Thèse

Présentée pour recevoir le grade de

Docteur de l'Ecole Polytechnique

Spécialité : Chimie Organique

par

Colombe GRONNIER

Développement de nouvelles réactions catalysées par l'or, l'argent ou le cuivre pour la synthèse de molécules hétérocycliques

Soutenue le 4 octobre 2013 devant la commission d'examen composée de :

Professeur François COUTY	Président
Professeur Isabelle GILLAIZEAU	Rapporteur
Professeur Philippe BELMONT	Rapporteur
Docteur Gilles OUVRY	Examinateur
Professeur Fabien GAGOSZ	Directeur de thèse

Table des matières

Table des matières 3

Remerciements 9

Abréviations 13

Introduction générale 17

Chapitre 1 : Introduction à la catalyse électrophile par les métaux de la colonne 11 – Propriétés particulières de l'or 23

1.1 Introduction 24
1.2 Propriétés des métaux de la colonne 11 24
1.2.1 Cuivre, argent et or, de bons acides de Lewis 24
1.2.2 Réactivité du cuivre en catalyse électrophile 26
1.2.3 Les réactions d'hétérocyclisation – catalyse électrophile à l'argent(I) 29
1.3 Propriétés particulières de l'or 34
1.3.1 Généralités sur l'or 34
1.3.2 Propriétés électroniques particulières de l'or 35
1.4 Réactivités de l'or(I) 40
1.4.1 L'or, un π-acide de Lewis carbophile 40
1.4.2 Types de réactivité de l'or 42
1.4.3 Mise en évidence des intermédiaires de réaction 44
1.5 Complexes d'or communément employés 46
1.5.1 Complexes d'or(III) 46
1.5.2 Complexes d'or(I) 48
1.6 Fonctionnalisation de liaisons C-C catalysées par l'or 53
1.6.1 Addition de nucléophiles hétéroatomiques 53
1.6.1.1 Hétérocyclisations catalysées par l'or 53
1.6.1.2 Réarrangements d'esters propargyliques 58
1.6.2 Cycloisomérisations catalysées par l'or 59
1.6.2.1 Nucléophiles carbonés classiques 60
1.6.2.2 Cycloisomérisation d'énynes 61
1.6.3 Nucléophiles ambidents 66
1.6.4 Oxydations de l'or 69
1.7 Conclusion 73

Chapitre 2 : Etude du réarrangement de propynyloxypyridines par catalyse électrophile et synthèse d'hétérocycles inédits 75

2.1 Introduction 76
2.2 Présentation des réarrangements d'esters propargyliques en catalyse électrophile 77
2.2.1 Principe du réarrangement des esters propargyliques catalysé par des métaux de transition 77
2.2.1.1 Réarrangements d'esters propargyliques 77
2.2.1.2 Catalyse à l'or – Premiers exemples de réarrangements 80
2.2.2 Présentation des études mécanistiques de ces réarrangements 82
2.2.2.1 Etude théorique des énergies des différents intermédiaires mis en jeu dans les réarrangements 82
2.2.2.2 Travaux portant sur la migration 1,2 du groupement acyloxy 84
2.2.2.3 Etudes théoriques et expérimentales de la formation des allènes 86
2.2.3 Bilan des équilibres envisageables 89
2.2.4 1,2 acyloxy migration catalysée par des complexes d'or 91
2.2.5 Réarrangements 3,3 d'acétates propargyliques catalysés par des complexes d'or 94
2.2.6 Importance de l'agent de piégeage de l'intermédiaire 95
2.3 Présentation des études de systèmes asymétriques 97
2.3.1 Présentation des études de réarrangements d'imidates 97
2.3.2 Présentation des shifts d'oxypyridines 100
2.3.2.1 Etude de la migration 3,3 d'allyloxypyridines. 100
2.3.2.2 Réarrangements de propynyloxypyridines 101
2.3.3 Présentation des réarrangements de Claisen des propynyloxypyridines 103
2.4 Objectifs de notre étude 105
2.4.1 Tout commence par une analogie… 105
2.4.2 Préparation des substrats 106
2.5 Etude du réarrangement 1,2 des 2-propynyloxypyridines 107
2.5.1 Est-il possible d'obtenir l'intermédiaire carbénique ? 107
2.5.1.1 Piégeage de l'intermédiaire carbénique 107
2.5.1.2 Formation de l'aldéhyde – mécanisme possible 110
2.5.2 Jusqu'où peut aller cette réaction ? 111
2.5.3 Fonctionnalisation des aldéhydes 114
Etude de la réaction des 2-propynyloxypyridines avec l'aniline 115
2.6 115
2.6.1 Observations préliminaires 115
2.6.2 Optimisation des conditions réactionnelles 117
2.6.3 Synthèse de pyridimines : étendue de la réaction et limitations 121
2.6.3.1 Utilisation de différents nucléophiles azotés 121
2.6.3.2 Substitution en position propargylique du substrat 123
2.6.3.3 Variations sur le noyau aromatique 125
2.6.3.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne 126
2.6.4 Résumé 127
2.7 Etude du réarrangement sigmatropique 3,3 127
2.7.1 Observations préliminaires 127
2.7.2 Optimisation des conditions du réarrangement sigmatropique 3,3 128
2.7.3 Mécanisme proposé pour cette transformation 130
2.7.4 Synthèse de pyridimines de type 2.83 132
2.7.4.1 Variation du nucléophile 132
2.7.4.2 Etude de la substitution en position propargylique 134
2.7.4.3 Changement de propriétés électroniques du noyau aromatique 136

2.7.4.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne 137
2.8 L'eau comme nucléophile 137
2.8.1 Or et eau 138
2.8.1.1 Présentation des observations préliminaires 138
2.8.1.2 Optimisation des conditions de réaction 138
2.8.1.3 Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'or 140
2.8.2 Argent et eau 141
1.1.1.1 Isomérisation des pyridones 141
2.8.2.1 Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'argent 143
2.8.3 Bilan de l'utilisation de l'eau comme nucléophile 144
2.9 Les intermédiaires réactionnels sont-ils en équilibre ? 145
2.9.1 Compétition entre les différents chemins réactionnels 145
2.9.2 Equilibre entre les différents intermédiaires réactionnels 148
2.10 Réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines 149
2.11 Présentation de la cyclisation des *N*-propargylamino pyridines 151
2.12 Conclusion 154

Chapitre 3 : Etude de la cyclisation oxydante d'époxydes et oxétanes propargyliques catalysée par des complexes de cuivre(I) 157

3.1 Introduction 158
3.2 Présentation de la catalyse oxydante par les métaux électrophiles 159
3.2.1 Principe 159
3.2.2 Oxydation par des sulfoxydes, des époxydes, des groupements nitro ou des N-oxydes d'amines 160
3.2.2.1 Oxydation par les sulfoxydes 160
3.2.2.2 Utilisation des époxydes comme oxydants 162
3.2.2.3 Transfert de l'atome d'oxygène de groupements nitrones, nitro ou N-oxydes d'amines 164
3.2.3 Utilisation des N-oxydes de pyridines comme source d'atomes d'oxygène 167
3.2.3.1 Mise en évidence de la réactivité des N-oxydes de pyridines 167
3.2.3.2 Nucléophiles intramoléculaire, séquences oxydation/cyclisation 169
3.2.3.3 Nucléophiles intermoléculaires 172
3.2.3.4 Addition oxydante sur des alcynes non terminaux 174
3.2.3.5 Intermédiaires de l'addition oxydante de N-oxydes de pyridine : 175
3.3 Présentation des réactions de catalyse électrophile sur des alcynes qui portent un groupement partant en position propargylique 176
3.3.1 Réactivité du cuivre sur les alcynyl oxiranes 177
3.3.2 Présentation de la réactivité des complexes d'argent et d'or sur les alcynyl oxiranes 178
3.3.2.1 Additions sur des allénols catalysées à l'or et argent 178
3.3.2.2 « One-pot cyclisation » d'oxiranes propargyliques catalysées par l'or ou l'argent 180
3.4 Catalyse oxydante d'époxydes propargyliques 182
3.4.1 Premiers exemples de catalyse oxydante d'oxiranes propargyliques 182
3.4.2 Optimisation des conditions de la réaction 183
3.4.3 Etude de l'étendue de la réaction 185
3.4.4 Proposition de mécanisme 187

3.5 Etude de la cyclisation oxydante des oxétanes propargyliques.....189
3.5.1 Synthèse des oxétanes propargyliques 189
3.5.2 Un substrat, deux produits 190
3.5.3 Recherche de conditions de formation sélective de chaque produit 190
3.5.4 Synthèse de quelques lactones et furanaldéhydes par catalyse oxydante d'oxétanes propargyliques 193
3.5.5 Bilan de l'étude menée..... 195
3.5.6 Extension de la méthode aux tétrahydrofuranes propargyliques 195
3.6 Conclusion 197

Chapitre 4 : Synthèse de quinolines à partir d'acétates d'azidophényle alcynes. 199

4.1 Introduction.....200
4.2 Réactivité de nucléophiles ambidents non oxygénés en catalyse électrophile.....201
4.2.1.1 Réaction de Schmidt – catalyse oxydative à l'aide d'azotures 202
4.2.2 Formation de cycles à six par addition d'un azoture sur des alcynes 205
4.2.3 Cyclisation d'azotures aromatiques sur des alcynes intramoléculaires..... 207
4.2.4 Cyclisation de triazènes 209
4.2.5 Addition intermoléculaire d'un nucléophile ambident azoté 210
4.2.6 Transfert d'un groupement carboné..... 212
4.3 Réarrangements sigmatropiques 3,3 d'acétates propargyliques.....214
4.3.1 Réarrangement sigmatropique 3,3 – mécanisme 215
4.3.2 Evolution de l'allène intermédiaire 217
4.3.2.1 Piégeage de l'intermédiaire oxocarbénium 217
4.3.2.2 Addition nucléophile en position [illegible] de l'allène..... 223
4.3.2.3 Addition en position [illegible] de l'allène..... 225
4.3.2.4 Utilisation des allènes comme nucléophiles 226
4.4 Présentation de notre étude 227
4.4.1 Compétition entre deux réactivités..... 227
4.4.2 Synthèse des substrats 228
4.5 Réactivité des azotures de 2-alcynylbenzènes 229
4.5.1 Premières observations..... 229
4.5.1.1 Une réaction inattendue 229
4.5.1.2 Proposition de mécanisme..... 230
4.5.2 Optimisation des conditions de réaction 232
4.5.3 Etendue de la réaction..... 238
4.5.3.1 Substitution symétrique en position propargylique..... 238
4.5.3.2 Substitution sur le noyau aromatique..... 240
4.5.3.3 Substitution asymétrique en position propargylique..... 241
4.5.3.4 Mono-substitution en position propargylique 246
4.5.3.5 Carbonate propargylique 247
4.5.4 Etudes mécanistiques..... 247
4.6 Conclusion :.....251

Chapitre 5 : Etude de l'hydroarylation d'alcynes pour la formation de dihydroquinoléines et d'indoles 253

5.1 Introduction 254
5.2 Présentation des réactions d'hydroarylation 255
5.2.1 Principe de la réaction d'hydroarylation des alcynes en catalyse électrophile . 255
5.2.2 Les réactions d'hydroarylation d'alcynes intermoléculaires catalysées par l'or(I) 258
5.2.3 Les réactions d'hydroarylation d'alcynes intramoléculaires catalysées par l'or et leur mécanisme 260
5.2.3.1 Présentation des cyclisations de type 6-endo-dig 260
5.2.3.2 Formation de cycles à 7 chaînons et plus 263
5.2.3.3 Présentation des cyclisations de type 6-exo-dig 265
5.2.4 Autres formations de dérivés de quinoléines par réactions d'hydroarylation .. 266
5.3 Présentation de l'étude et choix du substrat 268
5.3.1 Origine du projet 268
5.3.2 Design des substrats 269
5.3.3 Etudes d'optimisation 270
5.3.3.1 Contraintes sur le substrat 271
5.3.3.2 Optimisation des conditions de réaction 272
5.3.4 Synthèse des N-aminophényl propargyl malonates 273
5.4 Etude de l'étendue de la réaction.....274
5.4.1 Influence de la substitution sur le noyau aromatique 275
5.4.1.1 Substituant en ortho 275
5.4.1.2 Substitution en position para de l'atome d'azote 276
5.4.1.3 Substituant en position méta du groupement aromatique 277
5.4.1.4 Mécanisme possible pour la cyclisation 279
5.4.2 Etude de la substitution de l'atome d'azote 280
5.4.2.1 Encombrement stérique d'un groupement alkyle 281
5.4.2.2 Atome d'azote substitué par deux groupements aryles 281
5.4.3 Alcyne non terminal..... 283
5.5 Réarrangement des dihydroquinoléines en indoles.....284
5.5.1 Mise en évidence du réarrangement photochimique..... 284
5.5.2 Proposition de mécanisme pour ce réarrangement 285
5.5.3 Réarrangement : Exemples et limitations 286
5.6 Etudes ultérieures menées dans le laboratoire.....286
5.6.1 Synthèse de dérivés de cinnolines..... 287
5.6.2 Synthèse de dérivé de chromènes 288
5.7 Conclusion 290

Conclusion Générale..... 292

Partie Expérimentale..... 295

Remerciements

Trois ans de thèse en chimie ne peuvent pas se résumer à un manuscrit « dense » d'environ 400 pages. La réflexion menée et les résultats obtenus sont rassemblés dans cet ouvrage. Mais entreprendre une thèse n'est pas uniquement une histoire de manipulations, de résultats et de publications.

Une thèse, c'est également une histoire de rencontres, d'amitiés et de soutiens. Ce travail ne serait certainement pas ce qu'il est sans les personnes qui m'ont entourée pendant trois ans.

La thèse est avant tout une période de formation sanctionnée par un examen : la rédaction du manuscrit et la soutenance de thèse. Pour cela, je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury : Le professeur François Couty, le professeur Isabelle Gillaizeau, le professeur Philippe Belmont et le docteur Gilles Ouvry. Ca a été un honneur pour moi qu'ils acceptent de juger ce travail.

