</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na: 193.1199, found: 193.1200.

#### (3R,4S)-4-Benzyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **154**



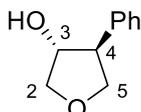
CuI (82 mg, 0.43 mmol, 20 mol%), benzyl magnesium chloride (3.23 mL, mmol, 1 M in THF, 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (150  $\mu$ L, 2.15 mmol, 1.0 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-78$  °C, the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 7/3) afforded the title compound **154** as a colourless oil (200 mg, 52%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.39 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.58 (dd,  $J = 13.9, 8.3$ , 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.68 (dd,  $J = 13.9, 7.9$ , 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.51 (dd,  $J = 8.8, 4.6$ , 1H, H<sub>5</sub>), 3.67 (dd,  $J = 9.9, 2.6$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.94 (dd,  $J = 9.9, 4.9$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.99 (dd,  $J = 8.8, 6.5$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.13 (dt,  $J = 4.9, 2.6$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.13–7.20 (m, 3H, 3 H<sub>Ph</sub>), 7.23–7.29 (m, 2H, 2 H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  37.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 50.1 (C<sub>4</sub>), 72.0 (C<sub>5</sub>), 74.7 (C<sub>2</sub>), 76.8 (C<sub>3</sub>), 126.5 (CH<sub>Ph</sub>), 128.8 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.9 (2 CH<sub>Ph</sub>), 139.8 (C<sub>qPh</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na: 201.0886, found 201.0886.

#### (3R,4S)-4-Phenyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **155** [946125-01-5]



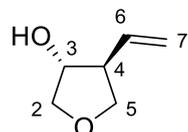
CuI (164 mg, 0.86 mmol, 20 mol%), phenyl magnesium bromide (3.2 mL, 6.47 mmol, 2 M in THF, 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (300  $\mu$ L, 4.31 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 1 h. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 8/2) afforded the title compound **155** (609 mg, 86% yield) as yellow oil and crystal needles while cooled to 0 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.31 (ddd,  $J = 7.3, 5.9, 3.5$ , 1H, H<sub>4</sub>), 3.82 (dd,  $J = 9.8, 3.5$ , 1H, H<sub>2</sub>), 3.94 (dd,  $J = 9.0, 5.9$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.11 (dd,  $J = 9.8, 5.3$ , 1H, H<sub>2</sub>), 4.35 (dd,  $J = 9.0, 7.3$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.42 (app dt,  $J = 5.3, 3.5$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.19–7.41 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  54.8 ( $\text{C}_4$ ), 73.5 ( $\text{C}_5$ ), 74.8 ( $\text{C}_2$ ), 79.7 ( $\text{C}_3$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.5 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.0 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[12]</sup>

MS (ESI/BR)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ : 165.1, found 165.1.

### (3*R*,4*S*)-4-Vinyltetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **156**



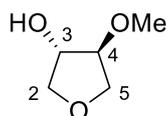
$\text{CuI}$  (164 mg, 0.86 mmol, 20 mol%), vinyl magnesium bromide (6.5 mL, 6.47 mmol, 1 M in THF, 1.5 eq.), 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (300  $\mu\text{L}$ , 4.31 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/ $\text{EtOAc}$ , 4/6) afforded the title compound **156** as a pale yellow liquid (255 mg, 52%, dr >95:5 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71–2.82 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.63 (dd,  $J = 8.8, 5.7$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.71 (dd,  $J = 9.6, 3.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.93 (dd,  $J = 9.6, 5.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.12 (dd,  $J = 8.8, 7.0$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.20 (app dt,  $J = 5.0, 3.4$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.11 (ddd,  $J = 10.3, 1.4, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.17 (app dt,  $J = 17.2, 1.4$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.73 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 8.2$ , 1H,  $\text{H}_6$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.9 ( $\text{C}_4$ ), 71.7 ( $\text{C}_5$ ), 74.4 ( $\text{C}_2$ ), 77.5 ( $\text{C}_3$ ), 116.9 ( $\text{C}_7$ ), 136.7 ( $\text{C}_6$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$ : 115.0754, found 115.0752.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ : 137.0573, found 137.0570.

### (3*S*,4*S*)-4-Methoxytetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) **142** [876026-49-2]



Sodium (830 mg, 36 mmol, 13 eq.) was carefully introduced in a flask containing freshly distilled MeOH (7 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under inert atmosphere. After vigorous stirring and complete dissolution of solid sodium, 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (243 mg, 2.82 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (1M, 2.8 mL) was added dropwise. The mixture obtained was heated at  $45\text{ }^\circ\text{C}$  for 14 h. Then, the solution was cooled down to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and acetic acid was added until pH 7. The reaction mixture was concentrated and the solid obtained was taken in  $\text{EtOAc}$ . The organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The purification

[12] K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17591-17600.

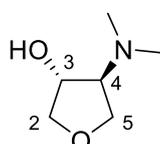
was performed by flash column chromatography on silica gel using EtOAc as eluent affording the title compound as a colorless syrup (245 mg, 74%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38 (s, 3H, OMe), 3.69–3.82 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.93 (dd,  $J = 10.0$ , 3.9, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.05 (dd,  $J = 9.7$ , 4.4, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.29 (ddd,  $J = 3.9$ , 1.8, 1.3, 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  57.3 (OMe), 71.3 ( $\text{C}_5$ ), 74.0 ( $\text{C}_2$ ), 75.1 ( $\text{C}_3$ ), 87.0 ( $\text{C}_4$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_3$ : 119.0703, found 119.0703,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$ : 141.0522, found 141.0522.

### (3*R*,4*S*)-4-(Dimethylamino)tetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) 157 [30197-51-4]



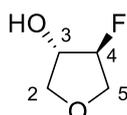
Dimethylamine (1.41 mL, 9.39 mmol, 2 eq., 33% in EtOH) was stirred at 50 °C and under inert atmosphere. 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (500  $\mu\text{L}$ , 4.69 mmol, 1 eq.) was added dropwise to the heated solution. The mixture obtained was stirred at 50 °C for 24 h. Then, the solution was cooled down to r.t. and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was filtered on a silica pad and washed with DCM (150 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure affording the title compound as a yellow to orange syrup (610 mg, 99 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (s, 6H, 2 Me), 2.74 (ddd,  $J = 6.8$ , 6.3, 3.1, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.64 (dd,  $J = 9.4$ , 6.3, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.70 (dd,  $J = 10.0$ , 3.1, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.94 (dd,  $J = 10.0$ , 5.8, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.03 (dd,  $J = 9.4$ , 6.8, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.32 (app dt,  $J = 5.8$ , 3.1, 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.8 (2  $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 70.4 ( $\text{C}_5$ ), 75.2 ( $\text{C}_3$ ), 75.3 ( $\text{C}_2$ ), 75.5 ( $\text{C}_4$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[13]</sup>

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2$ : 132.1019, found 132.1018.

### (3*S*,4*S*)-4-Fluorotetrahydrofuran-3-ol ( $\pm$ ) 158 [1793113-98-0]



To a solution of 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (247 mg, 2.87 mmol, 1 eq.) in chlorobenzene (0.2 mL) was added successively potassium bifluoride (448 mg, 5.74 mmol, 2 eq.) and  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$  (0.18 mL, 0.57 mmol, 20 mol%) and stirred at 120 °C for 50 h. The reaction mixture was cooled at r.t., filtered on a Celite<sup>®</sup> pad and washed with DCM (100 mL). The filtrate

[13] G. Lai, *Synth. Commun.* **2006**, *34*, 1981-1987.

obtained was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with EtOAc to afford (3*S*,4*S*)-4-fluorotetrahydrofuran-3-ol **158** as a colourless oil (132 mg, 43%).

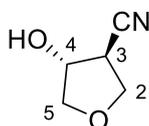
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.79 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.89–4.17 (m, 3H,  $\text{H}_2$ , 2  $\text{H}_5$ ), 4.45 (dd,  $J = 11.4, 3.5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.00 (dd,  $J = 52.0, 3.5$ , 1H,  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  71.7 (d,  $J = 23.4$ ,  $\text{C}_5$ ), 73.6 ( $\text{C}_2$ ), 75.1 (d,  $J = 27.2$ ,  $\text{C}_3$ ), 97.0 (d,  $J = 181.3$ ,  $\text{C}_4$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -182.42 – -182.04 (m, 1 F).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_4\text{H}_8\text{FO}_2$ : 107.0503, found: 107.0503.

### (3*S*,4*R*)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-carbonitrile ( $\pm$ ) **159** [188069-24-1]



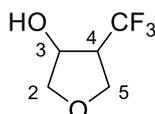
In a 25 mL round-bottom flask, equipped with a condenser and surrounded by a bubbler connected to an aqueous sodium hydroxide, were introduced potassium cyanide (703 mg, 10.8 mmol, 5 eq.) and  $\text{NaHCO}_3$  (907 mg, 10.8 mmol, 5 eq.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) at r.t. Then, a solution of 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexane (150  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 1 eq.) in EtOAc (2 mL) was added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture was allowed to warm up to 80  $^\circ\text{C}$  and stirred for 24 h. After completion, an aqueous saturated solution of NaCl (30 mL) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (5 mL). The organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude obtained was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 7/3) to provide the title compound **159** as a colorless oil (63 mg, 26%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.05 (dddd,  $J = 7.4, 5.1, 2.5, 0.5$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.80 (ddd,  $J = 10.2, 2.7, 0.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.98 (ddd,  $J = 9.2, 5.1, 0.5$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.04 (dd,  $J = 10.2, 4.9$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.22 (dd,  $J = 9.2, 7.4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.74 (app dt,  $J = 4.9, 2.7$ , 1H,  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.6 ( $\text{C}_3$ ), 69.7 ( $\text{C}_2$ ), 75.0 ( $\text{C}_5$ ), 75.8 ( $\text{C}_4$ ), 119.1 ( $\text{C}_{\text{qCN}}$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2\text{Na}$ : 136.0369, found, 136.0370.

#### 4-(Trifluoromethyl)tetrahydrofuran-3-ol **160** [2171978-95-1]



To a solution of  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{K}$  (2.28 g, 13.23 mmol, 2 eq.) in acetone (60 mL) was added 2,5-dihydrofuran (500  $\mu\text{L}$ , 6.61 mmol, 1 eq.) followed by  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0.26 g, 1.32 mmol, 20 mol%). The reaction mixture was stirred vigorously under open flask at for 24 h at r.t. After that time, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (100 mL), diluted with diethyl ether (100 mL) and filtered through Celite<sup>®</sup> pad. The filtrate obtained was extracted with ether (3 x 100 mL). The organic layers were collected, washed with brine (150 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in *vacuo*. The residue obtained was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 9/1) affording the title compound **160** as a colorless oil (108 mg, 10%, dr 89:10). Adapted from the literature.<sup>[14]</sup>

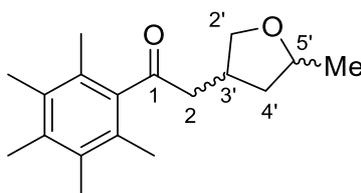
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.89 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.76 (dd,  $J = 10.0, 3.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.85 (dd,  $J = 9.8, 6.0$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.91 (dd,  $J = 10.0, 5.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.20 (dd,  $J = 9.8, 8.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.60 (app dt,  $J = 5.3, 3.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.0 (q,  $J = 26.6$ ,  $\text{C}_4$ ), 66.7 (q,  $J = 2.7$ ,  $\text{C}_5$ ), 72.7 (q,  $J = 2.3$ ,  $\text{C}_3$ ), 75.3 ( $\text{C}_2$ ), 126.5 (q,  $J = 277.3$ ,  $\text{CF}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -69.3 (d,  $J = 9.8$ ).

MS (GC/EI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_2$ : 155.0314, found: 155.0309.

#### 2-(5-Methyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **161** [2956413-71-9/2956413-70-8]



5-Methyltetrahydrofuran-3-ol **143** (26 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (10 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, Pentane/EtOAc, 95/5 to 80/20) afforded the title compound **161** as a yellow solid, (44 mg, 64%, dr 61:39 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

[14] Y. Yang, Y. Liu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. A. Vicic, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6639-6648.

### Major isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (ddd,  $J = 12.3, 9.4, 8.3$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 1.27 (d,  $J = 5.9$ , 3H, Me), 2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (ddd,  $J = 12.3, 6.9, 5.8$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.71–2.93 (m, 3H, 2  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.57 (dd,  $J = 8.7, 6.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.99 (dq,  $J = 9.4, 5.9, 5.8$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.04–4.12 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.3 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.1 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 35.0 ( $\text{C}_{3'}$ ), 40.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 50.4 ( $\text{C}_2$ ), 72.9 ( $\text{C}_{2'}$ ), 75.7 ( $\text{C}_5$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.0 ( $\text{C}_1$ ).

### Minor isomer:

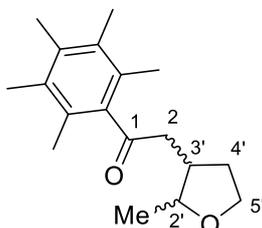
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (d,  $J = 6.1$ , 3H, Me), 1.73 (ddd,  $J = 12.6, 7.0, 5.6$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 1.84 (ddd,  $J = 12.6, 8.3, 6.9$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.71–2.93 (m, 3H, 2  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.40 (dd,  $J = 8.8, 6.6$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.04–4.12 (m, 3H,  $\text{H}_5$ ), 4.23 (dd,  $J = 8.8, 6.8$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.3 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.4 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 34.0 ( $\text{C}_{3'}$ ), 39.4 ( $\text{C}_{4'}$ ), 49.7 ( $\text{C}_2$ ), 73.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 74.6 ( $\text{C}_5$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 210.9 ( $\text{C}_1$ ).

IR (ATR)  $\nu$  660, 749, 806, 822, 898, 935, 1024, 1039, 1090, 1108, 1133, 1275, 1302, 1353, 1378, 1402, 1451, 1698, 2871, 2928, 2970.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ : 297.1825, found 297.1823,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2$ : 275.2006, found 275.2008.

### **2-(2-Methyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 162**



(2*S*,3*S*)-2-Methyltetrahydrofuran-3-ol **148** (11 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (23 mg, 0.12 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (21 mg, 0.22 mmol, 2.0 eq.),  $[\text{Ru-MACHO}]$  (3 mg, 0.005 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, gradient pentane/EtOAc, 95/5 to 9/1) afforded the title compound **162** as a yellow solid, (9 mg, 30%, dr >99:1, determined by  $^1\text{H}$  NMR).

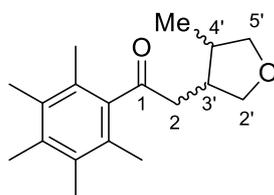
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (d,  $J = 6.5$ , 3H, Me), 1.66–1.78 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.11 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25–2.41 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ),

2.63–2.82 (m, 3H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>'), 3.75 (app q, *J* = 8.1, 1H, H<sub>5</sub>'), 3.94 (app td, *J* = 8.1, 4.4, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.12–4.21 (m, 1H, H<sub>2</sub>').

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 31.9 (C<sub>4</sub>'), 36.7 (C<sub>3</sub>'), 45.7 (C<sub>2</sub>'), 66.4 (C<sub>5</sub>'), 76.4 (C<sub>2</sub>'), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.0 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na: 297.1825, found 297.1829, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>: 275.2006, found 275.2010.

**2-(4-Methyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone** **163**  
**Ru-MACHO [2956413-73-1/2956413-72-0]**



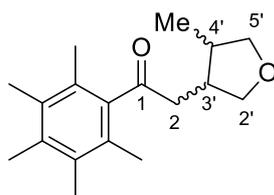
(3*R*,4*S*)-4-Methyltetrahydrofuran-3-ol **149** (20 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (41 mg, 0.22 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (38 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.), [Ru-MACHO] (6.1 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 9/1) afforded the title compound **163** as a yellow solid, (34 mg, 62%, dr >95:5, determined by <sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (d, *J* = 7.1, 3H, Me), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41–2.51 (m, 1H, H<sub>4</sub>'), 2.59–2.72 (m, 1H, H<sub>2</sub>'), 2.75–2.88 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>'), 3.44 (dd, *J* = 8.3, 5.1, 1H, H<sub>5</sub>'), 3.56 (dd, *J* = 8.5, 7.0, 1H, H<sub>2</sub>'), 3.95 (dd, *J* = 8.3, 6.4, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.16 (dd, *J* = 8.5, 7.2, 1H, H<sub>2</sub>').

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5 (C<sub>Me</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>4</sub>'), 37.2 (C<sub>3</sub>'), 44.2 (C<sub>2</sub>'), 72.6 (C<sub>2</sub>'), 74.8 (C<sub>5</sub>'), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 211.0 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na: 275.2006, found 275.2001, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>: 297.1825, found 297.1819.

## 2-(4-Methyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **163 Ir-2**



(3*R*,4*S*)-4-Methyltetrahydrofuran-3-ol **149** (23 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (48 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (44 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (8.6 mg, 0.0115 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 9/1) afforded the title compound **163** as a yellow solid, (41 mg, 65%, dr 70:30 determined by <sup>1</sup>H NMR). Determination of the minor isomer thanks to the assignments based on the results of Ru-MACHO catalyst.

### Major isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (d, *J* = 7.1, 3H, Me), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41–2.51 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.59–2.71 (m, 1H H<sub>2</sub>), 2.75–2.88 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 3.44 (dd, *J* = 8.2, 5.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.56 (dd, *J* = 8.5, 7.0, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.93–3.99 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.16 (dd, *J* = 8.5, 7.1, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5 (C<sub>Me</sub>), 16.10 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 16.8 (C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 17.32 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 35.8 (C<sub>4'</sub>), 37.2 (C<sub>3'</sub>), 44.2 (C<sub>2</sub>), 72.6 (C<sub>2'</sub>), 74.8 (C<sub>5'</sub>), 127.34 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.34 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.74 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 211.0 (C<sub>1</sub>).

### Minor isomer:

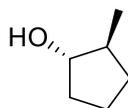
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (d, *J* = 6.7, 3H, Me), 1.85–1.96 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.09 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27–2.36 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.59–2.71 (m, 1H H<sub>2</sub>), 2.97 (dd, *J* = 18.9, 4.2, 1H, H<sub>2</sub>), 3.34 (app t, *J* = 8.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.51 (dd, *J* = 8.8, 7.1, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.96 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.28 (dd, *J* = 8.8, 7.4, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.09 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 16.5 (C<sub>Me</sub>), 16.8 (C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 17.29 (2 C<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 39.9 (C<sub>4'</sub>), 42.0 (C<sub>3'</sub>), 49.1 (C<sub>2</sub>), 73.8 (C<sub>2'</sub>), 74.6 (C<sub>5'</sub>), 127.30 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.31 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.72 (C<sub>qAr</sub>), 140.4 (C<sub>qAr</sub>), 211.1 (C<sub>1</sub>).

IR (ATR) ν 650, 922, 995, 1038, 1099, 1311, 1386, 1403, 1460, 1694, 2854, 2930, 2961.

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na: 297.1825, found 297.1820, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>: 275.2006, found 275.2001.

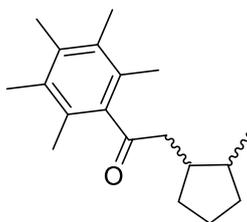
### (1*S*,2*S*)-2-Methylcyclopentan-1-ol ( $\pm$ ) [25144-04-1]



CuI (88 mg, 0.46 mmol, 20 mol%), methyl magnesium chloride (1.2 mL, 3.45 mmol, 3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.5 eq.), 6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (200  $\mu$ L, 2.30 mmol, 1 eq) were subjected to Procedure **E**. The reagents were introduced at  $-30$  °C, the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 9/1) afforded the title compound as a colourless oil (150 mg, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.98 (d,  $J$  = 6.7, 3H), 1.08–1.29 (m, 1H), 1.35–2.00 (m, 7H), 3.73 (q,  $J$  = 5.7, 1H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[15]</sup>

### 2-(2-methylcyclopentyl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **164** [2639845-75-1]

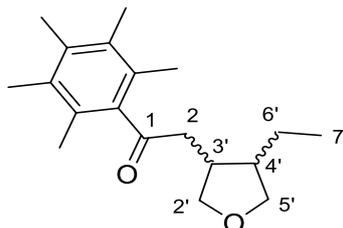


(1*S*,2*S*)-2-Methylcyclopentan-1-ol (25 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 98/2) afforded the title compound **164** as a white solid, (47 mg, 68%, dr 64:36, determined by <sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.88 (dd,  $J$  = 18.6, 3.8, 1H), 2.75 (dd,  $J$  = 18.6, 4.6, 1H), 2.71–2.57 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.51 – 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.18 (s, 12H), 2.12 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.08–1.60 (m, 6H), 1.60–1.52 (m, 4H), 1.51–1.02 (m, 5H), 0.99 (d,  $J$  = 6.6, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 7.1, 3H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[16]</sup>

[15] C. Schneider, J. Brauner, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 4445-4450.

[16] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *Tetrahedron* **2021**, 86, 132051.

From (3*R*,4*S*)-4-ethyltetrahydrofuran-3-ol **150** [2956413-75-3/2956413-74-2]

(3*R*,4*S*)-4-Ethyltetrahydrofuran-3-ol **150** (29 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.5 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 95/5) afforded the title compound **165** as a yellow solid, (42 mg, 58%, dr 81:19, determined by <sup>1</sup>H NMR).

#### Major isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (t, *J* = 7.4, 3H, H<sub>7</sub>), 1.20–1.48 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22–2.26 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.65 (dd, *J* = 19.2, 10.8, 1H, H<sub>2</sub>), 2.72–2.89 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>), 3.44 (app t, *J* = 8.1, 1H, H<sub>5</sub>), 3.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6, 1H, H<sub>2</sub>'), 3.93 (dd, *J* = 8.1, 7.2, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.10 (m, 1H, H<sub>2</sub>').

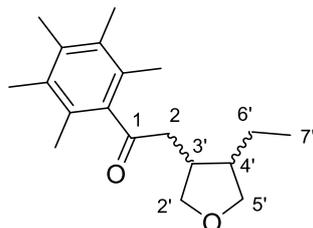
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.0 (C<sub>7</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 20.8 (C<sub>6</sub>'), 36.4 (C<sub>3</sub>'), 43.6 (C<sub>4</sub>'), 43.7 (C<sub>2</sub>), 72.0 (C<sub>5</sub>'), 73.5 (C<sub>2</sub>'), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.1 (C<sub>1</sub>).

#### Minor isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, *J* = 7.5, 3H, H<sub>7</sub>), 1.20–1.48 (m, 1H, H<sub>6</sub>'), 1.54–1.63 (m, 1H, H<sub>6</sub>'), 1.69–1.80 (m, 1H, H<sub>4</sub>'), 2.09 (s, 6H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37–2.45 (m, 1H, H<sub>3</sub>'), 2.59–2.73 (m, 1H, H<sub>2</sub>'), 2.96 (dd, *J* = 19.0, 3.9, 1H, H<sub>2</sub>'), 3.41 (dd, *J* = 8.6, 7.3, 1H, H<sub>5</sub>'), 3.52 (dd, *J* = 8.9, 6.4, 1H, H<sub>2</sub>'), 3.98 (dd, *J* = 8.6, 7.2, 1H, H<sub>5</sub>'), 4.23 (dd, *J* = 8.9, 7.3, 1H, H<sub>2</sub>').

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.8 (C<sub>7</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 25.8 (C<sub>6</sub>'), 40.2 (C<sub>3</sub>'), 47.1 (C<sub>4</sub>'), 50.0 (C<sub>2</sub>), 73.0 (C<sub>5</sub>'), 73.9 (C<sub>2</sub>'), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.1 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na: 311.1982, found 311.1985, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>: 289.2162, found 289.2166.

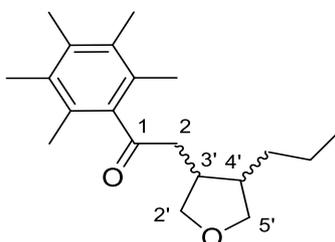
**2-(4-Ethyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone****165'**From (3*R*,4*S*)-4-vinyltetrahydrofuran-3-ol **156**

(3*R*,4*S*)-4-Vinyltetrahydrofuran-3-ol **156** (29 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.5 mmol, 2.0 eq.), [Cp\*Ir(Ts-dpen)(*R,R*)] (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 95/5) afforded the title compound **165'** as a yellow solid, (15 mg, 21%, dr >95:5, determined by <sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (t, *J* = 7.4, 3H, H<sub>7</sub>), 1.20–1.48 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22–2.26 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.65 (dd, *J* = 19.2, 10.8, 1H, H<sub>2</sub>), 2.72–2.89 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>), 3.44 (app t, *J* = 8.1, 1H, H<sub>5</sub>), 3.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6, 1H, H<sub>2</sub>), 3.93 (dd, *J* = 8.1, 7.2, 1H, H<sub>5</sub>), 4.10 (ddd, *J* = 8.6, 6.1, 1.0, 1H, H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.0 (C<sub>7</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 20.8 (C<sub>6</sub>), 36.4 (C<sub>3</sub>), 43.6 (C<sub>4</sub>), 43.7 (C<sub>2</sub>), 72.0 (C<sub>5</sub>), 73.5 (C<sub>2</sub>), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.1 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na: 311.1982, found 311.1979, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>: 289.2162, found 289.2161.

