

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

N° BU : 2012XXXXXX

THESE

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR D'AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Faculté des Sciences

*Discipline* : Chimie Organique

**Nouvelles cycloadditions catalysées par des  
complexes du palladium et du platine, préparés  
à partir d'Oxydes de Phosphine Secondaires**

Présentée et soutenue publiquement par

Aymeric LEPRONIER

Le 13 décembre 2012

Directeur de thèse : Pr. Gérard BUONO

Co-directeur de thèse : Dr. Hervé CLAVIER

JURY

Dr. E. DUNACH	Université de Nice-Sophia Antipolis	
Pr. A. MORTREUX	Université Lille I	Rapporteur
Pr. J. RODRIGUEZ	Aix Marseille Université	
Dr. J. SUFFERT	Université de Strasbourg	Rapporteur
Pr. G. BUONO	Ecole Centrale de Marseille	
Dr. H. CLAVIER	Aix Marseille Université	

## Liste des abréviations

mol % : pourcentage molaire

Å : angström

Ac : acétyle

Ad : adamandyle

acac : acétylacétate

AP : acide phosphineux

Ar : aromatique

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

BSA : bis(triméthylsilyl)acétamide

*n*-Bu : *n*-butyle

*t*-Bu : *tertio*-butyle

Bz : benzoyle

c : concentration

CCMC : Chromatographie sur Couche Mince par Centrifugation

cod : cyclooctadiène

Cy : cyclohexyle

dba : dibenzilidèneacétone

DCM : dichlorométhane

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functionnal Theory)

DMA : *N,N*-Diméthylacétamide

DMAP : diméthylaminopyridine

DME : diméthoxyéthane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMPU : 1,3-diméthylhexahydro-2-pyrimidinone

DPEPhos : bis[(2-diphénylphosphino)phényl]éther

dppe : bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : bis(diphénylphosphino)ferrocène

dppp : bis(diphénylphosphino)propane

ee : excès énantiomérique

équiv. : équivalent

Et : éthyle

fur : furyle

h : heure

HAr : Hétéroaryle

IR : Infra Rouge

M : mol par litre

mbar : millibar

Me : méthyle

MHz : megahertz

min : minute

mmol. : millimole

nbd : norbornadiène

NHC : carbène *N*-hétérocyclique (*N*-Heterocyclic Carbenes)

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

OPS : oxyde de phosphine secondaire

Ph : phényle

Piv : pivaloyle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

ppm : partie par million

*i*-Pr : *iso*-propyle

RMN : résonance magnétique nucléaire

RT : room temperature

Rdt : rendement

t : temps de réaction

T : température

TA : température ambiante

TBAB : *tetrabutylammonium bromide*

TBAF : *tetrabutylammonium fluoride*

TBS : *tert*-butyldiméthylsilane

TEP : Tolman's Electronic Parameter

Tf : triflate (trifluoroacétate)

THF : tetrahydrofurane

TOF : Turn Over Frequency (mol de substrat/(mol de cata x h))

*o*-Tol : *ortho*-tolyle

TON : Turn Over Number

μ-W : micro-onde

# SOMMAIRE

<b>Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
------------------------------------	----------

<b>Chapitre 1 : Les oxydes de phosphine secondaire en catalyse : des préligands pour les métaux de transition .....</b>	<b>5</b>
---	----------

I. Introduction : Propriétés des Oxydes de Phosphine Secondaires .....	6
I.1) Contexte : .....	6
I.2) Propriétés des oxydes de phosphine secondaires : .....	7
II. Synthèse d'Oxydes de Phosphine Secondaires .....	11
II.1) Substitution de la liaison P-OR : .....	11
II.2) Hydrolyse de la liaison P-Cl ou de la liaison P-N : .....	13
III. Chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaires.....	15
IV. Utilisation des Oxydes de Phosphine Secondaires en catalyse.....	26
IV.1) Réaction d'hydroformylation : .....	26
IV.2) Réaction d'hydrolyse des nitriles en amides : .....	29
IV.3) Réaction de couplage : .....	32
3.1) Création de liaisons C-C : .....	33
a) Réaction de Suzuki-Miyaura : .....	34
b) Réaction de Stille : .....	40
c) Réaction de Sonogashira : .....	41
d) Réaction de Negishi : .....	42
e) Réaction de Kumada-Corriu-Tamao : .....	44
f) Réaction de Hiyama : .....	47
g) Réaction de Mizoroki-Heck : .....	49
h) Arylation de cétones : .....	53
i) Réactions de couplages utilisant les chlorures d'acyles comme substrat : .....	53
j) Fonctionnalisation de liaison C-H : .....	54
3.2) Création de liaisons C-Hétéroatome : .....	58

a)	Formation de liaison C-N – Couplage de Buchwald-Hartwig : .....	58
b)	Création de liaison C-O : .....	59
c)	Formation de liaison C-S : .....	60
V.	Catalyse énantiosélective .....	61
V.1)	Hydrogénation asymétrique des imines : .....	62
V.2)	Hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées : .....	63
V.3)	Alkylation allylique asymétrique : .....	68
VI.	Conclusion.....	70

## **Chapitre 2 : Cycloaddition intermoléculaire entre les oxanorbornènes et des esters propargyliques catalysée par un complexe palladium-acide phosphineux-phosphinito ..... 73**

I.	Contexte de l'étude .....	73
II.	Cycloaddition formelle [2+1] entre les dérivés de l'oxanorbornène et les acétates propargyliques tertiaires .....	78
II.1)	Etudes préliminaires : .....	78
1.1)	Réactivité des oxanorbornènes : .....	78
1.2)	Réaction modèle : .....	79
1.3)	Détermination de la structure du produit de cycloaddition par RMN et par spectrométrie de masse : .....	80
1.4)	Analyse par diffraction des rayons-X : .....	81
II.2)	Optimisation des conditions de la réaction : .....	82
2.1)	Influence du système catalytique : .....	82
2.2)	Influence du ratio oxanorbornène 166/acétate propargylique 162 : .....	86
2.3)	Influence de la température et du temps de réaction : .....	86
2.4)	Influence de la concentration du milieu réactionnel : .....	87
2.5)	Influence du groupement partant propargyle : .....	89
II.3)	Formation des adduits vinylidèncyclopropane par réaction de cycloaddition entre l'oxanorbornène diester 6b et différents acétates propargyliques tertiaires 2 : .....	90

II.4)	Formation des adduits vinylidèncyclopropane par réaction de cycloaddition entre les dérivés oxanorbornènes 166 et l'acétate propargylique tertiaire 162a : .....	93
4.1)	Réaction de cycloaddition avec les dérivés oxanorbornènes 166a-g : .....	94
4.2)	Cas particulier des benzo-7-oxanorbornènes 166h et 166i : .....	96
III.	Formation des [3.2.1]-oxabicycles .....	99
III.1)	A partir de l'oxanorbornène diester 166b : .....	99
III.2)	A partir du vinylidèncyclopropane 7ba : .....	101
2.1)	Quelques exemples de réactions avec les vinylidèncyclopropanes : .....	101
2.2)	Résultats préliminaires : .....	102
2.3)	A l'aide d'un complexe de platine : .....	103
2.4)	A l'aide d'un complexe de palladium : .....	104
IV.	Mécanisme de la réaction de cycloaddition formelle [2+1] .....	106
IV.1)	Nature de l'espèce catalytique active : .....	106
IV.2)	Mise en évidence du degré d'oxydation du palladium : .....	108
IV.3)	Proposition de mécanisme impliquant un vinylidène palladium : .....	110
IV.4)	Proposition de mécanisme faisant intervenir un acetylure de palladium : .....	111
V.	Mécanisme du réarrangement de cycle en présence d'un acide carboxylique .....	114
VI.	Conclusions et perspectives .....	115
VI.1)	Conclusions : .....	115
VI.2)	Perspectives : .....	115
2.1)	Ouverture du pont oxa : .....	115
2.2)	Autres nucléophiles pour la réaction d'ouverture/réarrangement des vinylidèncyclopropanes : .....	116
2.3)	Ouverture/réarrangement énantiosélectif des vinylidèncyclopropanes : ....	117
2.4)	Nouveaux substrats pour la réaction de cycloaddition : .....	117

<b>Chapitre 3 : Cycloaddition intermoléculaire entre le norbornadiène et des acétyléniques terminaux catalysée par un complexe platine-acide phosphineux-phosphinito .....</b>	<b>119</b>
I. Contexte de l'étude .....	120
II. Réaction domino de cycloaddition formelle [2+1]/[3+2] .....	123
II.1) Préparation des complexes catalytiques : .....	123
II.2) Optimisation des conditions de la réaction : .....	126
2.1) Influence du temps de réaction : .....	127
2.2) Influence du type de catalyseur : .....	127
2.3) Influence de la température : .....	129
2.4) Influence du solvant : .....	130
2.5) Influence des additifs : .....	130
II.3) Cycloaddition [2+1]/[3+2] entre le norbornadiène et les alcynes : .....	131
III. Réaction de cycloaddition [3+2] à partir d'alkylidèncyclopropane .....	135
III.1) Réactivité des alkylidèncyclopropanes : .....	135
III.2) Réaction de cycloaddition [3+2] entre l'alkylidèncyclopropane 105c et différents alcynes vrais : .....	139
2.1) Etude préliminaire : .....	139
2.2) Résultats : .....	140
III.3) Aspect mécanistique de la réaction de cycloaddition intermoléculaire [3+2] – formation des produits 212 et 224 : .....	145
3.1) Mécanismes faisant intervenir des platinacyclopentènes : .....	145
3.2) Mécanisme postulé de la réaction de cycloaddition [3+2] : .....	147
III.4) Proposition de mécanisme pour la réaction d'hydroalcynation/réarrangement – formation de l'adduit 225 : .....	148
IV. Conclusions et perspectives .....	150
IV.1) Conclusion : .....	150
IV.2) Perspectives : .....	151

<b>Conclusion générale.....</b>	<b>154</b>
---------------------------------	------------

<b>Experimental part.....</b>	<b>158</b>
-------------------------------	------------

I. General Information.....	159
I.1) Reagents and solvents: .....	159
I.2) Analytical and preparative chromatography: .....	159
I.3) Nuclear Magnetic Resonance:.....	159
I.4) Hight Resolution Mass Spectroscopy (HRMS): .....	160
I.5) X-Ray diffraction measurement: .....	160
II. Secondary phosphine oxides and complexes preparation.....	160
II.1) Secondary phosphine oxide synthesis: .....	160
II.2) Preparation of palladium complexes: .....	163
II.3) Preparation of platinum complexes:.....	165
III. Starting material preparation.....	168
III.1) Synthesis of oxanorbornene derivatives:.....	168
III.2) Preparation of disubstitued propargylic esters and carbonate:.....	172
III.3) Synthesis of mono- and nonsubstitued propargylic derivatives.....	177
IV. General procedures for palladium- and platinum-catalyzed cycloaddition .....	184
V. Spectral analysis.....	185



# **Introduction générale**

Pour avoir lieu, la plupart des réactions chimiques nécessitent un apport d'énergie : l'énergie d'activation. Certains composés, comme les catalyseurs, sont susceptibles de diminuer cette énergie d'activation et facilitent donc la réaction ou même la rendent possible. Alors que la catalyse s'est développée dans un premier temps sous sa forme hétérogène, la catalyse homogène, avec ses différentes facettes (organocatalyse, catalyse enzymatique ou catalyse organométallique), a largement contribué à l'essor de la catalyse au point d'en faire un outil performant et incontournable en chimie moderne et plus particulièrement en synthèse. A l'heure actuelle, il est estimé qu'entre 20 et 30 % du PNB de la plupart des pays industrialisés sont directement issus de la catalyse, avec des produits tels que les plastiques, les carburants, les médicaments, les cosmétiques... De plus, cette part est en croissance puisque les procédés catalytiques sont en général de moins en moins consommateurs d'énergie et produisent moins de polluants.

L'engouement pour la catalyse a pris récemment une nouvelle dimension dans le contexte d'un développement durable et d'une gestion contrôlée des ressources énergétiques et matières premières associée aux problèmes environnementaux. Les concepts (12 principes) énoncés par Anastas et Warner en 1998 ont fait de la catalyse l'un des points centraux de la chimie moderne. En effet, celle-ci permet de limiter les quantités de réactifs utilisés, d'économiser l'énergie en augmentant l'efficacité des procédés, et de faciliter les séparations en augmentant les sélectivités.

Malgré de remarquables avancées réalisées ces dernières années dans les domaines de l'organocatalyse et de la catalyse enzymatique (biocatalyse), la catalyse organométallique reste largement étudiée et utilisée en raison notamment de l'excellente activité des catalyseurs à base de métaux - turnover number (TON), turnover frequency (TOF) - et de la faible substrat-dépendance (**Tableau n° 1**). Ainsi, au cours de la dernière décennie, trois prix Nobel ont consacré la catalyse métallique homogène que ce soit pour la formation de liaisons carbone-carbone<sup>1,2</sup> ou pour le développement de la catalyse énantiosélective.<sup>3</sup> Ces recherches ont démontrées entre autres l'importance des ligands présents dans la sphère de coordination du métal de transition que ce soit pour le stabiliser au cours du cycle catalytique, pour augmenter sa réactivité ou plus simplement pour générer de l'induction asymétrique.

---

<sup>1</sup> (a) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3740-3747. (b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3748-3759. (c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3760-3765.

<sup>2</sup> (a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6722-6737. (b) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6738-6764.

<sup>3</sup> (a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2024-2032. (b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2008-2022. (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1998-2007.

	<b>Organocatalyse</b>	<b>Biocatalyse</b>	<b>Catalyse organométallique</b>
<b>Avantages</b>	- Pas de toxicité - Structure simple et bon marché	- Sélectivité importante - Excellente activité	- Excellente activité - Large domaine d'applicabilité
<b>Désavantages</b>	- Forte charge en catalyseur - Domaine d'applicabilité étroit	- Domaine d'applicabilité étroit - Souvent un seul énantiomère	- Pollution métallique - Procédé sensible

**Tableau n° 1** : Comparaison des différents types de catalyse.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'est intéressé à une classe de ligands qui a connu un regain d'intérêt dans les années 2000, les oxydes de phosphine secondaires. Nous cherchons à utiliser ces ligands pour développer de nouvelles transformations chimiques étant plus régio-, chimio-, stéréosélectives et tolérantes vis-à-vis des fonctions chimiques mais aussi nécessitent des conditions de réaction plus douces et étant toujours plus respectueuses de l'environnement.

Dans la première partie de ce mémoire, nous présenterons les ligands oxydes de phosphine secondaires (OPSs). Après avoir détailler les propriétés et les principales stratégies de synthèse des oxydes de phosphine secondaires, nous exposerons leur chimie de coordination avec différents métaux de transition, puis nous développerons leurs utilisations en catalyse pour des réactions d'hydroformylation, d'hydrolyse, de couplages carbone-carbone et carbone-hétéroatome, ainsi qu'en catalyse asymétrique. Nous nous limiterons dans cette revue aux OPSs comportant des substituants aryle ou alkyle sachant que les substituants hétéroatomiques (OR ou NR<sub>2</sub>) liés à l'atome de phosphore offrent de nombreuses possibilités.

La deuxième partie de ce manuscrit traitera de la cycloaddition formelle [2+1] palladocatalysée entre un partenaire oxanorbornène et un acétate propargylique pour former un motif vinylidèncyclopropane. L'optimisation du système catalytique palladium/oxydes de phosphine sera présentée ainsi que son domaine d'applicabilité. La réactivité des cycloadduits [2+1] a été ensuite étudiée afin de mettre au point une nouvelle stratégie de synthèse de carbocycles à sept chaînons comportant plusieurs groupes fonctionnels. Les considérations mécanistiques liées à cette réaction de cycloaddition [2+1] seront exposées.

Dans le troisième chapitre nous présenterons le développement d'une nouvelle réaction de cycloaddition formelle intermoléculaire [2+1]/[3+2] entre le norbornadiène et différents acétyléniques terminaux. Cette réaction tandem est catalysée par un complexe défini du platine avec des oxydes de phosphine secondaires comme préligands. Il sera montré que la première étape, la cycloaddition [2+1] peut se faire également à l'aide d'un catalyseur de palladium, alors que la cycloaddition [3+2] est spécifique du platine.

# Chapitre 1

## Les oxydes de phosphine secondaire en catalyse : des préligands pour les métaux de transition

*Avant-propos*

*Bien que les complexes organométalliques formés à partir d'Oxydes de Phosphine Secondaires substitués par des hétéroéléments (HASPO pour HeteroAtom substituted Secondary Phosphine Oxide) aient montré de très bonnes propriétés en catalyse, ce type de ligand ne sera volontairement pas traité dans ce chapitre. Nous nous intéresserons donc principalement aux Oxydes de Phosphine Secondaires substitués par des groupements alkyles ou aryles.*

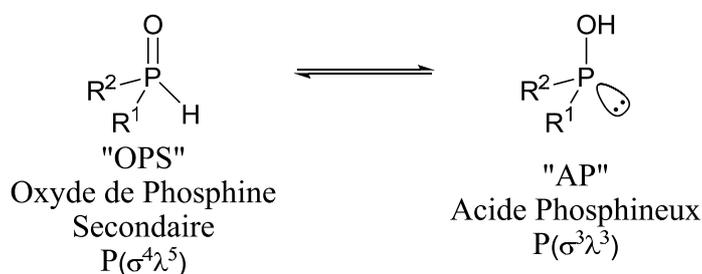
## I. Introduction : Propriétés des Oxydes de Phosphine Secondaires

### I.1) Contexte :

Les propriétés catalytiques des complexes organométalliques sont fortement dépendantes du ligand qui entoure le centre métallique. Il existe de nombreux types de ligands mais les ligands phosphorés, et plus particulièrement les phosphines, représentent la majorité des ligands utilisés dans les réactions métallo-catalysées. Il existe une multitude de complexes métalliques contenant un atome de phosphore dans le squelette des ligands présents dans la sphère de coordination du métal. Ces ligands peuvent être monodentes ou bidentates avec des architectures moléculaires variées.

Néanmoins, ces phosphines présentent certains inconvénients qui les rendent parfois difficiles à manipuler. En effet, elles sont généralement sensibles à l'humidité et elles peuvent s'oxyder au contact de l'air. Pour stabiliser l'atome de phosphore trivalent des phosphines, plusieurs modes de protection temporaires ont été envisagés, comme la dérivatisation en phosphine borane.<sup>4</sup> De plus, la synthèse de certains ligands phosphorés est parfois difficile, ce qui rend ces ligands chers et peu disponibles commercialement.

Depuis les années 1990, en parallèle des recherches impliquant les phosphines, d'autres classes de ligands ont été développées telles que les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)<sup>5</sup> ou les Oxydes de Phosphine Secondaires (OPS). Ces OPS sont stables à l'air et à l'humidité, contrairement aux NHCs, et peuvent donc être aisément manipulés. Les oxydes de phosphine secondaires contiennent un atome de phosphore tétracoordiné pentavalent  $P(\sigma^4\lambda^5)$ . En solution, il existe un équilibre de tautomérie entre cette espèce tétracoordinée et l'espèce tricoordinée trivalente appelée Acide Phosphineux AP  $P(\sigma^3\lambda^3)$  (**Schéma n° 1**)

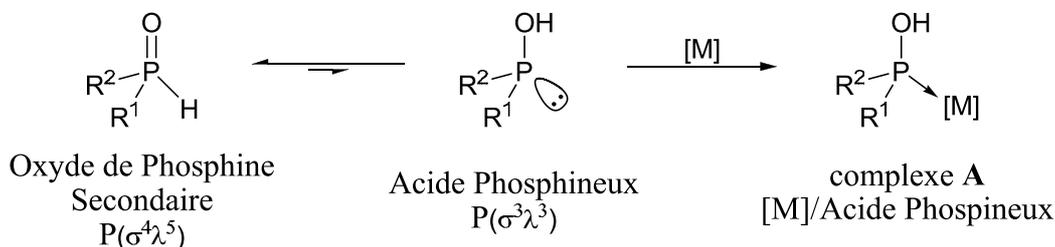


**Schéma n° 1 :** Equilibre de tautomérie entre OPS et Acide Phosphineux.

<sup>4</sup> a) M. Ohff, J. Holz, M. Quirbach, A. Börner, *Synthesis*, **1998**, 1391-1415. b) N. Andrushko, A. Börner in *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Ed. : A. Börner), WILEY-VCH, Weinheim, **2008**, pp 1275-1347.

<sup>5</sup> (a) F. Glorius, in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2007**. (b) S. P. Nolan, in *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2006**.

Il est possible de déplacer cet équilibre en introduisant, en solution, un métal de transition. En effet, l'acide phosphineux est capable de se coordonner à un centre métallique grâce au doublet non liant du phosphore (**Schéma n° 2**). Les oxydes de phosphine secondaires peuvent alors être considérés comme des préligands des métaux de transition.

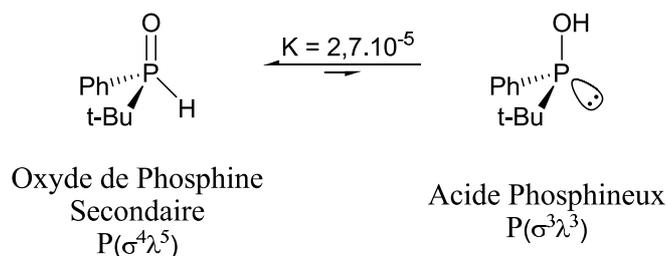


**Schéma n° 2 :** Formation de complexes [M]/Acide Phosphineux.

Après une brève présentation des propriétés des oxydes de phosphine secondaires, quelques voies de synthèses d'oxydes de phosphine secondaires seront détaillées. Ensuite, la chimie de coordination de ces oxydes de phosphine secondaires sur les métaux de transition sera abordée. Enfin, l'utilisation des complexes [M]/acides phosphineux dans le domaine de la catalyse et de la catalyse asymétrique sera examinée plus en détails.

## I.2) Propriétés des oxydes de phosphine secondaires :

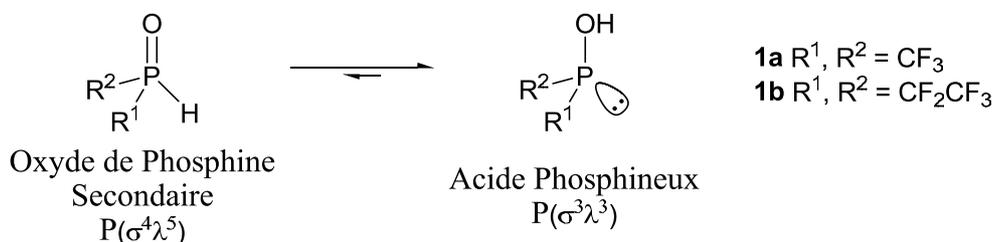
L'équilibre de tautomérie OPS/AP est dépendant de la nature des substituants  $R^1$  et  $R^2$ . En 2000, Polavarapu *et al.* ont démontré, par dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) supporté par des calculs théoriques, que l'oxyde de ( $S_P$ )-*tert*-butylphénylphosphine, en solution et à température ambiante, est en équilibre avec la forme acide phosphineux. Les calculs ont permis de déterminer une constante d'équilibre de  $2,7 \cdot 10^{-5}$  pour le passage de la forme oxyde de phosphine secondaire à la forme acide phosphineux. Le produit est alors présent à 99,9% sous sa forme oxyde de phosphine secondaire (**Schéma n° 3**).<sup>6</sup>



**Schéma n° 3 :** Equilibre de tautomérie entre l'oxyde de ( $S_P$ )-*tert*-butylphénylphosphine et l'acide phosphineux correspondant.

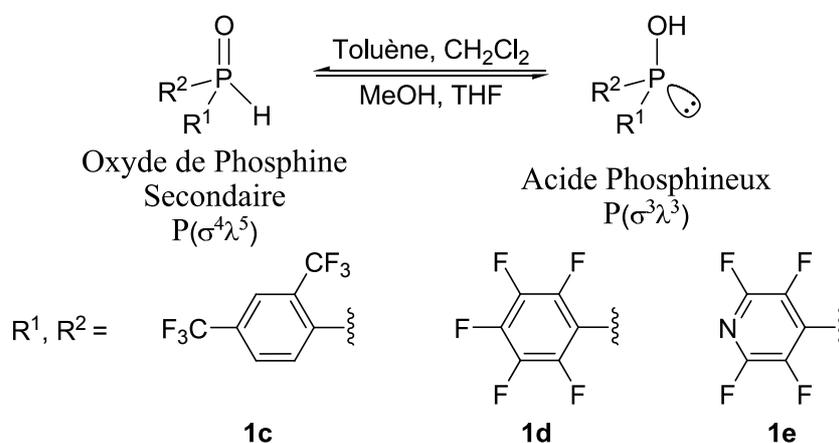
<sup>6</sup> F. Wang, P. L. Polavarapu, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7561-7565.

La forme oxyde de phosphine secondaire est la forme quasi-exclusive lorsque  $R^1$  et  $R^2$  sont des groupements alkyles ou aryles.<sup>7</sup> L'introduction de substituants électroattracteurs permet de déplacer l'équilibre en faveur de l'acide phosphineux. Lorsque les substituants  $R^1$  et  $R^2$  sont fortement électroattracteurs, comme avec des groupements trifluorométhyle **1a** ou pentafluoroéthyle **1b**, la forme acide phosphineux devient majoritaire (**Schéma n° 4**).<sup>8,9</sup>



**Schéma n° 4 :** Équilibre de tautomérie avec des substituants fortement électroattracteurs.

Si les substituants  $R^1$  et  $R^2$  sont plus faiblement électroattracteurs, comme avec des groupements 2,4-bis(trifluorométhyl)phényle **1c**, pentafluorophényle **1d** ou tétrafluoropyridinyle **1e**, les deux formes sont alors présentes (**Schéma n° 5**) et l'équilibre de tautomérie entre la forme oxyde de phosphine secondaire et la forme acide phosphineux devient dépendant du solvant.<sup>7,10</sup> L'utilisation d'un solvant polaire et susceptible de former des liaisons hydrogène permet d'obtenir l'acide phosphineux comme espèce majoritaire.



**Schéma n° 5 :** Équilibre de tautomérie avec des substituants moyennement électroattracteurs.

En plus des équilibres de tautomérie, d'autres propriétés des oxydes de phosphine secondaires sont à prendre en compte afin d'expliquer la formation des complexes acide

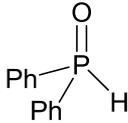
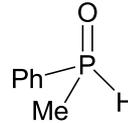
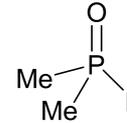
<sup>7</sup> A. Christiansen, C. Li, M. Garland, D. Selent, R. Ludwig, A. Spanneber, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2733-2741.

<sup>8</sup> (a) J.E. Griffiths, A.B. Burg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 1507-1508. (b) B. Hoge, J. Bader, H. Beckers, Y. S. Kim, R. Eujen, H. Willner, N. Ignatiev, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 3567-3576.

<sup>9</sup> B. Hoge, S. Neufeind, S. Hettel, W. Wiebe, C. Thösen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2382-2387.

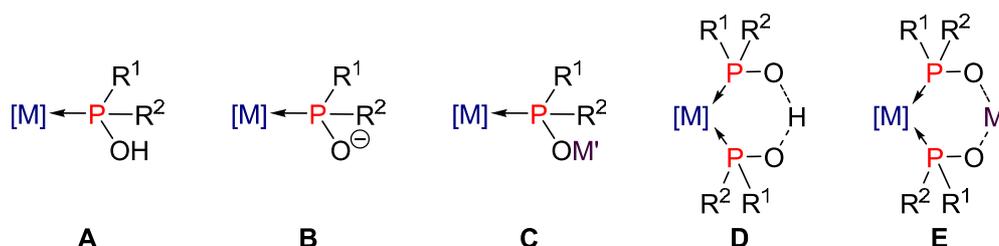
<sup>10</sup> B. Kurscheid, W. Wiebe, B. Neumann, H.-G. Stammler, B. Hoge, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 5523-5529.

phosphineux-métal. Tout d'abord, les oxydes de phosphine secondaires sont considérés comme des acides faibles avec des pKa compris entre 20 et 27 (**Tableau n° 2**).<sup>11</sup>

pKa			
	<b>2a</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	20,6	23,9	26,9

**Tableau n° 2 :** pKa de différents OPS.

Les ligands acides phosphineux APs, coordonnés aux métaux de transition, peuvent former différents types de complexes **A-E** (**Schéma n° 6**). Ils peuvent se comporter comme ligand monodente vis-à-vis du métal **M** (complexe **A**) ou bidente dû au pont hydrogène (complexe **D**) ou au métal alcalin **M'** entre les deux atomes d'oxygène du système acide phosphineux-phosphinito (complexe **E**).



**Schéma n° 6 :** Variétés des propriétés coordinantes des Acides Phosphineux APs.

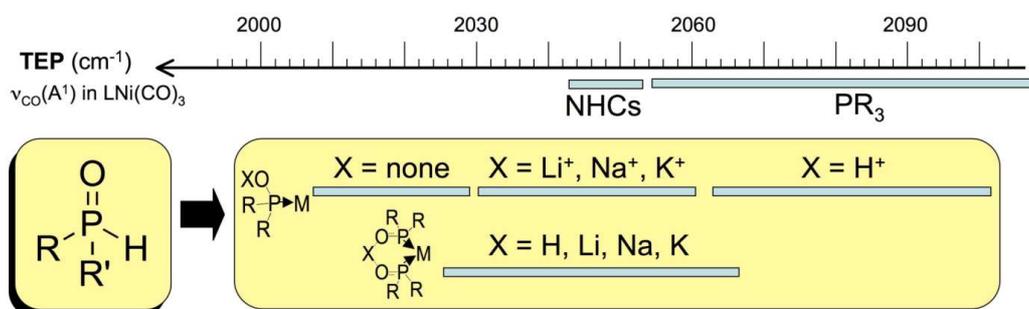
Les propriétés catalytiques des complexes formés à partir des oxydes de phosphine secondaires dépendent très largement des propriétés électroniques et stériques. Tolman a proposé l'introduction de deux paramètres pour estimer ces effets, le premier permet l'évaluation du caractère donneur-accepteur, le second quantifie l'encombrement stérique des ligands phosphorés.<sup>12</sup>

Tolman a montré que les propriétés électroniques d'un ligand **L** pouvaient être corrélées à la fréquence de vibration de la liaison carbonyle **CO** dans un complexe  $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$ .<sup>12</sup> En déterminant le paramètre électronique, connu sous le nom de « Tolman's Electronic Parameter » (TEP), il est possible de classer les ligands en fonction de leur pouvoir donneur-accepteur. Compte tenu de l'importance de cette propriété dans la conception de nouveaux catalyseurs, Martin *et al.* ont évalué les effets électroniques des ligands APs. Cette étude a été conduite en déterminant les fréquences de vibration  $\nu(\text{CO})$  des complexes de

<sup>11</sup> J.-N. Li, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4453-4462.

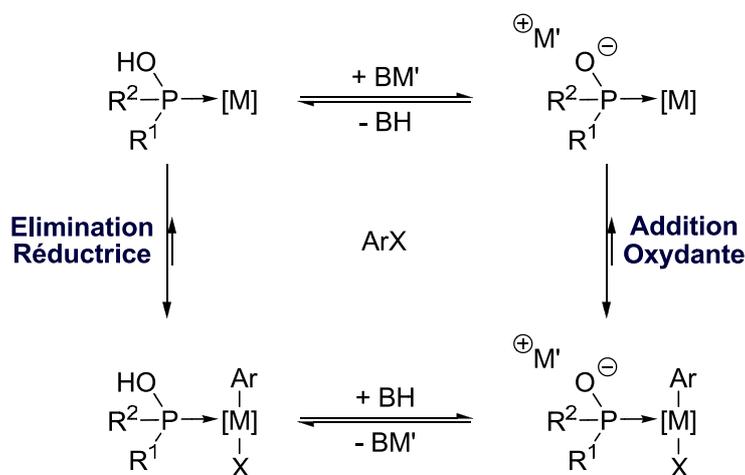
<sup>12</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313-348.

métaux de transition (Rh, Mo, Ir) comportant des ligands AP soit expérimentalement par IR soit à partir de calculs théoriques DFT.<sup>13</sup> La **Figure n° 1** illustre le large domaine que peuvent couvrir les acides phosphineux AP au niveau des propriétés électroniques allant des propriétés  $\pi$ -acceptrices analogues à celles des phosphines et des phosphites aux propriétés très électrons donateurs surclassant les carbènes *N*-hétérocycliques.



**Figure n° 1** : Propriétés électroniques des Acides Phosphineux – Paramètre de Tolman.

Indépendamment des effets stériques facilement « modulables » dans la conception des OPSs, cette étude illustre les grandes possibilités qu'offrent les OPSs en termes de modes de coordination et des effets électroniques. Les étapes élémentaires d'un cycle catalytique peuvent être favorisées cinétiquement par le changement des propriétés électroniques du ligand « OPS ». En effet, un préligand OPS  $R^1R^2P(O)H$  conduit à un acide phosphineux  $R^1R^2POH$  (AP) coordonné à un métal de transition M, les propriétés électroniques seront modifiées avec l'équilibre acido-basique. Par exemple, un ligand phosphinito favorisera l'étape d'addition oxydante alors que le ligand AP facilitera l'élimination réductrice (**Schéma n° 7**).



**Schéma n° 7** : Relation entre les propriétés acido-basiques M-AP et l'activation des étapes élémentaires d'un cycle catalytique.

<sup>13</sup> D. Martin, D. Moraleda, T. Achard, L. Giordano, G. Buono, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 12729-12740.

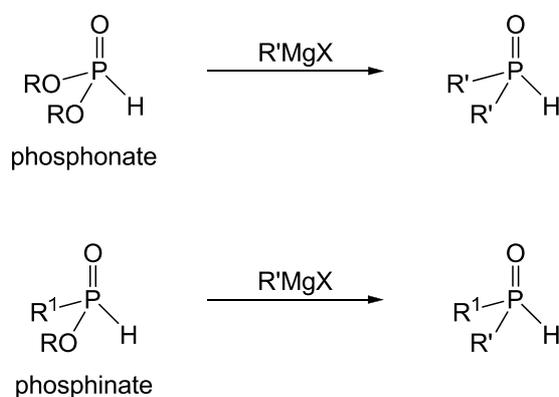
En conclusion, les préligands OPS présentent de nouvelles possibilités prometteuses en catalyse homogène et hétérogène ; ce qui explique les nombreuses recherches développées avec succès à ce jour dans ce domaine.

## II. Synthèse d'Oxydes de Phosphine Secondaires

Les oxydes de phosphine secondaires peuvent être utilisés comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de phosphines ou comme préligands des métaux de transition. L'importance que représentent ces oxydes de phosphine secondaires a incité plusieurs groupes de recherches à s'intéresser à leur synthèse. L'objectif ici n'est pas de détailler l'ensemble des synthèses existantes mais uniquement de présenter les deux méthodes principales avec quelques exemples récents.

### II.1) Substitution de la liaison P-OR :

L'addition d'un organomagnésien sur des phosphonates ou phosphinates secondaires constitue une méthode utilisée depuis de nombreuses années pour la préparation d'oxydes de phosphine secondaires symétriques ou dissymétriques (**Schéma n° 8**).<sup>14</sup>

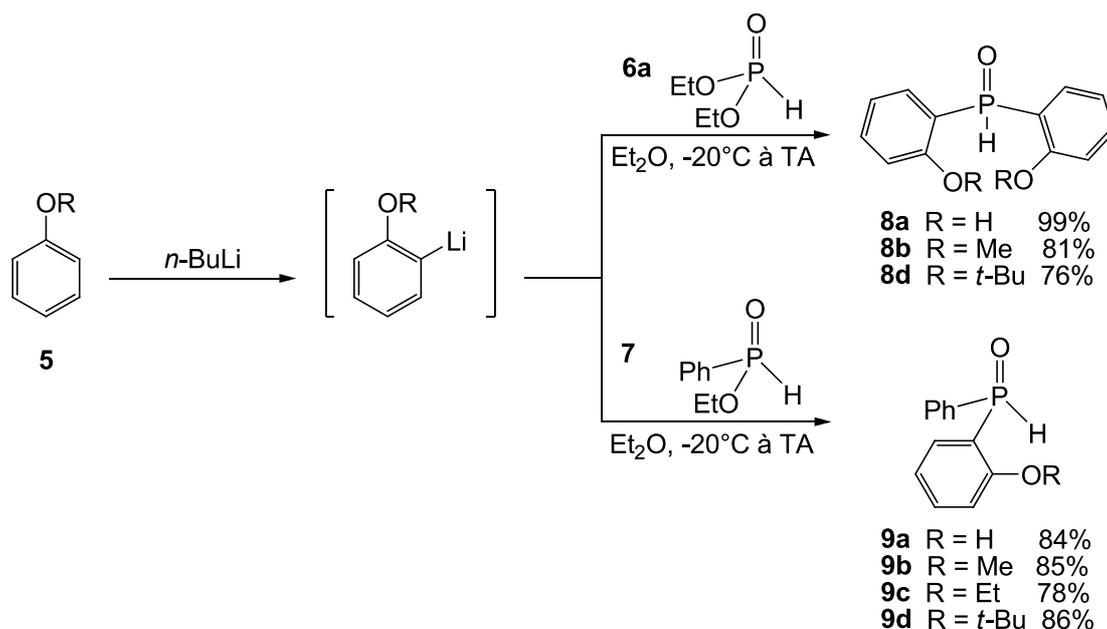


**Schéma n° 8** : Préparation d'oxydes de phosphine secondaires par substitution nucléophile.

Cette méthodologie a notamment été utilisée par Van Leeuwen *et al.* qui ont ainsi préparé les oxydes de phosphine symétriques **8** et dissymétriques **9** avec différents substituants aryle à partir d'un organolithien préparé *in situ* (**Schéma n° 9**).<sup>15</sup>

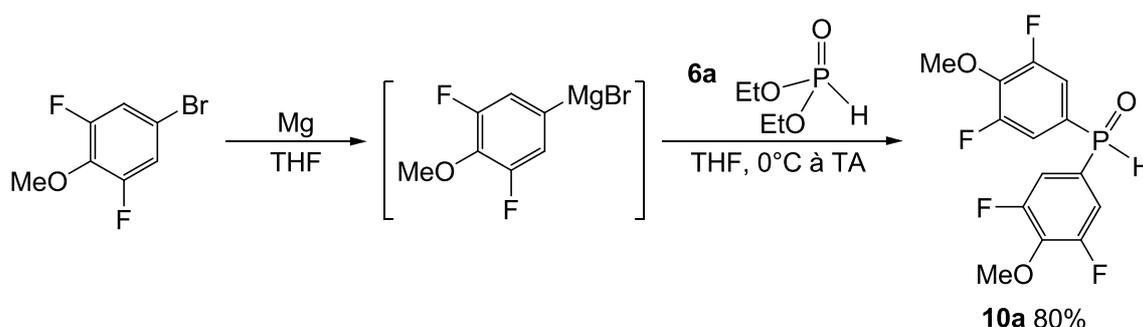
<sup>14</sup> (a) R. H. Williams, L. A Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5418-5420. (b) H. R. Hays, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3690-3694. (c) T. L. Emmick, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3459-3465.

<sup>15</sup> R. L. Wife, A. B Van Oort, J. A. Van Doorn, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Synthesis*, **1983**, 71-73.



**Schéma n° 9** : Préparation d'oxydes de phosphine secondaires symétriques et dissymétriques par substitution nucléophile avec un organolithien.

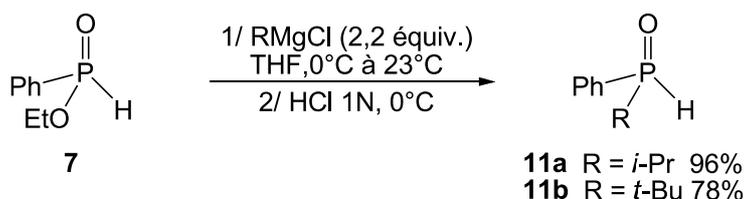
Plus récemment, Busacca *et al.* ont utilisé la même stratégie pour synthétiser une large gamme d'oxydes de phosphine secondaires symétriques **10** et dissymétriques **11**. Dans ces exemples, un réactif de Grignard est condensé sur le phosphonate de diéthyle **6** ou sur le phénylphosphinate d'éthyle **7**.<sup>16</sup> L'oxyde de bis-(3,5-difluoro-4-méthoxy phényl)phosphine **10a** a ainsi été isolé avec un rendement de 80% (**Schéma n° 10**).



**Schéma n° 10** : Préparation de l'oxyde de phosphine secondaire symétrique **10a**.

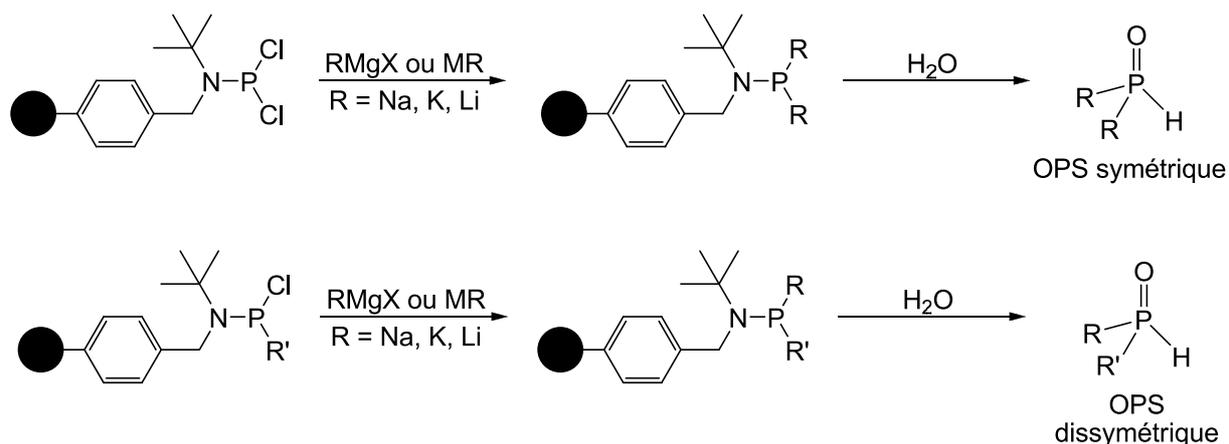
De la même façon, l'oxyde d'*iso*-propylphénylphosphine **11a** et l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **11b** ont été isolés avec des rendements de 96 et 78% respectivement (**Schéma n° 11**).

<sup>16</sup> C. A. Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, M. Hrapchak, B. Latli, H. Lee, P. Sabila, A. Saha, M. Sarvestani, S. Shen, R. Varsolona, X. Wei, C. H. Senannayake, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4277-4280.

Sch\u00e9ma n\u00b0 11 : Pr\u00e9paration des oxydes de phosphine secondaires **11a** et **11b**.

## II.2) Hydrolyse de la liaison P-Cl ou de la liaison P-N :

L'hydrolyse des amino- ou chlorophosphines constitue l'autre m\u00e9thode principalement utilis\u00e9e pour la pr\u00e9paration d'oxydes de phosphine secondaires. Cette m\u00e9thode a notamment \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e par Li.<sup>17</sup> Apr\u00e8s une \u00e9tape de substitution nucl\u00e9ophile par des organomagn\u00e9siens ou des organoalcalins des aminochlorophosphines support\u00e9es, la liaison phosphore-azote des aminophosphines obtenues est hydrolys\u00e9e. Diff\u00e9rents oxydes de phosphine secondaires sym\u00e9triques et dissym\u00e9triques ont ainsi pu \u00eatre obtenus (**Sch\u00e9ma n\u00b0 12**).

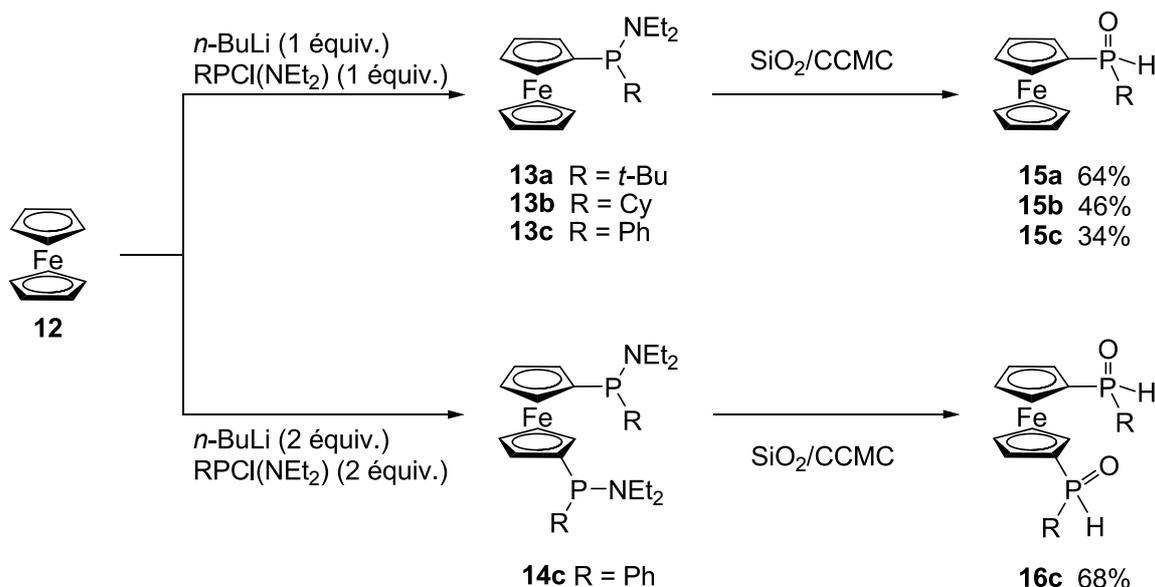


Sch\u00e9ma n\u00b0 12 : Synth\u00e8se d'oxydes de phosphine secondaires \u00e0 partir d'aminophosphines support\u00e9es.

Ces derni\u00e8res ann\u00e9es, Hong *et al.* ont utilis\u00e9 cette m\u00e9thode pour la synth\u00e8se d'oxydes de phosphine originaux. En 2009, ils ont notamment pr\u00e9par\u00e9s diff\u00e9rents d\u00e9riv\u00e9s ferroc\u00e9nyles portant un ou deux groupements oxyde de phosphine secondaire.<sup>18</sup> Apr\u00e8s une \u00e9tape de substitution nucl\u00e9ophile \u00e0 partir du ferroc\u00e8ne commercial **12** et de chlorures d'aminophosphines, la liaison phosphore-azote des interm\u00e9diaires **13** et **14** est hydrolys\u00e9e pour donner les oxydes de phosphine secondaires **15** et **16** d\u00e9sir\u00e9s avec des rendements faibles \u00e0 corrects (**Sch\u00e9ma n\u00b0 13**).

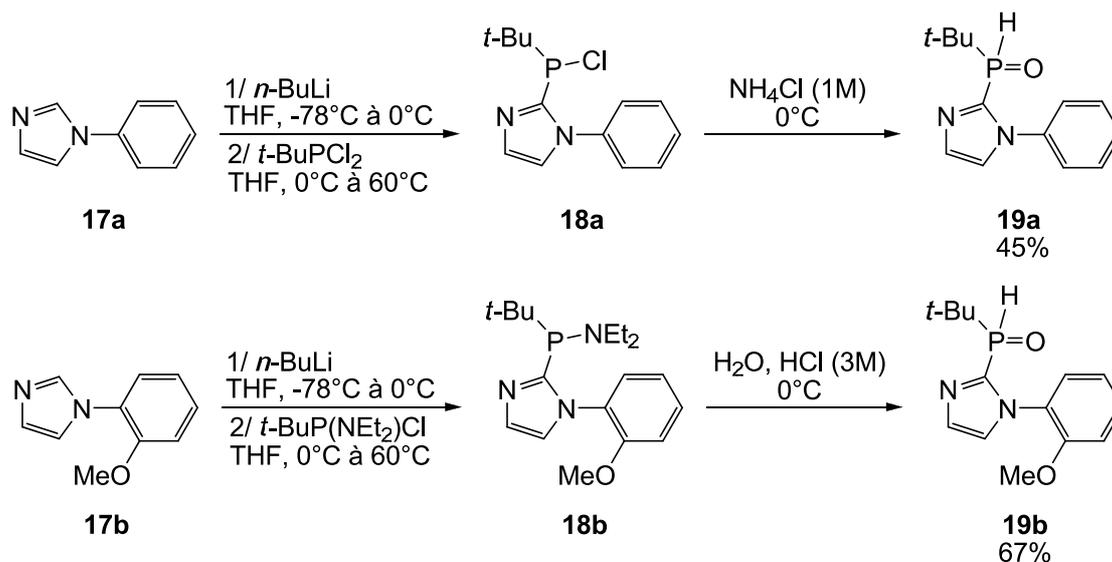
<sup>17</sup> (a) G. Y. Li (Du Pont), US patent application, No. 60/197031, case number : BC 1048 US PRV, **2000**. (b) P. J. Fagan, PCT Int. Appl. WO 2000021663 A2 20000420, 169 pp. Appl. WO **1999**-US2350919991013.

<sup>18</sup> L.-Y. Jung, S.-H. Tsai, F.-E. Hong, *Organometallics*, **2009**, 28, 6044-6053.



**Schéma n° 13** : Synthèse d'oxydes de phosphine secondaires **15** et **16** avec un substituant ferrocényle.

Enfin, cette équipe a également préparé les oxydes de phosphine secondaires **19** dont un des substituants est de type *N*-arylimidazole en s'inspirant des phosphines développées par l'équipe de Beller ; les complexes formés à partir de celles-ci et de sel de palladium s'étant révélés être de très bons catalyseurs pour les réactions d'hydroxylation d'halogénures d'aryles.<sup>19</sup> Les oxydes de phosphine secondaires **19a** et **19b** ont ainsi été préparés à partir des *N*-arylimidazoles **17** et isolés avec des rendements de 45 et 67% respectivement (**Schéma n° 14**).<sup>20</sup>



**Schéma n° 14** : Synthèses des oxydes de phosphine secondaires **19a** et **19b**.

<sup>19</sup> (a) A. G. Sergeev, T. Schulz, C. Torborg, A. Spannenber, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7595-7599. (b) T. Schulz, C. Torborg, B. Schäffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 918-921.

<sup>20</sup> D.-F. Hu, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1139-1147.

Dans un même temps, des oxydes de phosphine secondaires avec des substituants très électroattracteurs tels que trifluorométhyle  $\text{CF}_3$  ou trifluoroéthyle  $\text{C}_2\text{F}_5$  ont été préparés par Hoge *et al.* suivant la même stratégie.<sup>10</sup> Par exemple, l'oxyde de bis[2,4-bis(trifluorométhylphényl)]phosphine **1c** a pu être isolé avec un rendement global de 70% à partir du 1,3-bis(trifluorométhyl)benzène **20** (Schéma n° 15). L'aminophosphine **21** est d'abord préparé par addition de la dichloro(diéthylamino)phosphine sur le 2,4-bis(trifluorométhyl)phényllithium formé *in situ* à partir du substrat **20** et de *n*-butyllithium. L'hydrolyse de la liaison phosphore-azote en milieu acide chlorhydrique concentré conduit à la formation de la chlorophosphine **22** qui est elle-même hydrolysée pour conduire au produit souhaité **1c** avec un très bon rendement.

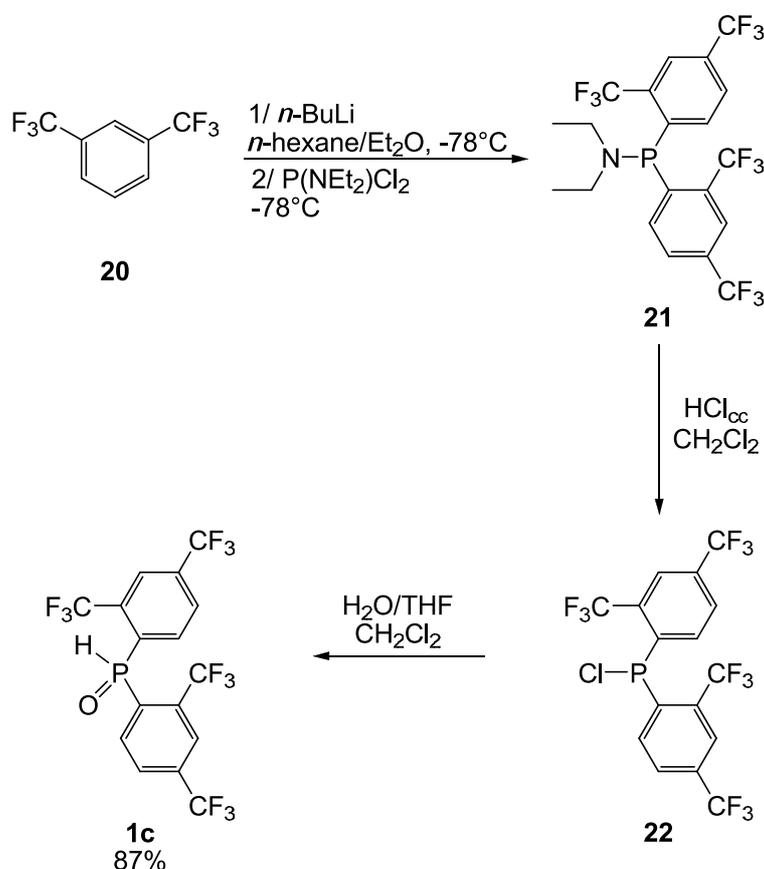
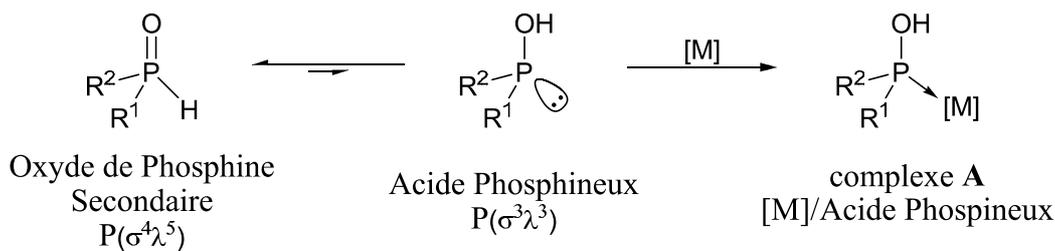


Schéma n° 15 : Synthèse de l'oxyde de bis[2,4-bis(trifluorométhylphényl)] phosphine **1c**.

### III. Chimie de coordination des Oxydes de Phosphine Secondaires

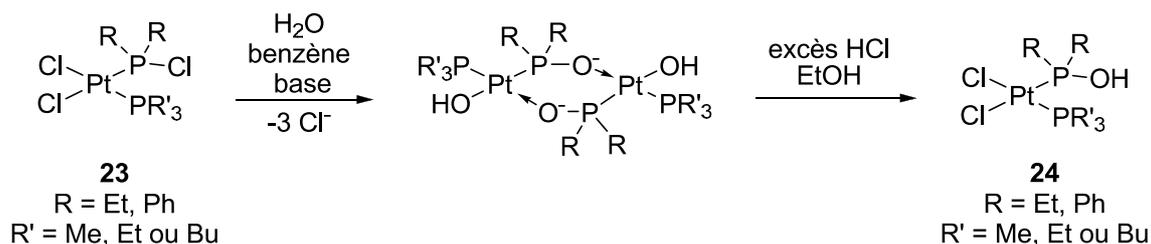
Comme il a été présenté précédemment, en solution, la forme tautomère possédant l'atome de phosphore tétracoordiné est la forme majoritaire. Cependant, il est possible de déplacer cet équilibre en introduisant, en solution, un métal de transition. En effet, l'acide phosphineux, autre forme tautomère, est capable de se coordonner au centre métallique grâce au doublet non liant du phosphore (Schéma n° 16).



**Schéma n° 16** : Formation de complexes [M]/Acide Phosphineux.

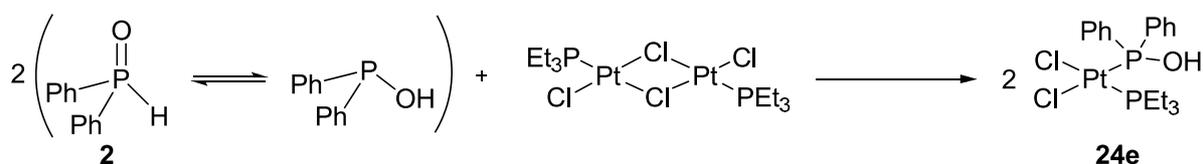
La préparation de complexes métal-acide phosphineux a été reportée depuis de nombreuses années dans la littérature.

En 1968, Chatt et Heaton ont montré qu'il était possible d'obtenir des complexes **24** du platine contenant un ligand acide phosphineux à partir du complexe **23** *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(PR<sub>2</sub>Cl)(PR'<sub>3</sub>)] (**Schéma n° 17**).<sup>21</sup> Ce complexe possède un ligand monochlorophosphine dans lequel il est possible d'hydrolyser la liaison P-Cl afin d'obtenir une liaison P-OH.



**Schéma n° 17** : Formation de complexes platine-acide phosphineux par hydrolyse de liaison P-Cl.

Lors de ces travaux, les auteurs ont montré également que les complexes [PtCl<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>POH)(PR'<sub>3</sub>)] **24** pouvaient être obtenus par dissociation d'un complexe de platine Pt(II) par l'oxyde de diphenylphosphine **2** (**Schéma n° 18**).

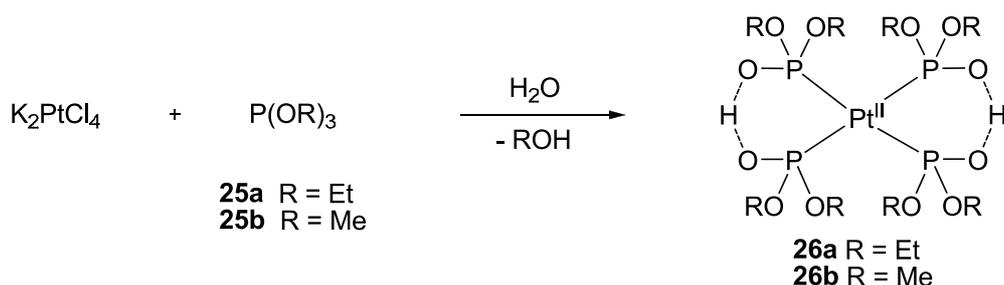


**Schéma n° 18** : Formation de complexes platine-acide phosphineux par addition d'acide phosphineux.

<sup>21</sup> J. Chatt, B. T. Heaton, *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 2745-2757.

Ce premier exemple prouve clairement qu'un oxyde de phosphine secondaire, lorsqu'il est mis en contact avec un précurseur métallique, se coordonne au centre métallique sous la forme acide phosphineux, tel un ligand L. Les oxydes de phosphine secondaires peuvent donc être considérés comme des préligands des métaux de transition.

D'autres complexes incorporant un ligand phosphoré avec une liaison P-OH ont été précédemment décrits dans la littérature. Toutefois, ceux-ci sont obtenus par réaction entre un sel de platine et de phosphites ou de phosphinites. Dans ce cas, la liaison P-OH est formée *in situ* par clivage d'une liaison P-OR. A partir de  $K_2PtCl_4$  et de trialkylphosphite **25**, Troitskaya *et al.* ont ainsi isolé différents complexes bis(dialkylphosphite) bis(dialkylphosphito) de platine  $[Pt\{P(OAlkyl)_2O\}_2\{P(OAlkyl)_2OH\}_2]$  **26** (Schéma n° 19).<sup>22,23</sup> La formation du complexe **26** peut s'effectuer selon deux voies distinctes. La première voie consiste en la coordination du trialkylphosphite sur le platine suivie de l'hydrolyse de la liaison P-OR. Dans la seconde voie, ces étapes s'effectuent dans l'ordre inverse. La structure proposée des complexes **26** n'a pas pu être confirmée par une analyse par diffraction des rayons-X.



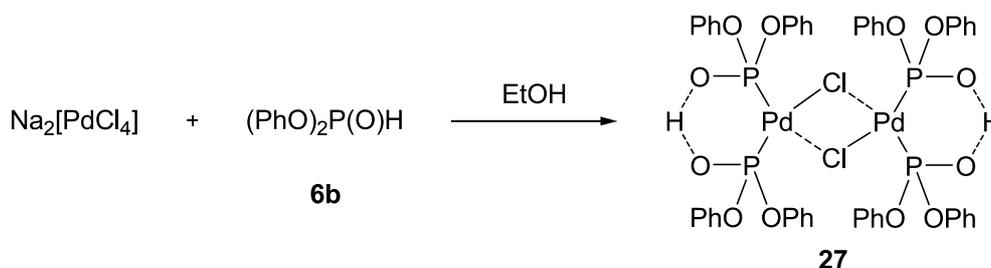
**Schéma n° 19** : Formation de complexes bis(dialkylphosphite) bis(dialkylphosphito) de platine.

Plus tard, Pidcock et Waterhouse ont revisité cette méthodologie pour former le complexe  $[PdCl\{(PhO)_2PO\}\{(PhO)_2POH\}]_2$  **27**. Ce complexe est obtenu en traitant le tétrachloropalladate de sodium avec le phosphonate de diphenyle **6b** dans l'éthanol (Schéma n° 20).<sup>24</sup>

<sup>22</sup> D. M. Roundhill, R. P. Sperline, W. B. Beaulieu, *Coord. Chem. Rev.*, **1978**, 26, 263-279.

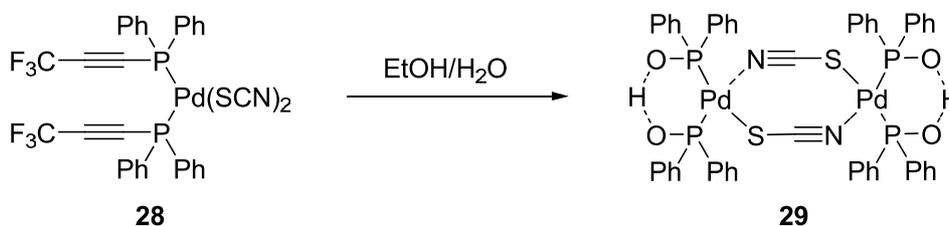
<sup>23</sup> (a) A. A. Grinberg, A. D. Troitskaya, *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Classe Sci.*, **1944**, 178. (b) A. D. Troitskaya, T. B. Itskovitch, *Tr. Kazan. Khim.-Tekhnol. Inst.*, **1953**, 18, 59.

<sup>24</sup> A. Pidcock, C. R. Waterhouse, *J. Chem. Soc. A*, **1970**, 2080-2086.

Schéma n° 20 : Formation du complexe **27**.

L'étude RMN menée sur le complexe **27** a montré que tous les atomes de phosphore ont le même déplacement chimique et a ainsi étayé la structure dimérique du complexe proposée par les auteurs. Cette étude soutient également la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire et symétrique entre le groupement anionique phosphito  $(\text{PhO})_2\text{PO}^-$  et le phosphite de diphenyle  $(\text{PhO})_2\text{POH}$ . Les complexes de platine **26** et de palladium **27** représentent les premiers exemples dans lesquels une liaison hydrogène intramoléculaire O--H--O est proposée.

La nature de cette liaison hydrogène intramoléculaire a été démontrée par Palenik *et al.* en 1974.<sup>25</sup> L'hydrolyse du complexe palladium/phosphines acétyléniques **28** conduit à la formation d'un complexe dimérique ponté par deux ligands thiocyanates **29** (Schéma n° 21).

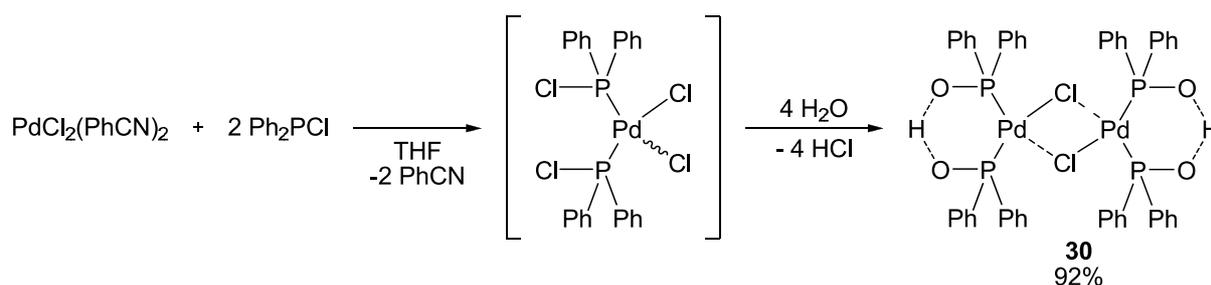
Schéma n° 21 : Préparation du complexe **29** di- $\mu$ -thiocyanato-bis[hydrogène bis(diphénylphosphinato)]dipalladium (II).

L'analyse par diffraction des rayons-X du complexe **29** a démontré la nature dimérique de celui-ci ainsi que la géométrie du centre métallique. L'atome de palladium est au centre d'un plan carré et est coordonné à deux atomes de phosphore, un atome d'azote et un atome de soufre. La distance mesurée entre les deux atomes d'oxygène de 2,42 Å est caractéristique d'une liaison hydrogène symétrique entre les deux atomes d'oxygène. De plus, les distances mesurées P-O sont toutes identiques, aux erreurs expérimentales près (1,549 Å et 1,536 Å) ce qui illustre, là encore, la nature symétrique de la liaison O--H--O au sein du complexe.

<sup>25</sup> D. V. Naik, G. J. Palenik, S. Jacobson, A. J. Carty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2286-2288.

Les deux ligands phosphorés sont donc complètement équivalents et se comportent comme un ligand bidenté grâce à cette liaison hydrogène intramoléculaire pour former un palladacycle à 6 chaînons.

En 2008, Gaviño a isolé le complexe  $[\mu\text{-ClPd}(\text{Ph}_2\text{POH})(\text{Ph}_2\text{PO})]_2$  **30** avec un très bon rendement en partant de la chlorodiphénylphosphine et du dichlorure de bis(benzonitrile) palladium  $[\text{PdCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2]$  et en hydrolysant la liaison phosphore-chlore du complexe intermédiaire qui n'est pas isolé (**Schéma n° 22**).<sup>26</sup>



**Schéma n° 22** : Préparation du complexe  $[\mu\text{-ClPd}\{(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{H}\}]_2$  **30**.

La structure de ce complexe a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons-X. Cette analyse répond à une structure dimérique et confirme la présence de la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène du ligand acide phosphineux et l'oxygène du ligand phosphinito.

Roundhill *et al.* ont préparé le complexe  $[\text{Pt}(\text{Ph}_2\text{PO})_2(\text{Ph}_2\text{POH})_2]$  **E** (**Schéma n° 23**) à partir de  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  et de diphénylphosphinite de *n*-butyle.<sup>27</sup> Les différents complexes intermédiaires ont par la suite été identifiés par Beaulieu *et al.* (**Schéma n° 23**).<sup>28</sup> A partir du complexe **A**, une étape d'association/dissociation conduit au complexe insaturé Pt(0) **B** et au ligand phosphinite  $(n\text{-BuO})\text{Ph}_2\text{P}$ . L'oxyde de diphénylphosphine produit lors de l'hydrolyse du phosphinite joue alors le rôle de ligand et conduit au complexe hydroplatineum II **C** par échange de ligand et addition oxydante. Le complexe **D** peut être obtenu par hydrolyse de **C** dans une solution aqueuse de butanol à reflux. Le complexe **E** est produit soit à partir de **D** soit directement à partir de **A** avec un excès d'oxyde de diphénylphosphine. Il est montré que la formation et la stabilité de ces complexes sont gouvernées par la structure bidenté induite par un pont hydrogène symétrique.

<sup>26</sup> J. Jiménez-Bülle, R. Gaviño, *Catal. Comm.*, **2008**, 9, 826-830.

<sup>27</sup> P.-C. Kong, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.*, **1972**, 11, 749-752.

<sup>28</sup> W. B. Beaulieu, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.*, **1975**, 14, 1732-1734.

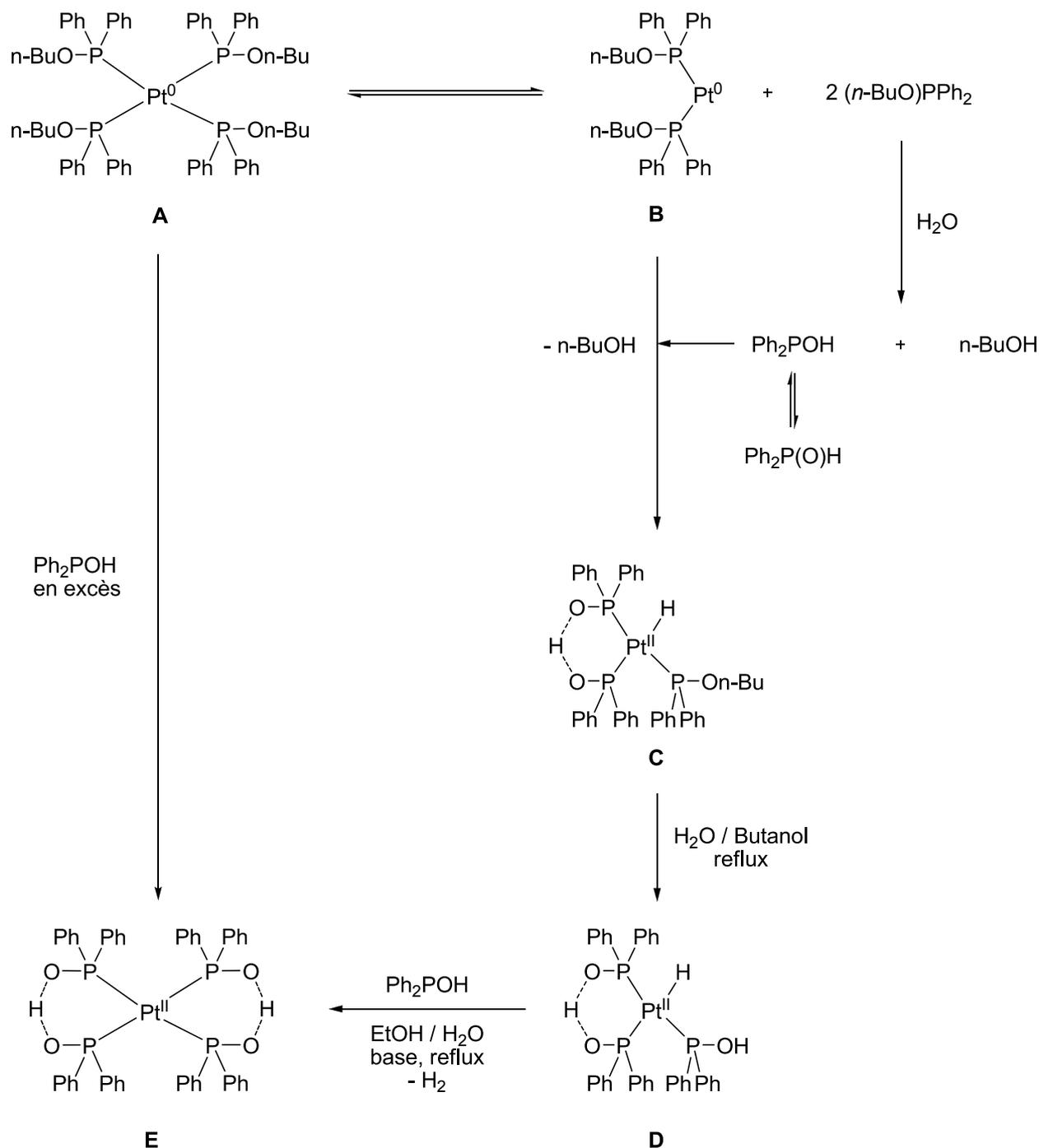
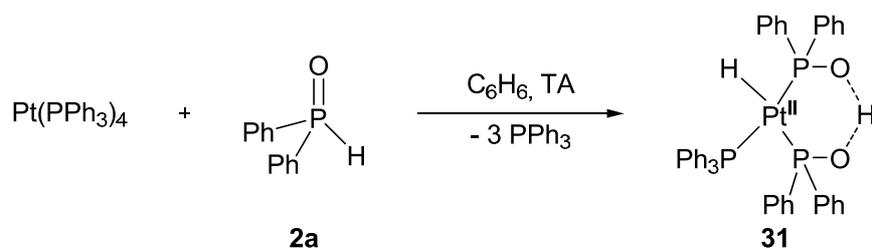


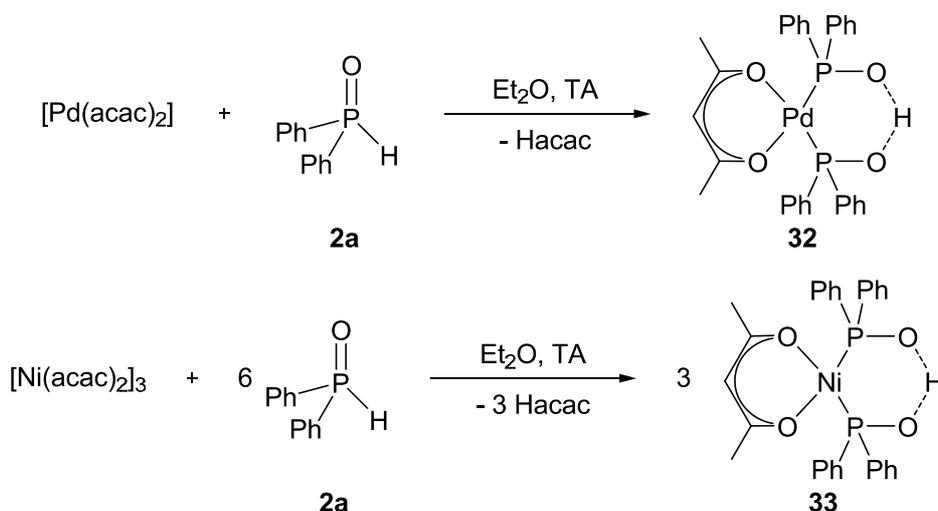
Schéma n° 23 : Formation des complexes C, D et E.

En accord avec cette hypothèse, les auteurs ont traité le complexe de platine tetrakis (triphényl)phosphine  $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4]$  avec un léger excès d'OPS  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  **2** et ont isolé un nouveau complexe **31** du platine contenant un groupement acide phosphineux  $\text{Ph}_2\text{POH}$  et un groupement phosphinito  $\text{Ph}_2\text{PO}^-$  (Schéma n° 24). Comme pour les autres complexes, le complexe **31** est stabilisé par la liaison hydrogène intramoléculaire symétrique entre les deux ligands.



**Schéma n° 24** : Formation du complexe  $\text{Pt}^{\text{II}}\text{H}(\text{Ph}_2\text{PO})(\text{Ph}_2\text{POH})(\text{PPh}_3)$  **31**.

Les complexes  $[\text{M}/\{(\text{R}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  peuvent également être préparés par échange de ligands à partir de complexes commerciaux. Cette méthodologie a été utilisée pour la préparation des complexes **32** et **33** à partir des complexes  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  ou  $[\text{Ni}(\text{acac})_2]_3$ , couramment utilisés comme précurseurs dans des réactions de couplages métallo-catalysés. Dans l'éther diéthylique, il est possible de réaliser l'échange entre un ligand acétylacétonate et deux équivalents d'acide diphenylphosphineux, forme tautomère de l'oxyde de diphenylphosphine **2**. L'anion acétylacétonate libéré peut ensuite capter un proton d'un des ligands acides phosphineux pour obtenir un ligand phosphinito et former la liaison hydrogène intramoléculaire (**Schéma n° 25**).<sup>29</sup>

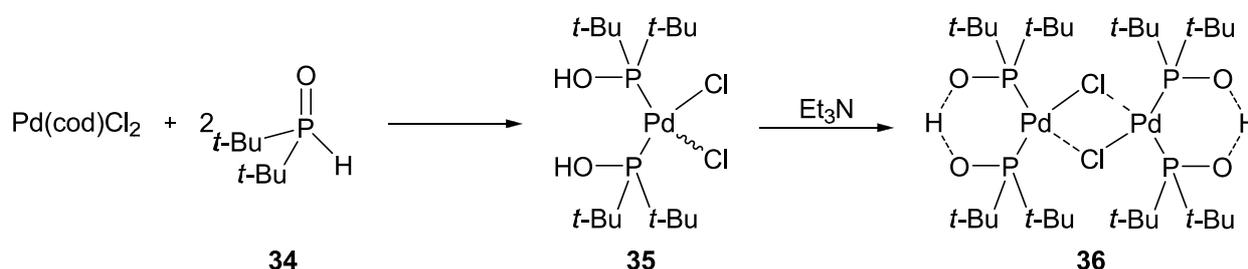


**Schéma n° 25** : Formation des complexes  $[\text{Pd}(\text{acac})\{(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **32** et  $[\text{Ni}(\text{acac})\{(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **33**.

Cette stratégie peut être transposée à d'autres types de précurseurs métalliques portant des ligands différents de l'anion acétylacétonate (acac). Ainsi, en 2001, Li *et al.* ont présenté une méthode simple pour la synthèse de complexes palladium/acides phosphineux stables à l'air à partir de dichloro(1,5-cyclooctadiène)palladium  $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  et d'oxydes de phosphine

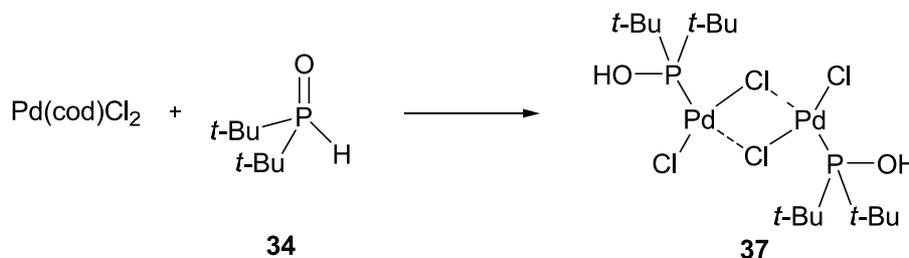
<sup>29</sup> B. Walther, H. Hartung, M. Maschmeier, U. Baumeister, B. Messbauer, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1982**, 566, 121-130.

secondaires.<sup>30</sup> Ainsi, le complexe monomérique bis acide phosphineux **35** a pu ainsi être préparé facilement à partir de  $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  et de deux équivalents d'oxyde de di-*tert*-butylphénylphosphine **34**. En ajoutant une base faible dans le milieu, les auteurs ont montré qu'il était possible d'arracher un proton de l'acide phosphineux du complexe **35** pour obtenir le complexe dimérique **36** contenant un ligand acide phosphineux et un ligand phosphinito par rapport à un seul centre métallique. Comme dans les exemples précédents, ce complexe est stabilisé par la liaison hydrogène intramoléculaire symétrique qui forme une pince (**Schéma n° 26**). Le couple de ligand acide phosphineux/phosphinito peut ainsi être assimilé à un ligand bidente.



**Schéma n° 26** : Préparation des complexes monomérique **35** et dimérique **36**.

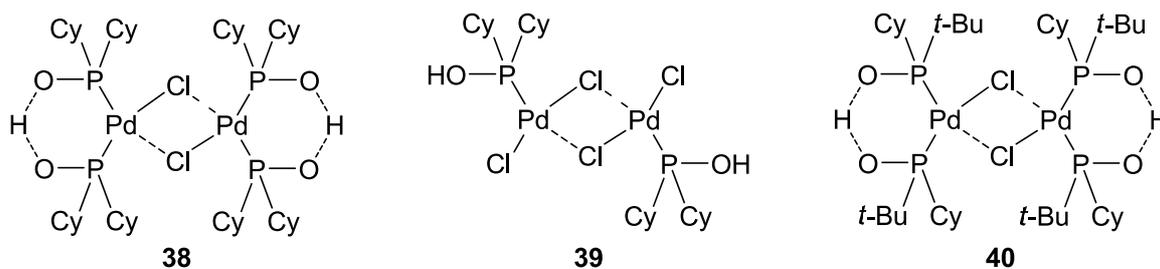
En jouant sur la stœchiométrie en oxyde de di-*tert*-butylphénylphosphine **34**, il est possible d'obtenir le complexe dimérique **37** avec un seul ligand acide phosphineux par atome de palladium (**Schéma n° 27**).



**Schéma n° 27** : Préparation du complexe **37**.

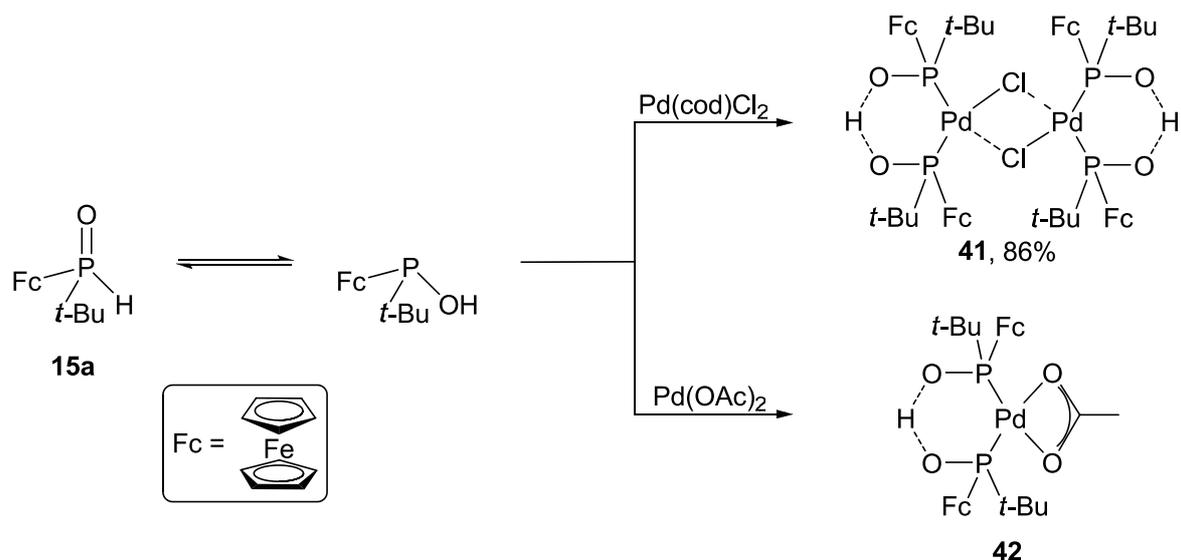
Par la suite, d'autres complexes du palladium ont été préparés selon la même stratégie en partant d'oxydes de phosphine secondaires différents, symétriques ou dissymétriques (**Figure n° 2**). Ces complexes de palladium sont peu sensibles à l'air et à l'humidité, ce qui facilite leur manipulation.

<sup>30</sup> (a) G. Y. Li, US Patent 6,124, 462, **2000**. (b) G. Y. Li, US Patent 6,291,722B1, **2001**. (c) G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1513-1516.



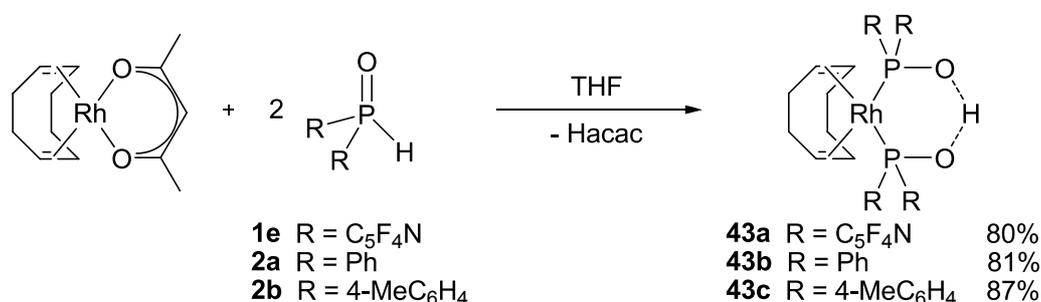
**Figure n° 2 :** Autres complexes [Pd]/acide phosphineux ou [Pd]/(acide phosphineux-phosphinito).