Une thèse ne peut être réussie que dans de bonnes conditions de travail. Je remercie bien sûr Sam Zard de m'avoir accueillie au DCSO à bras ouverts dès mes premiers stages d'élève de l'Ecole Polytechnique. Sa porte est toujours ouverte (sauf quelques minutes en début d'après-midi) pour répondre à nos questions. Merci pour les délices libanais que tu rapportais qui ne faisaient pas long feu dans la salle café.

Mes remerciements les plus sincères vont à Fabien Gagosz. Tu as su être patient pendant les quatre années pendant lesquelles nous avons travaillé ensemble. Merci de m'avoir fait confiance. Dès que j'entrais dans ton bureau, tu savais tout de suite ce que j'allais te dire. Merci d'avoir su me redonner le sourire quand parfois j'avais un peu moins confiance en moi. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour les belles années de chimie que tu as devant toi.

Un immense merci à Beatrice Sire. Jamais je n'ai rencontré quelqu'un d'aussi gentil, disponible. Tu fais toujours passer les autres avant toi. Prends soin de toi de la même manière que tu prends soin de tes proches et de tes petits étudiants au labo.

Merci Brigitte de gérer avec autant d'efficacité la paperasserie du labo. Merci Yvan pour ta pugnacité avec la RMN.

Merci Guillaume. Tout à commencé lors de longues conversations dans les embouteillages de l'A6. Tu m'as fait aimer la vie dans les labos et m'a entrainée vers cette thèse. Tu m'as ensuite attirée au Canada. Et j'y reviendrai ! Bonne route à Québec ou ailleurs au pays des orignaux.

Merci Hadrien. C'est à cause de toi que j'ai poussé la porte des labos de chimie (j'ai bien dit à cause). C'est à cause de toi que j'ai poursuivi mon cursus par le master de l'Ecole. C'est à

cause de toi que j'ai fait une thèse. Enfin, à cause de toi, des nombreux pains au chocolat, pintes de bière, andouillettes/frites et matchs de rugby que nous avons partagés, j'ai gardé le moral pendant 4 ans. Merci aussi pour mon éducation musicale (quelque peu biaisée tout de même). Pouet.

Merci Yann, mon grand frère de labo. Tu m'auras presque tout appris au labo, c'est notamment à toi que je dois l'ordre qui règne sur ma paillasse ! Merci pour ta patience à mes débuts. Merci pour tes conseils par la suite. Je te souhaite une belle et longue carrière.

Merci Benoit pour les tonnes de macarons que tu as apportés au labo. Je retiendrai surtout ceux au poivre de Sichuan et les abricot-pistache, des délices pour les papilles. Et je ne parle pas des magrets au barbecue et du rhum martiniquais. Merci aussi pour les longues discussions autour d'un café ou d'une part de tarte aux framboises de Magnan. Bonne aventure australienne ! Tu reviendras ou pas ?

Raphaël, ces quatre années ont été plutôt mouvementées. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés au labo 2. Tes comédies musicales préférées ont rythmé nos années de thèse. Je ne peux m'empêcher de penser à toi chaque fois qu'un jeu de mots plus ou moins alambiqué me vient à l'esprit. Merci pour l'animation que tu as mis dans le labo pendant ces quatre ans. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites, dans la chimie et la menuiserie et j'espère que nos chemins se croiseront encore pendant longtemps.

Merci à Guilhem et Pierre, les deux affreux du labo $2^{1/2}$. On peut dire que l'ambiance du labo a été transformée quand vous êtes arrivés. C'était vraiment sympa de passer deux ans avec vous. Merci Laurent d'avoir animé les exercices et de nous avoir supportés pendant 3 ans. Merci Pierre Faudot dit Bel de prendre la relève. Je souhaite que ta thèse soit belle. Tu le mérites. Fais tout de même attention à tes chevilles, pouces et autres articulations, ça sert toujours. Merci Fabien de nous parler d'autre chose que d'or ou de radicaux. Les nombreux cafés que nous avons partagés étaient des moments très sympas. Merci Hélène pour ces quelques mois « entre filles », le plaisir des discussions de filles au cœur d'un labo plutôt masculin. Je te souhaite une très belle vie, à la paillasse, ou pas. Merci Jiri pour ton sourire, les cafés du matin, les innombrables conseils de chimie, et tout ce que tu as fait pour le bien-être du labo. Tu es un chimiste super et un professeur génial. My, la candeur d'une petite femme venue de très loin apporte une touche de naïveté au labo. Reste aussi spontanée que tu sais l'être. J'espère que tu trouveras l'équilibre d'une vie heureuse entre ton mari et la chimie.

Pour tous les autres thésards que j'ai un peu moins côtoyés, je vous souhaite toute la réussite que vous méritez. Bonne chance Shiguang, Songzhe, Ling, Pavels.

La thèse est un véritable travail d'équipe. J'ai pu découvrir la richesse qu'apportaient les étudiants de toutes les origines qui arrivent au labo avec leur cultures, leurs En quatre ans, bien d'autres étudiants ont arpenté les couloirs du DCSO en même temps que moi. Nous avons plus ou moins échangé que ce soit à la recherche d'un produit ou autour d'une part de gâteau. Je souhaite à tous une très bonne continuation, au DCSO où que vous soyez à travers le monde.

Tous les anciens thésards que j'ai croisés avant de devenir, moi, la 3e année, la vieille du labo : Laurent Petit, Mehdi, Rama, Alice, Igor, Marie-Gabrielle, Rémi, Agnes.
Les nombreux PostDoc qui sont venus apporter leur expérience au labo : XiaoXang, Liang Liang, Christian, Nina, Alexander, Ziping, Cheng Cheng.
Tous les stagiaires, plus ou moins motivés qui sont passés dans notre groupe de chimistes en or : Guillaume, Dorothy, Keiichi, Søren.

J'ai passé quelques mois au sein du laboratoire du Professeur Louis Barriault, à l'université d'Ottawa. Merci Louis de ton accueil si chaleureux. Ta passion pour la chimie est tellement transmissible que tu es entouré d'une équipe extraordinaire dont j'ai été très fière de faire partie.
Merci à tous les étudiants du Barriault's lab pour votre accueil et les quelques soirées wings, poutine ou juste bière. Merci Matthieu, Terry, Stephanie, Gabriel, Francis, Boubacar, Philippe. Je vous souhaite un avenir de chimiste rayonnant.

Je tiens à remercier particulièrement ma famille. Merci Maman, Solange et César pour votre soutien et votre amour. Finalement, de nous 3, c'est moi qui termine mes études en dernier. Qui l'aurait cru ?

Last but not least. Merci Sébastien. Merci d'avoir relu avec attention l'intégralité du chapitre 1. Ton soutien de chaque jour m'est très précieux. Merci d'être à mes côtés et de me rendre si heureuse.

Abréviations

Unités

Å	Angström
°C	Degré Celsius
eV	Electron Volt
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
$kcal.mol^{-1}$	Kilocalories par mole
L	Litre
M	Molarité
min	Minute
mol	Mole
mol%	Pourcentage molaire
m/z	Rapport de la masse sur la charge élémentaire
ppm	Partie par millions

Groupements chimiques

[M]	Complexe de métal
Ac	Acétyle
Ad	Adamantyle
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
Ar	Aryle
Ar^F	Aryle perfluoré
Bn	Benzyle
Boc	*tert*-Butoxycarbonyle
BrettPhos	2-(Dicyclohéxylphosphino)3,6-diméthoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphényle
Bz	Benzoyle
Cbz	Carboxybenzyle
Cp	Anion pentaméthylecyclopentadiényle
CyJohnPhos	2-(Di-cyclohexylephosphino)biphényle
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMAP	*N,N*-Dimethylaminopyridine
DMF	*N,N*-Diméthylformamide
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane
Et	Ethyle
EWG	Groupement électro-attracteur
GP	Groupe protecteur
HMDS	Hexaméthyldisilazane

IAd	*N,N'*-Bis(admantayl)imidazol-2-ylidène
IMes	*N,N'*-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IPr	*N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IPrpf	*N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène perfluoré
*i*Pr	isopropyle
JohnPhos	2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphényle
L	Ligand
m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésitylène
MOM	Ether de méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
nbd	Bicyclo[2.2.1] hepta-2,5-diène
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NHC	Carbène *N*-hétérocyclique
NIS	*N*-Iodosuccinimide
Nu	Nucléophile
EP	Ether de Pétrole
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	*para*-Méthoxybenzyle
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
Pyr	Pyridine
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyle
*t*Bu	*tert*-Butyle
*t*BuXPhos	2-Di*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TFA	Acide trifluoroacétique
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
Ts	*para*-Toluène sulfonyle
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Autres abréviations

Δ	Conditions thermiques
aq.	Aqueux
bs	Singulet large
cat.	Catalytique
d	Doublet
dr	Ratio diastéréoisomérique
E	Electrophile
ee	Excès énantiomérique

équiv.	Equivalent
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
EI^+	Ionisation électronique positive
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
NMR	Résonance magnétique nucléaire
Nu	Nucléophile
q	Quadruplet
ta (ou rt)	Température ambiante
t	Triplet
s	Singulet
sat.	Saturé
CCM (ou TLC)	Chromatographie sur Couche Mince
δ	Déplacement chimique
ν	Nombre d'onde
λ	Longueur d'onde

Introduction générale

Le cuivre(I) et l'argent(I), métaux de la colonne 11, sont des acides de Lewis. L'or, troisième élément de cette colonne du tableau périodique n'est, lui plus considéré comme un élément inerte chimiquement depuis le début des années 2000. Ses états d'oxydation (I) et (III) possèdent également des propriétés d'acide de Lewis carbophiles qui permettent d'activer sélectivement des systèmes carbonés insaturés afin de favoriser l'addition d'un nucléophile.[1]

Comme l'intérêt porté à la catalyse homogène à l'or est récent, malgré les nombreuses études qui ont été publiées, la connaissance de leurs propriétés et des possibilités qu'elle offre nécessite encore de s'y intéresser particulièrement. Les réactions catalysées par l'or sont notamment influencées par la nature du substrat qui porte l'insaturation carbonée et celle du nucléophile qui est additionné. Ce sont ces paramètres qui doivent être étudiés afin de mieux maîtriser le potentiel synthétique de la catalyse électrophile à l'or.

Depuis l'an 2000, les méthodologies de synthèse de molécules catalysées par l'or se sont multipliées. Deux axes principaux ont été exploités. Le premier porte sur l'étude de l'alcyne et des fonctionnalités qui peuvent lui être couplées comme dans le cas des shifts d'acétates propargyliques. Le second traite de l'influence des nucléophiles utilisés. La nature du nucléophile joue un rôle primordial sur les réactions développées et la réactivité du système insaturé activé par le complexe métallique.

La démarche adoptée dans cette thèse vise à préciser la réactivité des complexes électrophiles en développant de nouvelles réactions catalysées par des complexes métalliques électrophiles notamment les complexes d'or(I). Ces nouvelles réactions ont, de plus, permis de mettre en place des méthodes de synthèse de molécules hétérocycliques et ont parfois nécessité l'utilisation de cuivre(I) ou d'argent(I), catalyseurs plus adaptés à nos études.

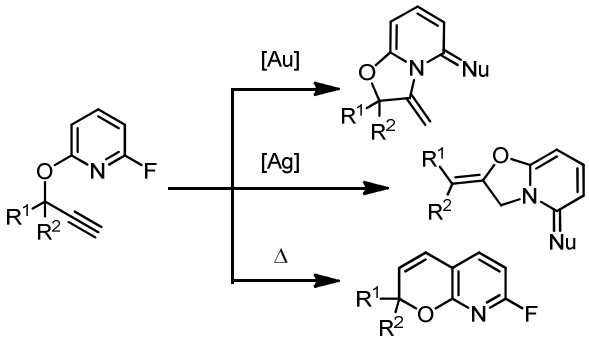
Le premier chapitre de ce manuscrit est une introduction à la catalyse électrophile par les métaux de la colonne 11. Nous présenterons quelques exemples d'utilisation de complexes de cuivre et d'argent comme π-acides de Lewis. Nous discuterons des propriétés spécifiques

[1] Quelques revues sur la catalyse homogène à l'or : a) Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395 ; b) Yamamoto, Y. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7817 ; c) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 4268 ; d) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, *5*, 692; e) Shiroodi, R. K.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, DOI: 10.1039/c3cs35514d.

de l'or(I) et (III). Les réactivités connues des insaturations carbonées en présence de complexes électrophiles d'or seront exposées.

Les réarrangements d'esters propargyliques en présence de métaux électrophiles sont étudiés depuis les années 60.[2] Dans le cas de la catalyse à l'or, l'intérêt qui leur est porté est plus récent. Depuis quelques années, ils ont été très largement utilisés pour la synthèse de nouveaux produits. Toutefois, les études se sont presque uniquement limitées aux systèmes esters dans lesquels les deux atomes d'oxygène sont équivalents. Nous avons donc synthétisé un alcyne qui porte une fonction non symétrique en position propargylique, une 2-propynyloxypyridine afin d'étudier sa réactivité en présence de catalyseurs métalliques électrophiles.

Dans le chapitre 2, nous exposerons son comportement en présence d'un catalyseur électrophile d'or ou d'argent et la diversité synthétique que ces substrats peuvent engendrer. Ce travail a été soumis à publication.[3]

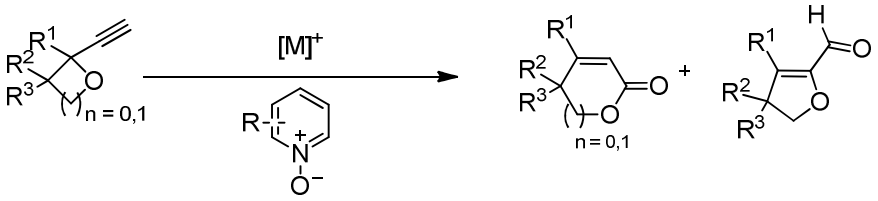


L'addition de nucléophiles ambidents sur des alcynes catalysée par l'or a notamment été étudiée par Zhang *et coll.*[4] Les *N*-oxydes de pyridines s'additionnent sur des alcynes et induisent des cascades réactionnelles d'oxydation/addition nucléophile sur de nombreux substrats. Dans ses études, Zhang s'est toutefois limité à l'étude d'un alcyne simple soumis à l'addition d'un nucléophile intramoléculaire.