**1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(4-propyltetrahydrofuran-3-yl)ethanone****166****[2956413-75-3/2956413-74-2]**

(3*R*,4*S*)-4-Propyltetrahydrofuran-3-ol **151** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 95:5 to 80:20) afforded the title compound **166** as a brown oil (53 mg, 70%, dr 1:1). The diastereoisomers were assigned when it was possible due to the overlap signals.

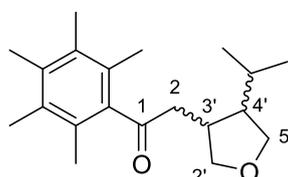
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (m, 6H, 2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 1 and 2), 1.18–1.41 (m, 7H, 2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 1 and 2), 1.53–1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (2 s, 12H, 4  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.28–2.46 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.66 (m, 2H, 2  $\text{H}_2$ ), 2.75–2.87 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_2$ ), 2.97 (dd,  $J = 18.9, 3.8$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.35–3.47 (m, 2H, 2  $\text{H}_5$ ), 3.52 (dd,  $J = 8.8, 6.5$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 1), 3.67 (dd,  $J = 8.7, 4.4$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 2), 3.95 (m, 2H, 2  $\text{H}_5$ ), 4.11 (ddd,  $J = 8.7, 6.0, 1.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 2), 4.24 (dd,  $J = 8.8, 7.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ , dia 1).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.38 and 14.40 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 1 and 2), 16.1 (4  $\text{CH}_3$ ), 16.8 (2  $\text{CH}_3$ ), 17.22 and 17.24 (4  $\text{CH}_3$ ), 21.66 and 21.75 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 1 and 2), 30.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 1), 35.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , dia 2), 36.5 and 40.5 ( $\text{C}_3$ ), 41.6 ( $\text{C}_4$ ), 43.8 ( $\text{C}_2$ , dia 2), 45.1 ( $\text{C}_4$ ), 49.8 ( $\text{C}_2$ , dia 1), 72.3; 73.3; 73.5; 73.8 (2  $\text{C}_2$ , 2  $\text{C}_5$ ), 127.28 and 127.33 (4  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.26 and 133.31 (4  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.66 and 135.69 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.1 (2  $\text{C}_1$ ).

IR (ATR)  $\nu$  656, 694, 906, 933, 1000, 1027, 1051, 1101, 1315, 1381, 1401, 1465, 1698, 2870, 2927, 2956.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 325.2138, found 325.2138,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2$ : 303.2319, found 303.2321.

## 2-(5-(2-(4-Isopropyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 167



(3*R*,4*S*)-4-Isopropyltetrahydrofuran-3-ol **152** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/EtOAc, 95/5) afforded the title compound **167** as a brown oil (46 mg, 61%, dr 70:30 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

### Major isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (d,  $J = 6.5$ , 3H, Me), 0.96 (d,  $J = 6.5$ , 3H, Me), 1.48 (dhept,  $J = 10.7, 6.5$ , 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ), 2.01 (app tdd,  $J = 10.7, 8.3, 6.3$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.12 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63–2.86 (m, 3H, 2  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.37 (dd,  $J = 10.7, 8.1$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.87–4.03 (m, 3H, 2  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.0 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.2 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.8 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 22.1 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 27.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$ ), 35.5 ( $\text{C}_{3'}$ ), 42.7 ( $\text{C}_2$ ), 50.3 ( $\text{C}_{4'}$ ), 70.9 ( $\text{C}_{5'}$ ), 74.4 ( $\text{C}_{2'}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.2 ( $\text{C}_1$ ).

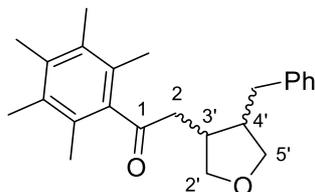
Minor isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.6$ , 3H, Me), 0.97 (d,  $J = 6.6$ , 3H, Me), 1.55–1.63 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 1.63–1.74 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$ ), 2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50–2.60 (m, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.62–2.80 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.96 (dd,  $J = 19.2, 3.1$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.46 (dd,  $J = 8.9, 7.4$ , 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.59 (dd,  $J = 9.1, 5.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.87–4.03 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.17 (dd,  $J = 9.1, 7.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.0 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.2 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 20.6 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 21.5 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 31.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$ ), 37.9 ( $\text{C}_{3'}$ ), 51.5 ( $\text{C}_2$ ), 52.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 71.6 ( $\text{C}_{5'}$ ), 74.5 ( $\text{C}_{2'}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.2 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for:  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 325.2138, found 325.2138,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. For  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2$ : 303.2319, found 303.2320.

**2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 168**



(3R,4S)-4-Benzyltetrahydrofuran-3-ol **154** (45 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.01 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/EtOAc, 92/8) afforded the title compound **168** as a yellow solid (69 mg, 79%, dr 66:34 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

Major isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.09 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.20 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47–2.84 (m, 4H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.84–2.98 (m, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.47–3.57 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.72 (dd,  $J = 8.7, 5.4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.78–3.83 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.15–4.20 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.13–7.23 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.24–7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 (2  $\text{CH}_3$ ), 33.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 36.7 ( $\text{C}_{3'}$ ), 43.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 44.0 ( $\text{C}_2$ ), 71.9 ( $\text{C}_{5'}$ ), 73.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 128.7 (2  $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 128.8 (2  $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 133.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 210.8 ( $\text{C}_1$ ).

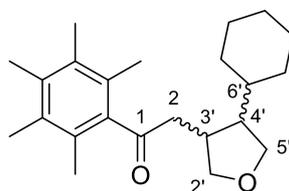
### Minor isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.11–2.18 (masked m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.16 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47–2.84 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.47–3.57 (m, 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_5'$ ), 3.90 (dd,  $J = 8.8, 7.2$ , 1H,  $\text{H}_5'$ ), 4.32 (dd,  $J = 9.0, 7.2$ , 1H,  $\text{H}_2'$ ), 7.13–7.23 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24–7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.0 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 (2  $\text{CH}_3$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 40.0 ( $\text{C}_3'$ ), 46.8 ( $\text{C}_4'$ ), 50.1 ( $\text{C}_2$ ), 73.1 ( $\text{C}_5'$ ), 74.2 ( $\text{C}_2'$ ), 126.4 ( $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 128.7 (2  $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 128.8 (2  $\text{C}_{\text{HAr}}$ ), 133.2 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.0 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 373.2138, found 373.2137.  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_2$ : 351.2319, found 351.2317.

### **2-(4-Cyclohexyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 169**



(3*R*,4*S*)-4-Cyclohexyltetrahydrofuran-3-ol **153** (43 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9 mg, 0.013 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 90:10) afforded the title compound **169** as a pinkish solid (39 mg, 45%, dr 65:35 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

### Major isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93–1.81 (m, 11H,  $\text{H}_{6'}$ , 10  $\text{H}_{\text{cHex}}$ ), 2.00–2.08 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.11 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.62–2.78 (m, 2H, 2  $\text{H}_2$ ), 2.82 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.37 (dd,  $J = 10.7, 8.0$ , 1H,  $\text{H}_5'$ ), 3.89 (dd,  $J = 8.8, 1.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.92–3.99 (m, 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_5'$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 32.3 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 32.6 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 34.8 ( $\text{C}_3'$ ), 37.1 ( $\text{C}_6'$ ), 42.9 ( $\text{C}_2$ ), 48.6 ( $\text{C}_4'$ ), 70.7 ( $\text{C}_5'$ ), 74.3 ( $\text{C}_2'$ ), 127.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.2 ( $\text{C}_1$ ).

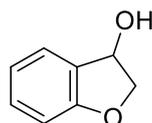
### Minor isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90–1.83 (m, 12H,  $\text{H}_4'$ ,  $\text{H}_6'$ , 10  $\text{H}_{\text{cHex}}$ ), 2.09 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52–2.62 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 2.62–2.78 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.93 (dd,  $J = 19.1, 3.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.45 (dd,  $J = 8.8, 7.7$ , 1H,  $\text{H}_5'$ ), 3.58 (dd,  $J = 9.1, 5.0$ , 1H,  $\text{H}_2'$ ), 3.91–3.98 (m, 1H,  $\text{H}_5'$ ), 4.12 (dd,  $J = 9.1, 7.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.2 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 26.4 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 26.5 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 26.6 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 31.3 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 32.1 ( $\text{C}_{\text{cHex}}$ ), 37.5 ( $\text{C}_3$ ), 41.2 ( $\text{C}_6$ ), 51.2 ( $\text{C}_4$ ), 51.7 ( $\text{C}_2$ ), 71.7 ( $\text{C}_5$ ), 74.4 ( $\text{C}_2'$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.3 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HR)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_2$ : 343.2632, found 343.2631,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ : 365.2451, found 365.2449.

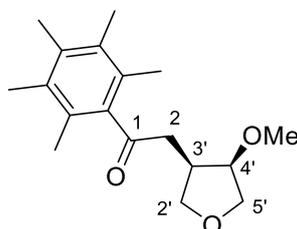
### 2,3-Dihydrobenzofuran-3-ol



Benzofuran-3(2*H*)-one (250 mg, 1.85 mmol, 1.0 eq.) and  $\text{NaBH}_4$  (105 mg, 2.78 mmol, 1.5 eq.) were subjected to Procedure **F** at 0 °C. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) gave the corresponding alcohol as a colorless oil (180 mg, 71%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66–7.47 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 1H), 7.36–7.18 (m, 1H), 7.01–6.85 (m, 2H), 5.37 (dd,  $J = 6.4, 2.6$ , 1H), 4.55 (dd,  $J = 10.7, 6.4$ , 1H), 4.45 (dd,  $J = 10.7, 2.6$ , 1H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[17]</sup>

### 2-((3*R*,4*R*)-4-Methoxytetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 170 [2956413-76-4]



(3*S*,4*S*)-4-Methoxytetrahydrofuran-3-ol **142** (32 mg, 0.27 mmol, 1 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/ $\text{EtOAc}$ , 9/1) afforded the title compound **170** as a yellowish solid, (23 mg, 29%, dr >99:1, determined by  $^1\text{H}$  NMR). After recrystallization from  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane at r.t. colourless needle crystals suitable for X-ray crystallography were obtained.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (dd,  $J = 19.0, 5.7$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.80 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.10 (dd,  $J = 19.0, 7.7$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.30 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (dd,  $J = 9.7, 7.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.86 (dd,  $J = 10.0, 3.7$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.97 (dd,  $J = 10.0, 1.4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.05–4.12 (m, 2H,  $\text{H}_2', \text{H}_4'$ ).

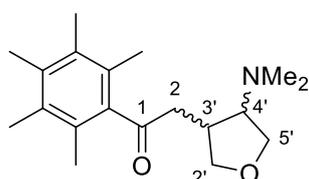
[17] H. Bhandal, V. F. Patel, G. Pattenden, J. J. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2691-2701.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 38.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 42.1 ( $\text{C}_2$ ), 57.0 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 71.4 ( $\text{C}_2$ ), 71.7 ( $\text{C}_{5'}$ ), 81.2 ( $\text{C}_4'$ ), 127.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.2 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.0 ( $\text{C}_1$ ).

IR (ATR)  $\nu$  648, 713, 754, 838, 898, 937, 966, 1043, 1081, 1100, 1114, 1167, 1190, 1221, 1310, 1374, 1398, 1450, 1697, 1732, 2857, 2887, 2920.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ : 313.1774, found 313.1772,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3$ : 291.1955, found 291.1954.

## 2-(4-(Dimethylamino)tetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 171



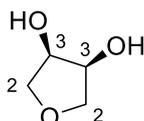
(3*R*,4*S*)-4-(Dimethylamino)tetrahydrofuran-3-yl **157** (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.25 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (48 mg, 0.5 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, gradient pentane/EtOAc, 9/1 to 1/1) afforded the title compound **171** as a yellow solid (22 mg, 29%, dr >99:1 determined by  $^1\text{H}$  NMR).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.11 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (s, 12H, 2  $\text{CH}_3$ , 2 Me), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (dd,  $J = 19.7, 10.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.75-2.82 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 2.86-2.96 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 3.16 (app dt,  $J = 19.7, 1.4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.53 (app t,  $J = 8.6$ , 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.82-3.92 (m, 2H,  $\text{H}_2', \text{H}_{5'}$ ), 4.04 (ddd,  $J = 8.9, 4.9, 1.4$ , 1H,  $\text{H}_2'$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 17.2 (2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 36.1 ( $\text{C}_{3'}$ ), 42.9 ( $\text{C}_2$ ), 45.0 (2  $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 68.6 ( $\text{C}_4'$ ), 69.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 73.7 ( $\text{C}_2'$ ), 127.2 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.1 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.7 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ : 304.2271, found 304.2275.

## (3*R*,4*S*)-Tetrahydrofuran-3,4-diol ( $\pm$ ) **172** [4358-64-9]



In a 250 mL round-bottom flask, under Ar atmosphere, was introduced *meso*-erythritol (500 mg, 4.09 mmol, 1 eq.) in 150 mL of toluene (0.03M). Then, triflic acid (6 mg, 0.04 mmol in 20 mL of toluene, 1 mol%) was added dropwise to the solution. The solution was heated at reflux for 18 h. The mixture obtained was cooled to r.t. and solid  $\text{NaHCO}_3$  (50

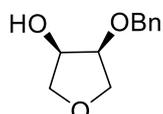
mg) was added. The brownish solution was filtered through a Celite pad, washed with Et<sub>2</sub>O (150 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified on flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 100%) affording the title compound as a yellow liquid (321 mg, 75%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66–3.80 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.88–3.99 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 4.22–4.34 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 71.5 (2 C<sub>3</sub>), 73.2 (2 C<sub>2</sub>). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[18]</sup>

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Na: 127.0366, found 127.0369.

### (3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)tetrahydrofuran-3-ol (±) **173** [123665-72-5]



In a flask, under Argon, was introduced (3*R*,4*S*)-tetrahydrofuran-3,4-diol **172** (50 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous acetonitrile (5 mL). Then, benzyl bromide (86 μL, 0.72 mmol, 1.5 eq.), silver(I) oxide (122 mg, 0.53 mmol, 1.1 eq.) and dimethyltin dichloride (11 mg, 0.048 mmol, 10mol%) were added and the solution was stirred at r.t. for 24 h. The reaction mixture obtained was diluted with DCM (10 mL), filtered on a Celite<sup>®</sup> pad and washed with DCM (30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 8:2) afforded the title compound **173** as a colorless oil (63 mg, 68%).

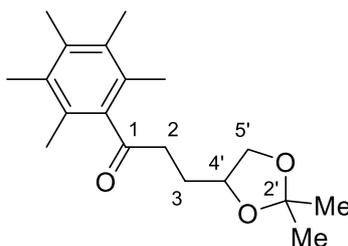
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77 (d, *J* = 5.9, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.92 (ddd, *J* = 9.6, 5.5, 1.7, 1H), 4.10 (app q, *J* = 5.5, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.62–4.67 (AB system, *J* = 12.1, 2H), 7.29–7.47 (m, 5H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[19]</sup>

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 217.0835, found 217.0838.

[18] C. Pavlik, A. Onorato, S. Castro, M. Morton, M. Peczuh, M. B. Smith, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3722-3725.

[19] F. Iwasaki, T. Maki, O. Onomura, W. Nakashima, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 996-1002.

### 3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)propanone 174



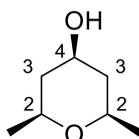
(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to the Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 95/5) afforded the title compound **174** as an orange solid (63 mg, 83%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 1.83–2.07 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (app t, *J* = 7.5, 2H, H<sub>2</sub>), 3.57 (dd, *J* = 8.0, 7.3, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.07 (dd, *J* = 8.0, 6.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.21 (m, 1H, H<sub>4'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 25.8 (C<sub>Me</sub>), 27.1 (C<sub>Me</sub>, C<sub>3</sub>), 41.6 (C<sub>2</sub>), 69.4 (C<sub>5'</sub>), 75.1 (C<sub>4'</sub>), 109.0 (C<sub>2'</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.5 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>: 305.2111, found, 305.2110, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na: 327.1931, found, 327.1929.

### (2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-Dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol 175 [33747-09-0]



2,6-Dimethyl-4*H*-pyran-4-one (500 mg, 4.03 mmol) was dissolved in abs. ethanol (15 mL) and 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (141 mg, 0.20 mmol, 5 mol%) was added. The mixture was hydrogenated in a reactor apparatus under H<sub>2</sub> (10 bar) at r.t. for 72 h. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with ethanol (150 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using gradient pentane/EtOAc (9/1 to 7/3) as eluent which afforded the title compound **175** as a mixture of two diastereoisomers (162 mg, 31%, dr >82:18).

#### Major isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07–1.18 (m, 2H, 2 H<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.2, 6H, 2 Me), 1.88–1.97 (m, 2H, 2 H<sub>3</sub>), 3.46 (dq, *J* = 10.9, 6.2, 1.8, 2H, 2 H<sub>2</sub>), 3.79 (tt, *J* = 11.1, 4.7, 1H, H<sub>4</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.9 (2  $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 42.9 (2  $\text{C}_3$ ), 68.3 ( $\text{C}_4$ ), 71.6 (2  $\text{C}_2$ ).

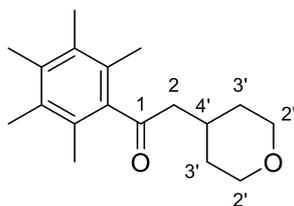
Minor isomer:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (d,  $J = 6.3$ , 6H, 2 Me), 1.40–1.48 (m, 2H, 2  $\text{H}_3$ ), 1.61–1.67 (m, 2H, 2  $\text{H}_3$ ), 3.91 (dq,  $J = 12.4, 6.3, 1.9$ , 2H, 2  $\text{H}_2$ ), 4.22 (quin,  $J = 3.0$ , 1H,  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.1 (2  $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 40.3 (2  $\text{C}_3$ ), 65.1 ( $\text{C}_4$ ), 67.7 (2  $\text{C}_2$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 153.0886, found, 153.0887.

**1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethanone 176**



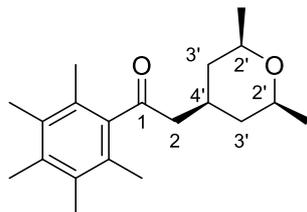
Tetrahydro-2H-pyran-4-ol (27 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (24 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.), Ir-**2** (9.3 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/EtOAc, gradient 95/5 to 8/2) afforded the title compound **176** as a yellow oil (16 mg, 22%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29–1.41 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.78 (app ddt,  $J = 12.9, 4.1, 2.1$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20–2.36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.62 (d,  $J = 6.5$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 3.49 (ddd,  $J = 11.8, 11.5, 2.1$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 3.96 (app ddt,  $J = 11.5, 4.1, 1.6$ , 2H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$ ), 16.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$ ), 17.1 (2  $\underline{\text{C}}_{\text{H}_3}$ ), 30.0 ( $\text{C}_4$ ), 33.1 ( $\text{C}_3$ ), 52.5 ( $\text{C}_2$ ), 68.0 ( $\text{C}_2'$ ), 127.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 133.3 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 210.6 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ : 297.1825, found 297.1823,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2$ : 275.2006, found 275.2007.

**2-((2*R*,4*r*,6*S*)-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **177****



2,6-Dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/Et<sub>2</sub>O, gradient 9/1 to 8/2) afforded the title compound **177** as a yellow solid (34 mg, 45%, dr 80:20).

Major isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (d, *J* = 6.1, 6H, 2 Me), 1.47–1.62 (m, 4H, H<sub>3'</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67–2.74 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.88 (d, *J* = 6.9, 2H, H<sub>2</sub>), 3.51–3.68 (m, 2H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 M, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (2 CH<sub>3</sub>), 22.4 (2 C<sub>Me</sub>), 26.2 (C<sub>4'</sub>), 37.4 (C<sub>3'</sub>), 48.3 (C<sub>2</sub>), 68.7 (C<sub>2'</sub>), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.7 (C<sub>qAr</sub>), 210.7 (C<sub>1</sub>).

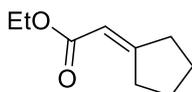
Minor isomer:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83–0.97 (m, 2H, H<sub>3'</sub>), 1.21 (d, *J* = 6.2, 6H, 2 Me), 1.79–1.84 (m, 2H, H<sub>3'</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27–2.43 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.59 (d, *J* = 6.5, 2H, H<sub>2</sub>), 3.51–3.68 (m, 2H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 M, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (2 CH<sub>3</sub>), 22.2 (2 C<sub>Me</sub>), 30.3 (C<sub>4'</sub>), 39.7 (C<sub>3'</sub>), 52.5 (C<sub>2</sub>), 73.2 (C<sub>2'</sub>), 127.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 210.7 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na: 325.2138, found 325.2137, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>: 303.2319, found 303.2317.

## Ethyl 2-cyclopentylideneacetate **185** [1903-22-6]



NaH (285 mg, 7.13 mmol, 1.2 eq., 60% in mineral oil) and triethylphosphonoacetate (1.5 mL, 7.13 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous THF (3 mL) then cyclopentanone (500 mg, 5.94 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (1 mL) were subjected to Procedure **H**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 9/1) afforded ethyl 2-cyclopentylideneacetate **185** as a colourless oil (637 mg, 70%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.57–1.82 (m, 4H), 2.37–2.49 (m, 2H), 2.77 (dddd, *J* = 7.3, 5.9, 2.5, 1.2, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1, 2H), 5.79 (p, *J* = 2.2, 1H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[20]</sup>

## 2-(Dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **194**

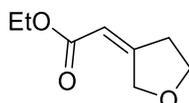
3-Oxo-tetrahydrofuran **178**:



Oxalyl chloride (3.18 mL, 27.4 mmol, 1.2 eq.) and dimethyl sulfoxide (3.24 mL, 45.4 mmol, 2.0 eq.) in anhydrous DCM (30 mL), then tetrahydrofuran-3-ol (2.0 g, 22.7 mmol, 1.0 eq.) in DCM (25 mL) and triethylamine (13 mL, 90.8 mmol, 4 eq.) were subjected to Procedure **G** at –78 °C under argon. Filtration through a pad of Celite® and SiO<sub>2</sub> and washed with DCM/Et<sub>2</sub>O (1:1) afforded 3-oxo-tetrahydrofuran **178** as a colorless oil (1.95 g, quant.), which was used without further purification for the next step.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.49 (t, *J* = 7.3, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.25 (t, *J* = 7.3, 2H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[21]</sup>

2-(Dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **187** :



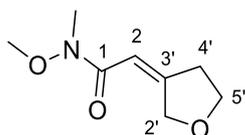
NaH (1.09 g, 27.2 mmol, 1.2 eq., 60% in mineral oil) and triethylphosphonoacetate (5.4 mL, 27.2 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous THF (50 mL) then 3-oxo-tetrahydrofuran **178** (1.95 g, 22.7 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (10 mL) were subjected to Procedure **H**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O, 8/2) afforded

[20] S. Pandit, A. S. Adhikari, N. Majumdar, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7388-7393.

[21] M. Avi, M. H. Fechter, K. Gruber, F. Belaj, P. Pöchlauer, H. Griengl, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10411-10418.

ethyl (*Z/E*)-2-(dihydrofuran-3(*2H*)-ylidene)acetate **185** as two isomers (55:45) and as a yellow oil (1.85 g, 52%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22–1.36 (m, 6H, 2  $\text{CH}_3$ , dia 1 and 2), 2.72 (tq,  $J = 6.9, 1.6$ , 2H, dia 1), 3.04 (tdt,  $J = 7.1, 2.5, 1.6$ , 2H, dia 2), 3.88 (t,  $J = 6.9$ , 2H, dia 1), 3.97 (t,  $J = 7.1$ , 2H, dia 2), 4.10–4.25 (m, 4H, dia 1 and 2), 4.38 (q,  $J = 1.6$ , 2H, dia 2), 4.72 (dt,  $J = 2.5, 1.6$ , 2H, dia 1), 5.80 (app p,  $J = 2.5$ , 1H, dia 2),



5.86 (app p,  $J = 2.5$ , 1H, dia 1). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[22]</sup>

2-(Dihydrofuran-3(*2H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **191** :

Ethyl 2-(dihydrofuran-3(*2H*)-ylidene)acetate **187** (1.85 g, 11.8 mmol, 1.0 eq), *N,O*-dimethylhydroxylammonium chloride (2.31 g, 23.7 mmol, 2.0 eq.) and isopropylmagnesium chloride (2M in THF, 17.7 mL, 35.4 mmol, 3.0 eq.) in anhydrous THF (120 mL) at 0 °C were subjected to Procedure I. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) afforded 2-(dihydrofuran-3(*2H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **191** as a yellow oil (951 mg, 47%, dr 72:28).