Le type de complexe, monomérique ou dimérique, avec ou sans liaison hydrogène intramoléculaire, dépend du type de précurseur métallique utilisé : les précurseurs métalliques tels que  $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  conduisent, en présence de deux équivalents d'oxyde de phosphine secondaire, à des complexes monomériques avec deux ligands acides phosphineux. Dans ce cas, une base externe est parfois nécessaire pour former la pince O--H--O. Avec des précurseurs métalliques comme  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  qui, au cours de la réaction, libère un anion acétylacétonate capable de capter un proton, des complexes monomériques avec un ligand acide phosphineux et un ligand phosphinito sont obtenus. Les mêmes observations ont été faites par Hong *et al.* lors de la préparation de complexes au palladium à partir de l'oxyde de phosphine secondaire **15a** (Schéma n° 28).<sup>18</sup> Avec  $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  comme précurseur, les auteurs ont observé la formation du complexe dimérique **41** avec la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'oxygène du ligand acide phosphineux et l'oxygène du ligand phosphinito. La formation de ce complexe s'accompagne de la libération de deux équivalents d'acide chlorhydrique HCl. Avec  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  comme précurseur, les auteurs ont isolé, après recristallisation, le complexe monomérique **42** avec présence de la liaison intramoléculaire O--H--O. C'est la libération de l'anion acétate qui permet d'arracher un des protons des ligands acides phosphineux. La formation du complexe **42** s'accompagne de la formation d'un équivalent d'acide acétique.

Schéma n° 28 : Préparation des complexes **41** et **42**.

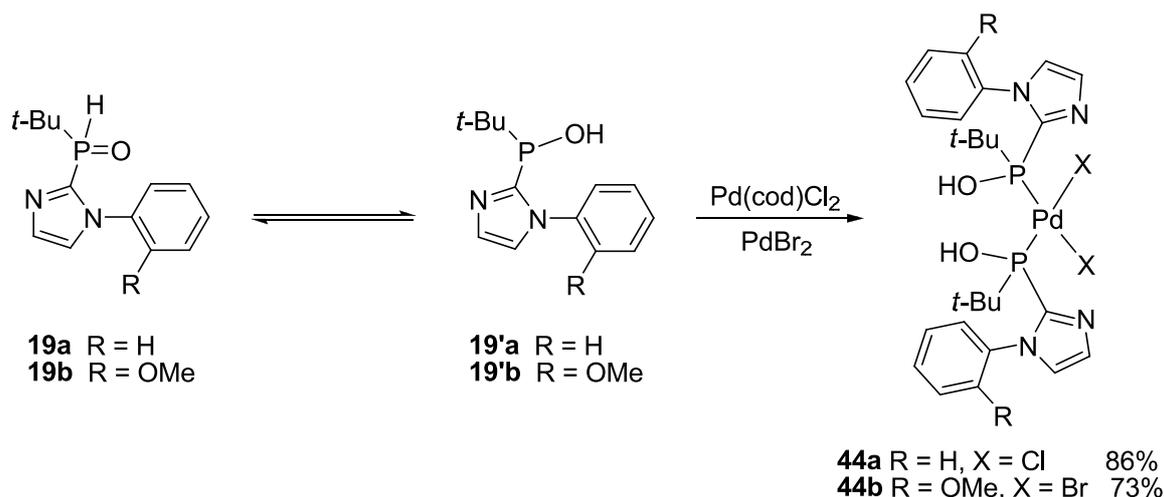
La structure monomérique ou dimérique de ces complexes a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons-X. Les mesures des longueurs de liaisons et des distances entre les atomes d'oxygène permettent également de confirmer la nature symétrique de la liaison hydrogène intramoléculaire.

Des complexes rhodium (I)/acide phosphineux-phosphinito [Rh]/{(R<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H} ont également été isolés par Börner *et al.* en réalisant l'échange entre un ligand acétylacétonate et un acide phosphineux.<sup>31</sup> Là aussi, il n'est pas nécessaire d'ajouter une base au milieu réactionnel, l'anion acétylacétonate libéré vient capter un proton d'un des ligands acides phosphineux pour obtenir un ligand phosphinito, ce qui conduit à la formation de la liaison hydrogène intermoléculaire. Les complexes **43a** à **43c** sont isolés avec de bons rendements (Schéma n° 29).

Schéma n° 29 : Préparation des complexes au rhodium **43a** à **43b**.

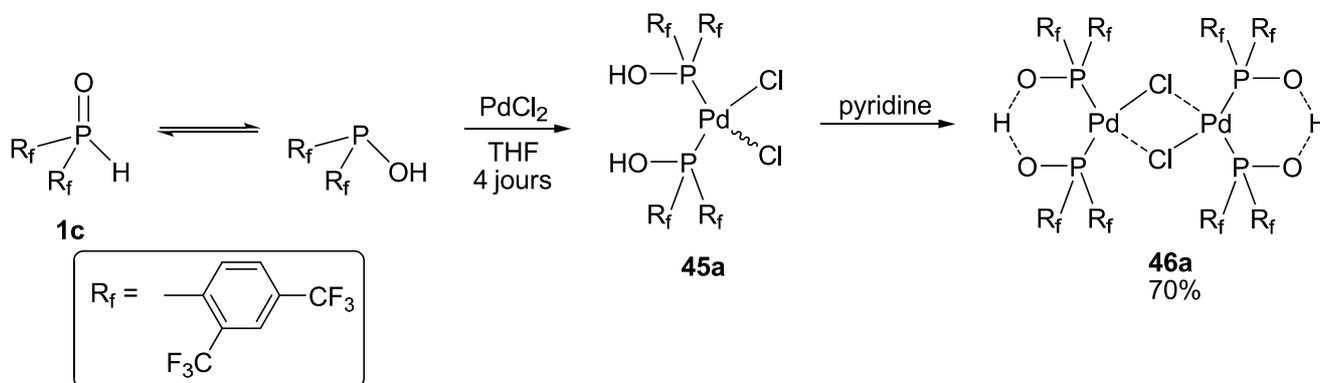
<sup>31</sup> A. Christiansen, D. Selent, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *Organometallics*, **2010**, 29, 3139-3145.

Les oxydes de phosphine secondaires avec un substituant de type *N*-arylimidazole, synthétisées par Hong *et al.* en 2011 ont également été utilisés pour la préparation de complexes de palladium, par échange de ligand ou par addition sur un sel de palladium (**Schéma n° 30**).<sup>20</sup> L'étude par diffraction des rayons-X des complexes formés **44a** et **44b** a permis de confirmer la structure monomérique des complexes. De plus, cette étude a démontré que les deux ligands X sont en position *cis*, structure assez inattendue du fait de l'encombrement stérique des substituants *N*-arylimidazole.



**Schéma n° 30** : Préparation des complexes **44a** et **44b**.

Enfin, l'équipe de Hoge a réalisé l'addition d'oxydes de phosphine secondaires sur le sel de palladium PdCl<sub>2</sub> pour préparer le complexe [PdCl<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>] **45**.<sup>32</sup> A partir de l'oxyde de bis(2,4-bis(trifluorométhylphényl)) phosphine **1c**, Hoge *et al.* ont pu former le complexe [PdCl<sub>2</sub>((2,4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>] **45a** qui est ensuite traité avec de la pyridine pour donner le complexe dimérique [PdCl{((2,4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H}]<sub>2</sub> **46a** (**Schéma n° 31**).



**Schéma n° 31** : Préparation du complexe [PdCl{((2,4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H}]<sub>2</sub> **46a**.

<sup>32</sup> B. Kurscheid, B. Neumann, H.-G. Stammler, B. Hoge, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14935-1441.

Les complexes  $[\text{PtCl}_2((2,4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{POH})_2]$  **47a** et  $[\text{PtCl}_2\{((2,4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **48a** ont été préparés selon la même méthode à partir du sel de platine  $\text{PtCl}_2$ . A nouveau, la structure bidente des ligands acide phosphineux-phosphinito a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons-X.

Les différents complexes qui ont été présentés ci-dessus ont été testés comme catalyseur dans différentes catégories de réactions. En plus de l'utilisation de complexes bien définis, un certain nombre de transformation utilisant un système catalytique formé *in situ* à partir d'un précurseur métallique et d'oxydes de phosphine secondaires ont également été développées.<sup>33</sup>

## IV. Utilisation des Oxydes de Phosphine Secondaires en catalyse

### IV.1) Réaction d'hydroformylation :

Le premier exemple d'utilisation en catalyse de complexes bien définis associant un métal et un acide phosphineux a été reporté par Van Leeuwen *et al.* Le complexe **31**, développé par Roundhill, a été utilisé dans des réactions d'hydroformylation.<sup>34</sup> Sous pression d'hydrogène et de monoxyde de carbone, l'heptène **49** est transformé en aldéhyde **50** et en alcool **51**. Les taux de conversion sont faibles, respectivement 5% et 10%. Néanmoins, comparé aux ratios généralement observés pour cette transformation, le ratio de produits linéaires formés par rapports aux produits ramifiés est élevé, respectivement 4,9 pour 1 pour les aldéhydes et 10,1 pour 1 pour les alcools (Schéma n° 32).

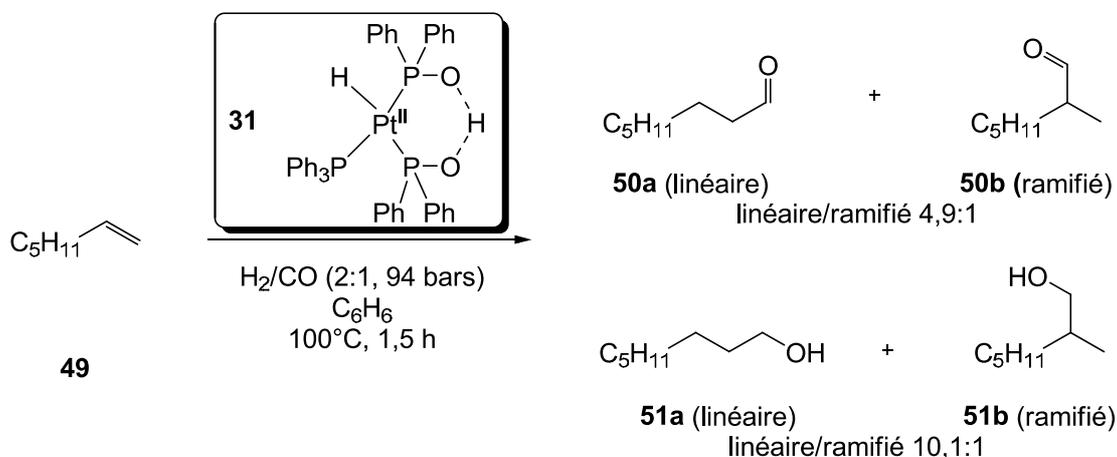
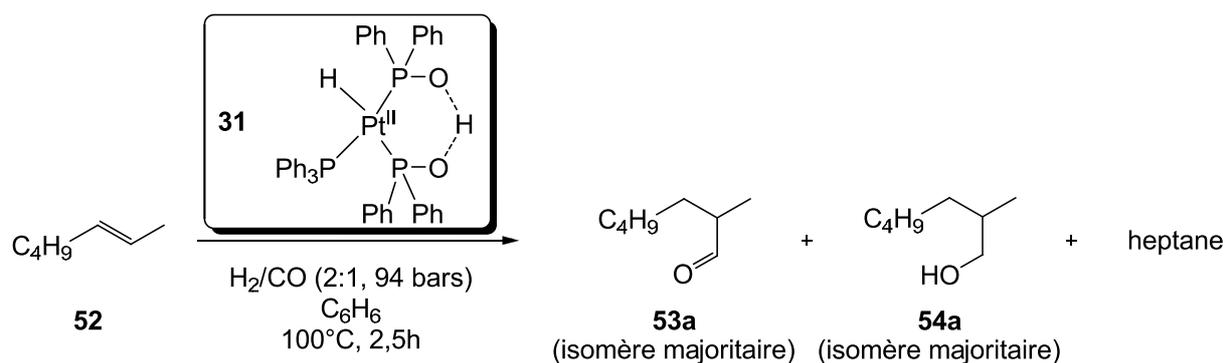


Schéma n° 32 : Réaction d'hydroformylation de l'heptène **49**.

<sup>33</sup> T. M. Shaikh, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256, 771-803.

<sup>34</sup> P. W. N. M. Van Leeuwen, C. F. Roobeek, R. L. Wife, J. H. G. Frings, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 31-33.

L'hydroformylation des alcènes internes conduit généralement à la formation d'un mélange d'aldéhydes avec des chaînes ramifiées plus ou moins longues. De plus, cette réaction s'accompagne souvent d'une part non négligeable d'hydrogénation de l'alcène en alcane. Le cobalt et le rhodium sont les métaux privilégiés pour ce type de réaction.<sup>35</sup> Cependant, l'équipe de Van Leeuwen a démontré qu'il était possible de réaliser l'hydroformylation de l'hept-2-ène **52** avec le complexe de platine **31** et dans des conditions de réaction identiques à celles de l'hydroformylation des alcènes terminaux (**Schéma n° 33**). Cette réaction conduit à la formation d'un mélange d'aldéhydes **53** et d'alcools **54**, chacun présent sous forme de plusieurs isomères. De l'heptane est également formé au cours de la réaction. Si le taux de conversion de l'alcène de départ n'est pas très élevé (19%), une régiosélectivité intéressante est toutefois observée. Le 2-méthylheptanal **53a**, l'isomère possédant la plus courte chaîne ramifiée, est l'isomère majoritaire (55%) pour les aldéhydes ; tandis que pour les alcools, le 2-méthylheptanol **54a** est l'isomère formé majoritairement (73%).

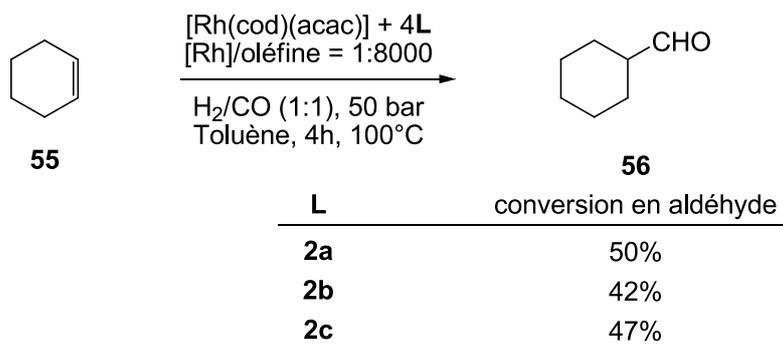


**Schéma n° 33** : Réaction d'hydroformylation de l'hept-2-ène **52**.

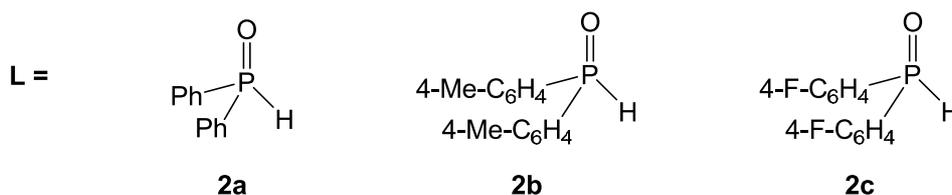
Beaucoup plus récemment, Börner *et al.* ont isolé des complexes  $[\text{Rh}(\text{cod})\{(\text{R}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  à partir d'oxydes de phosphine secondaires et de  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})]$  comme précurseur métallique.<sup>31</sup> A la suite de ces travaux, les auteurs ont déterminé l'activité catalytique de ces complexes, formés *in situ*, pour l'hydroformylation d'oléfines.<sup>36</sup> Différents oxydes de phosphine secondaires substitués par des groupements aryles plus ou moins riches en électrons (**Figure n° 3**) ont été testés comme préligands du rhodium. L'activité catalytique des complexes reste modérée pour l'hydroformylation du cyclohexène **55** avec des conversions en aldéhyde **56** entre 42 à 50% (**Schéma n° 34**).

<sup>35</sup> P. W. N. M. Van Leeuwen, C. F. Roobeek, *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 487-493.

<sup>36</sup> A. Chistiansen, C. Li, M. Garland, D. Selent, R. Ludwig, R. Franke, A. Börner, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 1278-1285.

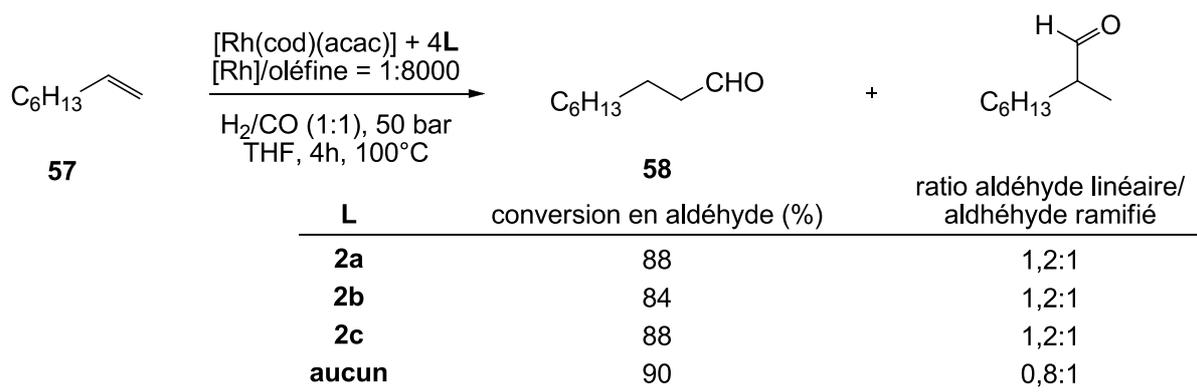


**Schéma n° 34** : Hydroformylation du cyclohexène **55**.



**Figure n° 3** : Structure des oxydes de phosphine secondaires utilisés pour l'hydroformylation des oléfines **55** et **57**.

Avec des systèmes catalytiques identiques, l'hydroformylation de l'octène **57** a été observée avec une conversion de 88% (**Schéma n° 35**). Cette conversion est comparable à celle observée avec le catalyseur  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})]$  seul. Néanmoins, l'utilisation des OPS comme préligands a été bénéfique car elle a permis d'obtenir un ratio en aldéhyde linéaire formé par rapport à la quantité totale d'aldéhydes formés supérieur à celui observé avec  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})]$  seul, 53% contre 47% respectivement.



**Schéma n° 35** : Hydroformylation de l'octène **57**.

Dans ces deux exemples, la nature des substituants, et plus particulièrement leurs effets électroniques, présents sur l'atome de phosphore du ligand ne semble pas influencer directement l'activité catalytique des complexes formés, les conversions observées étant

sensiblement les mêmes. De plus, il est surprenant de noter que les propriétés catalytiques des complexes bien définis  $[\text{Rh}(\text{cod})\{(\text{R}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  n'ont pas été évaluées pour cette réaction.

#### IV.2) Réaction d'hydrolyse des nitriles en amides :

La fonction amide est présente dans de nombreuses molécules naturelles possédant une activité biologique ou enzymatique. Par conséquent, de nombreuses méthodes ont été développées pour la préparation de molécules possédant cette fonction, parmi lesquelles la réaction d'hydrolyse des nitriles.<sup>37</sup>

Toutefois, la réaction d'hydrolyse des nitriles est généralement effectuée par catalyse acide ou basique, ce qui la restreint aux substrats avec des fonctions peu sensibles. De plus, la difficulté de cette transformation est de contrôler l'hydrolyse pour éviter la formation d'acide carboxylique. En effet, l'hydrolyse de l'amide en acide carboxylique est cinétiquement plus rapide que l'hydrolyse de la fonction nitrile en amide.

Afin de maîtriser cette réaction d'hydrolyse et de pouvoir utiliser des substrats portant des fonctions sensibles, l'utilisation des métaux de transition représente l'une des méthodes les plus efficaces.<sup>38,39</sup>

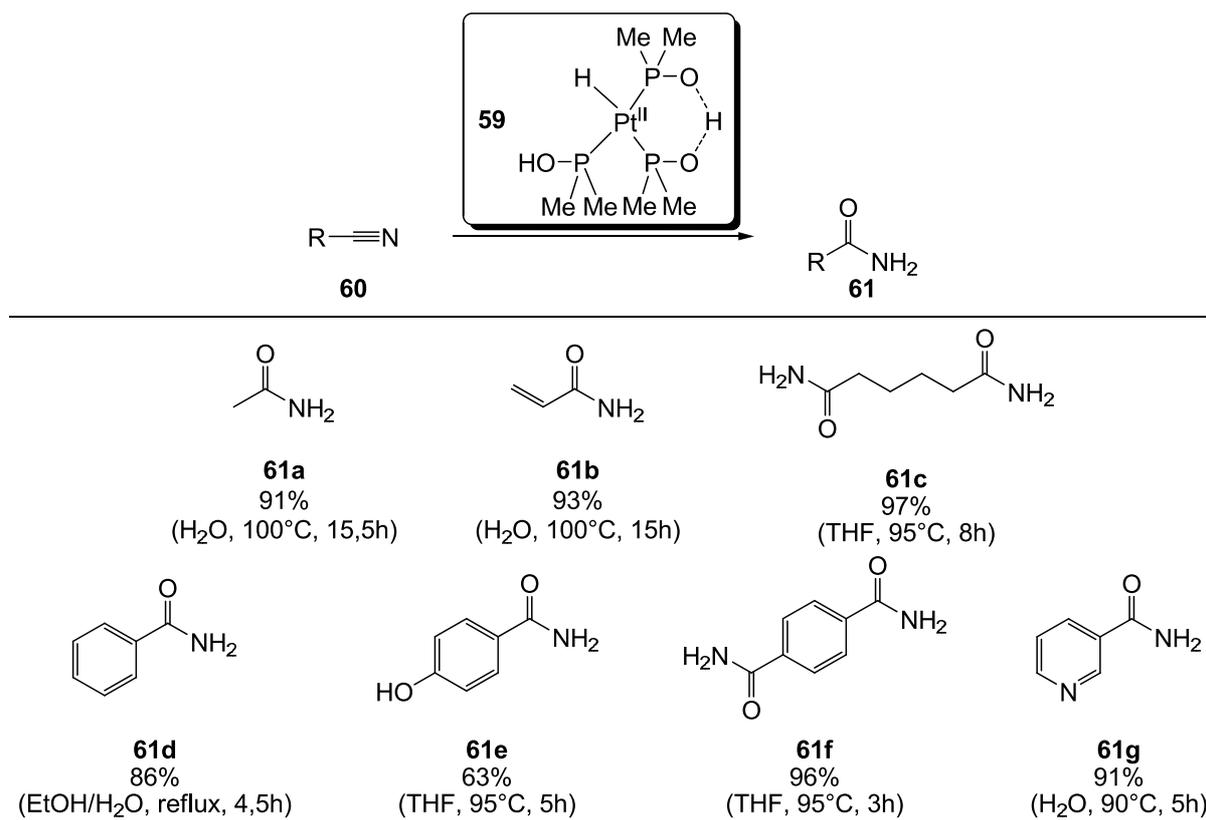
Parkins *et al.* ont réalisé l'hydrolyse de différents nitriles **60** à l'aide du complexe  $[\text{PtH}(\text{Me}_2\text{POH})\{(\text{Me}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **59** avec d'excellents rendements et des valeurs de TOF élevées ( $1485\text{h}^{-1}$  par exemple pour l'acrylamide) (Schéma n° 36).<sup>40</sup> Dans chacun des exemples, les auteurs n'ont pas détecté la présence d'acides carboxyliques résultant de l'hydrolyse de l'amide. La réaction est donc sélective pour l'hydrolyse des nitriles.

<sup>37</sup> C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3405-3415.

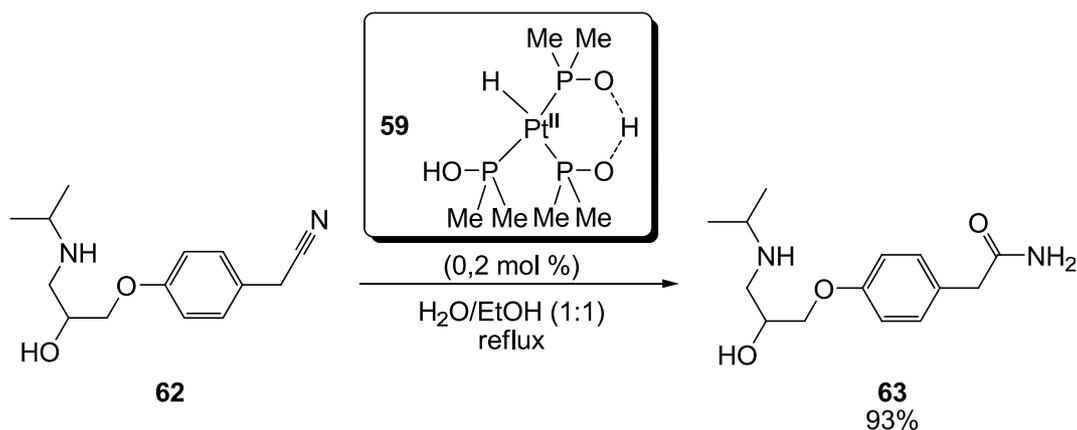
<sup>38</sup> V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358*, 1-21.

<sup>39</sup> Pour des exemples récents, voir : (a) Z. Li, L. Wang, Zhou, X., *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 584-588. (b) W.-C. Lee, B. J. Frost, *Green Chemistry*, **2012**, *14*, 62-66. (c) R. García-Alvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5442-5451. (d) T. Oshiki, M. Muranaka, WO 2012/017966 A1 (PCT/JP2011/067531), Applicant: Okayama University.

<sup>40</sup> (a) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8657-8660. (b) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Cat. A : Chem.*, **2000**, *160*, 249-261.

Schéma n° 36 : Hydrolyse sélective des nitriles **60** en amides **61**.

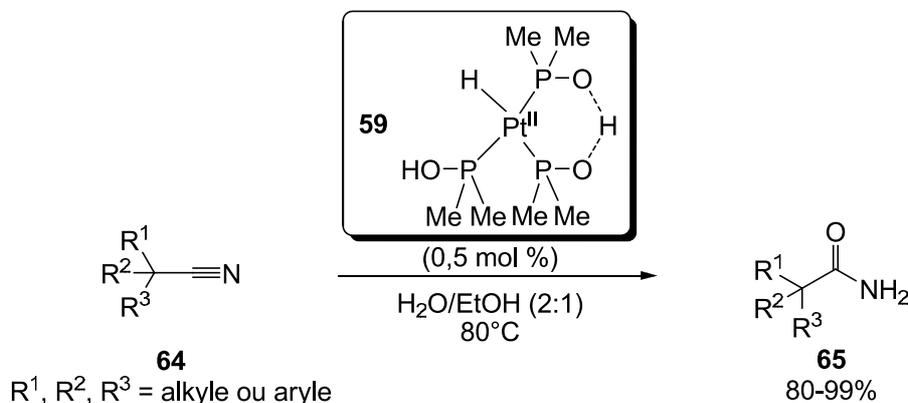
Cette stratégie a été valorisée pour la synthèse de l'aténolol racémique **63**. Ce  $\beta$ -bloquant a été préparé avec un excellent rendement par hydrolyse de l'intermédiaire **62** (Schéma n° 37).<sup>41</sup>

Schéma n° 37 : Préparation de l'aténolol racémique **63**.

L'hydrolyse des nitriles tertiaires est plus difficile et des conditions dures : acides concentrés et hautes températures, sont généralement nécessaires pour réaliser cette transformation. De Vries *et al.* ont mis au point une réaction d'hydrolyse efficace de nitriles

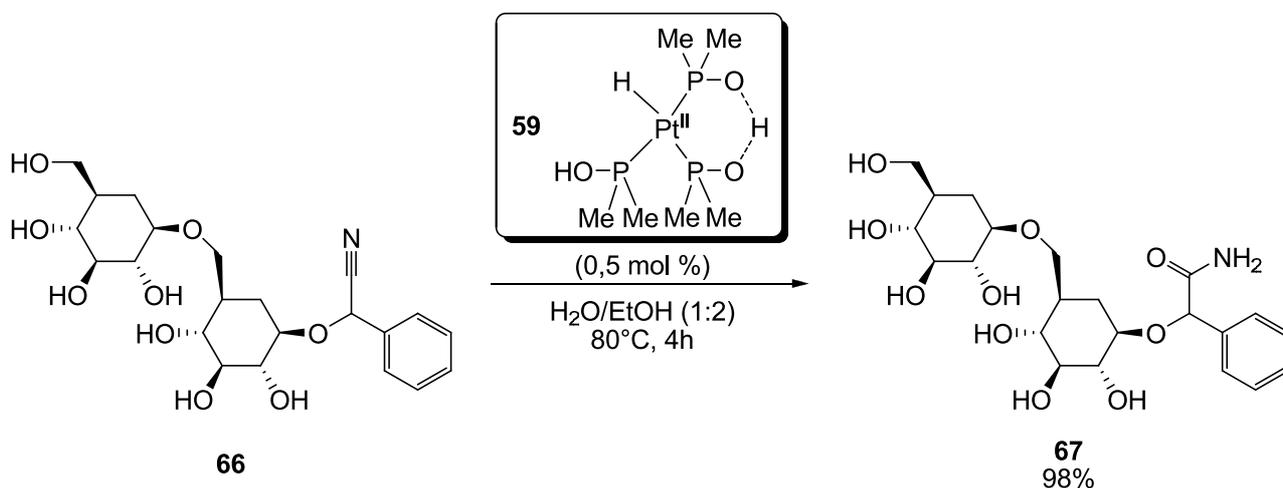
<sup>41</sup> J. Akisanya, A. W. Parkins, J. W. Steed, *Org. Process. Res. Dev.*, **1998**, 2, 274-276.

encombrés dans des conditions relativement douces (éthanol/H<sub>2</sub>O à 80°C) avec le complexe **59** comme catalyseur. Différents amides ont ainsi pu être préparés avec d'excellents rendements (**Schéma n° 38**).<sup>42</sup> L'utilisation du complexe bien défini **59** a permis d'obtenir les amides **65** avec des meilleurs rendements que lorsque le catalyseur est préparé *in situ* à partir de PtCl<sub>2</sub> et de l'oxyde de diméthylphosphine **3**.



**Schéma n° 38** : Réaction d'hydrolyse de nitriles tertiaires encombrés.

Avec ces conditions de réaction, la fonction nitrile de la D-amygdaline **66** est facilement hydrolysée en présence du complexe défini **59** pour donner l'amide **67** avec un excellent rendement de 98% (**Schéma n° 39**). Au cours de cette réaction, aucune racémisation des centres stéréogènes n'a été observée.

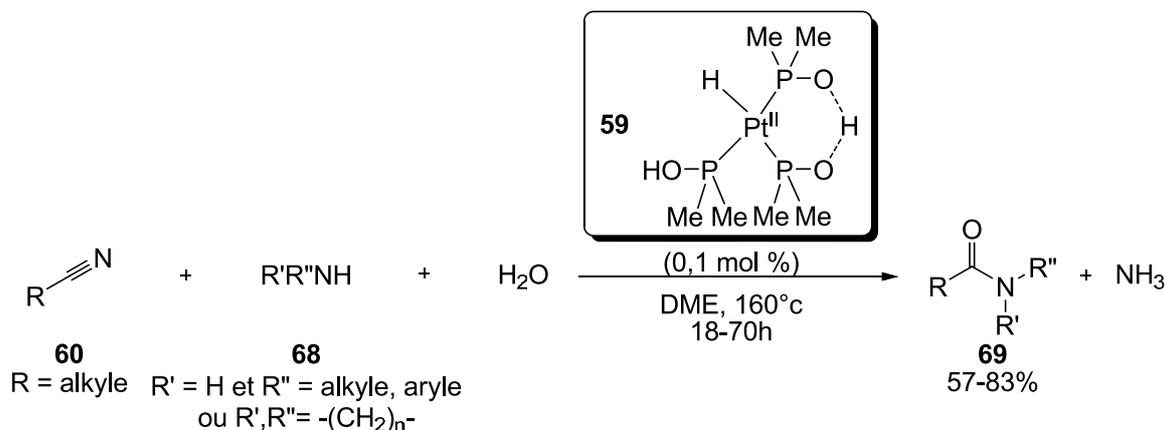


**Schéma n° 39** : Hydrolyse chimiosélective de la D-amygdaline **66**.

Comme pour l'hydrolyse des nitriles, la synthèse directe d'amides *N*-substitués à partir de composés nitriles et d'amines nécessite des conditions de réactions dures limitant ainsi l'emploi de cette stratégie. Néanmoins, De Vries *et al.* ont montré qu'avec le complexe **59**

<sup>42</sup> X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2327-2331.

comme catalyseur, cette méthodologie permettait d'obtenir plusieurs amides *N*-substitués **69** avec des rendements de moyens à bons (**Schéma n° 40**).<sup>43</sup>



**Schéma n° 40** : Synthèse d'amides *N*-substitués à partir de nitriles.

### IV.3) Réaction de couplage :

La création de nouvelles liaisons C-C ou C-Hétéroatome (O, N ou S) en une seule étape permet de coupler une myriade de synthons et ainsi d'obtenir facilement de nouveaux produits ou intermédiaires réactionnels possédant une plus grande complexité moléculaire. Ces réactions sont aujourd'hui couramment utilisées dans le monde de la recherche académique mais aussi dans l'industrie pour la synthèse de molécules naturelles, de molécules ayant une activité biologique (principes actifs pharmaceutiques, pesticides, insecticides, etc...) ou encore pour la préparation de matériaux pour des applications électroniques. De plus, ces réactions s'inscrivent dans le concept de « chimie verte » avec l'utilisation de la catalyse pour minimiser leur coût environnemental.<sup>44</sup>

Les réactions d'hydrolyse des nitriles ou d'hydroformylation présentées précédemment ont permis de démontrer l'efficacité en tant que catalyseurs des complexes palladium/oxyde de phosphine secondaire ou platine/oxyde de phosphine secondaire. Néanmoins, ce n'est qu'à partir de 2001 avec les travaux de Li *et al.* que les oxydes de phosphine ont réellement attiré l'attention en tant que préligands des métaux de transition et que l'utilisation de tels complexes s'est développée en catalyse, pour les réactions de couplage métallo-catalysées notamment.<sup>45</sup>

<sup>43</sup> C. J. Cobley, M. Van Den Heuvel, A. Abbadi, J. G. de Vries, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2467-2470.

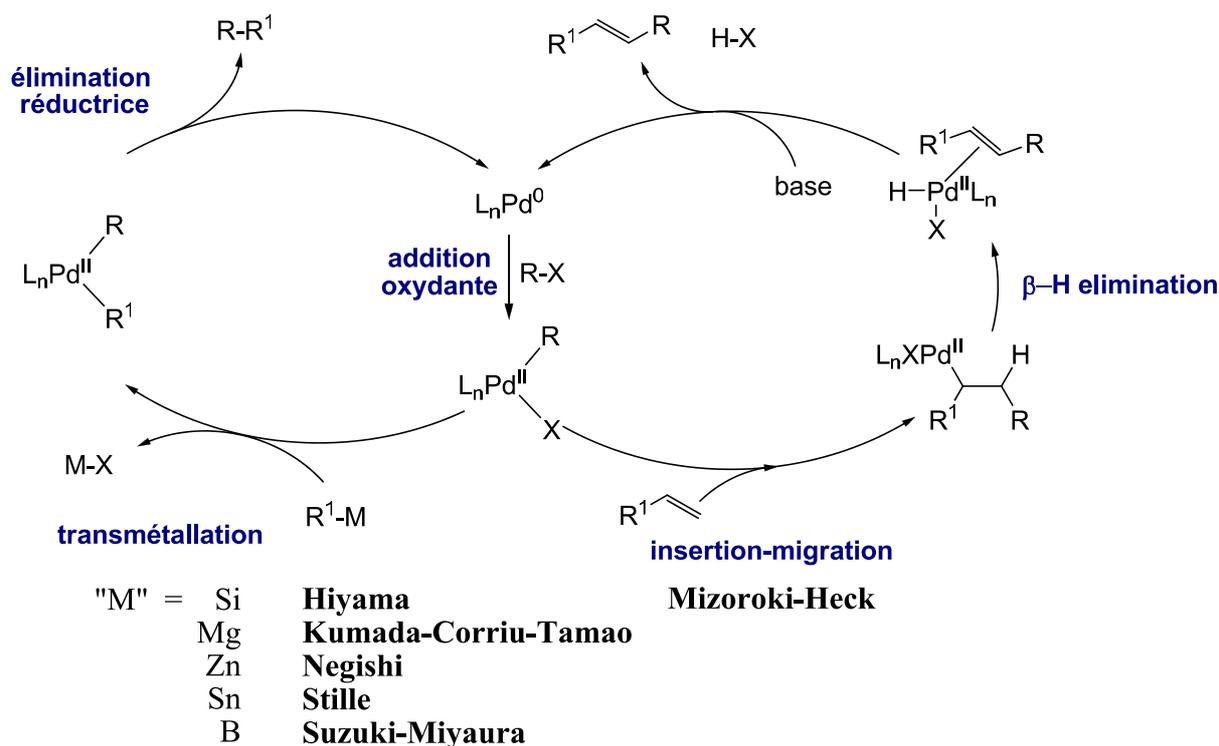
<sup>44</sup> A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed.; Eds Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

<sup>45</sup> (a) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8677-8681. (b) G. Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1513-1516.

Après avoir détaillé l'utilisation des complexes [M]/oxydes de phosphine secondaires en catalyse pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone, quelques exemples de couplages conduisant à la formation de liaisons carbone-hétéroatome et catalysés par ces complexes seront décrits.

### 3.1) Création de liaisons C-C :

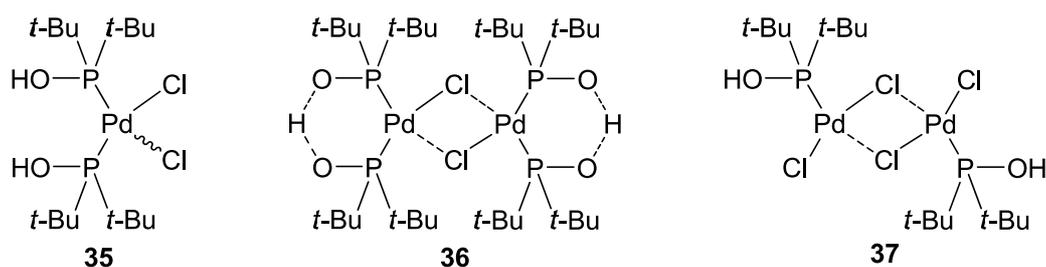
La création de nouvelles liaisons C-C est une des réactions les plus importantes de la chimie organique moderne, comme le souligne l'attribution du prix Nobel de chimie 2010 à Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki pour le développement de réactions de couplage pallado-catalysées qui portent désormais leurs noms. D'autres réactions de couplage, telles que les réactions de Kumada-Corriu-Tamao, Sonogashira, Hiyama ou Stille, sont aussi couramment utilisées. Dans chacune de ces réactions, le métal de choix est le palladium. Le couplage s'effectue entre une espèce halogénure d'aryle ( $X = I$  ou  $Br$ ) (ou pseudo-halogénure d'aryle,  $X = OTf$ ) et une espèce organométallique ( $R^1-M$ ) ou un alkyle dans le cas de la réaction de Heck (**Schéma n° 41**).<sup>46</sup>



**Schéma n° 41** : Mécanisme général des réactions de couplage.

<sup>46</sup> (a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5062-5085. (b) H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1147-1164.

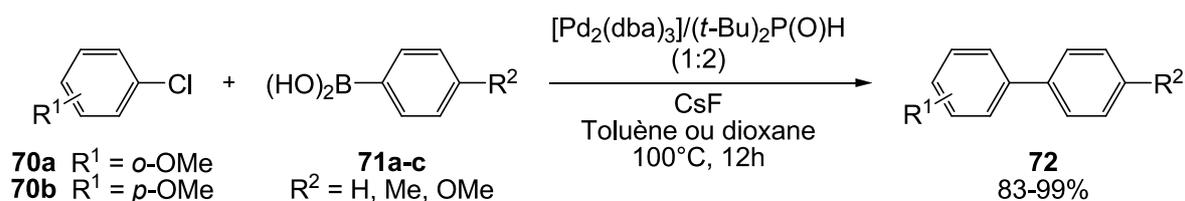
Ces réactions de couplage ont pendant longtemps été limitées à l'utilisation d'iodures, de bromures, ou de triflates d'aryles. Bien que les chlorures d'aryles soient plus intéressants du fait de leur plus grande diversité moléculaire et de leur prix plus attractif, la force de la liaison C-Cl a fortement limité l'utilisation de tels substrats. Cependant, Li *et al.* ont démontré que des chlorures d'aryles non activés pouvaient être utilisés dans différentes réactions de couplage catalysées par les complexes **35**, **36** ou **37** (**Figure n° 4**). En effet, l'utilisation d'acide phosphineux comme ligand va permettre d'augmenter la densité électronique sur le métal ce qui facilitera l'étape d'addition oxydante (*vide supra*).



**Figure n° 4** : Structure des complexes **35**, **36** et **37**.

#### a) Réaction de Suzuki-Miyaura :

Après avoir rapporté la préparation des complexes **35**, **36** et **37**, Li a montré qu'un système catalytique formé *in situ* à partir de l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  **34** et du complexe  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  promouvait efficacement le couplage entre des chlorures d'aryles **70** et les acides boroniques **71**, aussi appelé réaction de Suzuki-Miyaura (**Schéma n° 42**).<sup>45</sup>

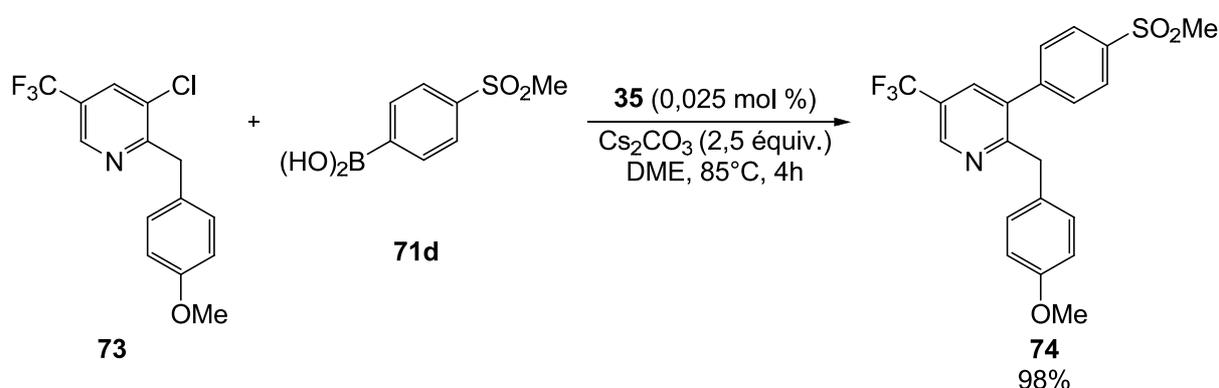


**Schéma n° 42** : Réaction de Suzuki catalysée par un complexe formé *in situ* à partir de  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  et de  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ .

Il s'agit là du premier exemple d'utilisation des oxydes de phosphine secondaires comme préligands dans des réactions de couplage. Les rendements pour cette réaction sont très bons voire même quantitatifs. Par la suite, Li a montré que les complexes bien définis **35**, **36** ou **37** pouvaient également être utilisés comme catalyseurs pour la même réaction. Là encore, les composés biaryles ont été obtenus de manière quasi quantitative avec seulement 0,5 mol % de catalyseur.<sup>47</sup>

<sup>47</sup> G. Y. Li, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3643-3650.

La réaction de Suzuki est très utilisée pour la synthèse de composés biaryles ayant une activité biologique. Au cours de travaux sur la synthèse d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase, Khanapure *et al.* ont cherché à modifier des chloropyridines par couplage pallado-catalysé.<sup>48</sup> Alors que les pyridines substituées par le chlore en position 2 réagissent aisément avec des acides boroniques en présence d'un catalyseur classique tel que  $[Pd(PPh_3)_4]$  pour donner le produit de couplage avec des rendements élevés, dans les mêmes conditions, les pyridines substituées en position 3 demeurent moins réactives. Néanmoins, dans ce cas, l'emploi du complexe **35** s'est avéré bénéfique, et ainsi la pyridine trisubstituée **74** a pu être isolée quantitativement avec une charge en catalyseur extrêmement faible, 0,025 mol % soit 250 ppm (**Schéma n° 43**).

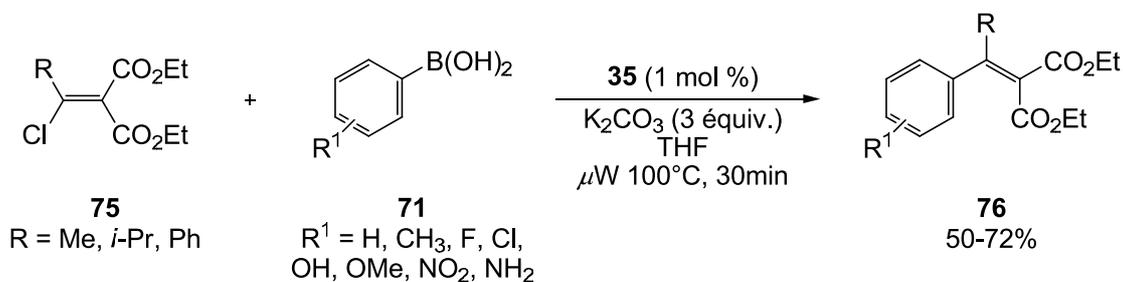


**Schéma n° 43** : Couplage de Suzuki entre la pyridine **73** et l'acide boronique **71d**.

En s'inspirant des travaux pionniers de Li, Turner s'est concentré sur l'utilisation de partenaires chlorovinyles pour la préparation de malonates  $\beta$ -aryl- ou  $\beta$ -alkyl/arylidènes.<sup>49</sup> Ces composés sont des intermédiaires réactionnels très utilisés pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique et sont généralement préparés par condensation de Knoevenagel. Néanmoins, cette stratégie est assez limitée puisque de bons rendements sont obtenus uniquement avec des dérivés de la diméthylcétone ou de la cyclohexanone. La stratégie mise en place par Turner *et al.* repose sur le couplage de malonates de  $\beta$ -chloroarylidènes ou d'alkylidènes **75** avec des acides boroniques mono- ou disubstitués **71** sous irradiation micro-onde (**Schéma n° 44**). Avec les catalyseurs généralement utilisés ( $[Pd(OAc)_2]$ ,  $[Pd(PPh_3)_4]$ ,  $[Pd_2(dba)_3]$ ), les produits de couplages **76** sont obtenus avec des rendements faibles (10 à 15%) tandis qu'avec le complexe **35** les rendements sont modérés à bons. Différents acides boroniques comportant des groupements fonctionnels variés tels  $-NO_2$ ,  $-F$ ,  $-Me$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  sont parfaitement tolérés dans les conditions de la réaction.

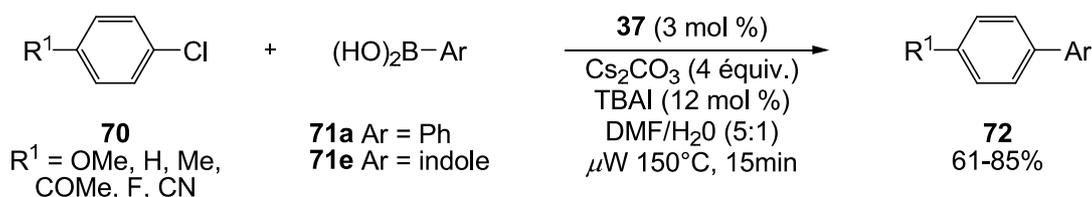
<sup>48</sup> S. P. Khanapure, D. S. Garvey, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5283-5286.

<sup>49</sup> R. R. Poondra, P. M. Fischer, N. J. Turner, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6920-6922.



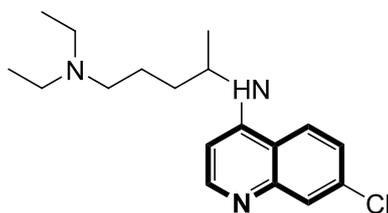
**Schéma n° 44** : Réaction de Suzuki pour la synthèse de malonates β-aryl- ou β-alkyl/arylidènes.

Les travaux de Li ont été repris par Yu *et al.* qui ont montré que le couplage de Suzuki entre l'acide phénylboronique **71a** et différents chlorures d'aryles pouvait être réalisé sous irradiation micro-ondes et en milieu aqueux. Cette stratégie a ensuite été étendue à la synthèse de composés de type 5-arylindoles qui ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma n° 45**).<sup>50</sup>



**Schéma n° 45** : Réaction de Suzuki sous irradiation micro-ondes.

La chloroquine (**Figure n° 5**) est utilisée dans le traitement du paludisme. Cependant, le développement de souches résistantes au traitement nécessite de mettre au point de nouveaux analogues de cette molécule. Les réactions de couplage permettent d'effectuer très facilement de la pharmacomodulation autour du squelette quinolinyle qui est à l'origine de l'activité antipaludique de la chloroquine.



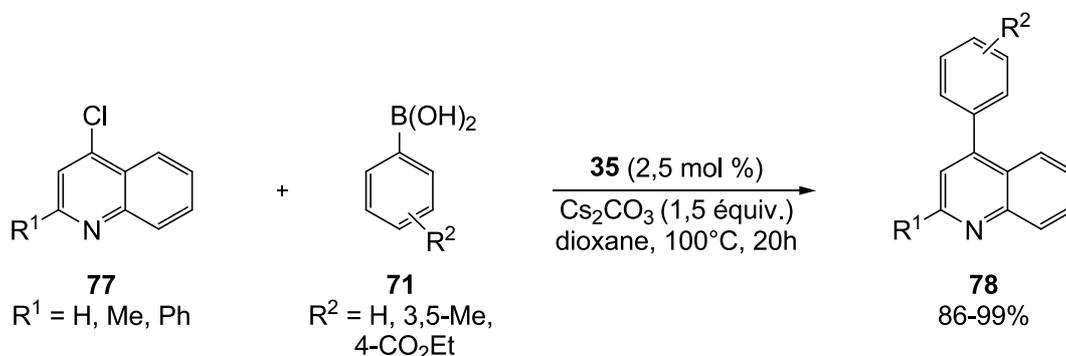
Chloroquine

**Figure n° 5** : Structure de la chloroquine et du squelette quinolinyle.

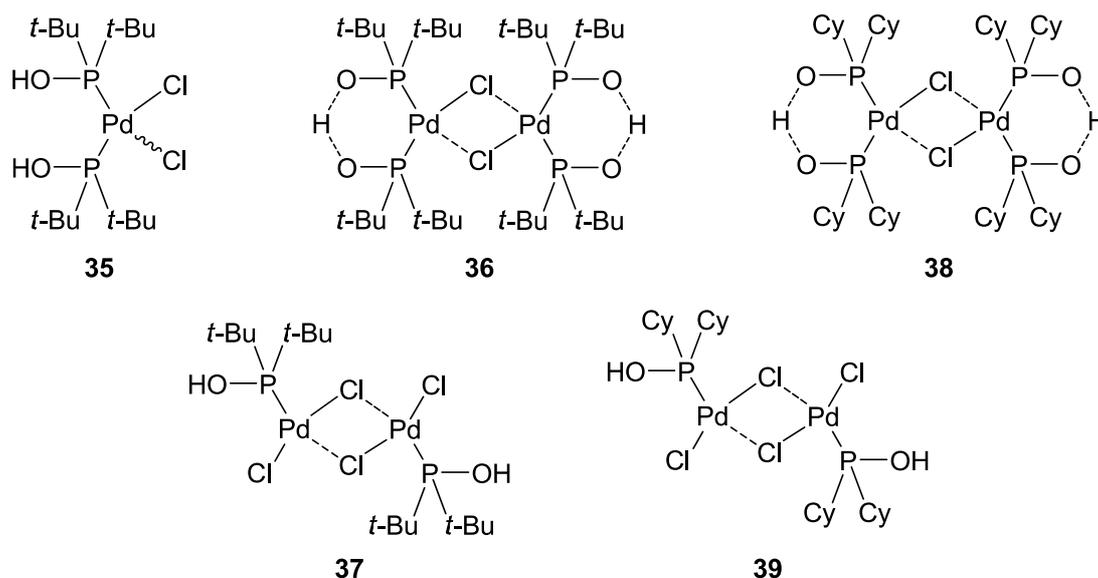
Engagés dans la synthèse de dérivés de la chloroquine, Wolf *et al.* ont envisagé le couplage de Suzuki entre des dérivés de la 4-chloroquinoline **77** et des acides boroniques **71**

<sup>50</sup> G. Miao, P. Ye, L. Yu, C. M. Baldino, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2332-2334.

pour la synthèse de ces dérivés.<sup>51</sup> Pour réaliser ce couplage, ils ont testé différents complexes développés par Li et utilisé la chloroquinoline **77b** ( $R^1 = \text{Me}$ ) et l'acide 3,5-diméthylphénylboronique **71** comme partenaires pour la réaction modèle. Au cours de leur étude, ils ont montré que les complexes avec deux ligands acides phosphineux **35** ou un ligand acide phosphineux et un ligand phosphinito **38** avaient une meilleure activité catalytique que les complexes avec un seul acide phosphineux **37** ou **39**, 70-73% contre 42-55% de rendement. De même, la substitution des groupements tertibutyles du complexe **36** par des groupements moins encombrants tel que le groupement cyclohexyle (complexe **38**) permet d'améliorer significativement le rendement, de 50% à 70%. La réaction a ensuite été étendue à d'autres dérivés de la chloroquinoline **77** ( $R^1 = \text{H}$ ) et d'autres acides boroniques **71**. Les produits de couplage **78** ont été isolés avec des rendements excellents voire quantitatifs (**Schéma n° 46**).



**Schéma n° 46** : Réaction de couplage de Suzuki entre les dérivés 4-chloroquinoline **77** et les acides boroniques **71**.

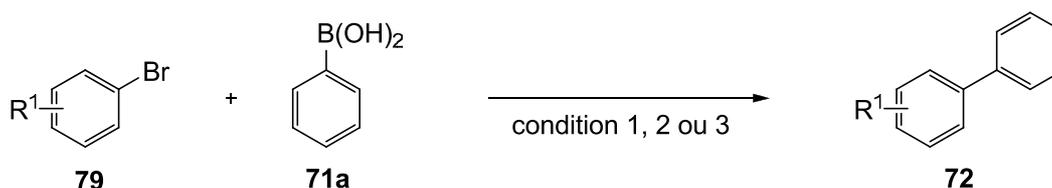


**Figure n° 6** : Structure des complexes testés dans la réaction modèle.

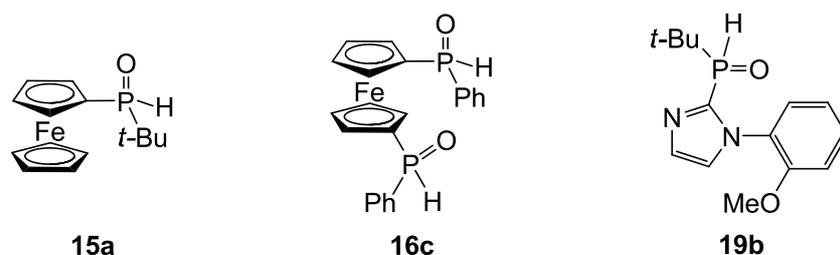
<sup>51</sup> C. Wolf, K. Ekoue-Kovi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1917-1925.

Lors de leurs travaux, les auteurs ont également réalisé la réaction de couplage entre l'acide phénylboronique **71** ( $R^2 = H$ ) et une gamme variée d'halogénures d'aryles. Là encore, les composés biaryles attendus ont été obtenus avec des rendements bons à quantitatifs, entre 70 et 98%.

Le groupe de Hong s'est aussi intéressé à la synthèse d'oxydes de phosphine secondaires originaux et à leur utilisation pour former de nouveaux complexes Pd/Acide phosphineux (**Schéma n° 28** et **Schéma n° 30**, § III). Les différents oxydes de phosphine secondaires préparés ont été testés comme préligands du palladium dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura entre des bromures d'aryles **79** et l'acide phénylboronique **71a**.<sup>18,20</sup> Les complexes catalytiques sont formés *in situ* à partir d'une source de palladium (1 mol % en palladium) et d'oxydes de phosphine secondaires. Différents précurseurs métalliques ont été testés et les auteurs ont pu observer que le rendement obtenu avec l'acétate de palladium  $[Pd(OAc)_2]$  est supérieur à ceux obtenus avec  $[Pd(cod)Cl_2]$  ou  $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ . Les produits de couplage **72** sont isolés avec des rendements bons à excellents en fonction de l'oxyde de phosphine utilisé comme préligand et de la nature du bromure d'aryle (**Schéma n° 47**). Les résultats présentés ne montrent pas de réelle influence de la structure des substituants portés par l'atome de phosphore sur les propriétés catalytiques du complexe. De plus, durant cette étude, les auteurs n'ont pas testés des oxydes de phosphine secondaires moins élaborés tels que l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine  $t\text{-Bu}_2P(O)H$  **34** qui a déjà été utilisé avec succès comme préligands pour ce type de couplage. Par conséquent, la nécessité d'utiliser les OPS **15a**, **16c** ou **19b** pour cette transformation n'est pas démontré.

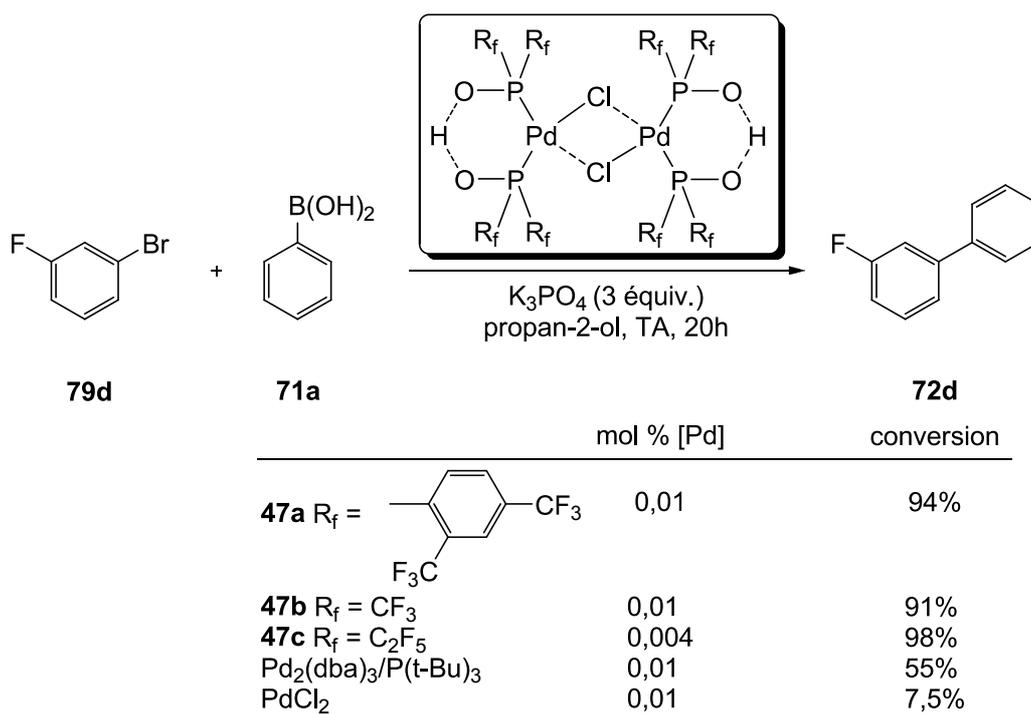


	condition 1	condition 2	condition 3
<b>79</b>	$Pd(OAc)_2/\mathbf{15a}$ (1:1)	$Pd(OAc)_2/\mathbf{16c}$ (1:1)	$Pd(OAc)_2/\mathbf{19b}$ (1:2)
$R^1 =$	<i>t</i> -BuONa (2 équiv.)	<i>t</i> -BuONa (2 équiv.)	KOH (3 équiv.)
	THF, 60°C, 1h	H <sub>2</sub> O, 60°C, 2h	THF, 60°C
H	>99%	95%	--
<i>p</i> -Me	87%	93%	98% (1h)
<i>p</i> -OMe	90%	94%	67% (3h)



**Schéma n° 47** : Réaction de Suzuki avec différents oxydes de phosphine secondaires comme préligands.

L'introduction de groupements très électroattracteurs sur les ligands phosphorés permet d'accélérer l'étape d'élimination réductrice dans les réactions de couplages.<sup>52</sup> A partir de ce constat, Hoge *et al.* ont préparé différents complexes de palladium à partir d'oxydes de phosphine secondaires possédant des groupements perfluoroaryle, trifluorométhyle ou pentafluoroéthyle très électroattracteurs.<sup>32,53</sup> Ces complexes ont été testés comme catalyseurs pour la réaction de couplage entre le 3-fluorobromobenzène **79d** et l'acide phénylboronique **71a** (Schéma n° 48).<sup>54</sup>



**Schéma n° 48** : Réaction de Suzuki catalysée par le complexe **47**.

<sup>52</sup> (a) M. F. Ernst, D. M. Roddick, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 1624-1627. (b) R. G. Peters, B. L. Bennett, D. M. Roddick, *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 265, 205-211.

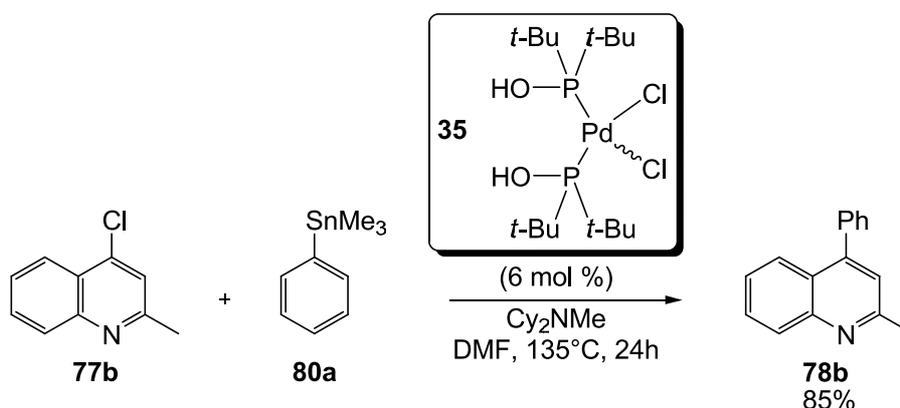
<sup>53</sup> B. Hoge, J. Bader, B. Kuschoid, N. Ignatyev, E. Aust, Patent WO 2010/009818 A1, Merck Patent GmbH, Darmstadt, Allemagne.

<sup>54</sup> B. Kuschoid, L. Belkoura, B. Hoge, *Organometallics*, **2012**, 31, 1329-1334.

Avec seulement 20 ppm de complexe **47c** comme catalyseur, la conversion est quantitative en 20h et à température ambiante. Dans les mêmes conditions, avec une charge en palladium de 0,01 mol %, les conversions sont beaucoup plus faibles avec le complexe  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PCy}_3]$  ou le sel de palladium  $\text{PdCl}_2$ , 55% et 7,5% respectivement.

### b) Réaction de Stille :

Au cours de leur étude sur la synthèse de dérivés de la chloroquine, Wolf *et al.* ont testé le couplage de Stille entre la 4-chloroquinoline **77b** et le triméthylphénylstannane **80a** comme stratégie pour la fonctionnalisation du squelette quinolinyle (**Schéma n° 49**).<sup>55</sup> Avec les complexes **35**, **36** et **37** comme catalyseurs, le produit de couplage **78b** est obtenu avec des rendements nettement supérieurs aux rendements obtenus lorsque ces complexes classiques sont utilisés (85% contre 16% ou 18% avec  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  ou  $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ ). De plus, il est possible d'améliorer encore le rendement en ajoutant deux équivalents de fluorure de césium, ce composé étant connu pour activer les dérivés stannane qui ont une très bonne affinité avec le fluor.<sup>56</sup> Avec le complexe **35** comme catalyseur, le rendement est alors de 89%.



**Schéma n° 49** : Synthèse de la 2-méthyl-4-phénylquinoline **78b** par couplage de Stille.

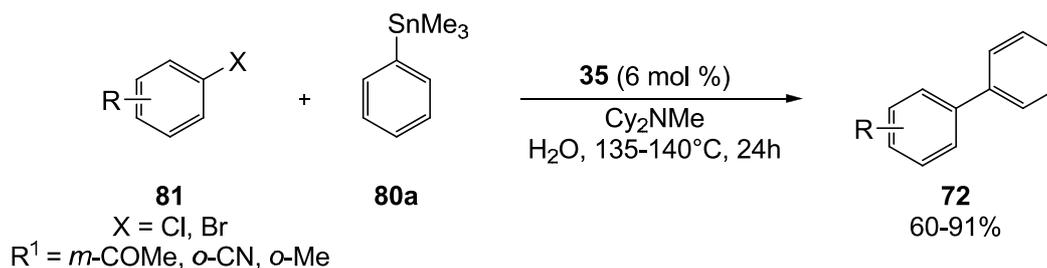
Ces mêmes complexes **35**, **36** et **37** sont capables de promouvoir la réaction effectuée dans l'eau sans ajout de co-solvant organique. Comme précédemment, le complexe **35** s'est montré le plus efficace, permettant d'isoler le produit **78b** avec un rendement de 91%.<sup>57</sup> La réaction de couplage ne se limite pas aux hétérocycles azotés électroniquement activés mais peut être étendue aux halogénures d'aryles **81** *ortho* ou *mé*ta substitués (**Schéma n° 50**). Les conditions de réaction tolèrent de nombreux groupes fonctionnels, entre autres cétones ou nitriles. Enfin, l'utilisation des bromures d'aryles a permis d'augmenter significativement les

<sup>55</sup> C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7077-7084.

<sup>56</sup> A. F. Littke, L. Scharz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6343-6348.

<sup>57</sup> C. Wolf, R. Lerebours, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7551-7554.

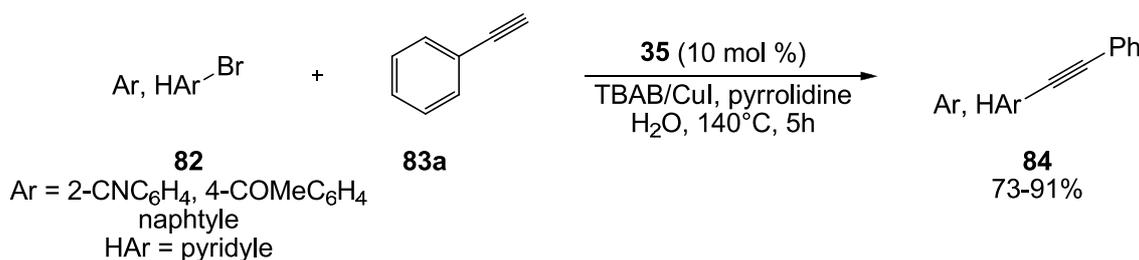
rendements, 87% de rendement avec le 2-bromo benzonitrile pour seulement 62% avec le 2-chlorobenzonitrile par exemple.



**Schéma n° 50 :** Couplage de Stille avec des halogénures d'aryles.

### c) Réaction de Sonogashira :

Le couplage de Sonogashira entre un alcyne terminal et un halogénure d'aryle représente la méthodologie de choix pour la préparation d'alcynes internes sophistiqués. Afin de limiter l'utilisation de solvants organiques parfois toxiques et onéreux, plusieurs groupes de recherche ont cherché à développer des catalyseurs stables et efficaces dans des milieux aqueux. Wolf *et al.* ont déjà démontré que les complexes **35**, **36** et **37** pouvaient être utilisés comme catalyseurs dans des réactions avec l'eau comme solvant.<sup>57</sup> Un peu plus tard, ils ont montré que le complexe **35** est un bon catalyseur pour la réaction de Sonogashira en milieu aqueux.<sup>58</sup> Par exemple, la 3-(phényléthyne)pyridine **84d** peut être obtenue avec un rendement de 90% par couplage entre la 3-bromopyridine **82d** et le phénylacétylène **83a**, en présence de 10 mol % de complexe **35**, de pyrrolidine, de bromure de tétrabutylammonium et d'iodure de cuivre (**Schéma n° 51**). En l'absence d'iodure de cuivre, le produit attendu est également obtenu mais avec un rendement plus faible (80%).

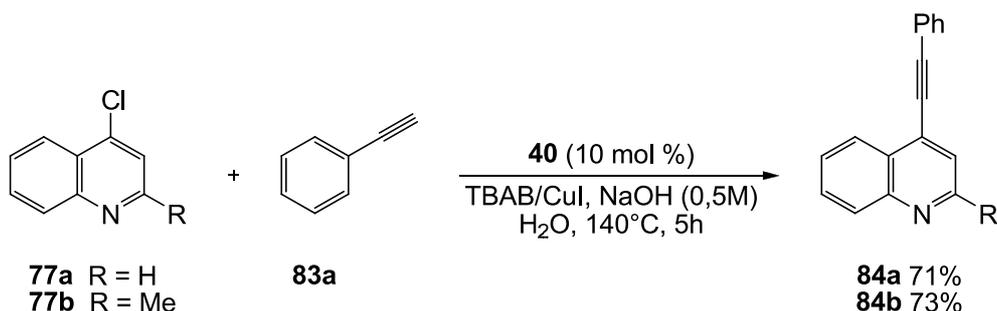


**Schéma n° 51 :** Couplage de Sonogashira catalysé par le complexe **40**.

Dans les mêmes conditions, la réaction entre la 4-chloroquinoline **77a** ou la 4-chloroquinoline **77b** et le phénylacétylène **83a** ne conduit pas à la formation du produit de couplage attendu. Seul le produit de substitution nucléophile aromatique de la pyrrolidine sur

<sup>58</sup> C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2161-2164.

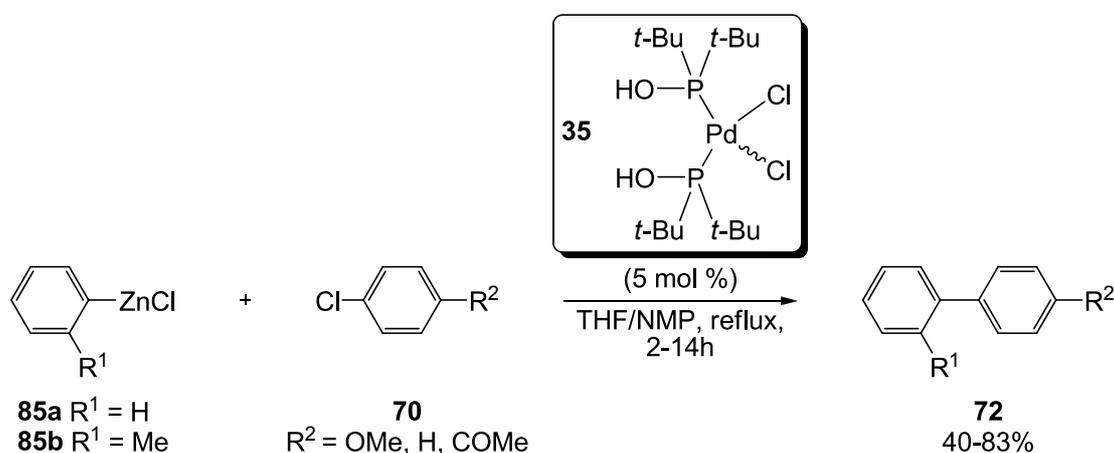
le dérivé chloré est observé. Cette limitation peut être contournée en remplaçant la pyrrolidine par une solution de soude de concentration 0,5M (**Schéma n° 52**).



**Schéma n° 52** : Couplage de Sonogashira avec les dérivés quinoline **77a** et **77b**.

#### d) Réaction de Negishi :

Une autre stratégie pour obtenir des composés biaryles consiste à réaliser le couplage entre un halogénure d'aryle et un composé organozincique, appelé couplage de Negishi.<sup>59</sup> Lors de son étude des propriétés catalytiques des complexes de palladium associés aux oxydes de phosphine secondaires, Li a montré que le complexe **35** est un bon catalyseur pour ce couplage.<sup>47</sup> Le rendement est bon avec le chlorobenzène **70** (R<sup>2</sup> = H) comme substrat (83% en 2 heures) et moyen lorsque le chlorure d'aryle porte des substituants électrodonneurs comme avec le 4-chloroanisole **70** (R<sup>2</sup> = OMe) (57% en 14 heures) (**Schéma n° 53**).



**Schéma n° 53** : Couplage de Negishi catalysé par le complexe **35**.

Par la suite, Wolf a cherché à étendre cette réaction de couplage catalysée par les complexes palladium-acide phosphineux à une gamme plus variés d'halogénures d'aryles.<sup>60</sup> Il a d'abord testé les différents complexes [Pd]/OPS disponibles (complexe **35** à **40**, **Figure n°**

<sup>59</sup> E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821-1823. (b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 683-684.

<sup>60</sup> H. Xu, K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7638-7650.

7) comme catalyseurs pour la réaction de couplage entre le chlorure de tolylzinc **85b** et le 4-chloroanisole **70b** (Schéma n° 53).

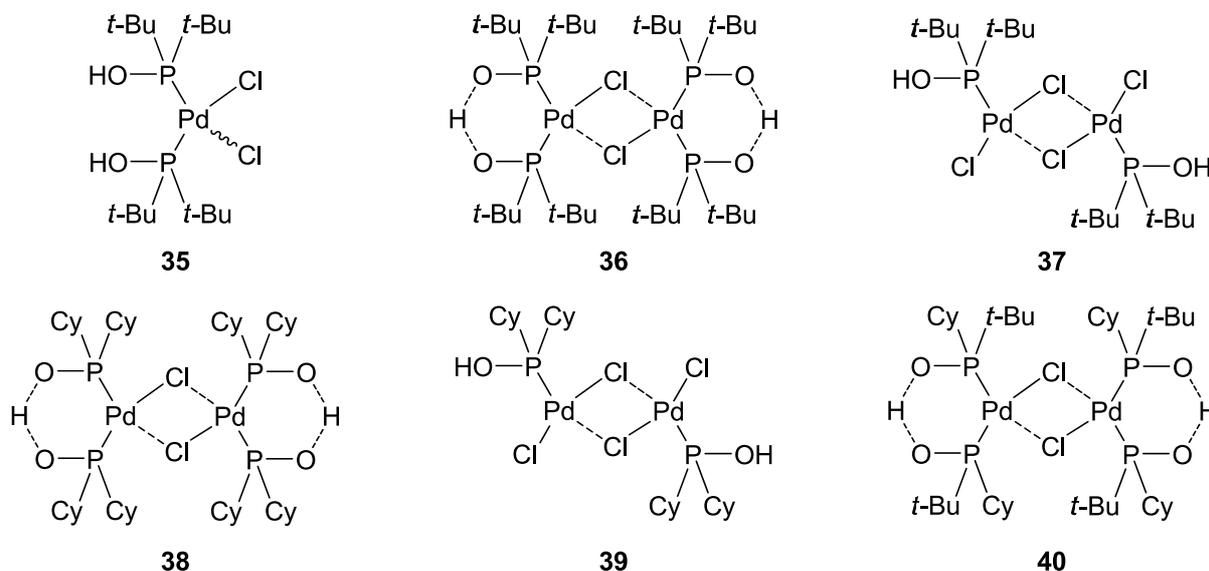


Figure n° 7 : Complexes 35 à 40.

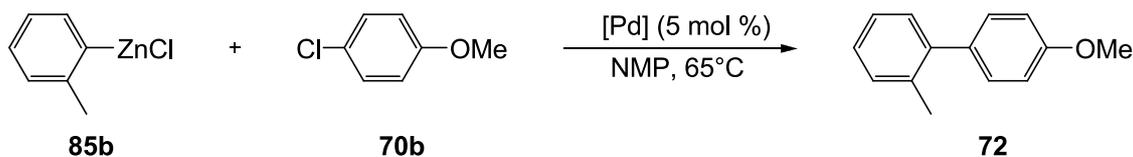
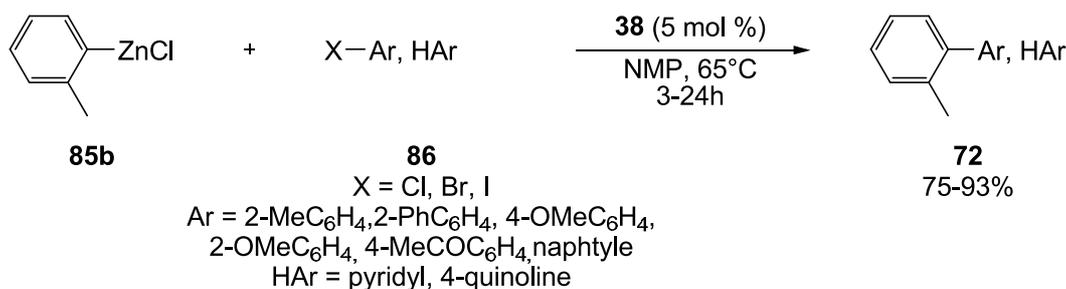


Schéma n° 54 : Réaction modèle de couplage – Optimisation du catalyseur.

Le meilleur résultat a été obtenu avec le complexe **38** comme catalyseur, le produit de couplage est alors isolé avec un rendement de 93% en quatre heures.

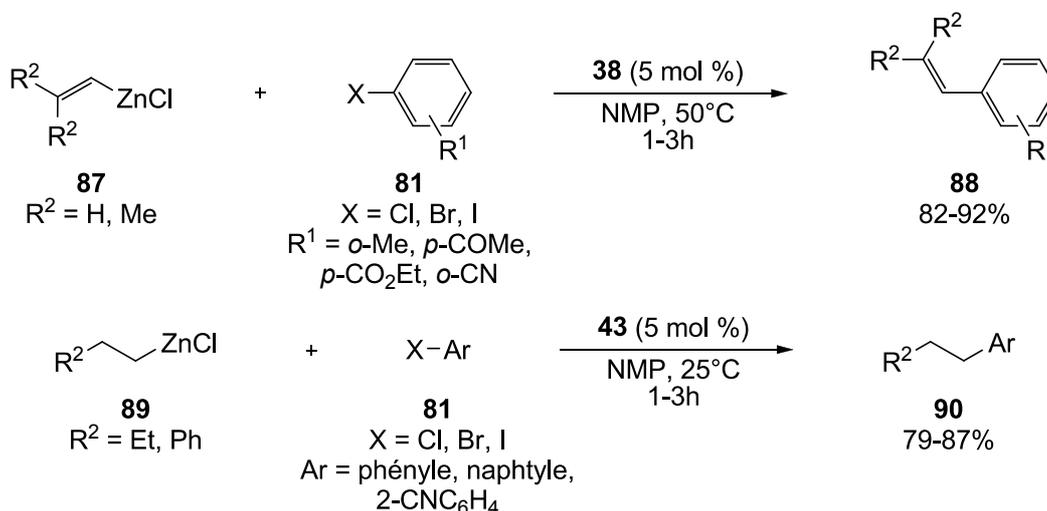
La réaction a ensuite été étendue à différents halogénures d'aryles ou halogénures d'hétéroaryles et les produits de couplage **72** sont obtenus avec des rendements modérés à excellents (Schéma n° 55). La réaction est chimiosélective vis-à-vis des fonctions ester, éther, cétone et nitrile. Avec les bromures et iodures d'aryles, les temps de réaction sont plus courts qu'avec les chlorures d'aryles pour des rendements similaires. De bons rendements sont aussi observés avec des bromures d'aryles disubstitués comme partenaires tels que le 4-bromo-3-méthylbenzonnitrile (88% de rendement en deux heures).

Les produits de couplage avec des composés organozinciques stériquement encombrés comme substrats sont également obtenus avec de bons rendements. Par exemple, le 9-*o*-tolylanthracène est obtenu avec un rendement de 91% en 8 heures à partir du 2-chlorotoluène et du chlorure d'anthracénylzinc **85c**.



**Schéma n° 55** : Réaction de couplage avec différents halogénures d'aryles ou halogénures d'hétéroaryles.

Le complexe **38** s'est avéré être un bon catalyseur pour le couplage entre des halogénures d'aryles **81** et des dérivés vinylzinc **87** ou alkylzinc **89**. Les produits de couplage sont obtenus avec d'excellents rendements, dans des conditions douces, respectivement 82-92% et 79-87% (**Schéma n° 56**).

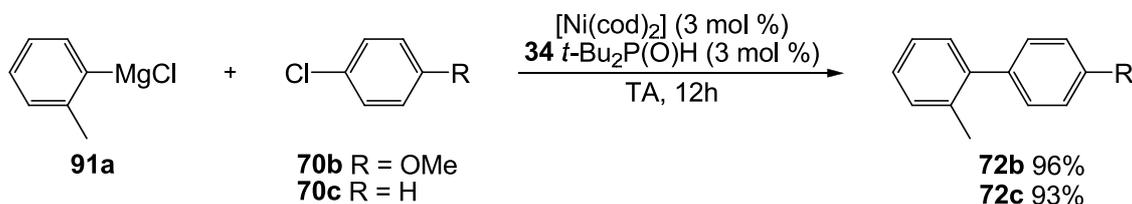


**Schéma n° 56** : Couplage de Negishi avec des dérivés vinylzinc **87** ou alkylzinc **89**.

### e) Réaction de Kumada-Corriu-Tamao :

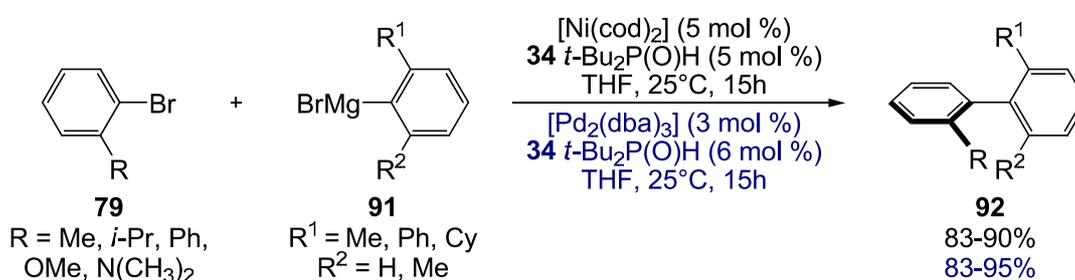
La réaction de couplage entre un organomagnésien et un halogénure d'aryle, connue sous le nom de réaction de Kumada-Corriu-Tamao, est une méthode simple et efficace pour obtenir des composés biaryles ou aryl-hétéroaryles. Lorsque Li s'est intéressé aux oxydes de phosphine secondaires et à leur utilisation comme préligands des métaux de transition, il a montré que le complexe formé *in situ* à partir du bis(cyclooctadiène) nickel [Ni(cod)<sub>2</sub>] et de l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine *t*-Bu<sub>2</sub>P(O)H **34** catalysait très efficacement la réaction de couplage entre le chlorure d'ortho-tolylmagnésien **91a** et les chlorures d'aryles **70** (**Schéma n° 57**).<sup>45b</sup> D'excellents rendements sont également obtenus lorsque la réaction est catalysée

par le complexe bien défini **35**.<sup>61</sup> Par exemple, la 4-(2-tolyl)anisole **72b** a pu être isolée avec un rendement de 87% après quatre heures de réaction et avec seulement 0,5 mol % de charge catalytique.