Dans le chapitre 3, nous étudierons l'utilisation conjointe d'un nucléophile ambident et d'un alcyne fonctionnalisé dans des conditions de catalyse électrophile. Pour cela, nous avons

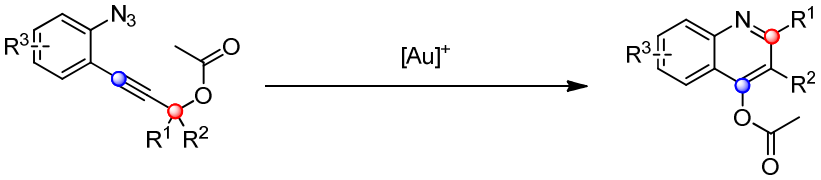
[2] Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113.
[3] Gronnier, C. ; Kramer, S. ; Gagosz, F. *Chem. Sci.* Manuscript in preparation.
[4] Un des premiers exemples de cette réactivité: Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.

cherché à voir comment réagissait les *N*-oxydes de pyridine sur des alcynes qui portent un groupement partant oxygéné en position propargylique : des époxydes et des oxétanes propargyliques. L'oxydation du substrat catalysée par des complexes de cuivre(I) suivie par l'addition nucléophile intramoléculaire nous a permis de synthétiser directement des lactones α–β-insaturées et des dérivés de furanaldéhydes.[5]



L'addition intramoléculaire d'un autre nucléophile ambidente, l'azoture, sur un alcyne simple a été étudiée dès 2005 par Toste[6] pour la formation de pyrroles substitués. Sur le même concept, notre équipe et celle de Zhang[7] ont développé une synthèse d'indoles substitués en utilisant des azotures aromatiques. Toutes leurs études portent sur l'utilisation d'un alcyne simple.

Dans le chapitre 4, nous étudierons la réactivité de substrats qui contiennent un motif azoture aromatique et un acétate propargylique. La compétition entre les réarrangements sigmatropiques des esters propargyliques et les additions oxydantes en conditions de catalyse à l'or entrent ainsi en jeu. Une méthode de synthèse de quinoléines a pu être développée.[8]

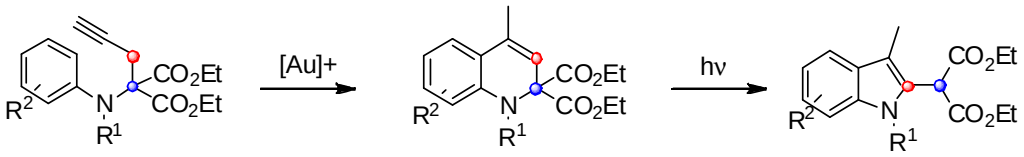


L'addition intramoléculaire simple d'un nucléophile carboné aromatique sur une insaturation carbonée a été utilisée notamment par Liu et Fürtsner.[9] Ils ont montré qu'un noyau phényle pouvait s'additionner de manière intramoléculaire sur un alcyne activé par un complexe d'or(I) en suivant un mécanisme de cyclisation de type 6-*endo* ou 5-*exo*. Aucun exemple de cyclisation 6-*exo* n'est décrit dans leur étude.

---

[5] Gronnier, C.; Kramer, S.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 828.
[6] Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.
[7] a) Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 7492; b) Lu, B.; Luo,Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.
[8] Gronnier, C. ; Boissonnat, G. ; Gagosz, F. *Org. Lett.* manuscript in preparation.
[9] Rai Shung Liu et Furtsner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

Dans le chapitre 5, nous nous concentrerons sur l'addition de noyaux aromatiques d'anilines homopropargyliques sur des alcynes simples afin de savoir si une cyclisation de type 6-*exo* pouvait être engendrée par une activation de l'alcyne par l'or. Cela nous a permis de développer et publier une méthode de synthèse de dihydroquinoléines.[10] Un réarrangement photocatalysé de ces produits fournit une voie de synthèse d'indoles.



[10] Gronnier, C.; Odabachian, Y.; Gagosz, F *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 218.

Chapitre 1 : Introduction à la catalyse électrophile par les métaux de la colonne 11 – Propriétés particulières de l'or

1.1 Introduction

Ce chapitre est une introduction bibliographique au travail de thèse présenté par la suite. Il vise à introduire le concept de catalyse électrophile par les métaux du groupe 11. La réactivité du cuivre, de l'argent et de l'or en tant que π-acide de Lewis sera mise en évidence. Cette réactivité sera illustrée d'exemples caractéristiques récents. Ils permettront de mettre en évidence les comportements singuliers de chacun de ces métaux. La réactivité de l'argent et du cuivre sera abordée rapidement. Nous centrerons notre étude sur la catalyse homogène à l'or car le travail réalisé au cours de cette thèse porte essentiellement sur la réactivité de complexes d'or.

En effet, l'or possède des propriétés électroniques particulières qui en font un π-acide de Lewis d'exception pour la catalyse électrophile. Ses propriétés et leurs origines seront discutées en détails. Nous décrirons ensuite les différents complexes d'or fréquemment utilisés en catalyse. Nous discuterons de la nature des intermédiaires impliqués dans les réactions. Des exemples de chaque type de réactivité de l'or seront développés.

1.2 Propriétés des métaux de la colonne 11

1.2.1 Cuivre, argent et or, de bons acides de Lewis

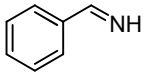
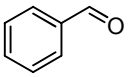
Le cuivre, l'argent et l'or sont les trois métaux de transition de la onzième colonne de la classification périodique. Ils ont pour configurations électroniques respectives [Ar] $3d^{10}$ $4s^1$, [Kr] $4d^{10}$ $5s^1$ et [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^1$.
Ils présentent tous trois une configuration électronique analogue : leur couche d de valence contient 10 électrons et est donc entièrement remplie. Les couches s de valence contiennent toutes un seul électron. Le degré d'oxydation +1 de ces métaux est donc facilement accessible.

Lorsque ces trois métaux sont au degré d'oxydation +1, l'orbitale s de valence est entièrement vide. C'est également le cas de l'or au degré d'oxydation +3. Ces états d'oxydation du cuivre, de l'argent et de l'or présentent une acidité de Lewis exceptionnelle.

Le cuivre(I) et l'argent(I) se coordinent plus facilement aux atomes d'oxygène qu'aux insaturations carbonées. Ils forment avec ces systèmes des liaisons covalentes et démontrent un caractère σ-acide de Lewis important. L'or(I) et (III) se complexent de manière comparable aux systèmes π carbonés et aux aldéhydes (Figure 1-1).[11] Les complexes d'or présentent donc un caractère π-acide de Lewis prononcé. Dans une moindre mesure, le

[11] Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

cuivre et l'argent peuvent également activer les systèmes π d'insaturations carbonées. Leur affinité pour les liaisons multiples carbonées n'est pas négligeable et permet de développer une réactivité particulière à ces trois métaux.
Les imines, fortes bases de Lewis, sont, de très loin, les meilleurs ligands pour chacun de ces complexes métalliques. Les liaisons de ces derniers aux atomes d'azote peuvent parfois inhiber les réactions.

	CuCl	AgCl	AuCl	$AuCl_3$
	51.8	39.6	53.6	60.3
	37.4	26.4	33.1	35.9

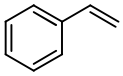
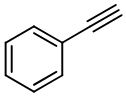
	CuCl	AgCl	AuCl	$AuCl_3$
	33.6	26.0	32.7	35.1
	33.1	22.6	34.7	32.5

Figure 1-1 : Energies de complexation calculées de différents complexes métalliques électrophiles (en kcal.mol^{-1})

Lorsque des complexes métalliques de cuivre(I), d'argent(I) ou d'or(I) ou (III) se coordinent au système π d'une insaturation carbonée, ils en diminuent la densité électronique. Cela contribue à augmenter le caractère électrophile de l'insaturation. Les systèmes ainsi activés deviennent plus sensibles à l'addition d'un nucléophile : l'énergie d'activation de cette transformation est diminuée. C'est cette réactivité que nous allons étudier dans la suite de ce manuscrit. Elle peut être résumée dans un mécanisme général que suivent de nombreuses réactions catalysées par le cuivre(I), l'argent(I) ou l'or(I) et (III) en tant qu'acides de Lewis (Figure 1-2).

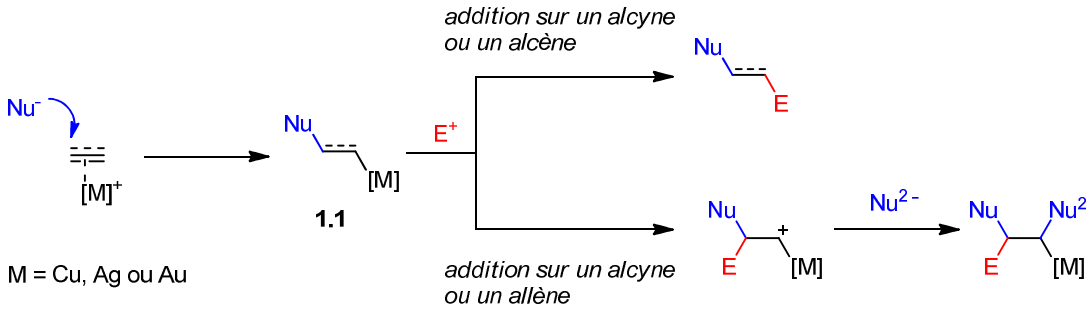


Figure 1-2 : Réactivité générale des métaux de la colonne 11 en tant qu'acides de Lewis

En premier lieu, le complexe métallique se coordine à l'insaturation carbonée. La nature de cette liaison a notamment été étudiée par Koch *et coll.*[12] D'après leur étude théorique de la complexation de $C_2H_4M^+$ (M = Cu, Ag, Au) à une molécule d'éthylène, la liaison entre le centre métallique et le système π de l'insaturation est pour moitié covalente et pour moitié de nature électrostatique. De plus, la rétro-donation σ permet une bonne stabilisation de ces intermédiaires puisqu'elle contribue à hauteur d'un tiers de la densité électronique pour

[12] Hetwig, R. H.; Koch, W.; Schröder D.; Schwarz, H. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253.

le cuivre et d'un cinquième pour l'argent et l'or. Dans le cas de l'or, les effets relativistes apportent des propriétés particulières que nous développerons dans le paragraphe 1.3.2. Le type de coordination à une insaturation carbonée est donc relativement semblable pour ces trois métaux. Elle diminue de manière similaire la densité électronique du système π.

Cette activation de l'insaturation carbonée permet l'addition d'un nucléophile en position *trans* du complexe métallique. L'intermédiaire vinyl métal **1.1** ainsi généré peut ensuite être piégé par un électrophile.
Communément, cet électrophile est un proton. Cette étape de protodémétallation est privilégiée dans la plupart des réactions catalysées par le cuivre(I) et l'argent(I). D'autres électrophiles comme, par exemple, des halogéniums, peuvent piéger directement l'espèce métallique intermédiaire et permettre la régénération du catalyseur.

Dans la suite de cette partie, nous donnerons des exemples de l'utilisation de cette réactivité du cuivre(I) et de l'argent(I). Nous mettrons en évidence les limitations apportées par ces métaux et l'intérêt particulier du développement de la catalyse homogène électrophile à l'or.

1.2.2 Réactivité du cuivre en catalyse électrophile

La π-acidité de Lewis du cuivre ne constitue pas la caractéristique principale du cuivre(I). Elle est en compétition avec de nombreuses autres propriétés du cuivre et notamment sa capacité à subir des additions oxydantes. Toutefois, le caractère électrophile du catalyseur de cuivre peut être impliqué dans l'activation d'insaturations carbonées. Quelques exemples intéressants de formation d'hétérocycles par catalyse électrophile au cuivre ont été rapportés.
Nous présenterons dans ce paragraphe quelques exemples d'hétérocyclisation d'alcynes catalysées par des sels de cuivre(I).
L'addition intramoléculaire d'un acide carboxylique sur un alcyne peut être catalysée par de l'iodure de cuivre (Figure 1-3).[13] Dans cet exemple, une cyclisation de type 7-*exo-dig* initiée par l'activation de la triple liaison par le sel de cuivre permet la formation de dérivés de benzodioxépinones et benzoxazépinones avec de bons rendements. Cette réaction nécessite toutefois que le milieu réactionnel soit chauffé à 80 °C. Une réaction très similaire catalysée par un complexe d'or a été développée par la suite.[14] Elle permet de réaliser la même cyclisation dans des conditions plus douces. En effet, le sel de cuivre(I) active dans une moindre mesure l'alcyne que ne le fait un complexe d'or(I).

[13] Chaudhuri, G.; Kundu, N. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 775.
[14] Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112

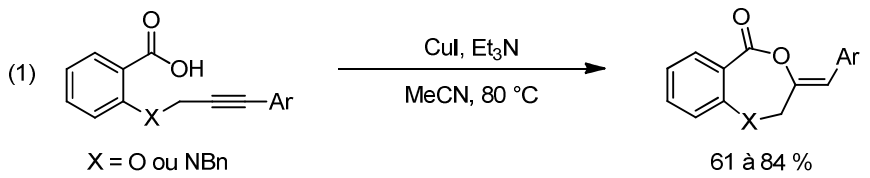


Figure 1-3 : Hétérocyclisation sur un alcyne catalysée par le cuivre(I)

Les exemples les plus nombreux d'activation d'alcynes par le cuivre comme π-acide de Lewis correspondent à la cyclisation d'hétéroatomes sur des alcynylbenzènes. Le noyau aromatique porte le groupement nucléophile en position *ortho* de la triple liaison. Ce dernier peut être un groupement azoté comme une amine[15] (entrée 1) ou une imine[16] (entrée 2) ou un groupement oxygéné comme un aldéhyde[17] (entrée 3) ou un acide phosphonique[18] (entrée 4). Toutes ces réactions nécessitent des conditions drastiques de chauffage et ne tolèrent que peu de groupements fonctionnels.