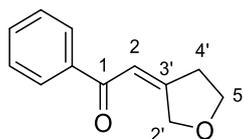
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (app tq,  $J = 6.9, 1.7$ , 2H,  $\text{H}_{4'}$ , dia 1), 3.02 (tdt,  $J = 7.0, 2.9, 1.6$ , 2H,  $\text{H}_{4'}$ , dia 2), 3.14 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ , dia 1), 3.15 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ , dia 2), 3.63 (s, 3H,  $\text{N}(\text{OCH}_3)$ , dia 2), 3.64 (s, 3H,  $\text{N}(\text{OCH}_3)$ , dia 1), 3.80 (t,  $J = 6.9$ , 2H,  $\text{H}_{5'}$ , dia 1), 3.90 (t,  $J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_{5'}$ , dia 2), 4.35 (app q,  $J = 1.6$ , 2H,  $\text{H}_{2'}$ , dia 2), 4.72 (app dt,  $J = 2.8, 1.7$ , 2H,  $\text{H}_{2'}$ , dia 1), 6.26-6.28 (m, 1H,  $\text{H}_2$ , dia 2), 6.32-6.35 (m, 1H,  $\text{H}_2$ , dia 1).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.2 ( $\text{C}_{4'}$ , dia 2), 32.4 ( $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ , dia 1 and 2), 34.9 ( $\text{C}_{4'}$ , dia 1), 61.7 ( $\text{N}(\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ , dia 1 and 2), 66.8 ( $\text{C}_{5'}$ , dia 1), 69.2 ( $\text{C}_{5'}$ , dia 2), 71.6 ( $\text{C}_{2'}$ , dia 1), 72.5 ( $\text{C}_{2'}$ , dia 2), 107.5 ( $\text{C}_2$ , dia 2), 108.7 ( $\text{C}_2$ , dia 1), 160.1 ( $\text{C}_{3'}$ , dia 2), 161.3 ( $\text{C}_{3'}$ , dia 1), 167.1 ( $\text{C}_1$ , dia 1), 167.2 ( $\text{C}_1$ , dia 2).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ : 172.0968, found 172.0965,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Na}$ : 194.0788, found 194.0784.

[22] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472-1473.

2-(Dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **194** :



2-(dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **191** (844 mg, 4.93 mmol, 1.0 eq.) and phenyl lithium (3.1 mL, 5.92 mmol, 1.1 eq., 1.9M in Et<sub>2</sub>O) in anhydrous THF (25 mL) were subjected to Procedure **J**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 9/1) afforded 2-(dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **194** as a yellow syrup (435 mg, dr 76:24, 47%). A slight degradation of the enone **194** was observed at r.t. and was stored in the freezer at – 20 °C.

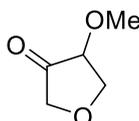
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 (app tq, *J* = 6.9, 1.7, 2H, H<sub>4'</sub>, dia 1), 3.18 (app tdt, *J* = 7.0, 2.9, 1.5, 2H, H<sub>4'</sub>, dia 2), 3.93 (app t, *J* = 6.9, 2H, H<sub>5'</sub>, dia 1), 4.04 (app t, *J* = 6.9, 2H, H<sub>5'</sub>, dia 2), 4.52 (app q, *J* = 1.6, 2H, H<sub>2'</sub>, dia 2), 4.89 (app dt, *J* = 2.9, 1.5, 2H, H<sub>2'</sub>, dia 1), 6.97–7.01 (m, 1H, H<sub>2</sub>, dia 2), 7.07–7.11 (m, *J* = 2.3, 1H, H<sub>2</sub>, dia 1), 7.45–7.50 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2), 7.53–7.58 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2), 7.91–7.98 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.6 (C<sub>4'</sub>, dia 2), 35.3 (C<sub>4'</sub>, dia 1), 66.8 (C<sub>5'</sub>, dia 1), 69.3 (C<sub>5'</sub>, dia 2), 72.8 (C<sub>2'</sub>, dia 2), 72.9 (C<sub>2'</sub>, dia 1), 113.7 (C<sub>2</sub>, dia 2), 115.0 (C<sub>2</sub>, dia 1), 128.2, 128.3, 128.7, 128.8 (4 CH<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2), 132.8 (CH<sub>Ph</sub>, dia 1 or 2), 138.4 (C<sub>qPh</sub>, dia 1 and 2), 163.4 (C<sub>3'</sub>, dia 2), 165.1 (C<sub>3'</sub>, dia 1), 189.8 (C<sub>1</sub>, dia 1), 190.2 (C<sub>1</sub>, dia 2).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>: 189.0910, found 189.0910, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na: 211.0730, found 211.0730.

## 2-(4-Methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **195**

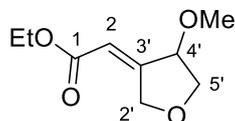
4-Methoxydihydrofuran-3(2*H*)-one **179** :



Oxalyl chloride (620 μL, 5.82 mmol, 1.2 eq.) and dimethyl sulfoxide (690 μL, 9.70 mmol, 2.0 eq.) in anhydrous DCM (5 mL), then (3*S*,4*S*)-4-methoxytetrahydrofuran-3-ol **142** (573 mg, 4.85 mmol, 1.0 eq.) in DCM (4 mL) and triethylamine (2.7 mL, 19.4 mmol, 4 eq.) were subjected to Procedure **G** at – 78 °C under argon. Filtration through a pad of Celite<sup>®</sup> and SiO<sub>2</sub> and washed with DCM/Et<sub>2</sub>O (1:1) afforded 4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-one **179** as an orange oil (436 mg, 77%), which was used without further purification for the next step.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.55 (s, 3H), 3.83–3.92 (m, 2H), 3.93–4.06 (m, 2H), 4.35–4.45 (m, 1H). NMR spectrum consistent with the literature.<sup>[23]</sup>

Ethyl 2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **189** :



NaH (180 mg, 4.51 mmol, 1.2 eq., 60% in mineral oil) and triethylphosphonoacetate (930  $\mu\text{L}$ , 4.51 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous THF (5 mL) then 4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-one **179** (436 mg, 3.75 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (1 mL) were subjected to Procedure **H** at r.t. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 9:1) afforded ethyl (*E/Z*)-2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate as a mixture of two isomers (53:47) as a yellow oil (426 mg, 57%).

#### Major isomer:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.35 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.71–3.84 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.94 (app ddt,  $J = 9.6, 5.1, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.08–4.34 (m, 3H,  $\text{H}_{4'}$ , 2  $\text{CH}_2$ ), 4.67–4.77 (m, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 4.84 (app dddt,  $J = 17.7, 2.6, 1.6, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 6.01 (app tdd,  $J = 2.6, 1.6, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.39 ( $\text{CH}_3$ ), 57.2 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 60.6 (2  $\text{CH}_2$ ), 70.7 ( $\text{C}_{2'}$ ), 71.4 ( $\text{C}_{5'}$ ), 81.8 ( $\text{C}_{4'}$ ), 115.0 ( $\text{C}_2$ ), 159.3 ( $\text{C}_{3'}$ ), 166.0 ( $\text{C}_1$ ).

#### Minor isomer:

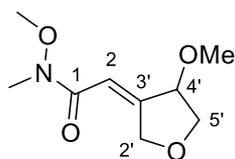
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.35 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.71–3.84 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.08–4.34 (m, 4H,  $\text{H}_{2'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (app ddq,  $J = 16.4, 2.0, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 4.72 (app ddd,  $J = 16.4, 2.7, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.04 (dt,  $J = 3.6, 1.2$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 5.94 (app dq,  $J = 2.0, 1.2, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.37 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 60.6 (2  $\text{CH}_2$ ), 70.6 ( $\text{C}_{2'}$ ), 73.6 ( $\text{C}_{5'}$ ), 77.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 115.4 ( $\text{C}_2$ ), 157.3 ( $\text{C}_{3'}$ ), 165.3 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ : 209.0784, found 209.0783,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$ : 187.0965, found 187.0963.

[23] R. Jiao, G. Morriello, L. Yang, S. D. Goble, S. G. Mills, A. Pasternak, C. Zhou, G. Butora, S. Kothandaraman, D. Guiadeen, C. Tang, C. Moyes, *WO2003092586A2*, **2003**.

*N*-Methoxy-2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methylacetamide **192** :



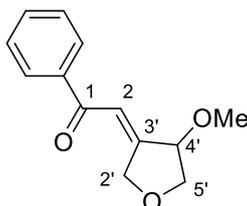
Ethyl 2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **189** (300 mg, 1.95 mmol, 1 eq.), *N,O*-dimethylhydroxylammonium chloride (380 mg, 3.90 mmol, 2.0 eq.) and isopropylmagnesium chloride (2M in THF, 2.9 mL, 5.85 mmol, 3 eq.) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C were subjected to Procedure I. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOAc, 8:2) afforded *N*-methoxy-2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methylacetamide **192** as a colorless oil (187 mg, 44%, dr >99:1, determined by <sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3.80 (ddd, *J* = 9.5, 4.5, 0.9, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.94 (ddd, *J* = 9.5, 5.2, 0.9, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.32 (ddt, *J* = 4.8, 3.0, 1.5, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.79 (dd, *J* = 17.7, 2.7, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.90 (dt, *J* = 17.8, 2.4, 1H, H<sub>2'</sub>), 6.54 (s, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.9 (NMe), 57.0 (OMe), 62.0 (NOMe), 70.92 and 71.06 (C<sub>2'</sub> and C<sub>5'</sub>), 82.0 (C<sub>4'</sub>), 112.1 (C<sub>2</sub>), 157.9 (C<sub>3'</sub>), 166.6 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na: 224.0893, found 224.0895, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 202.1074, found 202.1076.

2-(4-Methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **195** :



*N*-Methoxy-2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methylacetamide **192** (468 mg, 2.33 mmol, 1.0 eq.) and phenyl lithium (1.5 mL, 2.79 mmol, 1.1 eq., 1.9M in Et<sub>2</sub>O) in anhydrous THF (12 mL) were subjected to Procedure J. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 8/2) afforded 2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **195** as an orange syrup (340 mg, dr 95:5, 67%).

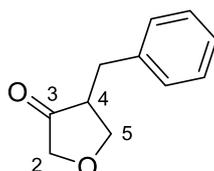
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (ddd, *J* = 9.5, 5.5, 0.8, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.05 (ddd, *J* = 9.5, 5.5, 0.8, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.44 (dddd, *J* = 6.0, 3.7, 1.8, 1.1, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.90 (ddt, *J* = 18.6, 2.7, 0.8, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.98 (dddd, *J* = 18.6, 2.7, 1.8, 0.8, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.19 (td, *J* = 2.7, 1.8, 1H, H<sub>2</sub>), 7.44–7.54 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.55–7.61 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.95–8.02 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  57.5 ( $\text{C}_{\text{OMe}}$ ), 70.8 ( $\text{C}_5$ ), 72.0 ( $\text{C}_2$ ), 82.1 ( $\text{C}_4$ ), 117.2 ( $\text{C}_2$ ), 128.5 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.9 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 133.1 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 161.0 ( $\text{C}_3$ ), 190.0 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$ : 219.1016, found 219.1017,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ : 241.0835, found 241.0836.

## 2-(4-Benzylidihydrofuran-3(2H)-ylidene)-1-phenylethanone 196

4-Benzylidihydrofuran-3(2H)-one **188** :



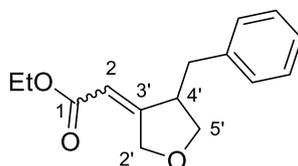
Oxalyl chloride (940  $\mu\text{L}$ , 8.1 mmol, 1.2 eq.) and dimethyl sulfoxide (960  $\mu\text{L}$ , 13.4 mmol, 2.0 eq.) in anhydrous DCM (20 mL), then (3*S*,4*S*)-4-benzyltetrahydrofuran-3-ol **154** (1.2 g, 6.7 mmol, 1.0 eq.) in DCM (10 mL) and triethylamine (3.8 mL, 26.8 mmol, 4.0 eq.) were subjected to Procedure **G** at  $-78^\circ\text{C}$  under argon. Filtration through a pad of Celite<sup>®</sup> and  $\text{SiO}_2$  and washed with DCM/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) afforded 4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-one **188** as an orange oil (1.18 g, quantitative) which was used without further purification for the next step.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (d,  $J = 13.7$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.72–2.85 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.16 (dd,  $J = 13.7$ , 4.0, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.79–3.90 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.06 (dt,  $J = 17.6$ , 0.5, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.31 (dd,  $J = 9.2$ , 8.0, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.12–7.19 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.19–7.37 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 48.8 ( $\text{C}_4$ ), 71.2 ( $\text{C}_2$ ), 71.9 ( $\text{C}_5$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.6 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 215.6 ( $\text{C}_3$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ : 199.0730, found 199.0728.

Ethyl 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **190** :



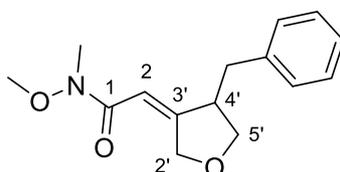
NaH (320 mg, 8.0 mmol, 1.2 eq., 60% in mineral oil) and triethylphosphonoacetate (1.6 mL, 8.0 mmol, 1.2 eq.) in anhydrous THF (15 mL) then 4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-one **188** (1.18 g, 6.7 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (10 mL) were subjected to Procedure **H** at r.t. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1) afforded ethyl 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **190** as two isomers (89:11) a colourless liquid (1.69 g, quantitative).

Major isomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.1$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.69 (dd,  $J = 13.8$ , 9.9, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.95 (dd,  $J = 13.8$ , 5.5, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.01–3.16 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.61 (dd,  $J = 8.8$ , 6.0, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.83 (dd,  $J = 8.8$ , 6.6, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.18 (q,  $J = 7.1$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.81–4.83 (m, 2H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.75 (td,  $J = 2.6$ , 1.8, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.13–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 47.2 ( $\text{C}_{4'}$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 72.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 72.3 ( $\text{C}_{5'}$ ), 111.7 ( $\text{C}_2$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.8 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.9 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 139.1 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 165.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 166.4 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ : 269.1148, found 269.1146,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ : 247.1329, found 247.1327.

2-(4-Benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **193** :



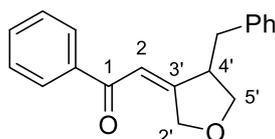
Ethyl 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)acetate **190** (1.69 g, 6.8 mmol mmol, 1 eq.), *N,O*-dimethylhydroxylammonium chloride (1.33 g, 13.6 mmol, 2 eq.) and isopropylmagnesium chloride (2M in THF, 10.2 mL, 20.4 mmol, 3 eq.) in anhydrous THF (15 mL) were subjected to Procedure I at 0°C. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) afforded 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **193** as a yellow liquid (1.28 g, 72%, dr 89:11, determined by  $^1\text{H}$  NMR).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (dd,  $J = 13.7$ , 9.0, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.91 (dd,  $J = 13.7$ , 6.7, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.06–3.16 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (dd,  $J = 8.8$ , 5.4, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.84 (dd,  $J = 8.8$ , 6.3, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.84 (dd,  $J = 17.6$ , 2.4, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 4.92 (app dt,  $J = 17.6$ , 2.4, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 6.14 (app q,  $J = 2.4$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.13–7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.3 ( $\text{C}_{\text{NMe}}$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 47.3 ( $\text{C}_{4'}$ ), 61.8 ( $\text{C}_{\text{OMe}}$ ), 72.0 ( $\text{C}_{5'}$ ), 72.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 109.0 ( $\text{C}_2$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 129.1 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{3'}$ ), 167.1 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ : 262.1438, found 262.1438,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ : 284.1257, found 284.1257.

2-(4-Benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **196** :



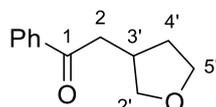
2-(4-Benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **193** (1.28 g, 6.8 mmol, 1.0 eq.) and phenyl lithium (3.1 mL, 5.88 mmol, 1.2 eq., 1.9M in Et<sub>2</sub>O) in anhydrous THF (40 mL) were subjected to Procedure **J** at – 78 °C. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O, 9:1 to 8:2) afforded 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **196** compound as a yellow oil (1.03 g, dr 87:13, 76%).<sup>194</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (dd, *J* = 13.7, 8.9, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.99 (dd, *J* = 13.7, 6.8, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.14–3.27 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.70 (dd, *J* = 8.8, 5.3, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.90 (dd, *J* = 8.8, 6.4, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.88–4.97 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.97–5.06 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 6.77 (app td, *J* = 2.5, 1.7, 1H, H<sub>2</sub>), 7.17–7.61 (m, 8H, H<sub>Ph</sub>), 7.79–7.86 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 47.7 (C<sub>4'</sub>), 72.0 (C<sub>5'</sub>), 73.5 (C<sub>2'</sub>), 115.1 (C<sub>2</sub>), 126.8 (CH<sub>Ph</sub>), 128.3 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.8 (2 CH<sub>Ph</sub>), 129.2 (2 CH<sub>Ph</sub>), 132.8 (CH<sub>Ph</sub>), 138.4 (C<sub>qPh</sub>), 139.2 (C<sub>qPh</sub>), 167.0 (C<sub>3'</sub>), 189.9 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>: 279.1380, found 279.1378, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na: 301.1199, found 301.1197.

### 1-Phenyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **198** [1423024-49-0]



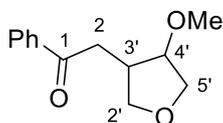
Ir-**3**<sup>H,H</sup> (157 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in degassed isopropanol (4 mL) and 2-(dihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **194** (51 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) in toluene (600 μL) were subjected to Procedure **K**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 9:1) afforded 1-phenyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **198** compound as a yellow oil (34 mg, 66%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57–1.67 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.14–2.27 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.75–2.90 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.03–3.19 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.45 (dd, *J* = 8.6, 6.3, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.79 (app dt, *J* = 8.4, 7.5, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.89 (app td, *J* = 8.4, 5.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 7.0, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.43–7.51 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.53–7.62 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.92–8.00 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.4 (C<sub>4'</sub>), 34.8 (C<sub>3'</sub>), 42.6 (C<sub>2</sub>), 67.8 (C<sub>5'</sub>), 73.4 (C<sub>2'</sub>), 128.1 (2 C<sub>Ph</sub>), 128.8 (2 C<sub>Ph</sub>), 133.3 (C<sub>Ph</sub>), 137.0 (C<sub>qPh</sub>), 199.2 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS)  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{14}NaO_2$ : 213.0886, found 213.0882,  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{15}O_2$ : 191.1067, found 191.1064.

### 2-(4-Methoxytetrahydrofuran-3-yl)-1-phenylethanone **199**



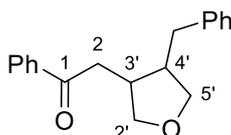
Ir-**3**<sup>H,H</sup> (146 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in degassed isopropanol (3.5 mL) and 2-(4-methoxydihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **195** (55 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in toluene (800  $\mu$ L) were subjected to Procedure **K**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , pentane/EtOAc, 8/2 to 7/3) afforded 2-(4-methoxytetrahydrofuran-3-yl)-1-phenylethanone **199** compound as a brown oil (34 mg, 62%, dr >99:1).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.80–2.93 (m, 1H,  $H_{3'}$ ), 2.97 (dd,  $J = 17.8, 6.3$ , 1H,  $H_2$ ), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.42 (dd,  $J = 17.8, 7.6$ , 1H,  $H_2$ ), 3.57 (dd,  $J = 9.5, 8.0$ , 1H,  $H_2$ ), 3.86 (dd,  $J = 9.9, 3.9$ , 1H,  $H_{5'}$ ), 3.90–3.95 (m, 1H,  $H_{5'}$ ), 3.94–4.02 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 4.08 (app t,  $J = 8.0$ , 1H,  $H_{2'}$ ), 7.42–7.51 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.53–7.60 (m, 1H,  $H_{Ph}$ ), 7.93–8.05 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  35.2 ( $C_2$ ), 39.4 ( $C_{3'}$ ), 57.4 ( $C_{OMe}$ ), 71.7 and 71.8 ( $C_{5'}$  and  $C_{2'}$ ), 81.5 ( $C_{4'}$ ), 128.2 (2  $CH_{Ph}$ ), 128.7 (2  $CH_{Ph}$ ), 133.2 ( $CH_{Ph}$ ), 137.2 ( $C_{qPh}$ ), 199.5 ( $C_1$ ).

MS (HRMS/ESI):  $[M+H]^+$ : calcd. for  $C_{13}H_{17}O_3$ : 221.1172 found 221.1172.  $[M+Na]^+$ : calcd. for  $C_{13}H_{16}O_3Na$ : 243.0992, found 243.0992.

### 2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-phenylethanone **200**



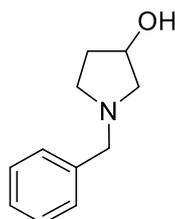
Ir-**3**<sup>H,H</sup> (121 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in degassed isopropanol (2.9 mL) and 2-(4-benzylidihydrofuran-3(2*H*)-ylidene)-1-phenylethanone **196** (57 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) in toluene (800  $\mu$ L) were subjected to Procedure **K**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , pentane/EtOAc, 95/5) afforded 2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-phenylethanone **200** as a brown oil (51 mg, 91%, dr 91:9).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.48–2.61 (m, 1H,  $CH_2Ph$ ), 2.70–2.86 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ,  $H_{3'}$ ), 2.89–3.00 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 3.05 (dd,  $J = 17.0, 8.8$ , 1H,  $H_2$ ), 3.22 (dd,  $J = 17.0, 5.5$ , 1H,  $H_2$ ), 3.57–3.67 (m, 2H,  $H_{2'}$ ,  $H_{5'}$ ), 3.81 (dd,  $J = 8.4, 6.8$ , 1H,  $H_{5'}$ ), 4.08 (dd,  $J = 8.6, 6.8$ , 1H,  $H_{2'}$ ), 7.08–7.37 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 7.43–7.49 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.52–7.62 (m, 1H,  $H_{Ph}$ ), 7.90–7.96 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 37.0 ( $\text{C}_2$ ), 37.7 ( $\text{C}_3'$ ), 42.9 ( $\text{C}_4'$ ), 72.1 ( $\text{C}_5'$ ), 73.0 ( $\text{C}_2$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 128.8 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 133.3 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 137.0 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 148.7 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 199.1 ( $\text{C}_1$ ).

MS (HRMS/ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$ : 281.1536 found 281.1537.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ : 303.1356, found 303.1357.

### 1-Benzylpyrrolidin-3-ol **221** [775-15-5]



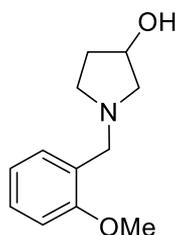
Benzylamine (44  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (51 mg, 0.48 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM to DCM/MeOH 96:4) afforded compound **221** as a brown oil (55 mg, 78%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61-1.73 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (app td,  $J = 8.9, 6.4$ , 1H), 2.47 (dd,  $J = 10.1, 5.2$ , 1H), 2.61 (dd,  $J = 10.1, 2.5$ , 1H), 2.80 (app td,  $J = 8.9, 5.0$ , 1H), 3.56 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1, 52.4, 60.2, 63.0, 71.5, 127.2, 128.4 (2 C), 129.0 (2 C), 138.7.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$ : 178.1226, found 178.1224,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NONa}$ : 200.1046, found 200.1043.

### 1-(2-Methoxybenzyl)pyrrolidin-3-ol **222** [1044774-10-8]



2-Methoxybenzylamine (131  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **222** as a brown oil (164 mg, 79%).

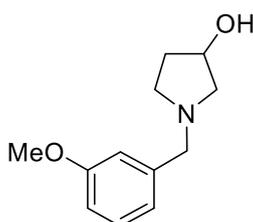
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71-1.81 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.41 (app td,  $J = 8.9, 6.4$ , 1H), 2.62 (dd,  $J = 10.2, 5.2$ , 1H), 2.74 (dd,  $J = 10.2, 2.5$ , 1H),

2.95 (app td,  $J = 8.9, 5.2, 1\text{H}$ ), 3.72 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1, 52.4, 55.5, 62.9, 71.6, 110.6, 120.5, 126.3, 128.5, 130.7, 157.7.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 208.1332, found 208.1333,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ : 230.1151, found 230.1153.

### 1-(3-Methoxybenzyl)pyrrolidin-3-ol **223** [1044766-85-9]



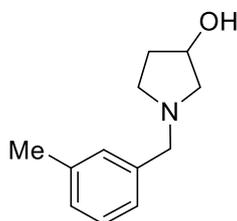
3-Methoxybenzylamine (128  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 96:4) afforded compound **223** as a light brown oil (154 mg, 74%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68-1.78 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.34 (app td,  $J = 8.8, 6.4, 1\text{H}$ ), 2.56 (dd,  $J = 10.3, 5.3, 1\text{H}$ ), 2.68 (dd,  $J = 10.3, 2.5, 1\text{H}$ ), 2.87 (app td,  $J = 8.8, 5.1, 1\text{H}$ ), 3.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.0, 52.5, 55.3, 60.3, 63.0, 71.3, 112.7, 114.6, 121.3, 129.4, 140.1, 159.8.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 208.1332, found 208.1332.

### 1-(3-Methylbenzyl)pyrrolidin-3-ol **224** [1044766-79-1]



3-Methylbenzylamine (125  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 96:4) afforded compound **224** as a light brown oil (136 mg, 71%).