**Schéma n° 57** : Couplage de Kumada-Corriu-Tamao catalysé par le complexe  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/ t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  **34**.

La formation de liaisons  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  afin d'obtenir des biaryles a été très étudiée du fait des applications variées des molécules possédant ce squelette biaryle. La synthèse de composés biaryles stériquement encombrés a été décrite à partir d'halogénures d'aryles et d'acides boroniques ou de composés organozinciques. L'utilisation d'organomagnésiens comme substrats de départ est également envisageable mais nécessite des températures plus élevées. De plus, cette stratégie est limitée aux organomagnésiens non substitués en position *ortho*. Néanmoins, Wolf *et al.* ont mis en place une réaction de couplage entre des bromures d'aryles *ortho* substitués **79** et des organomagnésiens mono- ou di-*ortho* substitués **91** catalysée par des complexes formés *in situ* à partir de l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  **34** et des précurseurs du nickel ou du palladium.<sup>62</sup> Cette réaction s'effectue selon des conditions douces de température et les composés biaryles stériquement encombrés **92** sont obtenus avec de très bons rendements (**Schéma n° 58**). En utilisant les mêmes conditions de réactions et avec le complexe **35** comme catalyseur, les produits de couplages sont également obtenus avec de bons rendements avec les chlorures d'aryles **70** comme substrats de départ.

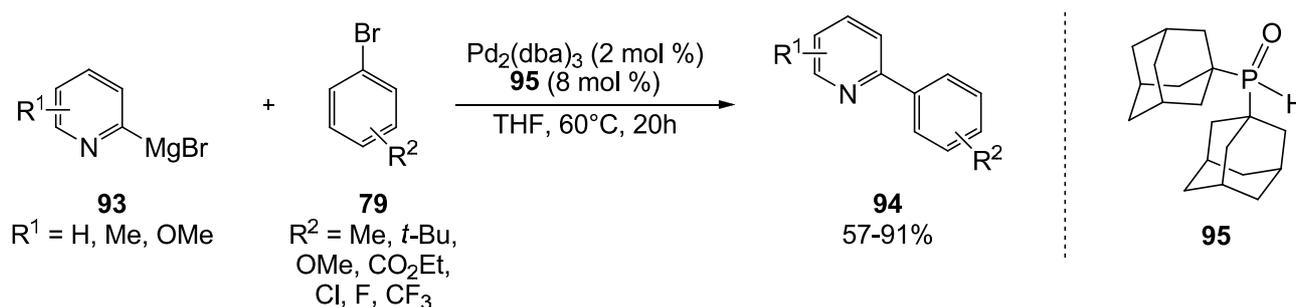


**Schéma n° 58** : Couplage de Kumada-Corriu-Tamao pour la synthèse de composés biaryles stériquement encombrés.

<sup>61</sup> G. Y. Li, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 63-68.

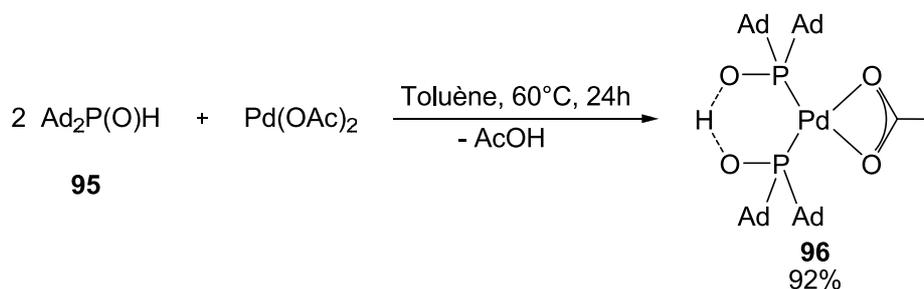
<sup>62</sup> C. Wolf, H. Xu, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 162-167.

Récemment, Ackermann *et al.* ont préparé différentes pyridines possédant un substituant aryle en position *ortho* en réalisant le couplage entre les composés 2-pyridylmagnésiens **93** et différents bromures d'aryles **79**.<sup>63</sup> Cette réaction est catalysée par un complexe formé *in situ* à partir de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et de l'oxyde de di-adamantyl phosphine **95** commercial. Les produits de couplage **94** sont isolés avec des rendements modérés à excellents (**Schéma n° 59**). Dans les mêmes conditions, l'utilisation de phosphines monodentes ou bidentes ou encore de carbènes *N*-hétérocycliques comme ligands ne permet pas d'obtenir le produit de couplage désiré.



**Schéma n° 59** : Couplage de Kumada-Corriu-Tamao avec réactifs de Grignard de type 2-pyridyle.

Les auteurs ont comparé les rendements obtenus avec un complexe catalytique formé *in situ* aux rendements obtenus avec un complexe défini. Après avoir préparé le complexe **96** (**Schéma n° 60**) et confirmé sa structure par une analyse de diffraction des rayons-X, celui-ci a été utilisé comme catalyseur pour la réaction de couplage, dans les mêmes conditions de solvant et de température. Avec le complexe bien défini **96**, les rendements de la réaction sont meilleur, ce qui a permis de diminuer la charge de catalyseur à 1 mol % de complexe.



**Schéma n° 60** : Préparation du complexe **96**.

<sup>63</sup> L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. R. Kapdi, C. Schulzke, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3300-3303.

## f) Réaction de Hiyama :

Le premier exemple de réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et un organosilane a été présenté par Hiyama *et al.* en 1988.<sup>64</sup> Cette réaction représente une alternative intéressante aux autres réactions de couplage. En effet, les autres composés organométalliques généralement utilisés présentent plusieurs inconvénients : les organomagnésiens et les organocuprates sont très réactifs et possèdent une faible chimiosélectivité, les organostannanes sont toxiques, et les organoboranes sont parfois difficilement disponibles commercialement. En comparaison, les organosilanes sont facilement accessibles et sont stables au contact de l'air et de l'eau. En revanche, ils sont souvent moins réactifs.

Wolf *et al.* ont montré que les complexes **35**, **36** et **37** étaient capables de catalyser les réactions de couplage entre le phényltriméthoxysilane **97a** et différents halogénures d'aryles ou halogénures d'hétéroaryles **86** dans l'acétonitrile et en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium.<sup>65</sup> Le complexe catalytique **36** permet d'obtenir le meilleur rendement. De plus, la réaction est totalement régiosélective vis-à-vis de différents groupes fonctionnels tels que les nitriles, les cétones et les esters (Schéma n° 61).

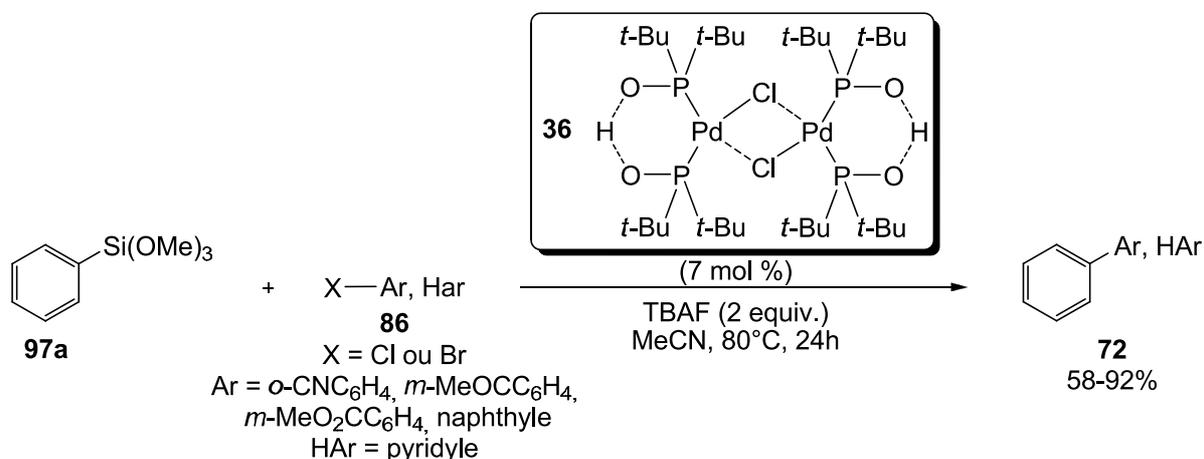


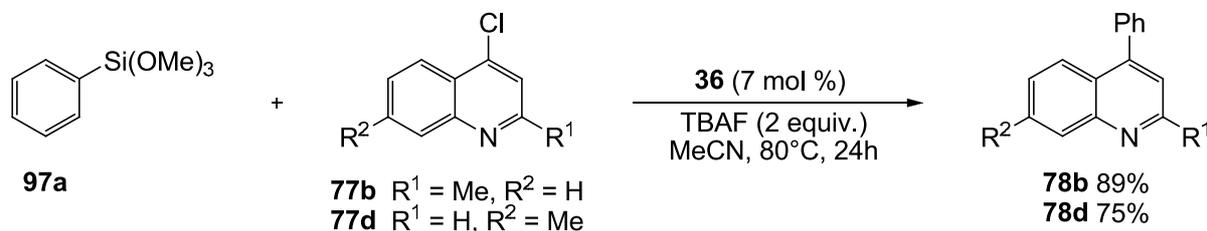
Schéma n° 61 : Couplage de Hiyama catalysé par le complexe **36**.

Les produits de couplages **72** sont obtenus avec de meilleurs rendements lorsque des bromures d'aryles ou d'hétéroaryles sont employés comme substrats de départ. Le fluorure de tétra-*n*-butylammonium est indispensable à la réaction car il permet d'activer la liaison carbone-silicium de l'espèce phényltriméthoxysilane en formant un siloxane pentacoordiné hybridé sp<sup>3</sup>d, qui facilite l'étape de transmétallation avec le catalyseur.

<sup>64</sup> Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 918-920.

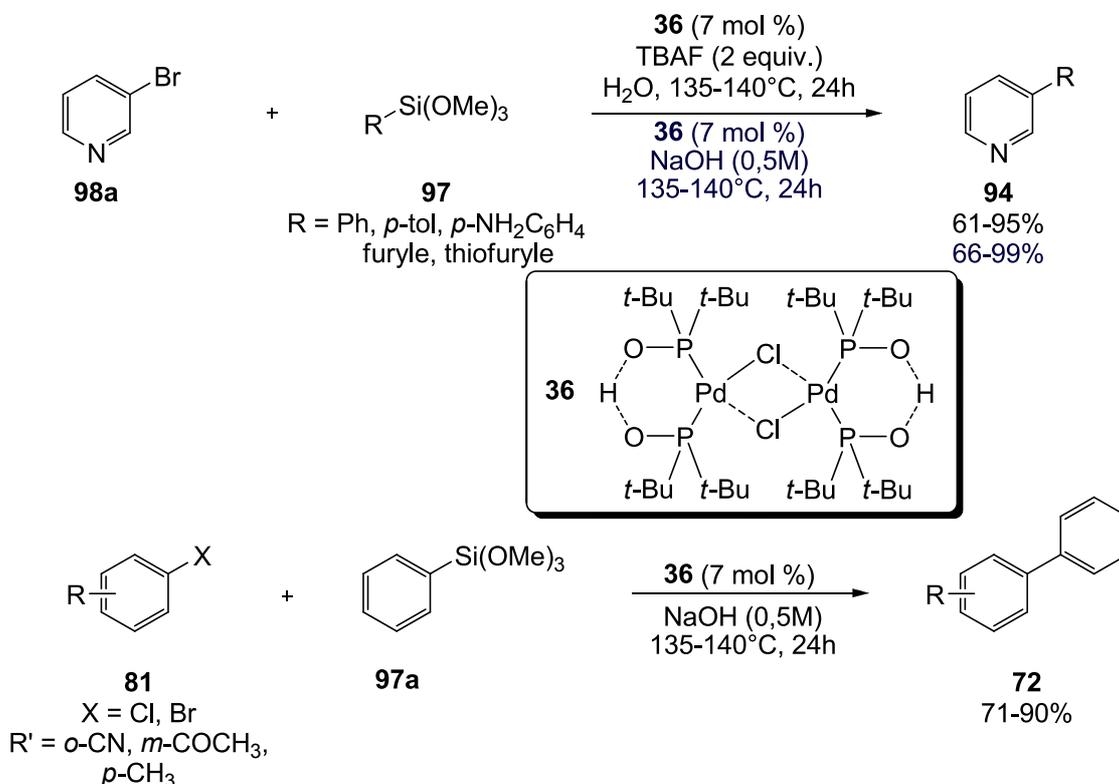
<sup>65</sup> C. Wolf, R. Lerebours, E. H. Tanzini, *Synthesis*, **2003**, 2069-2073.

Avec ces conditions de réaction, il a été possible de préparer plusieurs dérivés de la quinoline avec différents substituants. Les produits de couplages **78** ont été isolés avec de très bons rendements (**Schéma n° 62**).



**Schéma n° 62** : Synthèse des dérivés **78** de la quinoline.

Plus tard, les mêmes auteurs ont montré que la réaction de couplage entre la bromopyridine **98a** et le phényltriméthoxysilane **97a** pouvait être effectuée en milieu aqueux à haute température soit en présence de TBAF soit avec une solution de soude à 0,5 M.<sup>66</sup> Ces nouvelles conditions de réaction ont été étendues à différents silanes **97** et halogénures d'aryles **81**. Les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements bons (66%) à excellents (99%) (**Schéma n° 63**).



**Schéma n° 63** : Couplage de Hiyama en milieu aqueux catalysé par le complexe **36**.

<sup>66</sup> C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1147-1150.

## g) Réaction de Mizoroki-Heck :

Les couplages entre des halogénures d'aryles et des oléfines ont été reportés pour la première fois à la fin des années 60 par Richard Heck.<sup>67</sup> Alors que de très bons rendements ont été observés avec des iodures ou des bromures d'aryles comme électrophile, l'utilisation de dérivés chlorés moins réactifs reste un challenge. Parmi les systèmes catalytiques capables de répondre à cet enjeu, le complexe  $[PdCl\{(t-Bu_2PO)_2H\}]_2$  **36** a été utilisé par Li pour catalyser le couplage entre la *para*-chloroacétophénone **70d** et l'acrylate de *tert*-butyle **99a**. Le produit de couplage **100d** est obtenu avec un rendement de 77% (Schéma n° 64).<sup>45a</sup>

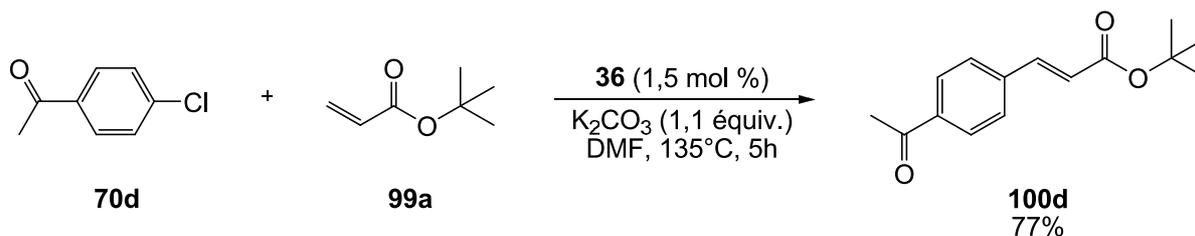


Schéma n° 64 : Premier exemple de couplage de Heck catalysé par un complexe [Pd]/OPS.

Toujours dans l'optique de préparer des dérivés quinolines 2,4-disubstitués, Wolf *et al.* ont réalisé le couplage entre différents dérivés de la 4-chloroquinoline **77a** et l'acrylate de *tert*-butyle **99a** catalysé par un complexe [Pd]/OPS.<sup>55</sup> Les trois complexes **35**, **36** et **37** ont été testés en association avec différentes bases minérales ou organiques ( $Cs_2CO_3$ , AcONa, *t*BuOK). Le meilleur rendement a été obtenu avec le complexe **35** et la *N,N*-dicyclohexylméthylamine comme base. Ainsi, différents esters  $\alpha,\beta$ -insaturés **101** ont pu être isolés avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité ( $E/Z > 25:1$ ) (Schéma n° 65).

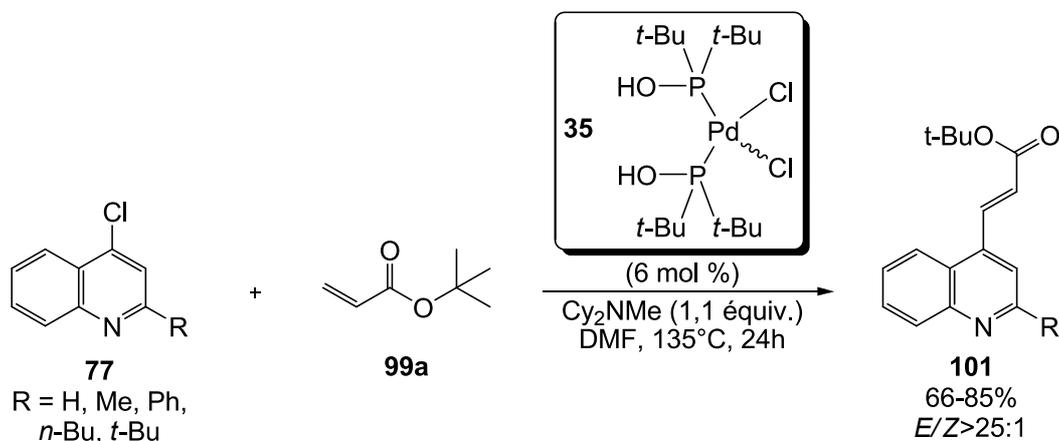
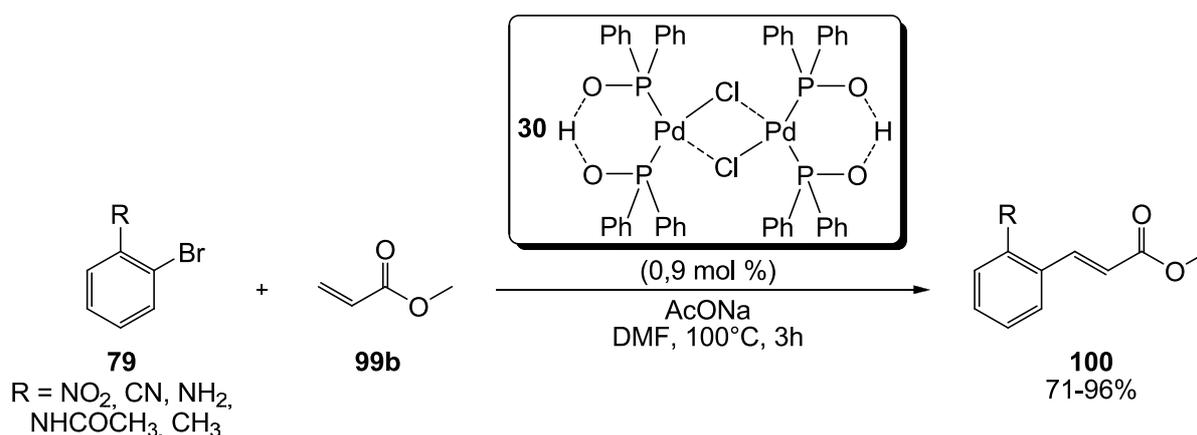


Schéma n° 65 : Couplage de Heck entre la 4-chloroquinoline **77a** ou ses dérivés et l'acrylate de *tert*-butyle **99a**.

<sup>67</sup> (a) R. F Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518-5526. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.

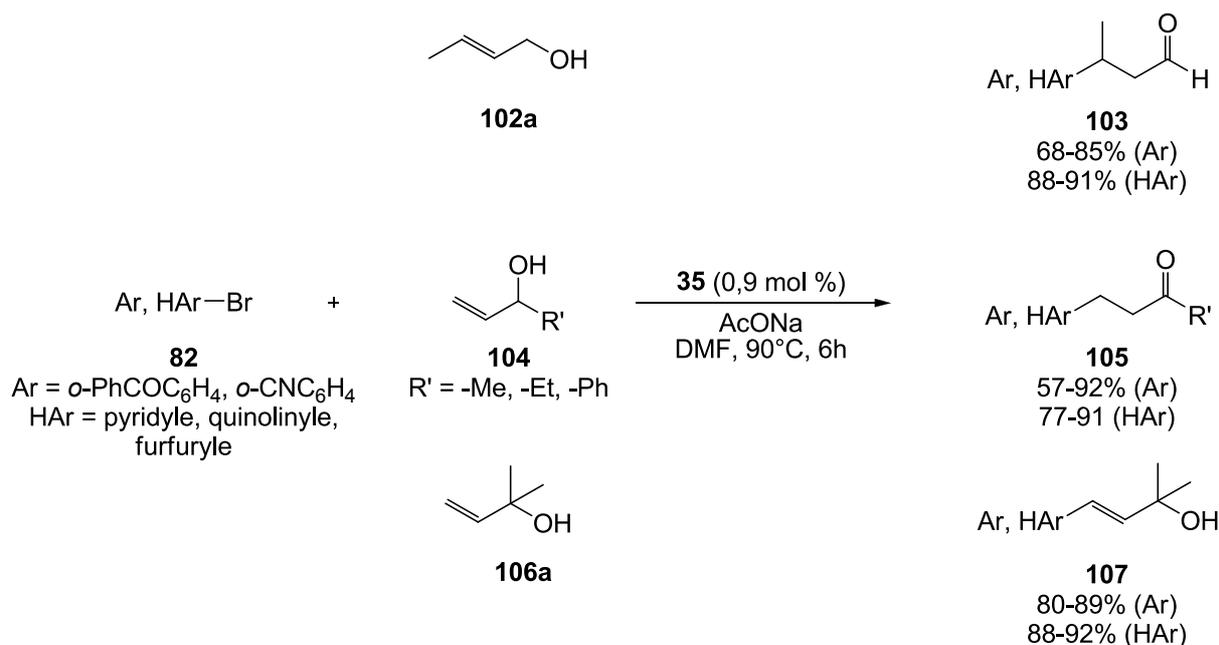
D'autres complexes [Pd]/acide phosphineux-phosphinito ont été utilisés avec succès comme catalyseurs de la réaction de Heck. Le complexe  $[\text{PdCl}\{(\text{Ph}_2\text{PO})_2\text{H}\}]_2$  **30**, préparé par Gaviño, catalyse efficacement le couplage entre l'acrylate de méthyle **99b** et des bromures d'aryles **79**.<sup>26</sup> Les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés formés sont isolés avec des rendements bons à quantitatifs (**Schéma n° 66**).



**Schéma n° 66** : Couplage de Heck catalysé par le complexe **30**.

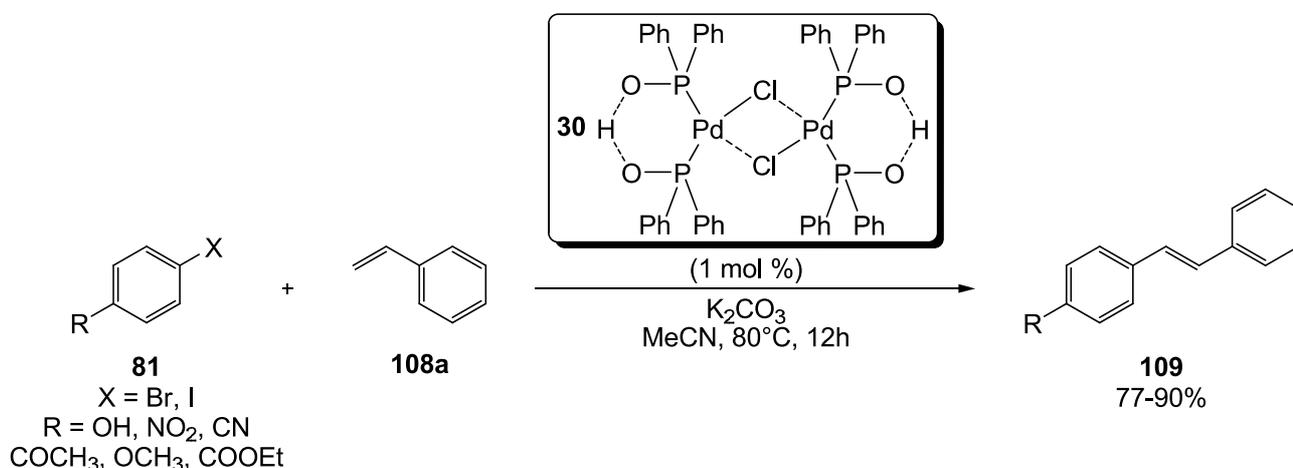
Gaviño et Cárdenas ont ensuite utilisé le complexe **30** pour la préparation d'aldéhydes, de cétones ou d'alcools allyliques fonctionnalisés.<sup>68</sup> L'utilisation du couplage de Heck pour la préparation de ces intermédiaires très importants pour la chimie organique présente l'inconvénient de conduire à la formation d'un mélange de composés carbonylés saturés et insaturés. L'utilisation du complexe **30** a permis d'obtenir les produits désirés avec une totale sélectivité. Les produits de couplage entre des bromures d'aryles **82** ou les bromures d'hétéroaryles et des alcools allyliques simples primaires **102**, secondaires **104** ou tertiaires **106** sont obtenus avec des rendements bons à excellents (**Schéma n° 67**).

<sup>68</sup> A. Sauza, J. A. Morales-Serna, M. García-Molina, R. Gaviño, J. Cárdenas, *Synthesis*, **2012**, 44, 272-282.



**Schéma n° 67** : Réaction de Heck entre les bromures d'aryles **82** et les alcools allyliques **102**, **104** et **106a**.

Récemment, Cardenas *et al.* se sont intéressés à la synthèse de stilbènes (1,2-diphényléthylène) en utilisant comme étape clé un couplage de Heck.<sup>69</sup> Les stilbènes représentent une classe très intéressante de molécules car elles possèdent une large gamme d'activité biologique et plusieurs stratégies de synthèse sont aujourd'hui développées pour obtenir facilement ces molécules.<sup>70</sup> Le couplage de Heck entre des halogénures d'aryles **81** et le styrène **108a**, catalysé par le complexe **30**, a permis d'obtenir une série de stilbènes **109** avec de très bons rendements (**Schéma n° 68**). Le couplage est totalement diastéréosélectif puisque seul l'isomère *E* a été obtenu.

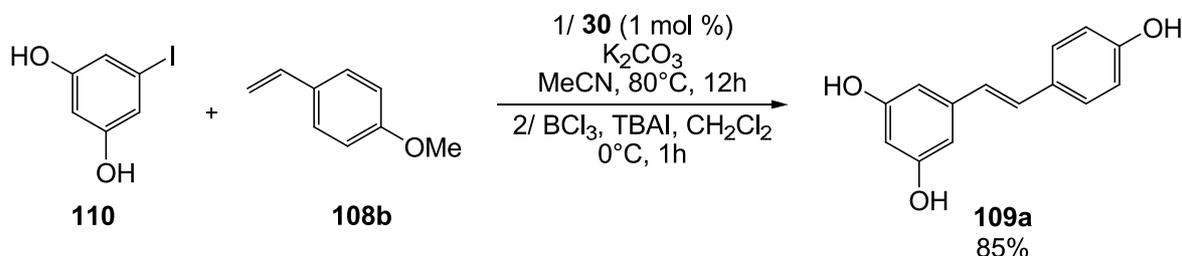


**Schéma n° 68** : Préparation des stilbènes **109** par couplage de Heck.

<sup>69</sup> J. A. Morales-Serna, A. Zúñiga-Martínez, M. Salmón, R. Gaviño, J. Cárdenas, *Synthesis*, **2012**, 44, 446-452.

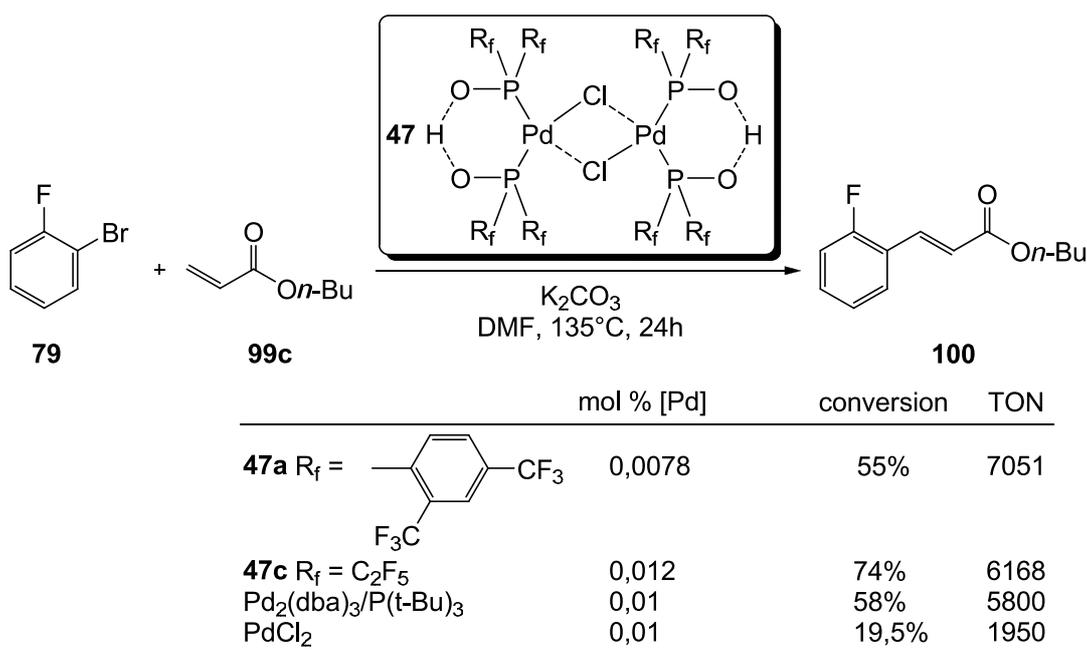
<sup>70</sup> K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2323-2336.

Afin de prouver l'intérêt synthétique de cette stratégie, le resveratrol (*trans*-3,4',5-trihydroxystilbene, **109a**), molécule naturelle présente dans le raisin et possédant une activité biologique importante contre le cancer ou les maladies cardiaques, a été synthétisé. Après déprotection, le produit **109a** attendu est isolé avec un rendement de 85% et seul l'isomère *E* est obtenu (**Schéma n° 69**).



**Schéma n° 69** : Synthèse du resveratrol **108a** par couplage de Heck.

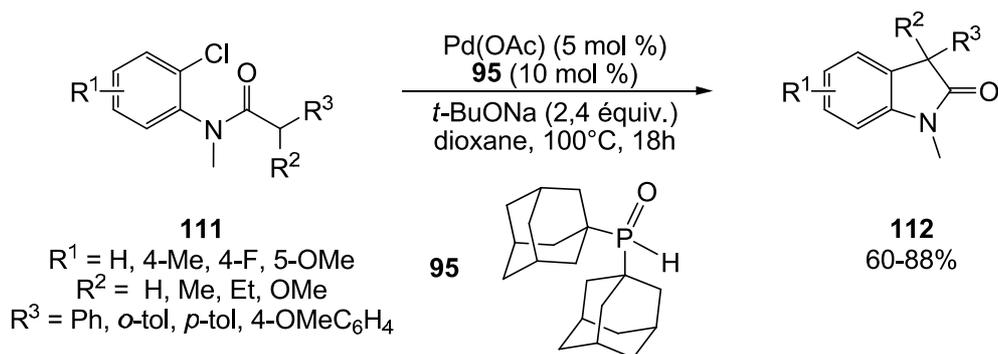
Les complexes avec des ligands fluorés préparés par Hoge *et al.* ont également été utilisés comme catalyseur pour le couplage de Heck entre le 2-fluorobromobenzène **79** et l'acrylate de butyle **99c** (**Schéma n° 70**).<sup>54</sup> Les valeurs de TON observées pour les complexes **47a** et **47c** (respectivement 7051 et 618) sont relativement bonnes car supérieures à celles obtenues pour le complexe  $[Pd_2(dba)_3/PCy_3]$  ou le sel de palladium  $PdCl_2$ . Les complexes définis  $[PdCl\{(R_f)_2PO\}_2H]_2$ , plus stables que les complexes traditionnels avec des ligands phosphine, représentent donc une nouvelle catégorie de catalyseurs efficaces pour le couplage de Heck.



**Schéma n° 70** : Réaction de Heck catalysée par les complexes de Hoge.

**h) Arylation de cétones :**

Les oxydes de phosphine secondaires ont également été utilisés par Ackermann *et al.* comme préligands du palladium dans des réactions d'arylation intramoléculaire de cétones.<sup>71</sup> Le meilleur rendement a été obtenu avec le complexe catalytique formé *in situ* à partir de l'acétate de palladium [Pd(OAc)<sub>2</sub>] et l'oxyde de di-adamantylphosphine Ad<sub>2</sub>P(O)H **95**. Différents oxindoles **112** ont ainsi pu être isolés avec de bons rendements à partir des amides substitués **111** (Schéma n° 71).



**Schéma n° 71 :** Préparation d'oxindoles **112** par arylation intramoléculaire.

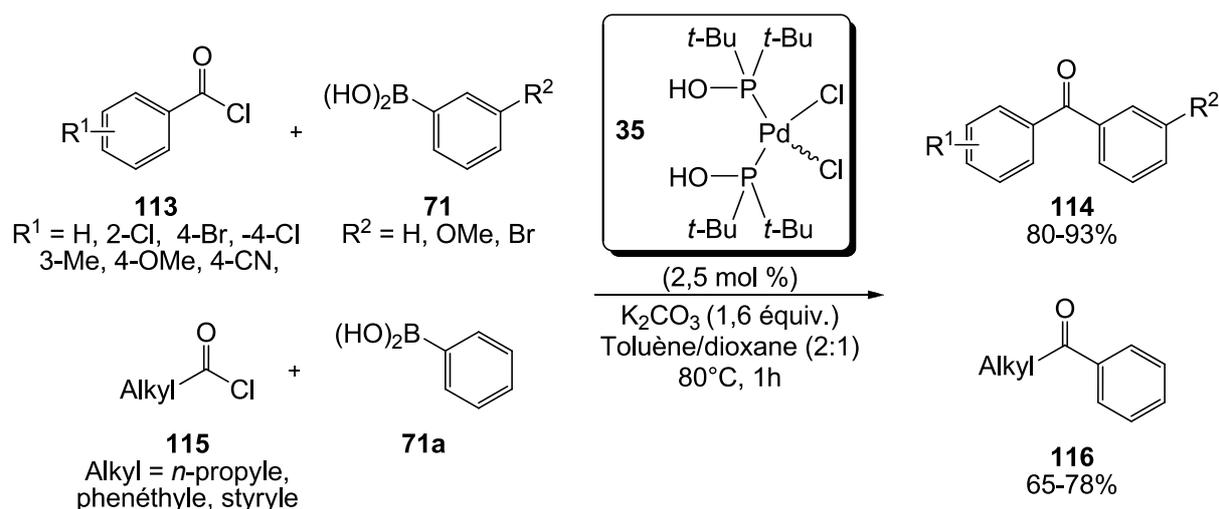
**i) Réactions de couplages utilisant les chlorures d'acyles comme substrat :**

A côté des acylations de Friedel et Crafts, les réactions de couplage entre des chlorures d'acyles et des dérivés organométalliques tels que les acides boroniques ou les organozinciques représentent une des méthodes utilisées pour la synthèse de cétones.

Wolf *et al.* ont développé une réaction de couplage entre des chlorures d'acyles et des acides boroniques **71** catalysée par le complexe défini **35**. Différentes aryle-alkyle ou aryle-aryle cétones ont été isolées avec des rendements bons à excellents pour des chlorures d'acyles **113** substitués par un aryle et des rendements modérés à bons pour des chlorures d'acyles **115** substitués par une chaîne alkyle (Schéma n° 72).<sup>72</sup> Lorsque les aryles sont substitués par un halogène, la réaction est régiosélective puisque le produit de couplage entre l'acide boronique et le carbone portant l'halogène n'est pas observé.

<sup>71</sup> L. Ackermann, R. Vicente, N. Hofmann, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4274-4276.

<sup>72</sup> K. Ekoue-Kovi, H. Xu, C. Wolf, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5773-5776.



**Schéma n° 72** : Réaction de Suzuki catalysée par le complexe **35** avec des chlorures d'acyles **113** et **115** comme substrats.

De même, le couplage entre des organozinciques **85** et différents chlorures d'acyles, également catalysés par le complexe défini **35**, a permis d'obtenir différentes aryle-aryle cétones **114** ou alkyle-aryle cétones **116** avec d'excellents rendements.<sup>60</sup> La réaction de couplage est également possible avec des organozinciques aliphatiques : le couplage entre le chlorure de benzoyle et le diéthylzinc  $\text{Et}_2\text{Zn}$  permet d'obtenir la 1-phénylpropan-1-one avec un rendement de 98%.

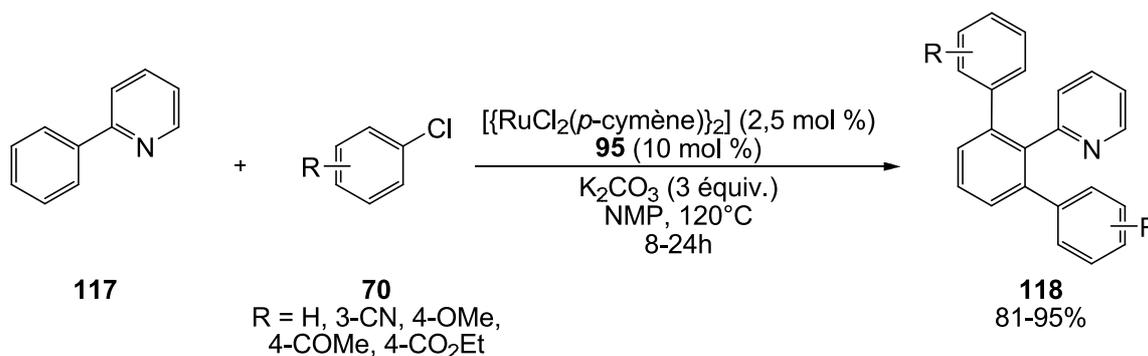
Ces résultats montrent que le couplage des chlorures d'acyles avec des composés organométalliques catalysé par des complexes palladium-acides phosphineux représente une alternative efficace aux autres méthodes disponibles pour la formation de cétones comme les acylations de Friedel et Crafts ou les réactions couplage/carbonylation qui nécessitent l'utilisation de monoxyde de carbone à haute pression. De plus, cette méthodologie possède plusieurs avantages par rapport à l'acylation de Friedel et Crafts couramment utilisée : (i) une meilleure chimiosélectivité puisque des substituants alkyles halogénés sont tolérés, (ii) des rendements plus élevés du fait d'une meilleure régiosélectivité. En effet, lors de l'acylation de Friedel et Crafts, un mélange de régioisomères est généralement obtenu.

#### j) Fonctionnalisation de liaison C-H :

Afin de répondre aux nouveaux enjeux de la chimie moderne tels que la diminution des déchets générés au cours d'une réaction, la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène représente une alternative séduisante. En effet, ce type de réaction n'utilise pas de composés organométalliques comme partenaires de couplage. Par conséquent, les sels

organométalliques, formés dans les couplages carbone-carbone et qui sont des déchets de la réaction, sont totalement absents en fin de réaction.

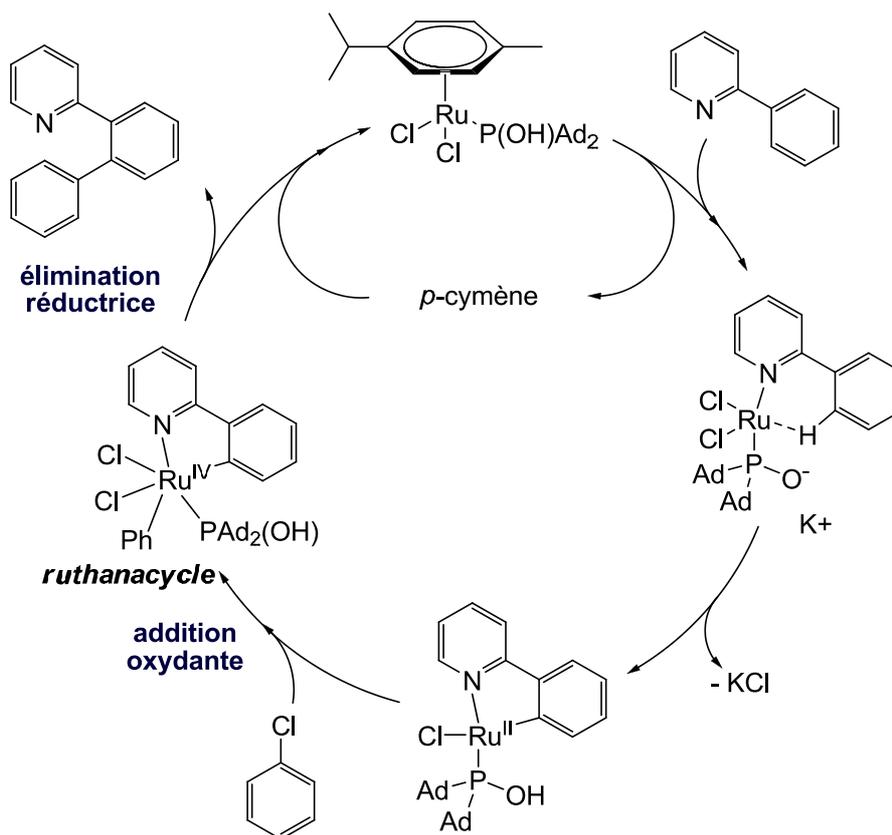
En 2005, Ackermann a montré qu'il était possible de réaliser la réaction de couplage entre la 2-phénylpyridine **117** et le chlorobenzène **70** avec un système catalytique formé *in situ* à partir d'un précurseur de ruthénium  $[\{\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})\}_2]$  et d'un oxyde de phosphine secondaire.<sup>73</sup> Plusieurs oxydes de phosphine secondaires ont été évalués pour cette réaction (oxyde de di-*tert*-butylphosphine **34**  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ , oxyde de diphenylphosphine **2a**  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ ) et le meilleur rendement a été obtenu avec l'oxyde de di-adamantylphosphine **95**  $\text{Ad}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ . De très bons rendements sont obtenus que la réaction soit menée avec des chlorures d'aryles **70** électroniquement enrichis ( $\text{R} = 4\text{-OMe}$ ) ou électroniquement appauvris ( $\text{R} = 4\text{-COMe}$ ) (**Schéma n° 73**). La réaction de couplage conduit à la formation d'un seul régioisomère.



**Schéma n° 73** : Fonctionnalisation de liaison C-H par réaction de couplage.

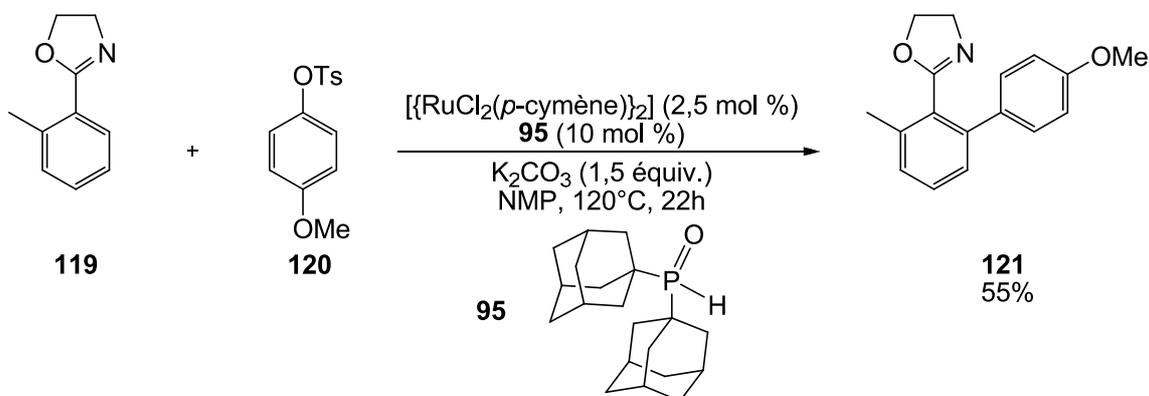
Dans cet exemple, la coordination du complexe de ruthénium II par l'azote oriente le couplage en ortho. Bien qu'aucun mécanisme ne soit proposé par les auteurs, nous pouvons postuler la formation, après une étape d'addition oxydante, d'un ruthanacycle avec un ruthénium de degré d'oxydation +IV (**Schéma n° 74**).

<sup>73</sup> L. Ackermann, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3123-3125.



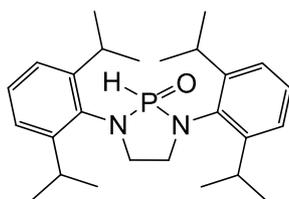
**Schéma n° 74** : Mécanisme postulé de la réaction de couplage par fonctionnalisation de la liaison C-H.

Plus tard, Ackermann *et al.* ont montré qu'avec le même système catalytique, il était possible de réaliser l'arylation du dérivé oxazoline **119** à partir d'un tosylate d'aryle **120**.<sup>74</sup> Le produit de couplage **121** est obtenu avec un rendement modéré de 55% (**Schéma n° 75**). Ce rendement a pu être amélioré en modifiant le système catalytique : en remplaçant l'oxyde de di-adamantylphosphine **95** par l'oxyde de diaminophosphine **122** (**Figure n° 8**), le rendement obtenu est de 76%.



**Schéma n° 75** : Arylation du dérivé oxazoline **119** par activation C-H.

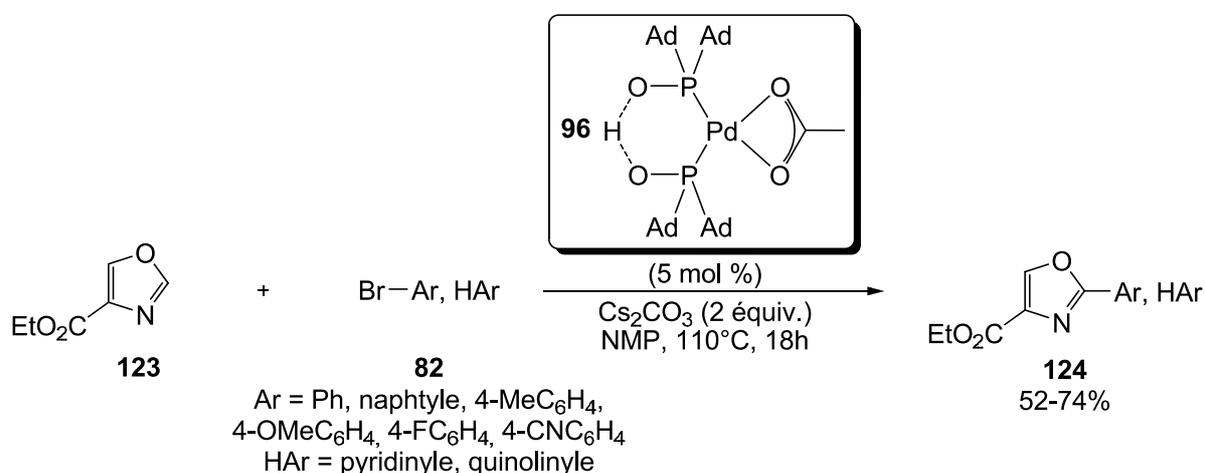
<sup>74</sup> L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2619-2622.



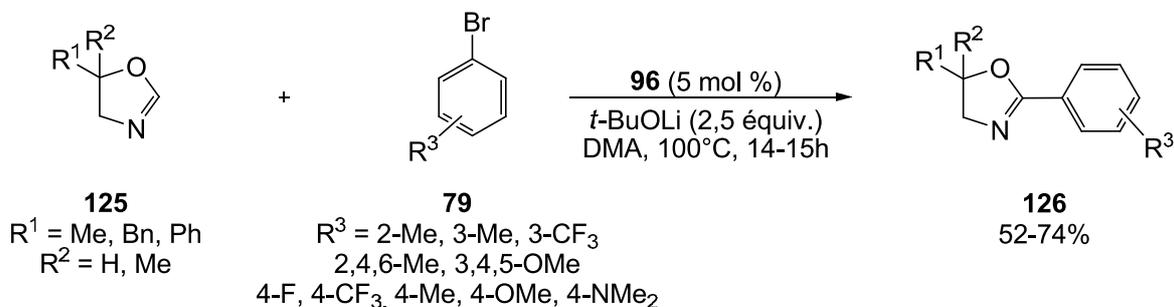
122

Figure n° 8 : Structure de l'oxyde de diaminophosphine 122.

Enfin, Ackermann *et al.* ont également réalisé la benzoylation et l'arylation de l'oxazole **123** en utilisant le complexe défini  $[\text{Pd}(\text{OAc})\{(\text{Ad}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **96** comme catalyseur.<sup>75</sup> Les produits de couplages **124** sont obtenus avec des rendements modérés quel que soit le bromure d'aryle ou bromure d'hétéroaryle utilisé (Schéma n° 76).

Schéma n° 76 : Arylation de l'oxazole **123** catalysée par le complexe **96**.

De la même façon, les auteurs ont montré que le complexe défini  $[\text{Pd}(\text{OAc})\{(\text{Ad}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **96** catalyse également la réaction d'arylation de la liaison carbone-hydrogène de différents dérivés oxazolines **125** par différents bromures d'aryles **79**. Les produits de couplage **126** sont obtenus avec des rendements bons à modérés (Schéma n° 77).

Schéma n° 77 : Arylation d'oxazolines **125** catalysée par le complexe **96**.

<sup>75</sup> L. Ackermann, S. Barf\u00fcsser, C. Kornhaass, A. R. Kapdi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3082-3085.

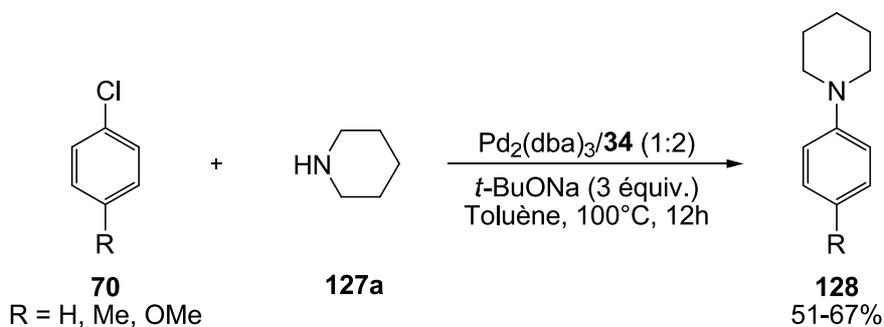
### 3.2) Création de liaisons C-Hétéroatome :

Alors que le squelette des composés organiques se compose principalement de liaison carbone-carbone, la présence d'hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre, leur donne leurs fonctionnalités. Par exemples, les molécules biologiquement actives ou les polymères conducteurs contiennent souvent des fonctions amines et des liaisons carbone-azote. De plus, quasiment tous les composés naturels possèdent au moins une liaison carbone-oxygène, que se soit dans une fonction ester, éther ou cétone.

Les réactions permettant l'installation de liaison carbone-hétéroatome (C-Y) sont primordiales. Parmi celles-ci, les couplages métallo-catalysés sont des réactions de choix. Un certain nombre de systèmes catalytiques ont été développés afin de réaliser la formation de ces liaisons C-Y. Certains de ces systèmes catalytiques utilisent les oxydes de phosphine secondaires comme préligands.

#### a) Formation de liaison C-N – Couplage de Buchwald-Hartwig<sup>76</sup> :

En 2001, Li a testé le complexe formé *in situ* à partir de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et de l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine *t*-Bu<sub>2</sub>P(O)H **34** pour réaliser le couplage entre des chlorures d'aryles **70** et la pipéridine **127a**.<sup>30c</sup> Malgré un chauffage soutenu, les produits de couplages **128** sont alors obtenus avec des rendements modérés (**Schéma n° 78**).



**Schéma n° 78** : Formation de liaison C-N par réaction de couplage.

Lorsque la pipéridine **127a** est remplacé par l'aniline **127b**, le rendement obtenu avec ce système catalytique est plus faible (44% avec le chlorobenzène). Néanmoins, ce rendement peut être nettement amélioré en utilisant le complexe défini **35** comme catalyseur (**Schéma n° 79**).<sup>45a</sup>

<sup>76</sup> (a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5969-5970. (b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7901-7902.

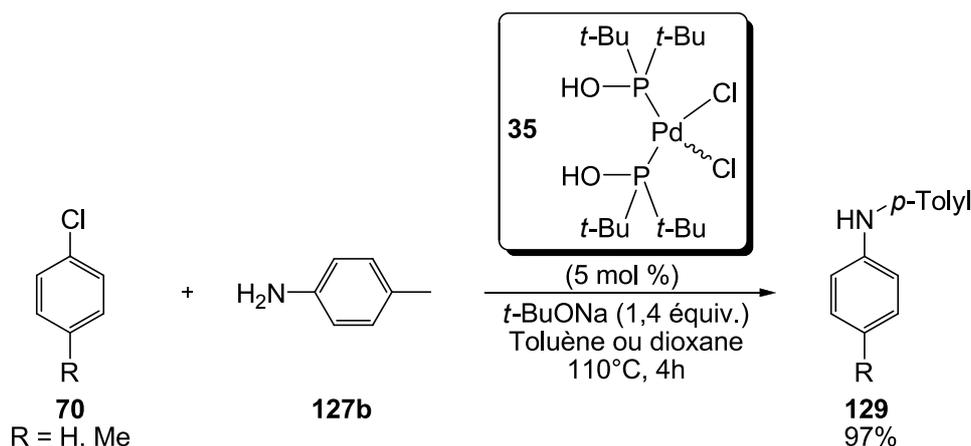
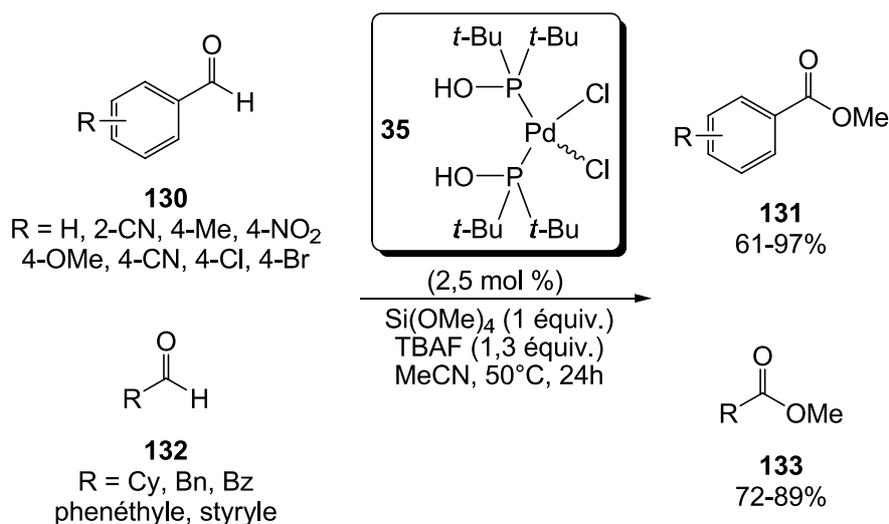


Schéma n° 79 : Formation de diaryles amines par réaction de couplage.

## b) Création de liaison C-O :

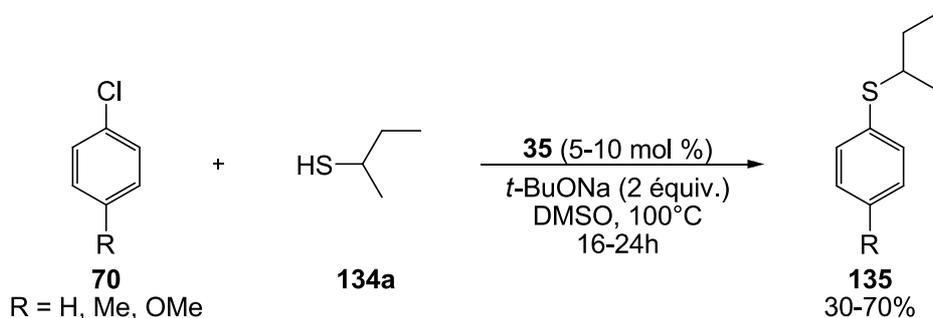
Après les bons résultats obtenus lors de leur étude sur le couplage de Hiyama catalysé par le complexe défini  $[\text{PdCl}_2(\text{t-Bu}_2\text{POH})_2]$  **35**, Wolf *et al.* ont montré qu'il était possible de former de nouvelles liaisons carbone-oxygène en réalisant le couplage entre des aldéhydes et des silanes avec ce même complexe comme catalyseur.<sup>77</sup> Les auteurs ont ainsi mis en place une réaction monotope d'oxydation et d'estérification d'aldéhydes par le tétraméthoxysilane. Des rendements bons voire quantitatifs sont obtenus aussi bien avec des aldéhydes aromatiques **130** qu'avec des aldéhydes aliphatiques **132** (Schéma n° 80). Des rendements similaires sont obtenus lorsque le tétraméthoxysilane est remplacé par le tétraéthoxysilane ou le tétrabutoxysilane.

Schéma n° 80 : Réaction d'oxydation-estérification d'aldéhydes catalysée par le complexe **35**.<sup>77</sup> R. Lerebours, C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13052-13053.

## c) Formation de liaison C-S :

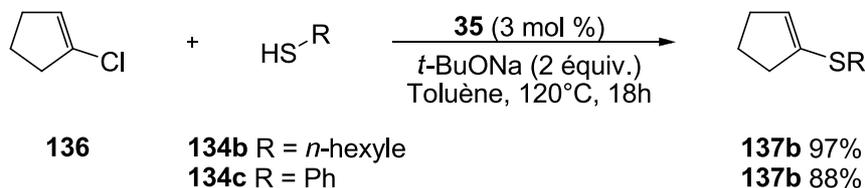
La création de liaison carbone-soufre par couplage métallo-catalysé est quant à elle plus difficile. En effet, le soufre possède de très bonnes propriétés de coordination sur les métaux rendant le complexe catalytique inactif pour la réaction. Néanmoins, quelques exemples de réactions de couplage à partir de thiols catalysées par des complexes [Pd]/acides phosphineux ou [Pd]/(acide phosphineux-phosphinito) ont été reportés ces dernières années.

En 2001, Li *et al.* ont réalisé le couplage entre des chlorures d'aryles **70** et le thiol **134a** catalysé par le complexe défini  $[\text{PdCl}_2(t\text{-Bu}_2\text{POH})_2]$  **35** et ont obtenu les thioéthers **135** avec des rendements modérés (Schéma n° 81).<sup>45a</sup>



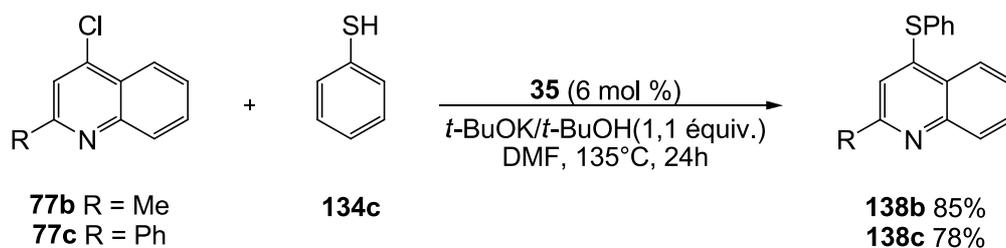
**Schéma n° 81** : Formation de liaison C-S catalysée par le complexe **35**.

Cette réaction a ensuite été étendue au 1-chlorocyclopentène **136** et à d'autres thiols **134**. Les produits de couplage **137** sont obtenus avec d'excellents rendements (Schéma n° 82). Ces rendements élevés suggèrent que le soufre ne vient pas se lier irréversiblement au centre métallique et ainsi bloquer sa réactivité. Ceci peut s'expliquer, en partie, par le fait que le centre métallique du complexe **35** est moins électrophile que lorsqu'il a des phosphines tertiaires comme ligand.



**Schéma n° 82** : Réaction de couplage entre le chlorure de vinyle **136** et des thiols **134**.

Enfin, toujours lors de leurs travaux sur la synthèse de dérivés de la chloroquine, Wolf *et al.* ont utilisé le complexe défini  $[\text{PdCl}_2(t\text{-Bu}_2\text{POH})_2]$  **35** pour préparer les thioéthers **138** à partir du thiophénol **134c**. Les produits de couplage **138** sont obtenus avec de bons rendements (Schéma n° 83).

Sch\u00e9ma n\u00b0 83 : Synth\u00e8se de d\u00e9riv\u00e9s de la chloroquine \u00e0 partir du thioph\u00e9nol **134c**.

## V. Catalyse \u00e9nantios\u00e9lective

La demande en mol\u00e9cules \u00e9nantio-pures de la part des industries pharmaceutiques ou agrochimiques ou encore de l'industrie de la parfumerie ne cesse d'augmenter et a pouss\u00e9 les chimistes \u00e0 d\u00e9velopper de nouvelles strat\u00e9gies de synth\u00e8se permettant un acc\u00e8s ais\u00e9 \u00e0 ces mol\u00e9cules d'int\u00e9r\u00eat. Parmi les strat\u00e9gies d\u00e9velopp\u00e9es, la catalyse asym\u00e9trique avec l'utilisation de complexes organom\u00e9talliques chiraux a connu un essor consid\u00e9rable ces derni\u00e8res ann\u00e9es. Les phosphines tertiaires chirales (monodentes ou bidentes, chiralit\u00e9 port\u00e9e par l'atome de phosphore ou par le squelette carbon\u00e9) font partie des ligands les plus utilis\u00e9s en catalyse asym\u00e9trique \u00e0 ce jour. N\u00e9anmoins, ces ligands sont sensibles \u00e0 l'air et \u00e0 l'humidit\u00e9 et peuvent s'oxyder facilement.

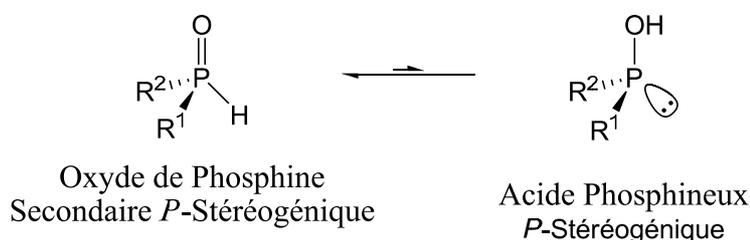
Les oxydes de phosphine secondaires ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s avec succ\u00e8s comme pr\u00e9ligands dans un grand nombre de r\u00e9actions de couplage m\u00e9tallo-catalys\u00e9es ainsi que dans des r\u00e9actions d'hydroformylation ou d'hydrolyse des nitriles. Ces r\u00e9sultats positifs ont incit\u00e9 plusieurs groupes de recherche \u00e0 s'int\u00e9resser aux oxydes de phosphine secondaires chiraux et \u00e0 les utiliser comme pr\u00e9ligands en catalyse asym\u00e9trique.<sup>78</sup> De plus, pour des oxydes de phosphine secondaires *P*-st\u00e9r\u00e9og\u00e9niques (*i.e.* dont la chiralit\u00e9 est port\u00e9e par l'atome de phosphore), le centre de chiralit\u00e9 est directement li\u00e9 au m\u00e9tal, ce qui semble a priori tr\u00e8s favorable au transfert de la chiralit\u00e9 au substrat de la r\u00e9action m\u00e9tallo-catalys\u00e9e. Une bonne induction chirale est donc escompt\u00e9e.

<sup>78</sup> (a) L. Ackermann in *Phosphorus Ligands in Asymmetric Synthesis Catalysis*, Vol. II (Ed.: A. B\u00f6rner), WILEY-VCH, Weinheim, **2008**, pp 831-847. (b) N. V. Dubrovina, A. B\u00f6rner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5883-5886.

A ce jour, plusieurs méthodologies sont employées pour la synthèse d'oxydes de phosphine secondaires chiraux :

- la séparation par chromatographie chirale<sup>79</sup>
- le déboulement de mélanges racémiques<sup>80</sup>
- la synthèse asymétrique d'un des deux énantiomères<sup>81</sup>

De plus, des études ont montré qu'il n'y avait pas de racémisation lors de l'équilibre de tautométrie entre les oxydes de phosphine secondaires et les acides phosphineux (**Schéma n° 84**) et que ces composés *P*-stéréogéniques conservent leur configuration une fois coordonnés au centre métallique.<sup>82</sup> Ainsi, la configuration des complexes [métal/acides phosphineux] peut être établie avec précision.



**Schéma n° 84** : Equilibre de tautométrie non racémisant avec des oxydes de phosphine secondaires *P*-stéréogéniques.

### V.1) Hydrogénation asymétrique des imines :

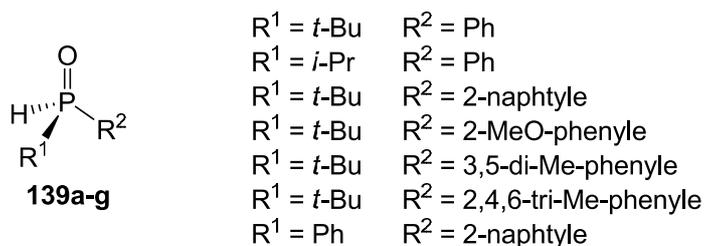
La synthèse d'oxydes de phosphine secondaires racémiques et la séparation par chromatographie chirale a été reportée par Minnard, Feringa, de Vries *et al.* en 2003 (**Figure n° 9**).<sup>79</sup>

<sup>79</sup> X-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Adrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1503-1506.

<sup>80</sup> (a) R. K. Haynes, R. N. Freeman, C. R. Mitchell, S. C. Vonwiller, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2919-2921. (b) J. Drabowicz, P. Łyżwa, J. Omelańczuk, K. M. Pietrusiewicz, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2757-2763. (c) R. K. Haynes, T.-L. Au-Yeung, W.-K. Chan, W.-Lun Lam, Z.-Y. Li, L.-L. Yeung, A. S. C. Chan, P. Li, M. Koen, C. R. Mitchell, S. C. Vonwiller, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3205-3216. (d) J. Holt, A. M. Maj, E. P. Schudde, K. M. Pietrusiewicz, L. Sieroń, W. Wieczorek, T. Jerphagnon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, A. J. Minnaard, *Synthesis*, **2009**, 2061-2065.

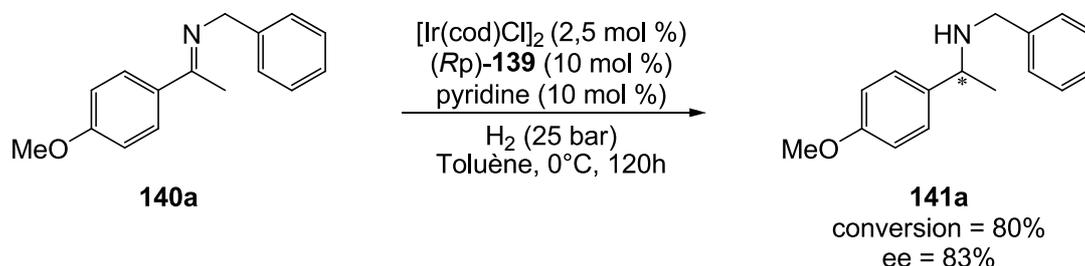
<sup>81</sup> (a) A. Leyris, D. Nuel, L. Giordano, M. Achard, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 46, 8677-8680. (b) A. Leyris, J. Bigeault, D. Nuel, L. Giordano, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 48, 5247-5250. (c) Q. Xu, C.-Q. Zhao, L.-B. Han, *J. Am. Chem.*, **2008**, 130, 12648-12655.

<sup>82</sup> (a) M. J. Gallagher in *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. II (Ed.: F. R. Hartley), John Wiley & Sons, Chichester, 1992, 53-76. (b) E. Y. Y. Chan, Q.-F. Zhang, Y.-K. Sau, S. M. F. Lo, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, R. K. Haynes, W.-H. Leung, *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 4921-4926.



**Figure n° 9 :** Structure des oxydes de phosphine secondaires énantiopurs obtenus.

Les oxydes de phosphine secondaire énantiomériquement purs ont ensuite été utilisés comme préligands de l'iridium dans des réactions d'hydrogénation de cétones secondaires, le complexe étant formé *in situ*. Lors de la phase d'optimisation, le meilleur excès énantiomérique a été obtenu avec l'oxyde de (*Rp*)-*tert*-butylphénylphosphine **139a** ; l'excès est alors de 69% avec une conversion supérieure à 95% après 51 heures dans le toluène à température ambiante et sous pression de dihydrogène (25 bars). Afin d'améliorer l'activité de leur complexe, les auteurs se sont inspirés du catalyseur de Crabtree, [Ir(cod)(PCy<sub>3</sub>)Py]PF<sub>6</sub>, dont l'excellente activité catalytique a été démontrée pour l'hydrogénation d'alcènes<sup>83</sup> et ont ajouté de la pyridine en quantité catalytique. Un excès énantiomérique de 83% est alors obtenu avec la cétone **140a** comme substrat de départ (**Schéma n° 85**).



**Schéma n° 85 :** Hydrogénation asymétrique de cétone catalysée par le complexe [Ir/(*Rp*)-**139a**].

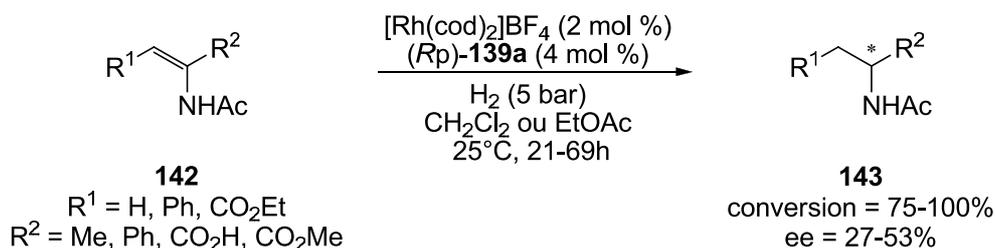
Si différentes expériences menées par les auteurs tendent à montrer que la pyridine joue un rôle de ligand, son rôle n'a pas été déterminé avec précision, la structure exacte de l'espèce catalytique active n'ayant pas été précisée.

## V.2) Hydrogénation asymétrique d'oléfines fonctionnalisées :

Les bons résultats obtenus avec les oxydes de phosphine secondaires énantiopurs **139** ont conduit les auteurs à tester ces préligands dans des réactions d'hydrogénation d'oléfines

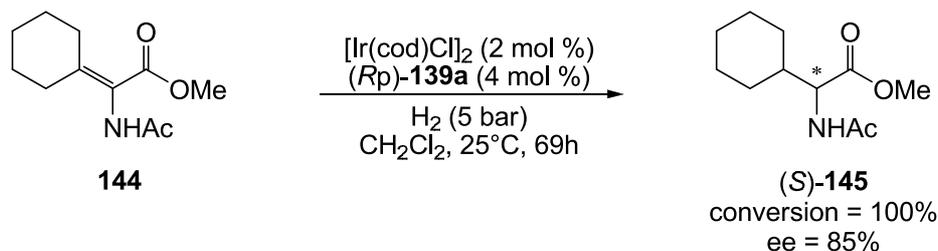
<sup>83</sup> R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 331-337.

fonctionnalisées catalysées par des complexes du rhodium ou de l'iridium.<sup>84</sup> Là encore, les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus avec l'oxyde de (*Rp*)-*tert*-butyl phénylphosphine **139a**. L'utilisation du complexe cationique [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> comme précurseur métallique pour l'hydrogénation des oléfines trisubstituées **142** conduit à la formation des *N*-acylamines **143** avec un bon taux de conversion mais des excès énantiomériques très modérés (**Schéma n° 86**). Le choix du solvant est ici déterminant. En effet, la réaction menée dans le dichlorométhane favorise la formation d'un énantiomère tandis que la même réaction menée dans l'acétate d'éthyle produit préférentiellement l'autre énantiomère.



**Schéma n° 86** : Réaction d'hydrogénation énantiosélective d'oléfines fonctionnalisées.

Les excès énantiomériques sont plus élevés avec des *N*-acyl déhydroamino esters  $\beta$ -substitués. Un bon excès énantiomérique a été obtenu lors de l'hydrogénation de l'aminoester **144** et en utilisant le complexe [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> comme précurseur métallique à la place du complexe de rhodium (**Schéma n° 87**).



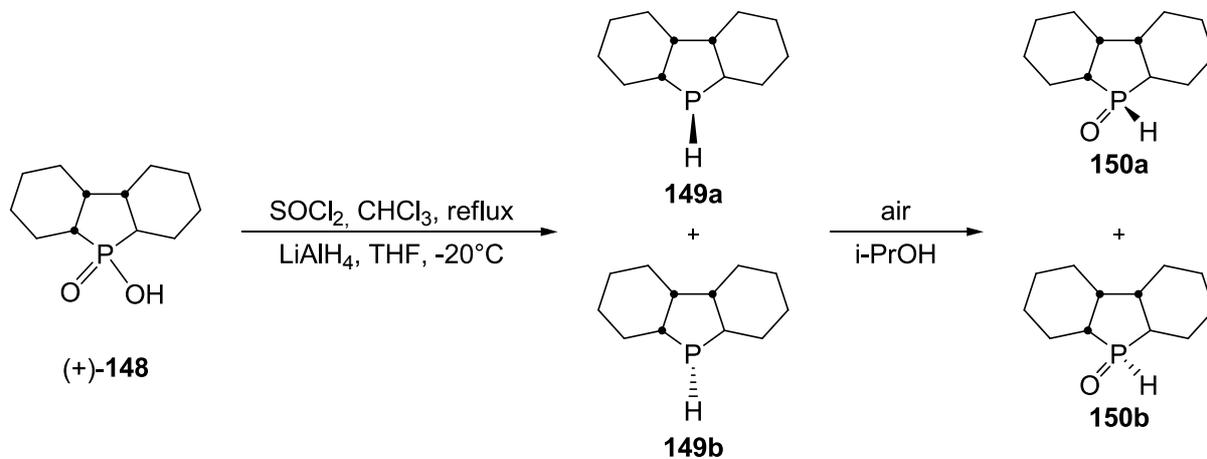
**Schéma n° 87** : Réaction d'hydrogénation du *N*-acyl dehydroamino ester **144**.

Le système catalytique [Rh(cod)]BF<sub>4</sub>/*(Rp)*-**139a** a été également utilisé avec succès comme catalyseur pour la réaction d'hydrogénation du carbamate d'énoles **146**. Le carbamate attendu **147** est alors obtenu avec une conversion totale et un excès énantiomérique de 81% (**Schéma n° 88**).

<sup>84</sup> X.-B. Jiang, M. van den Berg, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2223-2229.

Schéma n° 88 : Réaction d'hydrogénation du carbamate d'énol **146**.

Les phospholanes chiraux représentent une classe très importante de ligands très utilisés dans les réactions d'hydrogénation asymétrique métallo-catalysées.<sup>85</sup> Dubrovina *et al.* ont réalisé la synthèse du phospholane **149** à partir de l'acide phosphinique (+)-**148** énantiopur obtenu par résolution chimique.<sup>86</sup> La stéréochimie des carbones de jonction de cycle est parfaitement contrôlée au cours de la préparation de l'acide phosphinique **148** et n'est pas modifiée lors de la préparation du phospholane **149**. Ce dernier est ensuite facilement oxydé pour donner le mélange des deux diastéréoisomères **150a** et **150b** avec un ratio 1:1 (Schéma n° 89). Ces deux diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés.

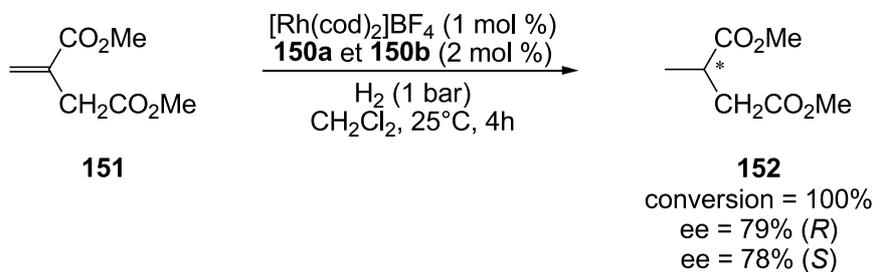
Schéma n° 89 : Synthèse de l'oxyde de phosphine secondaire **150**.

Ce mélange de diastéréoisomères **150a** et **150b** a ensuite été utilisé comme préligand pour la réaction d'hydrogénation asymétrique d'oléfines catalysée par un complexe au rhodium. Pour cette réaction, la nature du solvant est déterminante pour obtenir un excès énantiomérique élevé. Les deux énantiomères de **152** sont obtenus avec des énantiosélectivités comparables. Si le mélange de diastéréoisomères **150a** et **150b** est obtenu à

<sup>85</sup> (a) M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 363-372. (b) T. P. Clark, C. R. Landis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2123-2137.

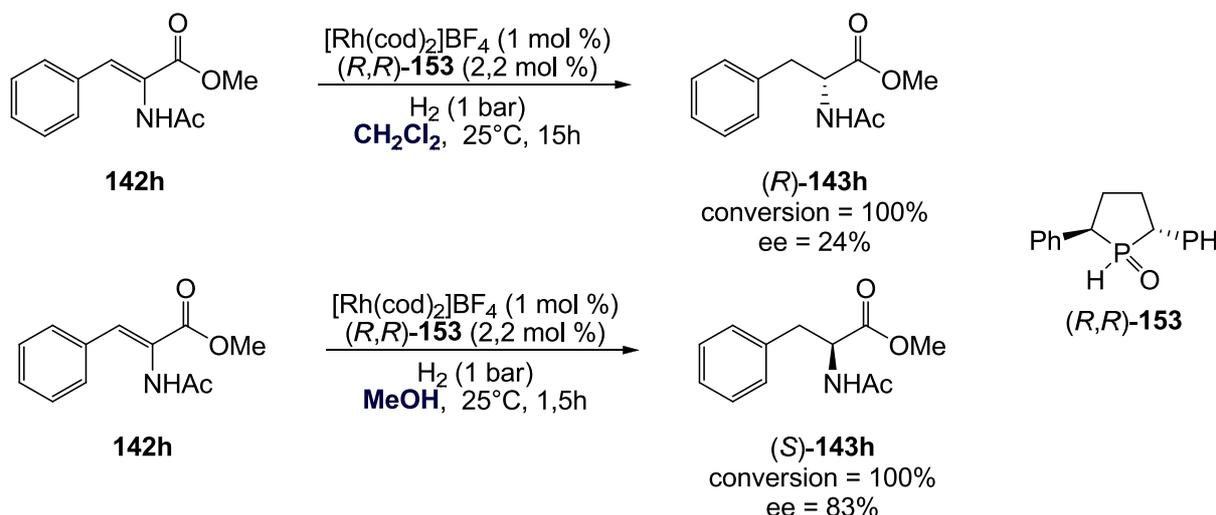
<sup>86</sup> N. V. Dubrovina, H. Jiao, V. I. Tararov, A. Spannenberg, R. Kadyrov, A. Monsees, A. Christiansen, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3412-3420.

partir l'énantiomère (+)-**148**, le produit **152** isolé est de configuration *R* avec un excès énantiomérique de 79% ; si le mélange de diastéréoisomères **150a** et **150b** est obtenu à partir l'énantiomère (-)-**148**, le produit obtenu est alors de configuration *S*, avec un excès énantiomérique comparable de 78% (**Schéma n° 90**).



**Schéma n° 90** : Réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe [Rh]/**150**.

Toffano, Fiaud *et al.* ont également rapporté l'utilisation de l'oxyde de phosphine secondaire chiral (*R,R*)-**153** comme préligand pour la réaction d'hydrogénation asymétrique du (*Z*)- $\alpha$ -acétamidocinnamate de méthyle **142h** catalysée au rhodium.<sup>87</sup> Pour cette réaction, le choix du solvant est encore une fois primordial et influence directement deux paramètres importants : (i) le temps de réaction au bout desquels une conversion complète est observée (15 heures dans le dichlorométhane et seulement 90 minutes dans le méthanol) et (ii) l'excès énantiomérique et la configuration du produit d'hydrogénation **143h** (**Schéma n° 91**).



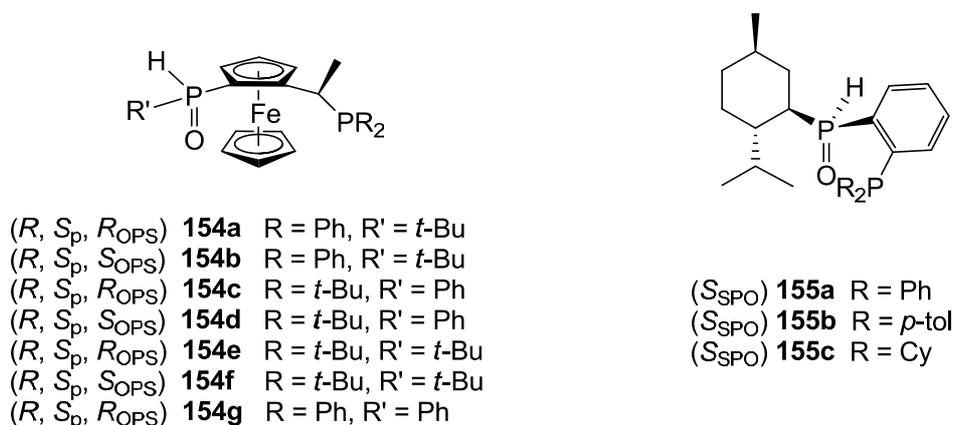
**Schéma n° 91** : Réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe [Rh]/(*R,R*)-**153**.

<sup>87</sup> A. Galland, C. Dobrota, M. Toffano, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2354-2357.

Tout récemment, Pugin, Pfaltz *et al.* ont préparé de nouveaux ligands mixtes portant à la fois un motif oxyde de phosphine secondaire chiral et un motif phosphine.<sup>88</sup> Deux séries distinctes de ligands mixtes OPS-phosphine ont été préparées dans lesquelles l'atome de phosphore de l'oxyde de phosphine secondaire est *P*-stéréogénique (**Figure n° 10**):

- Les ligands **154** possèdent en plus une chiralité planaire au niveau du motif ferrocène (ici  $S_p$ ) et une chiralité du carbone portant le groupement phosphine. La configuration de ces différents centres chiraux est contrôlée soit par le choix du substrat de départ où la configuration du carbone  $sp^3$  est fixée, soit au cours de la réaction.
- Les ligands **155** possèdent un élément de chiralité supplémentaire porté par l'un des substituants de l'oxyde de phosphine secondaire, ici le groupement menthyle.

Dans les deux situations, les variations de configuration ne se font qu'au niveau de l'atome de phosphore de l'OPS, la configuration des carbones asymétriques étant fixée au début de la synthèse de ces ligands.