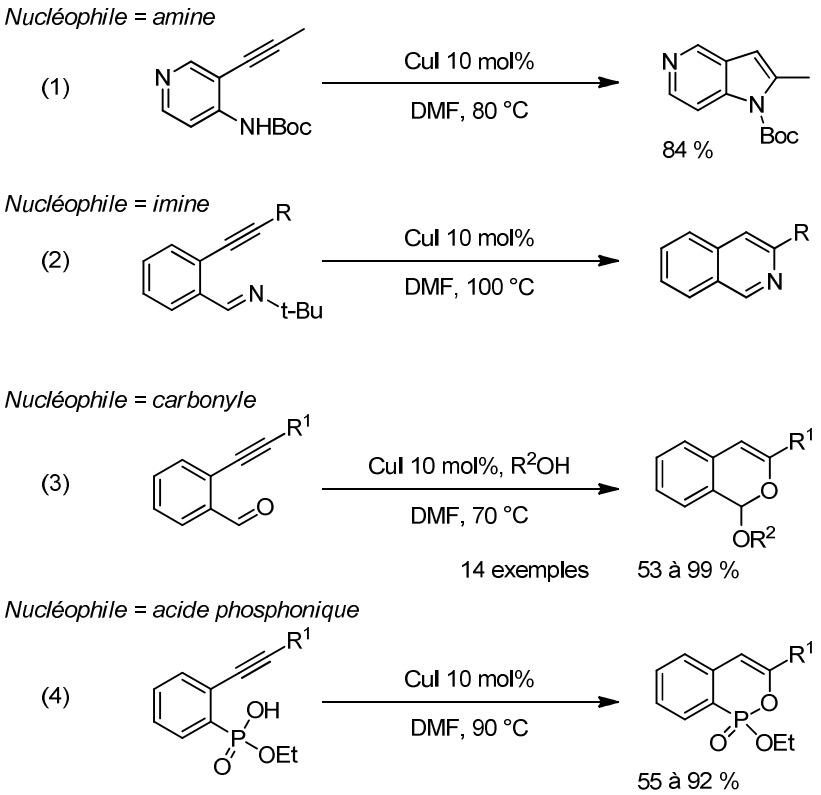


Figure 1-4 : Activation d'éthynylbenzènes par catalyse électrophile au cuivre(I)

Les auteurs proposent rarement un mécanisme pour ces transformations. Il est probable que celui-ci soit plus complexe qu'une simple π activation de l'alcyne suivie de l'addition du

[15] Xu, L.; Lewis, I. R.; Davidsen, S. K.; Summers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5159.
[16] a) Zhang, H.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1359 ; b) Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048; c) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 553 ; d) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.
[17] Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139.
[18] Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006.

nucléophile (Figure 1-5). En effet, la très grande affinité du cuivre pour les hétéroatomes favorise la liaison du cuivre sur ces groupements. Il est donc envisageable que le catalyseur se lie doublement au nucléophile et à la triple liaison afin de favoriser la cyclisation. L'unique activation σ de l'atome d'azote ou d'oxygène est également possible. Divers modes d'activation de la molécule par le cuivre peuvent donc être envisagés pour ces réactions (Figure 1-5).

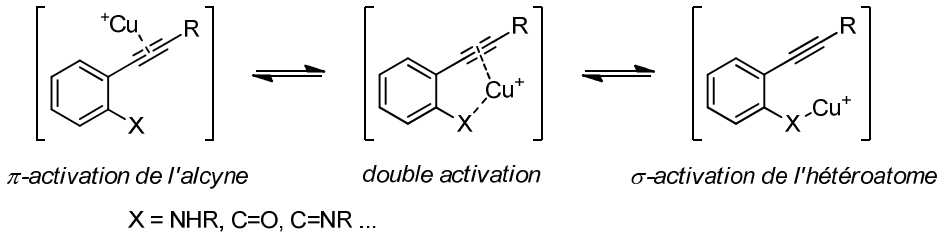


Figure 1-5 : Modes d'activation possibles avec le cuivre(I)

La compétition entre la π-acidité de Lewis du cuivre et les autres réactivités de ce métal limite son utilisation en catalyse électrophile.

En présence d'insaturations carbonées, les sels de cuivre(I) peuvent promouvoir facilement des réactions de cycloaddition. Cette réactivité a été notamment été popularisée par Sharpless[19] avec les réactions de cycloaddition [3+2] d'azotures et d'alcynes communément regroupées sous le terme « Click chemistry ».[20] Cette méthode de synthèse de triazoles est largement utilisée depuis quelques années.[21] Comme l'a notamment montré Yamamoto, la formation d'un acétylénure de cuivre est déterminante dans le mécanisme de cette réaction (Figure 1-6).[22] Ces réactions ne sont qu'un exemple de la richesse de la chimie du cuivre.

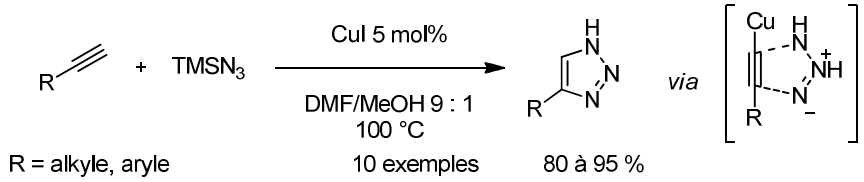


Figure 1-6 : Exemple de cycloaddition [3+2] et formation de triazole

L'utilisation de la π-acidité de Lewis du cuivre est restreinte, en particulier à l'utilisation de nucléophiles intramoléculaires. La polyvalence du cuivre comme catalyseur et notamment sa grande affinité pour les hétéroatomes rend les réactions de catalyse électrophile difficilement sélectives et peu générales. D'autre part, les conditions réactionnelles pour l'activation d'insaturations carbonées par les sels de cuivre(I) sont souvent drastiques.

[19] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596

[20] Pour des revues sur ces réactions et leurs utilisations : Alvarez-Corral, M. ; Munoz-Dorado, M. ; Rodrıguez-Garcıa, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174 ; b) Evano, G. ; Blanchard, N. ; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054

[21] Steinmetz, V.; Couty, F.; David, O. R. P. *Chem. Commun*. **2009**, 343.

[22] Jin, T.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789.

1.2.3 Les réactions d'hétérocyclisation – catalyse électrophile à l'argent(I)

L'acidité de Lewis de l'argent lui permet également d'activer les systèmes π des insaturations carbonées en vue d'une addition nucléophile.
L'utilisation de sels d'argent comme catalyseurs est privilégiée, notamment en raison de leur disponibilité, de leur stabilité et de leur faible coût. Toutefois, seules les additions nucléophiles hétéroatomiques et intramoléculaires peuvent être catalysées efficacement par de tels complexes. De nombreux exemples de cyclisation de groupements azotés et oxygénés sur des alcynes, des allènes ou des alcènes catalysés à l'argent(I) ont été rapportés.[23] Ces réactions intramoléculaires permettent la formation d'hétérocycles d'un grand intérêt synthétique (Figure 1-7).

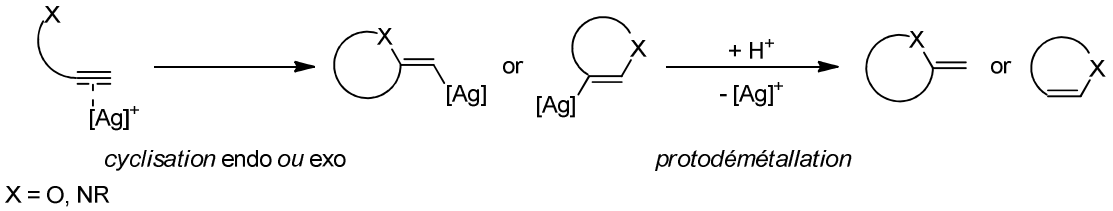


Figure 1-7 : Hétérocyclisations catalysées à l'argent – exemple des alcynes

Les groupements oxygénés, comme les alcools, les acides carboxyliques et les cétones, sont des nucléophiles particulièrement adaptés à ce type d'additions.
Le premier exemple d'hétérocyclisation catalysée par l'argent a été mis en évidence quasi simultanément par les groupes de Claesson et Goré.[24] En présence d'une quantité stœchiométrique de nitrate d'argent, un γ-allénol cyclise pour former un noyau tétrahydrofurane qui porte un groupement vinyle en position 2 (Figure 1-8, entrée 1). Cette réaction procède vraisemblablement *via* la coordination du système π de la double liaison de l'allène la plus proche du groupement alcool suivie de l'addition nucléophile de ce dernier sur l'insaturation activée. Seule la cyclisation de type 5-*exo-dig* qui permet la formation du plus petit cycle stable est observée. La cyclisation suit les règles de Baldwin.[25]
Le même principe régit la cyclisation catalysée par l'argent d'α-alcools alléniques.[26] Des noyaux dihydrofuranes sont ainsi obtenus (entrée 2).

---

[23] Pour des revues sur les formations d'hétérocycles catalysées par l'argent, voir: a) Alvarez-Corral, M. ; Munoz-Dorado, M. ; Rodrıguez-Garcıa, I. *Chem. Rev.* **2008,** *108,* 3174 ; b) Weibel, J.-M. ; Blanc, A. ; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008,** *108,* 3149.
[24] a) Claesson, A.; Sahlberg, C.; Luthma, K. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *B-33*, 309; b) Audin, P.; Doutheau, A.; Ruest, L.; Goré, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.***1981**, II-313; c) Balme, G. Ph.D. Thesis, University Claude Bernard, Lyon, **1979.**
[25] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
[26] Olsson, L. I.; Claesson, A. *Synthesis* **1979**, 743.

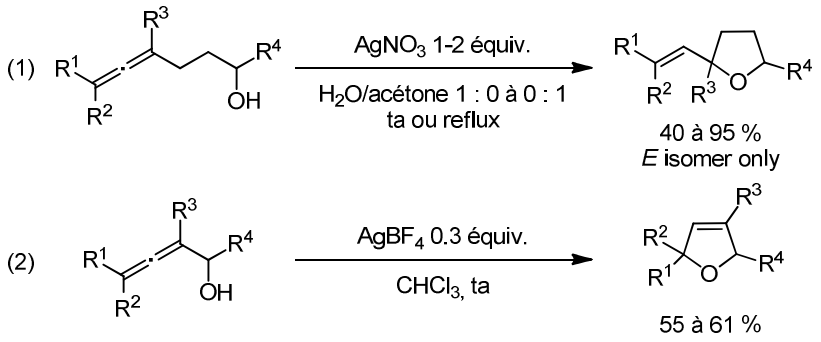


Figure 1-8 : Addition intramoléculaire d'alcools sur des allènes catalysée à l'argent

La cyclisation d'allénones permet l'obtention de noyaux furaniques avec de bons rendements (Figure 1-9, entrée 1).[27]

Dans la synthèse du (-)-Malyngolide réalisée par Nelson, le motif lactone est créé par la cyclisation stéréosélective d'un β-acide allénique en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent (entrée 2).[28]

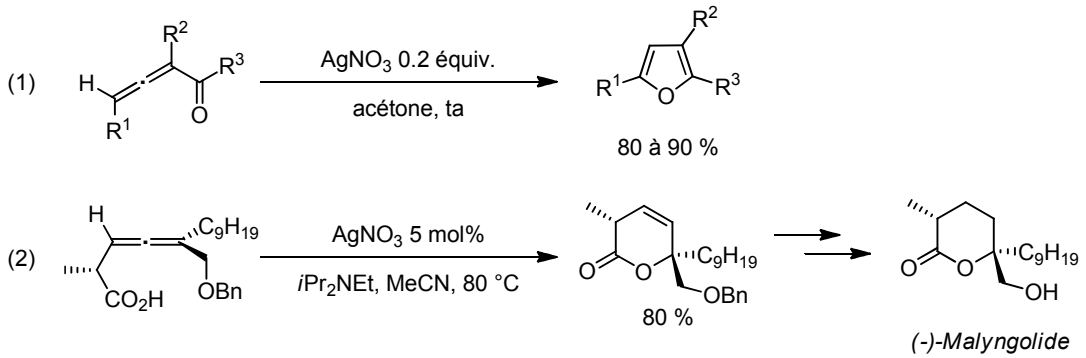


Figure 1-9 : Cyclisations intramoléculaires de groupements oxygénés sur des allènes catalysées par l'argent(I)

Alcynes et alcènes peuvent aussi être activés par l'argent vis-à-vis de l'addition d'un atome d'oxygène (Figure 1-10). Toutefois, les exemples d'hétérocyclisations d'alcynes catalysées par des sels d'argent(I) sont moins nombreux. La cyclisation de γ-alcynols permet la formation d'*exo*-méthylène tétrahydrofuranes (entrée 1).[29] Contrairement aux réactions de cyclisation d'alcools sur des allènes que nous avons présentés plus haut, seuls les sels d'argent dont le contre-ion est basique catalysent cette réaction. L'utilisation de ces sels d'argent est également nécessaire pour promouvoir la transformation de γ-acides acétyléniques en lactones correspondantes (entrée 2).[30] L'intermédiaire de type vinyl argent de cette réaction peut être piégé par un halogène électrophile au lieu de subir une protodémétallation (entrée 3).

[27] Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169.
[28] Wan, Z.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470.
[29] a)Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *281*, 6447; b) Pale, P.; Chuche, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.
[30] Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 803.

Le choix du sel d'argent influe sur la réaction. Par exemple, la cyclisation d'*ortho*-alcynyl formylquinolines suit exclusivement un mode 5-*exo-dig* en présence de triflate d'argent et un mode 6-*endo-dig* en présence d'oxyde d'argent (entrée 4).[31] Dans ces deux réactions, l'addition du carbonyle fournit un cation benzopyrylium intermédiaire qui est neutralisé par le solvant de la réaction.