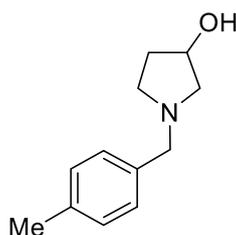
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71-1.78 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.55 (dd,  $J = 10.1, 5.1, 1\text{H}$ ), 2.68 (dd,  $J = 10.1, 2.3, 1\text{H}$ ),

2.86 (app td,  $J = 8.7, 5.1, 1\text{H}$ ), 3.60 (s, 2H), 4.31-4.35 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 35.1, 52.5, 60.3, 63.1, 71.6, 126.0, 128.0, 128.3, 129.7, 138.0, 138.7

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 192.1383, found 192.1386.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 214.1202, found 214.1206.

### 1-(4-Methylbenzyl)pyrrolidin-3-ol **225** [1044769-60-9]



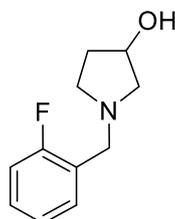
4-Methylbenzylamine (127  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 90:10) afforded compound **225** as an orange oil (106 mg, 55%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.78 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.54 (dd,  $J = 10.1, 5.1, 1\text{H}$ ), 2.68 (dd,  $J = 10.1, 2.7, 1\text{H}$ ), 2.87 (app td,  $J = 8.7, 5.1, 1\text{H}$ ), 3.61 (s, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 35.1, 52.3, 59.9, 62.9, 71.6, 129.0 (2 C), 129.1 (2 C), 135.6, 136.9

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 192.1383, found 192.1383.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. For  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 214.1202, found 214.1204.

### 1-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-pyrrolidinol **226** [1033012-61-1]



2-Fluorobenzylamine (114  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 96:4) afforded **226** as a brown oil (103 mg, 53%).

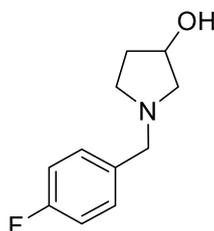
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69-1.77 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.35 (app td,  $J = 8.8, 6.5, 1\text{H}$ ), 2.57 (dd,  $J = 10.2, 5.2, 1\text{H}$ ), 2.69 (dd,  $J = 10.2, 2.3, 1\text{H}$ ), 2.89 (app td,  $J = 8.8, 5.0, 1\text{H}$ ), 3.72 (d,  $J = 12.0, 1\text{H}$ ), 3.68 (d,  $J = 12.0, 1\text{H}$ ), 4.29-4.34 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1, 52.3, 52.4 (d,  $J = 2.1$ ), 62.8, 71.5, 115.4 (d,  $J = 22.1$ ), 124.0 (d,  $J = 3.5$ ), 125.3 (d,  $J = 14.8$ ), 129 (d,  $J = 8.2$ ), 131.5 (d,  $J = 4.6$ ), 161.3 (d,  $J = 245.9$ ),

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.2 (q,  $J = 7.4$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FNO}$ : 196.1132, found 196.1135.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNONa}$ : 218.0952, found 218.0955.

### 1-(4-Fluorobenzyl)pyrrolidin-3-ol **227** [727742-01-0]



4-Fluorobenzylamine (114  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 96:4) afforded compound **227** as an orange oil (85 mg, 43%).

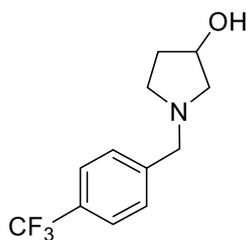
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68-1.78 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.30 (app td,  $J = 8.7, 6.2, 1\text{H}$ ), 2.52 (dd,  $J = 10.1, 5.2, 1\text{H}$ ), 2.64 (dd,  $J = 10.1, 2.3, 1\text{H}$ ), 2.84 (app td,  $J = 8.7, 4.9, 1\text{H}$ ), 3.59 (s, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1, 52.4, 59.5, 62.9, 71.4, 115.2 (d,  $J = 21.2, 2\text{ C}$ ), 130.5 (d,  $J = 8.0, 2\text{ C}$ ), 134.4 (d,  $J = 3.2$ ), 162.1 (d,  $J = 245.0$ )

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.8 (s).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FNO}$ : 196.1132, found 196.1131,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNONa}$ : 218.0950, found 218.0952.

### 1-(4-(Trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidin-3-ol **228** [1044769-56-3]



4-Trifluoromethylbenzylamine (143  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **228** as a golden oil (165 mg, 67%).

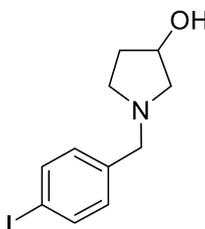
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.84 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.40 (app td,  $J = 9.1, 6.3, 1\text{H}$ ), 2.62 (dd,  $J = 10.2, 5.1, 1\text{H}$ ), 2.74 (dd,  $J = 10.2, 2.4, 1\text{H}$ ), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.36-4.39 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H),

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.0, 52.5, 59.7, 62.9, 71.3, 122.9 (q,  $J = 3.8, 2\text{C}$ ), 124.9 (q,  $J = 270.0$ ), 129.3 (2 C), 129.5 (q,  $J = 32.0$ ), 142.1.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.4 (s).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ : 246.1100, found 246.1104  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NONa}$ : 268.0920, found 268.0924.

### 1-(4-Iodobenzyl)pyrrolidin-3-ol **229** [1492188-51-8]



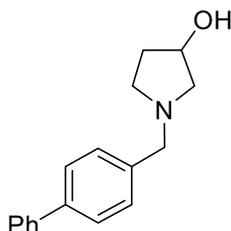
4-Iodobenzylamine (233 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **229** as a brown oil (138 mg, 47%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.78 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.30 (app td,  $J = 8.8, 6.3, 1\text{H}$ ), 2.52 (dd,  $J = 10.1, 5.2, 1\text{H}$ ), 2.65 (dd,  $J = 10.1, 2.9, 1\text{H}$ ), 2.85 (app td,  $J = 8.8, 5.0, 1\text{H}$ ), 3.57 (s, 2H), 4.31-4.35 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.3, 2\text{H}$ ), 7.63 (d,  $J = 8.3, 2\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1, 52.4, 59.6, 62.9, 71.5, 92.5, 130.9 (2 C), 137.5 (2 C), 138.5.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{INO}$ : 304.0193, found 304.0193.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INONa}$ : 326.0012, found 326.0013.

### 1-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyl)pyrrolidin-3-ol **230** [1494451-20-5]



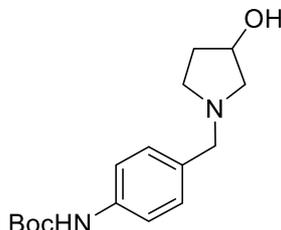
4-Phenylbenzylamine (183 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to general procedure A. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 98:2 to DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **230** as a light brown oil (114 mg, 45%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.82 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.37 (app td, *J* = 8.8, 6.3, 1H), 2.59 (dd, *J* = 10.2, 5.1, 1H), 2.73 (dd, *J* = 10.2, 2.7, 1H), 2.91 (app td, *J* = 8.8, 5.0, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.53-7.61 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 35.1, 52.5, 59.9, 63.0, 71.6, 127.2 (4 C), 127.3, 128.9 (2 C), 129.4 (2 C), 137.8, 140.2, 141.1.

MS (ESI/HRMS) [*M* + *H*]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO: 254.1539, found 254.1538.

### *Tert*-butyl (4-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)carbamate **231** [2906240-25-1]



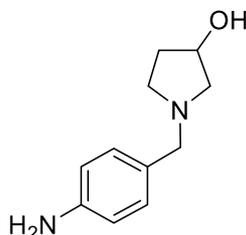
*Tert*-butyl (4-(aminomethyl)phenyl)carbamate (222 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 96:4) afforded compound **231** as a light brown oil (208 mg, 71%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (s, 9H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.35 (app td, *J* = 8.8, 6.2, 1H), 2.56 (dd, *J* = 10.2, 5.1, 1H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.89 (app td, *J* = 8.8, 5.1, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.19 (bs, 1H, OH), 4.31-4.36 (m, 1H), 6.47 (bs, 1H, NH), 7.21-7.33 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5 (3 C), 34.9, 52.3, 59.5, 62.6, 71.2, 80.6, 118.7 (2 C), 129.9 (2 C), 132.2, 137.8, 153.0.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{16}H_{25}N_2O_3$ : 293.1860, found 293.1857.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{16}H_{24}N_2O_3Na$ : 315.1679, found 315.1677.  $[2M + H]^+$ : calcd. for  $C_{32}H_{49}N_4O_6$ : 585.3647, found 585.3643.

### 1-[(4-Aminophenyl)methyl]-3-pyrrolidinol **232** [334952-35-1]



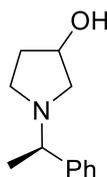
4-Aminobenzylamine (113  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to general procedure A. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 9:1) afforded **232** as a yellow oil (164 mg, 85%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.66-1.74 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.28 (app td,  $J = 8.9, 6.5$ , 1H), 2.50 (dd,  $J = 10.2, 5.3$ , 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.82 (app td,  $J = 8.7, 4.9$ , 1H), 3.51 (s, 2H), 4.27-4.32 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  35.0, 52.3, 59.7, 62.8, 71.3, 115.1 (2 C), 128.5, 130.2 (2 C), 145.5.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{11}H_{17}N_2O$ : 193.1335, found 193.1335.

### 1-((*R*)-1-Phenylethyl)pyrrolidin-3-ol **233**



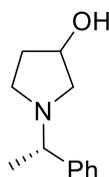
(*R*)-1-Phenylethan-1-amine (206  $\mu$ L, 1.61 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (205 mg, 1.93 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 9:1) afforded 1-((*R*)-1-phenylethyl)pyrrolidin-3-ol **233** (dr = 1:1) as a yellow oil (249 mg, 81%).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J = 6.6$ , 3H), 1.35 (d,  $J = 6.6$ , 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 3H), 2.61 (app td,  $J = 8.8, 5.2$ , 1H), 2.76 (dd,  $J = 10.1, 2.3$ , 1H), 2.94 (app td,  $J = 8.7, 4.9$ , 1H), 3.20 (q,  $J = 6.6$ , 2H), 4.20-4.29 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 10 H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  22.8, 34.8, 34.9, 51.1, 51.4, 61.7, 61.9, 65.5 (2 C), 71.2, 71.3, 127.2 (2 C), 127.3 (4 C), 128.47 (2 C), 128.51 (2 C), 144.80, 144.83.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{18}NO$ : 192.1383, found 192.1382.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{17}NONa$ : 214.1202, found 214.1201.

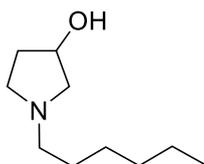
### 1-((S)-1-Phenylethyl)pyrrolidin-3-ol **234**



(S)-1-Phenylethan-1-amine (54  $\mu$ L, 0.42 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (53 mg, 0.50 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 9:1) afforded 1-((S)-1-phenylethyl)pyrrolidin-3-ol **234** (dr = 1:1) as a yellow oil (70 mg, 88%).

Data analysis were similar to compound **233**.

### 1-Hexylpyrrolidin-3-ol **235** [99863-41-9]



Hexylamine (132  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **235** as a light brown oil (109 mg, 64%).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.85-0.90 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.31 (app td,  $J = 8.9, 6.3$ ), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.54 (dd,  $J = 10.2, 5.3$ , 1H), 2.69 (dd,  $J = 10.2, 2.3$ , 1H), 2.88 (app td,  $J = 8.7, 5.1$ , 1H), 4.30-4.36 (m, 1H).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.2, 27.4, 27.7, 28.7, 31.9, 35.0, 52.7, 56.5, 63.3, 71.3.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{10}H_{22}NO$ : 172.1696, found 172.1697.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{10}H_{21}NONa$ : 194.1515, found 194.1515.

### 1-Phenethylpyrrolidin-3-ol **236** [79278-81-2]



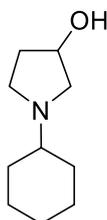
2-Phenylethan-1-amine (126  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **236** as a light brown oil (138 mg, 72%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77-1.85 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.40 (app td,  $J = 8.9, 6.5$ , 1H), 2.63 (dd,  $J = 10.1, 5.2$ , 1H), 2.74-2.90 (m, 5H), 3.01 (app td,  $J = 8.7, 5.2$ , 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.0, 35.4, 52.7, 58.0, 63.2, 71.3, 126.2, 128.5 (2 C), 128.7 (2 C), 140.3.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 192.1383, found 192.1381.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 214.1202, found 214.1199.

### 1-Cyclohexylpyrrolidin-3-ol **237** [51045-31-9]



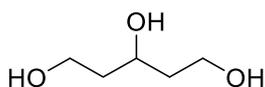
Cyclohexylamine (114  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **237** as a light brown oil (83 mg, 49%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18-1.33 (m, 6H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 3H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.44 (app td,  $J = 8.9, 6.1$ , 1H), 2.66 (dd,  $J = 10.3, 5.4$ , 1H), 2.78-2.85 (br d,  $J = 10.3$ , 1H), 2.99 (app td,  $J = 8.9, 5.4$ , 1H), 4.33-4.38 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.1 (2 C), 26.1, 31.7 (2 C), 34.7, 49.9, 60.5, 63.4, 71.1.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 170.1539, found 170.1540.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NONa}$ : 192.1359, found 192.1363.

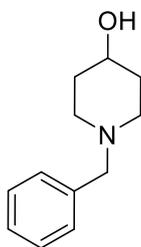
### 1,3,5-Pentanetriol 238 [4328-94-3]



(Dimethyl sulfide)trihydroboron (1.8 g, 23 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise to a mixture of 1,5-dimethyl-3-oxopentanedioate (1.0g, 5.74 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) under Argon at r.t. After stirring at r.t. for 72 h, methanol (20 mL) was added at 0°C. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, EtOAc to EtOAc/MeOH 9:1) afforded 1,3,5-pentanetriol as a transparent oil (520 mg, 75%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.60-1.77 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.71 (t, *J* = 6.5, 4H, 2 CH<sub>2</sub>OH), 3.89 (ddd, *J* = 12.6, 7.9, 4.7, 1H, CH). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[24]</sup>

### 1-Benzylpiperidin-4-ol 33 [4727-72-4]



Benzylamine (105 μL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,3,5-pentanetriol (144 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **33** as a light brown oil (138 mg, 72%).

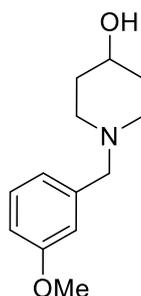
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.58 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.70 (dt, *J* = 11.0, 4.4), 3.45 (s, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.6 (2 C), 51.1 (2 C), 63.1, 68.2, 127.2, 128.3 (2 C), 129.3 (2 C), 138.4.

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO: 192.1383, found 192.1384. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NONa: 214.1202, found 214.1204.

[24] Y. G. Kang, C. Y. Park, H. Shin, R. Singh, G. Arora, C. M. Yu, I. Y. Lee, *Bioorg Med Chem Lett* **2015**, 25, 3650-3653.

### 1-(3-Methoxybenzyl)piperidin-4-ol **239**



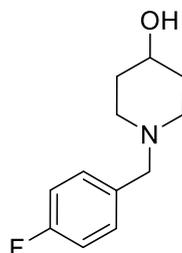
3-Methoxybenzylamine (97  $\mu$ L, 0.76 mmol, 1.0 eq.) and 1,3,5-pentanetriol (109 mg, 0.91 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **239** as a light brown oil (124 mg, 56%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.63 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.6 (2 C), 51.1 (2 C), 55.3, 63.0, 68.2, 112.5, 114.7, 121.5, 129.3, 140.3, 159.7.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 222.1489, found 222.1489.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ : 244.1308, found 244.1310.

### 1-(4-Fluorobenzyl)piperidin-4-ol **240** [91600-10-1]



4-Fluorobenzylamine (114  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,3,5-pentanetriol (144 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 96:4) afforded compound **240** as an orange oil (179 mg, 86%).

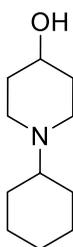
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.62 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.6 (2 C), 51.0 (2 C), 62.2, 68.2, 115.1 (d,  $J = 21.2$ , 2 C), 130.7 (d,  $J = 8.0$ , 2 C), 134.3, 162.1 (d,  $J = 244.8$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.00 (s).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FNO}$ : 210.1289, found 210.1290.

### 1-Cyclohexyl-4-piperidinol **241** [100049-66-9]



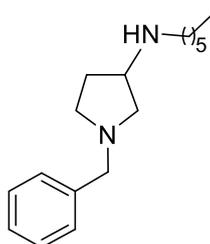
Cyclohexylamine (46  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 1.0 eq.) and 1,3,5-pentanetriol (58 mg, 0.48 mmol, 1.2 eq.) were subjected to Procedure **B**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 9:1 + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) afforded compound **241** as a light brown oil (49 mg, 58%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14-1.26 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  67.2, 63.9, 46.3 (2 C), 34.1 (2 C), 28.5 (2 C), 26.2, 26.0 (2 C).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 184.1696, found 184.1695.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NONa}$ : 206.1515, found 206.1515.

### *N*-Hexyl-1-benzylpyrrolidin-3-amine **243**



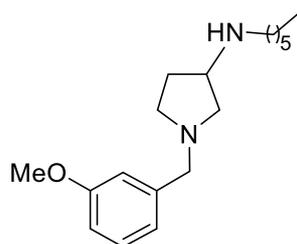
Benzylamine (109  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (133  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 96:4) afforded *N*-hexyl-1-benzylpyrrolidin-3-amine **243** as a light brown oil (145 mg, 55%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 8.0$ , 3H), 1.25-1.31 (m, 6H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 9.5, 5.5$ , 1H), 2.49-2.56 (m, 3H), 2.63 (app td,  $J = 8.7, 5.9$ , 1H), 2.74 (dd,  $J = 9.5, 6.7$ , 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 27.2, 30.2, 31.9, 32.1, 53.1, 57.5, 60.6, 60.7, 127.1, 128.4 (2 C), 129.0 (2 C), 139.0.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2$ : 261.2325, found 261.2322.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}$ : 283.2145, found 283.2142.

### N-Hexyl-1-(3-methoxybenzyl)pyrrolidin-3-amine **244**



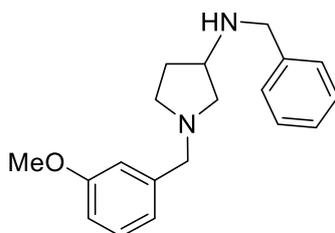
3-Methoxybenzylamine (128  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (132  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **244** a light brown oil (184 mg, 63%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 8.0$ , 3H), 1.25-1.29 (m, 6H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.39 (dd,  $J = 9.5$ , 5.0, 1H), 2.51-2.56 (m, 3H), 2.64 (app td,  $J = 8.7$ , 5.9, 1H), 2.75 (dd,  $J = 9.5$ , 6.7, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 27.2, 30.1, 31.8, 31.9, 48.4, 53.1, 55.3, 57.4, 60.50, 60.54, 112.6, 114.4, 121.3, 129.3, 140.6, 159.7.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ : 291.2431, found 291.2431.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{ONa}$ : 313.2250, found 313.2251.

### N-Benzyl-1-(3-methoxybenzyl)pyrrolidin-3-amine **245**



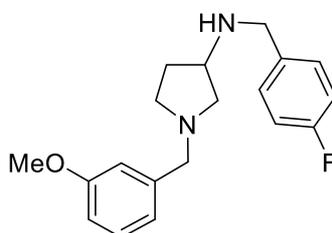
3-Methoxybenzylamine (128  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and benzylamine (109  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **245** as a light brown oil (107 mg, 36%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.64 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.41 (dd,  $J = 9.5$ , 4.8, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.64 (app td,  $J = 8.6$ , 5.9, 1H), 2.72 (dd,  $J = 9.5$ , 6.7, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.54 (d,  $J = 12.8$ , 1H), 3.58 (d,  $J = 12.8$ , 1H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.2, 52.4, 53.2, 55.3, 56.8, 60.5, 60.6, 112.7, 114.4, 121.3, 127.1, 128.4 (2 C), 128.5 (2 C), 129.3, 140.2, 140.5, 159.7.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{19}H_{25}N_2O$ : 297.1963, found 297.1961.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{19}H_{24}N_2ONa$ : 319.1781, found 319.1781.

#### ***N*-(4-Fluorobenzyl)-1-(3-methoxybenzyl)pyrrolidin-3-amine 246**



3-Methoxybenzylamine (128  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and 4-fluorobenzylamine (114  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **246** as a light brown oil (193 mg, 61%).

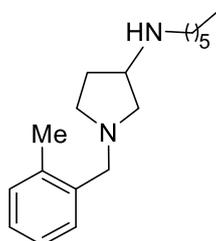
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.57-1.65 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.42 (dd,  $J = 9.4, 4.7$ , 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.72 (dd,  $J = 9.4, 6.6$ , 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.56 (d,  $J = 13.1$ , 1H), 3.60 (d,  $J = 13.1$ , 1H), 3.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H),

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  32.3, 51.8, 53.2, 55.4, 56.9, 60.6, 60.8, 112.6, 114.4, 115.3 (d,  $J = 21.2$ , 2 C), 121.3, 129.3, 129.9 (d,  $J = 8.0$ , 2 C), 136.1, 140.8, 159.8, 162.1 (d,  $J = 244.6$ ).

$^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -116.11 (s).

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{19}H_{24}FN_2O$ : 315.1867, found 315.1866.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{19}H_{23}FN_2ONa$ : 337.1687, found 337.1687.

#### ***N*-(Hexyl-1-(2-methylbenzyl)pyrrolidin-3-amine 247**



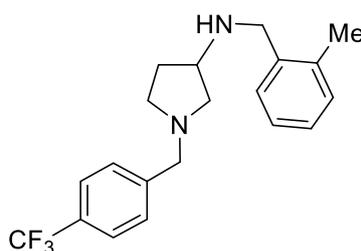
2-Methylbenzylamine (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (133  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **247** as a light brown oil (166 mg, 61%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 8.0$ , 3H), 1.24-1.32 (m, 6H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 3H), 2.85 (dd,  $J = 9.7$ , 6.7, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1, 19.3, 22.7, 27.0, 28.5, 30.4, 31.6, 47.4, 52.8, 57.1, 57.9, 58.9, 125.8, 127.2, 129.4, 130.3, 136.9, 137.0.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2$ : 275.2482, found 275.2481.

### ***N*-(2-Methylbenzyl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidin-3-amine 248**



4-(Trifluoromethyl)benzylamine (143  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and 2-methylbenzylamine (124  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  9:1) afforded compound **248** a light brown oil (230 mg, 66%).

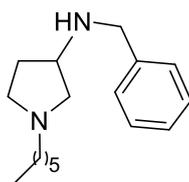
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62-1.70 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (dd,  $J = 9.4$ , 4.6, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.68 (app td,  $J = 8.6$ , 5.9, 1H), 2.74 (dd,  $J = 9.4$ , 6.6, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.64 (d,  $J = 13.4$ , 1H), 3.68 (d,  $J = 13.4$ , 1H), 3.69 (d,  $J = 13.0$ , 1H), 3.72 (d,  $J = 13.4$ , 1H), 7.15-7.17 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.1, 32.4, 50.2, 53.3, 57.3, 60.1, 60.8, 125.33 (q,  $J = 3.8$ , 2 C), 126.1, 127.1 (q,  $J = 243.0$ ), 127.2, 128.6, 129.0 (q,  $J = 30.0$ ), 129.0 (2 C), 130.4, 136.4, 138.2, 143.4,

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.4 (s).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ : 349.1886, found 349.1887.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. For  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}$ : 371.1706, found 371.1709.

### **N-Benzyl-1-hexylpyrrolidin-3-amine 249**



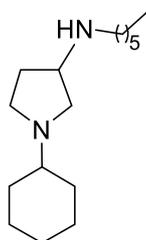
Hexylamine (133  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and benzylamine (109  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **249** as a light brown oil (84 mg, 32%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (t,  $J$  = 8.0, 3H), 1.25-1.31 (m, 6H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.66 (app td,  $J$  = 8.7, 6.1, 1H), 2.79 (dd,  $J$  = 9.6, 6.8, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.2, 22.7, 27.4, 28.7, 31.9, 32.2, 52.6, 53.4, 56.80, 56.82, 61.0, 127.1, 128.4 (2 C), 128.6 (2 C), 140.4.

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>: 261.2325, found 261.2324. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Na: 283.2145, found 283.2144.

### **N-Hexyl-1-cyclohexylpyrrolidin-3-amine 250**



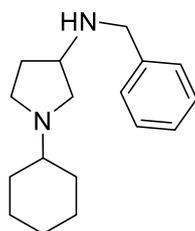
Cyclohexylamine (114  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (133  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **250** as a light brown oil (127 mg, 56%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87 (t,  $J$  = 8.0, 3H), 1.11-1.33 (m, 12H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J$  = 9.4, 5.3, 1H), 2.53 (td,  $J$  = 7.1, 4.4, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.88 (dd,  $J$  = 9.4, 7.0, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.2, 22.8, 25.2, 25.3, 26.2, 27.3, 30.5, 31.86, 31.89, 31.91, 32.0, 48.6, 50.6, 57.2, 58.6, 63.8.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{16}H_{33}N_2$ : 253.2638, found 261.2641.