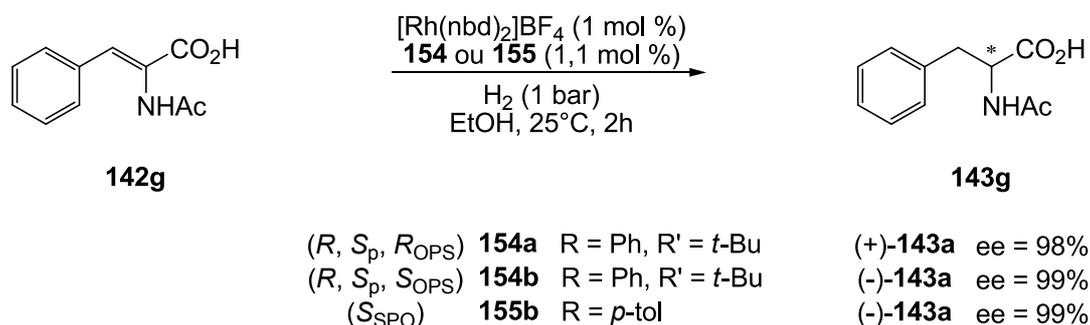


**Figure n° 10** : Structure des ligands chiraux **154** et **155**.

Ces préligands **154** et **155** ont ensuite été utilisés dans des réactions d'hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées **142** catalysées par des complexes formés *in situ* à partir de ces préligands et de  $[Rh(nbd)_2]BF_4$  comme source de rhodium. Les conversions sont totales en deux heures et les excès énantiomériques obtenus avec chacun de ces ligands sont généralement très bons *i.e.* supérieurs à 90%. Au cours de la réaction d'hydrogénation, l'induction asymétrique est contrôlée par le choix du ligand. En effet, le complexe  $[Rh]/(R, S_p, R_{OPS})$ -**154a** conduit à l'énantiomère (+)-**143g** tandis que le complexe  $[Rh]/(R, S_p, S_{OPS})$ -**154b** conduit à l'énantiomère (-)-**143g** avec des excès énantiomériques similaires. La réaction

<sup>88</sup> H. Landert, F. Spindler, A. Wyss, H.-U. Blaser, B. Pugin, Y. Ribourduoille, B. Gschwend, B. Ramalingam, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6873-6876.

d'hydrogénation menée avec le ligand ( $S_{OPS}$ )-**155b** conduit à la formation de l'énantiomère (-)-**143g** avec un excellent excès énantiomérique (**Schéma n° 92**).



**Schéma n° 92** : Réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes [Rh]/**154a**, [Rh]/**154b** ou [Rh]/**155b**.

Les bons résultats en matière de conversion et d'excès énantiomérique obtenus avec ces ligands peuvent s'expliquer par la présence du motif phosphine au sein des ligands **154** et **155** qui permet une meilleure coordination du ligand sur le centre métallique. Pour les auteurs, l'espèce catalytique active serait un complexe dans lequel le centre métallique est coordonné par les deux atomes de phosphore.

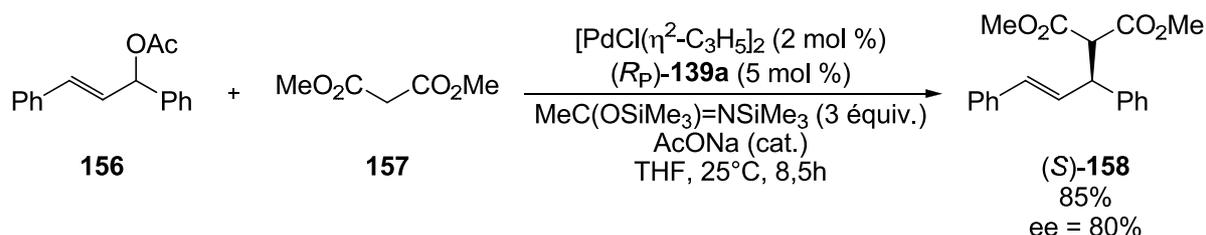
### V.3) Alkylation allylique asymétrique :

La réaction d'alkylation allylique asymétrique est une méthode intensivement utilisée pour la création de liaisons carbone-carbone avec un centre de chiralité.<sup>89</sup> L'utilisation de l'oxyde de (*R*<sub>p</sub>)-*tert*-butylphényl phosphine **139a** comme préligand pour cette réaction a été rapportée par Dai *et al.* en 2003.<sup>90</sup> En présence de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide et d'une quantité catalytique d'acétate de sodium comme base, la réaction d'alkylation allylique de l'acétates de 1,3-diphénylprop-2-ényle **156** conduit à la formation du produit **158** avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (**Schéma n° 93**). Le complexe catalytique est formé *in situ* à partir de l'oxyde de (*R*<sub>p</sub>)-*tert*-butylphényl phosphine **139a** et du chlorure d'allylpalladium dimérique [PdCl( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub>. L'effet du solvant est encore une fois déterminant pour cette réaction puisque l'utilisation de l'acétonitrile, solvant fortement coordonnant, conduit à la formation majoritaire de l'énantiomère (*R*) tandis qu'avec les autres solvants, l'énantiomère (*S*) est majoritaire. Lorsque la réaction est menée dans des solvants polaires aprotiques tels que le DMF, la NMP ou le DMSO, les rendements ainsi que les excès

<sup>89</sup> B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Reaction*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Ed.: I. Ojima), WILEY-VCH, New York, **2000**, 593-649.

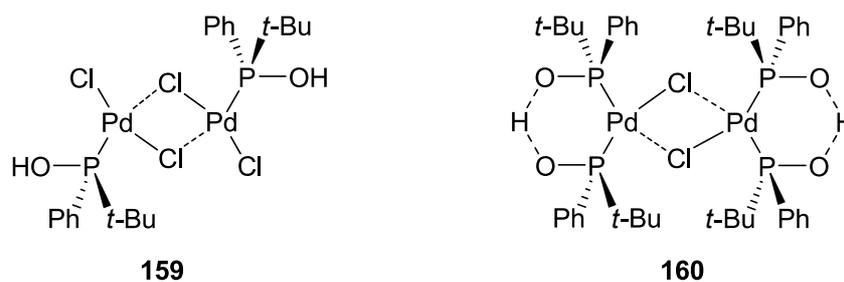
<sup>90</sup> W.D. Dai, K. K. Y. Yeung, W. H. Leung, R. Haynes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2821-2826.

énantiomériques sont faibles. Les meilleurs rendements et excès énantiomériques sont obtenus dans le THF.



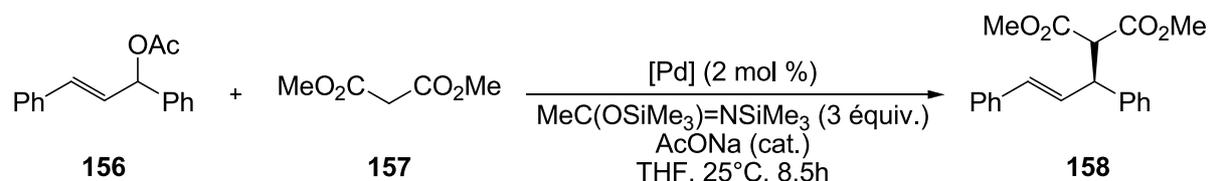
**Schéma n° 93** : Réaction d'alkylation allylique asymétrique catalysée par un complexe  $[\text{Pd}]/(R_P)\text{-139a}$  formé *in situ*.

Afin de déterminer quelle était la nature de l'espèce catalytique active, les auteurs ont préparé les complexes **159** et **160** à partir l'oxyde de  $(S_P)\text{-tert}$ -butylphényl phosphine **139a** (**Figure n° 11**), puis les ont testés comme catalyseur pour la réaction d'alkylation allylique. Logiquement, le produit **158** obtenu est l'énantiomère (*R*).



**Figure n° 11** : Structure des complexes définis **159** et **160**.

Avec le complexe **159**, le rendement (74%) et l'excès énantiomérique (56%) observés sont similaires au rendement (73%) et à l'excès énantiomérique (64%) observés lorsque le complexe est formé *in situ* avec un ratio 1:1 entre le palladium et le préligand. Avec le complexe **160**, le rendement (63%) et l'excès énantiomérique (51%) sont inférieurs au rendement (82%) et à l'excès énantiomérique (71%) observés lorsque le complexe est formé *in situ* avec un ratio 1:2 entre le palladium et le préligand (**Schéma n° 94**). Ce résultat montre que l'espèce catalytique active, pour cette réaction, ne semble pas être un complexe avec le ligand pince acide phosphineux-phosphinito mais plutôt un complexe avec uniquement des ligands acides phosphineux.



	Rdt	ee
[PdCl( $\eta^2$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]/( <i>R<sub>P</sub></i> )- <b>150a</b> (1:1)	73%	64% ( <i>S</i> )
<b>159</b>	74%	56% ( <i>R</i> )
[PdCl( $\eta^2$ -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ]/( <i>R<sub>P</sub></i> )- <b>150a</b> (1:2)	82%	71% ( <i>S</i> )
<b>160</b>	63%	51% ( <i>R</i> )

**Schéma n° 94** : Comparaison des rendements et des excès énantiomériques en fonction du type de complexes utilisés comme précurseurs.

## VI. Conclusion

Les oxydes de phosphine secondaires représentent donc une classe particulièrement intéressante de molécules notamment grâce à leur utilisation comme préligands des métaux de transition. Plusieurs complexes métalliques  $[\text{M}]/(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})_2$  ou  $[\text{M}]/\{(\text{R}^1\text{R}^2\text{PO})_2\text{H}\}$  ont ainsi été préparés par différents groupes de recherche. Ces complexes possèdent une bonne activité catalytique pour de nombreuses réactions comme les réactions de couplage pour la création de liaisons carbone-carbone ou de liaisons carbone-hétéroatome. Du fait de leur très bonne stabilité à l'air et l'eau et de leurs intérêts en catalyse, certains de ces complexes tels que les complexes  $[\text{PdCl}_2(t\text{-Bu}_2\text{POH})_2]$  **35**,  $[\text{PdCl}\{(t\text{-Bu}_2\text{PO})_2\text{H}\}]_2$  **36** ou  $[\text{PdCl}_2(t\text{-Bu}_2\text{POH})_2]$  **37** sont aujourd'hui disponibles commercialement.<sup>91</sup>

De bons résultats ont également été obtenus avec des complexes catalytiques formés *in situ* à partir de précurseurs métalliques commerciaux et d'oxydes de phosphine secondaires, possédant parfois des substituants originaux, groupement ferrocényle ou *N*-arylimidazole par exemple.

Par conséquent, l'activité catalytique des complexes formés *in situ* sera comparée à celle des complexes bien définis afin de déterminer le meilleur système catalytique.

Le développement des techniques de séparation chirale ou encore l'essor des synthèses asymétriques ont permis d'obtenir des oxydes de phosphine secondaires *P*-stéréogéniques. Ces OPS énantiomériquement enrichis ont ensuite été utilisés comme préligands des métaux de transition pour la catalyse asymétrique. Des résultats encourageants ont été obtenus, en

<sup>91</sup> [www.combiphos.com](http://www.combiphos.com)

matière de rendement et d'excès énantiomérique, pour les réactions d'hydrogénation d'imines, d'hydrogénation d'oléfines ou encore pour l'alkylation allylique asymétrique.

Les résultats prometteurs obtenus pour les réactions de couplage avec les oxydes de phosphine secondaires comme préligands nous ont incités à nous intéresser à ces molécules et à leur utilisation en catalyse pour d'autres types de transformation, en ciblant les réactions de cycloaddition.



## **Chapitre 2**

**Cycloaddition intermoléculaire  
entre les oxanorbornènes et des  
esters propargyliques catalysée  
par un complexe palladium-acide  
phosphineux-phosphinito**



## I. Contexte de l'étude

Les réactions de cycloaddition sont une méthode de choix pour la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles. Elles permettent de former en une seule étape au moins deux nouvelles liaisons et d'accroître facilement les diversités structurales et fonctionnelles des molécules obtenues à partir de synthons simples.<sup>92</sup> Les réactions de cycloadditions peuvent être initiées par chauffage, par des acides de Lewis ou encore sous l'action de pression élevée. Néanmoins, ces conditions de réactions nécessitent l'emploi de substrat possédant des groupements fonctionnels polarisés pour faciliter la réaction. L'emploi de métaux de transition comme catalyseur permet d'utiliser des partenaires généralement peu réactifs tels que des oléfines non activées, des diènes ou encore des alcynes.

A ce jour, de nombreux exemples de cycloadditions métallo-catalysées ont été reportés dans la littérature.<sup>93</sup> Cependant, ces exemples restent généralement limités à la formation de carbocycles à cinq ou six chaînons, les exemples de cycloadditions d'ordre plus élevé sont plus rares.<sup>94,95</sup> Pourtant, les carbocycles à sept chaînons multisubstitués se retrouvent fréquemment dans les molécules naturelles et le développement de nouvelles méthodes de synthèse de tels produits représentent un challenge considérable pour le chimiste de synthèse.

Au cours du développement de nouvelles réactions de cycloaddition au sein du laboratoire, notre équipe a récemment réalisé la synthèse de différents carbocycles à sept chaînons à partir du norbornadiène et ses dérivés **161** et de l'acétate de 2-méthylbut-3-yn-2-yl **162a**.<sup>96</sup> L'utilisation d'un complexe catalytique original formé à partir d'un précurseur de palladium et de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** a permis d'obtenir avec de bons rendements le composé original **165** (Schéma n° 95).

---

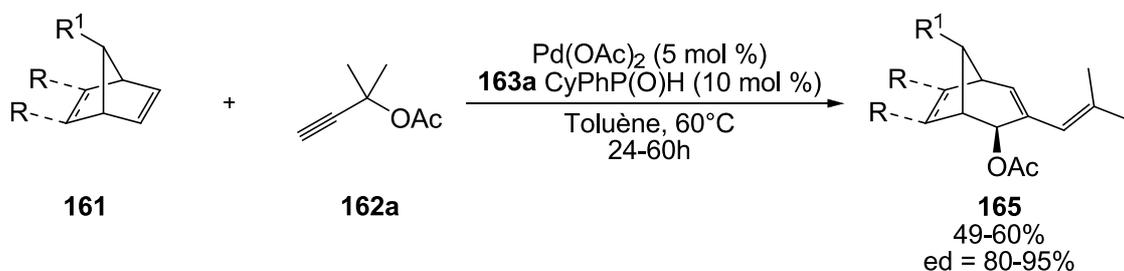
<sup>92</sup> S. Kobayashi et K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, WILEY-CVH, Weinheim, **2002**.

<sup>93</sup> (a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 49-92. (b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 635-662. (c) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4741-4767.

<sup>94</sup> (a) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 189-218. (b) P. A. Wender, M. Croaat, N. M. Deschamps, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. III (Eds.: R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, pp 603-647. (c) M. A. Battiste, P. M. Pelfrey, D. L. Wright, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 348-3447.

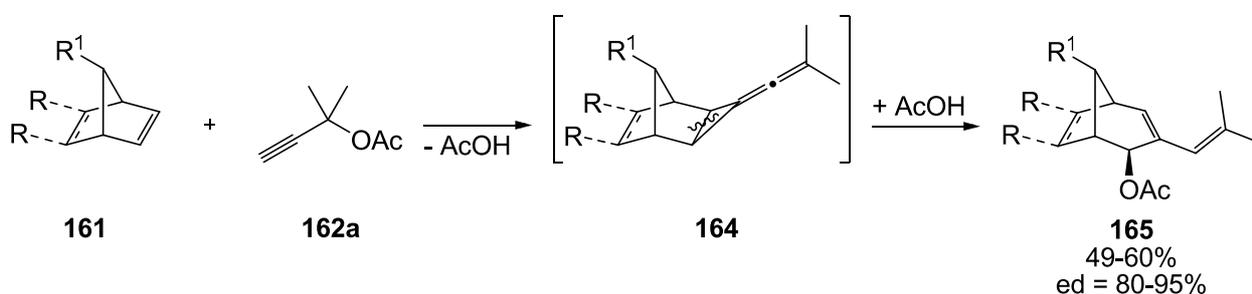
<sup>95</sup> Pour la synthèse de carbocycles à sept chaînons par carbocyclisation, voir (a) H. Butenschön, *Angew. Chem. Int. ed.*, **2008**, *47*, 5287-5290. (b) P. A. Inglesby, P. A. Evans, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 2791-2805.

<sup>96</sup> J. Bigeault, I. de Riggi, Y. Gimbert, L. Giordano, G. Buono, *Synlett*, **2008**, 1071-1075.



**Schéma n° 95** : Synthèse de carboxyles à sept chaînons.

Au cours de cette étude, il est démontré que le produit **165** résulte d'une réaction de cycloaddition formelle<sup>97</sup> [2+1] intermoléculaire pour former un intermédiaire prochiral **164** de type vinylidèncyclopropane suivie d'un réarrangement de cycle (**Schéma n° 96**).



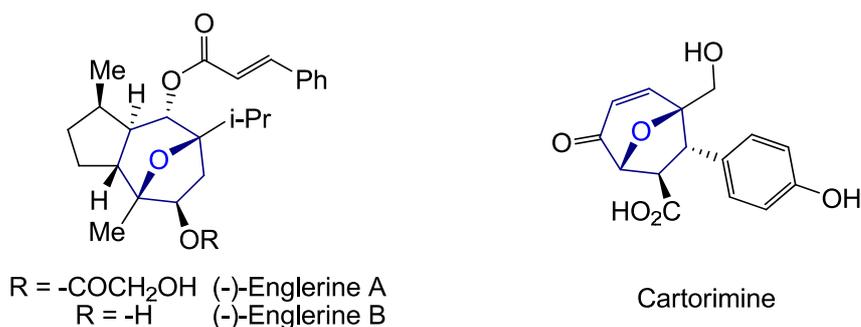
**Schéma n° 96** : Réaction domino de cycloaddition [2+1]/réarrangement de cycle.

Le motif 8-oxabicyclo[3.2.1]octane, appelé aussi 8-oxatropane, ou le motif 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ène sont présents dans un certain nombre de molécules naturelles ayant des activités biologiques intéressantes (**Figure n° 12**). Par exemple, l'Englerine A possède des propriétés anticancéreuses.<sup>98</sup> La Cartorimine est, elle, reconnue pour ses propriétés anticoagulantes.<sup>99</sup> Compte tenu de l'intérêt de telles structures, il est important de développer de nouvelles méthodologies de synthèse respectant les principes de la « Chimie Verte ».

<sup>97</sup> Le mécanisme de cette réaction n'est pas définitivement élucidé à ce jour (*vide infra*). Le mécanisme peut aussi correspondre à un couplage cyclisant carbone-carbone. Pour de raisons de simplicité, nous conserverons, par la suite, l'appellation cycloaddition [2+1].

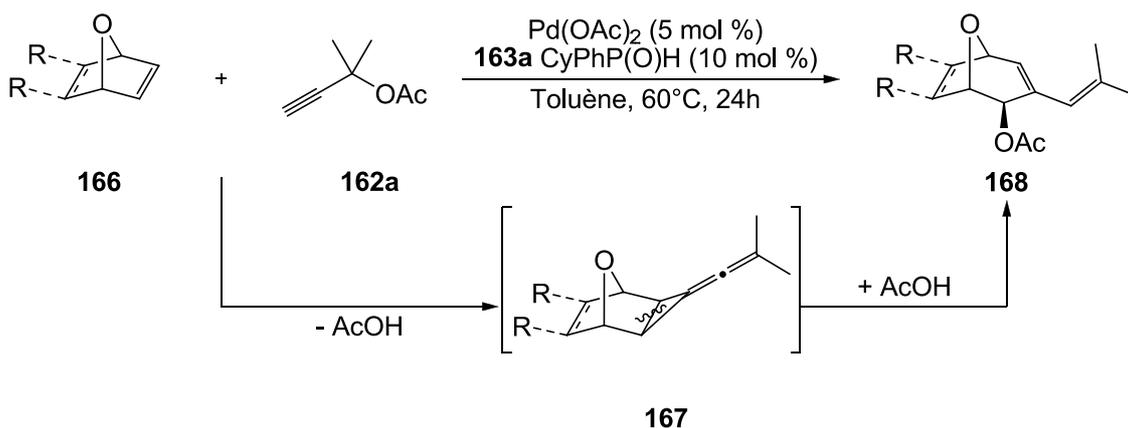
<sup>98</sup> (a) R. H. Power, J.-A. Richard, C.-C. Tseng, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 22-35. (b) R. Ratnayake, D. Covell, T.T. Ransom, K. R. Gustafon, J. A. Beutler, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 57-60.

<sup>99</sup> (a) B.B. Snider, J. F. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 823-825. (b) S. Celanore, F. Marlin, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3025-3032. (c) J. E. Baldwin, A. V. W. Mayweg, G. J. Prtichard, R. M. Adlington, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4543-4545.



**Figure n° 12** : Molécules naturelles possédant le motif 8-oxabicyclo[3.2.1]octane ou 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ène.

Les oxanorbornènes, tout comme le norbornène, peuvent être facilement activés par un métal de transition du fait de la structure particulière de la double liaison carbone-carbone. Le potentiel synthétique des oxanorbornènes a déjà été exploité par le passé au laboratoire<sup>100</sup> ou par d'autres groupes.<sup>101</sup> La méthodologie précédemment développée avec les dérivés du norbornadiène<sup>96</sup> et les catalyseurs préparés à partir de complexes du palladium et des oxydes de phosphine secondaires a été étendue aux dérivés oxanorbornène **166** en vue de préparer des composés **168** comportant le motif 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ène. Cette stratégie de synthèse repose sur la réaction de cycloaddition [2+1] entre l'oxanorbornène **166** et l'acétate de 2-méthylbut-3-yn-2-yl **162a** qui conduirait à la formation de l'intermédiaire vinyldène-cyclopropane **167**. Cette réaction serait immédiatement suivie de la réaction d'ouverture/réarrangement de cycle afin de former le carbocycle à sept chaînons **168** attendu (**Schéma n° 97**)

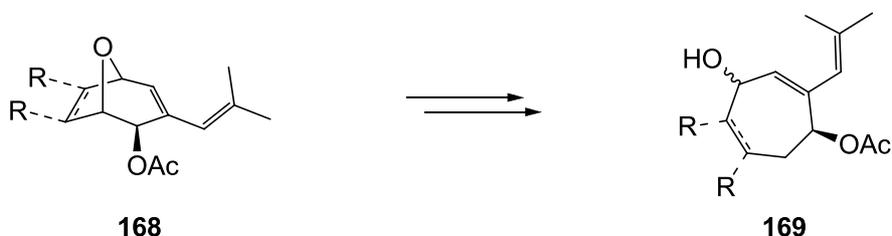


**Schéma n° 97** : Synthèse de carbocycles à 7 chaînons par réaction tandem de cycloaddition [2+1]/réarrangement de cycle.

<sup>100</sup> (a) A. Tenaglia, S. Marc, L. Giordano, I. De Riggi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9062-9065. (b) A. Tenaglia, S. Marc, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3569-3575.

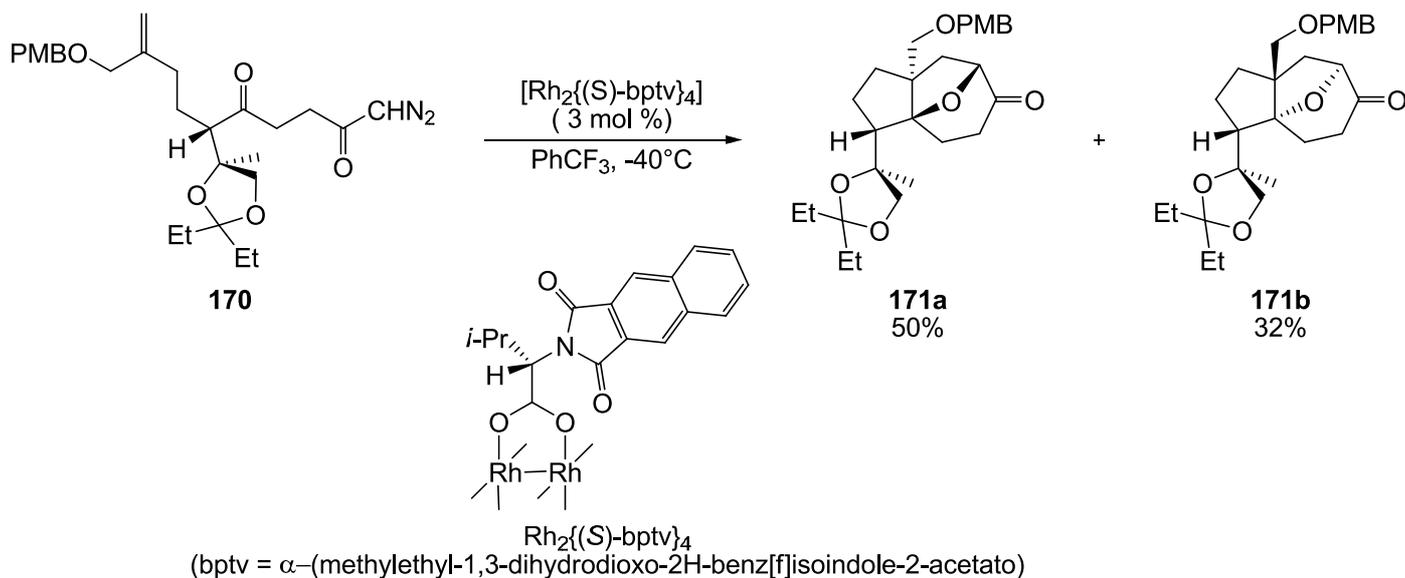
<sup>101</sup> D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 971-983.

Le produit **168** représente également un intermédiaire réactionnel particulièrement intéressant pour la préparation de carbocycles à sept chaînons avec plusieurs centres asymétriques contigus. En effet, il est possible d'envisager une coupure de liaison carbone-oxygène du pont oxa qui conduirait à la formation du produit **169** polyfonctionnel (**Schéma n° 98**).<sup>102</sup> A partir de l'intermédiaire prochiral **167**, une version énantiosélective de cette réaction pourra être considérée.



**Schéma n° 98** : Coupure de la liaison carbone-oxygène du pont oxa.

L'ouverture du pont oxa dans des carbocycles à sept chaînons a déjà été exploitée avec succès par Chiu *et al.* pour la synthèse énantiosélective de l'acide pseudolarique **A**, molécule naturelle présente dans une plante très utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise et dont les propriétés antifongique ou antiangiogénique ont été démontrées.<sup>103</sup> Les auteurs ont d'abord préparé le produit **171** par une cascade cycloaddition/cyclisation carbénique intramoléculaire à partir du substrat **170** catalysé par le complexe  $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-bptv}\}_4]$  (**Schéma n° 99**).<sup>104</sup>



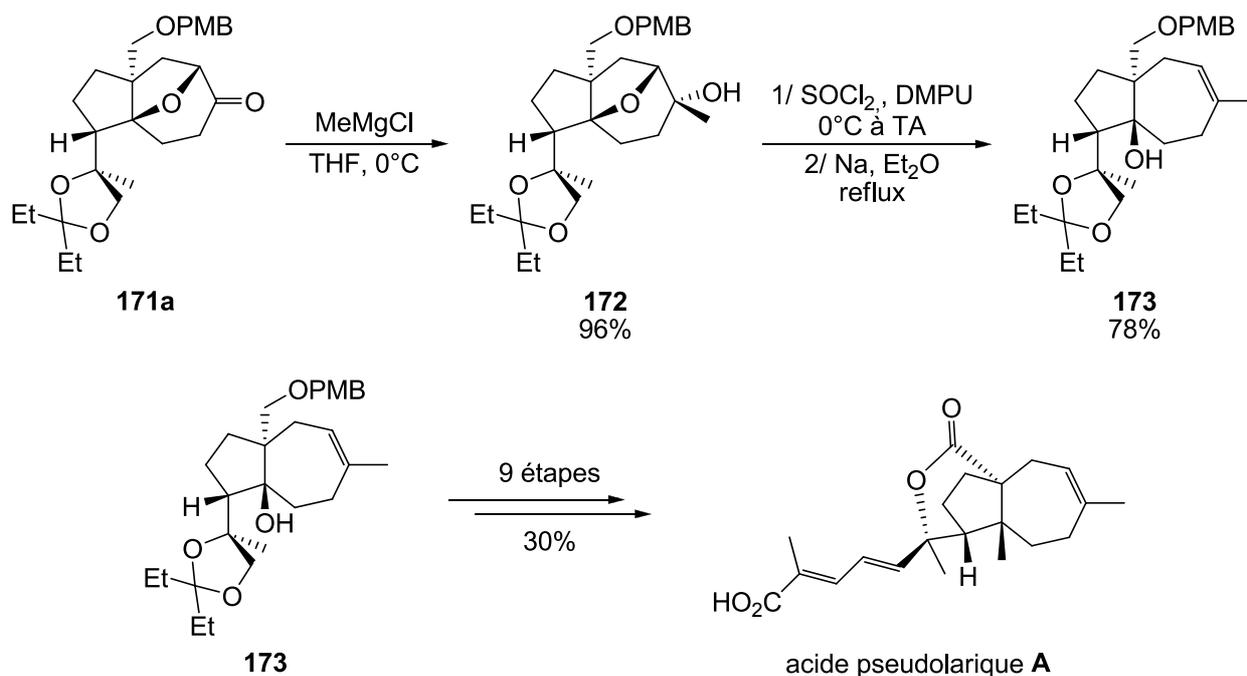
**Schéma n° 99** : Préparation du produit **171a**.

<sup>102</sup> M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 48-58.

<sup>103</sup> Z. Geng, B. Chen, P. Chiu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6197-6201.

<sup>104</sup> S. Kitagati, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Uneda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1417-1418.

L'addition du chlorure de méthylmagnésium sur le produit **171a** conduit à la formation de l'alcool **172**. Ce dernier est ensuite transformé en chlorure sous l'action du chlorure de thionyle, en présence de 1,3-diméthylhexahydro-2-pyrimidinone (DMPU). En présence de Na, l'intermédiaire chlorure subit ensuite une réaction d'élimination réductrice et d'ouverture du pont oxa pour conduire à la formation du perhydroazulène **173**. Enfin, ce dernier est transformé en acide pseudolarique **A** en 9 étapes, avec un rendement globale sur ces 9 étapes de 30% (**Schéma n° 100**).



**Schéma n° 100** : Synthèse de l'acide pseudolarique **A**.

Nous venons d'illustrer la présence de carbocycles à sept chaîons comme sous structure de molécules d'intérêt biologique. Il est donc utile de développer de nouvelles stratégies de synthèse de tels carbocycles pour la préparation de produits naturels ou de substrats aux potentialités pharmacologiques.

## II. Cycloaddition formelle [2+1] entre les dérivés de l'oxanorbornène et les acétates propargyliques tertiaires

### II.1) Etudes préliminaires :

#### 1.1) Réactivité des oxanorbornènes :

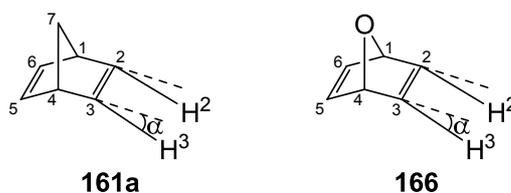
La réactivité particulière de la double liaison du norbornène et du norbornadiène observée lors de la réaction de cycloaddition [2+1], suivi du réarrangement de cycle, peut s'expliquer par la forte tension de cycle présente dans la molécule. Cette tension de cycle crée une pyramidalisation au niveau de la double liaison carbone-carbone dont une des conséquences est la différenciation de chacune des diastéréofaces de la double liaison.<sup>105</sup>

La densité électronique importante de la double liaison favorise la coordination de celle-ci à un centre métallique.<sup>106</sup> De plus, cette densité électronique influence directement le degré de la pyramidalisation de la double liaison. Brickmann *et al.* ont étudié, par des calculs théoriques, l'influence de la substitution du carbone pontant par un atome d'oxygène sur la géométrie de la molécule (**Tableau n° 3**).<sup>107</sup> Les auteurs ont ainsi montré que les interactions entre les électrons non liant de l'atome d'oxygène et les orbitales antiliantes des liaisons C1-C2, C4-C3, C4-C5 et C1-C6 produisaient un effet d'hyperconjugaison pour le composé **166**. Cet effet d'hyperconjugaison entraîne un raccourcissement et un renforcement des liaisons C1-O et C4-O (1,439 Å). De plus, ces interactions avec les orbitales non liantes des liaisons adjacentes à la double liaison C2-C3 conduit à une double liaison plus forte et plus courte dans le composé **166** par rapport au composé **160a**. Enfin, l'angle  $\alpha$  entre les plans C4C3C2C1 et H3C3C2H2 est plus petit dans le dérivé oxanorbornène **166** que dans le norbornène **161a**, 6,82° contre 7,14° respectivement. Cette légère variation peut être attribuée au fait que la double liaison est légèrement plus courte pour le dérivé oxanorbornène. Néanmoins, la pyramidalisation au niveau de la double liaison est toujours observée.

<sup>105</sup> (a) W. T. Borden, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1095-1109. (b) L. Paquette in *Stereochemistry and reactivity of systems containing electrons*, (Ed.: W. H. Weston), Verlag Chemie International, Deerfield beach, Florida, **1983**, pp 41-73.

<sup>106</sup> P. K. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8103-8112.

<sup>107</sup> H. Can, D. Zahn, M. Balci, J. Brickmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1111-1117.



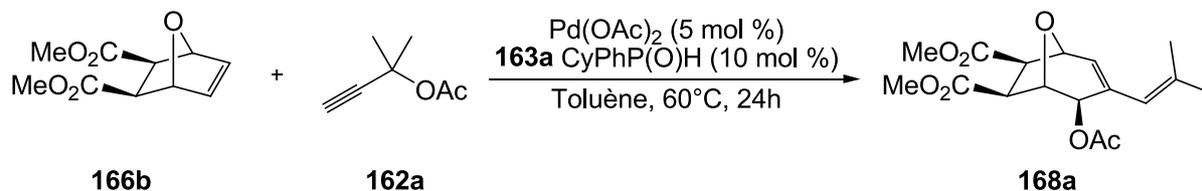
	161a	166
Angle		
C1-C7-C4	93,6434	--
C1-O-C4	--	96,0182
C4-C3-H3	124,7805	125,6761
C3-C4-C7	100,1924	--
C3-C4-O	--	102,0653
Longueur de liaison		
C4-C3	1,5228	1,5250
C1-C2	1,5230	1,5250
C2-C3	1,3402	1,3360
C1-C7	1,5470	--
C1-O	--	1,4390
Angle $\alpha$	7,14	6,82

**Tableau n° 3 :** Propriétés géométriques de **161a** et **166** calculé par la méthode B3LYP/6-31G\* (angle [°], longueur de liaison [Å]).

Ces études théoriques ont donc montré que l'échange du carbone C7 par un atome d'oxygène ne modifiait que légèrement la géométrie de la molécule notamment la longueur de la double liaison C=C et la pyramidalisation des carbones  $sp^2$ . En conséquence, nous pouvons nous attendre à une réactivité similaire des dérivés oxanorbornènes lors de la réaction de cycloaddition [2+1] que nous souhaitons développer.

### 1.2) Réaction modèle :

La réaction entre l'oxanorbornène diester **166b**, équivalent synthétique du norbornène, et l'acétate propargylique **162a** a été choisie comme réaction modèle dans l'objectif de préparer le produit **168a** (Schéma n° 101).



**Schéma n° 101 :** Réaction de cycloaddition entre l'oxanorbornène diester **166b** et l'acétate propargylique **162a**.

L'oxanorbornène diester **166b** est préparé facilement en deux étapes à partir de l'anhydride maléique et le furane. Cette réaction de Diels-Alder conduit à l'adduit *exo* **166a**

thermodynamiquement le plus stable.<sup>108</sup> La réaction d'estérification de **166a** conduisant à **166b** conserve cette stéréochimie qui a été confirmée par RMN (Schéma n° 102).<sup>109</sup>

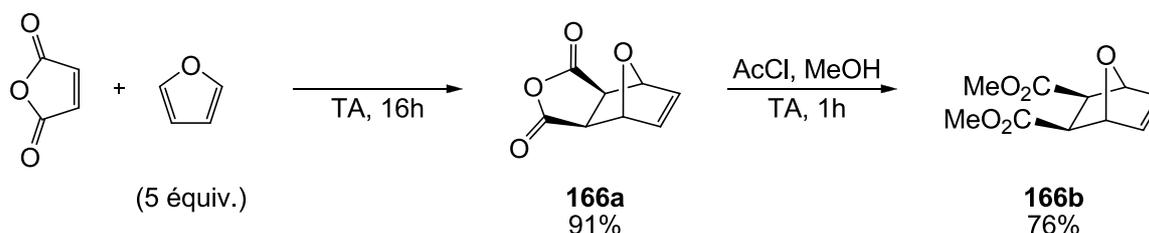


Schéma n° 102 : Préparation de l'oxanorbornène diester **166b**.

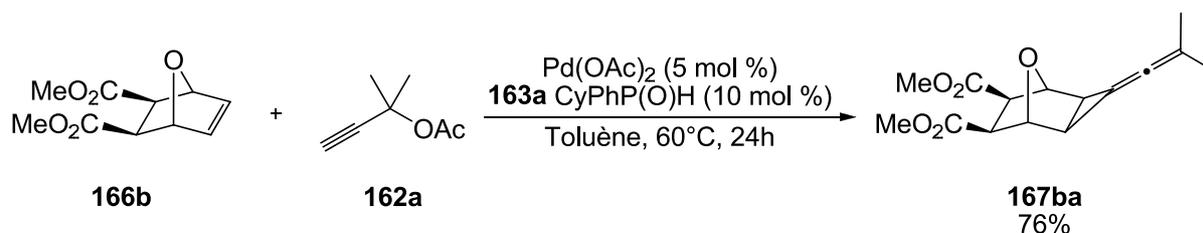
Les conditions optimisées entre le norbornadiène et l'acétate propargylique **162a** ont été retenues pour la réaction entre l'oxanorbornène diester **166b** et l'acétate propargylique **162a**. Le système catalytique est formé *in situ* à partir de l'acétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> et de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** comme préligand. Ce même système catalytique en solution dans le toluène à une température de 60°C permet après 24h de réaction la consommation partielle et la formation d'un nouveau produit.

### 1.3) Détermination de la structure du produit de cycloaddition par RMN et par spectrométrie de masse :

L'analyse RMN du produit de réaction entre **166b** et **162a** montre que le produit obtenu correspond plutôt au composé **167ba** qu'au produit **168a** attendu. En effet, le spectre RMN du produit obtenu met en évidence l'absence du groupement -OAc qui possède des déplacements chimiques caractéristiques en RMN <sup>1</sup>H ( $\delta \approx 2,00-2,20$  ppm pour le groupement CH<sub>3</sub>-CO) et en RMN <sup>13</sup>C ( $\delta \approx 170$  ppm pour le carbonyle -C=O et  $\delta \approx 20-25$  ppm pour le méthyle en  $\alpha$  du carbonyle). De plus, les signaux des deux protons éthyléniques non équivalents sont absents. L'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C est en accord avec une sous structure oxanorbornène saturée et la présence de deux groupements méthyle non équivalents ( $\delta = 1,76$  et  $1,74$  ppm en RMN <sup>1</sup>H). Enfin, l'analyse du spectre RMN <sup>13</sup>C met en évidence la présence de trois carbones quaternaires respectivement à  $\delta = 189,5$ ,  $100,4$  et  $76,1$  ppm caractéristiques d'une structure de type allène. Le produit obtenu semble donc être le produit résultant de la cycloaddition de l'alcyne **162a** sur l'oxanorbornène **166b** sans l'extension de cycle, pour former le vinylidènecyclopropane **167ba** (Schéma n° 103).

<sup>108</sup> J. Chola, I. B. Masesane, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5680-5682.

<sup>109</sup> A. M. Vera, W. Velásquez, A. Briceño, A. Bahsas Bahsas, B. R. Valero, G. Diaz de Delgado, *J. Chem. Crystallogr.*, **2007**, 37, 543-548.

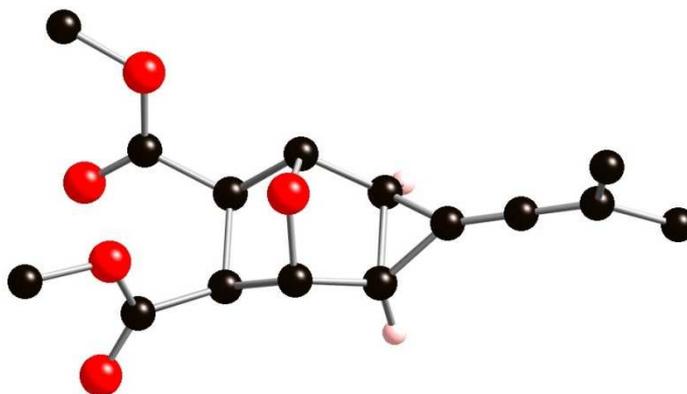


**Schéma n° 103** : Réaction entre l'oxanorbornène diester **166b** et l'acétate propargylique **162a**.

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'adduit **167ba** révèle une masse  $m/z = 301,1046$  correspondant à l'adduit  $[M+Na]^+$ . Les données RMN et spectrométrie de masse corrobore donc parfaitement la structure du produit **167ba**.

#### 1.4) Analyse par diffraction des rayons-X :

L'adduit **167ba** obtenu sous forme solide a été soumis à une analyse par diffraction des rayons-X (**Figure n° 13**). Cette analyse confirme la présence des deux groupements esters toujours en position *exo* ainsi que la présence d'un motif vinylidène-cyclopropane également en position *exo*. Cette stéréochimie résulte d'une réactivité exclusive *exo* due aux deux faces non équivalentes de la double liaison. Cette différenciation résulte de la pyramidalisation de la double liaison et des effets stériques.



**Figure n° 13** : Représentation «ball-and-stick» de la structure de l'adduit **167ba**.

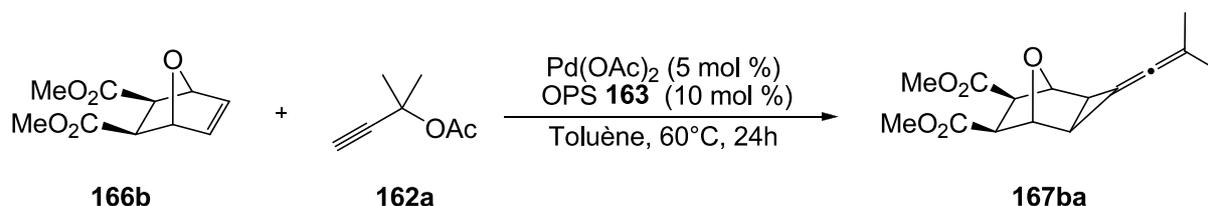
*En conclusion, les différentes études analytiques confirment la structure du produit 167ba. Ce composé, comportant le motif vinylidène-cyclopropane, a été obtenu avec un rendement de 76%. Les conditions d'obtention de ce produit sont décrites dans le Schéma n° 103. Ce composé inattendu offre de nombreuses perspectives en synthèse, aussi nous avons*

étudié l'optimisation des conditions de la réaction.<sup>110</sup> Nous introduirons par la suite de la diversité structurale au niveau des acétates propargyliques **162** ainsi qu'au niveau des oxanorbornènes **166**.

## II.2) Optimisation des conditions de la réaction :

### 2.1) Influence du système catalytique :

Dans un premier temps, afin d'augmenter le rendement de notre réaction, nous avons préparé différents oxydes de phosphine secondaires **163** puis nous les avons utilisés comme préligands dans notre réaction modèle, le complexe catalytique étant formé *in situ* à partir d'un précurseur de palladium, le diacétate de palladium ici, et des oxydes de phosphine secondaires **163**. Les conditions de la réaction sont celles utilisées dans notre étude préliminaire *i.e.* deux équivalents d'alcyne **162a** par rapport au dérivé oxanorbornène **166b**, le toluène comme solvant, le mélange réactionnel étant maintenu à 60°C pendant 24h. Les résultats obtenus sont consignés dans le **Tableau n° 4**.



	OPS	Rdt produit isolé
<b>163a</b>	CyPhP(O)H	76%
<b>163b</b>	<i>t</i> -BuPhP(O)H	10%
<b>163c</b>	MePhP(O)H	Mélange complexe

<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163** (10 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

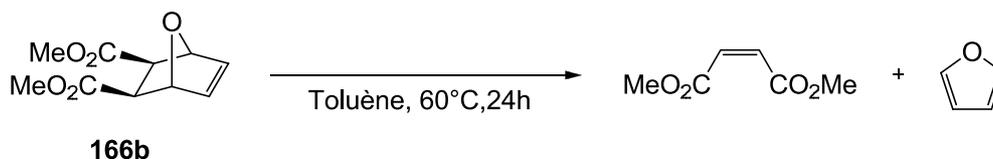
**Tableau n° 4 :** Optimisation des oxydes de phosphine secondaires **163** comme préligand.

Le choix de l'oxyde de phosphine secondaires **163** s'est avéré déterminant. L'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** conduit au meilleur résultat (76% de rendement isolé), comme cela avait été observé précédemment lors d'études sur des transformations catalytiques développées au laboratoire.<sup>111</sup> Le rendement obtenu avec l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **163b** n'est que de 10% (entrée 2). Cet oxyde de phosphine secondaire

<sup>110</sup> Pour une revue récente sur la chimie des vinylidèncyclopropanes, voir M. Shi, L.-X. Shao, J.-M. Lu, K. Mizuno, H. Maeda, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 5883-5913.

<sup>111</sup> (a) T. Achard, A. Lepronier, Y. Gimbert, H. Clavier, L. Giordano, A. Tenaglia, G. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3552-3556. (b) J. Bigeault, L. Giordano, G. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4753-4757.

possède un substituant *tert*-butyle, beaucoup plus encombrant que le substituant cyclohexyle. A l'opposé, si on choisit un oxyde de phosphine secondaire avec un substituant alkyle peu encombrant tel qu'un groupement méthyle, nous n'obtenons qu'un mélange complexe de produits. Un des produits obtenu est le diméthylmaléate, résultat de la réaction de rétro Diels-Alder du dérivé oxanorbornène **166b**. En effet, dans les conditions de la réaction, en l'absence de complexe catalytique et d'alcyne, le dérivé oxanorbornène subi une réaction de rétro Diels-Alder (**Schéma n° 104**). Les autres sous-produits de la réaction ne sont pas identifiés.

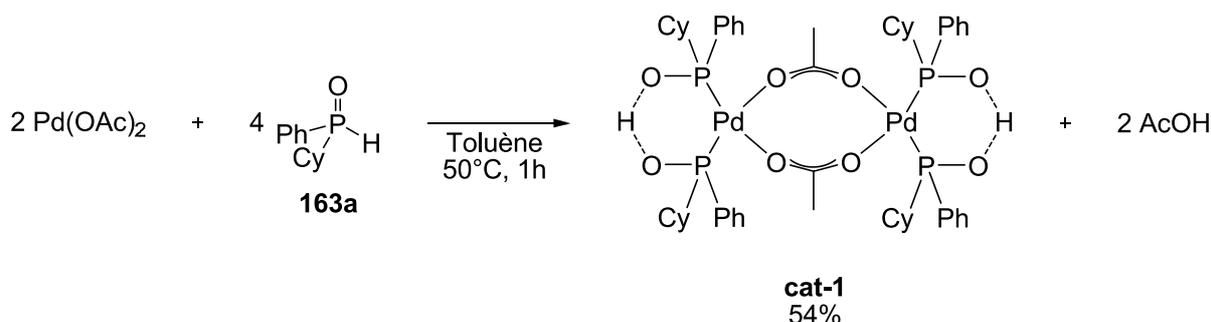


**Schéma n° 104** : Réaction de rétro Diels-Alder.

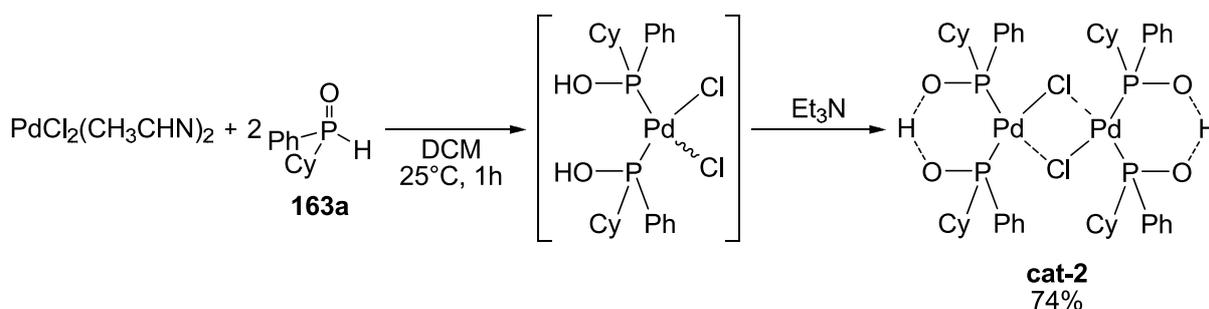
*Les effets stériques du ligand sur le centre métallique semblent donc importants pour cette réaction. Pour la suite de notre étude, nous utiliserons donc l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** comme préligand, le meilleur résultat ayant été obtenu avec ce dernier.*

Avant d'étudier les autres paramètres de la réaction, nous avons également choisi de comparer les résultats obtenus lorsque le complexe est formé *in situ* comme précédemment avec les résultats obtenus lorsque le complexe utilisé est un complexe préformé et bien défini. Cette étude nous informera sur l'entité catalytique de la réaction. Tout d'abord, nous avons cherché à isoler le complexe formé à partir du sel de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> et de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a**, qui sont utilisés lorsque nous formons le complexe *in situ*. Le complexe **cat-1** a ainsi pu être obtenu avec un rendement de 54% (**Schéma n° 105**). L'ajout d'une base externe n'a pas été nécessaire pour arracher un proton de l'acide phosphineux et former ainsi le ligand avec la pince acide phosphineux/phosphinito qui peut être assimilé à un ligand bidente. L'addition de deux ligands acides phosphineux sur le palladium conduit à la libération d'un ion acétate qui va ensuite arracher le proton d'un acide phosphineux. Nous avons donc formation de deux équivalents d'acide acétique au cours de la réaction. De plus, le complexe **cat-1** est ici obtenu sous forme dimérique comme cela est généralement le cas avec le palladium et les oxydes de phosphine secondaires.<sup>112</sup>

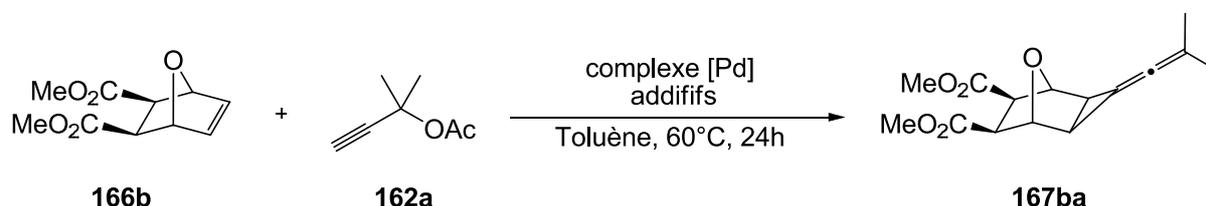
<sup>112</sup> Pour un exemple de complexe bien défini monomérique, voir : L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. R. Kapdi, C. Schulzke, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 3300-3303.


**Schéma n° 105** : Préparation du complexe **cat-1**.

Nous avons également préparé un analogue chloré du complexe **cat-1** selon la voie de synthèse développée par Li. Le complexe **cat-2** a ainsi été isolé avec un rendement de 80%. La forme dimère comportant la pince acide phosphineux-phosphinito ne se forme qu'en présence de triéthylamine (**Schéma n° 106**). La structure dimérique a été confirmée par une analyse par spectrométrie de masse.


**Schéma n° 106** : Préparation du complexe **cat-2**.

Une fois préparés, les complexes **cat-1** et **cat-2** ont ensuite été utilisés comme catalyseur pour notre réaction modèle. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau n° 5**.



	Complexe	Additifs	Rdt produit isolé
1	<b>cat-1</b>	Non	44%
2	<b>cat-2</b>	non	7%
3	<b>cat-2</b>	AgOAc <sup>b</sup>	39%

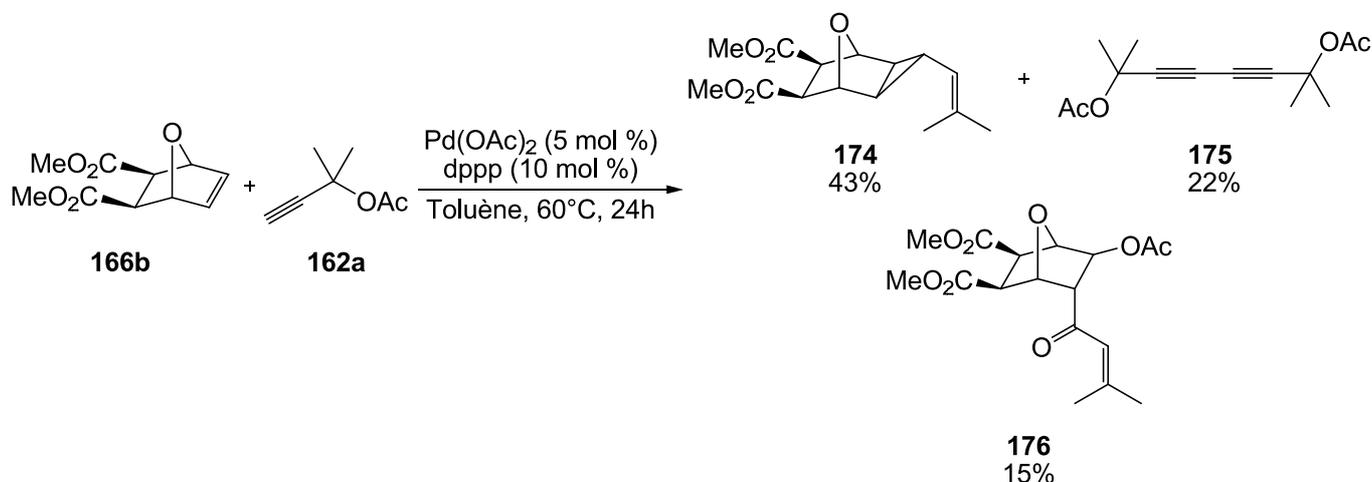
<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (2 mmol), [Pd] (5mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

<sup>b</sup> complexe [Pd]/AgOAc (1:1).

**Tableau n° 5** : Réaction de cycloaddition catalysée par les complexes définis **cat-1** et **cat-2**.

Les rendements obtenus montrent que le complexe **cat-1** avec un pont acétato est un meilleur catalyseur que le complexe **cat-2** avec le pont chloro, 44% contre 7% respectivement (entrées 1 et 2). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le complexe **cat-2** avec un pont chloro est plus stable. Il est plus difficile de rompre la liaison palladium-chlore du complexe **cat-2** que la liaison palladium-oxygène du complexe **cat-1** pour obtenir l'espèce monomérique correspondante. La présence du ligand acétate au sein du complexe catalytique semblant être très importante, nous avons utilisé à nouveau le complexe **cat-2** et réalisé l'échange chlore-acétate *in situ* en ajoutant un équivalent d'acétate d'argent par atome de palladium (entrée 3). Dans ces conditions, le vinylidèncyclopropane **167ba** est obtenu avec un rendement moyen de 39%, légèrement inférieur au rendement obtenu avec le complexe défini **cat-1**.

Afin de nous assurer de l'intérêt que représente l'utilisation des oxydes de phosphine secondaires comme préligand du palladium pour cette réaction de cycloaddition par rapport à d'autres ligands tels que des phosphines simples, nous avons également réalisé cette réaction dans les mêmes conditions avec la triphénylphosphine PPh<sub>3</sub> et le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp). Ce dernier ligand a été retenu car c'est un ligand bidentate avec trois atomes de carbone entre chaque phosphore ce qui permet de mimer la pince acide phosphineux-phosphinito. Avec la triphénylphosphine comme ligand, aucune conversion n'est observée. Avec le dppp comme ligand, plusieurs produits ont été isolés et caractérisés (**Schéma n° 107**). Aucun d'entre eux ne correspond au produit de cycloaddition **167ba**. Les produits **174** et **176** proviennent d'un couplage entre **166b** et **162a**. Le composé **175** résulte d'un couplage oxydant du propargyle 2a sur lui-même.

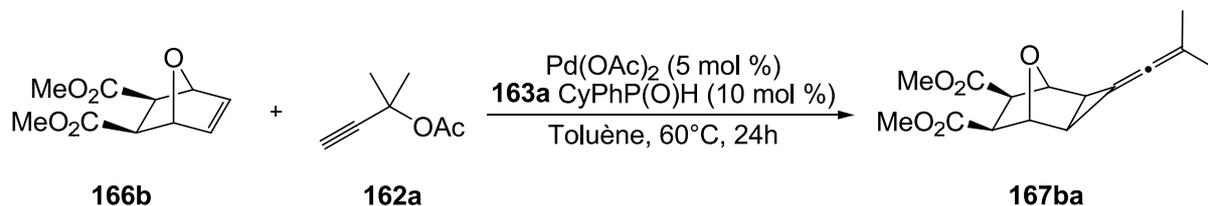


**Schéma n° 107** : Réaction de cycloaddition catalysée par un complexe Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppp.

Ce résultat illustre l'importance des préligands OPS qui sont les seuls à conduire au produit **167ba**. De plus, les essais menés avec les complexes définis **cat-1** et **cat-2** démontrent l'importance de la présence du ligand acétate dans le complexe catalytique ou de trace d'acide acétique dans le milieu. Néanmoins, il est surprenant de voir que le rendement obtenu avec le complexe défini **cat-1** reste inférieur au rendement obtenu lorsque le complexe catalytique est formé *in situ*. Pour la suite de notre étude, le complexe catalytique sera donc formé *in situ* à partir du diacétate de palladium  $Pd(OAc)_2$  et l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a**.

### 2.2) Influence du ratio oxanorbornène 166/acétate propargylique 162 :

Les premiers essais réalisés ont montré qu'un léger excès d'acétate propargylique **162a** dans le milieu réactionnel ne donnait que des rendements moyens (entrées 1 et 2, **Tableau n° 6**), rendements qui s'améliorent lorsque le nombre d'équivalents d'acétate propargylique **162a** dans le milieu augmente. Cependant, lorsqu'une trop grande quantité d'acétate propargylique **162a** est présente dans le milieu (5 équivalents, entrée 5), le produit attendu **167ba** n'est pas observé et nous obtenons un mélange complexe avec plusieurs sous produits qui n'ont pu être ni isolés ni caractérisés.



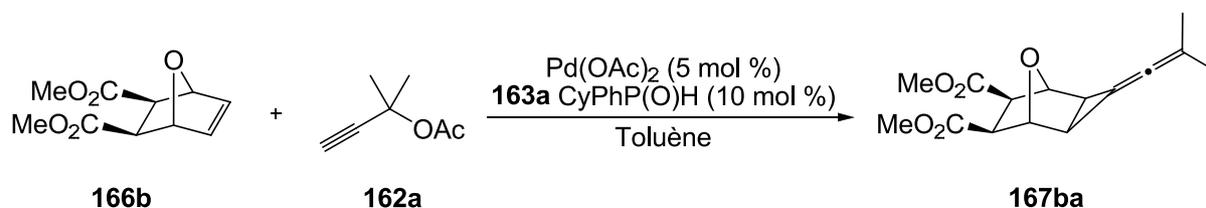
	Nombre d'équivalents d'alcynes <b>162a</b>	Rdt produit isolé
1	1,25	30%
2	1,5	51%
3	2	76%
4	3	81%
5	5	Mélange complexe

<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (1,25-5 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (5 mol %), OPS **163a** (10 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

**Tableau n° 6** : Influence de la quantité d'acétate propargylique **162a**.

### 2.3) Influence de la température et du temps de réaction :

Nous avons également étudié l'effet de la température et du temps de réaction sur le rendement en adduit vinylidènecyclopropane **167ba** (**Tableau n° 7**).



	Temps	Température	Rdt produit isolé
1	24h	60°C	76%
2	72h	60°C	83%
3	72h	40°C	61%

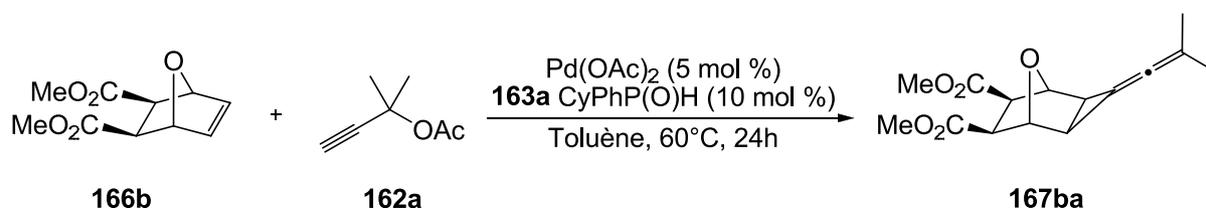
<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (10 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M).

**Tableau n° 7** : Influence de la température et du temps de réaction.

Un temps de réaction plus long (72h, entrée 2) permet d'obtenir un rendement légèrement supérieur au rendement obtenu en 24h (entrée 1), 83% contre 76%. Toutefois, cette augmentation est faible par rapport à la multiplication par 3 du temps de réaction. De plus, ce rendement est similaire au rendement obtenu en 24h avec trois équivalents d'acétate propargylique **162a** (**Tableau n° 6**, entrée 4). Une durée plus longue ne permet donc pas d'améliorer significativement le rendement de la réaction. Par contre, nous observons une diminution du rendement lorsque la réaction est également menée pendant 72h mais à 40°C (**Tableau n° 7**, entrée 3) ; le rendement obtenu n'est alors que de 61%. Pour la suite de notre étude, la réaction sera donc menée à 60°C.

#### 2.4) Influence de la concentration du milieu réactionnel :

Un autre paramètre étudié lors de cette phase d'optimisation est la concentration en substrats de départ dans le milieu réactionnel (**Tableau n° 8**). Etant donné qu'il s'agit d'une réaction intermoléculaire, nous pensons que la concentration a un effet certain, au moins sur la cinétique de réaction.

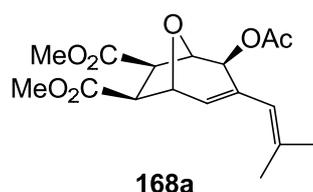


	concentration	Rdt produit isolé
1	0,1 M	39%
2	0,2 M	76%
3	0,5 M	61%

<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (10 mol %), toluène (0,1-0,5M).

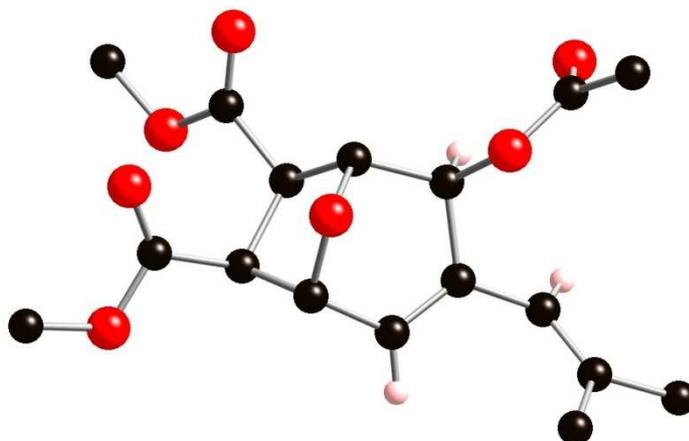
**Tableau n° 8** : Etude de l'influence de la concentration en substrats de départ.

La concentration initiale choisie pour les autres essais d'optimisation est de 0,2 mmol/ml de solvant. Dans ces conditions, le rendement obtenu est de 76% (entrée 2). Avec un milieu réactionnel plus dilué (0,1 M, entrée 1), le rendement obtenu est plus faible, 39% seulement. La quantité d'oxanorbornène diester **166b** isolé en fin de réaction correspond bien à la quantité de réactif qui n'a pas réagi et qui est attendu pour un rendement de réaction de 39%. Nous n'avons donc pas de dégradation du substrat de départ. De plus, nous n'observons pas la formation d'autres produits. Avec une concentration plus élevée (0,5M, entrée 3), le rendement obtenu est aussi un peu plus faible, 61% dans ce cas. Cependant, nous observons une conversion totale de l'oxanorbornène diester **166b** ainsi que la formation d'un deuxième produit qui ne correspond pas au produit de retro Diels-Alder. La structure de ce nouvel adduit a été déterminée par analyse RMN et par spectrométrie de masse haute résolution. Il s'agit du carbocycle à sept chaînons **168a** que nous souhaitons obtenir au début. Ce produit est obtenu avec un rendement de 27%. Par comparaison avec les spectres RMN des produits obtenus à partir du norbornadiène, nous pouvons dire que nous avons obtenu un seul diastéréoisomère dont la structure est présentée en **Figure n° 14**.



**Figure n° 14** : Structure de l'adduit **168a**.

La structure du produit **168a** a été confirmée par diffraction des rayons-X (**Figure n° 15**).

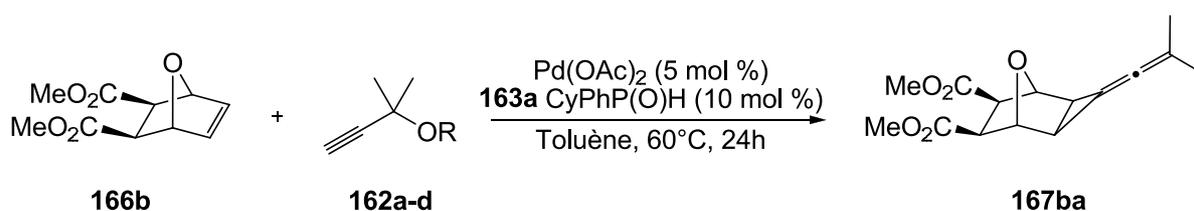


**Figure n° 15** : Représentation « ball-and-stick » de la structure de l'adduit **168a**.

Notre objectif étant la préparation de composés **167** avec le motif vinylidène-cyclopropane, nous conserverons une concentration de 0,2 M pour la suite de notre étude.

### 2.5) Influence du groupement partant propargyle :

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir le départ du groupement acétate de l'alcyne **162a**. Afin de vérifier l'influence de la nature de ce groupement partant sur le rendement final, différents esters propargyliques ainsi qu'un carbonate propargylique ont été préparés et utilisés comme réactifs dans la réaction de cycloaddition. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau n° 9**.



		R	Rdt produit isolé
1	<b>162a</b>	Ac	81%
2	<b>162b</b>	Bz	78%
3	<b>162c</b>	Piv	74%
4	<b>162d</b>	CO <sub>2</sub> Me	62%

<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), alcynes **162a-162d** (3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (10 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

**Tableau n° 9** : Influence de la nature du groupement partant.

Les différences entre les rendements obtenus avec l'acétate (entrée 1), le benzoate (entrée 2) et le pivalate (entrée 3) comme groupement partant sont faibles. Lorsque nous

utilisons un alcyne avec un groupement partant de type carbonate (entrée 4), le rendement est sensiblement plus faible.

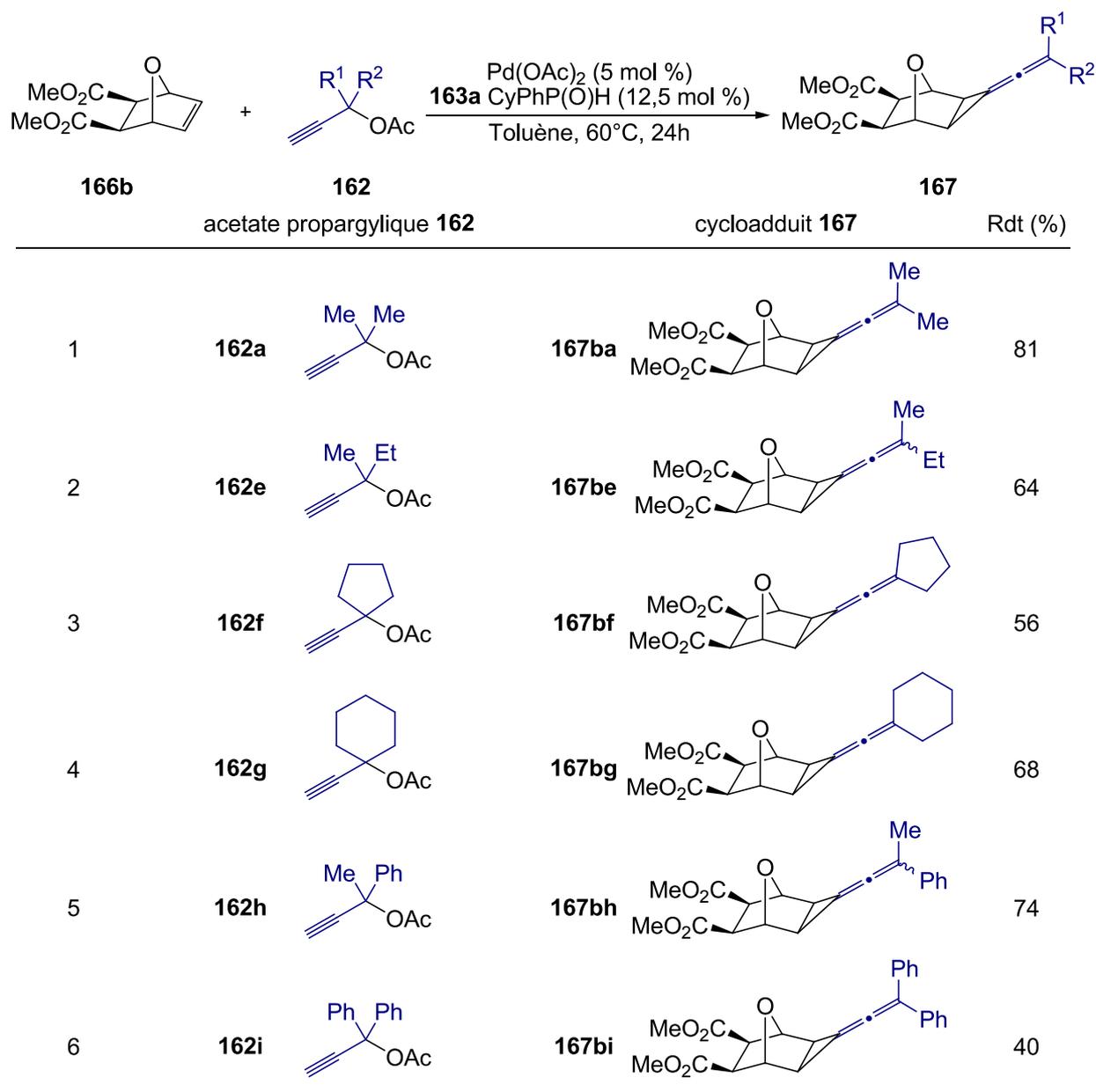
*Ces résultats montrent que la réaction de cyclopropanation est possible avec différents carboxylates propargyliques. Néanmoins, le meilleur rendement ayant été obtenu avec l'acétate propargylique **2a**, nous conserverons cet ester pour la suite de notre étude. De plus, la préparation des acétates propargyliques tertiaires est plus aisée que la préparation des dérivés benzoate ou pivalate (voir partie expérimentale).*

### **II.3) Formation des adduits vinylidèncyclopropane par réaction de cycloaddition entre l'oxanorbornène diester **6b** et différents acétates propargyliques tertiaires **2** :**

Au cours de notre étude préliminaire, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés avec un ratio stricte [Pd]/**163a** 1:2. Nous pensons qu'avec ce ratio strict 1:2, des traces d'acétate de palladium non complexé sont présentes dans le milieu réactionnel et peuvent conduire à la formation de palladium (0) au cours de la réaction et de produits secondaires indésirables. Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats, un léger excès de préligand **163a** est introduit dans le milieu réactionnel (ratio [Pd]/**163a** 1:2,5) ce qui permet d'avoir une complexation totale des atomes de palladium.

Après avoir préparé différents acétates propargyliques tertiaires **162** disubstitués avec des groupements alkyles ou aryles (voir partie expérimentale pour leur préparation), ces derniers ont été engagés dans des réactions de cycloaddition avec ce nouveau ratio Pd(OAc)<sub>2</sub>/**163a** 1:2,5 et les conditions de réactions optimisées lors de l'étude préliminaire.

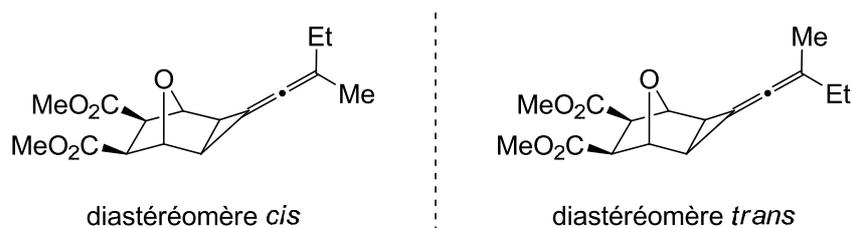
Différents adduits vinylidèncyclopropanes **167** ont ainsi été préparés avec des rendements modérés à bons (**Tableau n° 10**). Ces rendements diminuent avec l'encombrement des substituants portés par le carbone quaternaire, ainsi avec l'acétate propargylique **162i** (entrée 2) comportant deux groupements phényle, le rendement n'est que de 40%.



<sup>a</sup> Conditions de réaction : oxanorbornène diester **166b** (1 mmol), alcyne **162** (3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (12,5 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

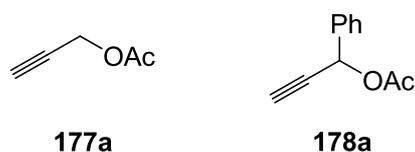
**Tableau n° 10** : Réaction de cycloaddition entre l'oxanorbornène diester **166b** et différents acétates propargyliques tertiaires **162**.

Par ailleurs, lorsque le composé **162** est chiral, deux produits diastéréomères *cis*, *trans* sont formés (entrées 2 et 5). La configuration *cis* est définie lorsque le groupe prioritaire R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> est situé du même côté du plan que le pont oxa, le diastéréomère est dit *trans* dans le cas contraire (**Figure n° 16**). Le rapport des deux diastéréomères pour les composés **167be** et **167bh** est de 1:1, déterminé par RMN <sup>1</sup>H.



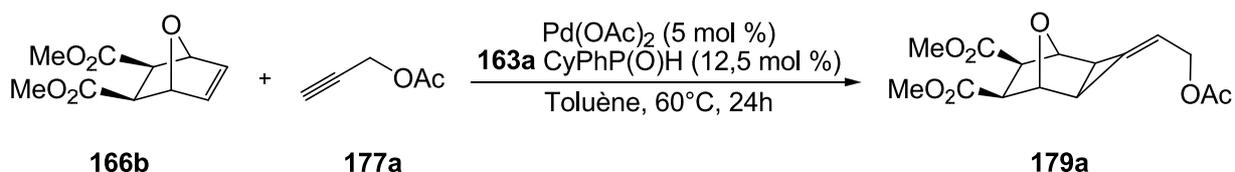
**Figure n° 16** : Diastéréoisomérisme *cis/trans* pour le vinylidèncyclopropane **167be**.

Au cours de cette étude, nous avons également souhaité étudier la réactivité des acétates propargyliques primaire **177a** et secondaire **178a** vis-à-vis du dérivé oxanorbornène diester **166b** dans les conditions de la réaction (**Figure n° 17**).



**Figure n° 17** : Structure des acétates propargyliques primaire **177a** et secondaire **178a**.

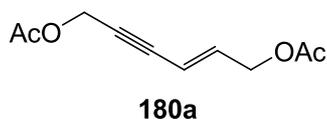
Dans les conditions de la réaction, avec le système catalytique  $[Pd(OAc)_2]/CyPhP(O)H$ , notre équipe a déjà montré qu'il était possible de coupler l'acétate propargylique primaire **177a** avec le norbornadiène ou ses dérivés pour former des alkylidèncyclopropanes par réaction de cycloaddition [2+1].<sup>111b</sup> De la même façon, avec le dérivé oxanorbornène diester **166b**, nous pensons pouvoir former un nouvel alkylidèncyclopropane **179a** (**Schéma n° 108**).



**Schéma n° 108** : Réaction de cycloaddition [2+1] entre **166b** et l'acétate propargylique primaire **177a**.

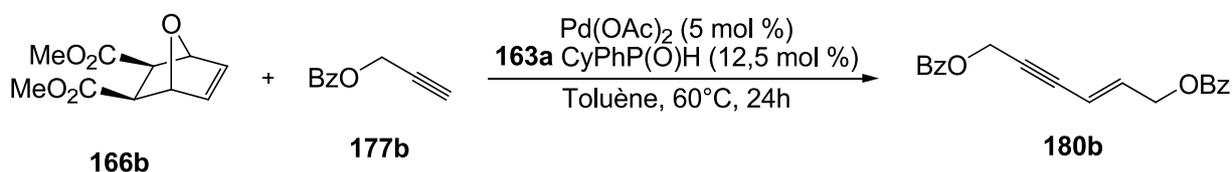
Après 24h de réaction, nous n'observons pas la formation de l'adduit **179a** comme attendu. Après purification par séparation sur colonne de silice, en plus du substrat de départ **166b**, nous avons pu isoler un nouvel adduit **180a**. L'analyse des spectres RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  montre la présence de deux carbones quaternaires avec des déplacements chimiques caractéristiques d'un alcyne interne ( $\delta = 84,3$  et  $83,7$  ppm), deux protons éthyléniques (multiplet à  $\delta = 6,1$  et  $5,7$  ppm) ainsi que deux groupements  $-CH_3$  en alpha d'un carbonyle. De plus, deux multiplets intégrant chacun pour 2H assez déblindés (respectivement à  $\delta = 4,7$  et  $4,5$  ppm) sont également présents. L'adduit **180a** correspond donc au produit de couplage

de l'acétate propargylique **177a** sur lui-même (**Figure n° 18**). L'adduit **180a** est obtenu avec un rendement de 52%. La valeur de la constante de couplage  $^3J(\text{H,H}) = 15,9 \text{ Hz}$  mesurée confirme que le produit majoritaire est le diastéréomère *E*.

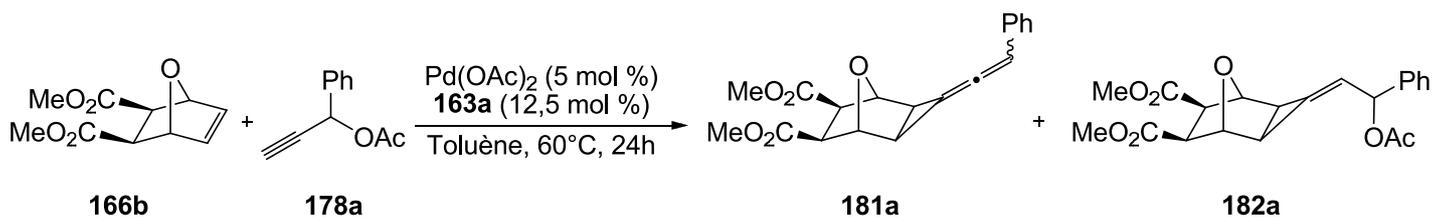


**Figure n° 18** : Structure de l'adduit **180a**.

Dans les mêmes conditions de réaction, avec le benzoate propargylique **177b** comme réactif, nous obtenons également la formation de l'ényne **180b** de configuration *E* comme produit majoritaire (**Schéma n° 109**).



Quant à l'acétate propargylique secondaire **178a**, la formation de l'adduit vinylidèncyclopropane **181a** ou de l'adduit alkyldèncyclopropane **182a** est envisagée (**Schéma n° 110**). Après 24h de réaction, les substrats de départ ont été en partie consommés et plusieurs nouveaux produits ont été formés. Malheureusement, la multitude de produits présents dans le brut réactionnel rend la purification très difficile et aucun produit n'a pu être isolé correctement ni caractérisé.



#### **II.4) Formation des adduits vinylidèncyclopropane par réaction de cycloaddition entre les dérivés oxanorbornènes 166 et l'acétate propargylique tertiaire 162a :**

Afin d'introduire de la diversité fonctionnelle dans les substituants présents sur le squelette oxanorbornène, différents dérivés oxanorbornènes **166** ont été préparés au

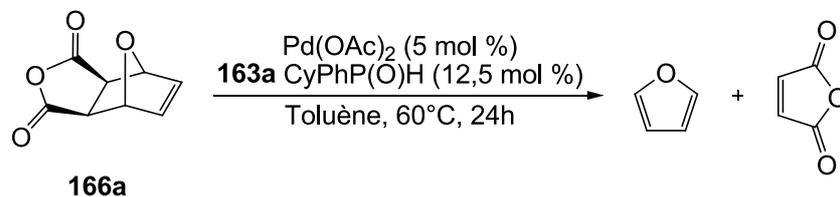
laboratoire et ont ensuite été utilisés comme substrat de départ pour cette réaction de cycloaddition avec les conditions opératoires précédemment mises au point.

#### 4.1) Réaction de cycloaddition avec les dérivés oxanorbornènes 166a-g :

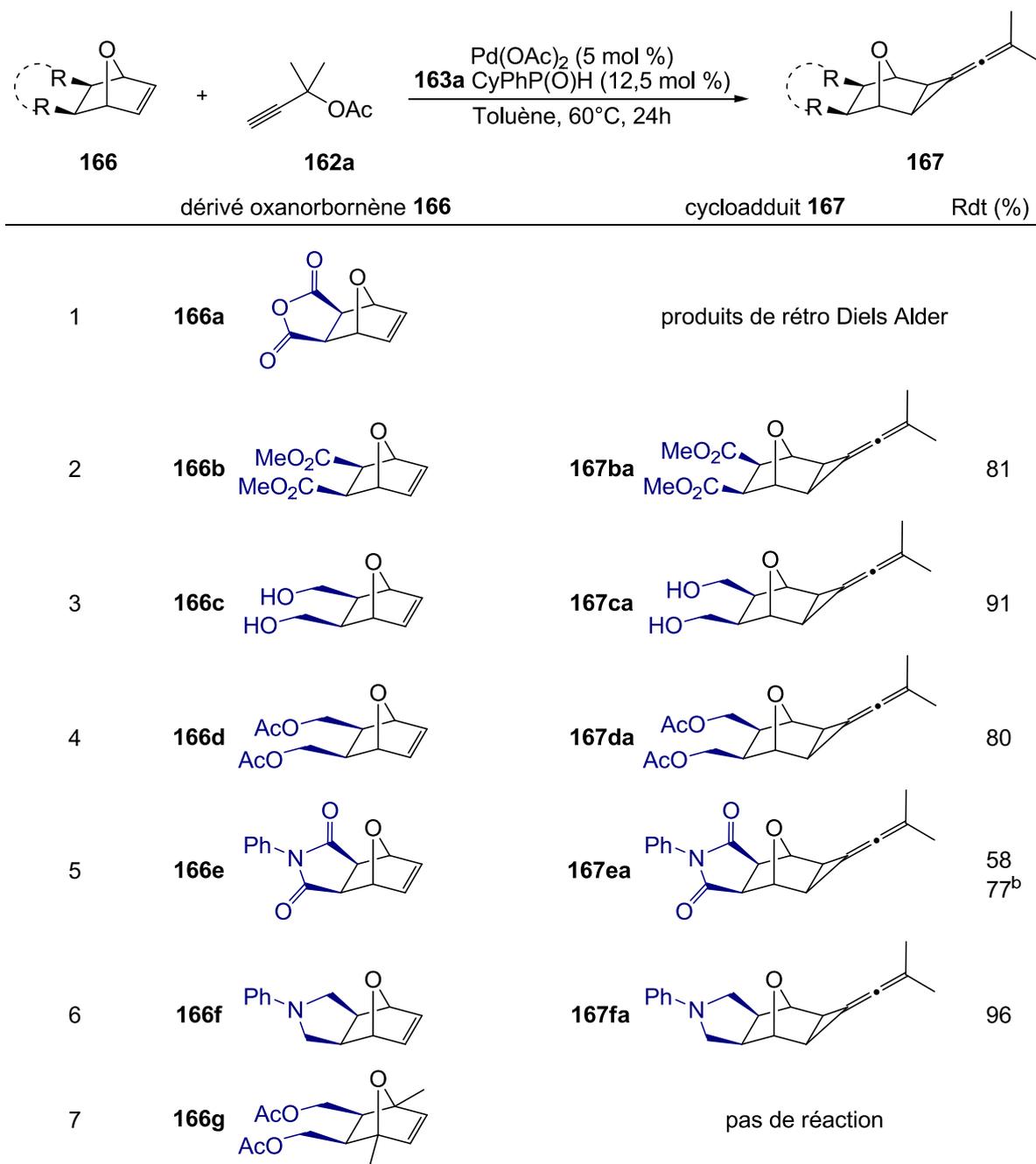
Dans un premier temps, nous avons testé différents oxanorbornènes avec une seule double liaison à l'intérieur du squelette oxanorbornène (**Tableau n° 11**).