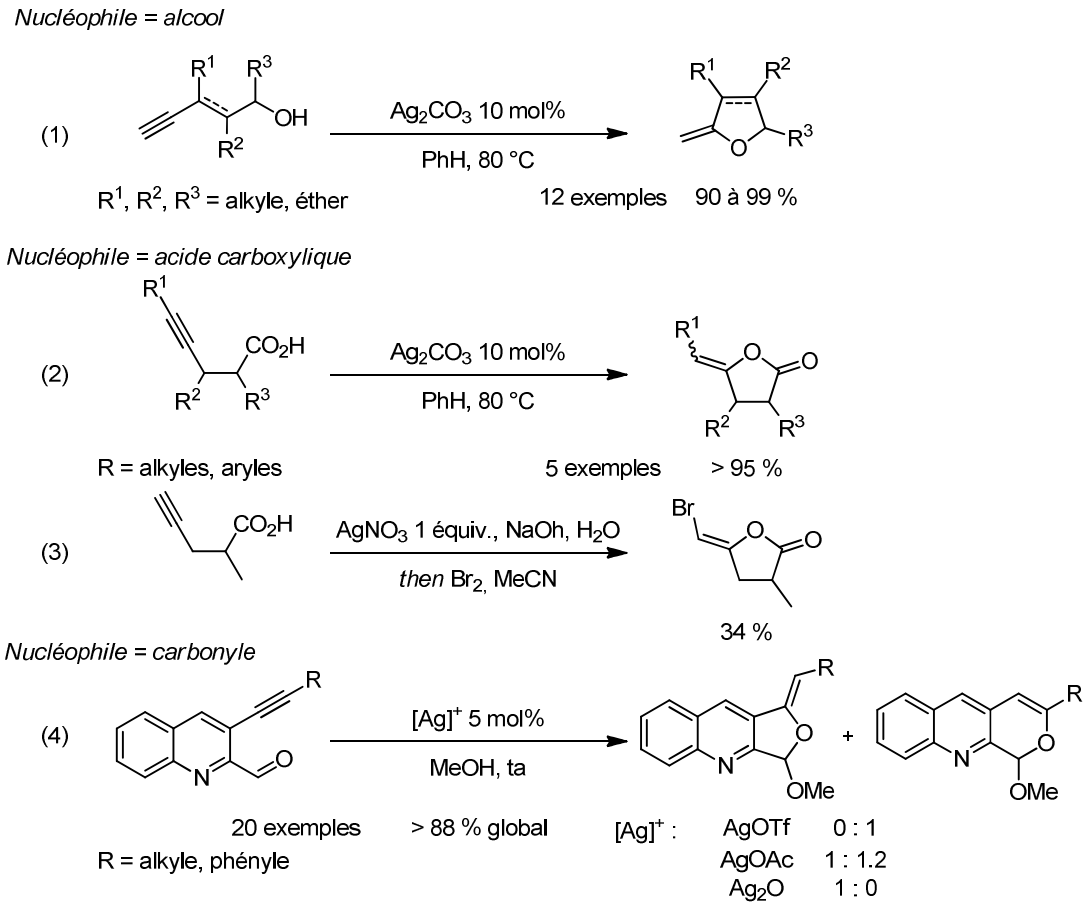


Figure 1-10 : Formation de cycles oxygénés par activation d'alcynes à l'argent(I)

La formation de tétrahydrofuranes ou de lactones par cyclisation de type 5-*exo-dig* d'un alcool ou d'un acide carboxylique sur un alcène peut être catalysée par des sels d'argent(I) (Figure 1-11).[32] Cette réaction est l'un des rares exemples d'addition d'un nucléophile oxygéné sur un alcène activé à l'argent(I).

[31] Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632
[32] Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553.

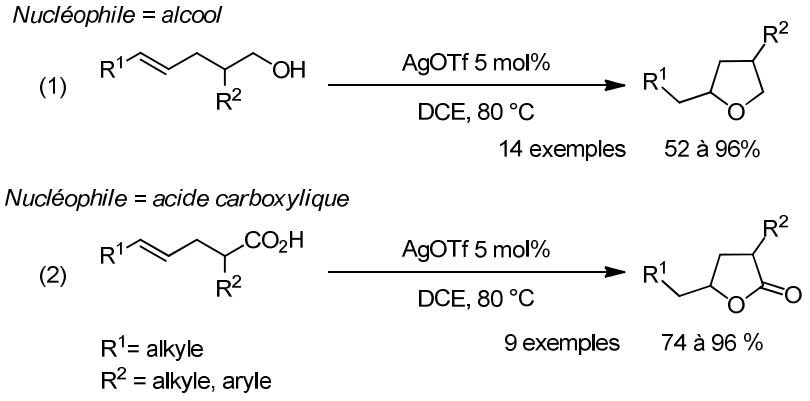


Figure 1-11 : Formation de cycles oxygénés par activation d'alcènes à l'argent(I)

Les groupements azotés s'additionnent également de manière privilégiée sur une liaison multiple activée par l'argent. Comme dans le cas du cuivre, la grande affinité de l'argent pour les atomes d'azote soulève des doutes quant aux mécanismes des additions. L'espèce activée n'est pas clairement définie. L'affinité de l'argent pour l'azote est bien supérieure à celle pour les insaturations carbonées. Nous présenterons uniquement quelques exemples d'additions sur des alcynes (Figure 1-12).

L'activation d'amines homopropargyliques par de l'acétate d'argent permet d'obtenir des dérivés de pyrroles (entrée 1).[33] Le dihydropyrrole qui résulte de la cyclisation en mode 5-*endo-dig* est probablement oxydé par l'excès d'argent pour permettre d'aromatiser le système. Un groupement imine peut jouer le rôle de nucléophile.

La cyclisation d'*ortho*-alcynylbenzylimines catalysée à l'aide de nitrate d'argent est une méthode efficace de formation d'isoquinoléines (entrée 2).[34]

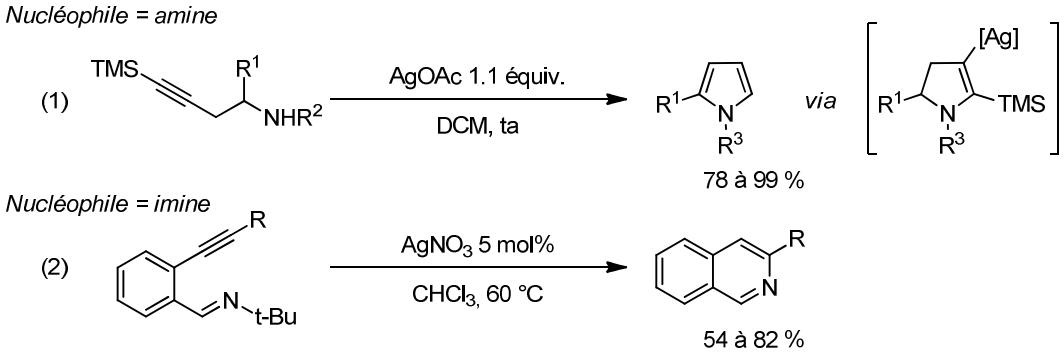


Figure 1-12 : Formation de cycles azotés par activation d'alcynes à l'argent(I)

Des cascades de réactions catalysées par l'argent qui font intervenir les réactions que nous avons présentées peuvent également être développées.[35]

[33] Åggarwal, S.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060

[34] Barange, D. K.; Nishad, T. C.; Swamy, N. K.; Bandameedi, V.; Kumar, D.; Sreekanth, B. R.; Vyas, K.; Pal, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8547

[35] Verma, A. K.; Choudhary,D.; Saunthwal, R. K.; Rustagi, V.; Patel, M. ; K. Tiwari ; R. K. *J. Org Chem.***2013**, DOI: 10.1021/jo4009639.

Les réactions dans lesquelles des sels d'argent(I) sont utilisés comme π-acides de Lewis restent donc limitées aux cyclisations d'hétéroatomes sur des insaturations carbonées.
De plus, le développement de telles méthodologies est limité par la réactivité complexe de l'argent. En effet, les sels d'argent peuvent, par exemple, être impliqués dans des réactions de couplage croisé qui entrent en compétition avec leurs propriétés électrophiles.
Les sels d'argent(I) ne réagissent pas nécessairement comme π-acides de Lewis. C'est notamment le cas lorsqu'ils sont mis en présence d'un alcyne terminal (Figure 1-13).

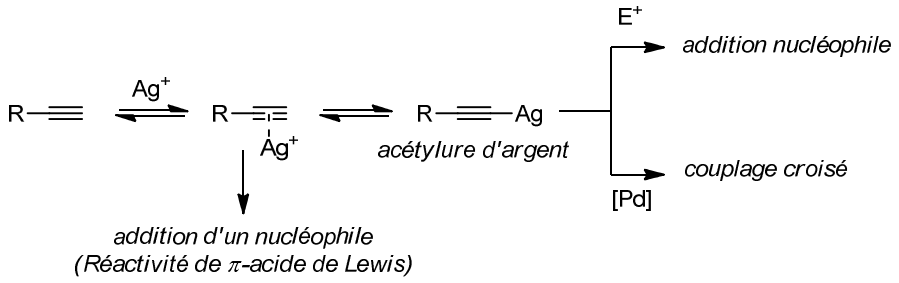


Figure 1-13 : Réactivités d'un alcyne terminal en présence d'un sel d'argent(I)

L'activation de la triple liaison peut être suivie de la formation d'un acétylure d'argent par abstraction du proton acétylénique, par une base par exemple. Cet acétylure présente un fort caractère nucléophile. Il peut être piégé par de nombreux électrophiles comme des halogènes ou des groupements silylés.[36] Il peut également être engagé dans des réactions de couplage croisé par transmétallation avec d'autres métaux.[37] La réaction entre un aryl iodé et un alcyne terminal en présence d'oxyde d'argent et d'une quantité catalytique de palladium(0) permet d'obtenir le produit de couplage avec de très bons rendements. D'un point de vue mécanistique, le palladium subit, tout d'abord, une addition oxydante de l'aryl iodé. L'acétylénure d'argent(I) formé subit une transmétallation avec le catalyseur de palladium. Une élimination réductrice permet d'obtenir le produit de couplage et de régénérer le catalyseur. Ce type de réactions est largement favorisée par l'utilisation de l'argent. En effet, la formation de sels d'halogénures d'argent, fortement insolubles, permet de déplacer l'équilibre et la cinétique de la réaction. Dans cet exemple, un équivalent d'iodure d'argent précipite.

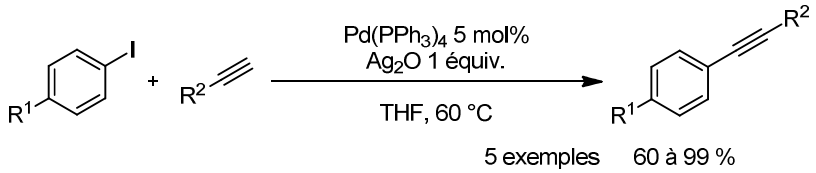


Figure 1-14 : Couplage croisé à l'argent et au palladium d'un alcyne terminal

[36] Pour une revue sur la réactivité des acétylures d'or : Halbes-Letinois, U.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759.
[37] a)Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishibara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935; b) Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Shimada, T.; Kawashima, J.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 327.

L'argent est un bon π-acide de Lewis. Cette réactivité peut être exploitée pour réaliser des réactions intramoléculaires d'hétérocyclisations sur des insaturations carbonées, par exemple. Toutefois, son utilisation est assez limitée. Les complexes d'argent π-acides de Lewis catalysent difficilement les réactions intermoléculaires.
L'utilisation d'un meilleur π-acide de Lewis est donc nécessaire pour activer une insaturation carbonée en vue de l'addition intermoléculaire d'un nucléophile.
La partie suivante s'attachera à montrer que les propriétés de l'or lui confèrent toutes les qualités d'un excellent π-acide de Lewis carbophile. Sa réactivité sera également discutée.

1.3 Propriétés particulières de l'or

1.3.1 Généralités sur l'or

L'utilisation de l'or en chimie organique est relativement récente. Revenons rapidement sur les raisons de cette attirance tardive des chimistes pour l'or. De numéro atomique 79, l'or a longtemps été considéré comme étant inerte chimiquement. Sous sa forme métal, au potentiel d'oxydation 0, l'or est très stable. Il possède un potentiel d'oxydation de +1.41V, ce qui le rend très difficile à oxyder. En présence d'une solution de cyanures, d'eau régale ou d'ions triiodures très corrosifs, il est cependant possible d'oxyder l'or(0) en or(III). Il possède de nombreux degrés d'oxydation compris entre (-1) (CsAu) et (+5) (AuF_6^- par exemple). Les plus courants et ceux utilisés en catalyse homogène sont (+1) et (+3).

Durant la première moitié du XXe siècle, quelques études des composés organo-or ont été menées. Le coût de ce métal et sa rareté ont empêché le développement de processus catalytiques à cette époque. Durant plusieurs décennies, la chimie de nombreux métaux de transition comme le palladium, le ruthénium, le rhodium, l'iridium ou le platine s'est développée. Ces métaux, dont plusieurs sont plus rares et plus chers que l'or, sont plus facilement oxydables.
Il a fallu attendre les années 1970 pour que les chimistes portent à nouveau de l'intérêt à l'or. Plusieurs procédés de catalyse hétérogène utilisant l'or ont alors été développés (Figure 1-15).[38] C'est notamment le cas d'une méthode d'oxydation du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone. Le chlorure de vinyle, monomère du fort célèbre PVC, peut également être formé à partir d'acétylène et d'acide chlorhydrique par une méthode de catalyse hétérogène à l'or.
Grâce à ces deux méthodes d'utilisation industrielle, l'or a prouvé son potentiel catalytique. La catalyse hétérogène à l'or est encore largement d'actualité. En effet, de très nombreux

[38] Revue sur l'utilisation de l'or en catalyse hétérogène : Hutchings, G.J. *Chem Commun*. **2008**, 1148.

travaux qui portent sur l'utilisation de nanoparticules d'or en catalyse sont publiés chaque année.[39]

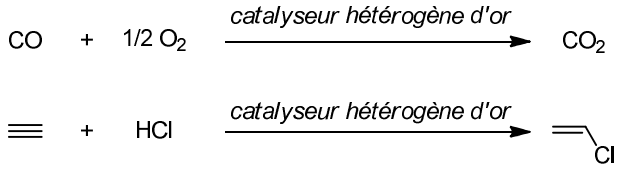


Figure 1-15 : Procédés qui utilisent la catalyse hétérogène à l'or

Au tout début des années 2000, un nouveau champ d'action de l'or s'est développé : la catalyse homogène. Des complexes d'or aux états d'oxydation (+I) et (+III) solubles peuvent catalyser des réactions chimiques. La catalyse homogène présente de nombreux avantages par rapport à la catalyse hétérogène. La reproductibilité des réactions est plus facile. En effet, les réactions de catalyse hétérogène dépendent grandement des propriétés de surface des catalyseurs (taille des particules, surface de contact, par exemple). De plus, les conditions de réaction sont souvent plus douces. Les réactions développées offrent généralement de meilleures sélectivités et une meilleure tolérance aux groupements fonctionnels.