### **N-Benzyl-1-cyclohexylpyrrolidin-3-amine 251**



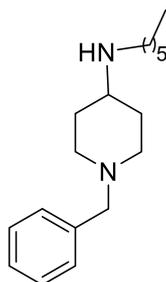
Cyclohexylamine (114  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (127 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) and benzylamine (109  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 98:2 to 9:1) afforded compound **251** as a light brown oil (100 mg, 39%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.08-1.24 (m, 6H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.43 (dd,  $J = 9.6, 5.1$ , 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.69 (app td,  $J = 8.7, 6.1$ , 1H), 2.86 (dd,  $J = 9.6, 7.0$ , 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.69 (d,  $J = 13.4$ , 1H), 3.72 (d,  $J = 13.4$ , 1H), 7.18-7.27 (m, 5H),

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  25.20, 25.24, 26.1, 31.66, 31.68, 31.9, 50.5, 52.6, 56.5, 58.3, 63.7, 127.1, 128.4 (2 C), 128.5 (2 C), 140.3.

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{17}H_{27}N_2$ : 259.2168, found 259.2169.  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{17}H_{26}N_2Na$ : 281.1979, found 281.1988.

### **N-Hexyl-1-benzylpiperidin-4-amine 252**



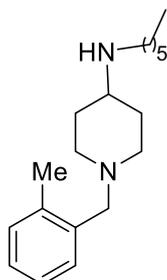
Benzylamine (50  $\mu$ L, 0.46 mmol, 1.0 eq.), 1,3,5-pentanetriol (66 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (61  $\mu$ L, 0.46 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $SiO_2$ , DCM/MeOH 96:4 to 9:1) afforded compound **252** as a brown oil (63 mg, 50%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 8.0$ , 3H), 1.25-1.34 (m, 6H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.00 (td,  $J = 11.7, 2.5$ , 2H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.62 (t,  $J = 6.0$ , 2H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 22.7, 27.2, 30.1, 31.8, 32.5 (2 C), 46.8, 52.6 (2 C), 55.2, 63.1, 127.0, 128.3 (2 C), 129.2 (2 C), 138.6.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2$ : 275.2482, found 275.2483.  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Na}$ : 297.2301, found 297.2300.

### ***N*-Hexyl-1-(3-methoxybenzyl)piperidin-4-amine 253**



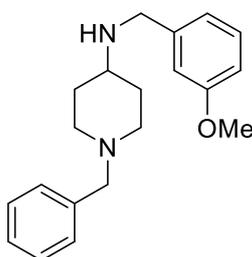
2-Methylbenzylamine (84  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol, 1.0 eq.), 1,3,5-pentanetriol (93 mg, 0.78 mmol, 1.2 eq.) and hexylamine (94  $\mu\text{L}$ , 0.71 mmol, 1.1 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  9:1) afforded compound **253** as a brown oil (94 mg, 50%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.9$ , 3H), 1.25-1.54 (m, 10H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.02 (td,  $J = 11.6$ , 2.5, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.47 (tt,  $J = 10.6$ , 4.1, 1H), 2.43-2.64 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 19.3, 22.8, 27.3, 30.3, 31.9, 32.9 (2 C), 46.9, 52.8 (2 C), 55.4, 61.0, 125.5, 127.0, 129.8, 130.3, 137.2, 137.6.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2$ : 289.2638, found 289.2637.

### **1-Benzyl-*N*-(3-methoxybenzyl)piperidin-4-amine 254**



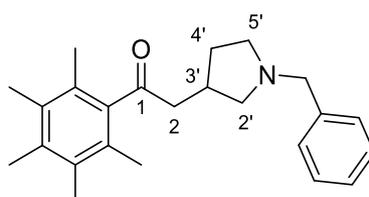
Benzylamine (83  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol, 1.0 eq.), 1,3,5-pentanetriol (110 mg, 0.92 mmol, 1.2 eq.) and 3-methoxybenzylamine (97  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure **C**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2 to 9:1) afforded compound **254** as a light brown oil (173 mg, 73%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33-1.46 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.96 (td,  $J = 11.5, 2.6, 2\text{H}$ ), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.87 (m, 2H), 6.72 (ddd,  $J = 8.2, 2.6, 1.0, 1\text{H}$ ), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.6 (2 C), 50.8, 52.4 (2 C), 54.2, 55.3, 63.2, 112.5, 113.7, 120.5, 127.1, 128.3 (2 C), 129.2 (2 C), 129.5, 138.6, 142.3, 159.9.

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ : 311.2118, found 311.2119

## 2-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **255**



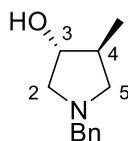
1-Benzylpyrrolidin-3-ol **221** (177 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (192 mg, 2 mmol, 2 eq.),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (40 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , solid load, pentane/EtOAc, 8/2) afforded the title compound **255** as a brownish solid (229 mg, 60%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (app dq,  $J = 13.3, 7.0, 1\text{H}, \text{H}_{4'}$ ), 2.08 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.13–2.21 (m, 1H  $\text{H}_{4'}$ ), 2.17 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.24–2.32 (app t,  $J = 7.3, 1\text{H}, \text{H}_{2'}$ ), 2.60 (t,  $J = 7.0, 2\text{H}, \text{H}_{5'}$ ), 2.70–2.88 (m, 3H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_2$ ), 2.89 (dd,  $J = 9.3, 7.3, 1\text{H}, \text{H}_{2'}$ ), 3.59 (d,  $J = 12.9, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.68 (d,  $J = 12.9, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.20–7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 (2  $\text{CH}_3$ ), 31.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 32.3 ( $\text{C}_{3'}$ ), 51.9 ( $\text{C}_2$ ), 53.9 ( $\text{C}_{5'}$ ), 60.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 128.4 (2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (2  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.4 ( $\text{C}_1$ ).  $\text{C}_{\text{qPh}}$  is missing (around 139 ppm).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}$ : 350.2478, found 350.2467.

**(3R,4S)-1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-ol ( $\pm$ ) 256 [144124-87-8]**



To a solution of 1-Benzyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (526 mg, 3.30 mmol, 1 eq.) in H<sub>2</sub>O/MeOH (1:4, wv%, 5 mL) at 0 °C, sulphuric acid (93%, 227  $\mu$ L, 3.96 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the solution. After vigorous stirring for 5 min, *m*-CPBA (70%, 1.06 g, 4.30 mmol, 1.3 eq.) was added in one portion and the resulting mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 48 h. After complete conversion (monitored by TLC), the mixture was concentrated under reduced pressure. Sodium hydroxide (1M, 15 mL) was added until neutralization of the media (pH 7) and the product was extracted with DCM (3 x 50 mL). The organic phases were combined and washed with water (60 mL) followed by brine (60 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The purification was performed by flash column chromatography on silica gel using DCM/EtOAc/MeOH (7.5:2:0.5) as eluent affording 3-benzyl-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexane as a brownish syrup, which was used without further purification.

CuI (65 mg, 0.3 mmol, 20 mol%), methyl magnesium bromide (860  $\mu$ L, 2.6 mmol, 3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.5 eq.), 3-Benzyl-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (301 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure E. The reagents were introduced at – 78 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 18 h. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 10:1) afforded the title compound **256** as a brown to yellow oil (145 mg, 45%).

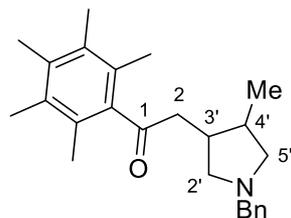
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.06 (d, *J* = 7.3, 3H, Me), 1.94 (dd, *J* = 9.5, 7.3, 1H, H<sub>5</sub>), 2.17 (app hd, *J* = 7.3, 2.8, 1H, H<sub>4</sub>), 2.60 (dd, *J* = 10.4, 5.5, 1H, H<sub>2</sub>), 2.85 (dd, *J* = 10.4, 2.8, 1H, H<sub>2</sub>), 3.14–3.19 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.65 (d, *J* = 13.6, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.68 (d, *J* = 13.6, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.84 (app dt, *J* = 5.5, 2.8, 1H, H<sub>3</sub>), 7.27–7.38 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.1 (C<sub>Me</sub>), 42.8 (C<sub>4</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 60.7 (C<sub>5</sub>), 61.8 (C<sub>2</sub>), 78.6 (C<sub>3</sub>), 127.5 (CH<sub>Ph</sub>), 128.5 (2 CH<sub>Ph</sub>), 129.1 (2 CH<sub>Ph</sub>), 137.7 (C<sub>qPh</sub>). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[25]</sup>

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO: 192.1383, found, 192.1384, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NONa: 214.1202, found, 214.1203.

[25] P. Di Cesare, D. Bouzard, M. Essiz, J. P. Jacquet, B. Ledoussal, J. R. Kiechel, P. Remuzon, R. E. Kessler, J. Fung-Tomc, J. Desiderio, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4205-4213.

## 2-(1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **257**



(3*R*,4*S*)-1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-ol **256** (44 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (48 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (44 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 98/2) afforded the title compound **257** as a brownish solid (30 mg, 36%, dr 42:58 determined by <sup>1</sup>H NMR).

### Major isomer:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (d, *J* = 6.7, 3H, Me), 1.80–1.96 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.03 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07–2.29 (masked m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 2.52–3.00 (m, 5H, 2 H<sub>2</sub>, 2 H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.55–3.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.17–7.35 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 18.5 (C<sub>Me</sub>), 38.8 (C<sub>4'</sub>), 40.7 (C<sub>3'</sub>), 50.7 (C<sub>2</sub>), 59.9 (C<sub>2'</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.5 (C<sub>5'</sub>), 127.2 (CH<sub>Ph</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.5 (2 CH<sub>Ph</sub>), 129.1 (2 CH<sub>Ph</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub> or Ph), 140.5 (C<sub>qAr</sub> or Ph), 211.6 (C<sub>1</sub>).

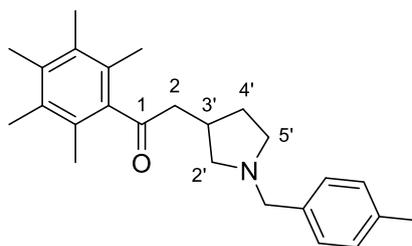
### Minor isomer:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (d, *J* = 7.1, 3H, Me), 2.08 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.08–2.18 (masked m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25–2.35 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.40–2.53 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.58–2.87 (m, 3H, H<sub>3'</sub>, 2 H<sub>2</sub>), 2.97 (dd, *J* = 9.3, 7.2, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.21 (dd, *J* = 9.6, 6.6, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.57–3.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.20–7.38 (m, 5H, 5 H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.4 (C<sub>Me</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 34.1 (C<sub>4'</sub>), 35.4 (C<sub>3'</sub>), 46.0 (C<sub>2</sub>), 59.9 (C<sub>2'</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.6 (C<sub>5'</sub>), 127.2 (CH<sub>Ph</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.4 (2 CH<sub>Ph</sub>), 129.0 (2 CH<sub>Ph</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.8 (C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NONa: 386.2454, found 386.2460. [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO: 364.2635, found 364.2641.

## 2-(1-(4-Methylbenzyl)pyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 258



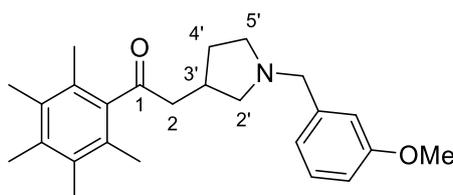
1-(4-Methylbenzyl)pyrrolidin-3-ol **225** (48 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.5 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 85/15) afforded the title compound **258** as a brown oil (32 mg, 35%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (ddt, *J* = 12.5, 7.8, 6.2, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.08 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.11–2.30 (2 masked m, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>4'</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, NBnCH<sub>3</sub>), 2.50–2.65 (m, 2H, 2 H<sub>5'</sub>) 2.66–2.84 (m, 3H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 2.89 (dd, *J* = 9.3, 7.3, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.59 (AB system, *J* = 12.8, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.09–7.16 (d, *J* = 8.0, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.18–7.24 (d, *J* = 8.0, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 21.2 (NBnCH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sub>4'</sub>), 32.3 (C<sub>3'</sub>), 51.9 (C<sub>2</sub>), 53.8 (C<sub>5'</sub>), 60.1 (C<sub>2'</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>Ar), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.9 (2 C<sub>HAr</sub>), 129.0 (2 C<sub>HAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 136.1 (C<sub>qAr</sub>), 136.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.6 (C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO: 364.2635, found 364.2634.

## 2-(1-(3-Methoxybenzyl)pyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 259



1-(3-Methoxybenzyl)pyrrolidin-3-ol **223** (52 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 98:2) afforded the title compound **259** as a brown oil (41 mg, 43%).

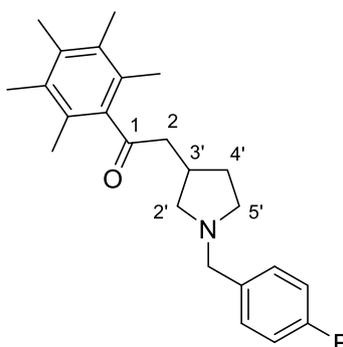
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (app dq, *J* = 13.2, 7.0, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.00 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.06–2.13 (m, 7H, 2 CH<sub>3</sub>, H<sub>4'</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19–2.32 (m, 1H, H<sub>2'</sub>),

2.54 (app t,  $J = 7.0$ , 2H, 2 H<sub>5</sub>), 2.62–2.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.71–2.76 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 2.77–2.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.54 (AB system,  $J = 13.0$ , 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.73 (s, 3H, OMe), 6.68–6.75 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.81–6.86 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.10–7.20 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sub>4'</sub>), 32.3 (C<sub>3'</sub>), 51.8 (C<sub>2</sub>), 53.9 (C<sub>5'</sub>), 55.3 (C<sub>OMe</sub>), 60.0 (C<sub>2'</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 112.7 (CH<sub>ArOMe</sub>), 114.4 (CH<sub>ArOMe</sub>), 121.3 (CH<sub>ArOMe</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 129.3 (CH<sub>ArOMe</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qArOMe</sub> and C<sub>qAr</sub>), 159.7 (C<sub>qArOMe</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na: 402.2404, found 402.2397. [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>: 380.2584 found 380.2581.

## 2-(1-(4-Fluorobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **260**



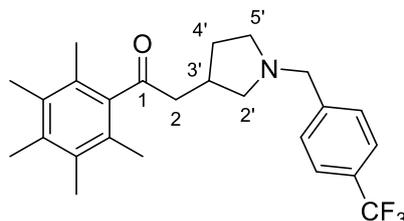
1-(4-Fluorobenzyl)pyrrolidin-3-ol **227** (49 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.01 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 96/4) afforded the title compound **260** as a brownish oil (43 mg, 47%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (dtd,  $J = 13.1, 7.2, 5.9$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 2.04 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.10–2.19 (m masked, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (dd,  $J = 9.4, 6.0$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 2.55 (app t,  $J = 7.2$ , 2H, H<sub>5'</sub>), 2.64–2.79 (m, 3H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 2.84 (dd,  $J = 9.4, 7.5$ , 1H, H<sub>2'</sub>), 3.51 (d,  $J = 12.9$ , 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.60 (d,  $J = 12.9$ , 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.91–6.98 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.21–7.28 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.0 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 30.9 (C<sub>4'</sub>), 32.3 (C<sub>3'</sub>), 51.8 (C<sub>2</sub>), 53.8 (C<sub>5'</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>Ar), 60.0 (C<sub>2'</sub>), 115.1 (d,  $J = 21.2$ , 2 C<sub>HAr</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 130.4 (d,  $J = 7.9$ , 2 C<sub>HAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 134.7 (C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 162.0 (d,  $J = 245$ , C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HR) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FNONa: 390.2204, found 390.2205. [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FNO: 368.2384, found 368.2386.

**1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidin-3-yl)ethanone**  
**261**



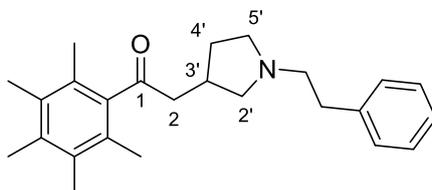
1-(4-(Trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidin-3-ol **228** (61 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 98:2) afforded the title compound **261** as a brown oil (55 mg, 53%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (app dq, *J* = 13.0, 7.0, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.07 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.15–2.21 (masked m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25–2.29 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.58 (app t, *J* = 7.0, 2H, H<sub>5'</sub>), 2.68–2.83 (m, 3H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>), 2.86 (dd, *J* = 9.2, 7.3, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.62 (d, *J* = 13.4, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.71 (d, *J* = 13.4, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.44 (d, *J* = 7.9, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (d, *J* = 7.9, 2H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 31.0 (C<sub>4'</sub>), 32.4 (C<sub>3'</sub>), 51.9 (C<sub>2</sub>), 53.9 (C<sub>5'</sub>), 60.0 and 60.1 (CH<sub>2</sub>Ar and C<sub>2'</sub>), 124.4 (q, *J* = 272, CF<sub>3</sub>), 125.3 (q, *J* = 4, 2 C<sub>HAr</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 129.0 (2 C<sub>HAr</sub>), 129.3 (q, *J* = 32, C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 143.4 (C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>NO: 418.2352, found 418.2358. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NONa: 440.2172, found 440.2174.

**1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(1-phenethylpyrrolidin-3-yl)ethanone 262**



1-Phenethylpyrrolidin-3-ol **236** (47 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 98:2) afforded the title compound **262** as a brown oil (42 mg, 46%).

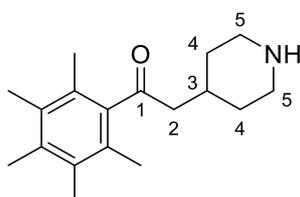
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51–1.67 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14–2.29 (masked m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.50–2.64 (m, 1H, H<sub>2'</sub>),

2.70–3.01 (m, 9H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 3.13 (app t, *J* = 8.8, 1H, H<sub>2</sub>'), 7.17–7.25 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.25–7.34 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 30.8 (C<sub>4</sub>'), 32.3 (C<sub>3</sub>'), 34.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 51.2 (C<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 58.2 (C<sub>5</sub>'), 59.7 (C<sub>2</sub>'), 126.5 (C<sub>HPh</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.7 (2 C<sub>HPh</sub>), 128.8 (2 C<sub>HPh</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.7 (C<sub>qAr</sub>), 139.5 (C<sub>qPh</sub>), 140.2 (C<sub>qAr</sub>), 211.2 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO: 364.2635, found 364.2636. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NONa: 386.2454, found 386.2456.

### 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(piperidin-4-yl)ethanone **263**



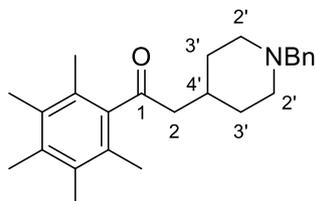
Piperidin-4-ol (25 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 10/1 + 1% Et<sub>3</sub>N) afforded the title compound **263** as a yellow solid (57 mg, 83%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.25 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.88 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.07 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.09–2.20 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.73 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.10 (dt, *J* = 12.7, 3.3, 2H, H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 16.0 (2 CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 31.9 (C<sub>3</sub>), 32.8 (C<sub>4</sub>), 46.6 (C<sub>5</sub>), 53.2 (C<sub>2</sub>), 128.1 (C<sub>qAr</sub>), 134.1 (C<sub>qAr</sub>), 136.4 (C<sub>qAr</sub>), 141.5 (C<sub>qAr</sub>), 213.3 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO: 274.2165, found 274.2165.

### 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **34** [2075811-80-0]



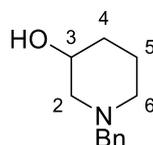
1-Benzylpiperidin-4-ol **33** (191 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (192 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (37 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, gradient pentane/Et<sub>2</sub>O, 8/2 to 7/3) afforded the title compound **34** as a yellow solid (270 mg, 74%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.41 (m, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ), 1.80–1.88 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.09 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.01–2.14 (masked m, 3H,  $\text{H}_2, \text{H}_4$ ), 2.17 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (d,  $J = 6.5$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.89 (app dt,  $J = 12.0$ , 3.3, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.20–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 (2  $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{C}_4$ ), 32.3 ( $\text{C}_{3'}$ ), 52.3 ( $\text{C}_2$ ), 53.8 ( $\text{C}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.1 ( $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 127.4 (2  $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 128.3 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 129.4 (2  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ), 133.2 (2  $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 211.0 ( $\text{C}_1$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[16]</sup>

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}$ : 364.2635, found 364.2632.

### 1-Benzylpiperidin-3-ol [14813-01-5]



To a solution of 3-hydroxypiperidine (1.0 g, 9.9 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous acetone (50 mL), was added  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.2 g, 9.9 mmol, 1.0 eq.). After, dropwise addition of benzyl bromide (1.2 mL, 9.9 mmol, 1.0 eq.), the heterogeneous solution obtained was stirred for 24 h at r.t. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The purification was performed by flash column chromatography on silica gel using DCM/MeOH (15:1) as eluent affording the title compound as an orange oil (1.9 g, quant.).

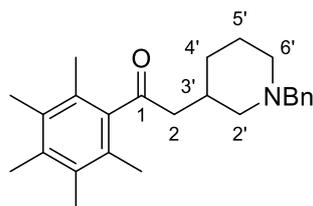
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44–1.72 and 1.80–1.97 (m, 4H, 2  $\text{H}_4$ , 2  $\text{H}_5$ ), 2.27–2.40 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.48–2.67 (m, 3H, 2  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ), 3.61 (bs, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.84–3.92 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.25–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.6 and 31.7 ( $\text{C}_4$  and  $\text{C}_5$ ), 53.6 ( $\text{C}_6$ ), 60.2 ( $\text{C}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.2 ( $\text{C}_3$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.4 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ). NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[26]</sup>

MS (ESI/BR)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 192.1, found 192.1.

[26] U. Kosak, N. Strasek, D. Knez, M. Jukic, S. Zakelj, A. Zahirovic, A. Pisljar, X. Brazzolotto, F. Nachon, J. Kos, S. Gobec, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *197*, 112282.

## 2-(1-Benzylpiperidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **266**



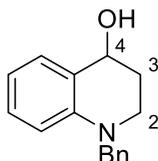
1-Benzylpiperidin-3-ol (48 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (52 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (48 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (9.4 mg, 0.0125 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, gradient pentane/EtOAc, 95/5 to 8/2) afforded the title compound **266** as a yellow solid (30 mg, 33%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01–1.16 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 1.60–1.70 (m, 2H, 2 H<sub>5'</sub>), 1.83–2.03 (m, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>2'</sub>), 2.07 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.05–2.15 (masked m, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.18 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35–2.47 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.58 (dd, *J* = 18.7, 6.6, 1H, H<sub>2</sub>), 2.62–2.74 (m, 2H, H<sub>6'</sub>, H<sub>2</sub>), 2.83 (bd, *J* = 10.9, 1H, H<sub>2</sub>), 3.49–3.58 (d, *J* = 13.3, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.54 (d, *J* = 13.3, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.19–7.37 (m, 5H, HPh).

<sup>13</sup>C NMR (101 M, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 24.7 (C<sub>5'</sub>), 30.9 (C<sub>3'</sub> and C<sub>4'</sub>), 50.0 (C<sub>2</sub>), 54.0 (C<sub>6'</sub>), 59.7 (C<sub>2'</sub>), 63.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.0 (CHPh), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.3 (2 CHPh), 129.2 (2 CHPh), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.4 (C<sub>qAr</sub>), 138.6 (C<sub>qPh</sub>), 140.8 (C<sub>qAr</sub>), 210.8 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NONa: 386.2454 found: 386.2457.

## 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ol [3954-48-1]



In a sealed tube was introduced 2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one (106 mg, 0.72 mmol, 1 eq.), DIPEA (250 μL, 1.44 mmol, 2 eq.) and benzyl bromide (100 μL, 0.79 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous acetonitrile (1 mL, 0.75 M) and were heated at 150 °C for 30 min. The mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (4 x 10 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The yellow solid obtained as 1-benzyl-4(1*H*)-quinolinone was used for the next step without further purification.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (app t,  $J = 7.0$ , 2H), 3.60 (app t,  $J = 7.0$ , 2H), 4.57 (s, 2H), 6.66–6.79 (m, 2H), 7.27–7.40 (m, 6H), 7.92–7.95 (m, 1H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[27]</sup>

In a round bottom flask, under Ar atmosphere, was introduced 1-benzyl-4(1*H*)-quinolinone (1 eq.) and was dissolved with anhydrous MeOH (4 mL, 0.2 M). The mixture was cooled down to 0 °C and  $\text{NaBH}_4$  (3.60 mmol, 5 eq.) was added portionwise over a period of 30 min. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm at r.t. and was stirred for 3 h. After complete consumption of the material (TLC monitoring), aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (20 mL) was added. The solution obtained was extracted by EtOAc (4 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 9/1 to 6/4) to give the title compound as a brown solid (137 mg, 78% overall yield).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.94–2.14 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 3.29 (dtd,  $J = 11.6, 4.5, 0.9$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.59 (td,  $J = 11.6, 4.5$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.81 (t,  $J = 3.7$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.53–6.60 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.65 (td,  $J = 7.4, 1.1$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (ddd,  $J = 8.8, 7.4, 1.7$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.19–7.38 (m, 6H, 5  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

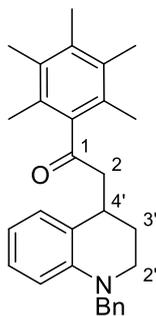
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.9 ( $\text{C}_3$ ), 44.5 ( $\text{C}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.2 ( $\text{C}_4$ ), 111.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 116.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 126.7 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.8 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 145.2 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ).