Les produits de cycloaddition sont obtenus avec de bons rendements lorsque les substituants R sont des groupements carboxylate de méthyle (81%, entrée 2), des groupements acétyloxyméthyle (80%, entrée 4) ou un groupement phénylmaléimide (77%, entrée 5). Pour ce dernier substrat, le toluène a été remplacé par le DCE afin d'avoir une solubilité totale du substrat de départ. Les rendements sont très bons avec des groupements alcool (91%, entrée 3) ou avec une amine tertiaire cyclique (96%, entrée 6).

Pour l'oxanorbornène **166a**, nous observons uniquement la formation des produits de rétro Diels-Alder (**Schéma n° 111**), c'est-à-dire l'anhydride maléique et le furane.



**Schéma n° 111** : Réaction de rétro Diels-Alder pour le substrat **166a**.



<sup>a</sup> Conditions de réaction : dérivés oxanorbornène **166** (1 mmol), acétate propargylique **162a** (3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (12,5 mol %), toluène (5 mL, 0,2 M), 60°C, 24h.

<sup>b</sup> DCE

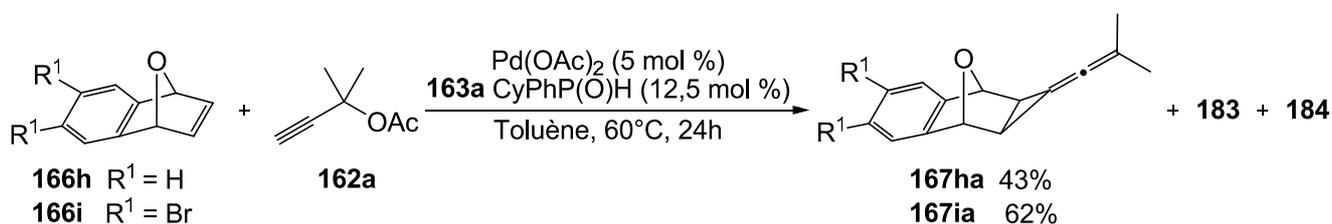
**Tableau n° 11** : Réaction de cycloaddition entre différents dérivés oxanorbornènes **166** et l'acétate propargylique **162a**.

Lorsque les têtes de pont du substrat sont substituées, comme cela est le cas pour le substrat **166g** avec deux substituants méthyle (entrée 7), l'adduit vinylidèncyclopropane attendu n'est jamais observé, même lorsque la réaction est menée à 90°C pendant 24 heures. Dans les deux essais menés (60°C et 90°C), nous n'observons aucune dégradation du substrat de départ **166g**. L'absence de réactivité de ce substrat pourrait être due à un encombrement stérique imposé par les carbones quaternaires en tête de pont. Par ailleurs, comme nous

l'avons mentionné précédemment, il y a pyramidalisation des carbones  $sp^2$  des dérivés oxanorbornènes et la présence des groupements méthyle en tête de pont modifie celle-ci avec un changement de la réactivité de la double liaison.

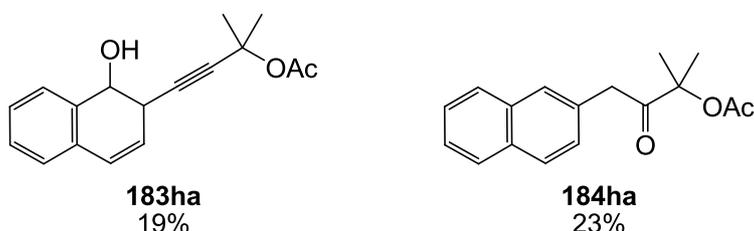
#### 4.2) Cas particulier des benzo-7-oxanorbornènes **166h** et **166i** :

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à des substrats possédant un noyau aromatique collé au squelette oxanorbornène. Les dérivés benzo-7-oxanorbornène **166h** et **166i** étaient disponibles, soit commercialement, soit au laboratoire. Dans les conditions de la réaction, les adduits vinylidèncyclopropanes attendu **167ha** et **167ia** attendu sont formés avec des rendements modérés, 43% et 62% respectivement. Nous avons aussi la présence de produits secondaires dans des proportions non négligeables (**Schéma n° 112**).

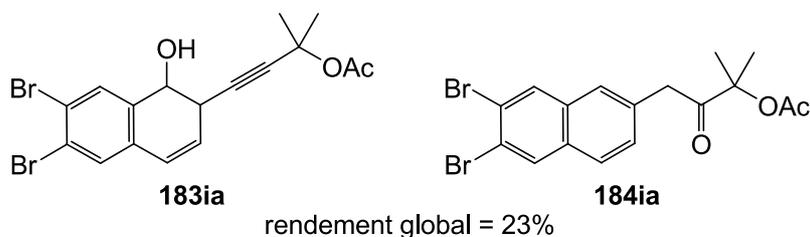


**Schéma n° 112** : Réaction de cycloaddition entre les benzo-7-oxanorbornènes **166h** et **166i** et l'acétate propargylique **162a**.

Avec le benzo-7-oxanorbornène **166h** comme substrat, les produits secondaires **183ha** et **184ha** sont obtenus avec des rendements de 23 et 19% respectivement (**Figure n° 19a**). Pour le dibromobenzo-7-oxanorbornène **166i**, il n'a pas été possible de séparer les deux produits. Cependant la présence de protons caractéristiques en RMN  $^1H$ , et par comparaison avec les spectres expérimentaux de **183ha** et **184ha**, il est possible de confirmer les structures des produits secondaires **183ia** et **184ia** (**Figure n° 19b**). Un rendement global pour ces 2 produits secondaires *iso*-masses a pu être déterminé (23%).

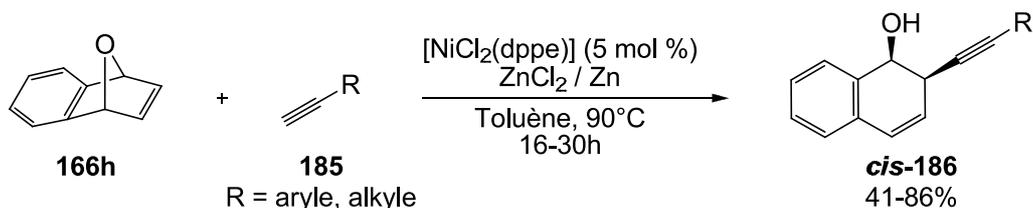


**Figure n° 19a** : Structure des produits secondaires **183ha** et **184ha**.

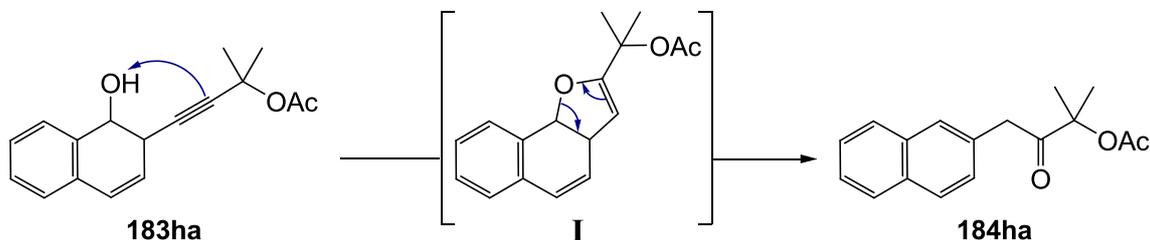


**Figure n° 19b** : Structure des produits secondaires **183ia** et **184ia**.

La réaction de formation du produit **183** peut être considérée comme une réaction de substitution ( $S_N2'$ ) avec coupure de la liaison C-O du pont oxa. Si les réactions d'ouverture des benzo-7-oxanorbornènes, et plus généralement des oxanorbornènes, catalysées par des complexes au rhodium ou au nickel, ont été décrites pour divers nucléophiles (réactifs de Grignard, organolithiens, organocuprates)<sup>102</sup>, un seul exemple à notre connaissance a été reporté dans la littérature avec des alcynes vrais comme nucléophile.<sup>113</sup> Cheng *et al.* ont ainsi réalisé la réaction d'ouverture du pont oxa/addition d'un alcyne vrai catalysée par un complexe au nickel en présence de chlorure de zinc et de zinc. Les auteurs ont montré que la réaction était stéréosélective puisque seul les produits *cis* sont obtenus (**Schéma n° 113**).



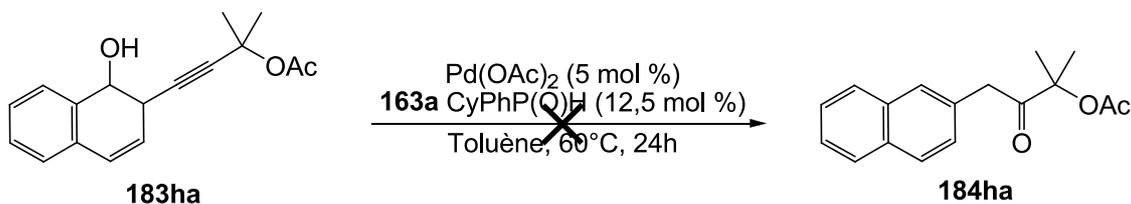
Pour expliquer la formation du produit **184ha**, nous pouvons envisager la formation de l'intermédiaire **I** de type dihydrofurane à partir du produit **183ha** (**Schéma n° 114**), cette transformation devant être vraisemblablement métallo-catalysée.



Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mis en contact le produit **183ha** avec notre système catalytique  $[Pd(OAc)_2]/CyPhP(O)H$  dans les conditions opératoires de la réaction de

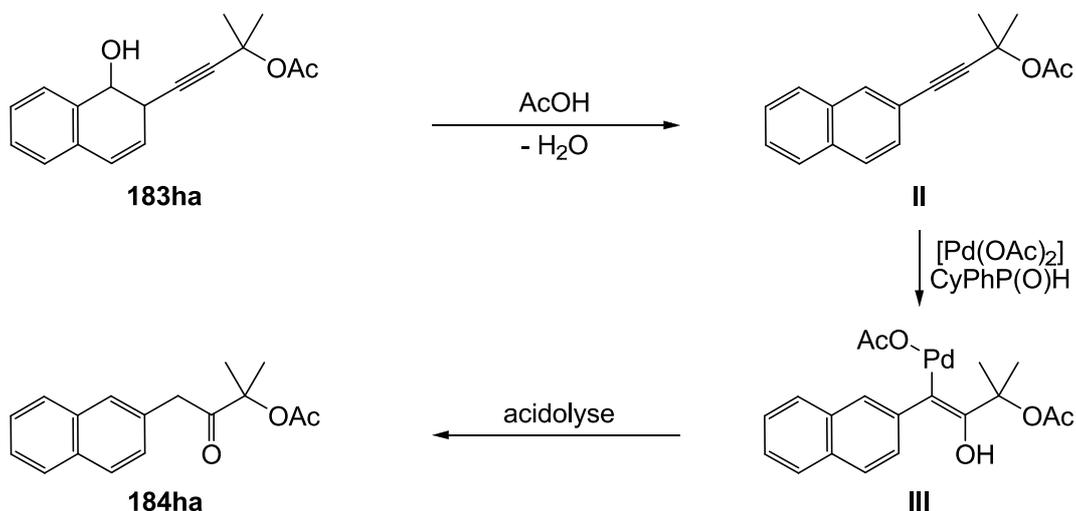
<sup>113</sup> D. K. Rayabarapu, C.-F. Chiou, C.-H. Cheng, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1679-1882.

cycloaddition. Après 24h de réaction, le produit **184ha** attendu n'est pas observé et aucun autre nouveau composé n'a été formé (**Schéma n° 115**).



**Schéma n° 115** : Essai de formation de **184ha** à partir de **183ha**.

Devant cette absence de réactivité, un autre chemin réactionnel doit être envisagé. Une autre possibilité débiterait avec la déshydratation du substrat **183ha** dans les conditions acides (présence d'acide acétique) pour conduire à un système aromatique **II**. Cette première étape serait suivie d'une hydratation de la triple liaison catalysée par le complexe catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  **163a** (**Schéma n° 116**).



**Schéma n° 116** : Autre chemin réactionnel envisagé pour la synthèse de **184ha**.

Cette proposition mécanistique est appuyée par les résultats reportés récemment sur la résolution cinétique des 1-hydroxy-2-aryl-1,2-dihydronaphtalènes **187** selon une réaction de déshydratation catalysée par des palladacycles chiraux (**Schéma n° 117**).<sup>114</sup>

<sup>114</sup> T. K. Zhang, D.-L. Mo, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5337-5340

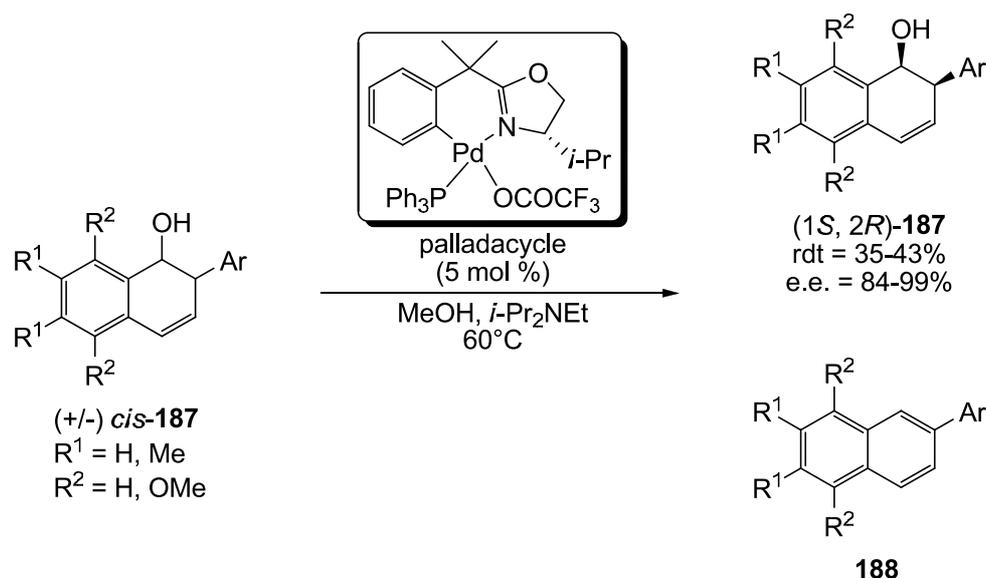


Schéma n° 117 : Résolution cinétique 1-hydroxy-2-aryl-1,2-dihydronaphtalènes **187**.

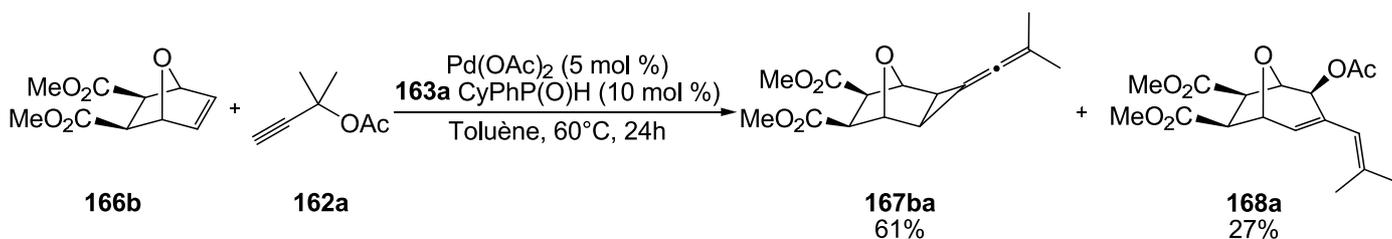
Avec les dérivés benzo-7-oxanorbornène et dans les conditions de la réaction, notre système catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  est peu sélectif et ne permet pas de former préférentiellement un des produits **167**, **183** ou **184**. Dans la mesure où il est nécessaire d'optimiser à nouveau les conditions de la réaction ainsi que le type de catalyseur pour améliorer la sélectivité, nous avons choisi de ne pas approfondir cette partie du projet de recherche afin de pouvoir nous consacrer à l'étude de la réactivité des adduits vinylidèncyclopropanes **167** formés en vue de former les [3.2.1]-oxabicycles.

### III. Formation des [3.2.1]-oxabicycles

Nous nous intéresserons dans ce paragraphe à la formation de carbocycles à sept chaînons comportant un pont oxa, soit à partir des substrats oxanorbornènes **166**, soit à partir des adduits vinylidèncyclopropane **167**.

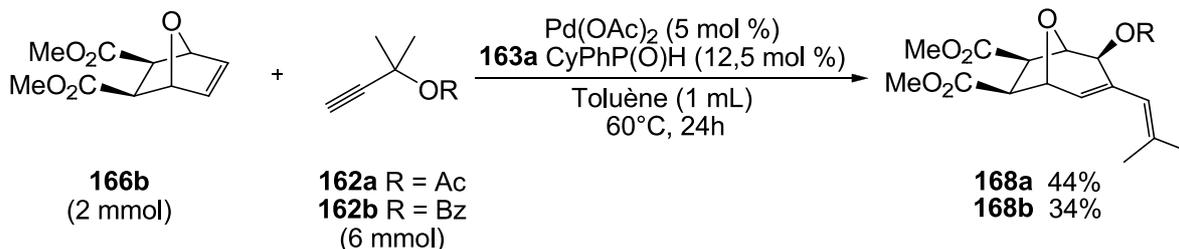
#### III.1) A partir de l'oxanorbornène diester 166b :

Lors de la phase d'optimisation des conditions de réaction pour la préparation des adduits vinylidèncyclopropanes **167**, nous avons constaté qu'un milieu réactionnel concentré (0,5 M) conduisait à la formation de l'adduit vinylidèncyclopropane **167ba** et du produit 8-oxa[3.2.1]bicycle **168a** (Schéma n° 118, voir § II.2.4).



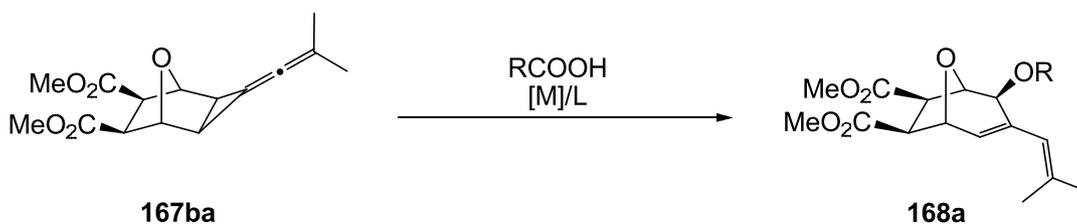
**Schéma n° 118** : Formation des produits **167ba** et **168a** en milieu concentré.

Nous avons démontré qu'une concentration plus élevée encore, de l'ordre de 2 mmol/mL (2 M), favorise la formation sélective du produit **168**. L'oxanorbornène diester **166b**, mis en contact avec l'acétate propargylique **162a** en présence du système catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$ , dans un minimum de solvant, conduit après 24 heures de réaction à l'oxabicycloheptène **168a** en un rendement de 44% en produit isolé. D'autres produits secondaires difficiles à caractériser sont formés au cours de la réaction. Dans les mêmes conditions, le benzoate propargylique **162b** conduit à la formation de l'oxabicycloheptène **168b** avec un rendement modéré de 34% (**Schéma n° 119**). Les deux produits **168a** et **168b** sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère.



**Schéma n° 119** : Formation de l'oxabicycloheptène **168** à partir de l'oxanorbornène diester **166b**.

Nous avons ainsi pu montrer que notre système catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  pouvait être un catalyseur efficace pour la formation de carbocycles à sept chaînons avec un pont oxa à partir de l'oxanorbornène diester **166b** et d'esters propargyliques en milieu concentré. De plus, une très bonne diastéréosélectivité est observée pour cette réaction. Néanmoins, les rendements restent modérés. De plus, afin d'introduire de la diversité moléculaire au niveau de la fonction ester des composés **162**, il est nécessaire de préparer une nouvelle série d'esters propargyliques. Pour nous affranchir de cette étape de synthèse supplémentaire, nous avons utilisé les adduits vinylidènenecyclopropanes **167** comme substrat et réalisé une réaction d'ouverture/réarrangement de la partie vinylidènenecyclopropane en présence d'un acide carboxylique (**Schéma n° 120**).



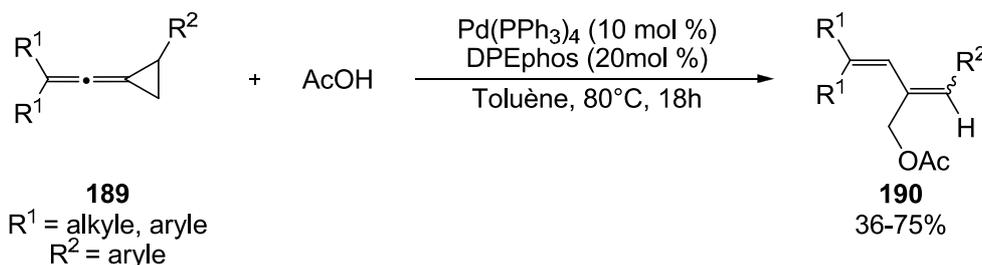
**Schéma n° 120** : Ouverture/réarrangement de l'adduit **167ba**.

### III.2) A partir du vinylidèncyclopropane 7ba :

#### 2.1) Quelques exemples de réactions avec les vinylidèncyclopropanes :

Les vinylidèncyclopropanes sont des intermédiaires de synthèse intéressants du fait de leur structure particulièrement réactive. Ces molécules contiennent un groupement cyclopropyle très tendu susceptible de subir des réactions d'ouverture ou de réarrangement, et un système allénique pouvant subir des réactions d'addition. Plusieurs réactions de transformations de vinylidèncyclopropanes ont ainsi été développées ces dernières années.<sup>110,115</sup> S'il existe de plusieurs exemples de transformation thermique, photochimique, de réaction d'oxydation ou de réduction, ou encore initiée par un acide de Lewis ou de Brønsted, les exemples de réactions métallo-catalysées sont plus rares.<sup>116</sup>

Shi *et al.* se sont intéressés à l'ouverture/réarrangement de vinylidèncyclopropane catalysée par différents complexes métalliques. Avec un système catalytique de palladium comme catalyseur, et en présence d'acide acétique, ils ont isolés différents diènes acétylés **190** avec des rendements modérés (**Schéma n° 121**).<sup>117</sup>



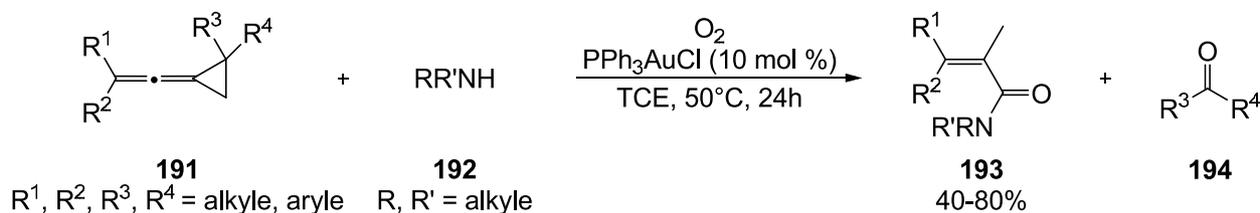
**Schéma n° 121** : Réaction d'ouverture/réarrangement de vinylidèncyclopropane en présence d'acide acétique.

<sup>115</sup> Pour des exemples récents de transformation de vinylidèncyclopropane, voir (a), W. Yuan, Y. Wei, M. Shi, Y.-X. Li, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 1280-1285. (b) L. Wu, M. Shi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2296-2301. (c) L. Wu, M. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 1149-1152. (d) C.-L. Su, X. Huang, *Adv. Synth. Cata.*, **2009**, *351*, 135-140.

<sup>116</sup> (a) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3579-3581. (b) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2181-2188. (c) W. Li, W. Yuan, M. Shi, E. Hernandez, G. Li, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 64-67. (d) B.L. Lu, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12027-12031.

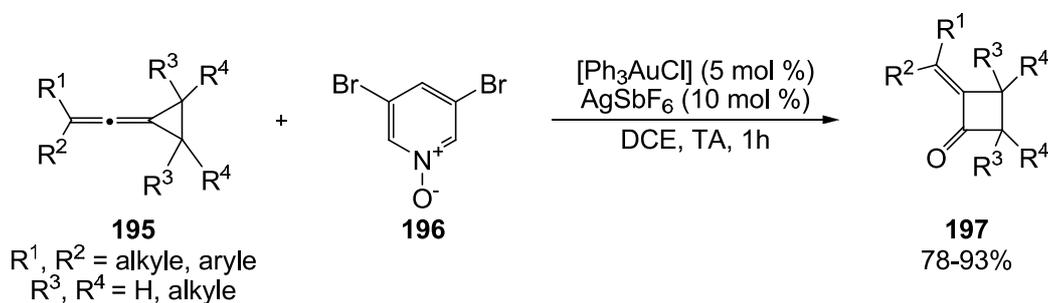
<sup>117</sup> J.-M. Lu, M. Shi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9115-9122.

Shi *et al.* ont également utilisé des complexes d'or pour catalyser la réaction d'amidation des vinylidèncyclopropanes **190** en présence d'oxygène moléculaire comme oxydant (**Schéma n° 122**).<sup>118</sup> Cette méthodologie permet de préparer des acrylamides totalement substituées avec des rendements modérés de modérés à bons et sans utiliser d'oxydant en quantité stœchiométrique.



**Schéma n° 122** : Formation des acrylamides **193** à partir de vinylidèncyclopropanes **191**.

Différentes alkylidèncyclobutanones **197** ont été préparées par clivage oxydant de la liaison proximale des vinylidèncyclopropanes **195**.<sup>119</sup> Cette nouvelle voie de synthèse est catalysée par un complexe à l'or (I) et utilise l'oxyde de pyridine **196** comme oxydant. Les alkylidèncyclobutanones **197** sont obtenus avec des rendements bons à excellents (**Schéma n° 123**).



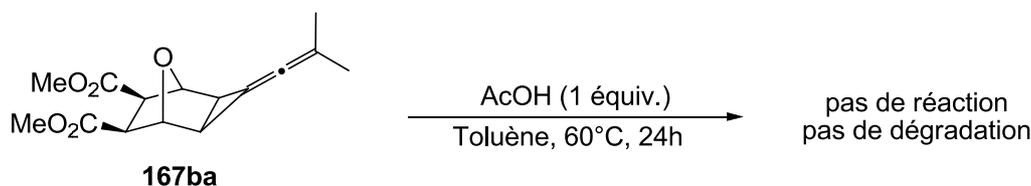
**Schéma n° 123** : Préparation d'alkylidèncyclobutanones **197**.

## 2.2) Résultats préliminaires :

L'ouverture/réarrangement des adduits vinylidèncyclopropane en vue de former [3.2.1]-oxabicyclic **168** a été étudiée sur le substrat modèle l'adduit **167ba**. La réactivité du vinylidèncyclopropane **167ba** en l'absence de catalyseur métallique a d'abord été examinée. Pour cela, l'adduit vinylidèncyclopropane **167ba** est mis en contact avec un équivalent d'acide acétique dans le toluène à 60°C. Après 24 heures, nous n'observons ni la formation du produit **168a** attendu ni la formation d'autres produits ou de produits de dégradation du vinylidèncyclopropane (**Schéma n° 124**).

<sup>118</sup> B.-L. Lu, M. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9070-9075.

<sup>119</sup> W. Yuan, X. Dong, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10501-10505.



**Schéma n° 124** : Réactivité du vinylidèncyclopropane **167ba** en présence d'acide acétique.

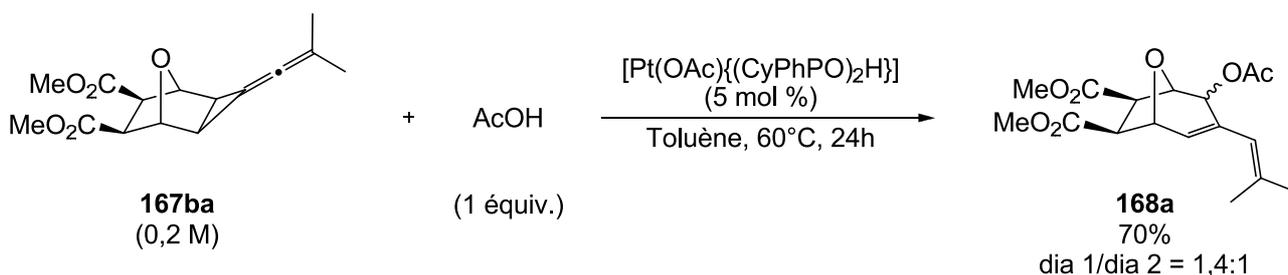
Ce résultat nous permet de dire :

- Le vinylidèncyclopropane **167ba** est stable dans les conditions de la réaction.
- Un catalyseur organométallique ou un acide de Lewis semble nécessaire pour activer le vinylidèncyclopropane afin de réaliser l'ouverture du cyclopropyle et l'attaque nucléophile d'acide acétique pour former le produit désiré. Le complexes défini  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-OAc})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  **cat-3**, disponible au laboratoire, ainsi que notre système catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$ , seront les premiers testés pour l'ouverture du cyclopropane de l'adduit **167ba**.

### 2.3) A l'aide d'un complexe de platine :

Le complexe  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-OAc})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  **cat-4**, utilisé avec succès dans les réactions de cycloadditions avec des alkylidèncyclopropane (voir chapitre 3), a été testé dans la réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidèncyclopropane **167ba**, en présence d'acide acétique comme nucléophile.

Pour les premiers essais, nous avons retenu comme conditions opératoires les conditions de réaction précédentes, c'est-à-dire le toluène comme solvant, une température de 60°C pendant 24 heures, et une concentration en substrat de 0,2 M (**Schéma n° 125**).



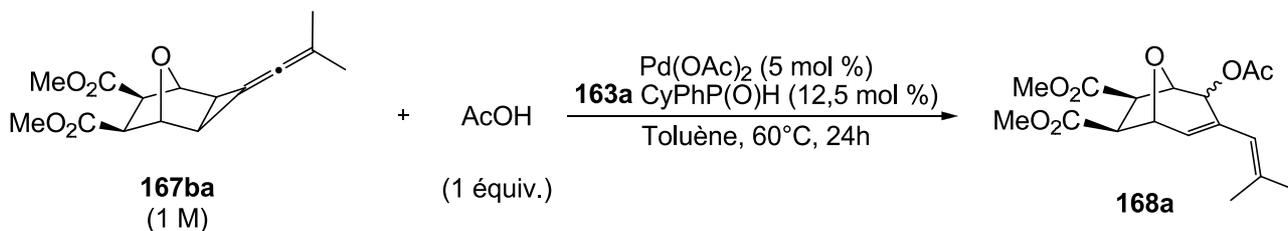
**Schéma n° 125** : Réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidèncyclopropane **167ba** catalysée par un complexe au platine.

Après 24 heures de réaction, nous avons pu isoler le produit **168a** avec un rendement global de 70%. Cependant, le produit est présent sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 1,4:1. Ces deux diastéréoisomères ont pu être séparés et isolés par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 41% et 29% respectivement.

L'utilisation du complexe  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-OAc})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  **cat-4** comme catalyseur a permis de former le produit attendu **168a** avec un bon rendement. Néanmoins, l'absence de diastéréosélectivité dans ces conditions de réaction nous a poussé à rechercher d'autres systèmes catalytiques aussi performants en terme de rendement et capables d'induire une diastéréosélectivité lors de la réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidène cyclopropane.

#### 2.4) A l'aide d'un complexe de palladium :

Nous avons démontré qu'il était possible de former, avec un rendement modéré et une bonne diastéréosélectivité, le produit **168a** à partir de l'oxanorbornène diester **166b** avec système catalytique  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  lorsque la concentration en substrat du milieu réactionnel est de 1 mmol/mL. Ces conditions ont été testées pour la réaction d'ouverture/réarrangement de l'adduit vinylidène cyclopropane **167ba** en présence d'acide acétique comme nucléophile (Schéma n° 126).

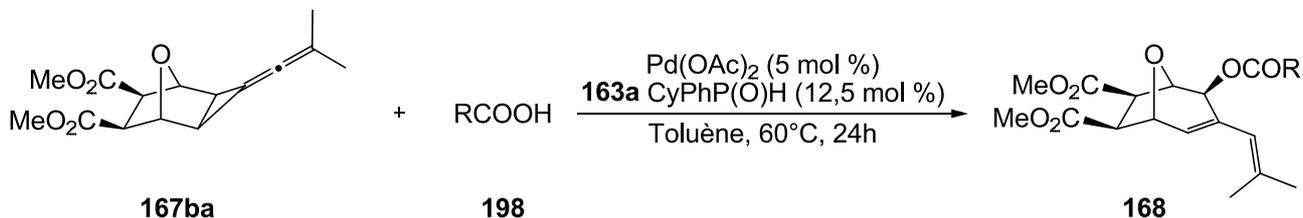


**Schéma n° 126 :** Réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidène cyclopropane **167ba** catalysée par le système  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  en milieu peu concentré.

Avec une concentration de 1 M en substrat, après 24 heures à 60°C, il y a une conversion quasi-totale du substrat de départ et le produit **168a** est isolé avec un rendement de 61% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Ces conditions de réactions ont ensuite été étendues à d'autres acides carboxyliques (Tableau n° 12).

Différents [3.2.1]-oxabicycles **168** sont ainsi obtenus avec des rendements modérés à bons, de 54% à 70%. Avec l'acide pyroglutarique **198f**, le produit attendu **168f** n'est pas observé. L'acide pyroglutarique est totalement insoluble dans le toluène, même à 60°C, ce qui limite la réactivité de ce dernier. Les diastéréosélectivités sont totales avec les acides acétique et benzoïque (entrée 1 et 2) et comprise entre 80 et 87% avec les autres acides carboxyliques (entrée 3 à 5). Nous n'observons aucune réaction secondaire avec les acides carboxyliques **198c** et **198d** portant des fonctions hydroxy ou alcène.

Le produit **168a** est également formé dans une proportion inférieure à 5% à chaque essai du fait de la présence dans le milieu réactionnel d'acide acétique provenant du diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>, l'acide acétique étant libéré au cours de la formation de l'espèce catalytique active.

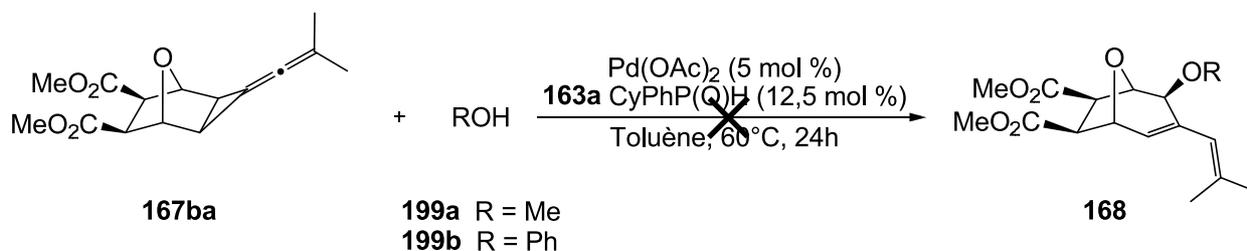


	<b>198</b>	[3.2.1]oxabicyclic <b>168</b> , Rdt isolé (%)	ed (%)
1	<b>198a</b> acide acétique 	61 ( <b>168a</b> )	>95
2	<b>198b</b> acide benzoïque 	54 ( <b>168b</b> )	>95
3	<b>198c</b> acide salicylique 	60 ( <b>168c</b> )	87
4	<b>198d</b> acide cinnamique 	60 ( <b>168d</b> )	80
5	<b>198e</b> acide furoïque 	70 ( <b>168e</b> )	84
6	<b>198f</b> acide pyroglutrique 	pas de réaction	

<sup>a</sup> Conditions de réaction : vinylidénecyclopropane **167ba** (0,5 mmol), acide **198** (0,5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), OPS **163a** (12,5 mol %), toluène (0,5 mL, 1 M), 60°C, 24h.

**Tableau n° 12** : Réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidénecyclopropane **167ba** avec différents acides carboxyliques **198**.

Cette réaction semble être limitée aux acides carboxyliques. En effet, l'utilisation du méthanol **199a** ou du phénol **199b** comme nucléophile ne conduit pas la formation des oxabicycles attendus comportant la fonction éther (**Schéma n° 127**).



**Schéma n° 127** : Réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidèncyclopropane **167ba** avec des alcools **199**.

*Des oxabicycles à sept chaînons ont été obtenus avec des rendements modérés et une bonne diastéréosélectivité*

- soit à partir de l'oxanorbornène diester **166b** et des esters propargyliques disubstitués en position propargylique. L'oxabicyclic **168** résulte alors formellement d'une cycloaddition [2+1] suivi d'une ouverture/réarrangement du cyclopropane.

- soit à partir du vinylidèncyclopropane **167ba** et d'acides carboxyliques **198**. L'oxabicyclic résulte alors uniquement d'une ouverture/réarrangement du cyclopropane.

*Dans les deux cas, la réaction est catalysée par le système  $[\text{Pd(OAc)}_2]/\text{CyPhP(O)H}$  et doit être effectuée dans un milieu concentré.*

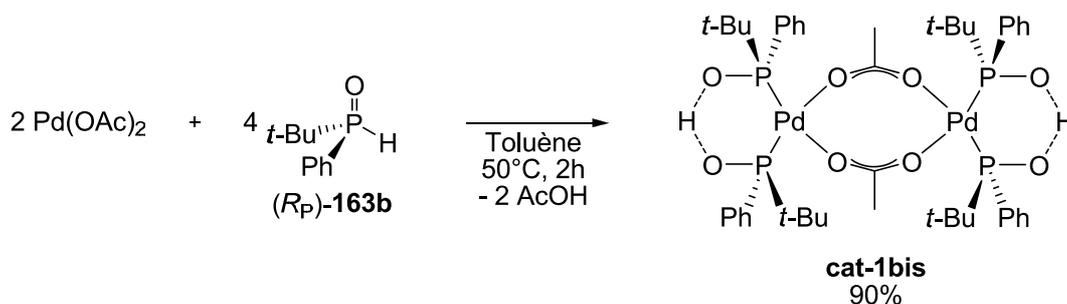
#### IV. Mécanisme de la réaction de cycloaddition formelle [2+1]

En 2005, il a été montré que des complexes de palladium comportant des ligands acide phosphineux (AP) et phosphinito peuvent catalyser une nouvelle réaction de cycloaddition formelle [2+1] entre les acétyléniques vrais et des dérivés du norbornadiène. Cette cycloaddition conduit à des alkylidèncyclopropanes.<sup>111b</sup> Il a été démontré par la suite que des catalyseurs au platine comportant le même type de ligand sont plus efficaces conduisant selon cette cycloaddition à des produits d'intérêts biologiques.<sup>120</sup> Le mécanisme de cette nouvelle cycloaddition a été étudié par spectrométrie de masse et par des calculs théoriques DFT.

##### IV.1) Nature de l'espèce catalytique active :

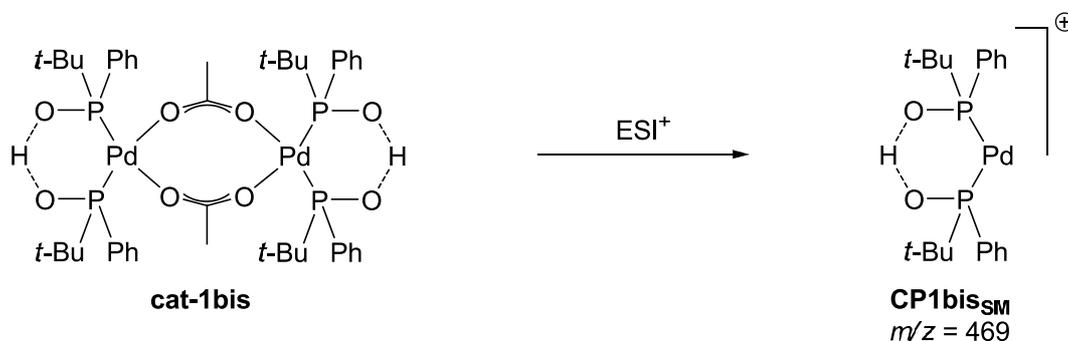
Il a été démontré que l'action de l'acétate de palladium  $\text{Pd(OAc)}_2$  sur l'oxyde de ( $R_P$ )-*tert*-butylphénylphosphine conduit à la formation du complexe dimère **cat-1bis** de palladium II (**Schéma n° 128**). Lors de la formation de ce complexe, l'atome de phosphore retient sa configuration absolue.

<sup>120</sup> J. Bigeault, L. Giordano, I. de Riggi, Y. Gimbert, G. Buono, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3567-3570.

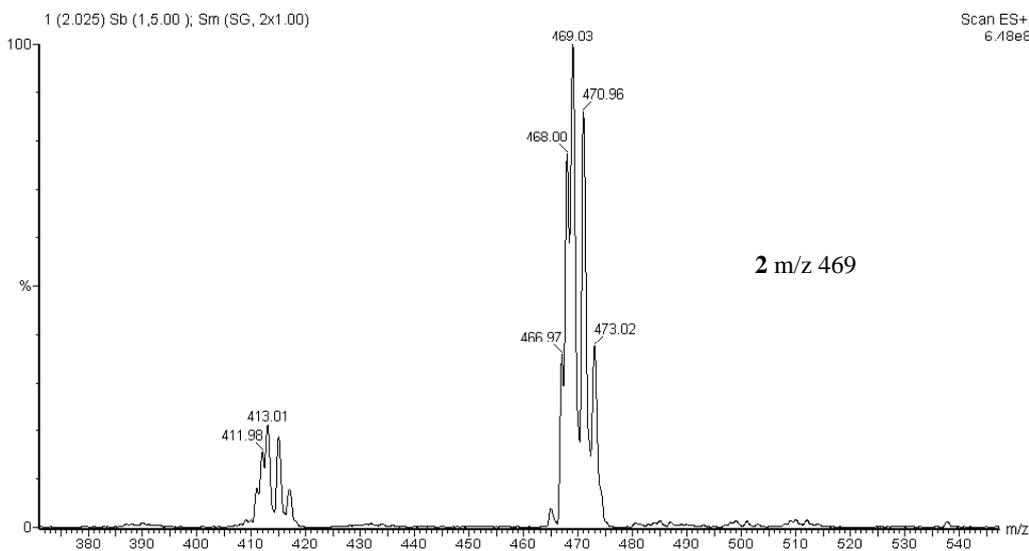


**Schéma n° 128** : Préparation du complexe **cat1-bis**.

L'étude menée en spectrométrie de masse, avec ionisation par électrospray positif  $ES^+$ , sur le complexe **cat1-bis** racémique a montré que ce dernier se dissocie pour donner le complexe monomère cationique avec une masse  $m/z = 469$  (**Schéma n° 129**).<sup>121</sup>



**Schéma n° 129** : Etude par spectrométrie de masse du complexe **cat1-bis**.

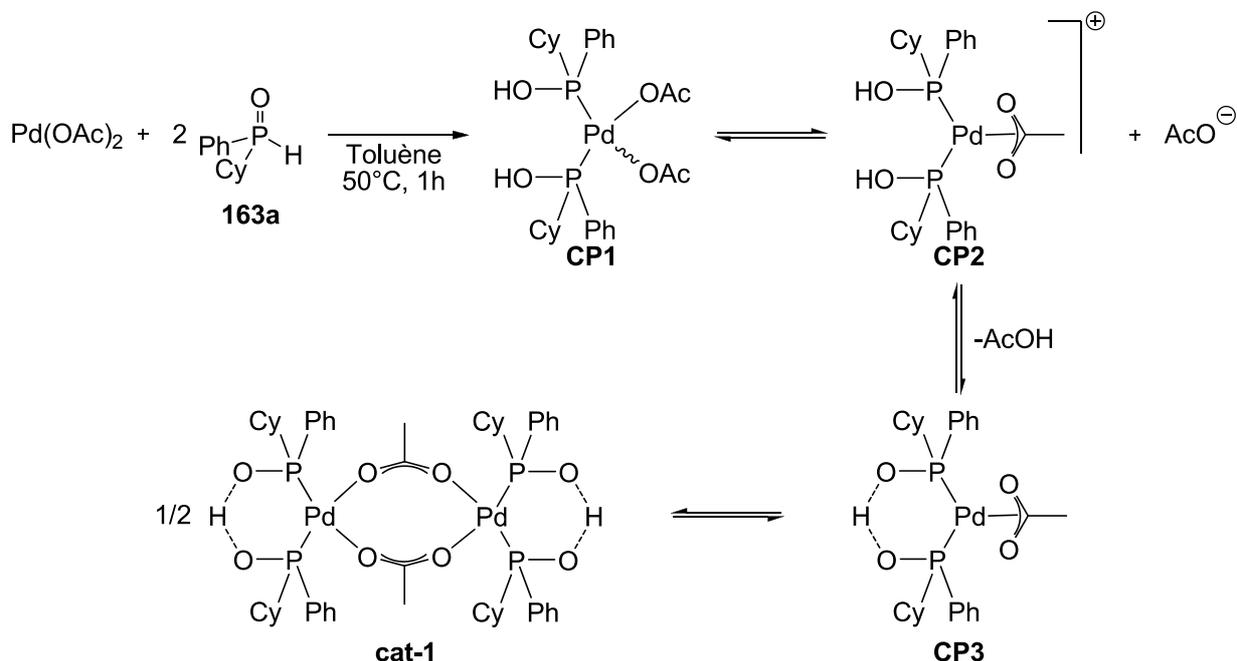


**Figure n° 20** : Spectre de masse du complexe **CP1bis<sub>SM</sub>**.

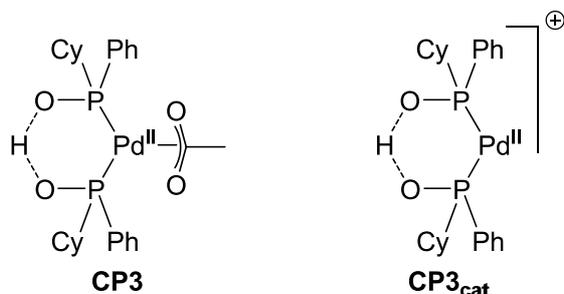
Par analogie avec les résultats obtenus avec l'oxyde (*R<sub>P</sub>*)-*tert*-butylphénylphosphine, la formation du complexe dimère **cat1** est envisagée lorsque le complexe catalytique est

<sup>121</sup> R. Thota, D. Lesage, Y. Gimbert, L. Giordano, S. Humbel, A. Millet, G. Buono, J.-C. Tabet, *Organometallics*, **2009**, 28, 2735-2743.

préformé au début de la réaction de cycloaddition (**Schéma n° 130**). Bien que plus stable thermodynamiquement, le complexe dimère est en équilibre avec son équivalent monomère **CP3**.



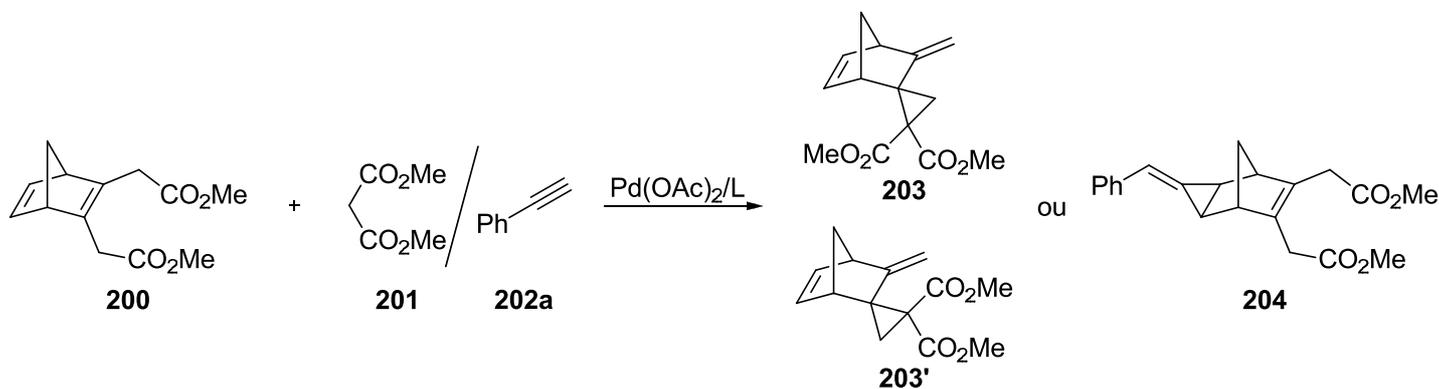
L'espèce catalytique active est très certainement le complexe **CP3** ou le complexe cationique correspondant résultant de la dissociation du ligand acétate (**Figure n° 21**).



#### IV.2) Mise en évidence du degré d'oxydation du palladium :

Des études menées précédemment au laboratoire ont permis de déterminer le degré d'oxydation du métal des complexes palladés mis en jeu lors de la cycloaddition [2+1]. Lorsque le dérivé norbornène bicarbonate **200** est mis en contact avec le malonate de méthyle **201**, en présence de complexe de palladium 0 préformé à partir d'acétate de palladium et de triphénylphosphine  $PPh_3$ , les produits de double alkylation allylique **203** et **203'** sont isolés avec un rendement global de 54 % et dans un ratio 7:1 (entrée 1, **Tableau n°**

13).<sup>122,123</sup> Lorsque la réaction est menée dans les mêmes conditions avec l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** comme ligand, les produits de double alkylation allylique ne sont pas observés (entrée 2). Lorsque le malonate de méthyle **201** est remplacé par le phénylacétylène **202a**, le produit de cyclopropanation **204** n'est observé qu'avec l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** comme ligand (entrée 3 et 4). Ces résultats sont en faveur d'un complexe palladé de degré d'oxydation 0 pour la cycloaddition [2+1].



Entrée	Réactifs	Ligand L	Produit, rdt isolé (%)
1	<b>200, 201</b>	$\text{PPh}_3$	<b>203</b> et <b>203'</b> , 54
2	<b>200, 202a</b>	$\text{PPh}_3$	--
3	<b>200, 202a</b>	<b>163a</b>	<b>204</b> , 52
4	<b>200, 201</b>	<b>163a</b>	--

<sup>(a)</sup> conditions expérimentales : **200** (0,5 mmol) / **201** / **202a** /  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 = 1/1/1.1/0,5$ . Entrée 1 et 2  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  1:5. Entrée 3 et 4  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{163a}$  1:2.

**Tableau n° 13** : Détermination du degré d'oxydation de l'espèce palladée.

Les résultats obtenus lors de la phase d'optimisation avec l'utilisation de  $\text{PPh}_3$  et du dppp comme ligand viennent corroborer les résultats précédents. En effet, Amatore *et al.* ont démontré que les complexes de palladium formés à partir d'acétate de palladium et de phosphines monodente ( $\text{PPh}_3$ ) ou bidente (dppp) sont de degré d'oxydation 0.<sup>122,124</sup> Or, dans l'essai mené avec  $\text{PPh}_3$  comme ligand, la réaction entre l'oxanorbornène diester **166b** et l'acétate propargylique **162a** n'a pas permis d'obtenir le vinylidèncyclopropane attendu **167** ni aucun nouveau produit. Avec le ligand dppp, des produits différents du vinylidèncyclopropane attendu **167** sont isolés.

*Les résultats observés lors de cette étude nous permettent d'exclure la formation d'un complexe de palladium de degré d'oxydation 0 lors de la cycloaddition [2+1]. Les complexes*

<sup>122</sup> Pour la formation de complexe Pd(0) à partir de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et de  $\text{PPh}_3$ , voir C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818-1826.

<sup>123</sup> J. M. Brunel, M. Maffei, G. Muchow, G. Buono, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1799-1803.

<sup>124</sup> C. Amatore, A. Jutand, A. Thuilliez, *Organometallics*, **2001**, *20*, 3241-3249.

intermédiaires du palladium impliqués dans cette transformation sont très certainement de degré d'oxydation +II.

#### IV.3) Proposition de mécanisme impliquant un vinylidène palladium :

Le premier mécanisme proposé débute par la complexation de la triple liaison sur le centre métallique pour former un complexe  $\eta^2$  du palladium, le complexe **CP3<sub>cat</sub>** résultant de la dissociation entre le palladium et le ligand acétate. Ce complexe intermédiaire **I** peut conduire au vinylidène palladium **II** par migration 1,2 de l'hydrogène acétylénique. Cet intermédiaire peut ensuite se réarranger pour former l'allénylidène palladium **IV** avec perte d'acide acétique. L'intermédiaire **IV** peut également provenir d'un complexe acétylure  $\eta^1$  de palladium **III**. Après complexation avec l'oxanorbornène **166**, l'intermédiaire **IV** évolue pour former le palladacyclobutane **V** par cycloaddition avec la double liaison. La dernière étape conduit à la formation du vinylidènecyclopropane **167** et à la régénération de l'espèce catalytique **CP3<sub>cat</sub>** (Schéma n° 131).

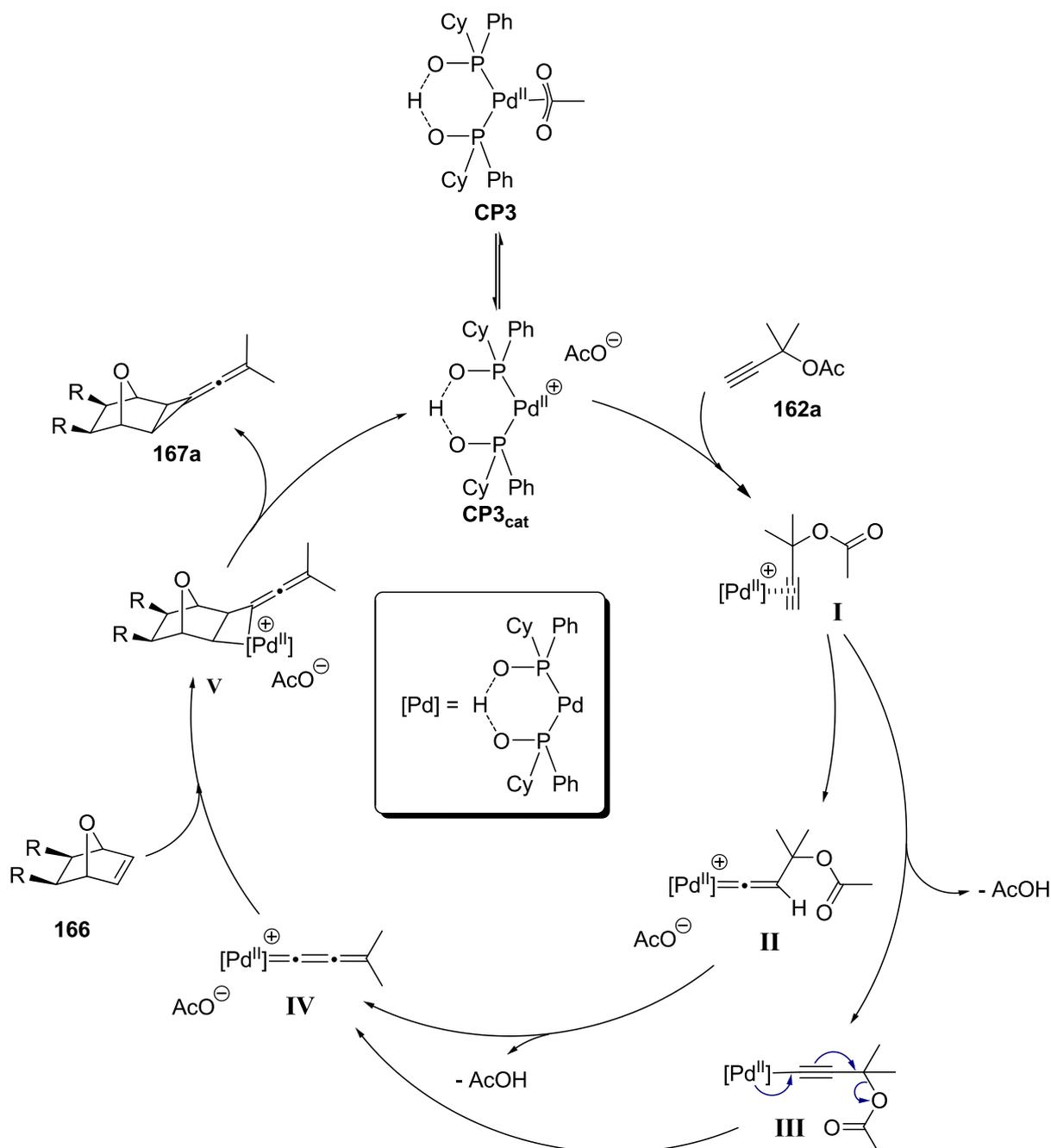
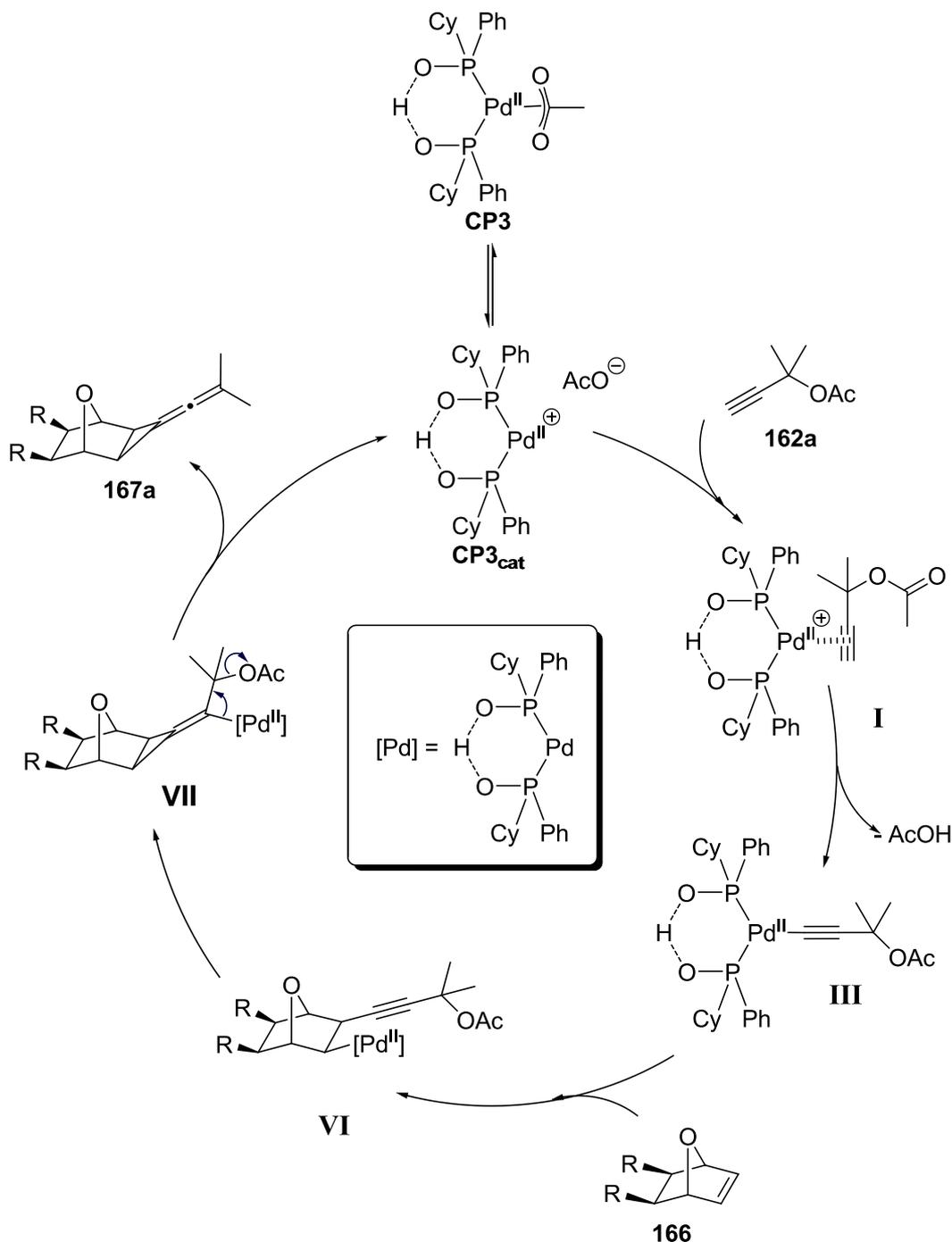


Schéma n° 131 : mécanisme plausible de la réaction de cycloaddition [2+1] via un allénylidène palladium.

#### IV.4) Proposition de mécanisme faisant intervenir un acétylure de palladium :

Le second mécanisme envisagé débute de la même façon que le mécanisme précédent, le complexe cationique **CP3<sub>cat</sub>** est produit par dissociation du complexe cationique **CP3**, puis la coordination à la triple liaison conduit au complexe  $\eta^2$  intermédiaire **I**. La coordination de l'alcyne sur le palladium renforce la polarisation de la liaison C<sub>sp</sub>-H. L'intermédiaire **I** évolue ensuite vers la formation d'un acétylure  $\eta^1$  de palladium **III** avec départ d'un équivalent d'acide acétique. En présence de l'oxanorbornène **166**, il y a insertion de la double liaison de

l'oxabicyclic dans la liaison Pd-Csp pour conduire à la formation de l'intermédiaire **VI** avec le substituants en position *exo*. Ce dernier peut subir une seconde réaction d'insertion-migration de la triple liaison dans la liaison Pd-Csp<sup>3</sup> pour donner l'intermédiaire **VII**. Enfin, l'intermédiaire **VII** évolue pour donner le vinylidèncyclopropane **167a** attendu, par une  $\beta$ -acétoxyélimination avec régénération de l'espèce catalytique active (**Schéma n° 132**).



**Schéma n° 132** : Mécanisme possible de la réaction de cycloaddition [2+1] via un acétylure de palladium.

La formation du produit **183ha** lorsque nous utilisons le 1,4-dihydroépoxy-naphtalène **166h** comme substrat semble être un élément venant appuyer un tel mécanisme. En effet, avec ce substrat, l'intermédiaire **VI** est formé comme précédemment mais celui-ci peut subir par la suite une  $\beta$ -alcoxyélimination<sup>125</sup> pour former l'intermédiaire **VIII**. Une réaction d'acidolyse sur ce dernier conduit à la formation du produit **183ha** et régénère l'espèce catalytique (Schéma n° 133).

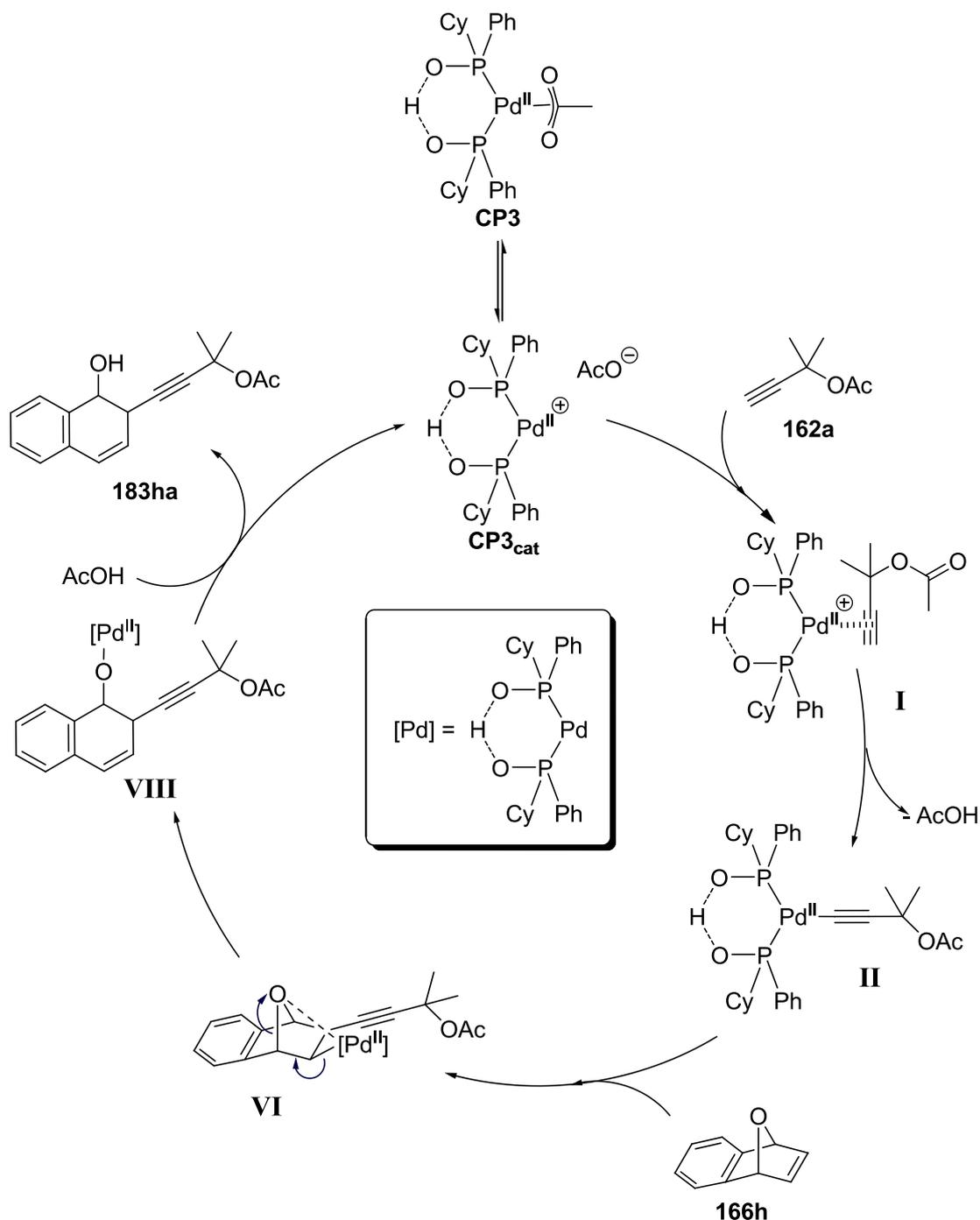


Schéma n° 133 : Mécanisme réactionnel pouvant expliquer la formation de **183ha**.

<sup>125</sup> M. Lautens, S. Hiebert, J.-L. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6834-6839.

## V. Mécanisme du réarrangement de cycle en présence d'un acide carboxylique

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'envisager la dissociation ligand acétate présent dans le complexe **CP3** dans le milieu réactionnel pour conduire au complexe cationique **CP3<sub>cat</sub>**. Ce dernier peut se coordonner au motif allénique du substrat **167ba** par la face *endo* pour former l'intermédiaire **IX**. Le motif cyclopropane est alors fragilisé et **IX** évolue vers le cyclopropylvinylpalladium cationique **X**. Un réarrangement intramoléculaire de l'intermédiaire **X** conduit au cation allylique **XI** qui subit l'attaque du carboxylate, formé à partir de l'ion acétate présent dans le milieu réactionnel et l'acide carboxylique **198**. Parallèlement, le motif vinylpalladium subit une acidolyse *via* l'acide acétique pour former le produit attendu et régénérer l'espèce catalytique active **CP3<sub>cat</sub>** (Schéma n° 134).

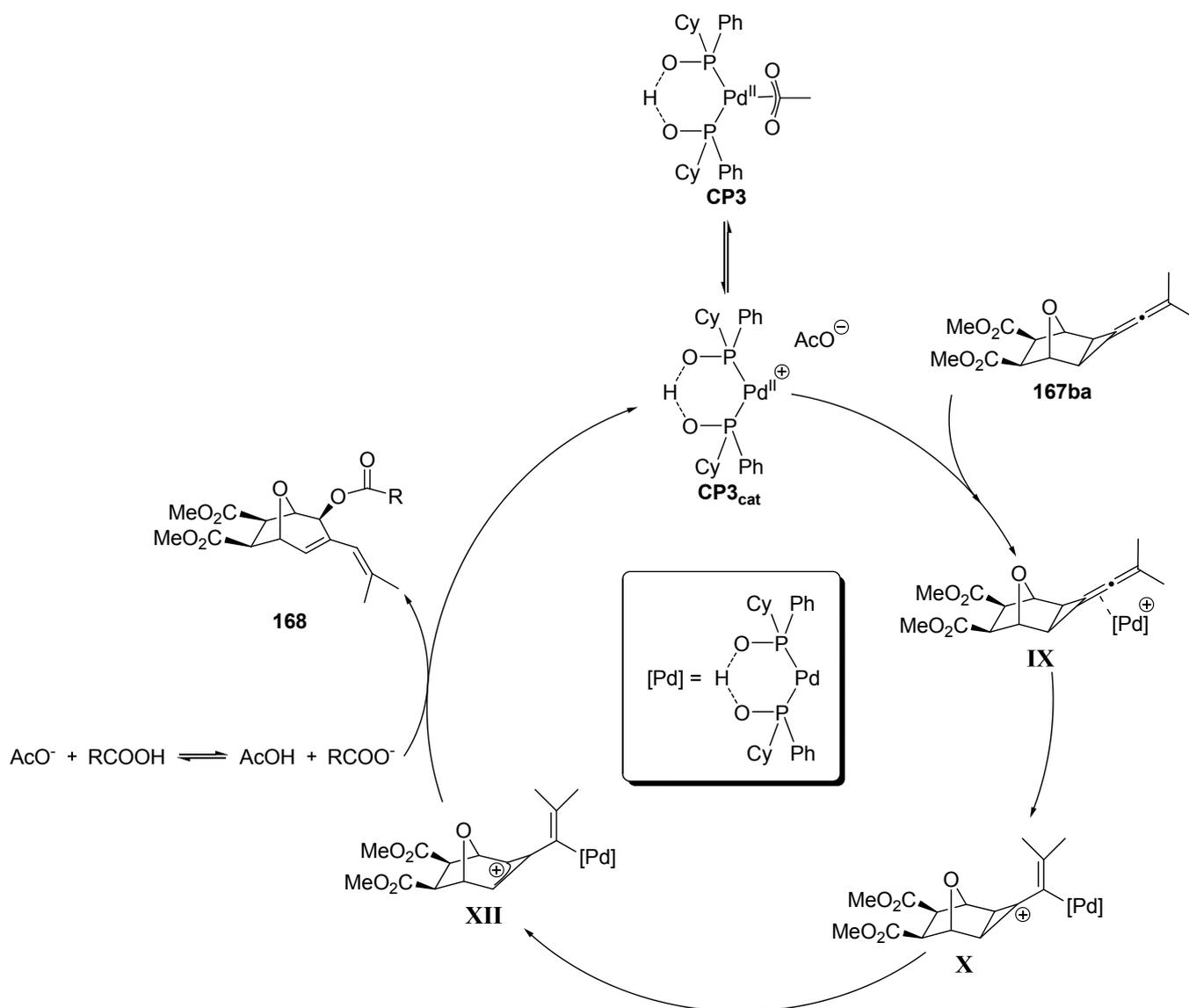


Schéma n° 134 : Mécanisme plausible pour l'ouverture/réarrangement du substrat **167ba** en présence d'acide carboxylique.

Toutefois, nous avons montré que la réaction ne pouvait se dérouler que lorsque nous avons un milieu réactionnel très concentré. Cela laisse suggérer qu'une seconde espèce organométallique doit intervenir dans le mécanisme réactionnel.

## VI. Conclusions et perspectives

### VI.1) Conclusions :

Au cours de cette étude, nous avons pu exploiter les propriétés catalytiques de notre complexe  $[Pd(OAc)_2]/CyPhP(O)H$  pour préparer différents composés tricycliques présentant un motif vinylidèncyclopropanes. Les produits **167** ont été obtenus avec des rendements bons à excellents. Grâce aux conditions relativement douces de la réaction, nous avons pu obtenir des oxanorbornènes variés portant différentes fonctions.

Une légère modification des conditions de réaction nous a permis d'obtenir une série de composés **168** de type 8-oxa[3.2.1]bicyclooct-6-ène avec des rendements modérés. Ces composés ont été obtenus soit à partir de dérivés oxanorbornènes **166** et d'esters propargyliques **162**, soit à partir des vinylidèncyclopropanes **167** et d'acides carboxyliques.<sup>126</sup>

Cette réactivité originale des oxanorbornènes avec les esters propargyliques n'avait jamais été observée jusqu'à présent avec un catalyseur mettant en jeu les métaux de transition. Ceci démontre l'intérêt que représente l'utilisation des oxydes de phosphine secondaires comme préligand du palladium en catalyse.

### VI.2) Perspectives :

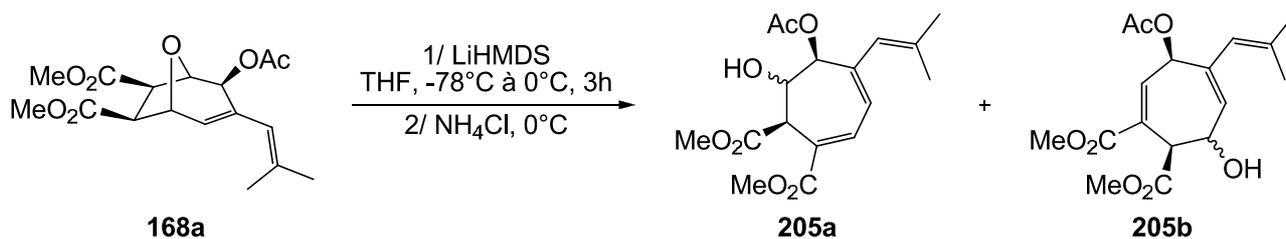
#### 2.1) Ouverture du pont oxa :

Comme il a été montré en introduction, les composés 8-oxa[3.2.1]bicycles représentent des synthons intéressants pour la préparation de carbocycles à sept chaînons hautement fonctionnalisés avec plusieurs centres stéréogènes contigus. L'objectif à présent est donc de réaliser la coupure de la liaison carbone-oxygène, si possible de façon régio- et énantiosélective. A ce jour, un seul essai a pu être mené dans lequel le 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ène **168a** est traité par LiHMDS en solution dans le THF à  $-78^\circ C$  (Schéma n° 135).<sup>127</sup>

<sup>126</sup> A. Lepronier, T. Achard, L. Giordano, H. Clavier, G. Buono, manuscrit en préparation.

<sup>127</sup> K. Shibatomi, F. Kobayashi, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 413-415.

Après 3 heures à 0°C et traitement de la réaction, aucun produit n'a pu être isolé et nous constatons la dégradation du produit de départ.

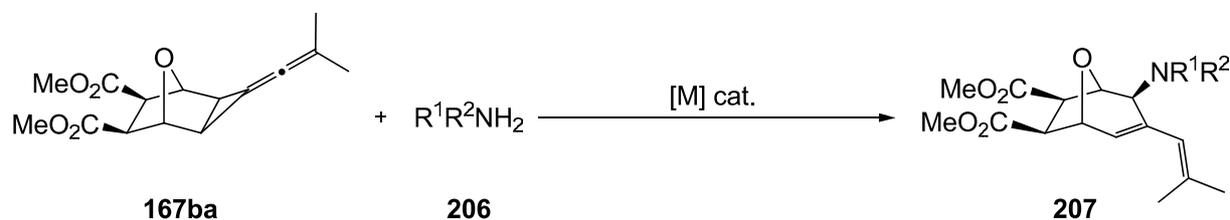


**Schéma n° 135** : Coupure de la liaison carbone-oxygène du pont oxa.

D'autres exemples d'ouvertures du pont oxa ont été reportés dans la littérature. Nous pourrions notamment nous appuyer sur les travaux de l'équipe de Lautens qui s'est longuement intéressée à l'ouverture énantiosélective du pont oxa de divers oxabicycles catalysée par les métaux de transition.<sup>102</sup> Les complexes du rhodium (I) se sont révélés particulièrement performant pour ce type de transformation.<sup>128,129</sup>

## 2.2) Autres nucléophiles pour la réaction d'ouverture/réarrangement des vinylidèncyclopropanes :

Au cours de notre étude, nous avons observé que la réaction d'ouverture/réarrangement du vinylidèncyclopropane **167ba** catalysé par le système  $[Pd(OAc)_2]/CyPhP(O)H$  n'avait pas lieu lorsque le phénol ou le méthanol étaient utilisés comme nucléophile. Etant donné l'intérêt que représentent les 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ènes, d'autres complexes catalytiques tels que le complexe  $[Pt(\kappa^2-OAc)\{(CyPhPO)_2H\}]$  pourront être testés afin d'obtenir les oxabicycles avec un substituant étheroxyde. Cette réaction d'ouverture/réarrangement pourra également être étendue à d'autres types de nucléophile tels que les amines (**Schéma n° 136**).

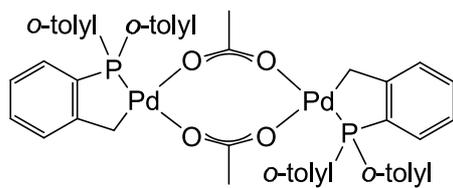


**Schéma n° 136** : Ouverture/réarrangement du vinylidèncyclopropane **167ba** avec des amines comme nucléophile.

<sup>128</sup> Pour un exemple récent, voir : G. C. Tsui, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5400-5405.

<sup>129</sup> K. Fagnou, in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Ed. : P. A. Evans) WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 173-190.





**Figure n° 22** : Phosphapalladacycle d'Hermann-Beller **H-B**.

## **Chapitre 3**

**Cycloaddition intermoléculaire  
entre le norbornadiène et des  
acétyléniques terminaux  
catalysée par un complexe  
platine-acide phosphineux-  
phosphinito**

## I. Contexte de l'étude

Parallèlement à l'étude des complexes [Pd]/acide phosphineux et leur utilisation en catalyse, nous nous sommes également intéressés aux complexes [Pt]/acide phosphineux. En effet, contrairement aux complexes [Pd]/acide phosphineux, peu d'exemples sur la préparation de complexes [Pt]/acide phosphineux et leur utilisation en catalyse ont été reportés à ce jour.

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les complexes associant le platine et des oxydes de phosphine secondaires ont déjà été utilisés comme catalyseur pour diverses réactions. Par exemple, Van Leeuwen a utilisé le complexe **31** [PtH(Ph<sub>3</sub>P){(Ph<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H}] pour l'hydroformylation d'oléfines<sup>132</sup> tandis que le complexe **59** [PtH(Me<sub>2</sub>POH){(Me<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H}], dans lequel le ligand phosphine (Ph<sub>3</sub>P) du complexe **31** est remplacé par un ligand acide phosphineux, a été utilisé avec succès comme catalyseur par Parkins *et al.* pour l'hydrolyse des nitriles en amides.<sup>133</sup>

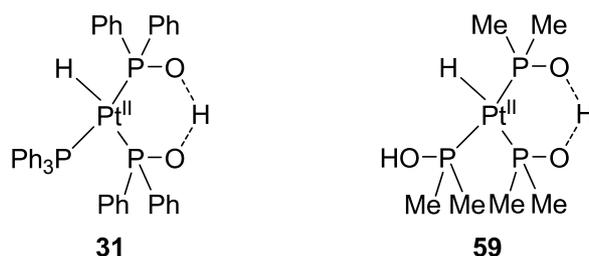


Figure n° 23 : Structures des complexes **31** et **59**.

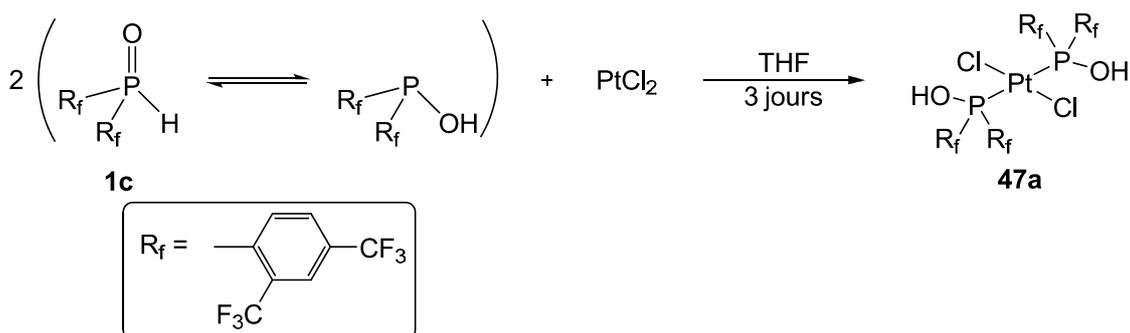
Plus récemment, Hoge *et al.* ont isolé plusieurs nouveaux complexes de platine comprenant deux acides phosphineux substitués par un groupement 2,4-bis(trifluorométhyl)phényle comme substituant électroattracteur (**Schéma n° 139**).<sup>134</sup> La configuration *trans* du complexe [PtCl<sub>2</sub>((2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>] **47a** a été déterminée par analyse RMN <sup>31</sup>P. En effet, il est possible d'observer un couplage entre l'atome de phosphore de l'acide phosphineux et un des isotopes de l'atome du platine, le platine 195, dont le spin est de 1/2. La détermination de cette constante de couplage *J* (<sup>195</sup>Pt-P) est caractéristique de la configuration du complexe. Pour le complexe **47a**, une constante de couplage *J* (<sup>195</sup>Pt-P)

<sup>132</sup> P. W. N. M. Van Leeuwen, C. F. Roobeek, R. L. Wife, J. H. G. Frinjins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 31-33.

<sup>133</sup> (a) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8657-8660. (b) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Cat. A : Chem.*, **2000**, 160, 249-261.

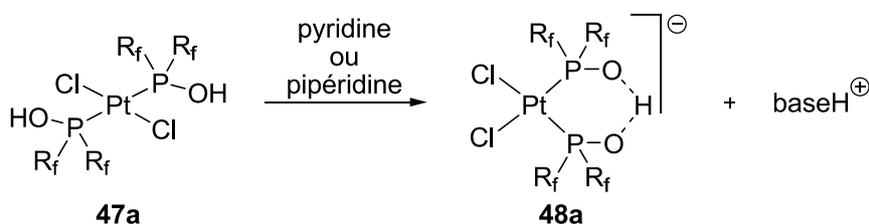
<sup>134</sup> B. Kurscheid, B. Neumann, H.-G. Stammler, B. Hoge, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14935-14941.

d'une valeur de 2964 Hz est observée ; cette valeur est caractéristique d'une configuration *trans*.



**Schéma n° 139** : Préparation du complexe *trans*-[PtCl<sub>2</sub>((2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>] **47a**.