Ces avantages de la catalyse homogène expliquent en partie l'engouement observé depuis une quinzaine d'année pour ce domaine. Les propriétés particulières des complexes d'or et leur grand potentiel catalytique sont également la source de cet enthousiasme. En effet, comme nous l'avons montré dans la partie précédente, l'or est un acide de Lewis carbophile. Nous montrerons dans la prochaine partie à quel point ses propriétés en font un élément de choix dans la classification périodique.

1.3.2 Propriétés électroniques particulières de l'or

L'élément or, de configuration électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^{1}$, présente des caractéristiques très particulières dues à l'organisation de son nuage électronique. Des effets relativistes forts confèrent à cet élément des propriétés inattendues.

Malgré le fait qu'un atome d'or comporte trente deux électrons de plus qu'un atome d'argent, son rayon est légèrement inférieur pour une masse presque doublée. Son premier potentiel d'oxydation est particulièrement élevé, tout comme son électronégativité (2.54 V),

[39] Pour une revue récente de l'utilisation des nanoparticules d'or en catalyse, voir : Mikami, Y. ; Dhakshinamoorthy, A. ; Alvaro M. ; Garcia, H. *Catal. Sci. Technol*. **2013**, *3*, 58. Pour un article très récent, voir : Shiraishi, Y. ; Tanaka, K. ; Shirakawa, E. ; Sugano, Y. ; Ichikawa, S. ; Tanaka, S. ;Hirai, T *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, DOI : 10.1002/anie.201302430.

la plus élevée dans l'échelle de Pauli. Ces caractéristiques peuvent être expliquées par les effets relativistes présents dans les atomes d'or.[40]

- Effets relativistes et acidité de Lewis

Dans les modèles de mécanique classique, la vitesse des électrons est considérée comme négligeable devant celle de la lumière.
Les effets relativistes apparaissent lorsque la vitesse des électrons du nuage électronique d'un atome devient proche de la vitesse de la lumière. Dès lors que l'on considère que cette célérité n'est plus infinie, on peut corréler la vitesse des électrons de la couche 1s d'un atome avec son numéro atomique. Si l'on considère l'or, de numéro atomique 79, la vitesse v des électrons de sa couche 1s est de 0.79 x *c* avec *c* la célérité de la lumière.
Selon ce modèle de la relativité de Dirac, la masse d'un électron est liée à sa vitesse v par la relation suivante :

$$m = m_0 / (1-(v/c)^2)^{1/2}$$

avec m_0, la masse non relativiste de l'électron. Lorsque le rapport v/*c* n'est plus négligeable, la masse de l'électron augmente. Comme le rayon de Bohr d'un électron est inversement proportionnel à sa masse ($a_0 = h^2\varepsilon_0 / \pi m q^2$), ce dernier diminue lorsque la masse augmente.
Pour cette raison, les électrons de la couche 1s de l'or se rapprochent du noyau et la couche 1s est contractée. L'énergie de cette orbitale est sensiblement diminuée.
Le même phénomène a lieu dans l'ensemble des orbitales s et p de l'atome. Elle est moins sensible dans les orbitales d et f, plus diffuses (Figure 1-16).

Les orbitales de valence 6s et 6p sont également fortement contractées. Ce phénomène a été mis en évidence par Toste et Pyykkö.[41]
La contraction des orbitales de valence 6s et 6p permet donc de diminuer l'énergie de ces orbitales. L'orbitale basse vacante des complexes d'or(I) et (III) est composée de fractions des orbitales 6s et 6p. L'abaissement de cette orbitale permet d'augmenter sa réactivité vis-à-vis de nucléophiles et explique donc la bonne acidité de Lewis de l'or(I) et de l'or(III).

[40] Pour des revues sur les effets relativistes, voir: a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395 ; b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4412. article original: Pyykkö, P.; Desclaux, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276.
[41] a) Pyykkö, P. *Chem. Rev*. **1988**, *88*, 563; b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 3573; c) Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 4442

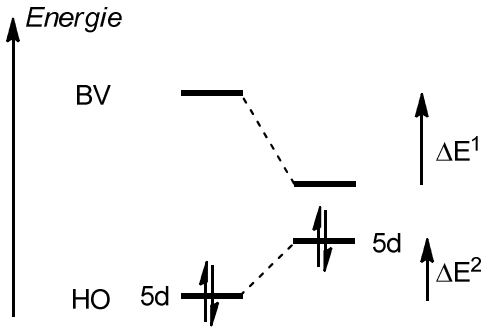


Figure 1-16 : Effets relativistes sur les orbitales frontières des atomes d'or(I) ou (III)

- Effets relativistes et rétro-donation

Le second effet relativiste provient directement de la contraction des orbitales de cœur s et p de l'atome d'or. La concentration des électrons de ces orbitales autour du noyau forme un écran pour les électrons des couches externes, notamment les couches 4f et 5d.
Les électrons de ces couches de valence sont donc moins attirés par la charge cationique du noyau. La couche 5d de l'atome d'or est donc plus diffuse qu'en l'absence d'effets relativistes et, par conséquent, plus haute en énergie (Figure 1-16).

L'orbitale 5d est l'orbitale de valence la plus haute occupée. L'augmentation de son énergie la rend plus réactive vis-à-vis d'électrophiles. Les complexes d'or(I) et (III) sont donc susceptibles de partager de la densité électronique provenant de cette orbitale, ils présentent un caractère σ-donneur non négligeable. Certains complexes sont notamment capables de stabiliser des intermédiaires carbocationiques, voire de former des carbènes, par rétro-donation d'électron depuis l'or vers le ligand.

La première évidence d'une telle réactivité de l'or est apparue dans une étude intrigante réalisée par Irikura et Goddard.[42] D'après leurs travaux, le fragment $Au\text{-}CH_2^+$ devrait présenter un caractère prononcé de liaison multiple grâce à la rétro-donation σ de l'atome d'or.
Cette observation était d'autant plus étonnante que les études théoriques menées sur les complexes or(I)-éthylène et or(I)-acétylène montrent que l'énergie de liaison comporte une fraction provenant de la rétro-donation de l'atome d'or moins significative que celle des complexes de cuivre correspondants.
Les électrons de la couche 5d ont une énergie trop faible pour être engagés dans de la rétro-donation dans des liaisons de type σ* antiliantes avec des groupements alkyles (Figure 1-17). Par contre, ils peuvent être facilement délocalisés dans des orbitales non liantes, par exemples, les orbitales basses vacantes de type π de cations organiques liés de manière covalente à l'or. Cela permet notamment de stabiliser des carbocations au pied de l'atome d'or.

[42] Irikura, K. K.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8733.

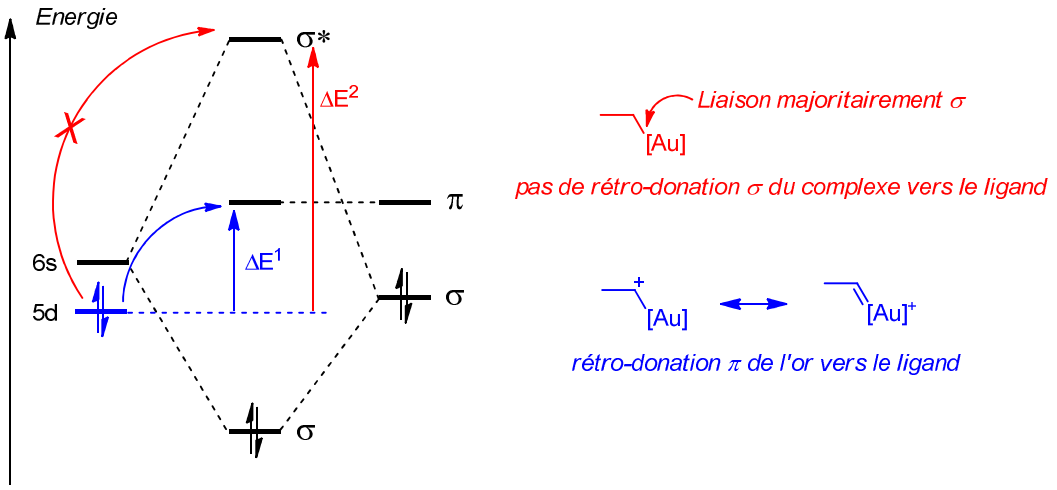


Figure 1-17 : Rétro-donation des électrons 5d de l'or

- L'or relativement aux autres éléments

D'après les travaux effectués par Pyykkö, l'or est l'élément de la classification périodique qui présente les effets relativistes les plus marqués. L'or est le métal le plus électrophile. Or, nous avons vu que ces propriétés étaient directement corrélées aux effets relativistes des électrons.
Son étude montre aussi que les éléments de la classification périodique dont la couche f de valence est entièrement remplie maximisent les conséquences des effets relativistes.

Comme la vitesse des électrons augmente théoriquement avec le numéro atomique, les électrons d'éléments de numéro atomique supérieur à 79 devraient avoir des vitesses de rotation encore supérieures à ceux de l'or. Les effets relativistes de ces éléments devraient être plus importants. Or, pour ces atomes, il est nécessaire de commencer à remplir de nouvelles orbitales moins contractées (6p) voire plus étendues (5f et 6d), cela diminue l'impact des effets relativistes sur les propriétés. Les effets relativistes redeviennent très importants dans atomes de numéro atomique supérieur à 100. Toutefois, ces éléments sont hautement instables à cause du trop grand nombre de protons et de neutrons que comportent leurs noyaux.

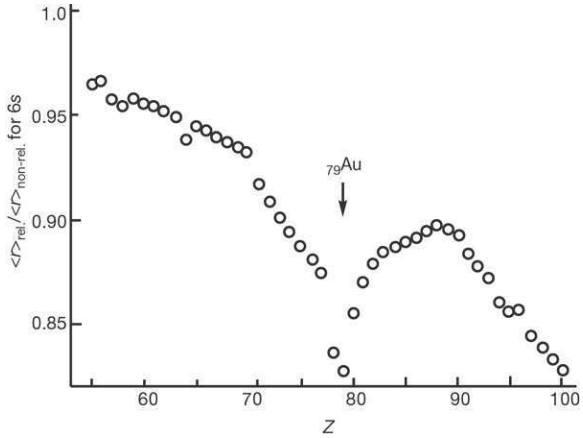


Figure 1-18 : Rayon des éléments de transition en fonction de leur numéro atomique

Prenons l'exemple du Roentgenium, Rg qui porte le numéro atomique 111. Cet élément, de configuration électronique [Rn] $5f^{14}$ $6d^{10}$ $7s^{1}$, est situé sous l'or dans la classification périodique. Il a été détecté dans un accélérateur de particules et s'est avéré particulièrement instable : le temps de demi-vie de son isotope le plus stable connu à ce jour ^{281}Rg a été évalué à 26 secondes.[43] Les calculs qui ont été menés sur cet élément montrent que son rayon atomique devrait être comparable à celui de l'atome de cuivre tant ses orbitales sont contractées par effets relativistes (1,21 Å contre 1,17 Å).

- Considérations artistiques

La preuve la plus flagrante des effets relativistes dans l'atome d'or est sa couleur. Qui ne s'est jamais demandé pourquoi l'or est jaune quand la plupart des métaux sont gris ? Cette couleur qui fait le succès de l'or en bijouterie depuis des siècles peuvent être expliqués par cette théorie.

La couleur dorée est due à l'absorption d'énergie nécessaire à l'excitation d'un électron de la couche 5d de l'atome d'or au niveau de Fermi (Figure 1-19). Cette excitation correspond au passage de la configuration fondamentale [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^{1}$ au premier état excité de configuration [Xe] $4f^{14}$ $5d^{9}$ $6s^{2}$. Elle nécessite une énergie de 2,38 eV. Cette énergie est relativement faible grâce au rapprochement des orbitales frontières 5d et 6s. Elle correspond à l'énergie de la lumière bleue que reçoit l'atome d'or (λ = 420 – 488 nm). Atteindre le premier niveau d'excitation de l'or suppose donc l'absorption de la composante bleue de la lumière naturelle. L'aspect de l'or correspond donc à la couleur complémentaire du bleu : le jaune.

[43] a) Hofmann, S.; Ninov, V.; Heßberger, F. P.; Armbruster, P.; Folger, H.; Münzenberg, G.; Schött, H. J.; Popeko, A. G.; Yeremin, A. V.; Andreyev, A. N.; Saro, S.; Janik, R.; Leino, M. *Zeitschrift für Physik* **1995, *350,*** 281; b) Karol, P.J.; Nakahara, H.; Petley, B.W.; Vogt, E. *Pure Appl. Chem.* **2003,** *75*, 1601.

Par comparaison, l'énergie nécessaire à l'accès au premier état d'excitation de l'argent est bien plus importante. Cette transition n'absorbe pas dans le visible mais dans l'UV, d'où le gris de l'argent.

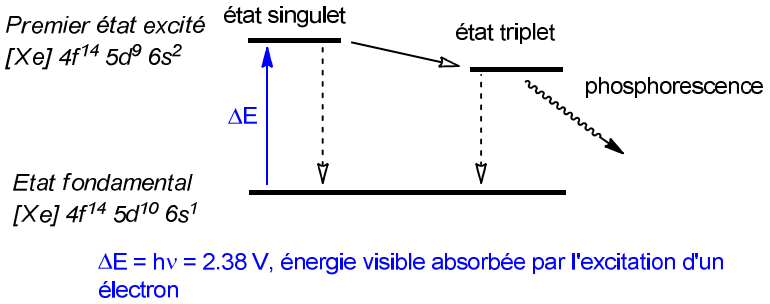


Figure 1-19 : Des raisons de la couleur de l'or

1.4 Réactivités de l'or(I)

1.4.1 L'or, un π-acide de Lewis carbophile

Le caractère acide de Lewis des complexes d'or(I) et (III) est plus prononcé que celui des complexes d'argent(I) ou de cuivre à cause des effets relativistes qui déterminent l'énergie de ses orbitales de valence.

Comme nous l'avons décrit au paragraphe 1.2.1, les sels d'or(I) et (III) se coordinent de manière comparable aux aldéhydes et aux insaturations carbonées. De plus, ils présentent une très forte affinité pour les fonctions azotées et notamment les imines (Figure 1-1).
Lorsque l'atome d'or est coordiné à un ligand de type phosphine, ses propriétés de coordination changent notablement. Le complexe devient notablement moins électrophile. La coordination de PPh_3AuCl sur une insaturation carbonée est même endothermique. Il est nécessaire d'activer ce complexe afin de favoriser la coordination. Un contre-ion moins coordinant permet de rendre la complexation légèrement exothermique.