MS (ESI/HR)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NONa}$ : 262.1202, found 262.1203.  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 240.1383, found 240.1382.

---

[27] R. A. Bunce, T. Nago, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 623-628.

**2-(1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone**  
**267**



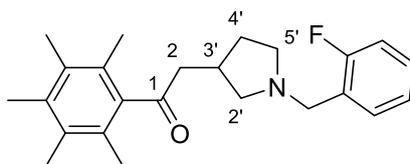
1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ol (34 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (29 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (25 mg, 0.28 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (5 mg, 0.007 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/EtOAc, 96:4) afforded the title compound **267** as a brown oil (12 mg, 21%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.00 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13–2.26 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.87 (dd, *J* = 19.1, 8.7, 1H, H<sub>2</sub>), 3.01 (dd, *J* = 19.1, 4.6, 1H, H<sub>2</sub>), 3.22–3.41 (m, 2H, 2 H<sub>2'</sub>), 3.60 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.36–4.45 (AB system, *J* = 17.3, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.44 (dd, *J* = 8.3, 1.1, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.51 (td, *J* = 7.4, 1.1, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.90 (ddd, *J* = 8.6, 7.4, 1.7, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.04 (dd, *J* = 7.4, 1.7, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.11–7.26 (m, 5H, 5 H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (2 CH<sub>3</sub>), 27.0 (C<sub>3'</sub>), 31.2 (C<sub>4'</sub>), 46.1 (C<sub>2'</sub>), 52.3 (C<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 111.3 (CH<sub>Ar</sub>), 116.2 (CH<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>qAr</sub>), 126.7 (2 CH<sub>Ph</sub>), 127.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (2 C<sub>qAr</sub>), 127.7 (CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2 CH<sub>Ph</sub>), 133.3 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 138.8 (C<sub>qPh</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 145.1 (C<sub>qAr</sub>), 210.3 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NONa: 434.2454, found 434.2459, [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO: 412.2635, found 412.2636.

## 2-(1-(2-Fluorobenzyl)pyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 268



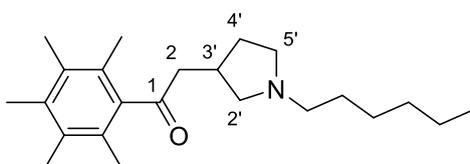
(2-Fluorophenyl)methanamine (114  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (133 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2.2 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), Ir-**3** (12.4 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) then pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (224 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), Ir-**3** (12 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) were subjected to the Procedure **D**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 96:4) afforded the title compound **268** as a brown oil (73 mg, 20%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38–1.62 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.07 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.13–2.21 (m masked, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28–2.40 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.59–2.84 (m, 5H, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>, 2 H<sub>5'</sub>), 2.91–3.01 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.72 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.02 (ddd,  $J = 9.6, 8.1, 1.3$ , 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.10 (td,  $J = 7.4, 1.3$ , 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.41 (t,  $J = 7.4$ , 1H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.0 (2 CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (2 CH<sub>3</sub>), 30.9 (C<sub>4'</sub>), 32.3 (C<sub>3'</sub>), 51.7 (C<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 53.6 (C<sub>5'</sub>), 59.8 (C<sub>2'</sub>), 115.3 (d,  $J = 22.2$ , CH<sub>Ar</sub>), 124.1 (d,  $J = 3.8$ , CH<sub>Ar</sub>), 124.9 (d,  $J = 15.3$ , C<sub>qAr</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 128.8 (d,  $J = 8.3$ , CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (d,  $J = 4.0$ , CH<sub>Ar</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.4 (C<sub>qAr</sub>), 161.2 (d,  $J = 246$ , C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FNO: 368.2384, found, 368.2383.

## 2-(1-Hexylpyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone 269



Hexylamine (132  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (133 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2.2 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), Ir-**3** (12.4 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), then pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (224 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), Ir-**3** (12 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) were subjected to the Procedure **D**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 96:4) afforded the title compound **269** as a brown oil (137 mg, 40%).

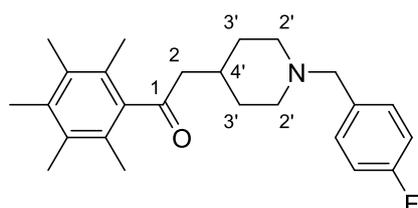
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.84–0.93 (m, 3H, Me), 1.22–1.37 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.43–1.57 (m, 3H, H<sub>4'</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.13–2.21 (masked m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27–2.37 (m, 1H, H<sub>2'</sub>),

2.37–2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58–2.65 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.66–2.79 (m, 1H, H<sub>3</sub>'), 2.81–2.86 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.96 (dd, *J* = 9.5, 7.8, 1H, H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2 (C<sub>Me</sub>), 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (2 CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (C<sub>4'</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C<sub>3'</sub>), 51.8 (C<sub>2</sub>), 54.2 (C<sub>5</sub>), 56.8 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (C<sub>2'</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 140.5 (C<sub>qAr</sub>), 211.4 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [*M* + *H*]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>NO: 344.2948, found, 344.2949.

## 2-(1-(4-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **270**



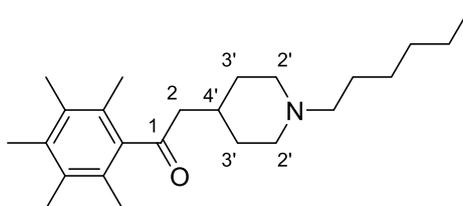
(4-Fluorophenyl)methanamine (114 μL, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,2,4-butanetriol (133 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2.2 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), Ir-**3** (12.4 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), then pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (224 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), Ir-**3** (12 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) were subjected to Procedure **D**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, DCM/MeOH, 96:4) afforded the title compound **270** as a brown oil (73 mg, 20%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (app qd, *J* = 12.1, 4.4, 2H, 2 H<sub>3'</sub>), 1.79–1.89 (m, 2H, 2 H<sub>3'</sub>), 2.02 (dd, *J* = 11.8, 2.5, 2H, 2 H<sub>2'</sub>), 2.06–2.14 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.08 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61 (d, *J* = 6.5, 2H, H<sub>2</sub>), 2.85 (m, 2H, 2 H<sub>2</sub>), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 6.92–7.07 (app t, *J* = 8.8, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.22–7.32 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.1 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (2 CH<sub>3</sub>), 30.7 (C<sub>4'</sub>), 32.4 (2 C<sub>3'</sub>), 52.3 (C<sub>2</sub>), 53.7 (2 C<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>Ar), 115.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21, 2 CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 130.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8, 2 CH<sub>Ar</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 134.4 (C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.8 (C<sub>qAr</sub>), 162.1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 245, C<sub>qAr</sub>), 210.9 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [*M* + *H*]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FNO: 305.2111, found, 382.2538.

## 2-(1-Hexylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **271**



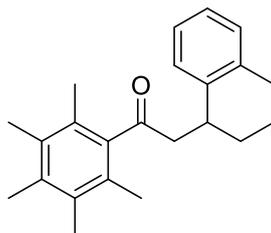
Hexylamine (131  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 1,3,5-pentanetriol (144 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (2.2 mg, 0.02 mmol, 2 mol%), Ir-**3** (12.4 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) then pentamethylacetophenone (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (224 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), Ir-**3** (12 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) were subjected to the Procedure **D**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 6/4 to 4/6) afforded the title compound **271** as a brown oil (102 mg, 29%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.86-0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20–1.41 (m, 8H, 2 H<sub>3'</sub>, 3 CH<sub>2</sub>), 1.43–1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.82–1.90 (m, 2H, 2 H<sub>3'</sub>), 1.95–2.07 (m, 3H, 2 H<sub>2'</sub>, H<sub>4'</sub>), 2.09 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30–2.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (d,  $J$  = 6.5, 2H, H<sub>2</sub>), 2.94 (dt,  $J$  = 12.0, 3.4, 2H, 2 H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.2 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (2 CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (2 CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (C<sub>4'</sub>), 31.9 (2 C<sub>3'</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (C<sub>2</sub>), 53.9 (2 C<sub>2'</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 127.4 (2 C<sub>qAr</sub>), 133.2 (2 C<sub>qAr</sub>), 135.5 (C<sub>qAr</sub>), 140.7 (C<sub>qAr</sub>), 210.9 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO: 358.3104, found, 358.3102.

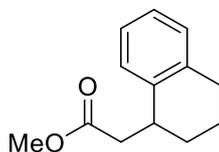
## 1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethanone **275**



1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (188 mg, 1.2 mmol, 2.0 eq.), pentamethylacetophenone (114 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.), KO<sup>t</sup>Bu (202 mg, 3.0 mmol, 3.0 eq.), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (10 mg, 0.05 mmol, 2 mol%) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, solid load, pentane/Et<sub>2</sub>O, 99:1) afforded the title compound **275** as a white solid (70 mg, 36%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73–1.91 (m, 3H), 2.01–2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.17 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.78 (t,  $J = 6.3$ , 2H), 2.98–3.06 (m, 2H), 3.64 (q,  $J = 5.6$ , 1H), 7.00–7.22 (m, 4H). NMR spectrum was consistent with the literature.<sup>[28]</sup>

### Methyl 2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetate **276** [59019-99-7]



To a 10 mL Biotage<sup>®</sup> microwave vial equipped with a stirrer bar was introduced 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethanone (21 mg, 0.066 mmol, 1.0 eq.) in DCM (0.2M, 0.33 mL) and the MW vial was sealed. Bromine (6.8  $\mu\text{L}$ , 0.132 mmol, 2 eq.) was added dropwise at  $-17\text{ }^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred for 20 min. Then, MeOH (8  $\mu\text{L}$ , 0.198 mmol, 3 eq.) was introduced dropwise and after 5 min. stirring at  $-17\text{ }^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 5 h 30. After that time,  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) were added and the obtained solution was extracted by  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The organic phases were regrouped and washed by sodium thiosulfate aq. solution (10 mL),  $\text{NaHCO}_3$  aq. (10 mL) and brine (10 mL). The ether phase was then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The purification was performed by preparative TLC plate eluted with Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  (9/1) affording the title compound **276** as colourless solid (11 mg, 88%).

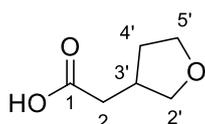
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64–1.98 (m, 4H), 2.55 (dd,  $J = 15.3, 10.0$ , 1H), 2.67–2.86 (m, 3H), 3.36 (dq,  $J = 10.2, 5.1$ , 1H), 3.71 (s, 3H), 7.04–7.19 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 28.2, 29.6, 34.7, 41.9, 51.7, 126.0, 126.2, 128.4, 129.4, 137.3, 139.4, 173.4. NMR spectra were consistent with the literature.<sup>[29]</sup>

[28] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

[29] Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414-3417.

## 2-(Tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** [138498-97-2]



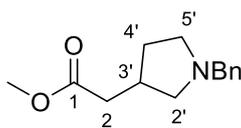
1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** (65 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.3 mL) and 37% aqueous HCl (200  $\mu$ L, 6.5 mmol, 26 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/Et<sub>2</sub>O, 2/8) afforded the title compound **283** as a colourless oil (22 mg, 69%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.70–1.82 (m, 2H, H<sub>4'</sub>), 2.25 (dd,  $J$  = 17.1, 8.3, 1H, H<sub>2</sub>), 2.67 (dd,  $J$  = 17.1, 8.4, 1H, H<sub>2</sub>), 2.69–2.81 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.67–3.80 (m, 2H, H<sub>5'</sub>), 4.00 (dd,  $J$  = 9.1, 7.4, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.48 (dd,  $J$  = 9.1, 7.3, 1H, H<sub>2'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  33.3 (C<sub>3'</sub>), 34.5 (C<sub>2</sub>), 35.5 (C<sub>4'</sub>), 60.8 (C<sub>5'</sub>), 73.4 (C<sub>2'</sub>), 176.7 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HR) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>: 131.0703, found 131.0702, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na: 153.0522, found 153.0520.

## Methyl 2-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetate **279** [95274-12-7]



2-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **243** (101 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.5 mL) and 37% aqueous HCl (400  $\mu$ L, 13 mmol, 45 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give 1-benzyl-3-(carboxymethyl)pyrrolidinium chloride as a brownish salt (65 mg, 88%). The product obtained was used for the next step without further purification.

MS (HRMS/ESI): [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>Na: 242.1151, found 242.1150. [M+H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>: 220.1332, found 220.1329.

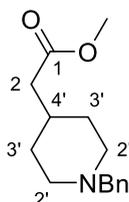
1-Benzyl-3-(carboxymethyl)pyrrolidinium chloride (25 mg, 0.098 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (0.21 mL, 0.5M) and thionyl chloride (8  $\mu$ L, 0.108 mmol, 1.1 eq.) were subjected to Procedure **M** at – 50 °C. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). This provided the title compound **279** as a colorless oil (21 mg, 92%) without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50–1.59 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.06–2.22 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.39 (dd,  $J$  = 9.6, 6.7, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.41–2.47 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.58–2.69 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.72 (t,  $J$  = 7.1, 2H, H<sub>5'</sub>), 2.94 (dd,  $J$  = 9.6, 7.7, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.23–7.40 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.3 ( $\text{C}_{4'}$ ), 33.7 ( $\text{C}_{3'}$ ), 39.3 ( $\text{C}_2$ ), 51.7 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 53.6 ( $\text{C}_{5'}$ ), 59.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 60.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.6 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 173.1 ( $\text{C}_1$ ).

MS (HRMS/ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 234.1489, found 234.1487.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ : 256.1308, found 256.1309.

### Methyl 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)acetate **286**



1-Benzylpiperidin-4-ol **33** (57 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (63 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (58 mg, 0.60 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (11 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. This provided 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone which was used for the next step without further purification.

2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone (0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu\text{L}$ , 8 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L** at 65  $^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give 1-benzyl-4-(carboxymethyl)piperidinium chloride which was used for the next step without further purification.

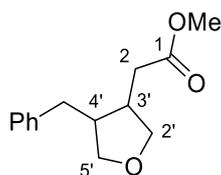
1-Benzyl-4-(carboxymethyl)piperidinium chloride (0.30 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (600  $\mu\text{L}$ , 0.5M) and thionyl chloride (24  $\mu\text{L}$ , 0.33 mmol, 1.1 eq.) were subjected to Procedure **M**. This provided the title compound **286** as a brown to yellow oil (66 mg, 89% overall yield).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21–1.41 (m, 2H, 2  $\text{H}_{3'}$ ), 1.61–1.86 (m, 3H,  $\text{H}_{4'}$ , 2  $\text{H}_{3'}$ ), 1.98 (td,  $J = 11.7, 2.5$ , 2H, 2  $\text{H}_{2'}$ ), 2.23 (d,  $J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.81–2.91 (m, 2H, 2  $\text{H}_{2'}$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.17–7.40 (m, 5H, 5  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.2 (2  $\text{C}_{3'}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 41.1 ( $\text{C}_2$ ), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.6 (2  $\text{C}_{2'}$ ), 63.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 128.3 (2  $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 129.3 (2  $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qPh}}$ ), 173.4 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 248.1645, found, 248.1646.

## Methyl 2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)acetate **288**



2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **X** (84 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 10 mmol, 42 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid which was engaged in the next step without further purification.

2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid (0.24 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (0.5 mL, 0.5 M) and thionyl chloride (18  $\mu$ L, 0.25 mmol, 1.04 eq.) were subjected to Procedure **M** at – 50 °C. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 8/2) provided the title compound **288** as a brown oil (24 mg, 43% overall yield, dr 87:13).

### Major:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.33–2.91 (m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 3.58–3.69 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.82 (dd,  $J$  = 8.6, 6.4, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.07 (dd,  $J$  = 8.5, 6.7, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.19–7.30 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.31–7.39 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  32.8 (C<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 38.5 (C<sub>3'</sub>), 43.1 (C<sub>4'</sub>), 51.9 (C<sub>OMe</sub>), 72.0 (C<sub>5'</sub>), 72.8 (C<sub>2'</sub>), 126.3 (CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.8 (2 CH<sub>Ph</sub>), 140.3 (C<sub>qPh</sub>), 173.2 (C<sub>1</sub>).

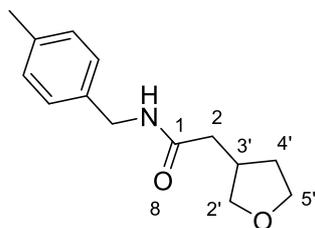
### Minor:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.33–2.91 (m, 6H), 3.48–3.63 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.91 (dd,  $J$  = 8.8, 7.1, 1H), 4.16 (dd,  $J$  = 8.8, 7.1, 1H), 7.19–7.30 (m, 3H), 7.31–7.39 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  37.7 (1 C), 39.1 (1 C), 41.5 (1 C), 46.7 (1 C), 51.7 (C<sub>OMe</sub>), 73.1 and 73.5 (C<sub>5'/C2'</sub>), 126.4 (CH<sub>Ph</sub>), 128.7 (2 CH<sub>Ph</sub>), 128.8 (2 CH<sub>Ph</sub>), 140.2 (C<sub>qPh</sub>), 172.8 (C<sub>1</sub>).

MS (HRMS/ESI): [M+H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>: 235.1329 found 235.1328. [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na: 257.1148, found 257.1148.

### ***N*-(4-Methylbenzyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide 289**



To a solution of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** (78 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** which was used for the next step without further purification.

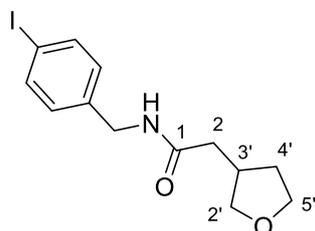
2-(Tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** (0.30 mmol, 1 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.) and *p*-methylbenzylamine (40  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1 eq.) were subjected to Procedure **N** at reflux. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 6/4 to 100% acetone) afforded *N*-(4-methylbenzyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide **289** as a brown to orange solid (49 mg, 70%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.48–1.63 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.12 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.27 (d, *J* = 7.3, 2H, H<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, Me), 2.69 (app hept, *J* = 7.3, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.43 (dd, *J* = 8.6, 6.1, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.69–3.87 (m, 2H, H<sub>5'</sub>), 3.87–3.94 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.38 (d, *J* = 5.6, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.80 (bs, 1H, NH), 7.08–7.20 (m, 4H, 4 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.2 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (C<sub>4'</sub>), 36.1 (C<sub>3'</sub>), 40.3 (C<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 67.8 (C<sub>5'</sub>), 73.1 (C<sub>2'</sub>), 127.9 (2 CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2 CH<sub>Ar</sub>), 135.3 (C<sub>qAr</sub>), 137.5 (C<sub>qAr</sub>), 171.5 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 234.1489, found, 234.1490, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na: 256.1308, found, 256.1310.

### ***N*-(4-Iodobenzyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide 290**



1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** (78 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid obtained was used for the next step without further purification.

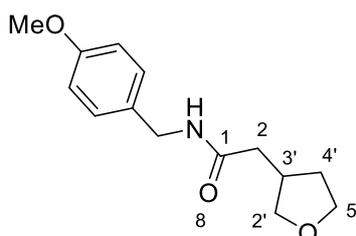
2-(Tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** (0.30 mmol, 1 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.) and 4-iodobenzylamine (40  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1 eq.) were subjected to Procedure **N** at reflux. Purification by flash (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 4/6) afforded *N*-(4-iodobenzyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide **290** as yellowish crystals (30 mg, 29% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46–1.64 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.02–2.19 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.28 (d, *J* = 7.1, 2H, H<sub>2</sub>), 2.69 (app p, *J* = 7.1, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.42 (ddd, *J* = 7.8, 5.8, 1.6, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.74 (td, *J* = 8.7, 8.1, 7.1, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.79–3.94 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 4.35 (d, *J* = 5.8, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.92 (s, 1H, NH), 7.00 (d, *J* = 8.0, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.64 (d, *J* = 8.0, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  32.2 (C<sub>4'</sub>), 36.1 (C<sub>3'</sub>), 40.2 (C<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 67.8 (C<sub>5'</sub>), 73.0 (C<sub>2'</sub>), 93.0 (C<sub>qAr</sub>), 129.8 (2 C<sub>HAr</sub>), 138.10 (2 C<sub>HAr</sub>), 138.12 (C<sub>qAr</sub>), 171.6 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>2</sub>: 346.0299, found, 346.0294, [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>Na: 368.0118, found, 368.0112.

#### ***N*-(4-Methoxybenzyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide 291**



To a solution of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** (78 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** which was used for the next step without further purification.

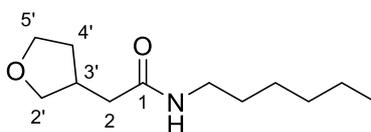
2-(Tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** (0.30 mmol, 1 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.), 4-methoxybenzylamine (39  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1 eq.) were subjected to the Procedure **N** at reflux. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 3/7) afforded the title compound **291** as a brown oil (9 mg, 12% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41–1.58 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.05 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.20 (d, *J* = 7.3, 2H, H<sub>2</sub>), 2.63 (app hept, *J* = 7.3, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.36 (dd, *J* = 8.6, 6.0, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.61–3.81 (m, 2H, 2 H<sub>5'</sub>), 3.85 (dd, *J* = 8.6, 7.0, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.29 (d, *J* = 5.6, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.67 (s, 1H, NH), 6.74–6.85 (d, *J* = 8.7, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.07–7.23 (d, *J* = 8.7, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  32.1 (C<sub>4'</sub>), 36.0 (C<sub>3'</sub>), 40.2 (C<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>Ar), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (C<sub>5'</sub>), 72.9 (C<sub>2'</sub>), 114.2 (2 C<sub>HAr</sub>), 129.2 (2 C<sub>HAr</sub>), 130.0 (C<sub>qAr</sub>), 159.1 (C<sub>qAr</sub>), 171.3 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{14}H_{20}NO_3$ : 250.1438, found, 250.1436,  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{14}H_{19}NO_3Na$ : 272.1257, found, 272.1257.

### ***N*-Hexyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetamide 292**



To a solution of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethanone **136** (78 mg, 0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** which was used for the next step without further purification.

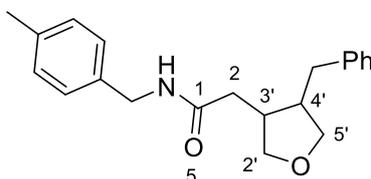
2-(Tetrahydrofuran-3-yl)acetic acid **283** (0.30 mmol, 1 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.), hexylamine (40  $\mu$ L, 0.30 mmol, 1.0 eq.) were subjected to the Procedure **N**. Purification by flash chromatography ( $SiO_2$ , pentane/EtOAc, 3/7) afforded the title compound **292** as a brown oil (15 mg, 23% overall yield).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.82–0.93 (m, 3H,  $CH_3$ ), 1.20–1.36 (m, 6H, 3  $((CH_2)Hex)$ ), 1.41–1.52 (m, 2H,  $CH_2Hex$ ), 1.51–1.62 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 2.11 (m, 1H,  $H_{4'}$ ), 2.23 (d,  $J = 7.5$ , 2H,  $H_2$ ), 2.68 (app hept,  $J = 7.3$ , 1H,  $H_{3'}$ ), 3.23 (td,  $J = 7.2$ , 5.8, 2H,  $NHCH_2(CH_2)_4CH_3$ ), 3.42 (dd,  $J = 8.6$ , 6.0, 1H,  $H_{2'}$ ), 3.74 (dt,  $J = 8.5$ , 7.4, 1H,  $H_{5'}$ ), 3.81–3.89 (m, 1H,  $H_{5'}$ ), 3.90 (dd,  $J = 8.6$ , 6.9, 1H,  $H_{2'}$ ), 5.52 (bs, 1H, NH).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\underline{C}H_3$ ), 22.7 ( $\underline{C}H_2$ ), 26.7 ( $\underline{C}H_2$ ), 29.8 ( $\underline{C}H_2$ ), 31.6 ( $\underline{C}H_2$ ), 32.2 ( $C_{4'}$ ), 36.2 ( $C_{3'}$ ), 39.7 ( $\underline{C}H_2$ ), 40.4 ( $C_2$ ), 67.8 ( $C_{5'}$ ), 73.1 ( $C_{2'}$ ), 171.6 ( $C_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[M + H]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{24}NO_2$ : 214.1802, found, 214.1802,  $[M + Na]^+$ : calcd. for  $C_{12}H_{23}NO_2Na$ : 236.1621, found, 236.1620.