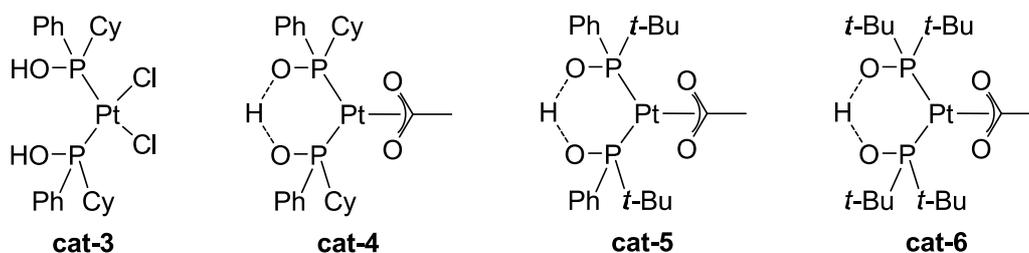
Au cours de leurs travaux, les auteurs ont montré que le complexe **47a** génère un complexe anionique [PtCl<sub>2</sub>((2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PO)<sub>2</sub>H]<sup>-</sup> **48a** (**Schéma n° 140**) lorsqu'il est traité par une base telle que la pyridine ou la pipéridine. L'analyse en RMN <sup>31</sup>P montre une constante de couplage *J*(<sup>195</sup>Pt-P) de 4182 et 4203 Hz, caractéristique d'une configuration *cis*. Cette configuration a été confirmée par une analyse par diffraction des rayons-X du complexe **48a**. Cette analyse confirme également la présence de la liaison intramoléculaire O--H--O. Le ligand pince acide phosphineux/phosphinito, observé à plusieurs reprises dans des complexes de palladium, peut être également obtenu en utilisant le platine comme centre métallique.



**Schéma n° 140** : Préparation du complexe **48a**.

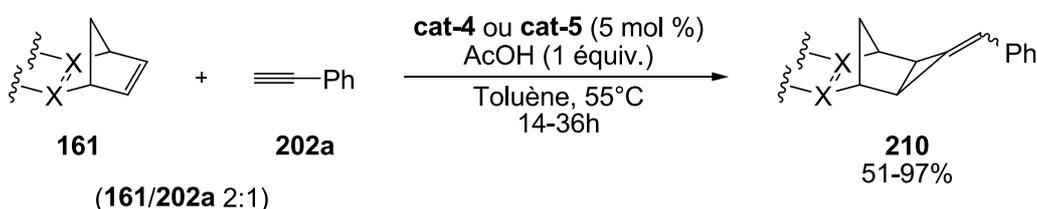
Au laboratoire, nous nous sommes intéressés à l'étude des modes de coordination possibles des oxydes de phosphine secondaires sur le platine en fonction des propriétés électroniques et de l'encombrement stérique des substituants portés par l'atome de phosphore.<sup>135</sup> Ainsi, différents complexes [Pt]/{(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>POH)<sub>2</sub>} ou [Pt]/{(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>PO)<sub>2</sub>H} ont été préparés, isolés et caractérisés (**Figure n° 24**).

<sup>135</sup> T. Achard, L. Giordano, A. Tenaglia, Y. Gimbert, G. Buono, *Organometallics*, **2010**, 29, 3936-3950.



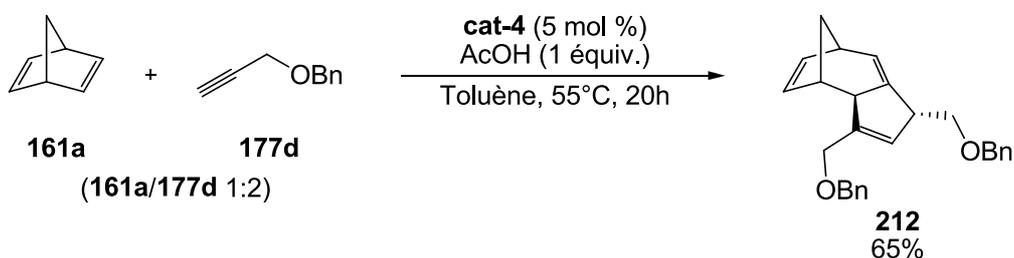
**Figure n° 24** : Exemples de complexes  $[\text{PtCl}_2(\text{R}^1\text{R}^2\text{POH})_2]$  et  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-OAc})\{(\text{R}^1\text{R}^2\text{PO})_2\text{H}\}]$ .

Certains de ces complexes ont été testés en catalyse et ont montré une bonne activité pour la réaction de cycloaddition formelle [2+1] entre le norbornadiène ou ses dérivés **161** et le phénylacétylène **202a**.<sup>120</sup> Différents produits avec un motif benzylidènenorbornane ont ainsi été obtenus avec des rendements modérés à excellents (**Schéma n° 141**).



**Schéma n° 141** : Réaction de cycloaddition [2+1] catalysée par un complexe  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-OAc})\{(\text{R}^1\text{R}^2\text{PO})_2\text{H}\}]$ .

Au cours de cette étude sur les potentialités des complexes **cat-4** ou **cat-5** comme catalyseur pour les réactions de cycloaddition, nous avons isolé un produit tricyclique inattendu avec un bon rendement lorsque le phénylacétylène **202a** est remplacé par 2 équivalents de 1-benzyloxyprop-2-yne **177d** (**Schéma n° 142**). La régio- et la diastéréosélectivité de la réaction ont été déterminées par des expériences de RMN 2D.



**Schéma n° 142** : Réaction de cycloaddition entre le norbornadiène **161a** et le 1-benzyloxyprop-2-yne **177d**.

Au cours de cette transformation, plusieurs nouvelles liaisons carbone-carbone ont été formées. Cette réaction «one pot» sans changement des conditions de réaction, ni addition

d'un autre réactif est vue comme une réaction domino telle que l'a définie Tietze.<sup>136</sup> Formellement, nous pouvons considérer que cette transformation résulte de deux réactions domino de cycloaddition intermoléculaire [2+1] puis [3+2] catalysées par un complexe de Pt(II). Cette réaction est intéressante pour plusieurs raisons :

a) elle permet d'accéder en une seule étape à un produit de structure complexe à partir de substrats simples.

b) tous les atomes des substrats de départ sont présents dans le produit final. Cette réaction catalysée satisfait donc au principe d'économie d'atomes énoncé dans les douze principes de la Chimie Verte.<sup>137</sup>

L'intérêt que représente cette réaction nous a poussés à exploiter cette transformation et notamment à l'étendre à d'autres alcynes.

## II. Réaction domino de cycloaddition formelle [2+1]/[3+2]

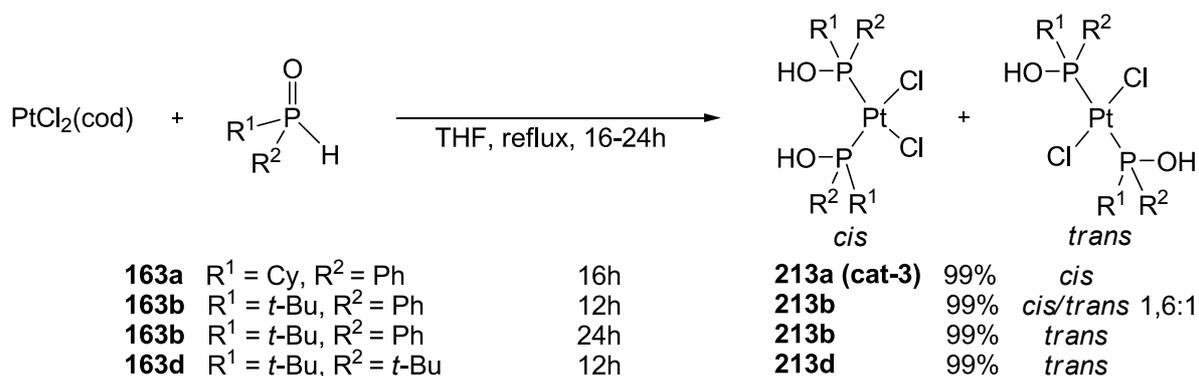
### II.1) Préparation des complexes catalytiques :

Afin de réaliser cette étude, il est nécessaire de préparer différents complexes de platine. Le complexe PtCl<sub>2</sub>(cod) a été retenu comme précurseur métallique car il possède une meilleure solubilité dans les solvants organiques usuels par rapport à d'autres précurseurs de platine comme le chlorure de platine PtCl<sub>2</sub> ou PtCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>. L'utilisation du complexe PtCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> présente un autre inconvénient majeur : des études préliminaires menées au laboratoire ont montré qu'avec ce sel comme source de platine, la formation du complexe **cat-5** à partir de l'oxyde de (*R<sub>P</sub>*)-*tert*-butylphénylphosphine énantio pur s'accompagnait d'une racémisation partielle de l'atome phosphore. **Erreur ! Signet non défini.** Ceci représente donc un verrou à la synthèse de complexes énantio purs et à leurs applications en catalyse asymétrique. Toutefois, l'utilisation de PtCl<sub>2</sub>(cod) comme source de platine permet d'obtenir les complexes souhaités sans aucune racémisation de l'atome de phosphore.

Le THF s'avère être le solvant de choix pour la synthèse de complexes PtCl<sub>2</sub>(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>POH)<sub>2</sub> ; ainsi, différents complexes **213** de géométrie *cis* ou *trans* en fonction de l'encombrement stérique ont été préparés et isolés avec des rendements quantitatifs (**Schéma n° 143**)

<sup>136</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115-136.

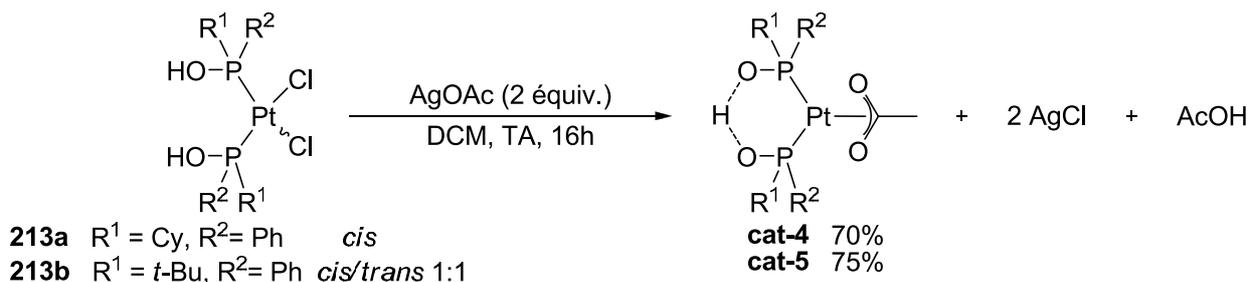
<sup>137</sup>(a) P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Environ. Sci. Technol.*, **2003**, 37, 94A-101A. (b) P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694.



**Schéma n° 143** : Préparation des complexes PtCl<sub>2</sub>(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>POH)<sub>2</sub>.

A partir de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine CyPhP(O)H **163a**, le complexe **213a**, avec exclusivement une configuration *cis*, est obtenu après 16 heures de réaction. De la même manière, PtCl<sub>2</sub>(cod) traité avec l'oxyde de *tert*-butylphénylphosphine **163b** donne, après 12 heures de réactions, le complexe **213b** avec un mélange configuration *cis* et configuration *trans* dans un rapport 1,6 pour 1. En augmentant le temps de réaction à 24 heures, le complexe **213b** évolue vers la configuration *trans* thermodynamiquement plus stable. Ces deux exemples montrent l'importance de la nature des substituants portés par l'atome de phosphore et l'influence de leurs effets électronique ou stérique sur la géométrie du complexe formé. L'effet stérique est encore plus marqué avec l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine (*t*-Bu)<sub>2</sub>P(O)H **163d**. Avec cet OPS, le complexe **213d** a été isolé après 12 heures de réaction avec exclusivement une géométrie *trans*, comme l'atteste la constante de couplage (<sup>1</sup>J (<sup>195</sup>Pt-P) = 2409 Hz).

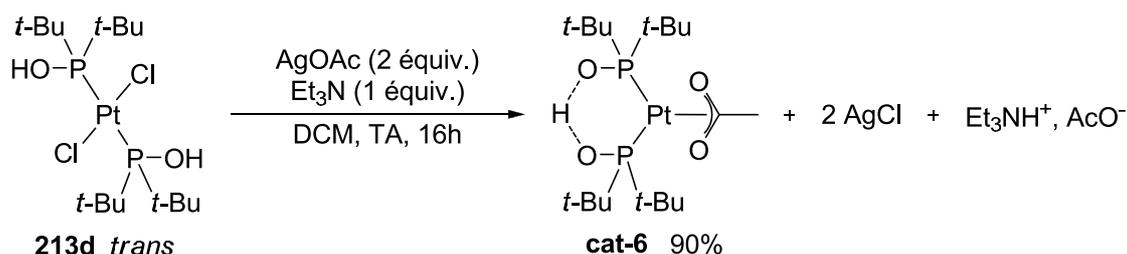
Par la suite, nous avons synthétisé des complexes comportant un ligand acide phosphineux et un ligand phosphinito pour former la pince O--H--O. Afin d'obtenir les complexes souhaités, les ligands chlore ont été échangés par des ligands acétate en traitant les complexes **213**, en solution dans le dichlorométhane, par deux équivalents d'acétate d'argent (**Schéma n° 144**).



**Schéma n° 144** : Préparation des complexes [Pt(κ<sup>2</sup>-acétato){(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>PO)<sub>2</sub>H}].

La structure des complexes **cat-4** et **cat-5** a été confirmée par différentes analyses. L'analyse RMN  $^{31}\text{P}$  a révélé une constante de couplage de l'ordre de 3900 Hz caractéristique d'une configuration *cis* des ligands acide phosphineux et phosphinito. La spectrométrie de masse a permis d'établir la composition chimique du complexe, notamment sa structure monomérique. Finalement, une analyse de diffraction des rayons-X du complexe **cat-5** a montré sans ambiguïté la connectivité des atomes et la structure plan carré autour du platine. La distance mesurée entre les deux atomes d'oxygène (2,391 Å) est plaide en faveur d'une liaison symétrique O--H--O.

Avec les conditions utilisées précédemment, le complexe  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-acétato})\{(t\text{-Bu}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **cat-6** n'a pas pu être obtenu, probablement à cause de la géométrie *trans* des deux ligands acide phosphineux qui empêche la formation de la pince acide phosphineux-phosphinito. Ce problème peut être solutionné en ajoutant un équivalent de triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le milieu réactionnel. Le complexe **cat-6** est alors obtenu avec un très bon rendement (**Schéma n° 145**) :



**Schéma n° 145** : Préparation du complexe  $[\text{Pt}(\kappa^2\text{-acétato})\{(t\text{-Bu}_2\text{PO})_2\text{H}\}]$  **cat-6**.

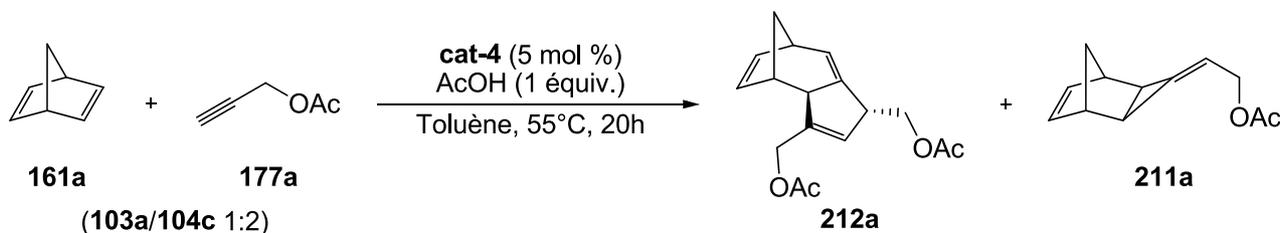
La structure du complexe a également été confirmée par diverses analyses usuelles. En RMN  $^{31}\text{P}$ , un doublet avec une constante de couplage  $J(^{195}\text{Pt-P})$  de 3988 Hz est observé, confirmant la position *cis* des ligands acide phosphineux et phosphinito. La spectroscopie de masse confirme la structure monomérique du complexe obtenu. Enfin, l'analyse par diffraction des rayons X nous permet de déterminer la distance entre les deux atomes d'oxygène portés par le phosphore. Cette distance est de 2,399 Å, ce qui suggère une liaison symétrique O--H--O. La longueur de liaison C-O du ligand acétate, qui est de 1,27 Å (moyenne des deux liaisons C-O), montre également la nature ( $\kappa^2\text{-acétato}$ ) du ligand acétate. En effet, cette valeur se situe entre la valeur caractéristique d'une double liaison C=O (1,22 Å) et celle d'une simple liaison C-O (1,43 Å).

Plusieurs complexes ont été préparés et caractérisés que ce soit du type  $[PtCl_2(R^1R^2POH)_2]$  ou de type  $[Pt(\kappa^2\text{-acétato})\{(R^1R^2PO)_2H\}]$ , mimant les complexes de palladium précédemment obtenus. Leurs réactivités pourront donc être testées en catalyse et comparées à celles de leurs analogues palladiés.

## II.2) Optimisation des conditions de la réaction :

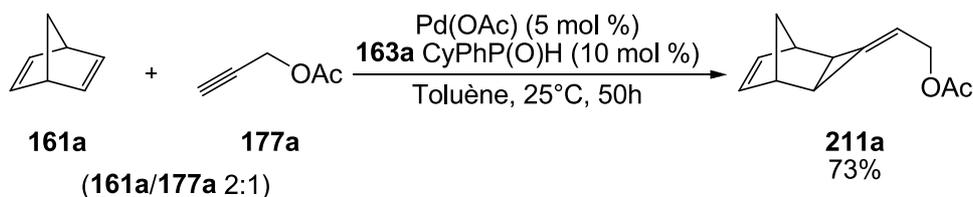
Dans un premier temps, les conditions opératoires standard permettant la formation du benzylidènecyclopropane à partir du norbornadiène **161a** et du phénylacétylène **202a** (complexe **cat-4**, 1 équivalent d'acide acétique AcOH, toluène, 55°C, 20h) ont été reprises puis réexaminées afin d'améliorer la sélectivité et le rendement de la réaction.<sup>120</sup>

Avec ces conditions opératoires, la réaction entre le norbornadiène **161a** et l'acétate propargylique **177a** conduit à la formation de deux produits qui ont été isolés et caractérisés. Le produit tricyclique **212a** attendu a bien été formé avec un rendement de 62%. Les analyses RMN 2D menées sur le produit **212a** montrent la formation d'un seul régio- et diastéréoisomère. La structure de la seconde espèce formée a été déterminée par analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Il s'agit de l'alkylidènecyclopropane **211a**. Ce produit a été isolé avec un rendement de 10% (Schéma n° 146).



**Schéma n° 146 :** Réaction modèle entre le norbornadiène **161a** et l'acétate propargylique **177a**.

La formation de l'alkylidènecyclopropane **211a** est le résultat d'une cyclopropanation de l'acétate propargylique **177a** sur la double liaison du norbornadiène **161a**. La formation sélective du produit **211a** avait déjà été observée au laboratoire avec un système catalytique formé *in situ* à partir de l'acétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> et l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **163a** (Schéma n° 147).<sup>111b</sup>

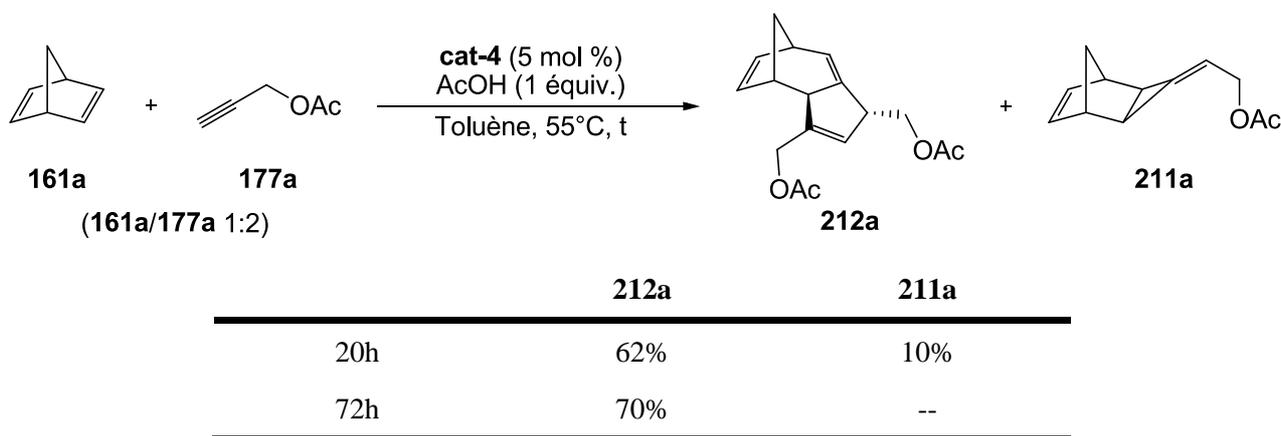


**Schéma n° 147** : Réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe du palladium.

Nous allons à présent étudier l'influence des différents paramètres sur le rendement et la sélectivité de la réaction. Les résultats obtenus lors de ce premier essai nous serviront de référence.

### 2.1) Influence du temps de réaction :

La même réaction a été menée dans les mêmes conditions de température et de solvant mais sur une durée de 72 heures (**Tableau n° 14**).



**Tableau n° 14** : Influence du temps de réaction.

L'augmentation du temps de réaction permet à la fois d'accroître la quantité de produit tricyclique **212a** formé et entraîne également la disparition du produit secondaire **211a**. Ce résultat semble montrer que l'alkylidèncyclopropane **211a** est un produit intermédiaire dans la formation du produit **212a**. Nous y reviendrons par la suite.

Toutefois, l'amélioration peu significative du rendement en produit **212a** ne justifie pas que nous optons pour 3 jours de réaction au lieu de 20 heures.

### 2.2) Influence du type de catalyseur :

Les différents complexes de platine préparés ont ensuite été testés dans la réaction modèle entre le norbornadiène **161a** et l'acétate propargylique **177a** (**Figure n° 25**)

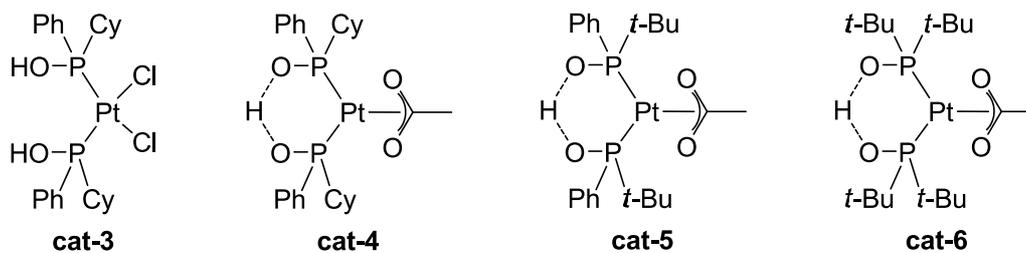
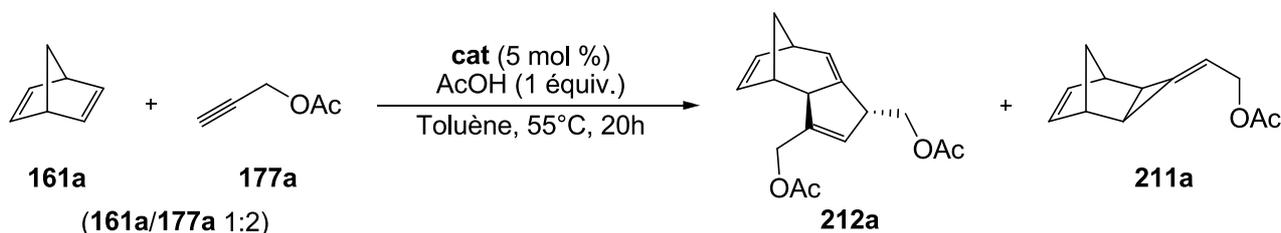


Figure n° 25 : Structure des complexes testés en catalyse.

Les précédents résultats obtenus au laboratoire ont clairement montré que les complexes de platine  $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  ou  $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  sont totalement inefficaces comme catalyseur dans la réaction de cycloaddition entre le norbornadiène et le phénylacétylène (entrées 1 et 2, **Tableau n° 15**).<sup>120</sup> Le complexe **cat-3** a également été testé lors de cette étude, sans aucun additif, et s'est révélé tout aussi inefficace (entrée 3). Ce même catalyseur **cat-3**, lorsqu'il est traité *in situ* avec de l'acétate d'argent et de la triéthylamine pour former le complexe **cat-4**, devient actif et le composé **212a** a pu être isolé avec un rendement de 30% après 20 heures de réaction à 55°C (entrée 4). Toutefois, le complexe défini **cat-4** s'est avéré bien meilleur ; le produit **212a** est alors isolé avec un rendement de 62%, la formation du produit **212a** s'accompagne également de la formation du produit secondaire **211a** avec un rendement de 10% (entrée 5). L'évaluation des performances des catalyseurs **cat-5** et **cat-6** souligne l'importance des substituants portés par l'atome de phosphore (entrées 6 et 7). L'augmentation de l'encombrement stérique des ligands acide phosphineux et phosphinito est préjudiciable à l'issue de la réaction. Malheureusement, la synthèse des complexes comprenant des substituants plus petits sur l'atome de phosphore, groupe méthyle par exemple, n'a pas été possible.<sup>135</sup>



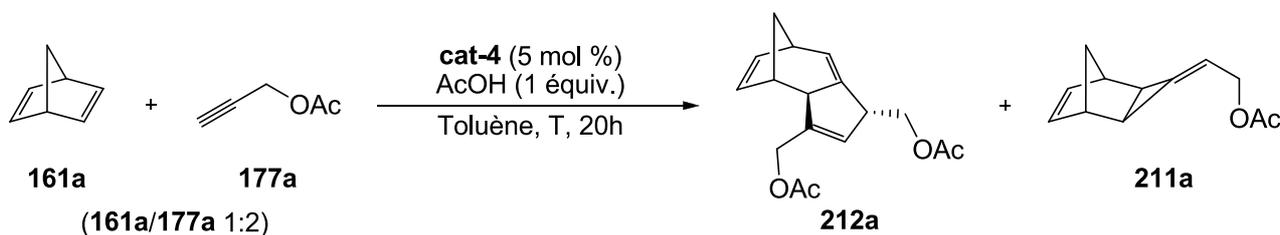
Entrée	Catalyseur	212a	211a
1	PtCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	--	--
2	PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	--	--
3	cat-3	--	--
4	cat-3+AgOAc+Et <sub>3</sub> N	30%	--
5	cat-4	62%	10%
6	cat-5	6%	4%
7	cat-6	12%	8%

Tableau n° 15 : Influence du type de catalyseur.

Ce tableau d'optimisation montre l'importance d'utiliser un complexe bien défini dans notre réaction pour obtenir des rendements élevés.

### 2.3) Influence de la température :

L'effet de la température sur l'issue de la réaction a également été examiné. Ce paramètre se trouve être non négligeable étant donné qu'à plus basse température (40°C), la réaction est ralentie et les rendements en **212a** et **211a** sont significativement plus faibles (entrée 1, **Tableau n° 16**). La quantité de produit tricyclique **212a** isolé est aussi plus faible lorsque la réaction est conduite à 80°C (55%, entrée 3). De plus, le produit de cyclopropanation **211a** n'est pas isolé à cette température. L'analyse par spectroscopie RMN du brut réactionnel montre la présence de plusieurs sous-produits à cette température, probablement des produits de dégradation, ce qui explique le rendement plus faible à une température plus élevée. La température de 55°C sera donc conservée pour la suite de l'étude.

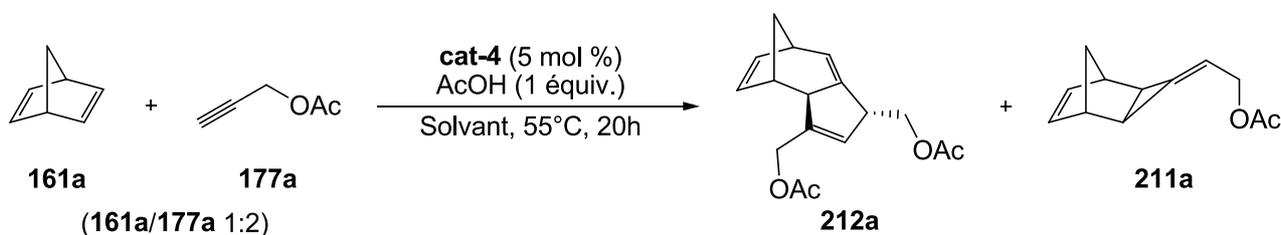


Entrée	Température	212a	211a
1	40°C	49%	8%
2	55°C	62%	10%
3	80°C	55%	--

Tableau n° 16 : Influence de la température.

### 2.4) Influence du solvant :

L'influence de la nature du solvant a été aussi brièvement explorée (**Tableau n° 17**). L'utilisation d'un solvant coordonnant comme le THF entraîne une diminution drastique du rendement en produits **212a** et **211a**, 4 et 7% respectivement (entrée 2). Les solvants non coordonnants et apolaires, toluène et dichloroéthane, permettent d'obtenir de meilleurs rendements en produit tricyclique **212a**, 62 et 35% respectivement (entrées 1 et 3). L'utilisation du dichloroéthane, solvant non coordonnant, donne des rendements moyens, 35 et 11% respectivement (entrée 3) et inférieurs aux rendements obtenus avec le toluène, 62 et 10% respectivement, qui est également un solvant non coordonnant. Le toluène s'avère être de loin le meilleur solvant probablement grâce à une meilleure solvation du catalyseur résultant des interactions  $\pi$ - $\pi$  entre le solvant et les substituants phényles des ligands portés par le centre métallique.

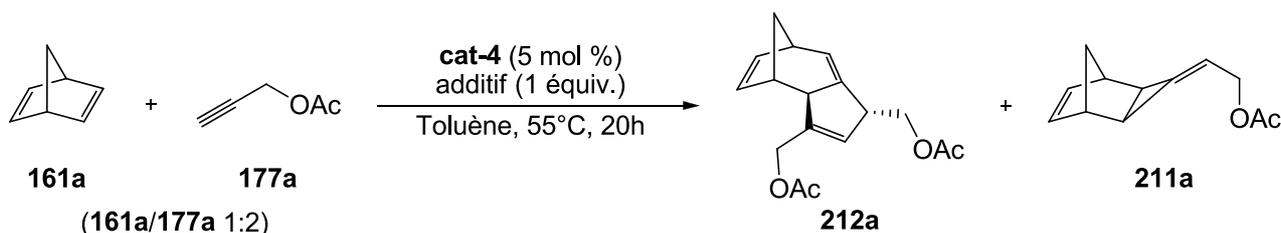


Entrée	Solvant	212a	211a
1	Toluène	62%	10%
2	THF	4%	7%
3	DCE	35%	11%

**Tableau n° 17** : Influence du solvant.

### 2.5) Influence des additifs :

Une simple expérience de contrôle nous a permis de vérifier que la présence d'acide acétique est absolument nécessaire pour obtenir de bons rendements (**Tableau n° 18**). En l'absence d'acide acétique, les mêmes produits de réaction ont été isolés mais avec des rendements moindres, 5% pour l'alkylidèncyclopropane **211a** et 20% pour le produit tricyclique **212a**.



	212a	211a
Avec 1 équiv. AcOH	62%	10%
Sans AcOH	20%	5%

**Tableau n° 18** : Influence de l'acide acétique.

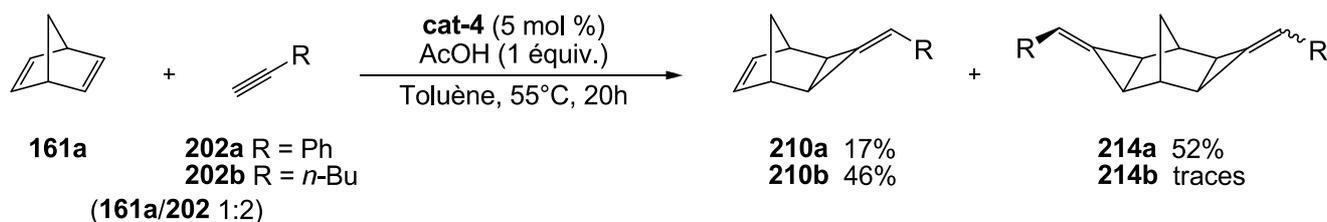
Bien que le rôle de l'acide acétique ne soit pas clairement établi, une hypothèse serait que l'acide acétique favorise la dissociation du ligand acétate du complexe **cat-4** pour former un complexe cationique  $[Pt\{(CyPhPO)_2H\}]^+$ , qui serait la véritable espèce catalytique active.

Il est important de souligner qu'au cours de l'optimisation des conditions de réaction, le produit tricyclique **212a** a toujours été isolé sous la forme d'un unique régio- et diastéréoisomère.

### II.3) Cycloaddition [2+1]/[3+2] entre le norbornadiène et les alcynes :

Après avoir optimisé les conditions de la réaction, nous avons évalué le domaine d'applicabilité de cette transformation notamment en testant une gamme variée d'alcynes.

Dans un premier temps, deux alcynes ont été étudiés : le phénylacétylène **202a** avec un substituant aryle, et l'hexyne **202b** avec une chaîne alkyle (**Schéma n° 148**). Avec ces 2 réactifs, le produit tricyclique **212** n'a jamais pu être observé. A la place, un mélange de deux produits est obtenu. Le premier composé isolé est le produit **210** avec un seul motif alkylidèncyclopropane résultant d'une cycloaddition formelle [2+1]. Etant en excès, le phénylacétylène de départ peut s'ajouter une deuxième fois pour donner le produit de double cyclopropanation **214a** comme produit majoritaire (52% de rendement). Avec l'hexyne **202b**, le produit **214b** n'est observé qu'à l'état de traces.



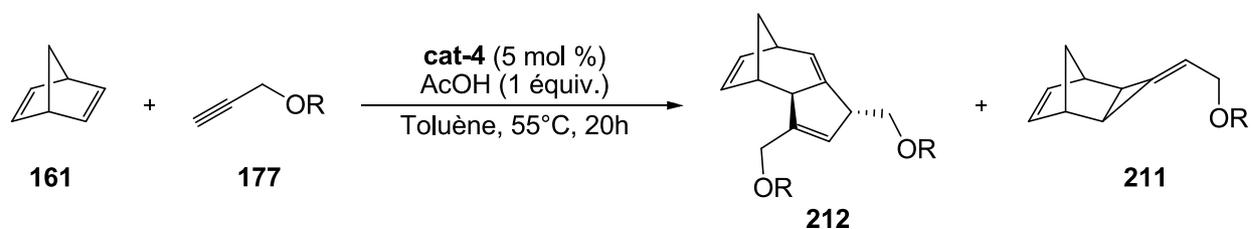
**Schéma n° 148** : Réaction de cycloaddition [2+1] avec des alcynes substitués par un aryle ou un alkyle.

De ces résultats, nous pouvons conclure que, de manière analogue à l'acétate propargylique **177a**, les alcynes **202a** et **202b** réagissent selon une cycloaddition formelle [2+1] pour donner le motif alkylidèncyclopropane. Par contre, avec ces alcynes, les cycloadduits **210** ont un comportement différent : soit ils ne réagissent pas, soit ils subissent une deuxième cycloaddition [2+1] pour donner la structure polycyclique **214a**. L'oxygène en position propargylique que l'on retrouve dans les alcynes **177a** et **177d** semble donc être un prérequis à l'obtention de l'architecture tricyclique **212**.

Nous voyons ici que la seconde cycloaddition [2+1] est plus difficile avec l'hexyne comme réactif. Nous pensons qu'après la première cycloaddition, la seconde double liaison est beaucoup moins activée avec le pentylidèncyclopropane comme substituant du squelette norbornène (adduit **210b**) qu'avec le benzylidèncyclopropane comme substituant (adduit **210a**), ce qui entraîne donc une réactivité plus faible de cette seconde double liaison.

De plus, ce résultat montre qu'un hétéroatome est nécessaire en position propargylique pour pouvoir réaliser la seconde cycloaddition de l'alcyne sur le produit intermédiaire. Dans le but de vérifier cette hypothèse, différents esters propargyliques **177a-c**, éthers propargyliques **177d-h**, ainsi qu'un carbonate propargylique **177i**, et un alcool propargylique protégé par un groupement silyle **177j** ont été préparés puis testés. Les résultats obtenus avec ces substrats sont présentés dans le **Tableau n° 19**

Placés en réaction avec le norbornadiène **161a** et le catalyseur **cat-4** selon les conditions opératoires précédemment établies, les alcynes **177b-j** forment exclusivement le produit tricyclique correspondant **212**. Le produit secondaire alkylidèncyclopropane **211** est isolé, avec un rendement de 10%, uniquement pour l'acétate propargylique **177a** (entrée 1). Si ce dernier est un bon partenaire, d'autres esters (benzoate **177b** et pivalate **177c**) donnent des rendements en produits tricycliques sensiblement plus faibles (44%, entrées 2 et 3). Avec des éthers de propargylaryles diversement substitués **177d-h**, les résultats sont fluctuants, de 43% avec **177f** (entrée 6) à 90% avec **177j** (entrée 8). Cette réaction tolère également les fonctions carbonates comme l'atteste la réaction avec l'alcyne **177i** qui permet de synthétiser le produit tricyclique **212i** avec un rendement moyen (52%, entrée 9). Enfin, dans le cas de l'alcool propargylique **177j** protégé par un groupement triméthylsilyle, nous observons une bonne conversion mais le produit tricyclique **212jn** est isolé qu'avec un faible rendement (21%), très certainement à cause de la dégradation du produit lors de l'étape de purification.



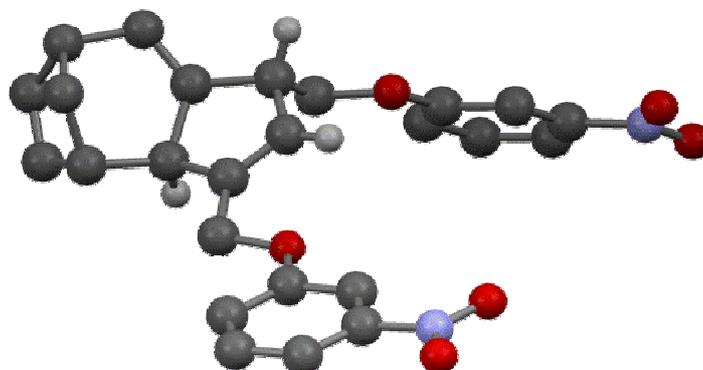
Entrée	propargyle <b>177</b>	rendement <b>212</b> (%) <sup>[b]</sup>	rendement <b>211</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>177a</b> 	62 ( <b>212a</b> )	10 ( <b>211a</b> )
2	<b>177b</b> 	44 ( <b>212b</b> )	--
3	<b>177c</b> 	44 ( <b>212c</b> )	--
4	<b>177d</b> 	65 ( <b>212d</b> )	--
5	<b>177e</b> 	74 ( <b>212e</b> )	--
6	<b>177f</b> 	43 ( <b>212f</b> )	--
7	<b>177g</b> 	50 ( <b>212g</b> )	--
8	<b>177h</b> 	90 ( <b>212h</b> )	--
9	<b>177i</b> 	52 ( <b>212i</b> )	--
10	<b>177j</b> 	21 ( <b>212j</b> )	--

[a] Conditions de réaction : norbornadiène **161a** (0,5 mmol), **177** (1 mmol), **Cat-4** (5 mol %), AcOH (1 mmol), Toluène (10 mL, 0,05 M), 55°C, 20h. [b] rendement produit isolé. Bn = benzyle, TMS = triméthylsilyle.

**Tableau n° 19** : Réaction domino de cycloaddition [2+1]/[3+2].

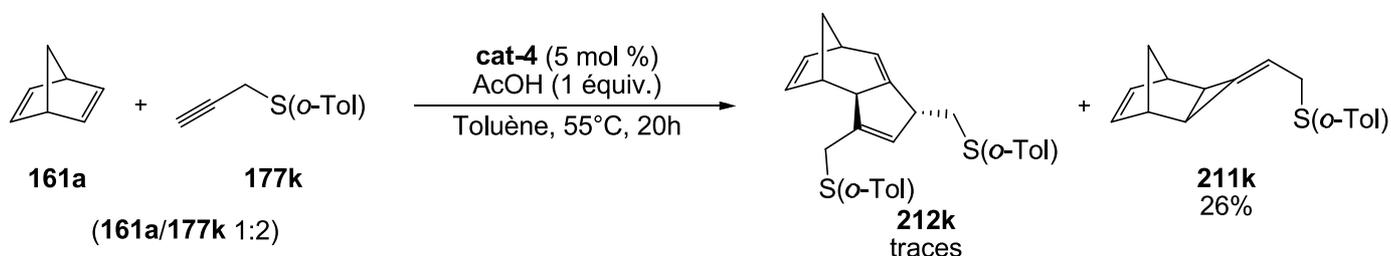
Tous les produits tricycliques **212** obtenus ont été isolés sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère dont la structure a été déterminée par des expériences RMN 2D puis confirmée par l'analyse par diffraction des rayons-X du produit **212g**. Cette dernière permet

d'étayer sans ambiguïté à la fois la structure proposée pour le produit tricyclique ainsi que les configurations relatives des différents centres stéréogéniques notamment la géométrie *trans* des substituants portés par le cycle à cinq chaînons (**Figure n° 26**).



**Figure n° 26** : Représentation «ball-and-stick» du produit tricyclique **212g**

Nous avons également cherché à étendre le domaine d'applicabilité de cette réaction aux composés soufrés pourtant reconnus comme poisons des catalyseurs métalliques. Malheureusement, avec le thioéther propargylique **177k**, le catalyseur **cat-4** ne permet pas d'obtenir le produit tricyclique attendu **212k**, ce dernier n'étant observé qu'à l'état de traces. Par contre, le produit de cyclopropanation **211k** est isolé avec un faible rendement (26%) (**Schéma n° 149**).



**Schéma n° 149** : Réaction domino de cycloaddition avec le thioéther propargylique **177k**.

Au cours de cette étude, il a donc été montré que la présence d'un atome d'oxygène en position propargylique était nécessaire pour le processus de cycloaddition domino et la formation de produit tricyclique **212**. Avec des alcynes portant un groupement aryle ou une chaîne alkyle, soit le second équivalent d'alcyne vient réagir avec la double liaison restante du squelette norbornène, soit il reste inactif.

Lors de la phase d'optimisation des conditions expérimentales, seul le produit tricyclique **212a** est isolé lorsque le temps de réaction est prolongé (72h au lieu de 20h). Ce résultat nous incite à penser que l'alkylidèncyclopropane **211a** pourrait être le produit

intermédiaire qui entre en jeu pour la formation du tricycle **212** via une cycloaddition [3+2]. En effet, les alkyldènecyclopropanes peuvent être vus comme des composés à trois carbones qui peuvent être engagés dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec différents composés comportant un système  $\pi$ .

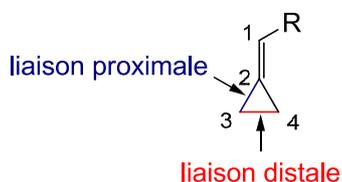
La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude de la réactivité des alkyldènecyclopropanes, notamment comme partenaires pour une réaction de cycloaddition [3+2] avec des alcynes catalysée par le complexe **cat-4**.

### III. Réaction de cycloaddition [3+2] à partir d'alkyldènecyclopropane

#### III.1) Réactivité des alkyldènecyclopropanes :

Les alkyldènecyclopropanes sont particulièrement intéressants comme synthons et très utilisés en synthèse organique. La structure très tendue du motif cyclopropane en fait des intermédiaires très réactifs et de nombreuses réactions ont été développées à partir de ces composés qui sont malgré tout très stables et facilement manipulables.<sup>138</sup> Cette réactivité particulière a notamment été exploitée pour mettre au point de nouvelles réactions de cycloaddition s'accompagnant de l'ouverture du motif cyclopropane. En effet, l'ouverture du cyclopropyle très tendu est thermodynamiquement favorable et peut être le moteur de cette réaction. De plus, les trois liaisons du cyclopropyle possèdent un caractère  $\pi$  qui, d'un point de vue cinétique, peut induire l'ouverture du cycle et libérer de la tension du cyclopropyle.

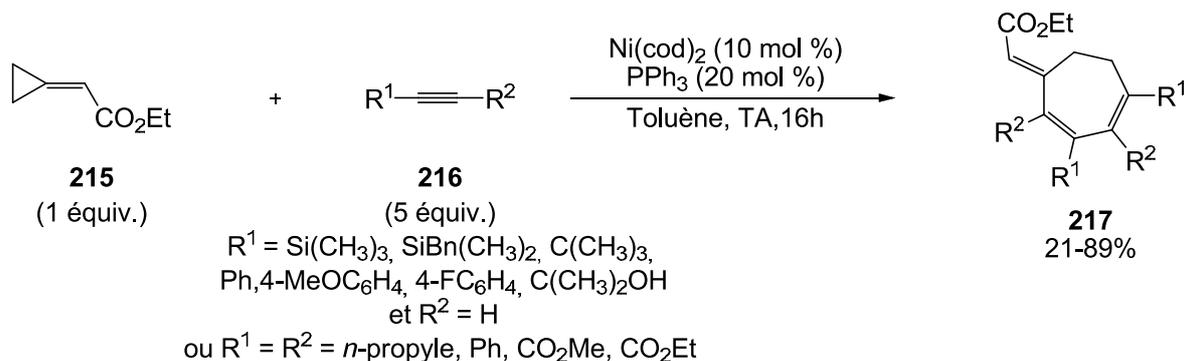
L'ouverture métallocatalysée du cycle alkyldènecyclopropane peut se faire soit par la rupture d'une des liaisons proximales soit par le clivage de la liaison distale (**Figure n° 27**).



**Figure n° 27 :** Liaisons proximales et liaison distale.

<sup>138</sup> (a) M. Shi, J.-M. Lu, Y. Wei, L.-X. Shao, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 641-652. (b) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8341-8375. (c) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3117-3179. (d) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1213-1269. (e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Adv. Syn. Catal.*, **2002**, *344*, 111-129.

Sato *et al.* ont montré que la rupture d'une des liaisons proximales pouvait se faire grâce à un complexe de nickel zéro  $\text{Ni}^0$ . Les auteurs ont ainsi développé une réaction de cycloaddition [3+2+2] utilisant le cyclopropylidèneacétate d'éthyle **215** et différents partenaires alcynes. Cette stratégie a d'abord été développée avec des alcynes vrais et des alcynes internes permettant d'accéder aisément aux cycloheptadiènes **217** multisubstitués avec des rendements modérés à bons (Schéma n° 150).<sup>139</sup>



**Schéma n° 150** : Cycloaddition [3+2+2] catalysée par un complexe de  $\text{Ni}^0$ .

Avec les alcynes vrais, les rendements varient de 47 à 89% et la réaction semble peu sensible à l'encombrement stérique du substituant  $\text{R}^1$ . Par exemple, avec  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , le cycloheptadiène **217** est isolé avec un rendement de 89%. Des rendements modérés sont observés lorsque la triple liaison est moins riche en électron ( $\text{R}^1 = \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Bn}$ , 47%) ou si un atome d'oxygène est lié au carbone propargylique ( $\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , 56%).

Avec des alcynes internes, les rendements varient également de modérés avec des substituants  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  aliphatiques ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{-propyle}$ ) ou aromatiques ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ), respectivement 21 et 39%, à bons avec des substituants  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  électroattracteurs, 71% de rendement par exemple avec  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ .

Dans les deux cas, la réaction est totalement régiosélective.

Avec la même méthodologie et le même système catalytique, des cycloheptadiènes avec deux substituants  $\text{R}^1$  distincts ont pu être isolés en utilisant deux alcynes vrais différents comme partenaires avec le cyclopropylidèneacétate d'éthyle **215**.<sup>140</sup> Là encore, un seul régioisomère du cycloheptadiène **217** est isolé, avec des rendements compris entre 50 et 74%. Les diynes 1,6 ou 1,7 peuvent également être utilisées comme partenaires pour la

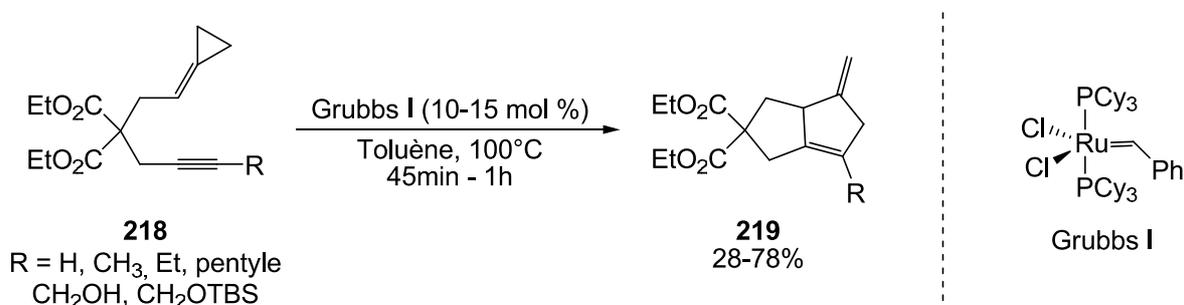
<sup>139</sup> (a) S. Saito, S. Komagawa, I. Azumaya, M. Masuda, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9114-9120. (b) S. Saito, M. Masuda, S. Komagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10540-10541.

<sup>140</sup> S. Komagawa, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2446-2449.

cycloaddition [3+2+2]. Avec cette stratégie, plusieurs composés bicycliques 7,5 ou 7,6 accolés ont pu être préparés avec des rendements modérés.<sup>141</sup>

La cycloaddition formelle intermoléculaire [3+2+2] développée ici par Saito *et al.* permet ainsi d'accéder facilement à une variété de composés cycliques à sept chaînons ou à de bicycles contigus 7,5 ou 7,6 difficiles à préparer par d'autres voies synthétiques.

Mascareñas *et al.* ont mis à profit le catalyseur de Grubbs de première génération dans une cycloaddition [3+2] intramoléculaire entre la fonction alcyne et la partie alkylidèncyclopropane des énynes **218**. Cette réaction se fait avec clivage de la liaison distale. Les bicycles [3.3] **219** ont pu être isolés avec des rendements faibles à bons (**Schéma n° 151**).<sup>142</sup>



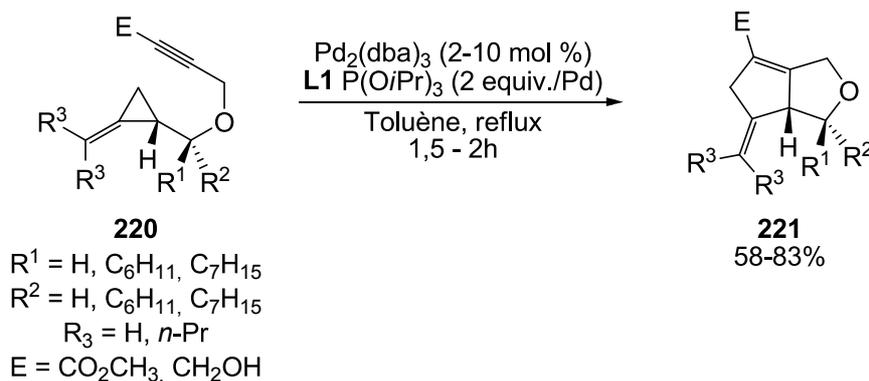
**Schéma n° 151** : Cycloaddition [3+2] intramoléculaire catalysée par le complexe Grubbs I.

Plusieurs exemples de cycloaddition avec rupture de la liaison distale et catalysée par des complexes de palladium ont également été reportés dans la littérature. Lautens *et al.* ont notamment développé une réaction de cycloaddition intramoléculaire à partir des méthylidèncyclopropanes **220**.<sup>143</sup> Cette réaction, catalysée par un complexe formé *in situ* à partir du complexe Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et du trisopropylphosphite P(OiPr)<sub>3</sub> **L1**, conduit aux produits bicycliques **221** avec des rendements modérés à bons (**Schéma n° 152**). En s'appuyant sur une analyse par diffraction des rayons-X, les auteurs ont déterminé la stéréochimie relative d'un des adduits **221** et ont ainsi démontré que la réaction de cycloaddition se faisait avec rétention de la configuration du carbone asymétrique cyclopropanique.

<sup>141</sup> K. Maeda, S. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3173-3176.

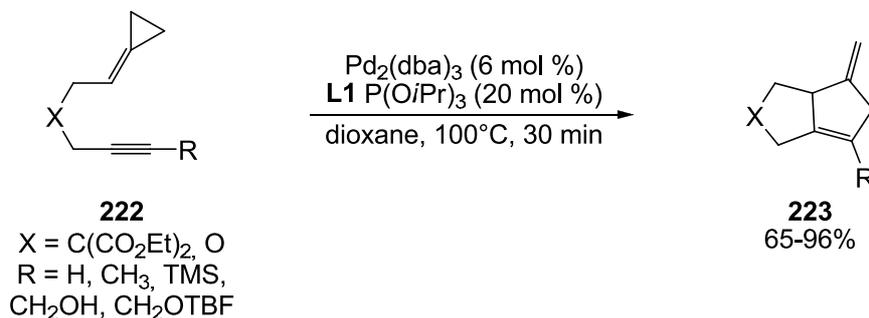
<sup>142</sup> F. López, A. Delgado, J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10262-10263.

<sup>143</sup> (a) M. Lautens, Y. Ren, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9597-9605. (b) M. Lautens, Y. Ren, P. H. M. Delanghe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8821-8822.



**Schéma n° 152 :** Cycloaddition intramoléculaire des méthylidèncyclopropanes **220**.

Par la suite, le même système catalytique a été utilisé par le groupe de Mascareñas qui a appliqué la stratégie de Lautens à partir des alkyldèncyclopropanes **222** non substitués sur la partie cyclopropyle.<sup>144</sup> Là encore, cette réaction se fait avec rupture de la liaison distale de l'alkyldèncyclopropane et formation d'une double liaison carbone-carbone exocyclique. Les auteurs ont ainsi pu isoler différents bicyclo[3.3.0]octènes **223** avec des rendements bons à excellents (**Schéma n° 153**).

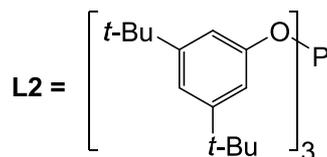


**Schéma n° 153 :** Cycloaddition [3+2] intramoléculaire des alkyldèncyclopropanes **222**.

Plus tard, les auteurs ont démontré que l'utilisation de ligands possédant des substituants avec un encombrement stérique important permettait de diminuer significativement la charge en catalyseur. Ainsi, avec le tris(3,5-di-*tert*-butylphényl)phosphite **L2** comme ligand (**Figure n° 28**), la même réaction de cycloaddition a pu être menée avec seulement 1 mol % de catalyseur  $Pd_2(dba)_3$  et 4 mol % de ligand **L2**.<sup>145</sup>

<sup>144</sup> (a) R. García-Fandiño, M. Gulías, L. Castedo, J. R. Granja, J. L. Mascareñas, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 272-281. (b) A. Delgado, J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9282-9283.

<sup>145</sup> J. Durán, M. Gulías, L. Castedos, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5693-5696.



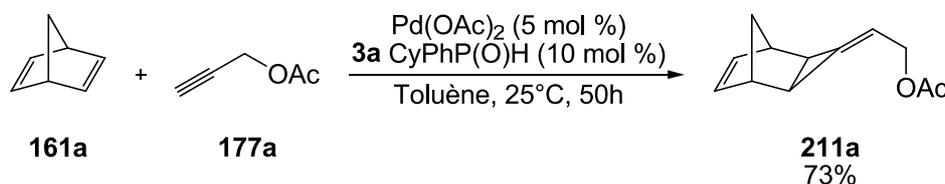
**Figure n° 28** : Structure du ligand tris(3,5-di-*tert*-butylphényl)phosphite **L2**.

Cette étude bibliographique non exhaustive nous a permis de montrer l'intérêt des synthons alkylidèncyclopropanes dans les réactions de cycloadditions [3+2] ou [3+2+2], en version intra- ou intermoléculaire. Différents systèmes catalytiques plus ou moins efficaces ont été utilisés pour ces réactions. Néanmoins, aucun système catalytique à base de platine n'est actuellement décrit dans la littérature.

### **III.2) Réaction de cycloaddition [3+2] entre l'alkylidèncyclopropane 105c et différents alcynes vrais :**

#### **2.1) Etude préliminaire :**

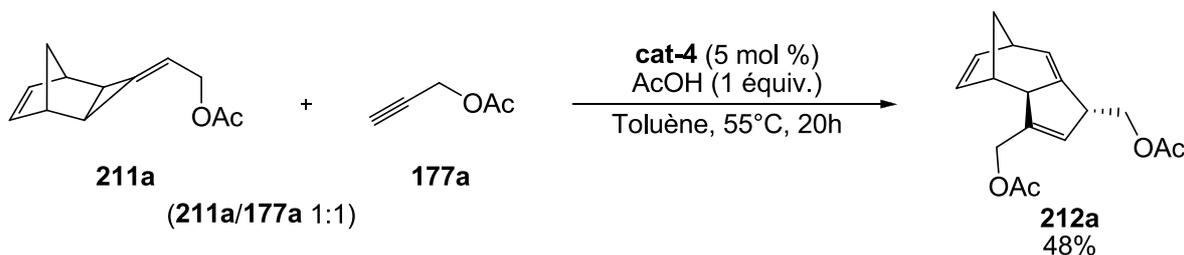
Dans un premier temps, nous avons vérifié que l'alkylidèncyclopropane **211a** était bien le produit intermédiaire qui conduisait à la formation du produit tricyclique **212a** via une cycloaddition [3+2]. Pour vérifier cette hypothèse, l'alkylidèncyclopropane **211a** a été préparé sélectivement selon une voie de synthèse précédemment développée au laboratoire et à l'échelle du gramme.<sup>111b</sup> La réaction entre le norbornadiène **161a** et l'acétate propargylique **177a**, catalysée par un complexe de palladium formé *in situ* à partir de l'acétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> et l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine **3a**, conduit à la formation du produit **211a** attendu par cycloaddition formelle [2+1] (**Schéma n° 154**).



**Schéma n° 154** : Préparation de l'alkylidèncyclopropane **105c**.

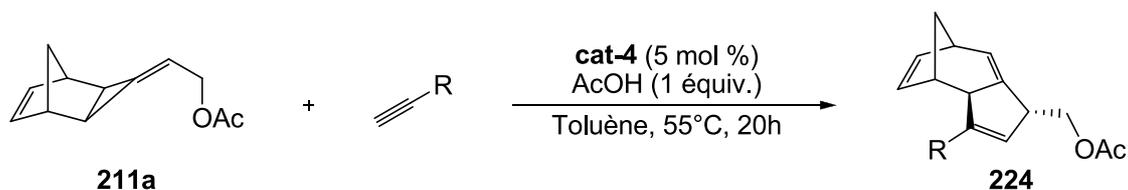
Le produit **11a** a ensuite été engagé avec l'acétate propargylique **177a** en présence du catalyseur **cat-4**, dans les conditions précédemment établies. Après 20 heures de réaction, le produit tricyclique **212a** attendu est isolé avec un rendement modéré de 48% (**Schéma n° 155**). Nous avons également constaté l'absence de dégradation de l'alkylidèncyclopropane **211a** ou de réactions secondaires conduisant à la formation de sous-produits ; seul l'alkylidèncyclopropane **211a** n'ayant pas réagi est isolé en fin de réaction. Cette stratégie

permet d'obtenir le produit tricyclique **212a** sous la forme d'un seul régio- et diastéréoisomère.



**Schéma n° 155** : Synthèse du produit tricyclique **212a** à partir de l'alkylidènegydropyranane **211a**.

Ayant démontré que la réaction entre l'alkylidènegydropyranane **211a** et l'acétate propargylique **177a** conduisait bien au produit de cycloaddition [3+2] **212a**, nous avons examiné plus en détail le domaine d'applicabilité de cette transformation et notamment la réactivité de l'alkylidènegydropyranane **211a** vis-à-vis d'autres partenaires alcynes (**Schéma n° 156**).



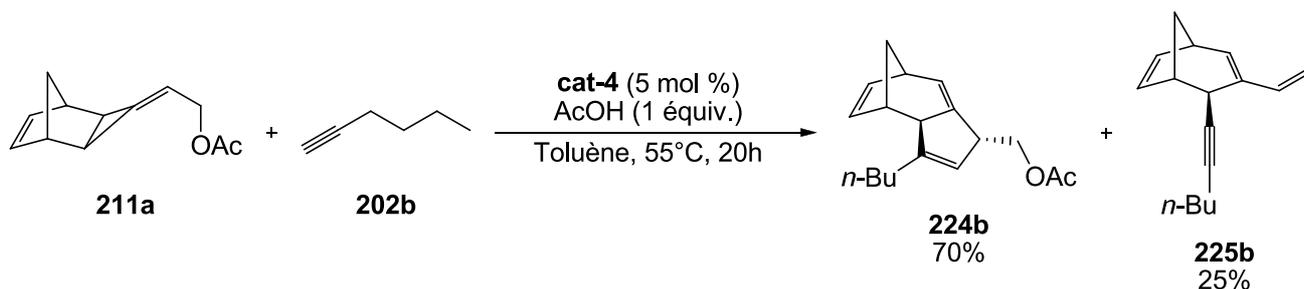
**Schéma n° 156** : Cycloaddition [3+2] entre l'alkylidènegydropyranane **211a** et différents alcynes.

## 2.2) Résultats :

Tout d'abord, afin de tester sa réactivité avec d'autres alcynes, l'alkylidènegydropyranane **211a** a été mis en contact avec l'hexyne **202b** dans les conditions de réaction précédemment optimisées (**Schéma n° 157**). Le produit tricyclique attendu **224b** a été isolé avec un bon rendement de 70%. Comme pour les produits tricycliques **212**, un seul régioisomère est observé et l'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  confirme également la formation d'un seul diastéréoisomère.

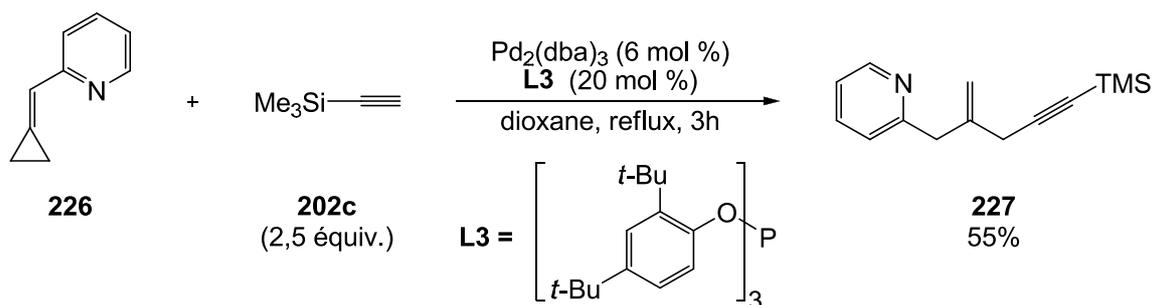
En plus du produit tricyclique attendu **224b**, un autre produit **225b** a été isolé. La structure de ce sous-produit a été déterminée par analyse RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et la mesure de la masse exacte par spectrométrie de masse haute résolution est en accord avec la structure proposée dans laquelle nous retrouvons l'alkyne, le squelette bicyclo[3.2.1]octa-2,6-diène ainsi qu'une fonction vinyle. Formellement, ce produit secondaire, isolé avec un rendement de

25%, est le résultat d'une hydroalcynylation concomitante avec un réarrangement de la partie alkylidèncyclopropane et départ de l'acétate.



**Schéma n° 157** : Cycloaddition [3+2] entre l'alkylidèncyclopropane **211a** et l'hexyne **202b**.

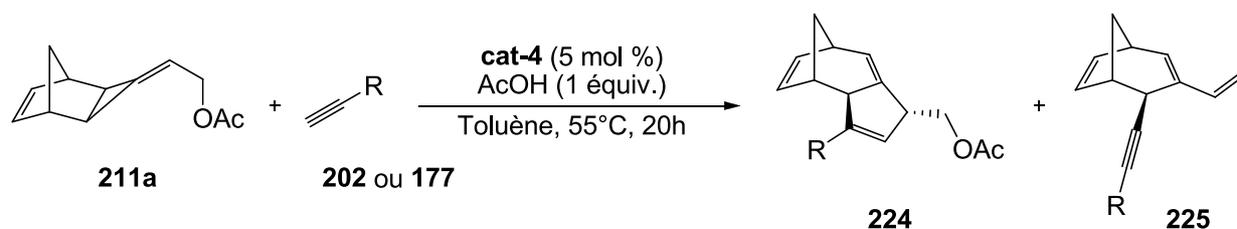
L'hydroalcynylation des alkylidèncyclopropanes avec réarrangement du cyclopropane avait déjà reporté par Mascareñas *et al.* qui, avec un complexe  $[Pd_2(dba)_3]/L3$  et à partir de substrats particuliers, ont pu isoler des énynes 1,4 telle que l'ényne **227**, isolée avec un rendement de 50% (**Schéma n° 158**).<sup>146</sup>

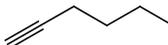
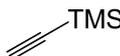
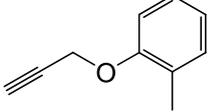
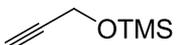
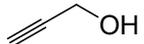
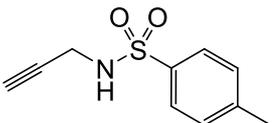
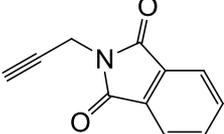
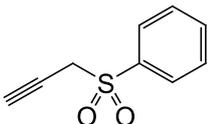


**Schéma n° 158** : Hydroalcynylation de l'alkylidèncyclopropane **119**.

Cette nouvelle réaction de cycloaddition [3+2] intermoléculaire catalysée par le complexe **cat-4**  $[Pt(\kappa^2\text{-acétato})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  présente un intérêt de par les structures polycycliques des produits obtenus. Bien qu'un produit secondaire soit formé au cours de la réaction avec l'hexyne comme alcyne, il est possible de le séparer facilement du produit majoritaire par chromatographie sur gel de silice. Cette réaction a donc été étendue à d'autres alcynes **177** ou **202**. Hormis avec le phénylacétylène **202a** qui conduit à un mélange complexe, tous les alcynes testés conduisent bien à la formation des produits de cycloaddition **224** et des produits d'hydroalcynylation **225**, ces derniers étant parfois dans des proportions négligeables (**Tableau n° 20**).

<sup>146</sup> L. Villarino, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 13308-13312.



Entrée	propargyle	rendement <b>224</b> <sup>[b]</sup>	rendement <b>225</b> <sup>[b]</sup>
1	<b>202a</b> 	mélange complexe	
2	<b>202b</b> 	70, ( <b>224b</b> )	25 ( <b>225b</b> )
3	<b>202c</b> 	61 ( <b>224c</b> ) <sup>[c]</sup>	<5
4	<b>177e</b> 	65 ( <b>224e</b> )	<5
5	<b>177j</b> 	67 ( <b>224j</b> ) <sup>[c]</sup>	<5
6	<b>177l</b> 	39 ( <b>224l</b> )	7 ( <b>225l</b> )
7	<b>177m</b> 	38 ( <b>224m</b> )	10 ( <b>225m</b> )
8	<b>177n</b> 	61 ( <b>224n</b> )	12 ( <b>225n</b> )
9	<b>177o</b> 	63 ( <b>224o</b> )	26 ( <b>224o</b> )

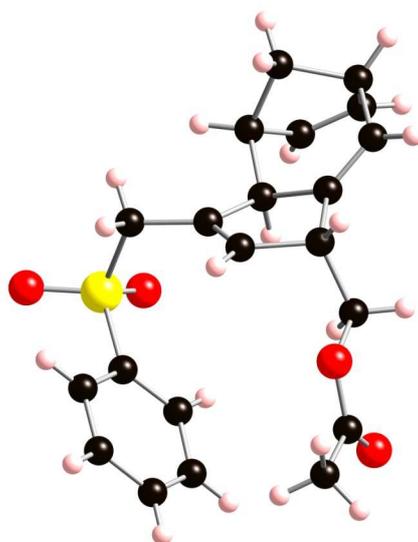
[a] Conditions de réaction : alkydènecyclopropane **211a** (0,5 mmol), **177** ou **202** (0,5 mmol), **Cat-4** (5 mol %), AcOH (0,5 mmol), Toluène (10 mL, 0,05 M), 55°C, 20h. [b] rendement produit isolé. [c] conversion déterminée par RMN. TMS = triméthylsilyle.

**Tableau n° 20** : Cycloaddition [3+2] entre l'alkyldènecyclopropane **211a** et différents alcynes.

Avec le triméthylsilyléthyne **202c**, le produit de cycloaddition **224c** est bien observé mais celui-ci se dégrade au moment de la purification sur gel silice et il n'est pas possible de l'isoler (entrée 3). Avec l'éther propargylique **177e**, nous isolons le produit tricyclique **224e** avec un rendement de 65% et le produit d'hydroalcynation **225e** n'est observé qu'à l'état de traces (entrée 3). Les alcools propargyliques protégé **177j** et non protégé **177l** conduisent également à la formation du produit de cycloaddition même s'il n'a pas été possible d'isoler le

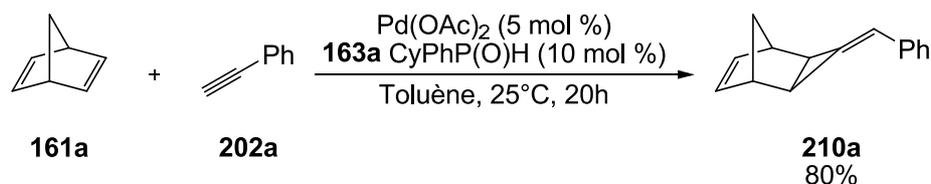
produit **224j** du fait de sa dégradation au moment de la purification (entrée 5). Avec l'alcool propargylique **177l**, le produit d'hydroalcynylation **225l** est isolé avec un rendement de 7%. Des rendements modérés sont également observés lorsque les alcynes possèdent un atome d'azote en position propargylique, soit protégé par un groupement 4-toluènesulfonyle (38%, entrée 7) soit lorsque l'atome d'azote est contenu dans un groupement phthalimide (61%, entrée 8). Avec les substrats **177m** et **177n**, les produits d'hydroalcynylation **225m** et **225n** sont également isolés, avec des rendements de 10 et 12% respectivement. La fonction sulfone en position propargylique de l'alcyne **177o** est également tolérée et les 2 produits de réaction **224o** et **225o** sont isolés avec des rendements de 63 et 26% respectivement.

Pour chacun de ces essais, l'analyse par spectroscopie RMN du proton et du carbone du brut réactionnel montre qu'un seul régio- et diastéréoisomère est formé au cours de la réaction. La configuration des tricycles **224** ainsi que la connectivité des différents atomes ont pu être confirmées par une analyse par diffraction des rayons-X du composé **224o** (**Figure n° 29**).



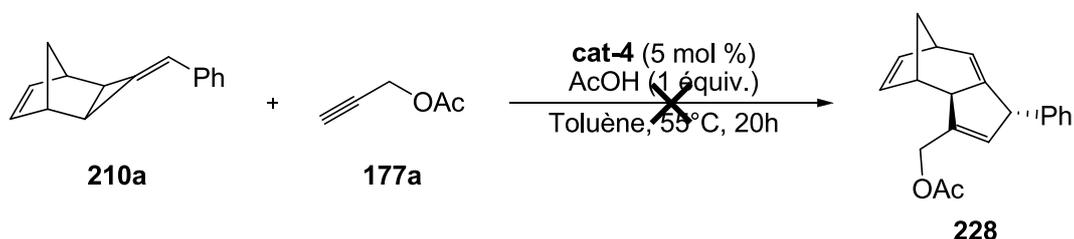
**Figure n° 29** : Représentation «ball-and-stick» de l'adduit tricyclique **224o**.

Pour explorer plus en détail les paramètres gouvernant la réactivité de cette cycloaddition [3+2] intermoléculaire, nous avons examiné d'autres alkydène-cyclopropanes. Dans cette optique, nous avons préparé le benzylidène-cyclopropane **210a** par réaction de cycloaddition [2+1] entre le norbornadiène et le phénylacétylène catalysée par le complexe  $[Pd(OAc)_2]/CyPhP(O)H$  (**Schéma n° 159**).<sup>111b</sup>



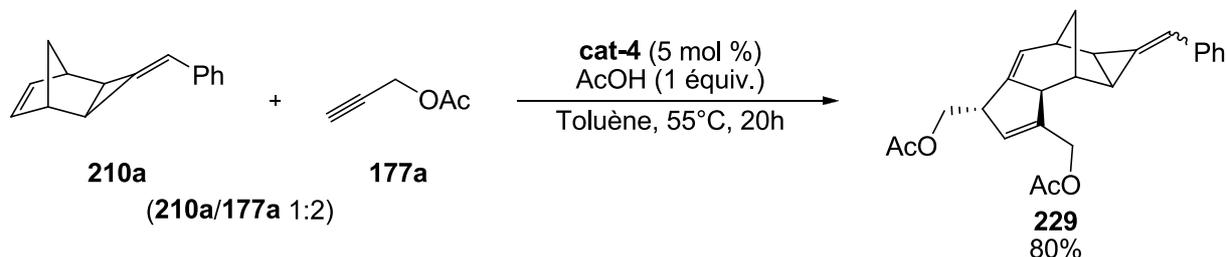
**Schéma n° 159** : Préparation du benzylidèncyclopropane **210a**.

L'adduit **210a** est ensuite engagé dans les conditions de la cycloaddition [3+2] avec le catalyseur **cat-4** [Pt( $\kappa^2$ -acétato){(CyPhPO)<sub>2</sub>H}] et l'acétate propargylique **177a** comme partenaire de la cycloaddition. Après 20h à 55°C, le produit tricyclique **228** attendu n'est pas observé (**Schéma n° 160**).



**Schéma n° 160** : Cycloaddition [3+2] avec le benzylidèncyclopropane **210a**.

L'analyse par spectroscopie RMN montre que le nouvel adduit formé a conservé le squelette benzylidèncyclopropane. Par contre, la double liaison de la partie norbornène a clairement réagi pour donner la structure du cycle à cinq chaînons avec les deux substituants CH<sub>2</sub>OAc résultant de la cycloaddition tandem [2+1]/[3+2] avec deux équivalents d'acétate propargylique **177a** (**Schéma n° 161**). Le produit tétracyclique **229** a été isolé avec un rendement de 80% et sous la forme de deux diastéréoisomères dans un ratio 1 pour 1.



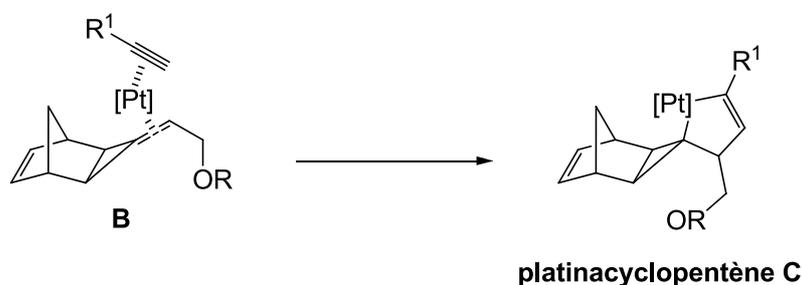
**Schéma n° 161** : Formation du produit **120** par cycloaddition [2+1]/[3+2].

Cet exemple démontre distinctement que la réaction de cycloaddition [3+2] n'est possible qu'avec des alkylidèncyclopropanes contenant un oxygène en position allylique. Bien que le mécanisme réactionnel de cette transformation ne soit pas complètement élucidé à ce jour, celui que nous proposons permet de fournir une explication sur le rôle joué par cet

hétéroatome ainsi que sur la diastéréosélectivité observée lors de la cycloaddition domino [2+1]/[3+2] et dans la cycloaddition intermoléculaire [3+2].

### III.3) Aspect mécanistique de la réaction de cycloaddition intermoléculaire [3+2] – formation des produits 212 et 224 :

Pour expliquer la formation des produits tricycliques **212** et **224**, avec notamment la présence du fragment cyclopentène, nous proposons un mécanisme faisant intervenir plusieurs intermédiaires. Le premier intermédiaire envisagé est de type platinacyclopentène (**Schéma n° 162**). Plusieurs mécanismes faisant intervenir ce type d'intermédiaires ont déjà été présentés dans la littérature.



**Schéma n° 162 :** Formation envisagée du platinacyclopentène C.

#### 3.1) Mécanismes faisant intervenir des platinacyclopentènes :

Echavarren *et al.* se sont longuement intéressés à la réactivité des  $\alpha$ ,  $\omega$ -énynes dans différentes réactions de cyclisation. Ils ont notamment démontré qu'avec le dichlorure de platine  $PtCl_2$  comme catalyseur, il était possible d'obtenir le diène **231** à partir de l'ényne **230**.<sup>147</sup> Au cours de cette étude, les auteurs ont proposé un mécanisme pour cette réaction de cyclisation. Ainsi, après coordination du métal avec les deux insaturations de l'ényne **230**, l'intermédiaire **I** formé subit un couplage oxydant conduisant au platinacyclopentène **II**. Puis, celui-ci évolue, par réaction de  $\beta$ -H élimination, pour donner l'intermédiaire **III**. Enfin, une étape d'élimination réductrice conduit au produit de cycloisomérisation **231** et régénère l'espèce catalytique active  $PtCl_2$  (**Schéma n° 163**). Les auteurs ont également procédé à des calculs DFT pour étayer la formation de l'intermédiaire platinacyclopentène.

<sup>147</sup> M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10511-10520.

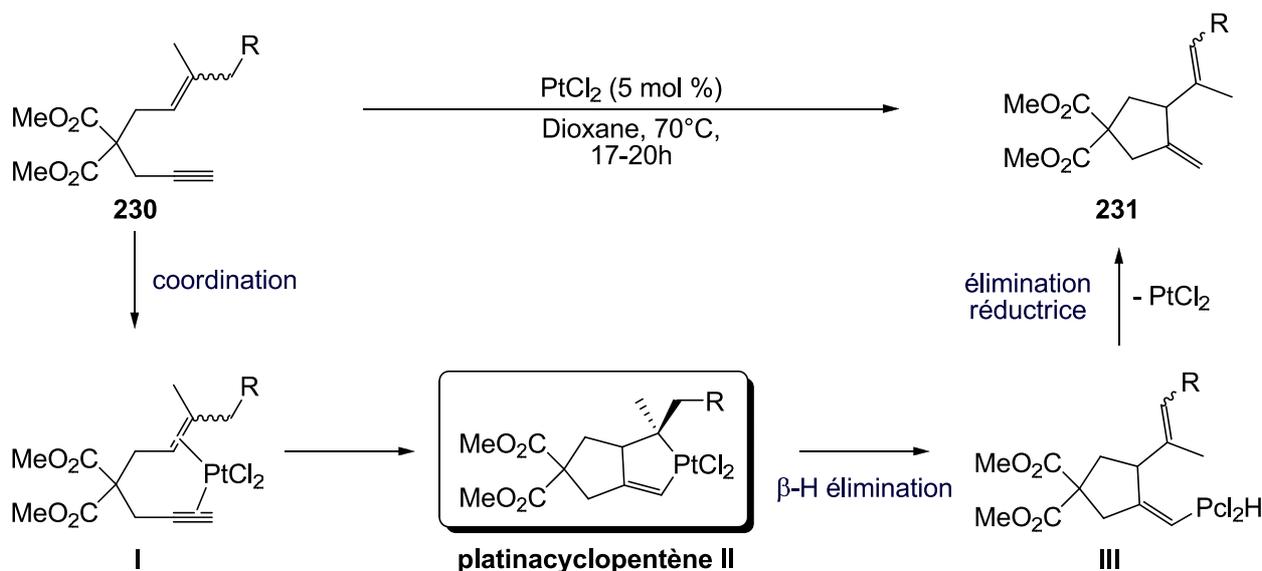


Schéma n° 163 : Mécanisme de la réaction de cycloisomérisation d' $\alpha$ ,  $\omega$ -énynes.

La formation d'un intermédiaire platinacyclopentène a également été proposée par Malacria *et al.* lors de leur étude sur la réactivité des allénynes.<sup>148</sup> Un couplage oxydant permet de former le platinacyclopentène **IV**. Cet intermédiaire subit ensuite une réaction de  $\beta$ -H élimination pour former l'intermédiaire **V**. Une dernière étape d'élimination réductrice permet d'obtenir le cyclohexène **233** et de régénérer l'espèce catalytique active  $\text{PtCl}_2$  (Schéma n° 164). Les résultats obtenus lors d'expériences menées avec des dérivés deutérés sont en accord avec un tel mécanisme.

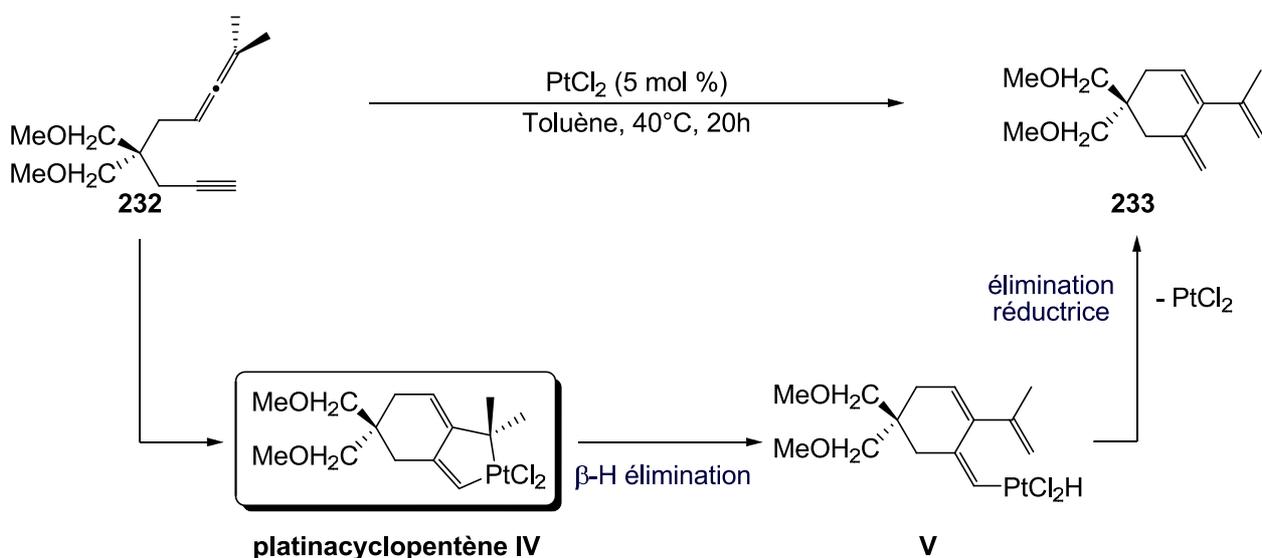


Schéma n° 164 : Mécanisme de la réaction de cycloisomérisation de l'allényne **232**.

<sup>148</sup> N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Courtelles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3408-3409.

### 3.2) Mécanisme postulé de la réaction de cycloaddition [3+2] :

Tout d'abord, la première étape du mécanisme est la dissociation du complexe **cat-4**, dans le toluène et en présence d'acide acétique, pour donner l'espèce cationique **A**. Ensuite, celle-ci peut se coordonner à la double liaison de l'alkylidèncyclopropane **211** par la diastéréoface *exo* et à la triple liaison de l'alcyne **177** pour évoluer vers l'intermédiaire **B**. Un couplage oxydant impliquant la triple liaison et la double liaison initié par le Pt<sup>II</sup> cationique conduit à la formation de l'intermédiaire platinacyclopentène **C**. Au cours de cette étape, les interactions stériques entre le substituant R<sup>1</sup> et les ligands du centre métallique conduisent à la formation du seul régioisomère de l'intermédiaire **C** qui minimise ces interactions stériques.