	AuCl	$AuCl_3$	PPh_3AuCl	PPh_3AuOTf
	32.7	35.1	- 5.5	3.3
	34.7	32.5	- 4.9	0.5

Figure 1-20 : Energies de complexation de complexes d'or (en kcal.mol^{-1})

L'activation d'un système π carboné plutôt que d'un hétéroatome par le complexe d'or peut être expliquée par la géométrie linéaire du complexe qui favorise la liaison avec le système π

de l'insaturation. Une liaison avec un hétéroatome, bien qu'exothermique, nécessite la formation d'une liaison de type hydrogène ou σ avec un doublet non liant de cet hétéroatome. Cette liaison est rendue difficile par les contraintes stériques engendrées par le ligand du complexe.

De plus, l'orbitale 6s, basse vacante de l'or, est très diffuse. Cela favorise les interactions orbitalaires entre un ligand potentiel et le centre métallique. Les complexes d'or sont donc considérés comme des nucléophiles « mous » qui se complexent facilement aux systèmes π, ligands « mous ». Les complexes d'or peuvent donc être caractérisés comme π-acides de Lewis.

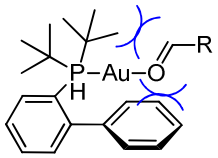


Figure 1-21 : Exemple de contraintes stériques apportées par la géométrie du ligand

Les énergies de complexation de la Figure 1-20 montrent que les complexes d'or ont une affinité plus prononcée pour les alcènes (3.3 kcal.mol^{-1} pour PPh_3AuOTf) que pour les alcynes (0.5 kcal.mol^{-1} pour PPh_3AuOTf). Des études de la coordination du cation Au^+ à l'éthylène et à l'acétylène montrent une stabilisation supérieure d'environ 10 kcal.mol^{-1} en faveur de l'alcène.[44]

Pourtant, l'activation des triples liaisons par les complexes d'or vis-à-vis des additions de nucléophiles est plus importante que celle des alcènes. En effet, l'orbitale basse vacante résultant de l'activation de l'alcyne par le complexe d'or est plus basse en énergie que celle de l'alcène activé (Figure 1-22). L'addition d'un nucléophile sur un alcyne est favorisée cinétiquement. L'énergie qu'elle nécessite est plus faible. La réactivité des allènes est intermédiaire. Ces considérations permettent de développer des réactions catalysées par l'or hautement chémo-sélectives comme nous le verrons notamment dans le paragraphe 1.6.2.2).

[44] Hertwig, R. H. *et al. J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253.

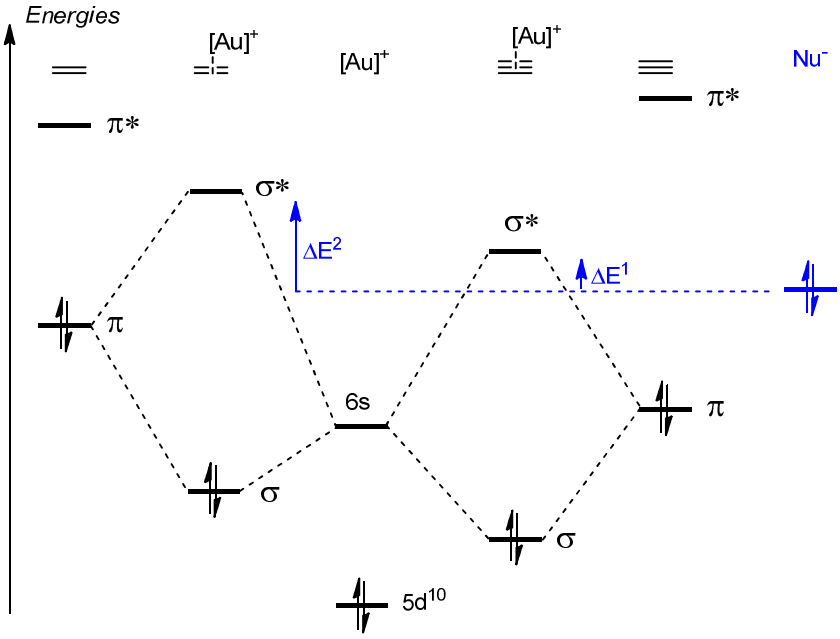


Figure 1-22 : Principe de l'activation des insaturations carbonées par l'or(I)

L'utilisation de l'or comme catalyseur électrophile acide de Lewis est plus aisée que celle de l'argent ou du cuivre.

Le cuivre(I) est prompt à subir des additions oxydantes. En effet, les électrons de sa couche externe ne sont pas très stabilisés. Au contraire, les électrons de l'orbitale d de valence de l'or sont plus stables car leur énergie de liaison est plus importante. Les complexes d'or ne subissent donc pas d'addition oxydante.[45]

Pour les mêmes raisons, l'or ne peut pas subir d'étape de β-élimination mais privilégie la protodéauration des intermédiaires alkyl ou vinyl or.[46] Cette étape est très rapide, comme pour le cuivre et l'argent. Elle est notamment beaucoup plus facile que pour le mercure par exemple. La protodémétallation des alkyl mercure nécessitent l'utilisation de réducteurs puissants alors que celle des alkyls or s'effectue directement dans le milieu réactionnel, par exemple par abstraction d'un proton du solvant.

1.4.2 Types de réactivité de l'or

Revenons rapidement sur la réactivité générale des π-acides de Lewis carbophiles, cuivre, argent et or.

Lorsqu'une insaturation carbonée est activée par un tel complexe métallique, elle devient plus sensible aux attaques de nucléophiles. L'intermédiaire de type alkyl ou vinyl métal **1.1** généré par l'addition électrophile sur l'insaturation peut ensuite être piégé par un

[45] Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.

[46] R. T. Baker, P. Nguyen, T. B. Marder, S. A. Westcott, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1336.

électrophile selon deux chemins réactionnels distincts : la substitution directe du complexe métallique par l'électrophile (voie A) ou l'addition de cet électrophile en position β, lorsque l'insaturation est un allène ou un alcyne. L'intermédiaire **1.2** ainsi formé peut subir une nouvelle attaque d'un nucléophile qui fournit l'espèce finale.

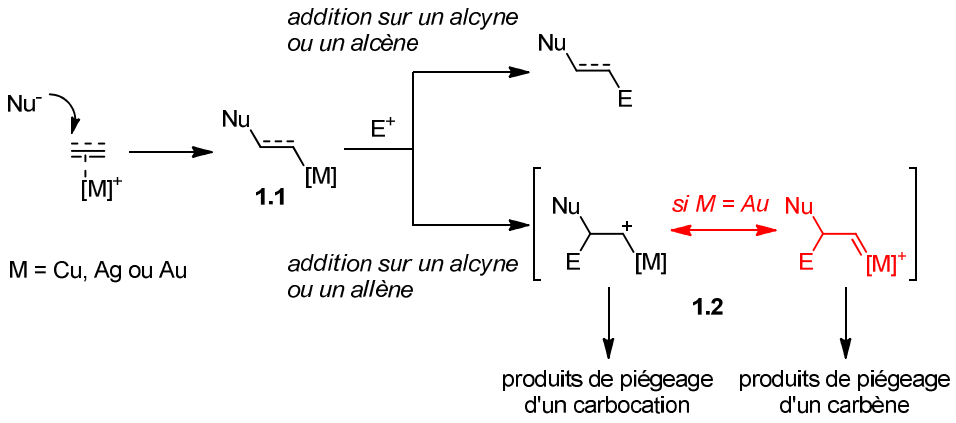


Figure 1-23 : Principe de la réactivité de l'or

La réactivité de l'or diffère de celle du cuivre et de l'argent sur plusieurs points :

- Comme l'or est un meilleur π-acide de Lewis, il active de manière plus prononcée l'insaturation carbonée. L'addition du nucléophile est donc encore plus facilitée qu'avec le cuivre ou l'argent. Ces deux métaux permettent majoritairement l'attaque de nucléophiles intramoléculaires sur la liaison activée. Avec les complexes d'or, des nucléophiles intermoléculaires s'additionnent également sur l'insaturation carbonée.

- Dans la plupart des réactions qui utilisent la π-acidité de Lewis du cuivre et de l'argent, l'électrophile qui piège l'intermédiaire alkyl ou vinyl métal **1.1** est un proton. Quelques exemples d'additions d'halogènes existent également. L'étape de protodémétallation de l'or est également très rapide et souvent favorisée. Toutefois, la démétallation par d'autres électrophiles est plus courante. Des exemples d'oxydation d'alkyls or sont même envisageables (voir paragraphe 1.6.4).

- L'intermédiaire **1.2** est largement plus présent sous la forme carbocationique en catalyse au cuivre ou à l'argent, principalement parce que la démétallation rapide par un proton électrophile ne la permet pas. Lorsque le métal est l'or, cette espèce, beaucoup plus courante peut être représentée par deux formes limites : une forme carbocationique stabilisée par le complexe d'or et une forme carbénique d'or. La nature de cet intermédiaire a été vivement discutée dans la littérature et dépend notablement du catalyseur employé. Un ligand faiblement π-accepteur et fortement σ-donneur porté par l'atome d'or favorisera une réactivité de type carbène d'or. Au contraire, un ligand à fort caractère π-accepteur stabilisera la charge carbocationique de l'intermédiaire.

Cet intermédiaire peut donc présenter deux réactivités différentes. Il peut évoluer vers les produits de piégeage de carbocations ou réagir comme un carbène métallique.

L'une des caractéristiques principales de l'addition du nucléophile sur la liaison réside dans le fait qu'elle s'effectue en *anti* du complexe métallique. Lorsque le substrat est un alcyne ou un alcène, l'intermédiaire **1.1** formé est alors *trans*.
Dans quasiment toutes les additions de nucléophiles sur des alcynes catalysées par l'or, le produit obtenu est *trans.* Il n'est cependant pas possible d'exclure dans tous les cas un mécanisme qui procéderait *via* une addition *syn* suivie par une isomérisation de l'alcène obtenu.
La preuve du passage par une addition en *anti* a été donnée lors d'une réaction d'hydroarylation à l'aide d'un alcyne terminal deutéré (Figure 1-24).[47] Dans ce cas, l'isomérisation de la double liaison après une addition *syn* n'est pas possible : le produit de la réaction reflète donc le mécanisme. On a bien une addition *anti*.

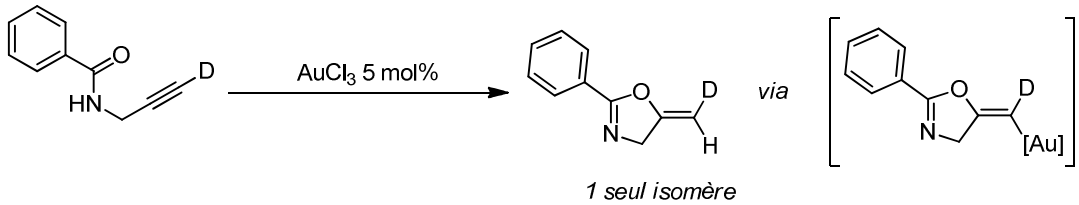


Figure 1-24 : Preuve expérimentale d'une addition en *anti*

1.4.3 Mise en évidence des intermédiaires de réaction

Certains intermédiaires de réactions catalysées par l'or(I) ont pu être détectés, directement ou indirectement.[48] Ils permettent d'obtenir des indices sur les mécanismes que suivent les réactions catalysées par l'or.

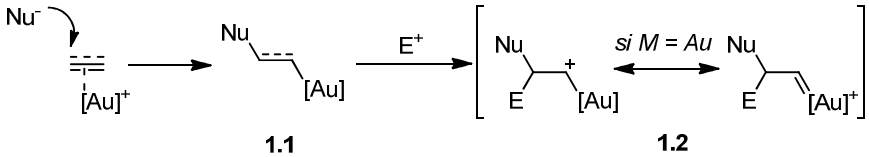


Figure 1-25 : Intermédiaires de catalyse à l'or

[47] a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J. P.; Frey,W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.; b) Hashmi, A. S. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.
Pour des additions *anti,* voir: Rao Kuram, M. ; Bhanuchandra, M. ; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 2247.
[48] Pour une revue récente sur les intermédiaires caractérisés, voir : Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

Les intermédiaires de type vinyl or **1.1** ont été caractérisés grâce à la réaction intramoléculaire d'esters alléniques (Figure 1-26, entrée 1).[49] L'intermédiaire cyclique auré est stable. L'étape de protodéauration n'a pas lieu dans le milieu réactionnel et l'intermédiaire auré peut être cristallisé. Des intermédiaires de type vinyl or d'addition de complexes carbéniques ont également été isolés (entrée 2).[50] Pour cela, il était nécessaire d'inhiber l'étape de protodéauration. L'ajout de triéthylamine permet de neutraliser les protons libérés par l'addition nucléophile.

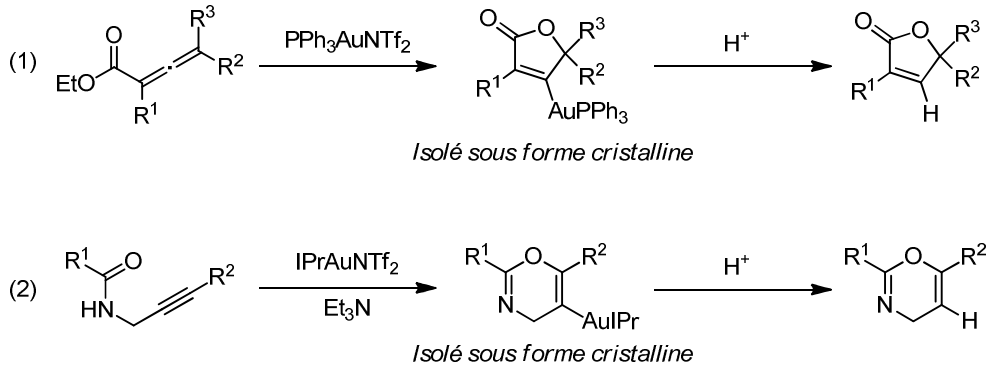


Figure 1-26 : Mise en évidence d'intermédiaires vinyl or

Les formes réactives de l'intermédiaire **1.2** ont été sujets à vives discussion au sein de la communauté scientifique. En effet, en fonction des conditions réactionnelles, les produits de piégeage de l'un ou l'autre de ces intermédiaires sont observés. Des preuves de la nature de l'intermédiaire ont donc été activement recherchées par de nombreuses équipes.