### **2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)acetamide 293**



2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **168** (48 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (1.3 mL) and 37% aqueous HCl (120  $\mu$ L, 3.9 mmol, 28 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)acetic acid (0.14 mmol, 1.0 eq.), boric acid (3 mg, 0.045 mmol, 0.3 eq.), 4-methylbenzylamine (18  $\mu$ L, 0.14 mmol, 1.0 eq.) were

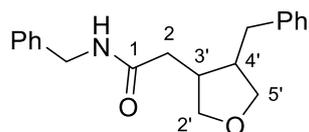
subjected to Procedure **N**. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 6/4) afforded the title compound **293** as an orange solid (31 mg, 68% overall yield, dr 60:40).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12–2.28 (m, 4H, H<sub>2</sub>, dia 1, 2 H<sub>2</sub>, H<sub>4'</sub>, dia 2), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar, dia 1 and 2), 2.38–2.53 (m, 2H, H<sub>2</sub>, dia 1, H<sub>3'</sub>, dia 2), 2.58–2.73 (m, 3H, H<sub>4'</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and dia 2), 2.73–2.91 (m, 3H, H<sub>3'</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and dia 2), 3.46–3.57 (m, 3H, H<sub>5'</sub>, dia 1, H<sub>2</sub>, H<sub>5'</sub>, dia 2), 3.64 (dd, *J* = 8.7, 5.6, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 1), 3.76 (dd, *J* = 8.5, 6.7, 1H, H<sub>5'</sub>, dia 1), 3.86 (dd, *J* = 8.8, 7.2, 1H, H<sub>5'</sub>, dia 2), 3.98 (dd, *J* = 8.7, 6.7, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 1), 4.06–4.15 (m, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 2), 4.35 (dd, *J* = 5.6, 4.2, 2H, CH<sub>2</sub>Ar, dia 2), 4.40 (d, *J* = 5.6, 2H, CH<sub>2</sub>Ar, dia 1), 5.51 (bs, 1H, NH, dia 2), 5.65 (bs, 1H, NH, dia 1), 7.08–7.35 (m, 18H, 8 H<sub>Ar</sub> and 10 H<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2 (CH<sub>3</sub>, dia 1 and 2), 34.0 (CH<sub>2</sub>Ph, dia 1), 34.9 (C<sub>2</sub>, dia 1), 39.0 (C<sub>3'</sub>, dia 1), 39.2 (CH<sub>2</sub>Ph, dia 2), 40.1 (C<sub>2</sub>, dia 2), 42.1 (C<sub>3'</sub>, dia 2), 43.2 (C<sub>4'</sub>, dia 1), 43.5 (CH<sub>2</sub>Ar, dia 2), 43.6 (CH<sub>2</sub>Ar, dia 1), 46.8 (C<sub>4'</sub>, dia 2), 72.0 (C<sub>5'</sub>, dia 1), 72.7 (C<sub>2'</sub>, dia 1), 73.1 (C<sub>5'</sub>, dia 2), 73.5 (C<sub>2'</sub>, dia 2), 126.3 and 126.4 (C, dia 1 and 2), 128.0 (2 CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 128.6 (2 CH<sub>Ph</sub>, dia 2), 128.7 (2 CH<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2), 128.8 (CH<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2), 129.6 (2 CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 135.3 (C<sub>qAr</sub>, dia 1 and 2), 137.5 (C<sub>qAr</sub>, dia 1 and 2), 140.3 (C<sub>qPh</sub>, dia 1 and 2), 171.2 (C<sub>1</sub>, dia 2), 171.5 (C<sub>1</sub>, dia 1).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: 324.1958, found, 324.1959. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na: 346.1777, found, 346.1778.

## 2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-*N*-benzylacetamide **294**



2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **168** (56 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (1.38 mL) and 37% aqueous HCl (120  $\mu$ L, 3.9 mmol, 28 eq) were subjected to Procedure L at 65 °C. This provided 2-(4-benzyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

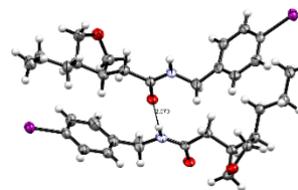
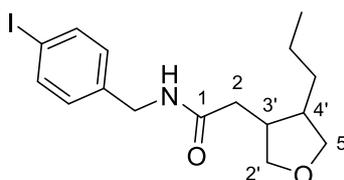
2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid (0.16 mmol, 1.0 eq.), boric acid (3 mg, 0.045 mmol, 0.3 eq.), benzylamine (16  $\mu$ L, 0.14 mmol, 1.0 eq.) were subjected to Procedure N. Purification by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether/EtOAc, 6/4) afforded the title compound **294** as an orange solid (26 mg, 53% overall yield, dr 53:47).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.09–2.29 (m, 2H, H<sub>4'</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and 2), 2.35–2.51 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and 2), 2.57–2.73 (m, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>2</sub>, dia 1 and 2), 2.74–2.93 (m, 3H, H<sub>3'</sub>, H<sub>2</sub>, dia 1 and 2), 3.46–3.58 (m, 3H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>, dia 1, H<sub>5'</sub>, dia 2), 3.64 (dd, *J* = 8.6, 5.6, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 2), 3.76 (dd, *J* = 8.6, 6.6, 1H, H<sub>5'</sub>, dia 2), 3.86 (dd, *J* = 8.9, 7.1, 1H, H<sub>5'</sub>, dia 1), 3.98 (dd, *J* = 8.6, 6.6, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 2), 4.10 (dd, *J* = 8.9, 7.2, 1H, H<sub>2'</sub>, dia 1), 4.39 (dd, *J* = 5.7, 3.9, 2H, CH<sub>2</sub>Ph, dia 2), 4.44 (d, *J* = 5.7, 2H, CH<sub>2</sub>Ph, dia 1), 5.62 (bs, 1H, dia 1), 5.77 (s, 1H, dia 2), 7.10–7.39 (m, 10H, H<sub>Ph</sub>, dia 1 and 2).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.1 and 34.9 (CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and 2), 39.0 (C<sub>3'</sub>, dia 2), 39.3 and 40.2 (CH<sub>2</sub>Ph, dia 1 and 2), 42.1 (C<sub>3'</sub>, dia 1), 43.2 (C<sub>4'</sub>, dia 2), 43.8 and 43.9 (C<sub>2</sub>, dia 1 and 2), 46.9 (C<sub>4'</sub>, dia 1), 72.1 and 72.7 (C<sub>2'</sub> and C<sub>5'</sub>, dia 2), 73.1 and 73.5 (C<sub>2'</sub> and C<sub>5'</sub>, dia 1), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 128.0 (2 CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 128.7–128.9 (6 CH<sub>Ar</sub>, dia 1 and 2), 138.3 and 140.3 (C<sub>qAr</sub>, dia 1 and 2), 171.3 and 171.5 (C<sub>1</sub>, dia 1 and 2).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>: 310.1802, found, 310.1801. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na: 332.1621, found, 332.1620.

## ***N*-(4-iodobenzyl)-2-(4-propyltetrahydrofuran-3-yl)acetamide 295**



1-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-2-(4-propyltetrahydrofuran-3-yl)ethanone **166** (91 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L** at 65 °C. This provided 2-(4-propyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

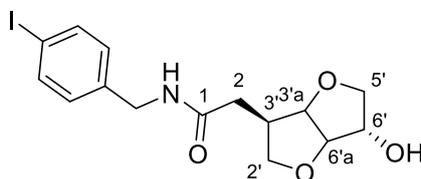
2-(4-Propyltetrahydrofuran-3-yl)acetic acid (0.30 mmol, 1.0 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.), 4-iodobenzylamine (70 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.) were subjected to the Procedure **N**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 6/4) afforded the title compound **295** as yellow crystals (64 mg, dr 95:5, 55% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.91 (t,  $J$  = 6.8, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16–1.39 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.06 (dd,  $J$  = 14.7, 10.4, 1H, H<sub>2</sub>), 2.24–2.38 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>4'</sub>), 2.72 (app p,  $J$  = 5.5, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.42 (td,  $J$  = 8.1, 1.3, 1H, H<sub>5'</sub>), 3.58 (ddd,  $J$  = 8.7, 3.9, 1.3, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.83–3.97 (m, 1H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 4.26–4.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.85 (bs, 1H, NH), 7.02 (d,  $J$  = 7.9, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>), 7.65 (d,  $J$  = 7.9, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.4 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (C<sub>2</sub>), 38.7 (C<sub>3'</sub>), 41.7 (C<sub>4'</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>Ar), 72.2 (C<sub>5'</sub>), 73.0 (C<sub>2'</sub>), 93.1 (C<sub>qAr</sub>), 129.9 (2 CH<sub>Ar</sub>), 138.0 (2 CH<sub>Ar</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 172.0 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>INO<sub>2</sub>: 388.0768, found, 388.0770. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>2</sub>Na: 410.0587, found, 410.0590.

## **2-((3*R*,6*S*)-6-Hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-*N*-(4-iodobenzyl)acetamide 296**



2-((3*R*,6*S*)-6-(*Tert*-butoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethenone **132** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 7.6 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L**. This provided 2-((6*S*)-6-hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

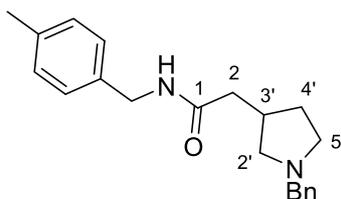
2-((6S)-6-Hydroxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)acetic acid (0.28 mmol, 1.0 eq.), boric acid (6 mg, 0.09 mmol, 0.3 eq.), 4-iodobenzylamine (70 mg, 0.30 mmol, 1.1 eq.) were subjected to the Procedure **N**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, pentane/EtOAc, 1/9) afforded the title compound **296** as a brown oil (26 mg, 23% overall yield, dr > 99:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (dd, *J* = 14.1, 6.2, 1H, H<sub>2</sub>), 2.48 (dd, *J* = 14.1, 8.9, 1H, H<sub>2</sub>), 2.57–2.74 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.31 (dd, *J* = 10.7, 8.2, 1H, H<sub>2</sub>), 3.76–3.87 (m, 2H, 2 H<sub>5</sub>), 4.03 (app t, *J* = 8.2, 1H, H<sub>2</sub>), 4.26–4.31 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.34 (d, *J* = 11.0, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.36 (d, *J* = 11.0, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.41–4.49 (m, 1H, H<sub>6'a</sub>), 4.55–4.76 (m, 1H, H<sub>3'a</sub>), 6.27 (bs, 1H, NH), 7.01 (d, *J* = 8.4, 2H, 2 CH<sub>Ar</sub>), 7.64 (d, *J* = 8.4, 2H, 2 CH<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.5 (C<sub>2</sub>), 42.4 (C<sub>3'</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 72.4 (C<sub>2</sub>), 75.5 (C<sub>5'</sub>), 76.9 (C<sub>6'</sub>), 83.1 (C<sub>3'a</sub>), 89.2 (C<sub>6'a</sub>), 93.0 (C<sub>qAr</sub>), 129.8 (2 C<sub>HAr</sub>), 137.9 (2 C<sub>HAr</sub>), 138.1 (C<sub>qAr</sub>), 171.7 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>INO<sub>4</sub>: 404.0353, found, 404.0352. [M + Na]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>Na: 426.0173, found, 426.0171.

### 2-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-*N*-(4-methylbenzyl)acetamide **297**



2-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **255** (61 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (1.56 mL) and 37% aqueous HCl (140 μL, 4.54 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L**. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 5 mL) and EtOAc (5 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give 2-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

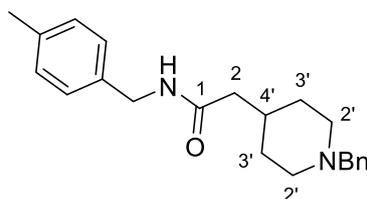
2-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)acetic acid (0.17 mmol, 1.0 eq.), boric acid (3 mg, 0.05 mmol, 0.3 eq.), 4-methylbenzylamine (22 μL, 0.17 mmol, 1.0 eq.) were subjected to the Procedure **N**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 95/5) afforded the title compound **297** as brown oil (22 mg, 40% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (ddd, *J* = 14.8, 10.3, 6.8, 1H, H<sub>4'</sub>), 1.92–2.13 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27–2.74 (m, 7H, H<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.57 (AB system, *J* = 12.9, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.19–4.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 6.50 (bs, 1H, NH), 6.86–7.31 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (C<sub>4'</sub>), 34.0 (C<sub>3'</sub>), 42.1 (C<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>Ar), 53.8 and 59.4 (C<sub>2'</sub> and C<sub>5'</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2 CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2 CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (2 CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2 CH<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>qAr</sub>), 137.2 (C<sub>qAr</sub>), 137.6 (C<sub>qAr</sub>), 171.6 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O: 323.2118, found, 323.2118.

### 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-N-(4-methylbenzyl)acetamide **298**



2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **34** (85 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8.11 mmol, 35 eq) were subjected to Procedure **L**. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)acetic acid which was used for the next step without further purification.

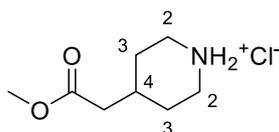
2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)acetic acid (0.23 mmol, 1.0 eq.), boric acid (4 mg, 0.07 mmol, 0.3 eq.), 4-methylbenzylamine (30  $\mu$ L, 0.23 mmol, 1.0 eq.) were subjected to the Procedure **N**. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 95/5) afforded the title compound **298** as brown crystals (26 mg, 34% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28–1.39 (m, 2H, H<sub>3'</sub>), 1.68–1.74 (m, 2H, H<sub>3'</sub>), 1.84–1.98 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.04 (app t, *J* = 11.5, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.10 (d, *J* = 7.3, 2H, H<sub>2'</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.91 (d, *J* = 11.5, 2H, H<sub>2'</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.36 (d, *J* = 18.7, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.41 (d, *J* = 18.7, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 5.67 (bs, 1H, NH), 7.09–7.20 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.26–7.35 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.2 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (2 C<sub>3'</sub>), 33.3 (C<sub>4'</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>Ar), 43.9 (C<sub>2</sub>), 53.6 (2 C<sub>2'</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2 CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2 CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (C<sub>qAr</sub>), 129.5 (4 CH<sub>Ar</sub>), 135.4 (C<sub>qAr</sub>), 137.4 (C<sub>qAr</sub>), 171.7 (C<sub>1</sub>).

MS (ESI/HRMS) [M + H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O: 337.2274, found, 337.2275.

#### 4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)piperidinium chloride **299** [81270-37-3]



Piperidin-4-ol (30 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (63 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (58 mg, 0.60 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (11 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. This provided 2-(1-piperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **263** which was used for the next step without further purification.

2-(1-Piperidin-4-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone (0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L**. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give 4-(carboxymethyl)piperidinium chloride. The product obtained was used for the next step without further purification.

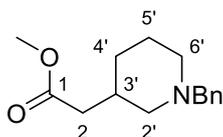
4-(Carboxymethyl)piperidinium chloride (0.30 mmol, 1.0 eq.), thionyl chloride (24  $\mu$ L, 0.33 mmol, 1.1 eq.) in MeOH (600  $\mu$ L, 0.5M) were subjected to Procedure **M**. This provided the title compound **299** as a yellow salt (44 mg, 76% overall yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  1.49 (m, 2H, 2 H<sub>3</sub>), 1.93 (m, 2H, 2 H<sub>3</sub>), 2.01–2.13 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.33 (d, *J* = 6.8, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.98 (m, 1H, 2 H<sub>2</sub>), 3.33–3.39 (m, 2H, 2 H<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  29.4 (2 C<sub>3</sub>), 31.8 (C<sub>4</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 45.0 (2 C<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 173.9 (CO).

MS (HRMS/ESI): [M+H]<sup>+</sup>: calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 158.1176, found 158.1176.

#### Methyl 2-(1-benzylpiperidin-3-yl)acetate **300**



1-Benzylpiperidin-3-ol (57 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.), pentamethylacetophenone (63 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.), NaO<sup>t</sup>Bu (58 mg, 0.60 mmol, 2.0 eq.), Ir-**2** (11 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) were subjected to Procedure **A**. 2-(1-Benzylpiperidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone **266** obtained was used for the next step without further purification.

2-(1-Benzylpiperidin-3-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethanone (0.30 mmol, 1 eq.) in HFIP (2.75 mL) and 37% aqueous HCl (250  $\mu$ L, 8 mmol, 27 eq) were subjected to Procedure **L**. The aqueous layer was then washed with DCM (3 x 10 mL) and EtOAc (10 mL). The aqueous phase was concentrated *in vacuo* to give

3-(carboxymethyl)piperidinium chloride which was used for the next step without further purification.

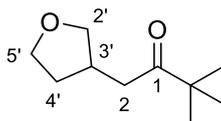
1-Benzyl-3-(carboxymethyl)piperidinium chloride (0.30 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (600  $\mu$ L, 0.5M) and thionyl chloride (24  $\mu$ L, 0.33 mmol, 1.1 eq.) were subjected to Procedure **M**. This provided the title compound **300** as a brown to yellow oil (29 mg, 39% overall yield).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (dtd,  $J = 12.6, 10.2, 4.9$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 1.41–1.61 (m, 2H, 2  $\text{H}_4$ ), 1.61–1.79 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5$ ), 1.91 (td,  $J = 10.7, 3.9$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.03 (ddq,  $J = 10.3, 7.0, 3.5, 3.1$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.15 (dd,  $J = 7.0, 5.3$ , 2H, 2  $\text{H}_2$ ), 2.54–2.75 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ), 3.32–3.49 (AB syst,  $J = 13.3$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.09–7.29 (m, 5H, 5  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.9 ( $\text{C}_4$ ), 30.6 ( $\text{C}_5$ ), 33.2 ( $\text{C}_3$ ), 39.0 ( $\text{C}_2$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.9 ( $\text{C}_6$ ), 59.5 ( $\text{C}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 128.3 (2  $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 129.2 (2  $\text{C}_{\text{HPh}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{qAr}}$ ), 173.3 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 248.1645, found, 248.1645.

### 3,3-Dimethyl-1-(tetrahydrofuran-3-yl)butan-2-one **301**



Tetrahydrofuran-3-ol (44 mg, 0.5 mmol, 1 eq.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (96 mg, 1.0 mmol, 2 eq.),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (20 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) in pinacolone (500  $\mu$ L, 1M) were subjected to Procedure **A**. Purification by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , pentane/EtOAc, 95/5 to 9/1) afforded the title compound **301** as a colorless oil (11 mg, 21%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (s, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.50 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.12 (dtdd,  $J = 12.6, 7.5, 5.0, 2.1$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.51–2.69 (m, 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.26–3.33 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.74 (dt,  $J = 8.3, 7.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.84 (td,  $J = 8.3, 5.0$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.95 (ddd,  $J = 8.9, 7.0, 2.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.2 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 32.1 ( $\text{C}_4$ ), 34.2 ( $\text{C}_3$ ), 40.5 ( $\text{C}_2$ ), 43.9 ( $\text{C}_{\text{qBu}}$ ), 67.7 ( $\text{C}_5$ ), 73.4 ( $\text{C}_2$ ), 216.0 ( $\text{C}_1$ ).

MS (ESI/HRMS)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$ : 171.1380, found 171.1381,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ : 339.2530, found 339.2530.

## V. Crystallographic datas

### Single-Crystal X-ray diffraction of **170**

A suitable single-crystal of **170** was selected and mounted on an Xcalibur Gemini kappa-geometry diffractometer equipped with an Atlas CCD detector and a Copper X-ray source ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ). Intensities were collected at 150 K by means of the CrysAlisPro software [1]. Reflection indexing, unit-cell parameters refinement, Lorentz-polarization correction, peak integration and background determination were carried out with the CrysAlisPro software [1]. An analytical absorption correction was applied using the modeled faces of the crystal. [2] The resulting set of *hkl* was used for structure solution and refinement. The structures were solved with the ShelXT [3] structure solution program using the intrinsic phasing solution method and by using Olex2 [4] as the graphical interface. The model was refined with version 2018/3 of ShelXL [5] using least-squares minimization.

CCDC 2243885 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Date Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

1 Rigaku Oxford Diffraction, (2019), CrysAlisPro Software system, version 1.171.40.67a, Rigaku Corporation, Oxford, UK.

2 Clark, R. C. & Reid, J. S. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 887-897.

3 Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.

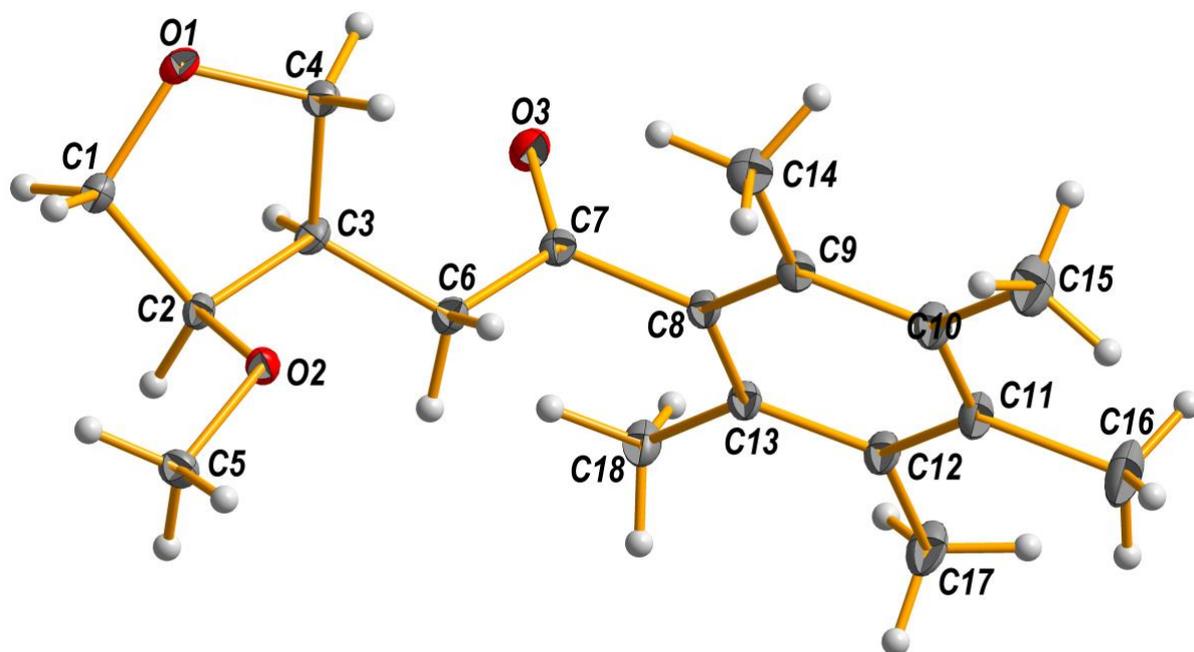
4 Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K. & Puschmann, H. (2009). *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

5 Sheldrick, G.M., (2015). *Acta Cryst.*, **C27**, 3-8.

**Table S1.** Crystallographic Data Collection and Refinement Statistics

<b>Compound</b>	<b>170</b>
Formula	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.208
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.638
Formula Weight	290.39
Colour	colourless
Shape	needle-shaped
Size/mm <sup>3</sup>	0.47×0.14×0.10
<i>T</i> /K	150.00(10)
Crystal System	monoclinic
Space Group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	23.1710(9)
<i>b</i> /Å	7.8602(3)
<i>c</i> /Å	8.8261(3)
$\alpha$ /°	90
$\beta$ /°	96.465(3)
$\gamma$ /°	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1597.28(10)
<i>Z</i>	4
<i>Z</i> '	1
Wavelength/Å	1.54184
Radiation type	Cu K $\alpha$
$\theta$ <sub>min</sub> /°	3.840
$\theta$ <sub>max</sub> /°	66.939
Measured Refl's.	32638
Indep't Refl's	2843
Refl's I $\geq$ 2 $\sigma$ (I)	2571
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0623
Parameters	196
Restraints	2
Largest Peak	0.341
Deepest Hole	-0.254
Goof	1.024
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1465
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1414
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0549
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0512

Molecular view of **170** with displacement ellipsoids plotted at the 30 % probability level.



### Single-Crystal X-ray diffraction of 295

A suitable single-crystal of **295** was selected and mounted on an Rigaku Oxford Diffraction Synergy-S kappa-geometry diffractometer equipped with an Hypix Arc 100 HPAD detector and a Copper X-ray source ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ). Intensities were collected at 100 K by means of the CrysAlisPro software [1]. Reflection indexing, unit-cell parameters refinement, Lorentz-polarization correction, peak integration and background determination were carried out with the CrysAlisPro software [1]. An analytical absorption correction was applied using the modeled faces of the crystal. [2] The resulting set of *hkl* was used for structure solution and refinement. The structures were solved with the ShelXT [3] structure solution program using the intrinsic phasing solution method and by using Olex2 [4] as the graphical interface. The model was refined with version 2018/3 of ShelXL [5] using least-squares minimization.

CCDC 22436522 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Date Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

1 Rigaku Oxford Diffraction, (2022), CrysAlisPro Software system, version 1.171.42.74a, Rigaku Corporation, Oxford, UK.

2 Clark, R. C. & Reid, J. S. (1995). *Acta Cryst.* **A51**, 887-897.

3 Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.*, (2015), **A71**, 3-8.