Le platinacyclopentène **D** représente un seul des énantiomères de l'intermédiaire **C** afin d'illustrer la diastéréosélectivité de la réaction. L'atome d'oxygène permet d'orienter à la fois la fragmentation de la liaison distale de l'alkylidèncyclopropane et la migration 1,2 du platine donnant lieu à la formation du platinacyclohexène **E**. Enfin, une étape d'élimination réductrice permet de terminer le cycle catalytique en régénérant l'espèce active **A** et en libérant le cycloadduit [3+2] (**Schéma n° 165**).

Le mécanisme que nous proposons ici permet d'expliquer la régio- et la diastéréosélectivité observées lors des réactions de cycloaddition, à la fois la cycloaddition tandem [2+1]/[3+2] intermoléculaire qui conduit aux produits tricycliques **212**, et la cycloaddition [3+2] intermoléculaire qui conduit aux produits tricycliques **224**. Afin de conforter ce mécanisme et la stéréochimie dynamique observée, des études sont actuellement entreprises sur le composé **211a** non racémique et/ou énantiopur obtenu par catalyse énantiosélective et/ou par séparation semi-préparative par HPLC chirale. Le composé **211a** énantiopur, de configuration absolue connue, devrait conduire à un seul stéréoisomère énantiopur **224a** avec une configuration reliée à celle du composé **211a**.

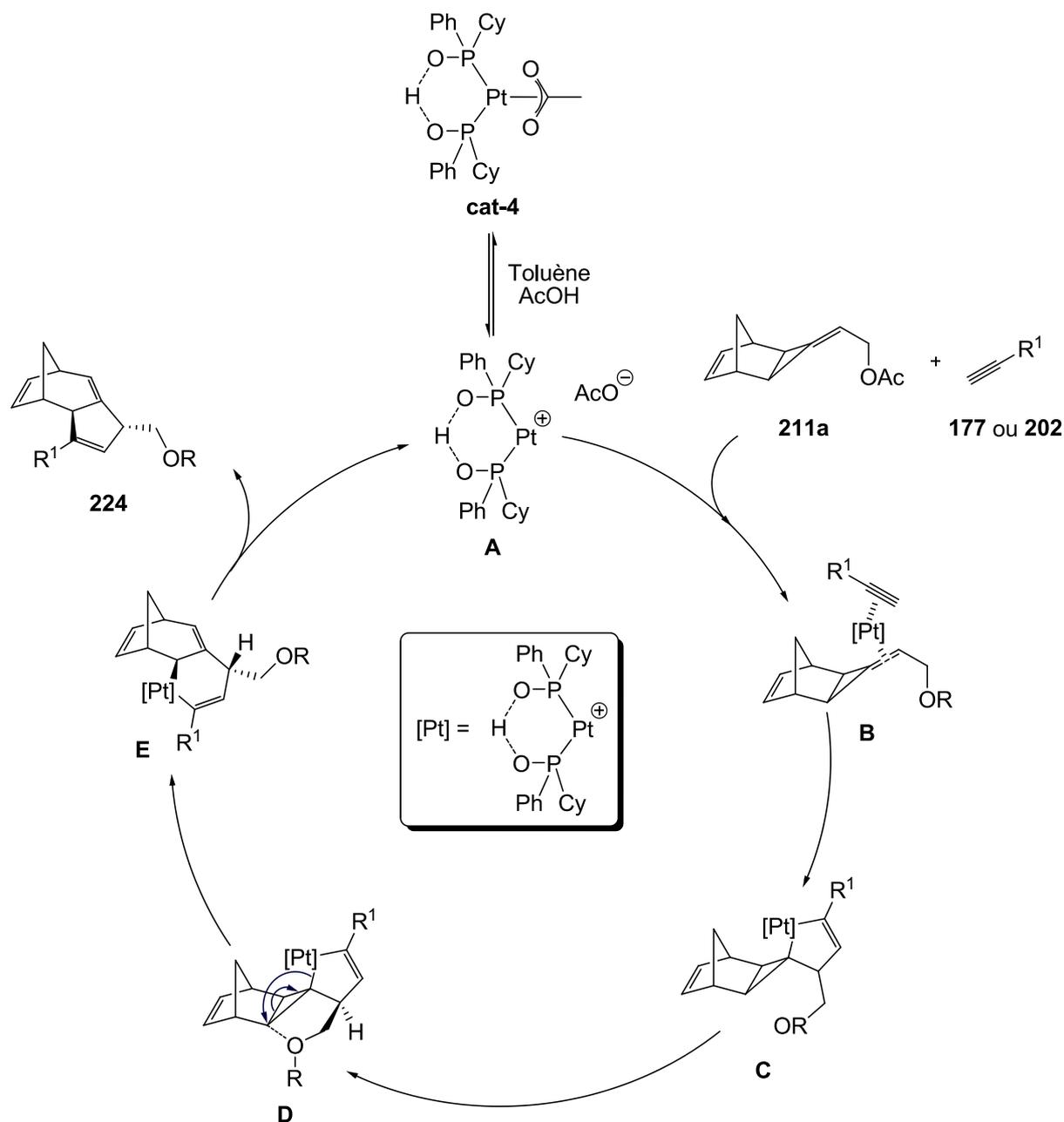


Schéma n° 165 : Mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2] intermoléculaire.

#### III.4) Proposition de mécanisme pour la réaction d'hydroalcynation/réarrangement – formation de l'adduit 225 :

Le mécanisme de la réaction de formation de l'adduit **225** débute comme pour la réaction de cycloaddition par la dissociation du complexe **cat-4** pour donner l'espèce catalytique active cationique **A**. Le produit **225** n'étant formé que lorsque nous avons un groupement acétate en position allylique sur l'intermédiaire **211a**, nous pensons que la coordination de l'espèce catalytique active **A** sur la double liaison de l'intermédiaire **211a** se fait avec départ de l'acétate conduisant à la formation de l'espèce platine  $\pi$ -allylique **F**. Le fait

que l'acétate soit un bon groupe partant vient renforcer cette hypothèse. L'étape suivante consiste en l'ouverture du fragment cyclopropane par clivage de la liaison distale pour donner le vinyl  $\pi$ -allylplatine symétrique **G**. Lors de cette étape, le centre métallique platine se place sur la face *exo* de l'allyle **G** afin de minimiser les interactions stériques. Un échange de ligand avec l'alcyne **177** ou **202** sur l'intermédiaire **G** conduit à la libération d'un équivalent d'acide acétique et à la formation de l'intermédiaire **H**. Le produit secondaire **225** est ensuite libéré après une étape d'élimination réductrice qui permet également de régénérer l'espèce catalytique active **A** (Schéma n° 166).

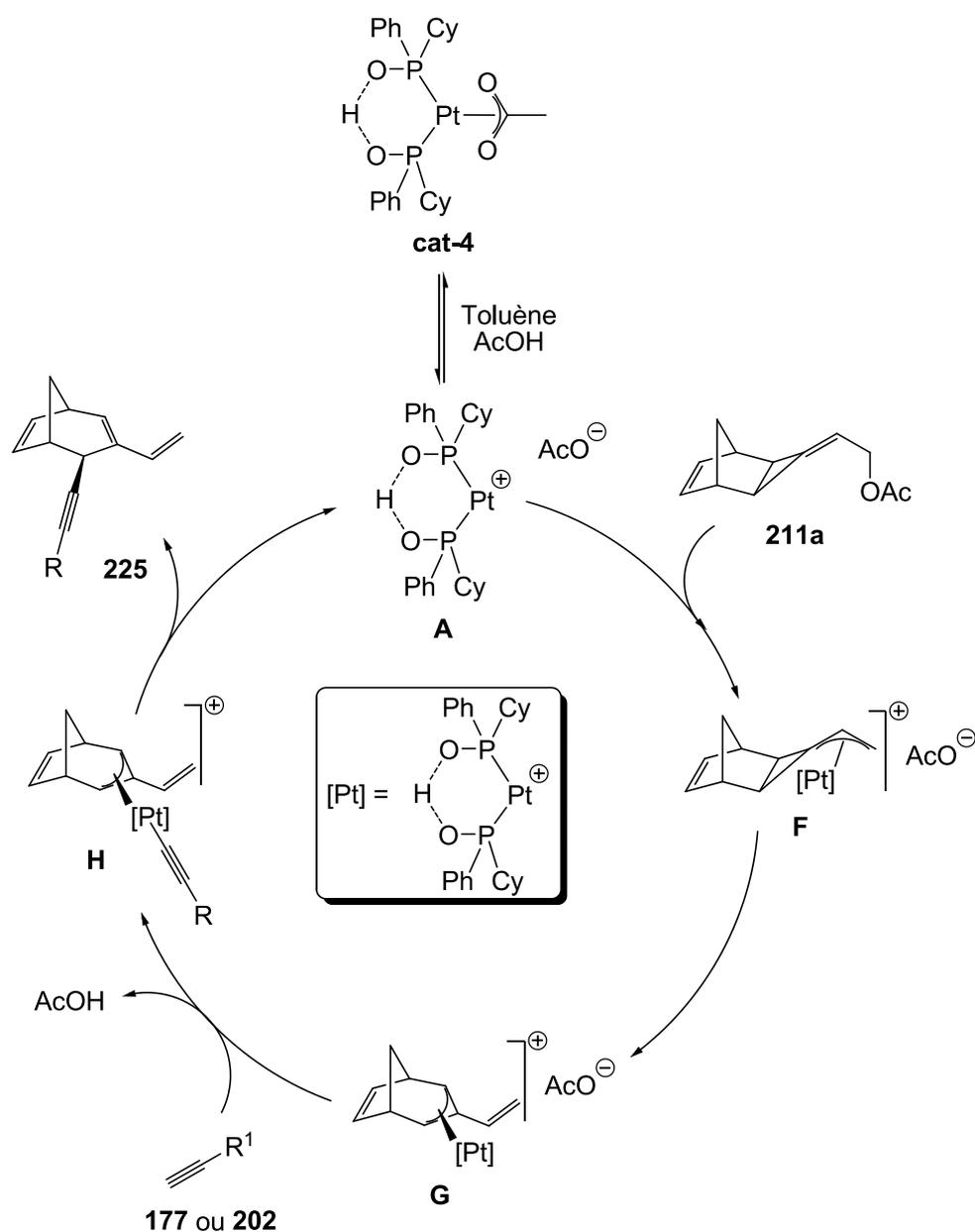
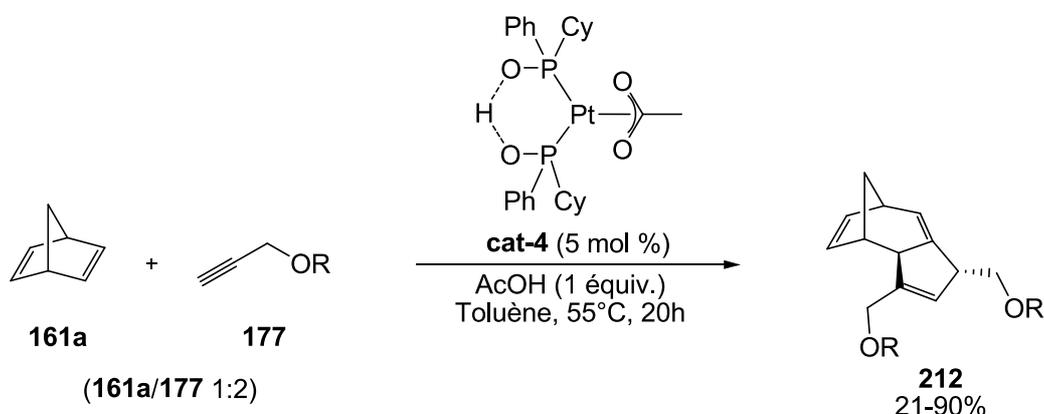


Schéma n° 166 : Mécanisme de la réaction d'hydroalcynation/ouverture du cyclopropane.

## IV. Conclusions et perspectives

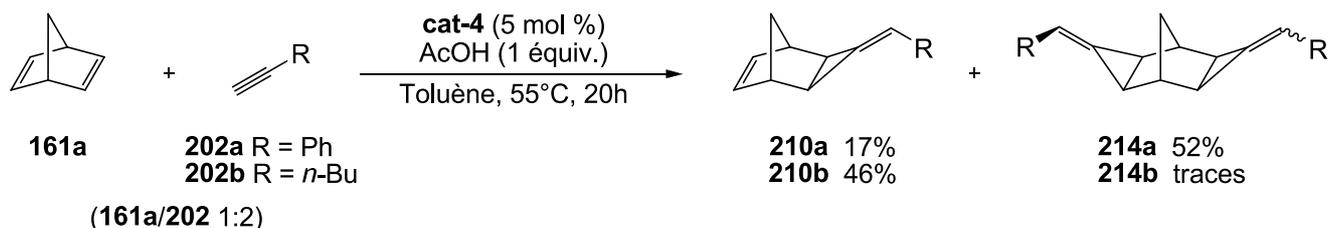
### IV.1) Conclusion :

Pour conclure, nous avons montré que le complexe du platine bien défini  $[\text{Pt}(\text{OAc})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  formé à partir de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine est un bon catalyseur pour la réaction domino de cycloaddition intermoléculaire [2+1]/[3+2] entre le norbornadiène **161a** et différents alcynes portant un oxygène propargylique **177**.<sup>111a</sup> Ainsi, nous avons pu obtenir différents produits tricycliques **212** avec des rendements modérés à bons (**Schéma n° 167**). Il faut souligner que cette réaction domino catalysée par un complexe de Pt(II) est totalement régio- et diastéréosélectivité.



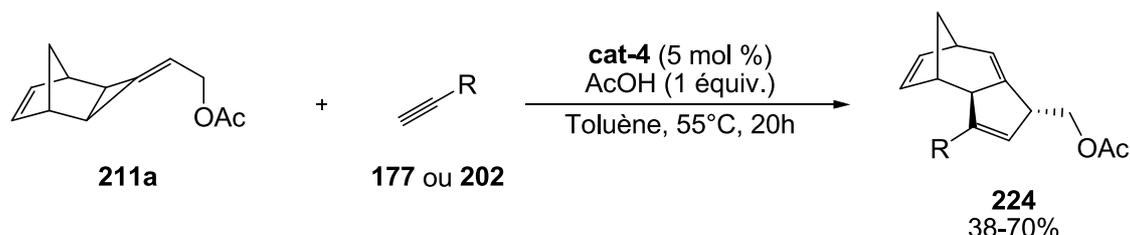
**Schéma n° 167** : Cycloaddition intermoléculaire [2+1]/[3+2] entre le norbornadiène **161a** et les alcynes **177**.

Différents esters et éthers propargyliques ont été utilisés et sont globalement bien tolérés lors de la réaction. Néanmoins, cette réaction de cycloaddition se limite pour le moment aux alcynes comportant un oxygène propargylique. Lorsque le norbornadiène est mis en présence d'alcynes avec une chaîne aliphatique, comme l'hexyne **202b**, ou avec un noyau aromatique, comme avec le phénylacétylène **202a**, nous obtenons le produit de cycloaddition [2+1] en mélange avec le produit de double cycloaddition [2+1] sur la seconde double liaison du norbornadiène (**Schéma n° 168**).



**Schéma n° 168** : Réaction de cycloaddition [2+1] avec les alcynes **202a** et **202b**.

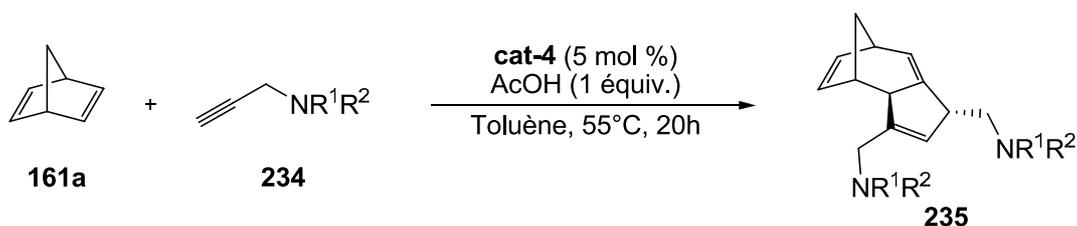
Au cours de cette étude, nous avons également montré que les alkyldène-cyclopropanes **211** sont les intermédiaires clés pour la réaction de cycloaddition [3+2]. Nous avons étudié la réactivité de différents alcynes pour cette réaction de cycloaddition. Ainsi, nous avons pu obtenir différents produits tricycliques **224** à partir de l'alkyldène-cyclopropane **221a** avec des rendements modérés (**Schéma n° 169**). Là encore, cette transformation s'est faite de manière totalement régio- et diastéréosélective. La réactivité des alkyldène-cyclopropanes avait encore été peu exploitée en version intermoléculaire.



**Schéma n° 169** : Cycloaddition [3+2] entre l'alkyldène-cyclopropane **211a** et les alcynes.

#### IV.2) Perspectives :

Pour exploiter les potentialités de la cycloaddition domino [2+1]/[3+2] et de la cycloaddition intermoléculaire [3+2], d'autres alcynes tels que les amines propargyliques **234** pourront être envisagés dans le futur (**Schéma n° 170**). Ces réactions pourraient conduire à des composés azotés polycycliques qui auraient des propriétés biologiques ou pharmacologiques. Cette méthodologie pourrait également être utilisée comme stratégie de synthèse de molécules naturelles polycycliques azotées.<sup>149</sup>



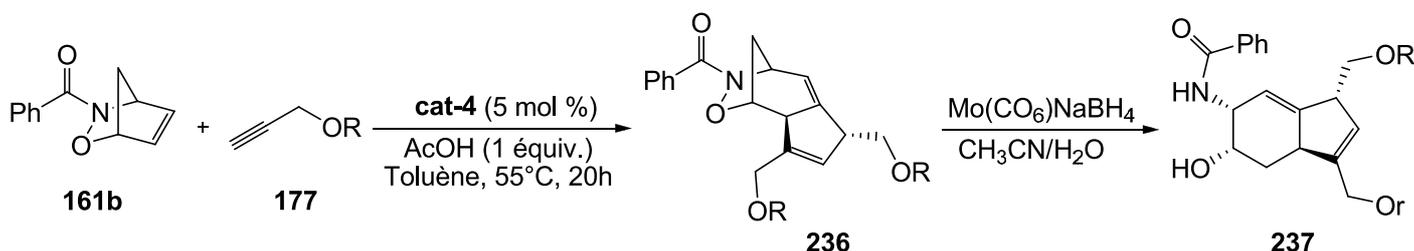
**Schéma n° 170** : Réaction de cycloaddition tandem [2+1]/[3+2] avec des amines propargyliques **234**.

Des travaux antérieurs<sup>96</sup> ainsi que ceux présentés dans le chapitre précédent ont montré que les esters propargyliques disubstitués en position propargylique possédaient une réactivité différente que celle observée pour les esters propargyliques lorsqu'ils sont employés dans les mêmes conditions de réaction. La réactivité de ces substrats n'a pas encore été

<sup>149</sup> (a) *Molecules and Medicine*, Eds. E. J. Corey, L. Kürti, B. Czako, 2007, J. WILEY & Sons, New Jersey. (b) *Alkaloids – Secret of life*, T. Aniszewski, 2007, Elsevier, Oxford.

étudiée avec les complexes platine-oxydes de phosphine secondaires développés au laboratoire. L'utilisation de ces partenaires pour la réaction de cycloaddition pourrait permettre d'augmenter la diversité structurale des produits tricycliques obtenus.

L'étude présentée au cours de ce chapitre a été centrée sur l'utilisation du norbornadiène **161a** comme partenaire pour la cycloaddition tandem [2+1]/[3+2]. Cette transformation pourra être étendue à d'autres dérivés du norbornadiène, et notamment le *N*-(benzyloxycarbonyl)-2-oxa-3azabicyclo[2.2.1]hept-5-ène **161b** qui pourrait être utilisé comme synthon pour la synthèse d'aminoalcool (**Schéma n° 171**).



**Schéma n° 171** : Préparation de l'aminoalcool **237**.

D'autre part, vu les excellentes régio- et diastéréosélectivité observées lors des deux réactions de cycloaddition [2+1]/[3+2] et [3+2], le développement d'une version asymétrique de ces transformation semble intéressant. Ce projet s'inscrit dans la continuation des travaux développés au laboratoire sur la cycloaddition énantiosélective [2+1] entre les acétyléniques vrais et les dérivés du norbornadiène.<sup>130</sup> Différents complexes chiraux de platine pourront être préparés à partir d'oxydes de phosphine secondaires énantio-purs. Ces complexes pourront ensuite être utilisés comme catalyseur dans la réaction de cycloaddition domino [2+1]/[3+2] (**Schéma n° 172**). Par ailleurs, comme nous l'avons noté, la catalyse énantiosélective, et tout particulièrement la cycloaddition asymétrique [3+2] sur le substrat énantio-pur **211a**, contribuera à une meilleure connaissance du mécanisme de ces nouvelles cycloadditions.

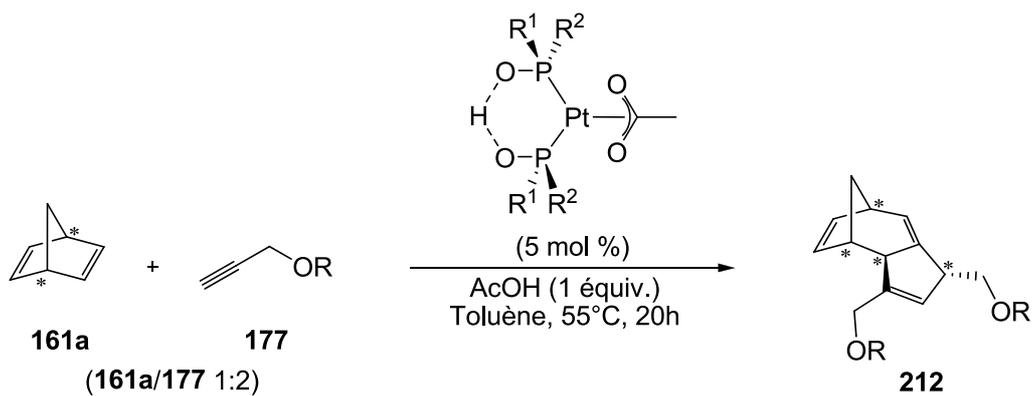


Schéma n° 172 : Cycloaddition tandem [2+1]/[3+2] en version asymétrique.

# **Conclusion générale**

Au cours de ce projet, les complexes, définis ou formés *in situ*, préparés à partir de précurseurs métalliques palladium ou platine et d'oxydes de phosphine secondaires, ont été utilisés avec succès pour développer des réactions de cycloaddition formelle [2+1], [2+1]/[3+2] ou [3+2]. Les oxydes de phosphine secondaires n'avaient, jusqu'à présent et hormis les travaux menés au laboratoire, jamais été utilisés comme préligands du palladium et du platine pour ce type de transformation.

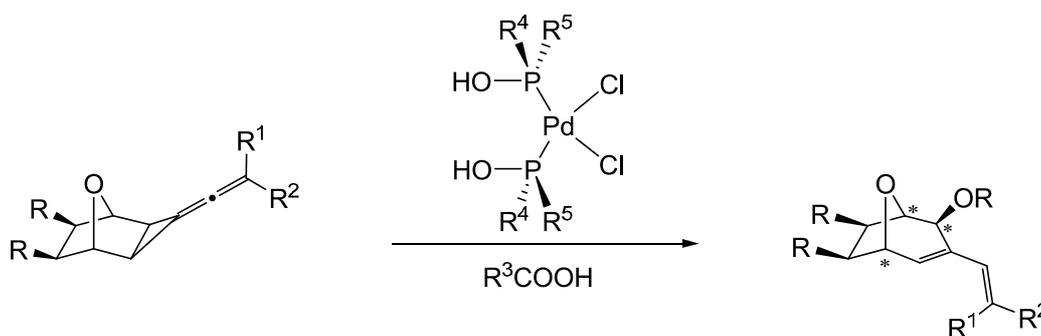
L'optimisation des systèmes catalytiques utilisés pour ces transformations a démontré l'importance des substituants présents sur l'atome de phosphore du ligand. Les paramètres électronique et encombrement stérique doivent être pris en compte. Ainsi, les oxydes de phosphine secondaires retenus pour cette étude comportent un substituant phényle et un substituant alkyle. L'encombrement stérique du substituant alkyle est déterminant pour optimiser les rendements. Avec un groupement encombrant comme le groupement tertio-butyle, les rendements obtenus sont faibles. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le groupement cyclohexyle, possédant un encombrement stérique modéré, comme substituant alkyle.

Avec un système catalytique formé *in situ* à partir de l'oxyde de cyclohexylphénylphosphine et d'acétate de palladium, une cycloaddition formelle [2+1] entre les dérivés bicycliques 7-oxa[2.2.1]hept-5-ènes et différents acétates propargyliques disubstitués en position propargylique a été développée. Avec cette méthodologie, différents produits tricycliques comportant un motif vinylidèncyclopropane ont été isolés avec des rendements modérés à excellents en fonction des substituants portés par les dérivés 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ènes et les dérivés propargyliques. Les produits bicycliques synthétisés ont, par la suite, été utilisés comme synthons dans une réaction d'extension de cycle catalysée par le même système catalytique. En présence d'un acide carboxylique dans un milieu très concentré, le vinylidèncyclopropane se réarrange pour donner un nouveau composé contenant un squelette 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ène par coupure de liaison distale du motif cyclopropane. Ce réarrangement s'accompagne de l'addition de l'acide carboxylique pour former un substituant ester sur le squelette à sept chaînons. Le développement de nouvelles stratégies de synthèses pour la préparation de molécules contenant ce squelette à sept chaînons est très important car ce motif se retrouve dans de nombreuses molécules d'intérêts biologiques et pourtant peu de méthodes générales et performantes existent aujourd'hui.

Des investigations sont toujours en cours au laboratoire pour élucider le mécanisme de cette réaction, et notamment identifier le type d'intermédiaires mises en jeu au cours de la réaction. A côté des calculs théoriques DFT, différentes expériences pourront être menées pour tenter d'isoler ces intermédiaires.

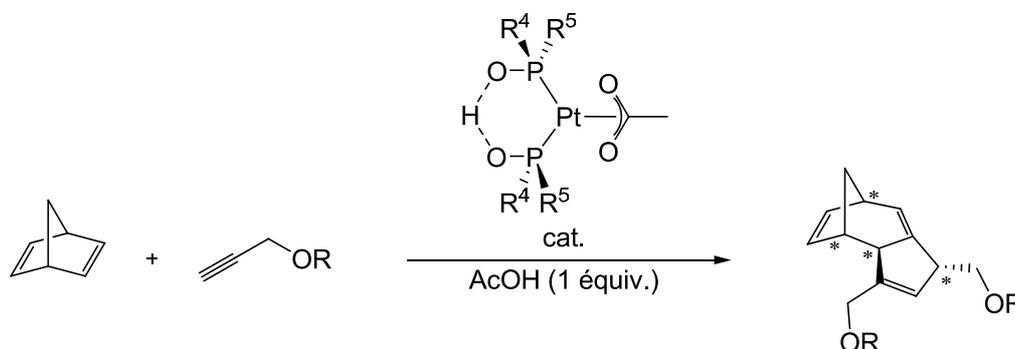
Le complexe défini  $[\text{Pt}(\text{OAc})\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]$  s'est montré également très actif dans la réaction de cycloaddition tandem  $[2+1]/[3+2]$  entre le norbornadiène et différents alcynes propargyliques. Toutefois, cette transformation se limite aux alcynes contenant un atome d'oxygène en position homopropargylique. Plusieurs produits tricycliques ont ainsi été obtenus avec des rendements modérés à excellents. Au cours du développement de cette réaction, les alkyldènecyclopropanes ont été identifiés comme étant les intermédiaires formés avant la deuxième cycloaddition. Afin d'exploiter la réactivité des alkyldènecyclopropanes avec les alcynes terminaux, l'acétate d'*exo*-2-tricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-èn-3-ylidèneéthyle a été préparé sélectivement avec un bon rendement et utilisé comme synthon pour développer une réaction de cycloaddition  $[3+2]$  intermoléculaire catalysée par le même complexe défini. De nouveaux produits tricycliques avec deux groupements différents sur le squelette cyclopentène ont été isolés avec des rendements modérés. Dans les deux cas, les réactions de cycloaddition sont totalement régio- et diastéréosélectives.

Les résultats obtenus ici ouvrent la voie à de futurs travaux en catalyse et plus particulièrement en catalyse asymétrique. En effet, les oxydes de phosphine secondaires dissymétriques peuvent être obtenus de façon énantiopure, soit par synthèse asymétrique soit par séparation par chromatographie chirale. A partir de ces OPSs énantiopurs, il sera possible de former des complexes de palladium et de platine chiraux qui pourront être utilisés en catalyse, avec les vinylidènecyclopropanes notamment qui sont des synthons prochiraux (**Schéma n° 173**).



**Schéma n° 173** : Synthèse asymétrique des 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ènes multisubstitués.

Une version énantiosélective de la cycloaddition tandem [2+1]/[3+2] sera également développée (**Schéma n° 174**). Différents produits bicycliques optiquement actifs pourront ainsi être préparés.



**Schéma n° 174** : Réaction asymétrique de cycloaddition tandem [2+1]/[3+2].

Les oxydes de phosphine secondaires et leurs formes tautomères acides phosphineux ont été utilisés jusqu'à présent comme de simples mimes de phosphines dans différents systèmes catalytiques. Ces catalyseurs ont été appliqués principalement à des réactions de couplages pallado-catalysés et plus sporadiquement pour des hydrogénations énantiosélectives ou des réactions d'hydroformylations. Cependant, les travaux présentés dans ce mémoire prouvent que les OPS confèrent au métal une réactivité particulière qui a conduit au développement de cycloadditions originales. Au cours des processus d'optimisation des cycloadditions, nous avons montré que la réactivité observée était spécifique des ligands acides phosphineux ou/et de la pince phosphinito-acide phosphineux. Ces résultats sont extrêmement prometteurs pour le futur de cette classe de ligands avec différents axes de recherches. L'activité des systèmes catalytiques à base de palladium ou platine pourra être explorée avec d'autres motifs réactionnels (allènes, diènes, cyclobutane...). La chimie de coordination des oxydes de phosphine secondaires et des acides phosphineux pourra être examinée avec d'autres métaux tels le ruthénium, le rhodium, le nickel ou le fer avant de considérer leur potentiel en catalyse. Sans oublier la catalyse asymétrique qui est à l'heure actuelle sous exploitée.

# **Experimental part**

## I. General Information

Unless otherwise mentioned, all reactions were carried out under argon atmosphere.

### I.1) Reagents and solvents:

All reagents were used as received or purified using standard procedures.<sup>150</sup> Solvents were dried under MBraun Solvent Purification System (DCM, Toluene, Et<sub>2</sub>O, THF) or dried by standard procedures prior to use. THF and Et<sub>2</sub>O were distilled over sodium and benzophenone under argon. Toluene was distilled over sodium and stored over 4Å molecular sieves under argon. Dichloromethane (DCM), dichloroethane (DCE), and acetonitrile were distilled over calcium hydride CaH<sub>2</sub> under argon. Petroleum ether (PE) used for chromatographic separation refers to the fraction between 40°C and 60°C.

### I.2) Analytical and preparative chromatography:

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 F<sub>254</sub>. Products were visualized by ultraviolet light (254 and 366 nm), and stained with either with a *p*-anisaldehyde solution or a 5% phosphomolybdic acid solution in EtOH followed by gentle heating.

Flash Chromatography was performed with Merck Silica gel 60 (230-400 mesh) or on Combiflash<sup>®</sup> Companion.

### I.3) Nuclear Magnetic Resonance:

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 200, 300 or 400 Ultrashield NMR spectrometers. <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P nuclei were observed with <sup>1</sup>H decoupling. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to CHCl<sub>3</sub> residual solvent signal as internal standard ( $\delta = 7.26$  for <sup>1</sup>H and  $\delta = 77.0$  for <sup>13</sup>C). As external reference for <sup>31</sup>P NMR spectra, 85% phosphoric acid was used. <sup>1</sup>H NMR information is given in the following format: multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qui: quintet, m: multiplet, dd: doublet of doublet, dt: doublet of triplet, dq: doublet of quartet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix br indicates the signal in question is broadened.

---

<sup>150</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 3<sup>rd</sup> ed., 1988.

**I.4) Hight Resolution Mass Spectroscopy (HRMS):**

HRMS analyses were performed on a QStar Elite spectrometer (Applied Biosystems SCIEX) or on an SYNAPT G2 HMDS (Waters) equipped with a electrospray ionization (ESI) source.

**I.5) X-Ray diffraction measurement:**

Intensity data were collected on a Bruker-Nonius KappaCCD diffractometer using graphite-monochromated MoK $\alpha$  radiation (= 0.71073Å) at 293 K. The collected frames were processed with the software HKL-2000, structures were solved by the direct methods, and refined using the SHELXL-97 software package.

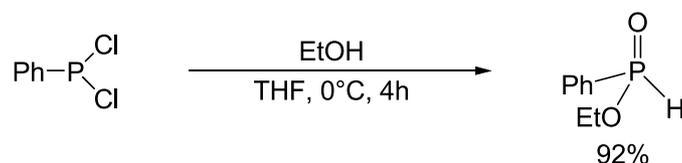
The CIF files of compounds have been deposited with CCDC numbers.

Compound **212g** : 803469

Compound **224o** : 803470

**II. Secondary phosphine oxides and complexes preparation****II.1) Secondary phosphine oxide synthesis:**

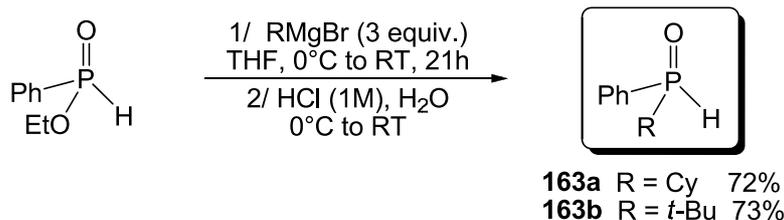
- Preparation of ethylphenylphosphinate:



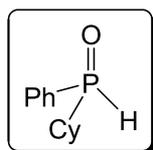
To a solution of dichlorophenylphosphine (5 g, 0.029 mmol) in dry THF (20 mL) at 0°C was added dropwise an excess of ethanol (20 mL) over a period of 30 min. The resulting mixture was stirred for 4h at 0°C and allowed to warm up to room temperature. Solvents were removed under vacuum and the crude product was distilled under vacuum (T = 100°C, P = 0.5 mmbar) to afford the desired product as a colorless liquid (4.4 g, 92 % yield).

$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.0 (s).  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.80 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.63 (d,  $^1J(\text{P,H}) = 563$  Hz, 1H, P-H), 7.54 (m, 3H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 4.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.38 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

- Preparation of racemic secondary phosphine oxide **163a** and **163b**:



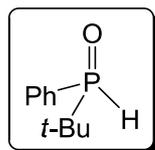
- Synthesis of cyclohexylphenylphosphine oxide **163a**



**163a**, 72%

3 ml of a solution of cyclohexylchloride (6.05 g, 51 mmol) in dry THF (25 mL) was added to a suspension of magnesium (3.72 g, 153mmol) in dry THF (6 mL) activated with dibromoethane (1%). The mixture was carefully heated to start the reaction, then, the remaining solution of cyclohexylchloride in THF was added slowly to the reaction mixture. After the addition was completed, the reaction mixture was heated to reflux for 3 h. Then, a 250 mL two-necked flask, equipped with a condenser and a dropping funnel, was charged with ethylphenylphosphinate (2.89 g, 17 mmol) in solution in THF (10 mL) and cooled at  $-10^\circ\text{C}$ . The solution of  $\text{CyMgCl}$  was transferred into the dropping funnel using a canula and slowly added to the phosphinate over a period of 30 min. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 16 h. The reaction mixture was quenched at  $0^\circ\text{C}$  with water (10 mL) and HCl 1 M (40 mL). The solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x75 mL) and  $\text{EtOAc}$  (2 x 75 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and volatiles were removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography with deactivated silica (20 % water) and elution with first PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  (50/50), then pure  $\text{Et}_2\text{O}$ , and  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (95/5). After removal of the solvents, the pure product was obtained as a colorless oil (2.59 g, 72%).

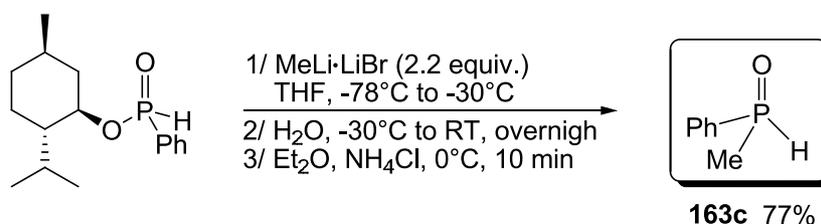
$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.4$  (s).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.72\text{-}7.67$  (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ),  $7.60\text{-}7.58$  (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ),  $7.55\text{-}7.51$  (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ),  $7.22$  (dd,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 457$  Hz and  $^3J(\text{H},\text{H}) = 2.5$  Hz, 1H, P-H),  $1.94\text{-}1.83$  (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.36\text{-}1.22$  (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ).

- Synthesis of *tert*-butylphenylphosphine oxide **3b**<sup>151</sup>**163b**, 73%

In a two-necked flask, a solution of *tert*-butylmagnesium chloride (commercial, 2.0 M in Et<sub>2</sub>O, 20.2 mL) was slowly added to a solution of ethylphenylphosphinate (3.0 g, 17.6 mmol) in THF (10 mL) at -10°C over a period of 20 min. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1 h. The reaction mixture was quenched at 0°C with a slow addition of HCl 1 M (15 mL) over a period of 15 min. 30 mL of Et<sub>2</sub>O was added, stirred 5 min, then the upper phase was decanted from a gel-like lower phase. 50 mL of HCl 1 M were added to the lower phase and the product was extracted with DCM (1 x 50 mL). Combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to give a colorless oil which was dry under vacuum and crystallized as a white solid (2.35 g, 73 % yield).

<sup>31</sup>P{H} NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 48.6 (s). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72-7.62 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.55-7.48 (m, 3H, CH<sup>Ar</sup>), 7.03 (d, <sup>1</sup>J(P,H) = 453.6 Hz, 1H, P-H), 1.15 (d, <sup>3</sup>J(P,H) = 16.8 Hz, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

- Preparation of methylphosphine oxide **163c**:

**163c** 77%

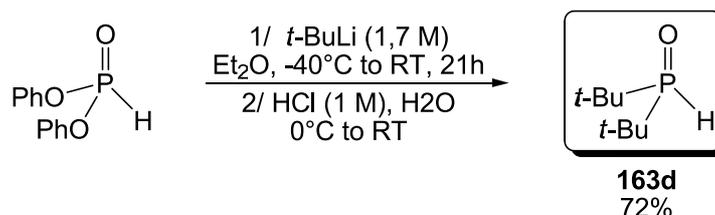
In a two-necked flask, a solution of MeLi·LiBr (1.5 M in Et<sub>2</sub>O, 15.7 mL, 23.54 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise to a solution of menthylphenylphosphinate (3.0 g, 10.7 mmol) in THF (22 mL) at -78°C. The reaction mixture was allowed to warm up to -30°C. Then, H<sub>2</sub>O (14 mL) was added to the mixture. The resulting solution was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (30 mL) and NH<sub>4</sub>Cl (saturated aqueous solution, 14 mL). The organic phase was separated off and the aqueous phase extracted with EtOAc (2 x 40 mL) and DCM (2 x 40 mL). Combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the crude mixture by flash chromatography on a short plug of deactivated silica (20 % water)

<sup>151</sup> C. A. Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, M. Hrapchak, B. Latli, H. Lee, P. Sabila, A. Saha, M. Sarvestani, S. Shen, R. Varsolona, X. Wei, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4277-4280.

using PE/Et<sub>2</sub>O (1:1) followed by Et<sub>2</sub>O/MeOH (95:5) as eluent afforded the desired compound as a colorless oil (1.15 g, 77 % yield).

<sup>31</sup>P{H} NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2 (s). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.79-7.72 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.65 (dq, <sup>1</sup>J(P,H) = 467 Hz and <sup>3</sup>J(H,H) = 3.8 Hz, 1H, P-H), 7.56-7.55 (m, 3H, CH<sup>Ar</sup>), 1.81 (dd, <sup>2</sup>J(P,H) = 13.9 Hz and <sup>3</sup>J(H,H) = 3.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

- Preparation of di-*tert*-butylphosphine oxide **163d**.<sup>152</sup>



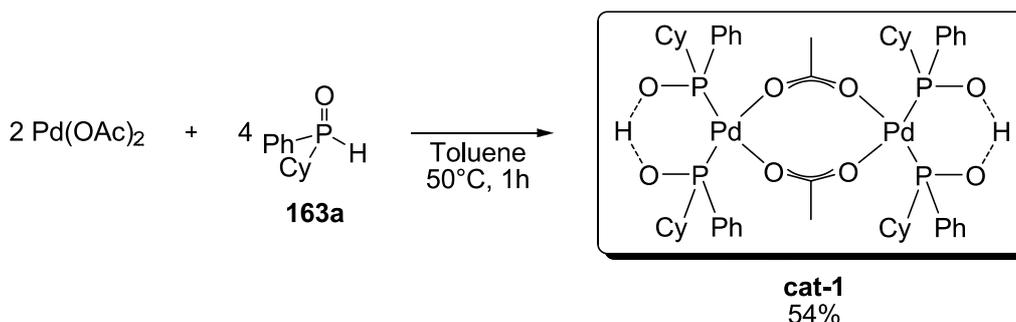
To a solution a diphenylphosphinate (500 mg, 2.13 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added dropwise a solution of *tert*-butyllithium (4.02 mL, 3.2 equiv., 1.7 M in pentane) at -40°C over a period of 30 min. The resulting mixture was stirred 1h at -40°C and then the temperature was allowed to warm up to RT and was stirred for additional 21h. Then, the solution is cooled to 0°C and quenched with water and HCl 1 M (7 mL). The solution was diluted with Et<sub>2</sub>O (25 mL). The organic phases was decanted, and the lower phase was extracted with DCM (2 x 20 mL) and CHCl<sub>3</sub> (2 x 20 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography with 20% water deactivated silica and elution with first PE/Et<sub>2</sub>O (8/2), followed by PE/Et<sub>2</sub>O (1/1), pure Et<sub>2</sub>O, and with Et<sub>2</sub>O/MeOH (97/3). Traces of water were removed using 4Å molecular sieves in dry DCM and desired product was obtained, after concentration, as a white solid (215 mg, 62% yield).

<sup>31</sup>P{H} NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 67.0 (s). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.05 (d, <sup>1</sup>J(P,H) = 424 Hz, 1H, P-H), 1.81 (d, <sup>3</sup>J(P,H) = 15.9 Hz, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## II.2) Preparation of palladium complexes:

- Preparation of dihydrogen di μ-acetatotetrakis[cyclohexyphenylphosphinito-κ-P]dipallate [PdCl{(CyPhPO)<sub>2</sub>H}]<sub>2</sub> **cat-1**:

<sup>152</sup> A. Christiansen, C. Li, M. Garland, D. Selent, R. Ludwig, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2733-2741.

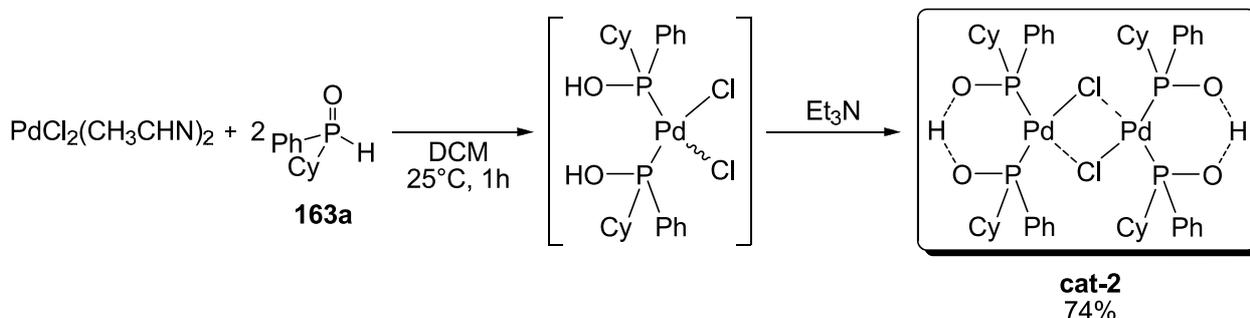


A solution of  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (44.8 mg, 0.2 mmol) and cyclohexylphenylphosphine oxide  $\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  **163a** (83.3 mg, 0.4 mmol) in toluene (4 mL) was stirred at  $50^\circ\text{C}$  for 2 h. The solvent was removed under vacuum. The crude product was washed several times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The pure complex **cat-1** was obtained as a yellow powder (63 mg, 54 % yield).

$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 86$  (br s),  $84$  (br s).

The presence of the cyclohexyle group within the structure is probably responsible for dynamic conformational processes. As a consequence, the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra exhibit very broad signals and cannot be used for the structure assignment. Moreover, singlets of acetate groups, which are observed at 2.12 ppm in  $^1\text{H}$  NMR for dimeric complex with *tert*-butyle group instead of cyclohexyl, are not observed.

- Preparation of dihydrogen di- $\mu$ -chlorotetrakis[cyclohexylphenylphosphinito- $\kappa$ -P]dipallate  $[\text{PdCl}\{(\text{CyPhPO})_2\text{H}\}]_2$  **cat-2**:

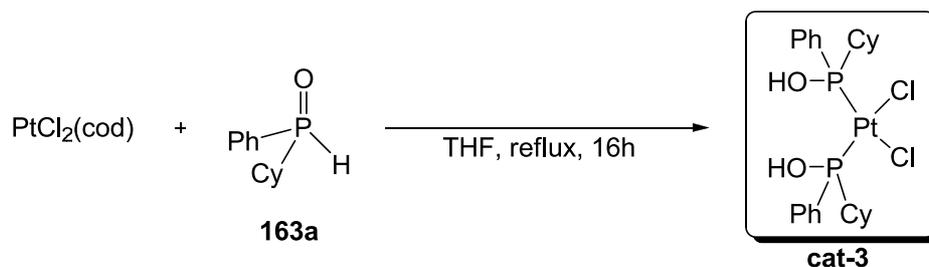


A solution of  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (181mg, 0.7 mmol) and cyclohexylphenylphosphine oxide  $\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  **163a** (291.5 mg, 1.4 mmol) in DCM (17.5 mL) was stirred for 1 h at room temperature. Then,  $\text{Et}_3\text{N}$  (354 mg, 480  $\mu\text{L}$ , 3.5 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred for additional 30 min. The solvent was removed under vacuum and the crude product was dissolved in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). Addition of petroleum ether, filtration under inert atmosphere and concentration under vacuum afforded the complex **cat-2** as a yellow powder (288 mg, 74 % yield).

$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (161.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 88.5$ . MS (ESI+)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{O}_4\text{P}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$ : 1115  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 1115.2 and  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{NaO}_4\text{P}_4\text{Cl}_2\text{Pd}$ : 1137  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found 1137.2.

### II.3) Preparation of platinum complexes:

- Dichlorobis[cyclohexylphenylphosphinous acid] platinum II **cat-3**:

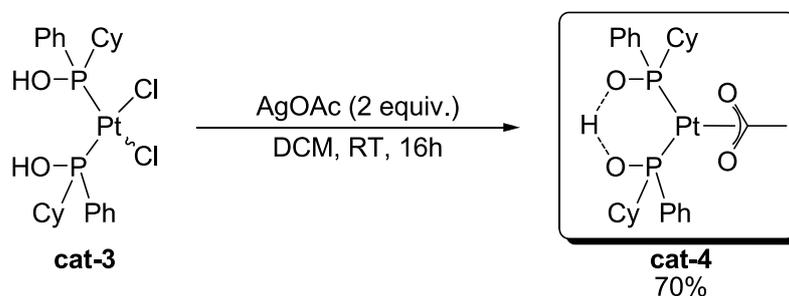


A solution of  $\text{PtCl}_2(\text{cod})$  (176 mg, 0.47 mmol) and cyclohexylphenylphosphine oxide **163a** (200 mg, 96 mmol) in THF was heated to reflux for 16h. Then, the yellow solution was filtered through a short pad of Celite and concentrated under vacuum to afford quantitatively **cat-3** quantitatively as a yellow powder (307 mg).

$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 77.3$  (s + d,  $^1J(\text{P}, ^{195}\text{Pt}) = 4007$  Hz).

The presence of the cyclohexyl group within the structure is probably responsible for dynamic conformational processes. As a consequence, the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra exhibit very broad signals and cannot be used for the structure assignment.

- $\kappa^2$ -acetato{(cyclohexylphenylphosphinito)(cyclohexylphenylphosphinous acid)} platinum II **cat-4**:

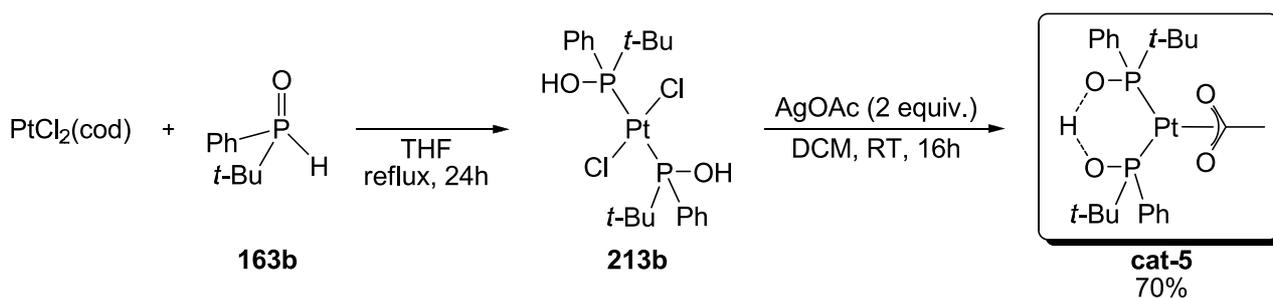


Complex **cat-3** (545 mg, 0.8 mmol) was dissolved in dichloromethane (28 mL) and silver acetate  $\text{AgOAc}$  (267 mg, 1.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and heated to reflux for 15 min. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and submitted to filtration over Celite<sup>®</sup> to remove the  $\text{AgCl}$  salt. The crude product was then purified on a short silica gel pad (elution with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  1:1). After solvent

evaporation, the desired complex **cat-4** was obtained as a yellow powder (374 mg, 70 % yield).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 60.2$  (s + d,  $^1J(\text{P},^{195}\text{Pt}) = 3955$  Hz),  $58.7$  (s + d,  $^1J(\text{P},^{195}\text{P}) = 3934$  Hz). HRMS (ESI-):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{P}_2\text{Pt}$ : 668.1658 [M-H] $^-$ ; found 658.1665.

- $\kappa^2$ -acetato{(*tert*-butylphenylphosphinito)(*tert*-butylphenylphosphinous acid)} platinum II **cat-5**



- Dichloro bis(*tert*-butylphenylphosphinous acid) platinum II **213b**

A solution of  $\text{PtCl}_2(\text{cod})$  (102 mg, 0.274 mmol) and *tert*-butylphenylphosphine oxide **163b** (100 mg, 0.549 mmol) in THF (15 mL) was heated to reflux for 24h. Then, the yellow solution was filtered through a short pad of Celite<sup>®</sup> and concentrated under vacuum to afford quantitatively **213b** as a yellow powder.

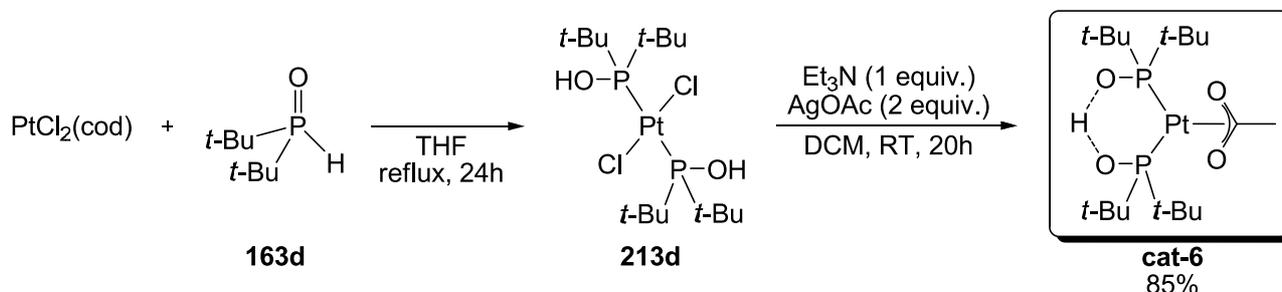
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 87.7$  (s + d,  $^1J_{\text{P-Pt}} = 2495$  Hz) and  $87.1$  (s + d,  $J_{\text{P-Pt}} = 2490$  Hz) in a 1:1.1 *meso/dl* ratio.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.06$ - $7.97$  (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ),  $7.48$ - $7.45$  (m, 3H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ),  $1.24$  (d,  $^3J(\text{P},\text{H}) = 8.1$  Hz, 4.5H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ),  $1.20$  (d,  $^3J(\text{P},\text{H}) = 8.1$  Hz, 4.5H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 132.8$  (t,  $J(\text{C},\text{P}) = 5.0$  Hz, CH),  $132.1$  (t,  $J(\text{C},\text{P}) = 4.7$  Hz, CH),  $131.1$  (s, CH),  $131.1$  (s, CH),  $130.0$  (d,  $J(\text{C},\text{P}) = 46.0$  Hz, C),  $129.9$  (d,  $J(\text{C},\text{P}) = 40$  Hz, C),  $129.1$  (d,  $J(\text{C},\text{P}) = 12$  Hz, C),  $128.8$  (t,  $J(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz, CH),  $40.4$  (d,  $J(\text{C},\text{P}) = 18$  Hz, C),  $39.8$  (d,  $J(\text{C},\text{P}) = 26$  Hz, C),  $28.1$  ( $\text{CH}_3$ ),  $27.5$  ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$ : 648.1071 [M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$ ; found 648.1072.

- Preparation of complex **cat-5**

To a solution of **213b** (504 mg, 0.8 mmol) in DCM (28 mL) was added AgOAc (267 mg, 1.6 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20h. The solid residues were filtered over Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated under vacuum. Flash chromatography over silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) afforded 305 mg of Pt complex **cat-5** as a yellow powder (370 mg, 75 % yield).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 61.4$  (s + d,  $^1J(\text{P},^{195}\text{Pt}) = 3930$  Hz),  $60.6$  (s + d,  $^1J(\text{P},^{195}\text{Pt}) = 3902$  Hz). MS (ESI+)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}_2\text{Pt}$ : 618.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 618.2.

- $\kappa^2$ -acetato{(di-*tert*-butylphosphinito)(di-*tert*-butylphosphinous acid)}  
platinum II **cat-6**:



- Dichloro-bis(di-*tert*-butylphosphinous acid) platinum II **101d**:

A solution of  $\text{PtCl}_2(\text{cod})$  (115 mg, 0.308 mmol) and di-*tert*-butylphosphine oxide **163d** (100 mg, 0.612 mmol) in THF (15 mL) was heated to reflux for 16h. Then, the yellow solution was filtered through a short pad of Celite<sup>®</sup> and concentrated under vacuum to afford quantitatively **213d** as a yellow powder.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 109.4$  (s + d,  $^1J(\text{P},\text{Pt}) = 2410$  Hz).  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.41$  (d,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 7.3$  Hz, 18H,  $(\text{CH}_3)_3$ ),  $1.37$  (d,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 7.4$  Hz, 18H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 41.9$ - $42.1$  (minor, m, C),  $39.6$ - $40.0$  (major, m, C),  $28.9$  (minor, t,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $28.7$  (major, t,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI-):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{P}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$ : 589.1284  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; found 589.1287.

- Preparation of complex **cat-6**:

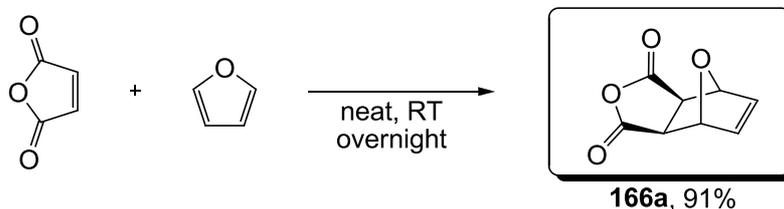
To a solution of **213d** (426 mg, 0.616 mmol) in DCM (10 mL) was successively added  $\text{Et}_3\text{N}$  (85  $\mu\text{L}$ , 0.616 mmol) and  $\text{AgOAc}$  (205 mg, 1.23 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20h. The solid residues were filtered over Celite<sup>®</sup> and the filtrate was concentrated under vacuum. Flash chromatography over silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) afforded 305 mg of Pt complex **cat-5** as a yellow powder (305 mg, 85 % yield).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 87.6$  (d,  $^1J(\text{P},^{195}\text{Pt}) = 3990$  Hz).  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.93$  (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}_2$ ),  $1.33$  (d,  $^1J(\text{P},\text{H}) = 14.4$  Hz, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.4$  (CO),  $28.9$ ,  $28.8$  and  $28.6$  ( $\text{CH}_3$ )  $26.5$  ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{P}_2\text{Pt}$ : 578.2117  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 578.2124 and  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{P}_2\text{Pt}$ : 518.1909  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$ ; found 518.1923.

### III. Starting material preparation

#### III.1) Synthesis of oxanorbornene derivatives:

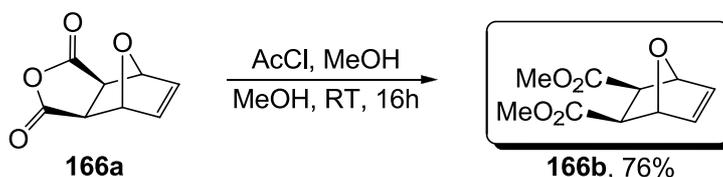
- (±)-(2R,6S)-4,10-Dioxa-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-ene-3,5-dione **166a**<sup>153</sup>



In a two-necked flask, distilled furan (136 mL, 1.87 mol) was added to maleic anhydride (36.04 g, 0.36 mol). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature overnight. Then, the reaction was filtered and the solid residue was dry under vacuum to afford the desired product as white powder (55.61 g, 91 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.57 (s, 2H, CH=CH), 5.46 (s, 2H, CH-O), 3.17 (s, 2H, CH-CO). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.6 (CO), 137.7 (CH), 83.0 (CH), 49.3 (CH).

- Dimethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene *exo,exo*-2,3-dicarboxylate **166b**<sup>154</sup>



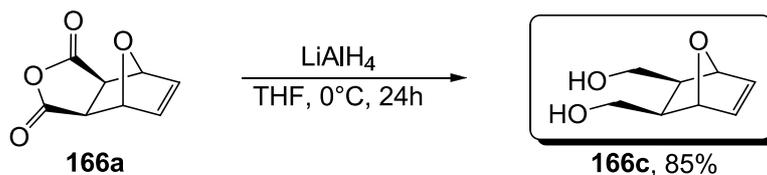
In a 250 mL two-necked flask, a solution of distilled acetyl chloride (2 mL) in MeOH (20 mL) was added dropwise over a period of 30 min to a solution of *exo-cis*-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene -2,3-dicarboxylic acid anhydride **166a** (8.19 g, 49.2 mmol) in MeOH (50 mL). The reaction mixture was stirred 16 h at room temperature. Then, the reaction mixture was cooled at 0°C for 3 h and filtered. The crystals were washed with cold petroleum ether (2 x 10 mL). The filtrate was concentrated in vacuo, recrystallised in MeOH, cooled at 0°C, and filtered. The combined solid portions were dried under vacuum to afford the desired product as white powder (7.96 g, 76 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, CH-O-CH), 3.69 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 2.81 (s, 2H, CH-CO). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.8 (C), 136.5 (CH), 80.3 (C), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 46.9 (CH).

<sup>153</sup> Y. W. Goh, B. R. Pool, J. M. White, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 151-156.

<sup>154</sup> A. M. Vera, W. Velásquez, A. Briceño, A. Bahsas Bahsas, B. R. Valero, G. Diaz de Delgado, *J. Chem. Crystallogr.*, **2007**, *37*, 543-548.

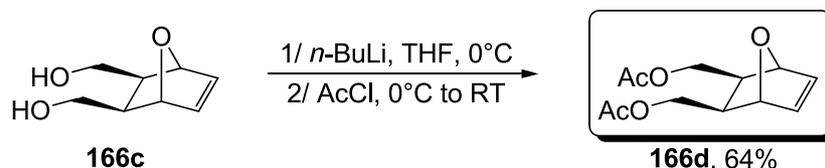
- *exo-cis*-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dimethanol **166c**<sup>155</sup>



In a 500 mL two-necked flask, LiAlH<sub>4</sub> (7.59 g 200 mmol) in powder was suspended in anhydrous THF (80 mL) and stirred at -10°C while a solution of *exo-cis*-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxylic acid anhydride **166a** (16.61 g, 100 mmol) in anhydrous THF (140 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 24 h. Then, the reaction mixture was cooled at 0°C and was quenched by successively dropwise addition of water (10 mL), followed by aqueous solution of NaOH (10 mL, 10 wt%), and water (10 mL). The reaction mixture was stirred for additional 16h at room temperature and was then filtered through Celite<sup>®</sup> pad, washing with EtOAc. The solvent was removed under vacuum to afford the desired product as a pale yellow oil (13.34 g, 85% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.40 (s, 2H, CH=CH), 4.70 (s, 2H, CH-O), 3.90-3.80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>OH), 2.98 (br s, 2H, OH), 2.00-1.95 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.3 (CH), 80.6 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH)

- *exo-cis*-2,3-Bis(acetoxymethyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene **166d**<sup>156</sup>



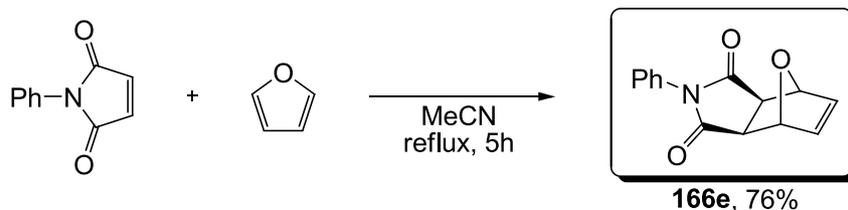
In a 250 mL two-necked flask, *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 31.6 mL, 50.6 mmol) was added dropwise to a solution of *exo-cis*-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dimethanol **166c** in THF (140 mL) at 0°C. The solution was stirred 30 min at 0°C and, then, distilled AcCl (3.6 mL, 50.6 mmol) was added dropwise over a period of 15 min. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred 19 h. After reaction completion, the mixture was quenched by water addition, concentrated and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 7:3) to afford the desired product as a white solid (3.12 g, 64%).

<sup>155</sup> J. Das, T. Vu, D. N. Harris, M. L. Ogletree, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 930-935.

<sup>156</sup> K. Takao, H. Yasui, S. Yamamoto, D. Sasaki, S. Kawasaki, G. Watanabe, K. Tadano, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8789-8795.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.38 (s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.80 (s, 2H,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 4.27 (dd,  $^3J(\text{H},\text{H})$  = 5.3 and 10.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.03-3.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ), 2.08 (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}$ ), 2.02-1.96 (m, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 (CO), 135.5 (CH), 80.4 (CH), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).

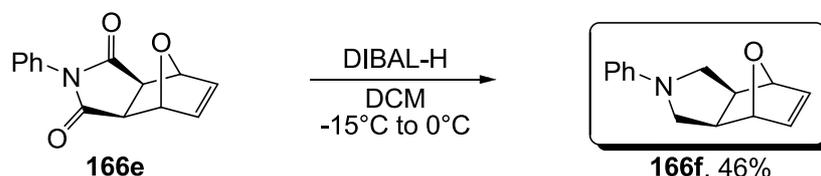
- *N*-phenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide **166e**<sup>157</sup>



A 250 mL two-necked flask, equipped with a condenser and a dropping funnel, was charged with *N*-phenylmaleimide (20.5 g, 118 mmol) and MeCN (65 mL). Distilled furan (19.8 mL, 272 mmol) was added through the dropping funnel and the resulting solution was heated at reflux for 5 h. Then the reaction mixture was cooled at room temperature. After precipitation of colorless solid, then reaction mixture was filtered, wash with 20 mL of MeCN. The filtrate solution was concentrated, filtered again and washed with 10 mL of MeCN. The combined solid portions were dried under vacuum at room temperature to afford the desired product as a white solid (24.07 g, 84 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39-7.35 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.32-7.28 (m, 1H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.19-7.16 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 6.47 (s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.30 (s, 2H,  $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}$ ), 2.91 (s, 2H,  $\text{CH}-\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.3 (CO), 136.6 (CH), 131.6 (C), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 81.3 (CH), 47.4 (CH).

- *N*-phenyl-4-aza-10-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-ene **166f**<sup>158</sup>



In a 500 mL two-necked flask, a solution of DIBAL-H (74.6 mL, 74.1 mmol, 1 M in DCM) was added dropwise to a solution of *N*-phenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide **166e** (4.00 g, 15.6 mmol) in DCM (110 mL) at  $-15^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred 15 min at  $-15^\circ\text{C}$ , warmed to  $0^\circ\text{C}$  and stirred until reaction completion (TLC

<sup>157</sup> (a) V. T. Ravikumar, R. K. Kumar, P. Olsen, M. N. Moore, R. L. Carty, M. Andrade, D. Gorman, X. Zhu, I. Cedillo, Z. Wang, L. Mendez, A. N. Scozzari, G. Aguirre, R. Somanathan, *Org. Process Res. & Dev.*, **2008**, *12*, 399-410. (b) W. K. Anderson, A. S. Milowsky, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5423-5424.

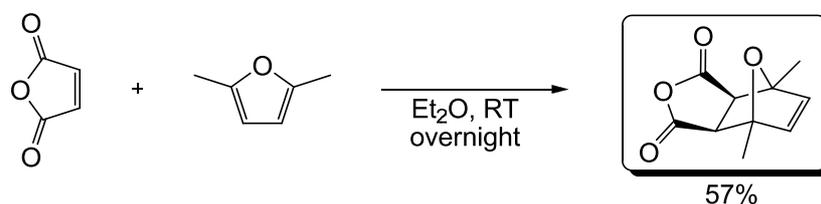
<sup>158</sup> M.E. Jung, G.-Y. J. Im, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8739-8753.

monitoring). The mixture was quenched by water addition (4 x 1 mL). The mixture was then vigorously stirred and diluted with water. After separation, the organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The mixture residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (50 mL), treated with an aqueous solution of HCl 2 M (25 mL). The organic and aqueous phases were separated, a aqueous solution of NaOH (10 wt%) was added to the aqueous phase which was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 x 30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The pale orange powder was sufficiently pure (1.64 g, 46 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24-7.20 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 6.71 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.3 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 6.63-6.61 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 6.41 (s, 2H, CH=CH), 4.81 (s, 2H, CH-O), 3.66-3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 3.04 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.4 and 9.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.59-2.56 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.5 (C), 136.0 (CH), 128.9 (CH), 116.7 (CH), 113.1 (CH), 82.6 (CH), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH).

- exo-cis-1,7-Dimethyl-2,3-exo-bis(acetoxymethyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene

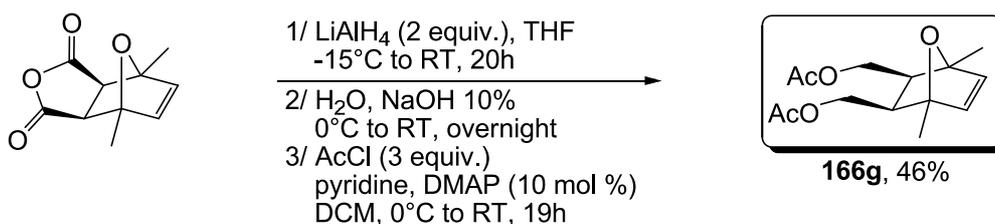
- exo-cis-1,7-Dimethyl-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-ene-3,5-dione<sup>159</sup>



In a 100 mL two-necked flask, dimethylfuran (7.3 g, 76 mmol) was added dropwise over a period of 30 min to a solution of recrystallised maleic anhydrid (7.46 g 76 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (20 mL). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature overnight. Then, the reaction mixture was cooled at 0°C for 1 h and filtered. The crystals were washed twice with 10 mL of cold Et<sub>2</sub>O. The filtrate was concentrated, cooled at 0°C, and filtered again. The crystals were washed with 10 mL. The combined solid portions were dried under vacuum to afford the desired product as white powder (8.41 g, 57 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.35 (s, 2H, CH=CH), 3.16 (s, 2H, CH-CO), 1.76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

<sup>159</sup> M. E. Jung, G.-Y. Jamie Im, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8739-8753.

- 1,4-Dimethyl-*exo-cis*-2,3-bis(acetoxymethyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene 166g

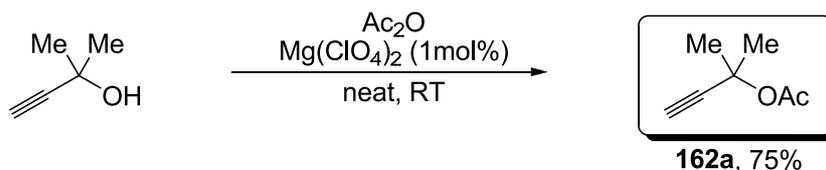
In a 250 mL two-necked flask, LiAlH<sub>4</sub> (759 mg, 20 mmol) in powder was suspended in anhydrous THF (40 mL) and stirred at -10°C while a solution of *exo-cis*-1,7-dimethyl-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-ene-3,5-dione (1.94 g, 10 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise over a period of 40 min. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 20 h. Then, the reaction mixture was cooled at 0°C and was quenched by successively dropwise addition of water (2 mL), followed by aqueous solution of NaOH (2 mL, 10 wt%), and water (2 mL). The reaction mixture was stirred for additional 16h at room temperature and was then filtered through Celite<sup>®</sup> pad, washing with EtOAc (3 x 40 mL). The solvent was removed under vacuum to afford the desired product as a yellow oil (1.25 g, 68%), which was used directly in the next step.

To a solution of diol product (1.25 g, 6.7 mmol), pyridine (4.64 g, 58.6 mmol), DMAP (79 mg, 0.6 mmol) in DCM (20 mL) was slowly added a solution of acetyl chloride (1.53 g, 19.5 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C. The resulting mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred for 20 h. After completion of the reaction, the mixture was quenched by water addition (15 mL) at 0°C, separated and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with saturated solution of CuSO<sub>4</sub> (4 x 20 mL), brine (4 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles removed under reduce pressure. Flash chromatography on silica gel (EP/AcOEt 85:15) afforded the product as a pale yellow solid (1.23 g, 70 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.15 (s, 2H, CH=CH), 4.20 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 2.13 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.53 (CH<sub>3</sub>-C). <sup>13</sup>H NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7 (CO), 139.9 (CH), 86.4 (C), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>).

### III.2) Preparation of disubstituted propargylic esters and carbonate:

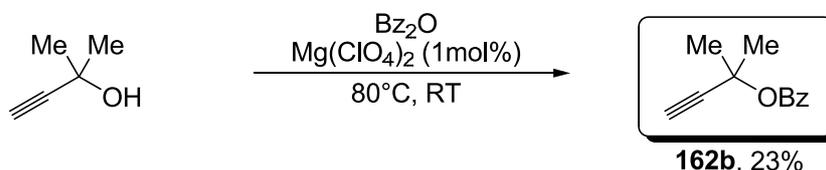
- 2-Methylbut-3-yn-2-yl acetate **162a**<sup>160,161</sup>



To a solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (12.6 g, 0.15 mol) was added acetic anhydride (15.3 g, 0.15 mol) and magnesium perchlorate (330 mg, 1.5 mmol) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature in 30min. Then, a solution of NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) was added and the resulting mixture was stirred overnight. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with NaHCO<sub>3</sub> sat., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation (T = 35°C and P = 20 mbar) to give the desired product as a colorless liquid (14.3 g, 75 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.48 (s, 1H, HC≡C), 1.96 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-CO), 1.61 (s, 6H, H<sub>3</sub>C-C). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.1 (CO), 84.5 (CH), 72.2 (C), 71.4 (C), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

- 2-Methylbut-3-yn-2-yl benzoate **162b**<sup>160,162</sup>



2-Methylbut-3-yn-2-ol (2.0 g, 23 mmol) and benzoic anhydride (6.2 g, 27.6 mmol) were stirred at 80°C for 1h in the presence of magnesium perchlorate (513 mg, 2.3 mmol). The resulting black mixture was diluted with water and a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O (3x30 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> sat., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The mixture residue was purified by chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford the product as a pale yellow oil (1.03 g, 23 % yield).

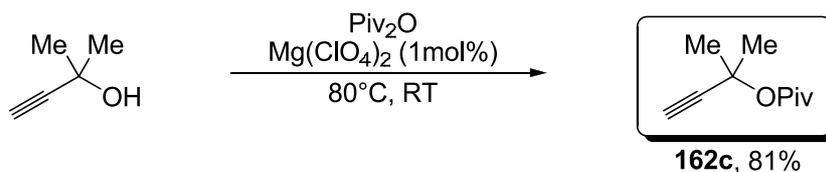
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03-8.01 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.57-7.51 (m, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.44-7.40 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 2.59 (s, 1H, HC≡C), 1.82 (br s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.7 (CO), 132.7 (CH), 130.7 (C), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 84.6 (CH), 72.4 (C), 72.1 (C), 28.9 (CH<sub>3</sub>).

<sup>160</sup> (a) A. S. Chakraborti, L. Sharma, R. Gulhane and Shivani, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7661-7668. (b) G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, E. Marcantoni, M. Massaccesi, S. Rinaldi, L. Sambri, *Synlett*, **2003**, 39-42.

<sup>161</sup> A. Bartels, R. Mahrwald, K. Müller, *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, 346, 483-485.

<sup>162</sup> B. C. Söderberg, S. N. O'Neil, A. C. Chisnell, J. Liu, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5037-5044.

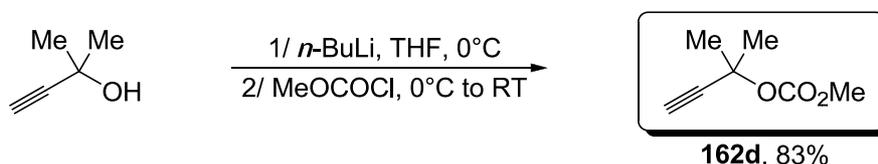
- 2-Methylbut-3-yn-2-yl pivalate **162c**<sup>160,163</sup>



2-Methylbut-3-yn-2-ol (2.52 g, 30 mmol) and pivalic anhydride (6.14 g, 33 mmol) were stirred at 80°C for 1h in the presence of magnesium perchlorate (66.9 mg, 0.3 mmol). The resulting black mixture was diluted with water and a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O (3x40 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> sat., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation (T = 75°C and P = 11 mbar) to give the desired product as a colorless liquid (4.12 g, 81 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.49 (s, 1H, HC≡C), 1.66 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.18 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.7 (CO), 84.9 (C), 71.8 (CH), 71.1 (C), 38.4 (C), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>).

- Methyl 2-methylbut-3-yn-2-yl carbonate **162d**<sup>164</sup>



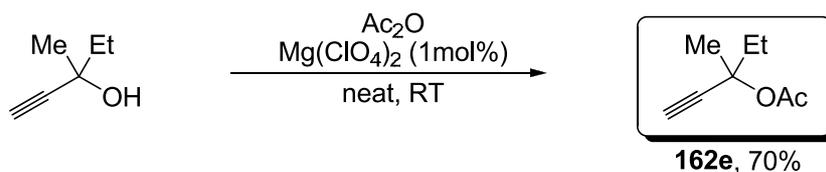
To a solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (3.36 g, 40 mmol) in THF (50 mL), *n*-butyllithium (2.0 M in hexane, 24 mL, 48 mmol) was added dropwise at 0°C. After 30 min, methylchloroformate (4.19 mL, 44 mmol) was added dropwise at 0°C. Then, the resulting mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred for an additional hour. Then, the solution was diluted with DCM (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation (T = 60°C and P = 0.2 mbar) to give the desired product as a colorless liquid (4.73 g, 83 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.77 (s, 3H, OCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 1H, HC≡C), 1.71 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.4 (CO), 83.9 (HC≡C), 73.6 (C), 72.7 (HC≡C), 54.2 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>).

<sup>163</sup> V. V. Pagar, A. M. Jadhav, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20728-20731.

<sup>164</sup> E. J. Tisdale, B. G. Vong, H. Li, S. Hee Kim, C. Chowdhury, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6873-6887.

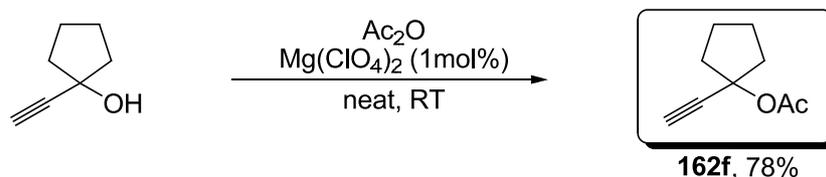
- 3-Methylpent-1-yn-3-yl acetate **162e**<sup>160,165</sup>



To a solution of 3-methylpent-1-yn-3-ol (4.9 g, 50 mmol) was added acetic anhydride (5.6 g, 55 mmol) and magnesium perchlorate (111 mg, 0.5 mmol) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1h. Then, a solution of NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) was added and the resulting mixture was stirred overnight. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with NaHCO<sub>3</sub> sat., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation (T = 45°C and P = 10 mbar) to give the desired product as a colorless liquid (4.9 g, 70 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.53 (s, 1H, HC≡C), 2.03 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-CO), 2.01-1.92 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88-1.79 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-C), 1.02 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.3 (CO), 83.7 (CH), 75.3 (C), 73.1 (C), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 8.3 (CH<sub>3</sub>).

- 1-Ethynylcyclopentyl acetate **162f**<sup>160,166</sup>



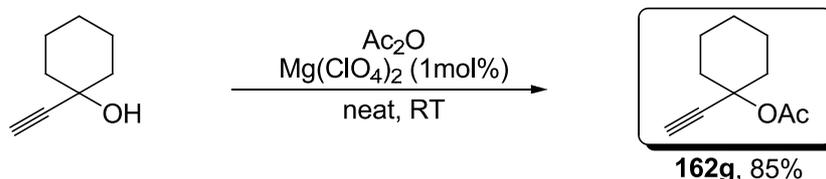
To a solution of 1-ethynylcyclopentanol (2.00 g, 18 mmol) was added acetic anhydride (2.04 g, 20 mmol) and magnesium perchlorate (40 mg, 0.18 mmol) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1h. Then, a solution of NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml) was added and the resulting mixture was stirred overnight. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with NaHCO<sub>3</sub> sat., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation (T = 70°C and P = 0.2 mbar) to give the desired product as a colorless liquid (2.15 g, 78 % yield).

<sup>165</sup> P. A. Procopiou, S. P. D. Baugh, S. S. Flack, G. G. A. Inglis, *J. Org. Chem.*, **1998**, 62, 2342-2347.

<sup>166</sup> N. Gosh, S. Nayak, A. K. Sahoo, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 500-511.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.55 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.23-2.10 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-CO}$ ), 1.75-1.71 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.6 (CO), 84.1 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 80.0 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 72.7 (C), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

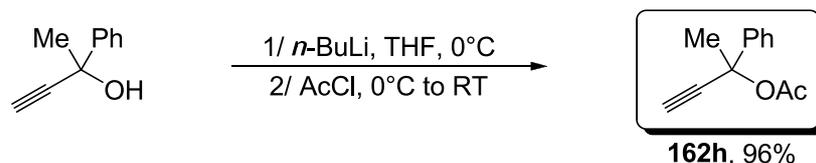
- 1-Ethynylcyclohexyl acetate **162g**<sup>160,167</sup>



To a solution of 1-ethynylcyclohexanol (6.21 g, 50 mmol) was added acetic anhydride (5.61 g, 55 mmol) and magnesium perchlorate (111 mg, 0.5 mmol) at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred 1h. Then, a solution of  $\text{NaHCO}_3$  sat. (40 ml) was added and the resulting mixture was stirred overnight. After dilution with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat., brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by bulb-to-bulb distillation ( $T = 77^\circ\text{C}$  and  $P = 0.2$  mbar) to give the desired product as a colorless liquid (7.09 g, 85 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.56 (s, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.15-2.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.88-1.181 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.59 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36-1.29 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0 (CO), 83.5 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 74.9 (C), 74.1 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ).

- 2-Phenylbut-3-yn-2-yl acetate **162h**<sup>168</sup>



To a solution of 2-phenylbut-3-yn-2-ol (1.46 g, 10 mmol) in THF (20 mL), *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 6.87 mL, 11 mmol) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$ . After 1h30, acetyl chloride (0.85 mL, 12 mmol) was added dropwise at  $0^\circ\text{C}$ . Then, the resulting mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. After cooling at  $0^\circ\text{C}$ , water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the volatiles removed under reduced

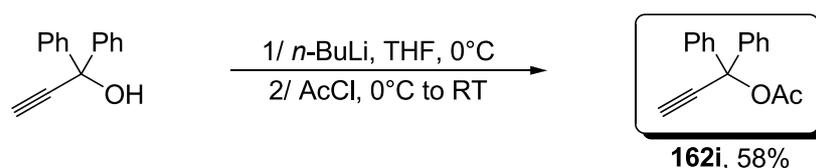
<sup>167</sup> K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4560-4567.

<sup>168</sup> E. Henke, U. T. Bornscheuer, R. D. Schmid, J. Pleiss, *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 485-493.

pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) afforded the product as a pale yellow powder (1.81 g, 96 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59-7.56 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.38-7.34 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.29 (tt, *J*(H,H) = 1.4 and 7.2 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 2.81 (s, 1H, HC≡C), 2.08 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-CO), 1.89 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.4 (CO), 142.0 (C), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 124.6 (CH), 82.8 (C), 75.4 (CH), 75.2 (C), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

- 1,1-Diphenylprop-2-ynyl acetate **162i**<sup>169</sup>

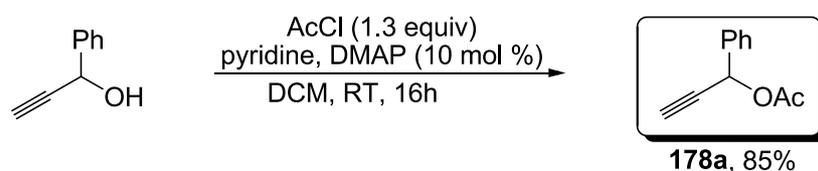


To a solution of 1,1-diphenylprop-2-yn-1-ol (2.08 g, 10 mmol) in THF (20 mL), *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 6.87 mL, 11 mmol) was added dropwise at 0°C. After 1h30, acetyl chloride (0.85 mL, 12 mmol) was added dropwise at 0°C. Then, the resulting mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. After cooling at 0°C, water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The residue was purified by recrystallisation from diethyl ether and petroleum ether. The pure compound was obtained as a pale yellow powder (1.46 g, 58 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54-7.51 (m, 4H, CH<sup>Ar</sup>), 7.35-7.31 (m, 4H, CH<sup>Ar</sup>), 7.29-7.27 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 2.99 (s, 1H, HC≡C), 2.17 (s, 3H, H<sub>3</sub>C-CO). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.1 (CO), 141.9 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 82.3 (C), 78.9 (C), 78.0 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

### III.3) Synthesis of mono- and nonsubstituted propargylic derivatives

- 2-Phenylprop-2-yne acetate<sup>168</sup>



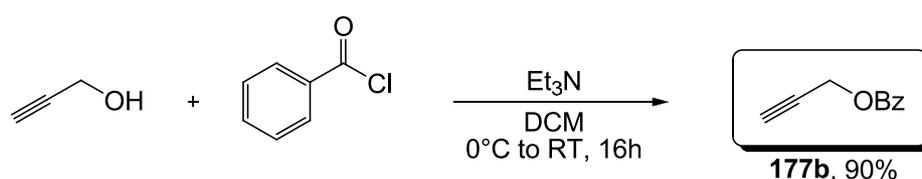
To a solution of 1-phenylprop-2-yn-1-ol (925 mg, 7 mmol, 1 equiv.), triethylamine (1.2 mL, 17.5 mmol, 2.5 equiv.), and DMAP (85 mg, 0.7 mmol, 0.1 equiv.) in DCM (55 mL), acetylchloride (0.51 mL, 9.1 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred

<sup>169</sup> N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Frémont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 6437-6451.