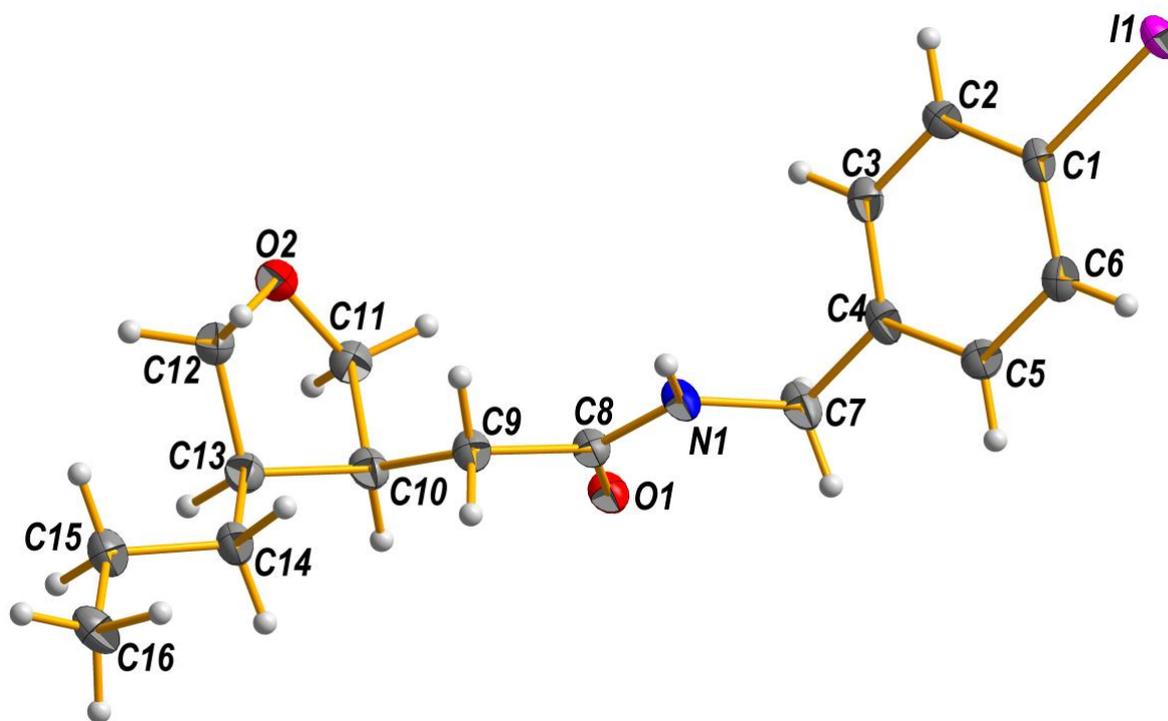
4 Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K. & Puschmann, H. (2009). *J. Appl. Cryst.*, (2009), **42**, 339-341.

5 Sheldrick, G.M., (2015). *Acta Cryst.*, **C27**, 3-8.

## Crystallographic Data Collection and Refinement Statistics

<b>Compound</b>	<b>295</b>
Formula	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> INO <sub>2</sub>
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.584
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	15.506
Formula Weight	387.24
Colour	colourless
Shape	needle-shaped
Size/mm <sup>3</sup>	0.47×0.03×0.01
<i>T</i> /K	100.00(10)
Crystal System	triclinic
Space Group	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	9.6026(3)
<i>b</i> /Å	10.9032(3)
<i>c</i> /Å	15.9038(5)
$\alpha$ /°	80.907(3)
$\beta$ /°	89.846(2)
$\gamma$ /°	80.988(2)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1623.48(9)
<i>Z</i>	4
<i>Z</i> '	2
Wavelength/Å	1.54184
Radiation type	Cu K $\alpha$
$\theta$ <sub>min</sub> /°	5.385
$\theta$ <sub>max</sub> /°	76.996
Measured Refl's.	47510
Indep't Refl's	6462
Refl's I $\geq$ 2 $\sigma$ (I)	5557
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0971
Parameters	363
Restraints	0
Largest Peak	2.091
Deepest Hole	-1.391
Goof	1.040
<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1555
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1498
<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0634
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0565

Molecular view of **295** with displacement ellipsoids plotted at the 30 % probability level.



## VI. Computational Modelling

### VI.1. General information

« All calculations were performed using the gaussian 09 software (revision D.01).<sup>[30,31]</sup> Electronic energies were computed at the M06 density functional level,<sup>[32]</sup> using an ultrafine grid to compute the integrals. This density functional was previously found to give reasonable results on the modelling of Ir-catalyzed reactions.<sup>[33,34]</sup> For geometry optimization the polarized split-valence basis set of Karlsruhe (def2SVP) was used for all atoms except for Ir for which the quasi-relativistic ECP60MWB pseudopotential from Stuttgart-Köln was used in association with its basis set (level I).<sup>[35,36]</sup> Electronic energies were then refined by performing single point calculations (level II) using the polarized triple- $\zeta$  basis sets def2TZVP for all atoms. The nature of the extrema was verified by an analytical frequency calculation. Transition states show only one imaginary frequency, and their connectivity were verified by following the intrinsic reaction coordinate (IRC) in both directions. Solvent effect were included both for geometry optimization and single points energy calculations, using the SMD model as defined for toluene.<sup>[37]</sup> Gibbs energies and enthalpies were estimated by adding the thermal and entropy corrections computed within the classical harmonic approximation 1 atm and 418K at the level I to the single point electronic energy computed at the level II.

---

[30] M. J. F. R. D. Gaussian 09, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J., G. S. R. Cheeseman, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M., X. L. Caricato, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M., M. E. Hada, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O., H. N. Kitao, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J., E. B. Heyd, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K., A. R. Raghavachari, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M., M. K. Millam, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R., O. Y. E. Stratmann, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K., V. G. Z. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D., O. F. Daniels, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT* **2013**.

[31] J. K. B. NBO 6.0., E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, a. F. W. C. R. Landis, (Ed.: U. o. W. Theoretical Chemistry Institute, Madison, WI), <http://nbo6.chem.wisc.edu/>, **2013**.

[32] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215-241.

[33] K. H. Hopmann, *Organometallics* **2016**, *35*, 3795-3807.

[34] K. A. Moltved, K. P. Kepp, *J. Phys. Chem. A* **2019**, *123*, 2888-2900.

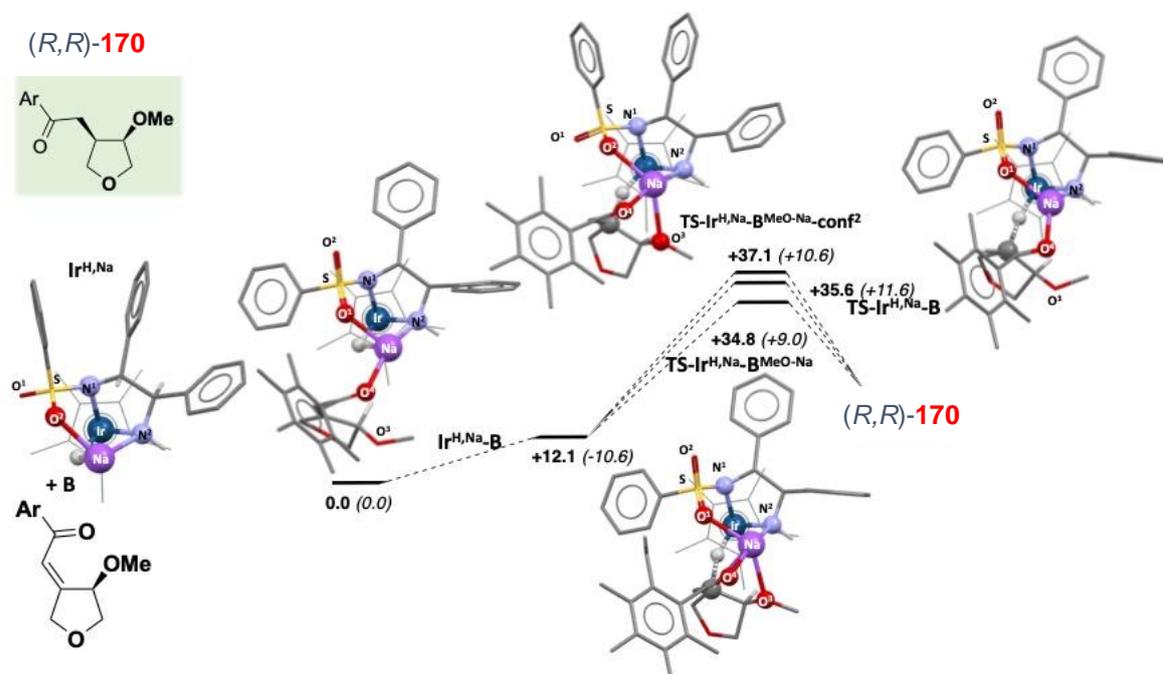
[35] D. Andrae, U. Häussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123-141.

[36] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305.

[37] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

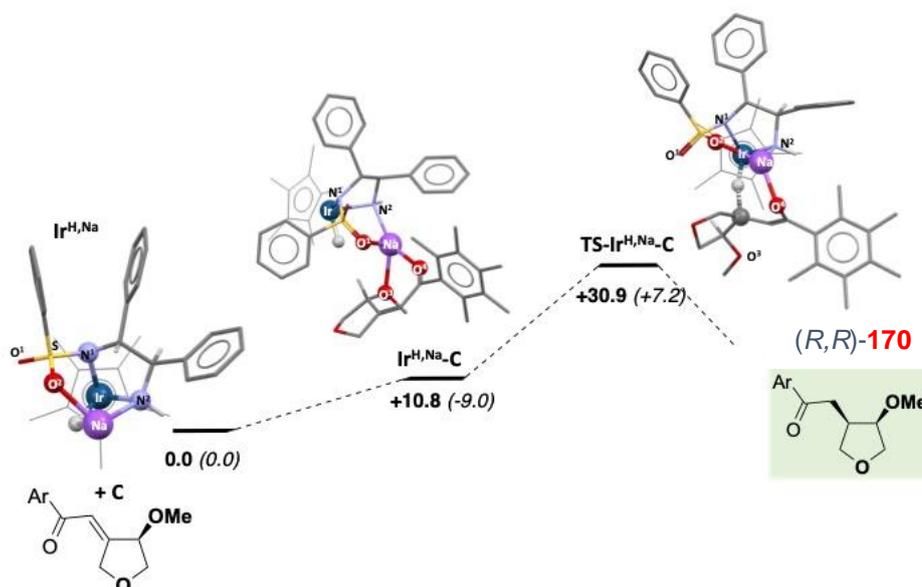
## VI.2. Alternative mechanism

The kinetic for the formation of the experimentally obtained product  $\pm$ - (*R,R*)-**170** is very similar for the conjugated ketone **B**. Indeed, the lowest energy barrier leading to (*R,R*)-**170** via **TS-Ir<sup>H</sup>,Na-B<sup>MeO</sup>Na** is about 34.8 kcal mol<sup>-1</sup> (*i.e.* 5.8 kcal mol<sup>-1</sup> higher in energy than in the case of ketone **A**). Decoordination of the O<sup>3</sup> atom from the methoxy group to the sodium counter-ion has a detrimental effect on the kinetic of the reaction (**TS-Ir<sup>H</sup>,Na-B**,  $\Delta G^\ddagger = 35.6$  kcal mol<sup>-1</sup>). Adding new  $\pi$ - $\pi$  interactions between the phenyl groups of the Ts-dpen ligand through rotation of the N<sup>1</sup>-S bond was found detrimental (structure **TS-Ir<sup>H</sup>,Na-B<sup>MeO</sup>NA-conf2**,  $\Delta G^\ddagger = 37.1$  kcal mol<sup>-1</sup> starting from **Ir<sup>H</sup>,Na** and **B**).



Free energy profile computed for the formation of (*R,R*)-**170** using aldol condensation product **B**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) in kcal mol<sup>-1</sup>.

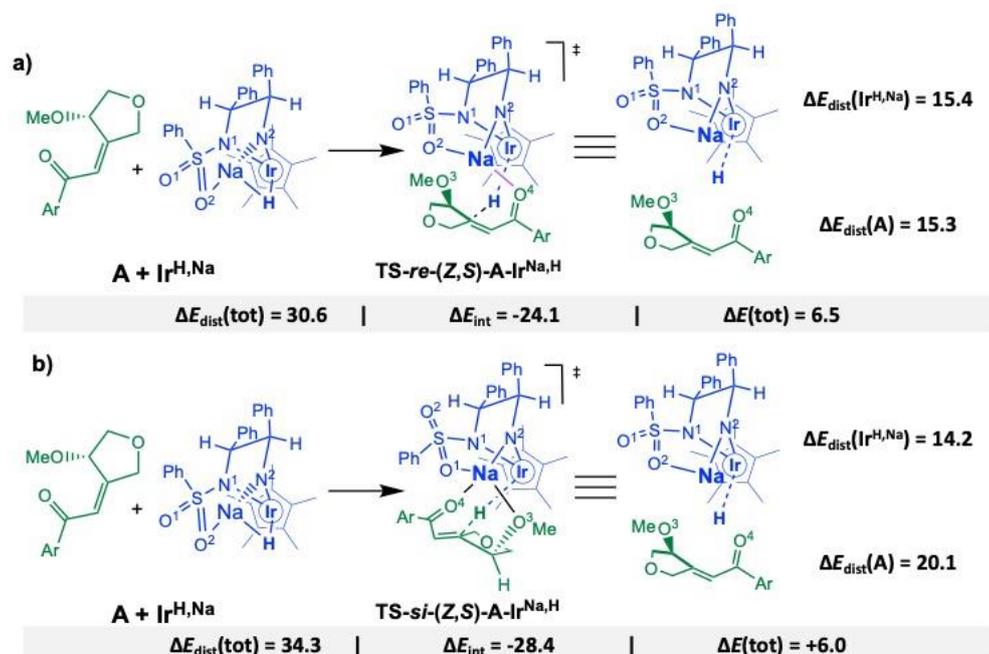
The mechanism starting from conjugated ketone **C** and leading to the experimentally observed product +/- **(R,R)-170** is thermodynamically unfavorable ( $\Delta G = 10.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ , starting from separated molecules  $\text{Ir}^{\text{H,Na}}$  and **C**). The energy barrier to reach  $\text{TS-Ir}^{\text{H,Na-C}}$  is about  $\Delta G^\ddagger = 30.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . This energy barrier is higher to that of  $\text{TS-re-(Z,S)-A-Ir}^{\text{H,Na}}$  by  $1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



Free energy profile computed for the formation of **(R,R)-170** using aldol condensation product **C**.  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) in  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

### VI.3. Interaction-distorsion analyses

The interaction-distortion analysis (IDA) was used to explain the selectivity of the hydride transfer. For this purpose, we decomposed each transition state (TS-*re*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup> and TS-*si*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup>) into two fragments and used **A** and Ir<sup>H,Na</sup> as a reference. When attacking at the *re* face (TS-*re*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup>), both the conjugated ketone **A** and the catalyst Ir<sup>H,Na</sup> are distorted to the same extent ( $\Delta E_{\text{dist}}(\text{Ir}^{\text{H,Na}}) = 15.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E_{\text{dist}}(\mathbf{A}) = 15.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , compared to separated **A** and Ir<sup>H,Na</sup>). The TS is stabilized by  $\Delta E_{\text{int}} = -24.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  in the transition state, and therefore the overall difference in electronic energy is  $\Delta E = +6.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . This transition state leads to the product (S,S)-**170**, which is the one experimentally observed. Interestingly, when attacking at the *si* face (TS-*si*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup>), the substrate is considerably more distorted ( $\Delta E_{\text{dist}}(\mathbf{A}) = 20.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). The interaction contribution to the difference in electronic energy is also more important ( $\Delta E_{\text{int}} = -28.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta E = 6.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  compared to **A** and Ir<sup>H,Na</sup>) and fully compensates the distortion contribution. This transition state leads to the product (R,S)-**170**, which was not experimentally observed. Results of the Interaction-distortion analysis correlates with the geometries of the transition states presented in the following table. It appears that distortion of the substrate and Ir-H bonds in the transition state are determinant parameters for the selectivity of the reaction. The most favorable transition state is the earliest one, i.e. where the substrate shows minimal distortion and the shortest Ir-H bond. It corresponds to TS-*re*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup>.



Interaction – Distortion analyses for TS-*re*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup> and TS-*si*-(Z,S)-**A**-Ir<sup>H,Na</sup>. All electronic energies ( $\Delta E$ ) are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

	<i>re</i> -(Z,S)-A-Ir <sup>H,Na</sup>	<i>si</i> -(Z,S)-A-Ir <sup>H,Na</sup>	TS- <i>re</i> -(Z,S)-A-Ir <sup>H,Na</sup>	TS- <i>si</i> -(Z,S)-A-Ir <sup>H,Na</sup>
Angles sum (°)	358	359	345	332
Ir-H bond lengthening (%)	0.0	0.0	110	115
$\Delta G$	7.9	5.7	29.0	31.0
	Adducts		Transition states	

Sum of the C<sup>2</sup>-C<sup>1</sup>-C<sup>3</sup>, C<sup>3</sup>-C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup> and C<sup>4</sup>-C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> angles, percentage of lengthening of the Ir-H bond in the TS compared to the pre-TS adduct and Gibbs free energies relative to **Ir<sup>H,Na</sup>** and **A**. Angles are given in °, energies in kcal mol<sup>-1</sup>. »

From ESI : J. François, J. Rio, E. Jeanneau, M.-È. L. Perrin, M. Jacolot, P.-A. Payard, F. Popowycz, *Org. Chem. Front.* **2023**, 10.1039/D3QO00700F

## VII. References

- [1] Y. Zhang, C.-S. Lim, D. S. B. Sim, H.-J. Pan, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399-1403.
- [2] I. P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**.
- [3] S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2008**, *27*, 2795-2802.
- [4] K. Polidano, J. M. J. Williams, L. C. Morrill, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 8575-8580.
- [5] S. Elangovan, C. Topf, S. Fischer, H. Jiao, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Ludwig, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8809-8814.
- [6] A. Kaithal, L.-L. Gracia, C. Camp, E. A. Quadrelli, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17487-17492.
- [7] D. Abenhaïm, A. Loupy, L. Munnier, R. Tamion, F. Marsais, G. Quéguiner, *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 255-266.
- [8] M. Rose, K. Thenert, R. Pfützenreuter, R. Palkovits, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 938-941.
- [9] A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, C. Culberson, P. M. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3278-3290.
- [10] B. J. Stokes, S. M. Opra, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11408-11411.
- [11] Y. Dai, J. Shao, S. Yang, B. Sun, Y. Liu, T. Ning, H. Tian, *J Agric Food Chem* **2015**, *63*, 464-468.
- [12] K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17591-17600.
- [13] G. Lai, *Synth. Commun.* **2006**, *34*, 1981-1987.
- [14] Y. Yang, Y. Liu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. A. Vicic, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6639-6648.
- [15] C. Schneider, J. Brauner, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4445-4450.
- [16] J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *Tetrahedron* **2021**, *86*, 132051.
- [17] H. Bhandal, V. F. Patel, G. Pattenden, J. J. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2691-2701.
- [18] C. Pavlik, A. Onorato, S. Castro, M. Morton, M. Peczuh, M. B. Smith, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3722-3725.
- [19] F. Iwasaki, T. Maki, O. Onomura, W. Nakashima, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 996-1002.
- [20] S. Pandit, A. S. Adhikari, N. Majumdar, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7388-7393.
- [21] M. Avi, M. H. Fechter, K. Gruber, F. Belaj, P. Pöchlauser, H. Griengl, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10411-10418.
- [22] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472-1473.
- [23] R. Jiao, G. Morriello, L. Yang, S. D. Goble, S. G. Mills, A. Pasternak, C. Zhou, G. Butora, S. Kothandaraman, D. Guiadeen, C. Tang, C. Moyes, *WO2003092586A2*, **2003**.
- [24] Y. G. Kang, C. Y. Park, H. Shin, R. Singh, G. Arora, C. M. Yu, I. Y. Lee, *Bioorg Med Chem Lett* **2015**, *25*, 3650-3653.
- [25] P. Di Cesare, D. Bouzard, M. Essiz, J. P. Jacquet, B. Ledoussal, J. R. Kiechel, P. Remuzon, R. E. Kessler, J. Fung-Tomc, J. Desiderio, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4205-4213.
- [26] U. Kosak, N. Strasek, D. Knez, M. Jukic, S. Zakelj, A. Zahirovic, A. Pisljar, X. Brazzolotto, F. Nachon, J. Kos, S. Gobec, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *197*, 112282.
- [27] R. A. Bunce, T. Nago, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 623-628.
- [28] W. M. Akhtar, C. B. Cheong, J. R. Frost, K. E. Christensen, N. G. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.
- [29] Y. Feng, Y. Wang, B. Landgraf, S. Liu, G. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414-3417.

- [30] M. J. F. R. D. Gaussian 09, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J., G. S. R. Cheeseman, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M., X. L. Caricato, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M., M. E. Hada, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O., H. N. Kitao, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J., E. B. Heyd, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K., A. R. Raghavachari, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M., M. K. Millam, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R., O. Y. E. Stratmann, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K., V. G. Z. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D., O. F. Daniels, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT* **2013**.
- [31] J. K. B. NBO 6.0., E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, a. F. W. C. R. Landis, (Ed.: U. o. W. Theoretical Chemistry Institute, Madison, WI), <http://nbo6.chem.wisc.edu/>, **2013**.
- [32] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215-241.
- [33] K. H. Hopmann, *Organometallics* **2016**, *35*, 3795-3807.
- [34] K. A. Moltved, K. P. Kepp, *J. Phys. Chem. A* **2019**, *123*, 2888-2900.
- [35] D. Andrae, U. Häussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123-141.
- [36] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305.
- [37] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.





FOLIO ADMINISTRATIF

THESE DE L'INSA LYON, MEMBRE DE L'UNIVERSITE DE LYON

NOM : FRANCOIS

DATE de SOUTENANCE : 05/12/2023

Prénoms : Jordan, Alexis, Dany

TITRE : Fonctionnalisation d'alcools hétérocycliques saturés à partir de la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre : 2023INSAL0098

Ecole doctorale : ED206, Chimie de Lyon

Spécialité : Chimie

RESUME :

Bien que les alcools soient très répandus et accessibles, leur utilisation dans les réactions de substitution classiques pour la formation de nouvelles liaisons C-C ou C-N requiert généralement une activation stœchiométrique (oxydation ou conversion en halogénoalcane). Aussi, au cours des dernières décennies, la méthodologie d'Auto-Transfert d'Hydrogène (ATH) a émergé comme une alternative intéressante et plus respectueuse de l'environnement. Cette transformation permet la fonctionnalisation directe d'alcools avec divers nucléophiles (amines,  $\alpha$ -méthylcétones, phosphonates,...). Cette réaction catalytique implique un métal (Ir, Ru, Fe,...) effectuant une oxydation de l'alcool, en empruntant temporairement ses hydrogènes. Un nucléophile activé effectue ensuite une condensation avec un aldéhyde ou une cétone (résultant de l'oxydation), libérant une molécule d'eau. Enfin, le produit insaturé est réduit, régénérant le catalyseur et formant une nouvelle liaison C-C ou C-N.

Notre groupe de recherche, axé sur la fonctionnalisation d'alcools biosourcés, a utilisé la méthodologie ATH pour l'amination de polyols. C'est notamment le cas de l'isosorbide, un diol biosourcé chiral obtenu par double déshydratation du sorbitol (dérivé de la cellulose), largement utilisé dans diverses applications dans le domaine pharmaceutique et des polymères entre autres. Encouragés par les résultats obtenus lors de l'amination de l'isosorbide par ATH, nous avons cherché à effectuer l'élongation C-C de ce diol en utilisant la pentaméthylacétophénone ( $\text{Ph}^*\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ) comme nucléophile en présence d'un complexe d'iridium.

La réactivité modérée et l'excellente diastéréosélectivité observées nous ont poussé à simplifier le motif isosorbide en étendant notre méthodologie à d'autres alcools hétérocycliques saturés. Les facteurs et groupements fonctionnels exerçant une influence sur la réactivité et la diastéréosélectivité observées ont été en partie élucidés à partir de calculs (DFT) dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe ITEM (ICBMS, Lyon). Enfin, nous avons exploité le motif  $\text{Ph}^*$  ( $\text{C}_6\text{Me}_5$ ) afin de post-fonctionnaliser les cétones obtenues par ATH en acides, esters et amides *via* une réaction de rétro Friedel-Crafts.

MOTS-CLÉS : Alcools hétérocycliques saturés, auto-transfert d'hydrogène (ATH), catalyse, isosorbide

Laboratoire (s) de recherche : Equipe COB-INSA – Chimie Organique et Bioorganique

Bâtiment Edgar Lederer, 3<sup>ème</sup> étage

ICBMS – Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire – UMR 5246

Université Claude Bernard – Lyon 1

1 Rue Victor Grignard

69100 Villeurbanne – France

Directrice de thèse : Pr. Florence POPOWYCZ

Co-directrice de thèse : Dr. Maiwenn JACOLOT

Composition du jury : Pr. Christophe DARCEL, Dr. Eric MANOURY, Dr. Else Alessandra QUADRELLI, Dr. Adrien QUINTARD