16 h at RT. After completion of the reaction, the solution was washed with saturated solution of  $\text{CuSO}_4$  (3 x 30 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (saturated solution, 3 x 40 mL), brine (3 x 40 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the volatiles removed under reduce pressure. Flash chromatography on silica gel (EP/Et<sub>2</sub>O 95:5) afforded the product as a pale yellow solid (1.02 g, 85 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55-7.52 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.41-7.38 (m, 3H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.46 (d, <sup>4</sup> $J(\text{H,H})$  = 2.3 Hz, 1H,  $\text{CH-Ph}$ ), 2.66 (d, <sup>4</sup> $J(\text{H,H})$  = 2.3 Hz, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.6 (CO), 136.4 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 80.2 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 75.3 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 65.2 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).

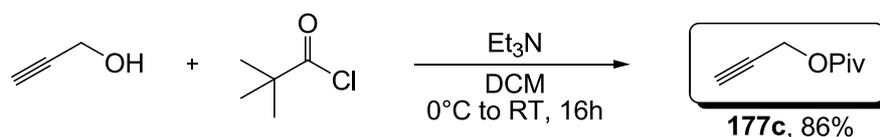
- Prop-2-yn-1-yl benzoate **177b**<sup>170</sup>



To a solution of propargyl alcohol (3.5 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.), and triethylamine (14 mL, 100 mmol, 2 equiv.) in DCM (100 mL), benzoylchloride (5.8 mL, 50 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was then stirred 16 h at RT. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with HCl 1 M,  $\text{NaHCO}_3$  sat., then brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (eluent: PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the product as colorless oil (7.2 g, 90 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.08-8.03 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.40-7.32 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.99 (d, <sup>3</sup> $J(\text{H,H})$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.39 (t,  $J(\text{H,H})$  = 2.4 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.1 (C), 130.1 (C), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 79.0 (C), 76.4 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ).

- Prop-2-yn-1-yl pivalate **177c**<sup>171</sup>



To a solution of propargyl alcohol (3.5 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.), and triethylamine (14 mL, 100 mmol, 2 equiv.) in DCM (100 mL), pivaloylchloride (6.15 mL, 50 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was then stirred 16 h at RT. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with HCl 1 M,  $\text{NaHCO}_3$  sat., then brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the

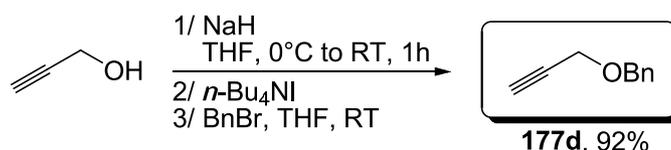
<sup>170</sup> A. A. Kulkarni, S. T. Diver, *Organic Syntheses*, **2006**, 83, 200-2008.

<sup>171</sup> R. Redic, G. B. Schuster, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2006**, 179, 66-74.

volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the product as colorless oil (6 g, 86 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.64 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.0 (C), 78.3 (C), 74.9 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (C), 27.4 (CH<sub>3</sub>).

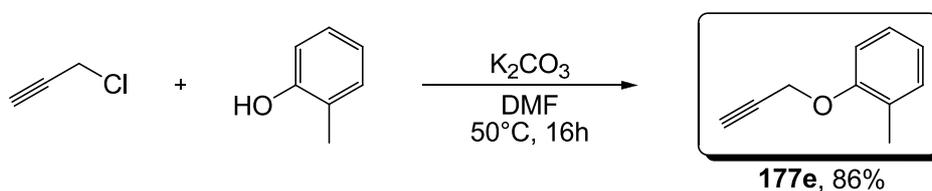
- Benzyloxyprop-1-yne **177d**<sup>172</sup>



A solution of propargyl alcohol (0.6 mL, 10 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise at 0 °C to a suspension of sodium hydride (240 mg, 10 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature in 1h. Tetrabutylammonium iodide (185 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv) and benzyl bromide (1.3 mL, 11 mmol, 1.1 equiv) in THF (5 mL) were added to the mixture successively. After completion of the reaction (TLC), the mixture was quenched by water addition, concentrated and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The mixture residue was purified by chromatography on silica gel (eluent hexane/Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford the product as a yellow oil (1.34g, 92 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33-7.39 (m, 5H, CH<sup>Ar</sup>), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.18 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-C≡CH), 2.48 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.5 (C), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 78.7 (C), 76.4 (CH), 73.0 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>).

- 1-Methyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **177e**<sup>173</sup>



A solution of *o*-cresol (2.05 mL, 20 mmol), propargyl chloride (2.9 mL, 40 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (20 mL) was stirred 16 h at 50 °C. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles

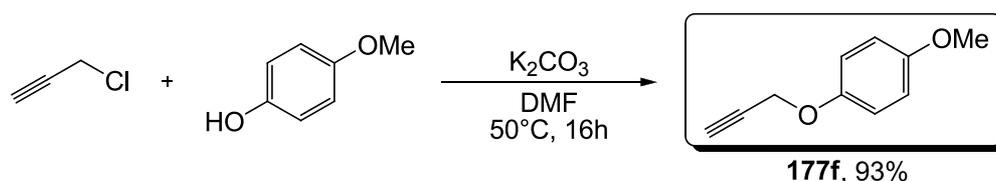
<sup>172</sup> (a) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, G. Fusey, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 3535-3536. (b) T. Sugimoto, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett*, **1999**, 541-544.

<sup>173</sup> Beena, N. Kumar, R. K. Rohilla, N. Roy, D. S. Rawat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1396-1398.

removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the product as colorless oil (2.5 g, 86 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.21 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.98 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.75 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.2 (C), 131.3 (CH), 127.7 (C), 127.1 (CH), 121.7 (CH), 112.1 (CH), 117.0 (CH), 110.3 (CH), 79.4 (C), 75.6 (CH), 56.4 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>).

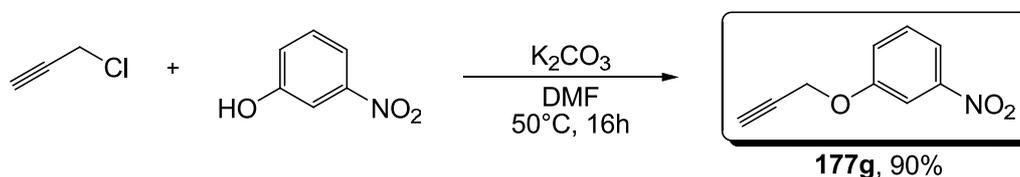
- 1-Methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene 177f<sup>174</sup>



A solution of 4-methoxyphenol (2.48 g, 20 mmol), propargyl chloride (2.9 mL, 40 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (20 mL) was stirred 16 h at 50 °C. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) afforded the product as colorless oil (3.0 g, 93 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.95 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.87 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.66 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.53 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.9 (C), 152.1 (C), 116.6 (CH), 115.0 (CH), 79.4 (C), 75.7 (CH), 57.0 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>).

- 1-Nitro-3-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene 177g<sup>175</sup>



A solution of 3-nitrophenol (2.78 g, 20 mmol), propargyl chloride (2.9 mL, 40 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (20 mL) was stirred 16 h at 50 °C. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles

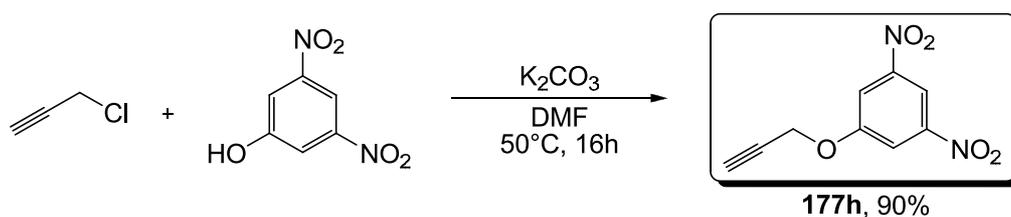
<sup>174</sup> K.-S. Masters, B. L. Flynn, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8081-8084.

<sup>175</sup> M. C. Joshi, P. Joshi, D. S. Rawat, *ARKIVOC*, **2006**, *16*, 65-74.

removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) afforded the product as white solid (3.2 g, 90 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.1, 2.4 and 0.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.82 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.46 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.4 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.31 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.1, 2.4 and 0.6 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.78 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.59 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.3 (C), 149.5 (C), 130.5 (CH), 122.3 (CH), 117.0 (CH), 110.3 (CH), 77.8 (C), 77.1 (CH), 56.7 (CH<sub>2</sub>).

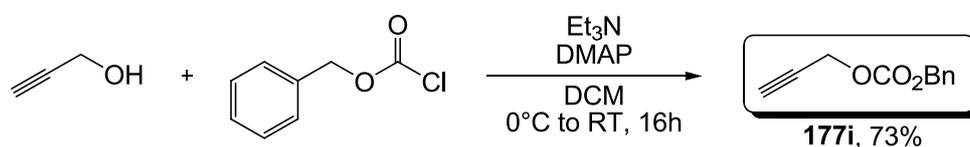
- 2,4-Dinitro-1-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene **177h**<sup>176</sup>



A solution of 2,4-dinitrophenol (1.84 mL, 10 mmol), propargyl bromide (1.7 mL, 20 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (3.45 g, 25 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (20 mL) was stirred 16 h at 50 °C. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (DCM/pentane 8:2) afforded the product as yellow solid (2 g, 90 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.77 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.7 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 8.49 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.7 and 9.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.43 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.0 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.01 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.70 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.4 (C), 141.2 (C), 139.8 (C), 129.2 (CH), 122.3 (CH), 115.7 (CH), 79.0 (C), 76.1 (CH), 58.3 (CH<sub>2</sub>).

- Benzyl prop-2-yn-1-yl carbonate **177i**<sup>177</sup>



To a solution of propargyl alcohol (2.9 mL, 50 mmol), DMAP (300 mg, 2.5 mmol, 0.05 equiv.) and triethylamine (14 mL, 100 mmol, 2 equiv.) in DCM (100 mL), benzylchloroformate was added dropwise at 0 °C. The mixture was then stirred 16 h at RT. After dilution with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was washed with HCl 0.1 M, NaHCO<sub>3</sub> sat., then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed under reduced pressure. Flash

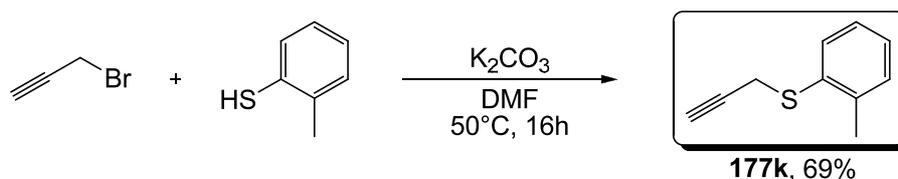
<sup>176</sup> M. S. Sandbhor, J. A. Key, I. S. Strelkov, C. W. Cairo, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8669-8674.

<sup>177</sup> J. Boyer, Y. Allenbach, X. Ariza, J. Garcia, Y. Georges, M. Vicente, *Synlett*, **2006**, 1895-1898.

chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the product as colorless oil (6.3 g, 73 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.28 (m, 5H, H<sup>Ph</sup>), 5.22 (s, 2H, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.76 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 1.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C≡C), 2.55 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 1.2 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.9 (C), 135.3 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 117.0 (CH), 110.3 (CH), 77.4 (C), 76.2 (CH), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>2</sub>).

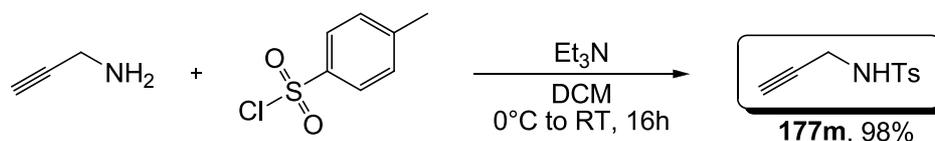
- Prop-2-yn-1-yl(o-tolyl)sulfane **177k**<sup>178</sup>



A solution of *o*-thiocresol (2.4 mL, 20 mmol), propargyl bromide (3.35 mL, 40 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol, 2.5 equiv.) in DMF (20 mL) was stirred 16 h at 50 °C. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and the volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) afforded the product as colorless oil (2.2 g, 69 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45-7.43 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.23-7.14 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 3.62 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.2 (C), 134.3 (C), 130.3 (CH), 129.2 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 79.8 (C), 77.5 (CH), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>).

- 4-Methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **177m**<sup>179</sup>



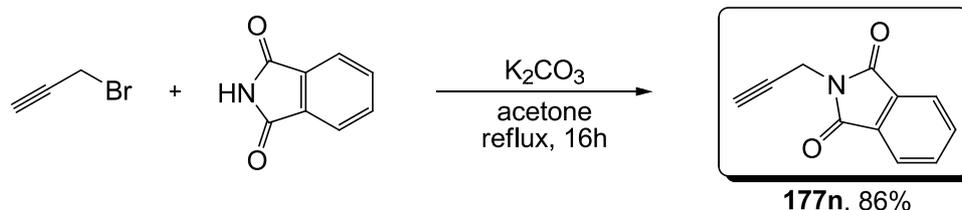
To a solution of propargyl amine (1.3 mL, 21 mmol, 1.05 equiv) and Et<sub>3</sub>N (7 mL, 50 mmol, 2.5 equiv.) in dry DCM (50 mL), tosyl chloride (3.8 g, 20 mmol) was added portionwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, then diluted with Et<sub>2</sub>O (200 mL), washed with HCl 1 M (3 x 100 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and volatiles were removed to yield a white product (4.1 g, 98 % yield).

<sup>178</sup> X. Zhang, M. Na, J. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 891-895.

<sup>179</sup> S. A. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, E. Kurpejovic, T. M. Frost, B. Michlich, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5806-5814.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.2$  Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ),  $7.31$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.2$  Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ),  $4.72$  (s, 1H, NH),  $3.85$ - $3.80$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.43$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.10$  (t,  $^3J(\text{H,H}) = 2.4$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.5$  (C),  $136.7$  (C),  $129.3$  (C),  $128.2$  (CH),  $78.0$  (C),  $73.2$  (CH),  $30.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $21.4$  ( $\text{CH}_3$ ).

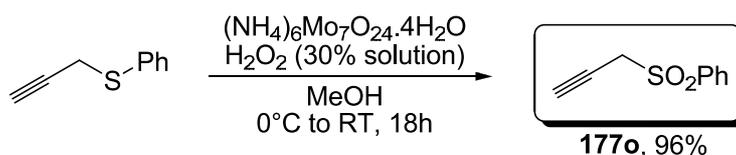
- 2-(Prop-2-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione **177n**<sup>180</sup>



A solution of phthalimide (2.94 g, 20 mmol), propargyl bromide (3.5 mL, 40 mmol, 2 equiv.) and potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol, 2.5 equiv.) in acetone (50 mL) was stirred 16 h at reflux. The reaction was cooled to RT and poured into HCl 1 M (50 mL) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was washed with HCl 1 M, then brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the volatiles removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) afforded the product as colorless oil (3.2 g, 86 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.87$  (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 5.4$  and  $3.0$  Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ),  $7.74$  (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 5.4$  and  $3.0$  Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ),  $4.45$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 2.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.24$  (t,  $^3J(\text{H,H}) = 2.7$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.3$  (C),  $134.6$  (CH),  $132.4$  (C),  $124.0$  (CH),  $77.6$  (C),  $71.9$  (CH),  $27.4$  ( $\text{CH}_2$ ).

- 1-(Prop-2-ynylsulfonyl)benzene **177o**<sup>181</sup>



The complex  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (12.3 mg, 0.01 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% aqueous solution, 0.5 mL) were added to a solution of phenyl(prop-2-ynyl)sulfide (148.2 mg, 1 mmol) in cooled  $0^\circ\text{C}$  MeOH (20 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) and brine (15 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered over celite and concentrated under vacuum to afford the product as a white solid (180 mg, 96 % yield).

<sup>180</sup> F. Mohr, A. Mendía, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 3115-3123.

<sup>181</sup> B. M. Trost, Y. Masuyama, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 173-176.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.96-8.01 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.75-7.54 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 3.97 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 2.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.5 (C), 134.6 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 76.2 (C), 71.5 (CH), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ).

#### IV. General procedures for palladium- and platinum-catalyzed cycloaddition

##### General procedure A: palladium-catalyzed [2+1] cycloaddition – formation of vinylidenecyclopropane **167**

In a 5 mL flame-dried Schlenk,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (11.2 mg, 0.05 mmol, 5 mol %) and  $\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  (26.0 mg, 0.125 mmol, 12.5 mol %) were introduced under argon and dissolved in dry and degassed toluene (2 mL). The resulting orange solution was stirred at 40°C during 30 min. Then, solutions of oxanorbornene **166** (1 mmol, 1 equiv.) and alkyne **162** (3 mmol, 3 equiv.) respectively in 2 mL and 1 mL of dry and degassed toluene were added. The resulting mixture was stirred at 60°C for 24 h. Then, volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired product.

##### General procedure B: palladium-catalyzed rearrangement of vinylidenecyclopropane

In a 5 mL flame-dried Schlenk,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5.6 mg, 0.025 mmol, 5 mol %) and  $\text{CyPhP}(\text{O})\text{H}$  (13.0 mg, 0.0625 mmol, 12.5 mol %) were introduced under argon and dissolved in dry and degassed toluene (0.25 mL). The resulting orange solution was stirred at 40°C during 30 min. Then, solution of vinylidenecyclopropane **167ba** (0.5 mmol, 1 equiv.) and carboxylic acid **198** (0.5 mmol, 1 equiv.) in 0.25 mL of dry and degassed toluene were added. The resulting mixture was stirred at 60°C for 24 h. Then, volatiles were removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to obtain the desired product **168**.

##### General procedure C: palladium-catalyzed alkylidenecyclopropanation

In a 10 mL flame-dried Schlenk,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (22.4 mg, 0.10 mmol, 5 mol %) and  $\text{PhCyP}(\text{O})\text{H}$  (41.6 mg, 0.2 mmol, 10 mol%) were introduced under argon and dissolved in 2 mL of dry and degassed toluene. The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 30 min. Then, a solution of norbornadiene (0.4 mL, 4 mmol, 2 equiv.) and alkyne **177** (2 mmol) respectively in 1 mL and 2 mL of dry and degassed toluene were added. The resulting mixture was stirred for 20-50 h at room temperature. Then, the volatiles were removed under reduced

pressure. The crude product was purified on silica gel chromatography to obtain the desired product.

#### General procedure D: platinum-catalyzed tandem [2C+1C]/[3C+2C] cycloaddition sequence

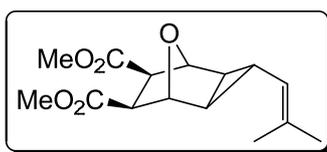
In a 10 mL flame-dried Schlenk platinum complex **cat-4** [Pt(AcO){(CyPhPO)<sub>2</sub>H}] (15.4 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) was dissolved under argon in dry and degassed toluene (2 mL). Norbornadiene (50 mL, 0.5 mmol), alkyne **177** (1 mmol, 2 equiv.) in solution in dry and degassed toluene (8 mL) and acetic acid (57 mL, 1 mmol, 2 equiv.) were added successively. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 20 h, and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the expected product.

#### General procedure E: platinum-catalyzed [3C+2C] cycloaddition

In a 10 mL flame-dried Schlenk, **cat-4** [Pt(AcO){(PhCyPO)<sub>2</sub>H}] (15.4 mg, 0.025 mmol, 5 mol %) was introduced under argon and dissolved in dry and degassed toluene (2 mL). Then, a solution of alkylidenecyclopropane **211a** (95 mg, 0.5 mmol) in dry toluene (8 mL), alkyne **177** or **202** (0.5 mmol, 1 equiv.) and acetic acid (30 mL, 0.5 mmol, 1 equiv.) were successively added. The resulting mixture was stirred at 55 °C for 20 hours. Volatiles were then removed under reduced pressure. Flash chromatography over silica gel afforded products **224** and **225**.

## V. Spectral analysis

- *exo-cis*-Dimethyl 3-(2-methylprop1-en-1-yl)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **174**

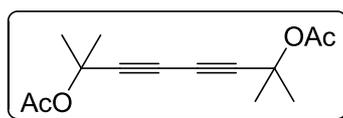


**174**

Following the modified procedure A (dppp as ligand instead of CyPhP(O)H), after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 85:15), the product was obtained as a white solid (120 mg, 43 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.74 (s, 2H, CH-O), 4.52 (dm,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.5 Hz, 1H, CH=C), 3.66 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.05 (s, CH-CO), 1.70 (dt,  $^3J(\text{H,H})$  = 2,7 and 9.5 Hz, CH-CH=C), 1.69 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{C}$ ), 1.65 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)\text{C}$ ), 1.07 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.8 Hz, 2H, CH-CH-CH=C).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.2 (CO), 133.0 (C), 122.0 (CH), 78.2 (CH), 52.8 (CH), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 (CH), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 (CH). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ : 298.1649  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ; found: 298.1653.

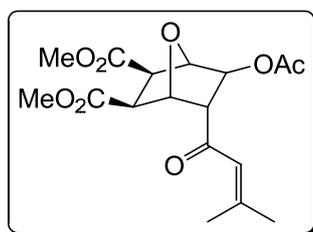
- 2,7-Dimethyloct-3,5-diyne-2,7-diyl diacetate **175**

**175**

Following the modified procedure A (dppp as ligand instead of CyPhP(O)H), after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5), the product **15** was obtained as a pale yellow oil (63 mg, 22 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.02 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 1.65 (s, 12H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1 (CO), 80.3 (C), 71.6 (C), 68.4 (C), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

- *exo-cis*-Dimethyl-5-acetoxy-6-(3-methylbut-2-enoyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanes-2,3-dicarboxylate **176**

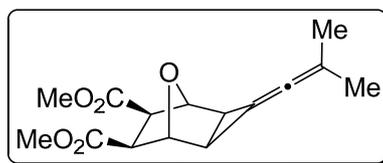
**176**

Following the modified procedure A (dppp as ligand instead of CyPhP(O)H), after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 75:35), the product **16** was obtained as a white solid (55 mg, 15 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.09 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.07 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.2 and 5.6 Hz, 1H,  $\text{CHO-CH-O-CO}$ ), 5.01 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H,  $\text{CO-CH-CHO-CH-CO}$ ), 4.86 (br s, 1H,  $\text{CHO-CHO-CH}$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.22 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.0 and 5.8 Hz, 1H,  $\text{CH-CO-CH=C}$ ), 3.11 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.5 Hz, 1H,  $\text{CH-CO}_2\text{Me}$ ), 3.05 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.5 Hz, 1H,  $\text{CH-CO}_2\text{Me}$ ), 2.20 (br s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=CH}$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.94 (br s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 194.6 (CO), 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 160.4 (C), 123.1 (CH), 83.3 (CH), 78.9 (CH), 77.2 (CH), 62.8 (CH), 52.1

(CH<sub>3</sub>), 47.0 (CH), 46.6 (CH), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>: 355.1387 [M+H]<sup>+</sup>; found 355.1385 and *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>8</sub>: 372.1652 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found 372.1651.

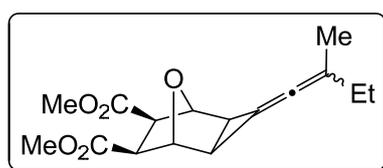
- *exo-cis*-Dimethyl 3-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167ba**

**167ba**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3), the desired product was obtained as a white solid (225 mg, 81 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.89 (s, 2H, CH-O-CH), 3.67 (s, 6H, H<sub>3</sub>COOC), 3.10 (s, 2H, CHCOOMe), 1.98 (s, 2H, CH-C), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C), 1.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.5 (C), 171.0 (CO), 100.4 (C), 78.6 (CH), 76.1 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH), 23.8 (CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub>: 301.1046 [M<sup>+</sup>+Na]; found: 301.1039.

- *exo-cis*-Dimethyl 3-(2-methylbut-1-en-1-ylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167be**

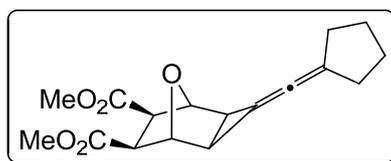
**167be**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 75:25), the desired product was obtained as a white solid (188 mg, 64 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.90 (s, 2H, CH-O-CH, dia a), 4.85 (s, 2H, CH-O-CH, dia b), 3.67 (br s, 6H, H<sub>3</sub>COOC, dia a and dia b), 3.11 (s, 2H, CHCOOMe, dia b), 3.10 (s, 2H, CHCOOMe, dia a), 2.03-1.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, dia a and dia b), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C, dia a), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C, dia b), 0.99 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, dia a), 0.97 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, dia b). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.7 (dia a, C), 188.6 (dia b, C), 171.0 (dia b, CO), 170.9 (dia a, CO), 106.7 (dia b, C), 106.5 (dia a, C), 78.5 (dia a and dia b, CH-O), 77.9 (dia b, C), 77.7 (dia a, C), 51.9 (dia b, CH<sub>3</sub>), 51.8 (dia a, CH<sub>3</sub>), 27.4 (dia b, CH<sub>2</sub>), 27.3 (dia a, CH<sub>2</sub>), 23.9 (dia a, CH), 23.7 (dia b, CH), 19.4 (dia a, CH<sub>3</sub>), 19.3 (dia b, CH<sub>3</sub>), 12.0

(dia a and dia b, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: 293.1384 [M+H]<sup>+</sup>; found: 293.1383.

- *exo-cis*-Dimethyl 3-(cyclopentylidenemethylene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167bf**

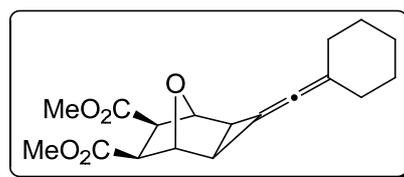


**167bf**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 75:25), the desired product was obtained as a pale yellow solid (171 mg, 56 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.90 (s, 2H, CH-O-CH), 3.67 (s, 6H, H<sub>3</sub>COOC), 3.11 (s, 2H, CHCOOMe), 2.45-2.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-C), 2.00 (s, 2H, CH-C), 1.70-1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 184.8 (C), 170.9 (CO), 108.9 (C), 78.6 (CH), 78.4 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: 305.1384 [M+H]<sup>+</sup>; found: 305.1387 and *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>: 322.1649 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found: 322.1648.

- *exo-cis*-Dimethyl 3-(cyclohexylidenemethylene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167bg**

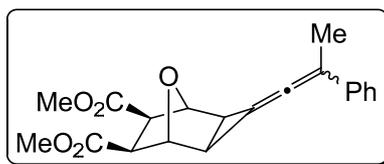


**167bg**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 75:25), the desired product was obtained as a white solid (218 mg, 68 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.89 (s, 2H, CH-O-CH), 3.66 (s, 6H, H<sub>3</sub>COOC), 3.10 (s, 2H, CHCOOMe), 2.20-2.13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-C), 1.98 (s, 2H, CH-C), 1.62-1.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C), 1.53-1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186.3 (C), 171.0 (CO), 107.3 (C), 78.6 (CH), 76.0 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 318.1540 [M+H]<sup>+</sup>; found: 305.1538.

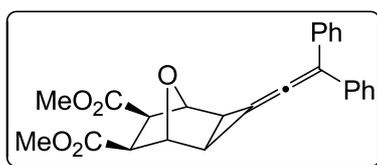
- *exo-cis*-Dimethyl 3-(2-phenylprop-1-en-1-ylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167bh**

**167bh**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 70:30), the product was obtained as a yellow solid (254 mg, 74 % yield). The product was obtained as a mixture of two diastereoisomers (ratio 1.5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.49-7.47 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>, dia a and dia b), 7.37-7.30 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>, dia a and dia b), 7.23-7.18 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>, dia a and dia b), 5.03 (s, 2H, CH-O-CH, dia a), 5.01 (s, 2H, CH-O-CH, dia b), 3.73 (s, 6H, H<sub>3</sub>COOC, dia a), 3.72 (s, 6H, H<sub>3</sub>COOC, dia b), 3.20 (s, 2H, CHCOOMe, dia a), 3.18 (s, 2H, CHCOOMe, dia b), 2.26 (s, 2H, CH-C, dia b), 2.24 (s, 2H, CH-C, dia a), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C, dia b), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C, dia a). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.3 (C, dia a and dia b), 170.9 (CO, dia a), 170.8 (CO, dia b), 137.3 (C, dia b), 136.8 (C, dia a), 128.3 (CH, dia a), 128.2 (CH, dia b), 126.6 (CH, dia a), 126.5 (CH, dia b), 125.7 (CH, dia b), 125.6 (CH, dia a), 104.7 (C, dia b), 104.4 (C, dia a), 79.2 (C, dia a), 79.1 (C, dia b), 78.9 (CH, dia a), 78.7 (CH, dia b), 52.1 (CH<sub>3</sub>, dia a), 52.0 (CH<sub>3</sub>, dia b), 51.8 (CH, dia a), 51.7 (CH, dia b), 25.0 (CH, dia a), 24.9 (CH, dia b), 17.3 (CH<sub>3</sub>, dia b), 16.7 (CH<sub>3</sub>, dia a). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>: 341.1384 [M+H]<sup>+</sup>; found: 341.1385.

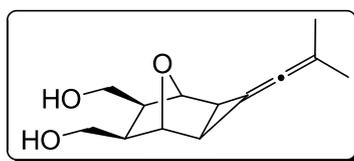
- *exo-cis*-Dimethyl 3-(2,2-diphenylvinylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-dicarboxylate **167bi**

**167bi**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc), the desired product was obtained as a pale orange powder (161 mg, 40 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.29 (m, 9H, CH<sup>Ar</sup>), 7.24-7.21 (m, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 5.05 (s, 2H, CH), 3.70 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 2H, CH-CO), 2.30 (s, 2H, CH-C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.3 (C), 170.8 (CO), 136.7 (C), 136.2 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 113.3 (C), 78.9 (C), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH), 25.9 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>: 420.1805 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found 420.1807.

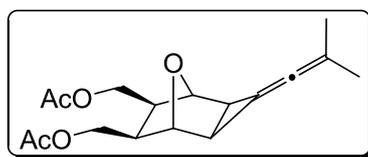
- *exo-cis*-3-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-diyldimethanol **167ca**

**167ca**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 85:15), the desired product was obtained as a white solid (204 mg, 91 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.34 (s, 2H, CH-O), 3.85-3.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.73 (dd, *J*(H,H) = 4.2 and 11.3 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 2.92 (br s, 2H, -OH), 2.37-2.30 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 1.99 (s, 2H, CH-C), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C), 1.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.0 (C), 99.4 (C), 79.8 (CH), 76.5 (C), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 24.5 (CH), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>: 223.1329 [M+H]<sup>+</sup>; found 223.1322.

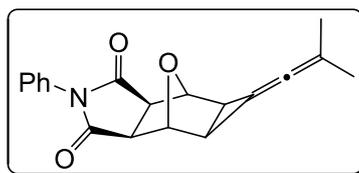
- *exo-cis*-3-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-8-oxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octane-6,7-diylbis(methylene) diacetate **167da**

**167da**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 80:20), the desired product was obtained as a pale yellow solid (246 mg, 80 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.45 (s, 2H, CH-O), 4.13 (dd, *J*(H,H) = 5.6 and 11.1 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 4.01-3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 2.38-2.31 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 2.06 (s, 6H, H<sub>3</sub>C-CO), 1.97 (s, 2H, CH-C), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C), 1.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.9 (C), 170.5 (CO), 99.4 (C), 79.0 (CH), 76.7 (C), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH), 24.0 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>: 324.1805 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found 324.1804.

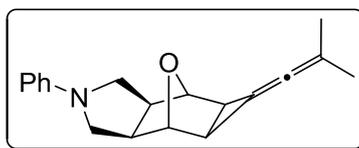
- 5-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-2-phenylhexahydro-4,6-epoxycyclopropa[f]isoindole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione **167ea**

**167ea**

Following the modified procedure A (DCE instead of toluene), after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 75:25), the desired product was obtained as a white solid (238 mg, 77 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.48-7.44 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.41-7.37 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.25-7.22 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 5.00 (s, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 3.23 (s, 2H,  $\text{CH-CO}$ ), 2.17 (s, 2H,  $\text{CH-C}$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 189.9 (C), 175.6 (CO), 131.7 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 126.5 (CH), 101.0 (C), 81.4 (CH), 76.1 (C), 50.3 (CH), 24.1 (CH), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 308.1281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 308.1279.

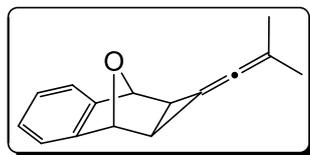
- 5-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-2-phenyldecahydro-4,6-epoxycyclopropa[f]isoindole **167fa**

**167fa**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 8:2), the desired product was obtained as a white solid (269 mg, 96 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.24-7.20 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.72 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.63-6.61 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 4.43 (s, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 3.70-3.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.91 (dd,  $J(\text{H,H}) = 5.3$  and 9.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.83-2.76 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2.00 (s, 2H,  $\text{CH-C}$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.8 (C), 148.4 (C), 128.9 (CH), 116.9 (CH), 113.4 (CH), 99.6 (C), 80.8 (CH), 78.0 (C), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 (CH), 24.6 (CH), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$ : 280.1696  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 280.1697.

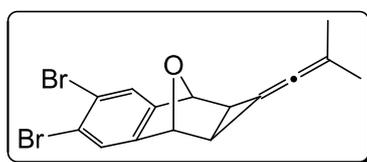
- 1-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-1a,2,7,7a-tetrahydro-1H-2,7-epoxycyclopropa[b]naphthalene **167ha**

**167ha**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 99:1), the desired product was obtained as a white solid (90 mg, 43 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 and 5.3 Hz, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.16 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 and 5.3 Hz, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 5.33 (s, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 2.05 (s, 2H,  $\text{CH-C}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.0 (C), 146.0 (C), 125.9 (CH), 119.4 (CH), 99.8 (C), 86.8 (C), 78.6 (CH), 27.5 (CH), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$ : 211.1117 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; found 211.1121 and  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 228.1383 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ ; found 228.1383.

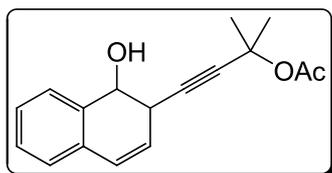
- 4,5-dibromo-1-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-1a,2,7,7a-tetrahydro-1H-2,7-epoxycyclopropa[b]naphthalene **167ia**

**167ia**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 95:5), the desired product was obtained as a white solid (229 mg, 62 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.57 (s, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH-O}$ ), 2.04 (s, 2H,  $\text{CH-C}$ ), 1.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.6 (C), 147.2 (C), 125.0 (CH), 121.9 (C), 100.8 (C), 86.0 (C), 78.4 (CH-O), 27.0 (CH-C), 21.3 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{-C}$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}$ : 368.9308 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; found 368.9311.

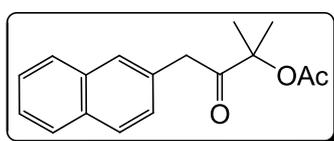
- 4-(1-hydroxy-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate **183ha**

**183ha**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 9:1), the desired product was obtained as a pale yellow oil (51 mg, 19 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50-7.48 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.27-7.25 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.10-7.08 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.52 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.9 and 9.4 Hz, 1H, C-CH=CH), 5.87 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.3 and 9.4 Hz, 1H, C-CH=CH), 4.82 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 5.6 and 7.7 Hz, 1H, C-CH-OH), 3.54-3.51 (m, 1H, CH-C $\equiv$ C), 3.17 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.7 Hz, 1H, -OH), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -CO), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -C), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -C).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.1 (CO), 135.5 (C), 131.9 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 84.9 (C), 81.7 (C), 72.0 (C), 69.2 (CH), 34.5 (CH), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ : 288.1594 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ ; found 288.1596.

- 2-Methyl-4-(naphthalen-2-yl)-3-oxobutan-2-yl acetate **184ha**

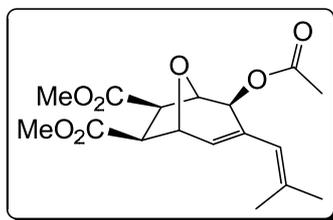


**184ha**

Following the general procedure A, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 9:1), the desired product was obtained as a pale yellow oil (62 mg, 23 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82-7.78 (m, 3H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.65 (s, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ -C- $\text{CH}_2$ ), 7.47-7.42 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.34 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.6 and 8.4 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 3.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -CO), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -CO), 1.54 (s, 6H, ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ C).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 206.1 (CO), 170.4 (C), 133.4 (C), 132.2 (C), 131.6 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 83.8 (C), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3$ : 271.1329 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; found 271.1329.

- Dimethyl 2-acetoxy-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6,7-dicarboxylate **168a**



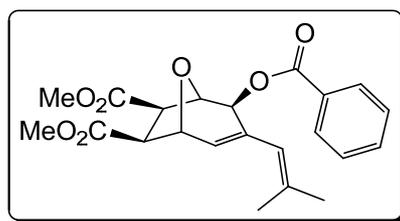
**168a**

Following the general procedure B, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3), the desired product was obtained as a white solid (104 mg, 61 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.98 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.6 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 5.40 (s, 1H, CH=C( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 4.97 (br s, 1H, C-CHO-CHO), 4.92 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.6 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 4.87 (s, 1H, C-CHO-CHO), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -O), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -O), 3.37 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.9

Hz, 1H, *CH-CHO-CH=C*), 3.07 (dd,  $J(\text{H,H}) = 2.6$  and 8.9 Hz, 1H, *CH-CHO-CHO*), 2.10 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-O*), 1.78 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-C*), 1.77 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-C*).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$  (CO), 170.9 (CO), 170.4 (CO), 139.2 (C), 130.9 (C), 130.0 (CH), 121.5 (CH), 78.3 (CH), 76.3 (CH), 70.9 (CH), 52.8 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 47.6 (CH), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NaO}_7$ : 361.1263  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found 361.1257.

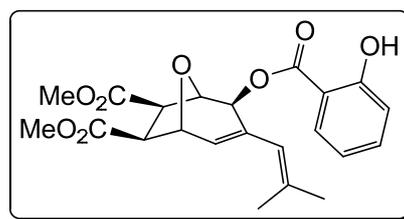
- Dimethyl 2-(benzoyloxy)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6,7-dicarboxylate **168b**

**168b**

Following the general procedure B, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 7:3), the desired product was obtained as a white solid (117 mg, 54 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$ -8.05 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.58-7.54 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.44-7.41 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.04 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 4.6$  Hz, 1H, O-CH-CH=C), 5.48 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.10 (br s, 2H, CHO-CHO-C and CHO-CHO-C), 4.97 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 4.6$  Hz, 1H, O-CH-CH=C), 3.72 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-O*), 3.69 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-O*), 3.42 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$  Hz, 1H, *CH-CHO-CH=C*), 3.17 (dd,  $J(\text{H,H}) = 2.4$  and 8.9 Hz, 1H, *CH-CHO-CHO*), 1.78 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-C*), 1.74 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>-C*).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.0$  (CO), 170.9 (CO), 170.4 (CO), 139.2 (C), 130.9 (C), 130.1 (CH), 121.5 (CH), 78.3 (CH), 76.3 (CH), 70.9 (CH), 52.8 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.6 (CH), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7$ : 401.1594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 401.1596 and  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ : 418.1860  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ; found 418.1860.

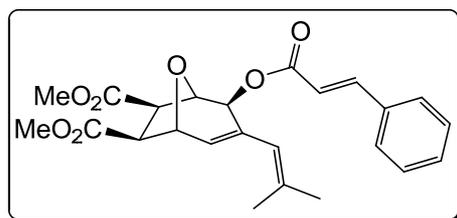
- Dimethyl 2-((2-hydroxybenzoyl)oxy)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6,7-dicarboxylate **168c**

**168c**

Following the general procedure B, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 8:2), the desired product was obtained as a white solid (126 mg, 60 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.60 (s, 1H, -OH), 7.88 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.7 and 8.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.48-7.43 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.98 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.86 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.05 (d,  $J(\text{H,H})$  = 4.6 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 5.46 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.13 (br s, 1H, CHO-CHO-C), 5.10 (s, 1H, CHO-CHO-C), 4.97 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.6 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.42 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 1H, CH-CHO-CH=C), 3.15 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 2.5 and 8.8 Hz, 1H, CH-CHO-CHO), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8 (CO), 170.8 (CO), 169.6 (CO), 161.6 (C), 139.4 (C), 135.8 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (C), 130.2 (CH), 121.2 (CH), 119.1 (CH), 117.3 (CH), 112.1 (C), 77.9 (CH), 76.4 (CH), 71.6 (CH), 52.5 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 47.4 (CH), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ : 434.1809 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>; found 434.1809.

- (E)-Dimethyl 2-(cinnamoyloxy)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6,7-dicarboxylate **168d**

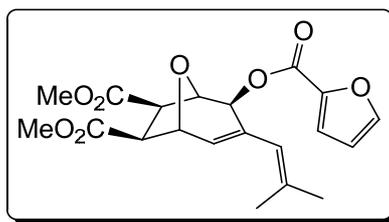


**168d**

Following the general procedure B, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 8:2), the desired product was obtained as a white solid (177 mg, 83 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.74 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-CO), 7.55-7.51 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.39-7.37 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.50 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 16.0 Hz, CH=CH-CO), 6.02 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.7 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 5.46 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.05 (br s, 1H, CHO-CHO-C), 5.02 (s, 1H, CHO-CHO-C), 4.96 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.7 Hz, 1H, O-CH-CH=C), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.41 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 1H, CH-CHO-CH=C), 3.14 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 2.5 and 8.8 Hz, 1H, CH-CHO-CHO), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0 (CO), 170.9 (CO), 166.2 (CO), 145.5 (CH), 139.1 (C), 134.2 (C), 131.0 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 121.5 (CH), 117.5 (CH), 78.4 (CH), 76.3 (CH), 70.8 (CH), 52.7 (CH), 52.38 ( $\text{CH}_3$ ), 52.32 ( $\text{CH}_3$ ), 47.6 (CH), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_8$ : 427.1751 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; found 427.1755.

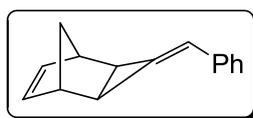
- Dimethyl 2-((furan-2-carbonyl)oxy)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-6,7-dicarboxylate **168e**

**168e**

Following the general procedure B, after purification on silica gel chromatography (PE/EtOAc 8:2), the desired product was obtained as a white solid (138 mg, 70 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.04 (br s, 1H,  $\text{CH}^{\text{fur}}$ ), 7.41 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{fur}}$ ), 6.77 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{fur}}$ ), 6.01 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 4.8$  Hz, 1H, O-CH-CH=C), 5.45 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.07 (br s, 1H, CHO-CHO-C), 5.04 (s, 1H, CHO-CHO-C), 4.95 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 4.8$  Hz, 1H, O-CH-CH=C), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.40 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.7$  Hz, 1H, CH-CHO-CH=C), 3.14 (dd,  $J(\text{H,H}) = 2.5$  and 8.8 Hz, 1H, CH-CHO-CHO), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0 (CO), 170.9 (CO), 162.4 (CO), 148.2 (CH), 143.6 (CH), 139.0 (C), 130.9 (C), 130.2 (CH), 121.4 (CH), 118.8 (C), 109.8 (CH), 78.3 (CH), 76.2 (CH), 70.8 (CH), 52.7 (CH), 52.36 (CH<sub>3</sub>), 52.30 (CH<sub>3</sub>), 47.7 (CH), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_8$ : 391.1387 [M+H]<sup>+</sup>; found 391.1388 and  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_8$ : 408.1653 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; found 408.1654.

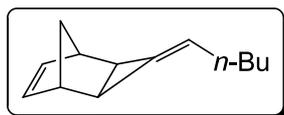
- 3-Benzylidenetricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-ene **210a**<sup>11b</sup>

**210a**

Following the general procedure C, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **210a** was obtained as a colorless oil (287 mg, 73 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.62-7.60 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ph}}$ ), 7.45-7.41 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{Ph}}$ ), 7.33-7.29 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ph}}$ ), 6.67 (s, 1H, CH-Ph), 6.53 (s, 2H, CH=CH), 3.32 (s, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 3.21 (s, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 1.98 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 7.8$  Hz, 1H, CH-C=CH), 1.74 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 7.8$  Hz, 1H, CH-C=CH), 1.26 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.08 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 141.2 (C), 139.7 (CH), 139.2 (CH), 137.8 (C), 128.4 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 117.1 (CH), 45.0 (CH), 44.5 (CH), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH), 25.0 (CH).

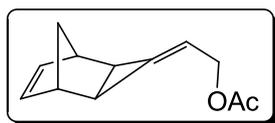
- 3-Pentylidenetricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-ene **210b**<sup>11b</sup>

**210b**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **210b** was obtained as a colorless oil (23 mg, 46 % yield).

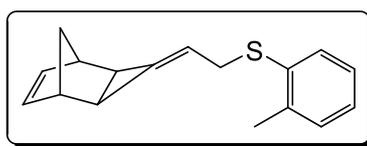
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.33 (m, 2H, CH=CH), 5.58 (br t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.7 Hz, 1H, CH=C), 2.94 (br s, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.13 (q, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.7 Hz, 2H, C=CH-CH<sub>2</sub>), 1.17-1.56 (m, 6H, CH<sub>2</sub><sup>n-Bu</sup> and CH-C), 1.11 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.3 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.90 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 4H, CH<sub>3</sub> and CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.2 (CH), 138.1 (C), 117.6 (CH), 44.1 (CH), 43.8 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH), 26.2 (CH), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

- Tricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-en-2-ylideneethylacetate **211a**<sup>11b</sup>

**211a**

Following the general procedure C, after purification on silica gel chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5), the product **211a** was obtained as a colorless oil (183 mg, 48 % yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.36 (br s, 2H, CH=CH), 5.74 (tt, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.1 and 6.5 Hz, 1H, CH=C), 4.70-4.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.03 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.0 Hz, 2H, CH-CH<sub>2</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.57 (br s, 2H, CH-C=CH), 1.03 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.5 Hz, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.91 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9 (C), 144.7 (C), 139.5 (CH), 139.3 (CH), 111.3 (CH), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH), 44.2 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH), 26.5 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

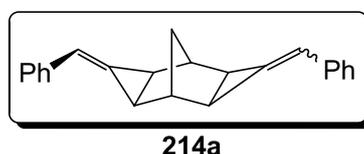
- (2-(Tricyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-en-3-ylidene)ethyl)(*o*-tolyl)sulfane **211k**

**211k**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **211k** was obtained with inseparable alkyne **177k** remaining (**177k/211k** = 3:1, 97 mg, 26 % calculated yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.5 and 7.6 Hz, 1H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.16–7.07 (m, 3H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 6.33 (br s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.69 (tt,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.1 and 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 3.69 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.6 and 13.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 3.59 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.7 and 13.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ), 2.94–2.92 (m, 2H,  $\text{CH-CH-C}$ ), 2.39 (br s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{CH-C}$ ), 1.44 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{CH-C}$ ), 0.86–0.80 (m, 2H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.4 (C), 139.33 (CH), 139.30 (CH), 137.9 (C), 135.4 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 112.8 (CH), 44.26 (CH), 44.20 (CH), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (CH), 26.4 (CH), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NS}$ : 255.1202 [ $M^+$ + $\text{NH}_4$ ]; found 255.1202.

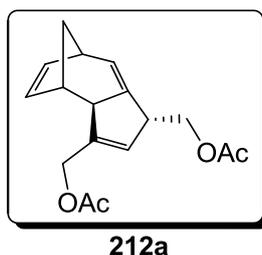
- cis/trans-3,7-Dibenzylidenetretacyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>.0<sup>6,8</sup>]nonane **214a**



Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), product **214a** was obtained as a white solid and mixture of two diastereomers (78 mg, 52 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.51–7.49 (m, 8H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.33–7.30 (m, 8H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 7.23–7.19 (m, 4H,  $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 6.54 (two singlets overlap, 4H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 3.07 (quint.,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$  dia b), 2.91 (quint.,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 2H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$  dia a), 2.80 (quint.,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$  dia b), 2.03–2.00 (m, 4H,  $\text{CH-CH-CH}_2$ ), 1.77 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 4H,  $\text{CH-CH-CH}_2$ ), 0.69 (two singlets overlap, 4H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.89 (C, dia a), 137.87 (C, dia b), 130.88 (C, dia a), 130.84 (C, dia b), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 119.33 (CH, dia a), 119.29 (CH, dia b), 40.9 (CH, dia b), 40.4 (CH, dia a), 40.0 (CH, dia b), 25.5 (CH), 25.0 (CH), 22.97 ( $\text{CH}_2$ , dia a), 22.94 ( $\text{CH}_2$ , dia b), 21.9 (CH), 21.5 (CH). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Ag}$  403.0610 [ $M+\text{Ag}$ ] $^+$ ; found 403.0610.

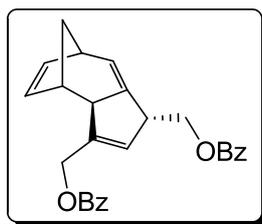
- 4,6-Dimethylacetate-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212a**



Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212a** was obtained as a pale yellow oil (89 mg, 62 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.10 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.98 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.84-5.82 (m, 2H, C=CH), 4.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.97 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.5 and 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.88 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.8 and 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.14 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.8 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.98 (s, 1H, C-CH-C), 2.87-2.83 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.68 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.1 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.33 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9 (C), 170.6 (C), 142.8 (C), 140.1 (C), 137.5 (CH), 133.9 (CH), 129.4 (CH), 126.6 (CH), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 44.4 (CH), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.5 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na: 311.12538 [*M*<sup>+</sup>+Na]; found 311.12524.

- 4,6-Dimethylbenzoate-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212b**

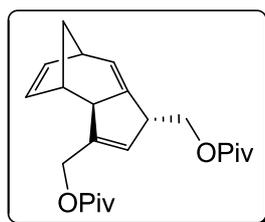


**212b**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212b** was obtained as a pale yellow oil (91 mg, 44 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04-8.00 (m, 4H, CH<sup>Ar</sup>), 7.59-7.52 (m, 4H, CH<sup>Ar</sup>), 7.46-7.39 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 6.11 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=C), 6.03-6.01 (m, 2H, CH=CH), 5.93 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.5 and 7 Hz, 1H, CH=C), 4.95 (qd, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.3 and 13.5 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 4.28-4.19 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.35 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 3.17 (s, 1H, C-CH-C), 2.91-2.87 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.83 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 1.91 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.44 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.4 (C), 166.1 (C), 143.0 (C), 140.2 (C), 137.3 (CH), 134.02 (CH), 133.0 (CH), 132.8 (CH), 130.3 (C), 130.0 (C), 129.9 (CH), 129.56 (CH), 129.50 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH), 44.8 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.7 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N: 430.2013 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 430.2015.

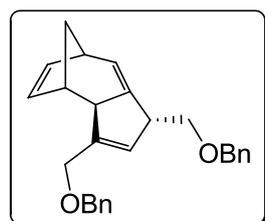
- 4,6-Dimethylpivalate-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212c**

**212c**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212c** was obtained as a pale yellow oil (82 mg, 44 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.08 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.98 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.84-5.80 (m, 2H, CH=C), 4.71 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.3 and 13.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.1 and 13.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.98 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 and 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.89 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 and 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.17 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 3.01 (s, 1H, C-CH-C), 2.88-2.84 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.69 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 1.86 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.36 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.21 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.3 (C), 178.1 (C), 143.0 (C), 140.2 (C), 137.3 (CH), 133.9 (CH), 129.2 (CH), 126.5 (CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 44.7 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (C), 38.7 (C), 38.6 (CH), 36.6 (CH), 27.21 (CH<sub>3</sub>), 27.19 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: 395.21928 [*M*<sup>+</sup>+Na]; found 395.22015.

- 4,6-Dibenzoyloxymethyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212d**

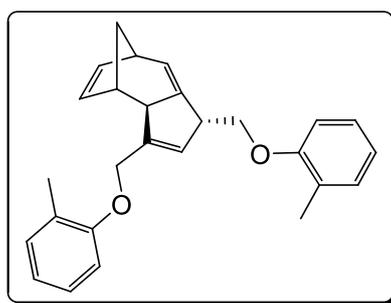
**212d**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212d** was obtained as a pale yellow oil (125 mg, 65 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.20 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.5 and 2.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.01 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.5 and 2.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.95-5.90 (m, 1H, CH=C), 5.86 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 and 2.4 Hz, 1H, CH=C), 4.50 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.13 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 13.6 Hz, 1H, C-CH<sub>2</sub>-O), 4.10 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 13.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 3.38 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-O), 3.17 (tm, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.99 (m, 1H, C-CH-C), 2.86 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0, 4.2 and 2.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.77 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 2.7 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.86 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.4, 4.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.36 (d,

$^3J(\text{H,H}) = 9.4 \text{ Hz}$ , 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 143.8 \text{ (C)}$ , 141.6 (C), 138.6 (C), 138.3 (C), 137.2 (CH), 134.3 (CH), 130.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 125.5 (CH), 72.8 (CH<sub>2</sub>), 71.9 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 49.8 (CH), 44.5 (CH), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 36.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$ : calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na: 407.1981 [ $M^+$ +Na]; found 407.1969.

- 4,6-Bis(*o*-tolylloxy)methyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212e**

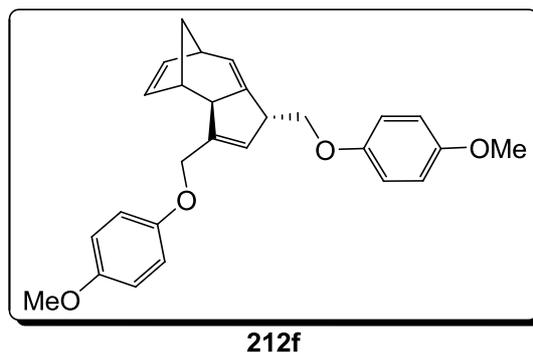


**212e**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212e** was obtained as a pale yellow oil (142 mg, 74 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.86\text{-}6.78 \text{ (m, 8H, } CH^Ar)$ , 6.11 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2.9$  and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.07-6.06 (m, 1H, CH=CH), 6.01 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2.7$  and 5.4 Hz, 1H, CH=C), 5.93 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2.6$  and 7 Hz, 1H, CH=C), 4.64 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 1.1$  and 6.5 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.87 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 6.7$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.39 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 3.17 (s, 1H, C-CH-C), 2.96-2.88 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.83 (t,  $^3J(\text{H,H}) = 3.3$  Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90 (dt,  $^3J(\text{H,H}) = 4.3$  and 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.44 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.5$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.1 \text{ (C)}$ , 156.7 (C), 143.5 (C), 140.8 (C), 137.4 (CH), 134.2 (CH), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 126.83 (C), 126.81 (C), 126.66 (CH), 126.63 (CH), 126.3 (CH), 120.4 (CH), 120.2 (CH), 110.89 (CH), 110.86 (CH), 68.8 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH), 45.0 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 36.7 (CH), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$ : calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na: 407.19839 [ $M^+$ +Na]; found 407.19815.

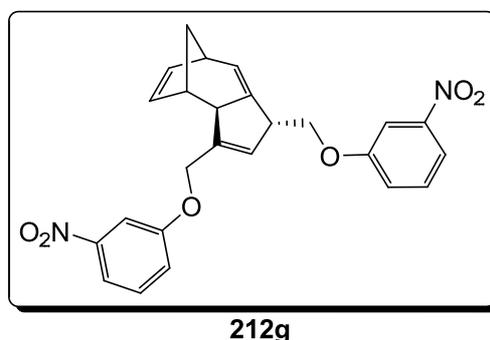
- 4,6-Bis(4-methoxyphenoxy)methyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212f**



Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212f** was obtained as a yellow oil (89 mg, 43 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.86-6.78 (m, 8H, CH<sup>Ar</sup>), 6.12 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.05-6.04 (m, 1H, CH=CH), 6.01 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH=C), 5.91 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 7 Hz, 1H, CH=C), 4.59 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.82 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.9 and 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.77 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.9 and 8.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.75 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 3.00 (s, 1H, C-CH-C), 2.86-2.82 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.69 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.1 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 1.86 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.32 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.6 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH).  
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.9 (C), 153.7 (C), 153.2 (C), 152.7 (C), 143.3 (C), 140.6 (C), 137.4 (CH), 134.2 (CH), 130.2 (CH), 126.4 (CH), 115.8 (CH), 115.8 (CH), 115.5 (CH), 114.50 (CH), 114.48 (CH), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 55.66 (CH<sub>3</sub>), 55.66 (CH<sub>3</sub>), 55.62 (CH<sub>3</sub>), 49.3 (CH), 44.6 (CH), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 36.6 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na: 439.1885 [*M*<sup>+</sup>+Na]; found 439.1884.

- 4,6-Bis(3-nitrophenoxy)methyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212g**

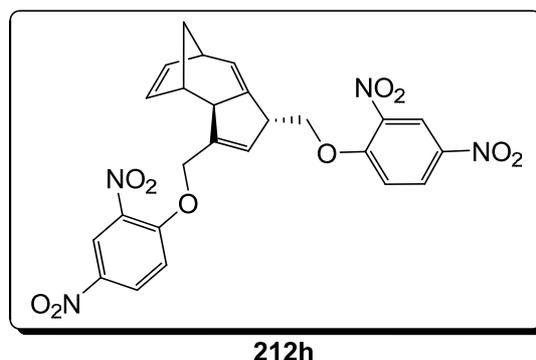


Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212g** was obtained as a yellow solid (112 mg, 50 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83-7.77 (m, 3H, CH<sup>Ar</sup>), 7.38 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.66 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.64 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.3 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.42 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.38 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.27 (ddd, <sup>3</sup>J(H,H) = 0.8 ,

2.5 and 8.3 Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 7.14 (ddd,  $^3J(H,H) = 0.8$ , 2.5 and 8.3 Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 6.14-6.10 (m, 2H,  $CH=CH$ ), 6.04 (dd,  $^3J(H,H) = 2.6$  and 5.4 Hz, 1H,  $CH=C$ ), 5.97 (dd,  $^3J(H,H) = 2.5$  and 7.1 Hz, 1H,  $CH=C$ ), 4.75 (d,  $^3J(H,H) = 1.1$ , 2H,  $CH_2-O$ ), 3.95 (dd,  $^3J(H,H) = 6.7$  and 8.8 Hz, 1H,  $CH_2-O$ ), 3.89 (dd,  $^3J(H,H) = 7.4$  and 8.8 Hz, 1H,  $CH_2-O$ ), 3.40 (t,  $^3J(H,H) = 7.5$  Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 3.12 (s, 1H, C- $CH-C$ ), 2.93-2.91 (m, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 2.81 (t,  $^3J(H,H) = 3.2$  Hz, 1H, C- $CH-CH_2$ ), 1.93 (dt,  $^3J(H,H) = 4.3$  and 9.6 Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 1.40 (d,  $^3J(H,H) = 9.6$  Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 159.4$  (C), 158.9 (C), 149.12 (C), 149.11 (C), 142.7 (C), 139.5 (C), 137.6 (CH), 134.1 (CH), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 127.5 (CH), 122.0 (CH), 121.6 (CH), 116.0 (CH), 115.7 (CH), 109.0 (CH), 108.8 (CH), 69.4 ( $CH_2$ ), 66.4 ( $CH_2$ ), 49.0 (CH), 44.8 (CH), 39.4 ( $CH_2$ ), 38.7 (CH), 36.6 (CH). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $C_{25}H_{22}O_6N_2Na$ : 469.13701 [ $M^+ + Na$ ]; found 469.13739.

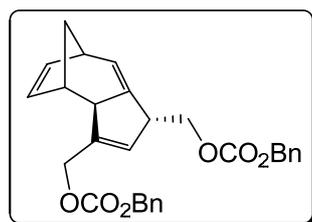
- 4,6-Bis(2,4-dinitrophenoxy)methyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212h**



Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/ $Et_2O$ ), the product **212h** was obtained as a yellow oil (239.8 mg, 50 % yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.75$  (d,  $^3J(H,H) = 2.7$  Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 8.72 (d,  $^3J(H,H) = 2.7$  Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 8.37-8.41 (m, 2H,  $CH^{Ar}$ ), 7.26 (d,  $^3J(H,H) = 9.3$  Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 7.12 (d,  $^3J(H,H) = 9.3$  Hz, 1H,  $CH^{Ar}$ ), 6.14-6.13 (m, 1H,  $CH=CH$ ), 6.10 (dd,  $^3J(H,H) = 2.9$  and 5.4 Hz, 1H,  $CH=CH$ ), 6.06 (dd,  $^3J(H,H) = 2.6$  and 5.5 Hz, 1H,  $CH=C$ ), 6.02 (dd,  $^3J(H,H) = 2.4$  and 7 Hz, 1H,  $CH=C$ ), 4.96 (s, 2H, O- $CH_2$ ), 4.19-4.09 (m, 2H, O- $CH_2$ ), 3.48 (t,  $^3J(H,H) = 6.3$  Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 3.18 (s, 1H, C- $CH-C$ ), 2.95-2.92 (m, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 2.79 (t,  $^3J(H,H) = 3.2$  Hz, 1H, C- $CH-CH_2$ ), 1.93 (dt,  $^3J(H,H) = 4.2$  and 9.7 Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ), 1.39 (d,  $^3J(H,H) = 9.6$  Hz, 1H,  $CH-CH_2-CH$ ).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 156.6$  (C), 156.0 (C), 142.0 (C), 140.3 (C), 140.1 (C), 139.0 (C), 138.8 (C), 138.3 (C), 137.4 (CH), 134.3 (CH), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 121.9 (CH), 121.8 (CH), 114.5 (CH), 114.3 (CH), 71.4 ( $CH_2$ ), 68.2 ( $CH_2$ ), 48.6 (CH), 44.9 (CH), 39.4 ( $CH_2$ ), 38.7 (CH), 36.5 (CH). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $C_{25}H_{24}O_{10}N_5$ : 554.1518 [ $M^+ + NH_4$ ]; found 554.1523.

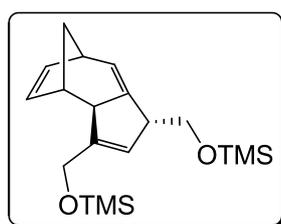
- 4,6-Bis(benzylcarbonate)methyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212i**

**212i**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **212i** was obtained as a yellow oil (124 mg, 52 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39-7.33 (m, 10H, CH<sup>Ar</sup>), 6.07 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.97 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.89-5.90 (m, 1H, CH=C), 5.86 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 7 Hz, 1H, CH=C), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.73 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4.03 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 and 10.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.96 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 and 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-O), 3.22 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.7 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 3.09 (s, 1H, C-CH-C), 2.90-2.87 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.80 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.1 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 1.88 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.1 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.40 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.0 (C), 154.9 (C), 142.5 (C), 139.3 (C), 137.4 (CH), 135.3 (C), 135.2 (C), 134.0 (CH), 129.8 (CH), 128.58 (CH), 128.54 (CH), 128.53 (CH), 128.4 (CH), 128.30 (CH), 128.28 (CH), 127.2 (CH), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 44.2 (CH), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.4 (CH). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Na: 495.17781 [*M*<sup>+</sup>+Na]; found 495.17820.

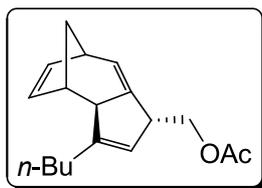
- 4,6-Bis(trimethylmethoxysilane)-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **212j**

**212j**

Following the general procedure D, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O), the product **106i** was obtained as a yellow oil (20.9 mg, 21 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.09 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.5 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.98 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.79-5.72 (m, 2H, CH), 4.21 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.48-3.41 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 2.99 (br, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.94 (s, 1H, C-CH-C), 2.86-2.82 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.68 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 1H, C-CH-CH<sub>2</sub>), 1.84 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.3 and 8.9 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.35 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.13 (s, 19H, CH<sub>3</sub>). Due to the poor stability of the product neither <sup>13</sup>C NMR nor HRMS analysis could not be performed.

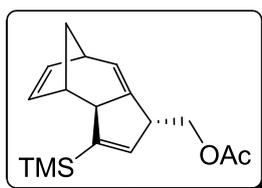
- 4-Methylacetate-6-butyl-tetracyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undeca-2,5,9-triene **224b**

**224b**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1), product **224b** was obtained as a colorless oil (95 mg, 70 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.09 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 5.99 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.78 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 6.9 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>), 5.47 (br s, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.94-3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 3.04 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.7 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.85-2.81 (m, 2H, CH-CH-C and CH-C-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.1 Hz, 1H, CH-CH=C), 2.09-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.83 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.47-1.29 (m, 5H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> and CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.91 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.0 (C), 148.9 (C), 141.3 (C), 148.9 (C), 137.2 (CH), 134.1 (CH), 125.3 (CH), 124.1 (CH), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 45.2 (CH), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.2 (CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>: 290.2115 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 290.2117.

- 4-Methyl-6-trimethylsilyl tricyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>]undecan-2,5,9-triene **224c**

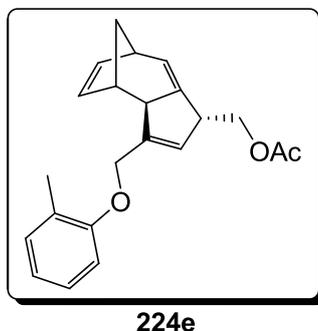
**224c**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1), product **224c** was obtained as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.12 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 6.09 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 Hz, 1H, CH=C-Si), 5.99 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.80 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 6.9 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>), 3.95 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.7 and 10.5, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.87 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.5 and 10.5, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.12 (td, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 and 7.1, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.96 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.4 Hz, 1H, CH-CH-C), 2.81-2.87 (m, 2H, CH-C-Si and CH-CH=C), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.86 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.3 and 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.33 (d, <sup>3</sup>J(H,H) 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.13 (br s, 9H, CH<sub>3</sub>-Si). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.0 (C), 150.7 (C), 141.9 (C), 141.1 (CH), 137.7 (CH), 133.9 (CH),

125.7 (CH), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 47.5 (CH), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 38.5 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), -1.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>Si: 306.1884 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 306.1885.

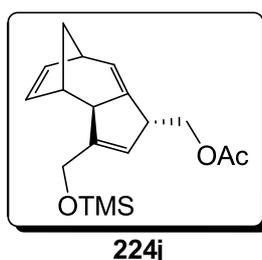
- 4-Methylacetate-6-(*o*-toloxymethyl)tricyclo [6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224e**



Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1), product **224e** was obtained as a colorless oil (109 mg, 65 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.16-7.13 (m, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 6.88-6.81 (m, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 6.12 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 6.01 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.92 (br s, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>-O), 5.87 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.5 and 7.0 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>-O), 4.63 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 1.0 and 5.3 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C), 4.00 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 7.4 and 10.6 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.94 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 6.7 and 10.6 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.19 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 6.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 3.09 (br s, 1H, CH-CH-C), 2.88 (quint, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 3.5 Hz, 1H, CH-C-CH<sub>2</sub>), 2.82 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H, CH-CH=C), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.89 (dt, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 4.2 and 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.41 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.8 (C), 156.5 (C), 143.9 (C), 140.3 (C), 137.3 (CH), 134.1 (CH), 130.6 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (C), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 120.4 (CH), 110.7 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 44.5 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.6 (CH), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: 354.2064 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 354.2062.

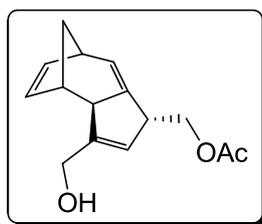
- 4-(Methylacetate)-6-((trimethylsilyloxy)methyl)tricyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224j**



Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), product **224j** was obtained as a colorless oil (44 mg, 27 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.07 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 5.97 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.79 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.4 and 7.0 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.71 (br s, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>-O), 4.19 (br s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C), 3.92 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.7 and 10.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.88 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.8 and 10.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.09 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.94 (br s, 1H, CH-CH-C), 2.82 (quint,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.6 Hz, 1H, CH-C-CH<sub>2</sub>), 2.65 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.3 Hz, 1H, CH-CH=C), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.83 (dt,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.2 and 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.32 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.11 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Si).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0 (C), 147.6 (C), 140.8 (C), 137.3 (CH), 134.1 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 44.0 (CH), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 36.4 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>), -0.4 (CH<sub>3</sub>). MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 264.16 [ $M\text{H}^+$ +NH<sub>4</sub>-SiC<sub>3</sub>H<sub>8</sub>]; found 264.20.

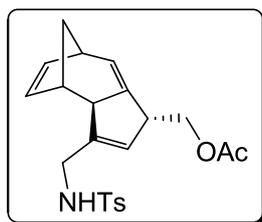
- 6-(Hydroxymethyl)-4-(methylacetate) tricyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224I**

**224I**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), product **224I** was obtained as a colorless oil (49 mg, 39 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.08 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.9 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 5.98 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.6 and 5.4 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.81 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.5 and 7.0 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.79-5.75 (m, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>-O), 4.23 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 3.94 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.5 and 10.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.89 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.1 and 10.5 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.12 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.98 (br s, 1H, CH-CH-C), 2.84 (quint,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.5 Hz, 1H, CH-C-CH<sub>2</sub>), 2.69 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.3 Hz, 1H, CH-CH=C), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.85 (dt,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.2 and 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.32 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.1 (C), 147.9 (C), 140.4 (C), 137.3 (CH), 134.1 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 44.1 (CH), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 36.3 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 264.1594 [ $M^+$ +NH<sub>4</sub>]; found 264.1595.

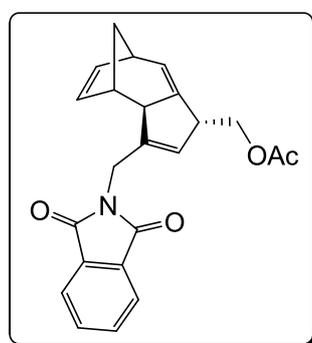
- 4-Methylacetate-6-((4-methylphenylsulfoamido)methyl)tricyclo [6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224m**

**224m**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), product **117p** was obtained as a pale yellow oil (75 mg, 38 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.9 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.07 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH-CH-CH=C), 5.94 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.6 and 5.5 Hz, 1H, CH-CH-CH-C), 5.80 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.5 and 7.0 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.66 (br s, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>-NH), 4.50 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.83 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.5 and 10.6 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.78 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.1 and 10.6 Hz, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.65 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.2 and 6.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-C), 3.06 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.87 (br s, 1H, CH-CH-C), 2.83 (quint, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.6 Hz, 1H, CH-C-CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 1H, CH-CH=C), 2.43 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 1.83 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.2 and 9.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.24 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.4 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9 (C), 143.5 (C), 143.1 (C), 139.7 (C), 137.2 (CH), 136.6 (C), 134.0 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 44.2 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 35.9 (CH), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 417.1843 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 417.1842.

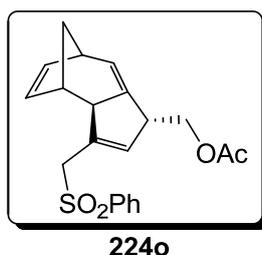
- 6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl-4-methylacetate tricyclo [6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224n**

**224n**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), product **224n** was obtained as a white solid (116 mg, 61 % yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.86 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 and 5.4 Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.73 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0 and 5.4 Hz, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 6.10 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 2.9 and 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH-CH=C}$ ), 6.00 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 2.6 and 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH-CH-C}$ ), 5.81 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 2.4 and 7.0 Hz, 1H,  $\text{CH=C-CH-CH}_2\text{-O}$ ), 5.62 (br s, 1H,  $\text{CH=C-CH}_2\text{-N}$ ), 4.36 (d,  $J(\text{H,H})$  = 1.1 Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-C}$ ), 3.93 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 7.6 and 10.6 Hz, 1H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}$ ), 3.83 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 and 10.6 Hz, 1H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}$ ), 3.09 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.5 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-O}$ ), 2.99 (br s, 1H,  $\text{CH-CH-C}$ ), 2.84-2.87 (m, 2H,  $\text{CH-C-CH}_2$  and  $\text{CH-CH=C}$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.89 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 4.2 and 9.5 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ), 1.39 (d,  $J(\text{H,H})$  = 9.5 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8 (C), 167.6 (C), 142.3 (C), 140.1 (C), 137.3 (CH), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 131.9 (C), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 123.2 (CH), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 (CH), 44.5 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ : 393.1809 [ $M^+$ + $\text{NH}_4$ ]; found 393.1813.

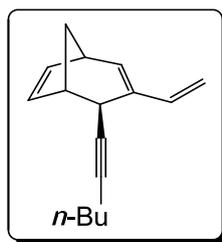
- 4-(Methylacetate)-6-(phenylsulfonylmethyl)tricyclo[6.2.1.0<sup>3,7</sup>] undecan-2,5,9-triene **224o**



Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), products **224o** was obtained as a pale yellow solid (122 mg, 63% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.88-7.85 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.63 (tt,  $^3J(\text{H,H})$  = 1.2 and 7.4 Hz, 1H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 7.56-7.52 (m, 2H,  $H^{\text{Ar}}$ ), 6.04 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.9 and 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH-CH=C}$ ), 5.93 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.6 and 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH-CH-CH-C}$ ), 5.78 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 2.5 and 7.0 Hz, 1H,  $\text{CH=C-CH-CH}_2\text{-O}$ ), 5.60 (br s, 1H,  $\text{CH=C-CH}_2$ ), 3.98 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 14.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ ), 3.87 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 14.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ ), 3.77 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.4 and 10. Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.66 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.3 and 10.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.05 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-O}$ ), 2.92 (br s, 1H,  $\text{CH-CH-C}$ ), 2.82 (quint,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.5 Hz, 1H,  $\text{CH-C-CH}_2$ ), 2.69 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.2 Hz, 1H,  $\text{CH-CH=C}$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.81 (dt,  $^3J(\text{H,H})$  = 4.2 and 9.6 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ), 1.19 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.6 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7 (C), 139.3 (C), 138.2 (C), 137.1 (CH), 136.4 (CH), 135.6 (C), 134.1 (CH), 133.7 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.4 (CH), 48.4 (CH), 44.7 (CH), 139.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 (CH), 36.1 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ : 388.1577 [ $M^+$ + $\text{NH}_4$ ]; found 388.1575.

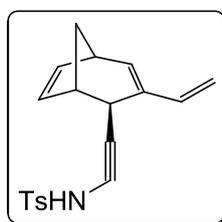
- 4-(Hex-1-ynyl)3-vinylbicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene **225b**

**225b**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1), the product **225b** was obtained as a colorless oil (27.0 mg, 25 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.31 (dd, *J*(H,H) = 2.7 and 5.5 Hz, 1H), 6.08-6.16 (m, 2H), 5.75 (dd, *J*(H,H) = 2.8 and 5.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*(H,H) = 17.3 Hz, 1H), 4.94 (d, *J*(H,H) = 10.8 Hz, 1H), 2.93-2.96 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.17 (td, *J*(H,H) = 2.2 and 6.9 Hz, 2H), 2.10 (d, *J*(H,H) = 9.9 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J*(H,H) = 4.6 and 9.9 Hz, 1H), 1.36-1.48 (m, 4H), 0.89 (t, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 141.8 (CH), 138.3 (CH), 135.1 (CH), 133.1 (C), 130.0 (CH), 111.5 (CH<sub>2</sub>), 82.4 (C), 80.6 (C), 45.6 (CH), 38.9 (CH), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N: 213.1638 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 213.1639.

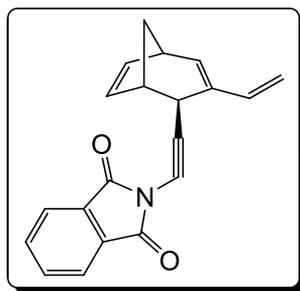
- 4-Methyl-*N*-((3-vinylbicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien-2-yl)ethynyl)benzenesulfonamide **225m**

**225m**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), products **225m** was obtained as a colorless oil (17 mg, 10 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 7.30 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 6.29 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.8 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.10 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 6.4 Hz, 1H, CH=C), 6.03 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 11.0 and 17.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.69 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.08 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 17.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 4.86 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 4.43 (t, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 5.7 Hz, 1H, NH), 3.85 (dd, <sup>3</sup>*J*(H,H) = 2.2 and 5.59 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 2.78 (br s, 1H, CH-C≡C), 2.76 (m, 1H, CH-CH-C), 2.68 (m, 1H, CH-CH=C), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 1.82 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.5 (C), 142.1 (CH), 137.9 (CH), 136.8 (C), 135.7 (CH), 131.8 (C), 129.6 (CH), 127.3 (CH), 111.4 (CH<sub>2</sub>), 87.3 (C), 74.4 (C), 44.9 (CH), 38.76 (CH), 38.69 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 357.1631 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 357.1632.

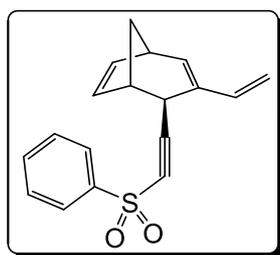
- 2-(3-(3-Vinylbicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien-2-yl)prop-2-ynyl)isoindoline-1,3-dione **225n**

**225n**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), products **225n** was obtained as a white solid (20 mg, 12 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.87 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.0 and 5.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.72 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.0 and 5.4 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.29 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.7 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.11 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 1H, CH=C), 6.07 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 11.0 and 17.7 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.71 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.8 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.26 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 17.5 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.89 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 10.9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.44 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.96 (br s, 1H, CH-C≡C), 2.92-2.94 (m, 1H, CH-CH-C), 2.77-2.80 (m, 1H, CH-CH=C), 2.05 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 10.0 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.90 (dt, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.6 and 10.0 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.1 (C), 142.0 (CH), 137.9 (CH), 135.6 (CH), 132.1 (C), 129.9 (CH), 123.4 (CH), 111.7 (CH<sub>2</sub>), 85.7 (C), 73.8 (C), 45.0 (CH), 38.87 (CH), 38.84 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH), 27.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O: 316.1332 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 316.1333.

- 4-(3-(Phenylsulfonyl)prop-1-ynyl)-3-vinylbicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene **225o**

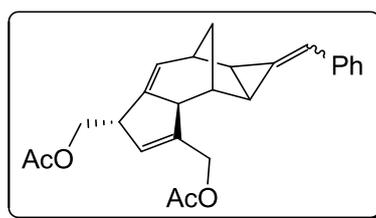
**225o**

Following the general procedure E, after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5), products **225o** was obtained as a pale yellow oil (41 mg, 26 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.95 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 7.64 (tt, <sup>3</sup>J(H,H) = 1.2 and 7.4 Hz, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.51-7.55 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 6.29 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.8 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.11 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.4 Hz, 1H, CH=C), 6.03 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 11.0 and 17.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.70 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.9 and 5.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.10 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 17.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 4.83 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 3.96 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-S), 2.93 (br s, 1H, CH-

C≡C), 2.85 (br s, 1H, CH-CH-C), 2.76-2.78 (m, 1H, CH-CH=C), 1.84 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.2 (CH), 137.8 (CH), 135.9 (CH), 133.9 (CH), 131.4 (C), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 111.5 (CH<sub>2</sub>), 90.4 (C), 67.9 (C), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH), 38.78 (CH), 38.76 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S: 328.1366 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 328.1371.

- 10-Benzelidene-4,6-acetoxymethyltetracyclo[6.3.1.0<sup>3,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]dodeca-2,5-diene **229**

**229**

Following the general procedure E, with small changes (2 equiv. of alkyne **177a** were introduced), after purification on silica gel chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 70:30 ) the product **229** was obtained as a colorless oil (157 mg, 80 % yield, mixture of 2 diastereoisomers 6/4).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.22 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 6.65 (br s, 0.4 H, dia a, C=CH-Ph), 6.64 (br s, 0.6 H, dia b, C=CH-Ph), 5.99 (td, *J*(H,H) = 2.5 and 9.2 Hz, 1H, CH=C-CH-CH<sub>2</sub>), 5.82 (m, 1H, CH=C-CH<sub>2</sub>), 4.63 - 4.78 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C), 4.09 (m, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.98 (m, 1H, O-CH<sub>2</sub>-CH), 3.33 (br s, 0.6 H, dia b, CH-C-CH<sub>2</sub>), 3.31 (br s, 0.4 H, dia a, CH-C-CH<sub>2</sub>), 3.21 (t, *J*(H,H) = 6.8 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 2.73 (d, *J*(H,H) = 3.6 Hz, 0.6 H, dia b, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.70 (dd, *J*(H,H) = 3.9 and 7.0 Hz, 0.4 H, dia a, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.62 (d, *J*(H,H) = 3.6 Hz, 0.4 H, dia a, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.56 (dd, *J*(H,H) = 3.9 and 7.0 Hz, 0.6 H, dia b, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 2.27 (d, *J*(H,H) = 6.8 Hz, 0.4 H, dia a, ), 2.11 (br s, 1.6 H, dia b, CH<sub>3</sub>-CO), 2.10 (br s, 1.4 H, dia a, CH<sub>3</sub>-CO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO), 2.03 (d, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 0.6 H, dia b, CH=C-CH), 1.89 (d, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 0.6 H, Ph-CH=C-CH), 1.70 (d, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 0.6 H, Ph-CH=C-CH), 1.20-1.29 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-CH ), 0.97 (d, *J*(H,H) = 11.0 Hz, 0.4 H, dia a, CH-CH<sub>2</sub>-CH), 0.96 (d, *J*(H,H) = 11.0 Hz, 0.6 H, dia b, CH-CH<sub>2</sub>-CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.97 (C), 170.66 (C), 170.61 (C), 143.30 (CH), 143.17 (CH), 141.07 (CH), 140.88 (CH), 137.79 (CH), 137.76 (CH), 133.36 (CH), 133.13 (CH), 129.11 (CH), 128.86 (CH), 128.75 (CH), 128.52 (CH), 128.46 (CH), 128.37 (CH), 126.78 (CH), 126.72 (CH) 126.47 (CH), 126.44 (CH), 119.61 (CH), 119.55 (CH), 64.82 (CH<sub>2</sub>), 64.74(CH<sub>2</sub>), 61.85 (CH<sub>2</sub>), 61.71 (CH<sub>2</sub>), 51.88 (CH), 51.74 (CH), 47.75 (CH), 36.94 (CH), 36.39 (CH), 36.32 (CH), 35.81 (CH), 30.28 (CH), 28.88 (CH<sub>2</sub>), 28.79 (CH<sub>2</sub>), 27.73 (CH), 26.95 (CH), 24.55 (CH), 20.98 (CH<sub>3</sub>), 20.87 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI+): *m/z*: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 408.2169 [*M*<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]; found 408.2169.