La réactivité de substrats cyclopropéniques permet de montrer que l'intermédiaire **1.2** peut réagir comme un carbocation ou un carbène. Hashmi a montré que l'espèce organométallique **1.3** était stable en solution et pouvait être caractérisée par RMN à basse température. La présence des deux atomes d'oxygène permet de stabiliser le complexe carbocationique mais l'empêche de subir des additions nucléophiles. L'isomérisation de la double liaison *E* en *Z* montre toutefois le caractère carbénique de la liaison.

Si les substituants du ligand sont moins donneurs, le caractère carbénique de l'espèce redevenue active apparaît en présence d'une oléfine. L'addition de cette dernière fournit un motif cyclopropyle caractéristique d'une réactivité de carbène. Cette réaction est d'autant plus efficace que le ligand de l'or est σ-donneur et faiblement π-accepteur (IPr > PPh_3 > $(PhO)_3P$). Cela montre l'influence qu'ont les ligands portés par l'or sur la capacité de rétro-donation du complexe.

[49] Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642.

[50] a) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Rominger, F. *Angew. Chem*. **2009**, *121*, 8396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247; for a recent application in the isolation of heteroaryl–gold(I) intermediates, see b) Hashmi, A. S. K.; Dondeti Ramamurthi, T.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 971 .

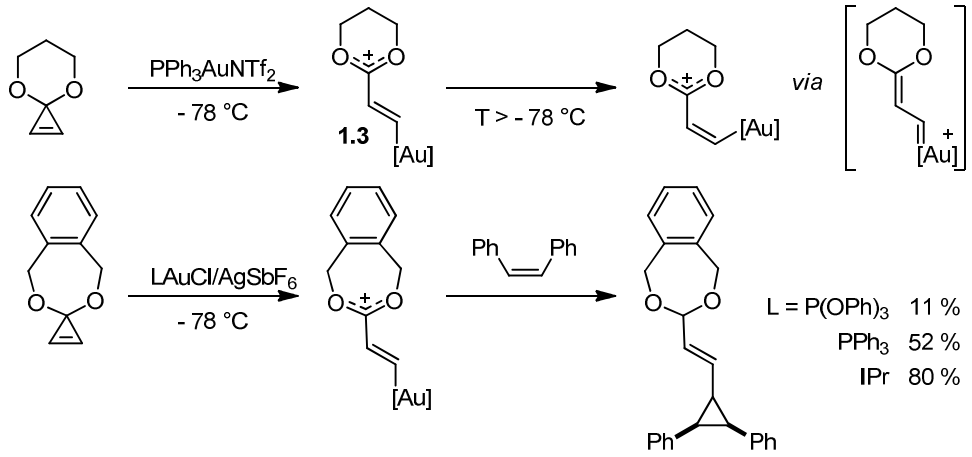


Figure 1-27 : Mise en évidence d'intermédiaires de type carbène d'or

Ces quelques exemples de l'existence des intermédiaires réactionnels proposés dans les mécanismes de réactions catalysées par l'or permettent de mieux comprendre ces derniers.

Il est très probable que le carbocation et le carbène soient deux formes limites de l'intermédiaire réel. En fonction de la nature du substrat et des conditions de réaction, l'espèce active ressemble plus à l'une ou l'autre de ces formes limites et en acquiert la réactivité.

Avant de s'intéresser plus en détails à la réactivité des liaisons multiples activées par l'or vis-à-vis de différents nucléophiles et de donner des exemples de réactions caractéristiques, nous allons présenter les espèces métalliques actives dans les réactions de catalyse à l'or(I) et (III).

1.5 Complexes d'or communément employés

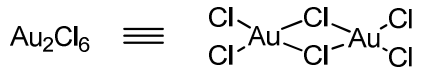
L'or est utilisé en catalyse homogène sous ses états d'oxydation les plus stables : Au(I) et Au(III). Sous ces deux formes, l'or est un excellent acide de Lewis. Toutefois, les propriétés des catalyseurs d'or(I) et (III) diffèrent quelque peu. Nous illustrerons notamment cela aux chapitres 2 et 4 de ce manuscrit. Dans cette partie, nous présenterons les complexes les plus fréquemment utilisés et leurs caractéristiques principales.

1.5.1 Complexes d'or(III)

Les complexes de l'or(III) ont la configuration électronique suivante : [Xe] $4f^{14}$ $5d^{8}$ $6s^{0}$ et adoptent une géométrie plan carré. Dans la majorité des cas, l'atome d'or est tétracoordiné. Plus stables que les sels d'or(I) correspondants, les sels d'or(III) sont souvent utilisés tels quels. Le plus courant est le sel halogéné $AuCl_3$. Ce produit commercial est souvent actif en

catalyse sans addition d'un ligand. C'est une espèce dimérique de la forme Au_2Cl_6 qui possède deux ligands μ-Cl. D'autres halogénures d'or(III) sont également utilisés.

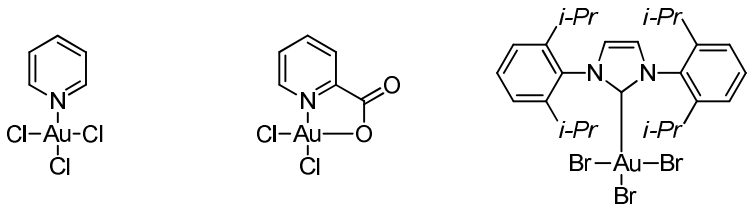
D'autres sels d'or(III) très courants sont ceux issus directement de l'oxydation de l'or(0) par l'eau régale : $HAuCl_4$ et ses dérivés $NaAuCl_4$ et [*n*Bu_4N]$AuCl_4$. Ils peuvent notamment être réduits en sels d'or(I), précurseurs des catalyseurs que nous présenterons dans le paragraphe suivant.



$HAuCl_4$ $NaAuCl_4$ $nBuN_4AuCl_4$

Figure 1-28 : Sels d'or(III) disponibles dans le commerce

La coordination de l'atome d'or(III) à un ligand peut permettre d'en modifier les propriétés.[51] Les dérivés de pyridine sont des ligands privilégiés pour l'or(III) qui a une forte affinité pour l'atome d'azote. Des espèces actives peuvent également être formées en coordinant l'atome d'or(III) à un ligand de type carbène NHC.



chlorure de pyridine or *chlorure de picanolito or* *IPrAuBr3*

Figure 1-29 : Complexes d'or(III) utilisés en catalyse homogène

De plus, les atomes de chlore ou de brome peuvent théoriquement être remplacés par d'autres anions afin de moduler la réactivité du complexe. Les anions principalement utilisés dérivent d'acides forts : TfO^-, BF_4^-, PF_6^-, SbF_6^- ou NTf_2^-. L'addition du sel d'argent correspondant permet l'abstraction des atomes de chlore et leur remplacement par l'anion désiré. Cependant, l'échange n'est pas forcément aussi facile à réaliser que prévu. Reetz *et coll.* ont, par exemple, montré que l'espèce générée par l'action de AgOTf sur $AuCl_3$ n'était pas clairement définie.[52] Le précipité formé par cette réaction n'est pas AgCl mais $Au_9Ag_{11}Cl_{28}$. L'espèce catalytique active en solution n'est donc pas $Au(OTf)_3$ comme attendu. Il est donc difficile de savoir quelle(s) espèce(s) catalyse(nt) effectivement les réactions.

[51] a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6545; b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Bats, J.W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6672; c) de Fremont, P.; Singh, R.; Stevens, E.D.; Petersen, J.L.; Nolan, S.P. *Organometallics*, **2007**, *26*, 1376

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

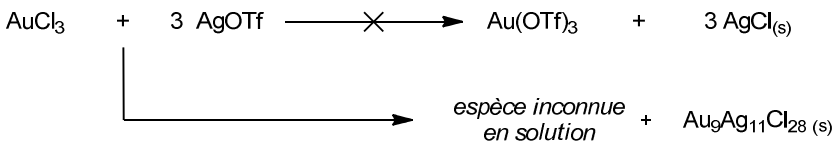


Figure 1-30 : Incertitude sur l'espèce catalytique en solution

Les catalyseurs d'or(III) sont toutefois moins utilisés que les complexes d'or(I). En effet, ils sont en général moins sélectifs et forment de nombreux produits secondaires. Ils peuvent également être engagés dans des processus d'oxydation indésirables, réactivité que l'on ne retrouve pas aussi facilement avec l'or(I).

1.5.2 Complexes d'or(I)

Les complexes d'or(I) ont pour configuration électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^{0}$. Ils adoptent en général une géométrie plane et linéaire.[53] Cette linéarité s'explique par la composition de l'orbitale basse vacante. Cette dernière ne contient que des composantes des orbitales 6s et 6p. Elle possède donc un fort caractère σ (environ 50 %) qui favorise la linéarité des complexes par hybridation sp. Dans la plupart des cas, l'atome d'or est dicoordiné et de la forme LAuX.[54] Le ligand L est un ligand fortement coordinant qui permet de stabiliser la charge cationique du centre métallique comme, par exemple, une phosphine ou un carbène NHC. Au contraire, le ligand X est un groupement faiblement coordinant. En effet, l'approche du centre métallique par un substrat n'est possible qu'après la décoordination de l'un des ligands de l'or. Ce ligand est, typiquement, un thioéther, un nitrile ou un anion. Cette labilité du ligand permet d'augmenter la charge cationique du centre métallique et donc son électrophilie.
Sous cette forme, il est possible de synthétiser de nombreux complexes complexes qui sont, pour la plupart, stables à l'air et peu sensibles à l'humidité.

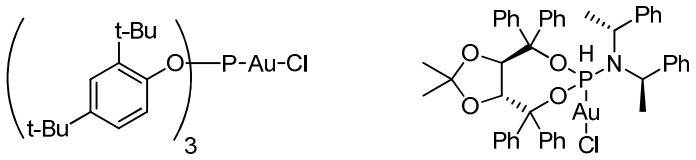
Le sel d'or AuCl est également stable sous forme polymérique dans laquelle les atomes de chlore jouent le rôle de ligands μ. Sa stabilité peut être grandement augmentée par la complexation d'un ligand thioéther. C'est sous la forme $AuCl.Me_2S$ qu'il est d'ailleurs commercialisé.

A partir de ce sel d'or, de nombreux pré-catalyseurs de la forme LAuCl peuvent être synthétisés par simple déplacement du ligand thioéther par un ligand plus coordinant

[53] Les angles calculés pour des complexes de types LAuX sont compris entre 176 et 179° : Thompson, D. *Chemistry of organic derivatives of gold and silver* **2000**.
[54] L'énergie de déformation de la sphère de coordination de l'or pour obtenir un métal tri- ou tétracoodiné est trop importante. Pour une comparaison des coordinations des métaux d^{10}, voir : Carvajal, M. A.; Novoa, J. J.; Alvarez, S. *J. Am. Chem. Soc,* **2004***,* 126, 1465.

comme une phosphine, un phosphite ou phosphoramidite ou un ligand de type carbène d'Arduengo dont nous allons développer les propriétés particulières.

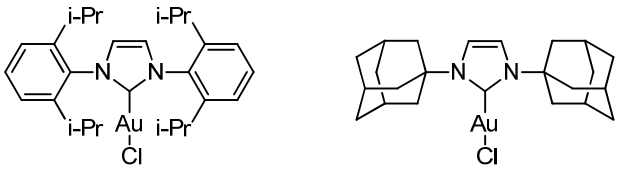
- Les ligands phosphites ou phosphoramidites : ce sont des groupements très fortement π-accepteurs mais dont le caractère σ-donneur est très limité. Ils augmentent fortement l'électrophilie du pré-catalyseur mais ne permettent pas la stabilisation d'un carbocation au pied de l'atome d'or par rétro-donation π et donc pas la formation d'intermédiaires du type carbène d'or.



(2,4-tBu-PhO)$_3$PAuCl *ligand phosphoramidite*

Figure 1-31 : Pré-catalyseurs obtenus avec des ligands phosphite ou phosphoramidite

- Les ligands de type carbène et notamment les carbènes *N*-hétérocycliques d'Arduengo : ce sont des ligands très σ-donneurs qui permettent de stabiliser des carbocations et même la formation d'intermédiaires de type carbènes d'or. Comme ces ligands sont très peu π-accepteurs, les pré-catalyseurs associés sont peu électrophiles.



IPrAuCl *IAdAuCl*

Figure 1-32 : Pré-catalyseurs carbéniques d'or(I)

- Les ligands phosphines : Ce sont des ligands intermédiaires entre les carbènes NHC et les phosphites. Ils sont, à la fois, bons accepteurs π et bons donneurs σ. Ces deux caractères peuvent être modulés par les substituants portés par l'atome de phosphore et ce, par effets électroniques ou stériques. De nombreuses phosphines peuvent être utilisées comme ligands des atomes d'or(I). Les biaryl phosphines de Buchwald sont, par exemple, des ligands populaires.

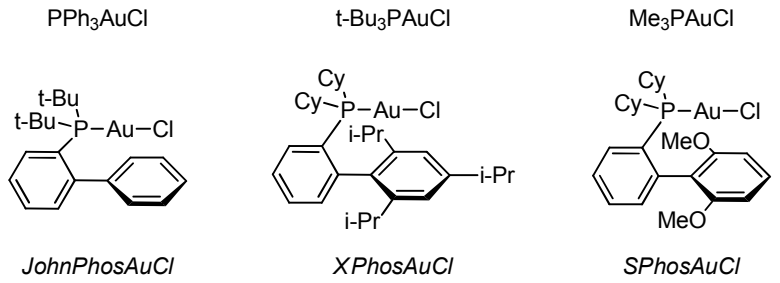


Figure 1-33 : Exemples de pré-catalyseurs LAuCl avec L = phosphine

En général, ces pré-catalyseurs de type LAuCl ne sont pas actifs en catalyse. En effet, la coordination du ligand L rend le complexe moins actif. Il est nécessaire d'échanger l'atome de chlore par un ligand X moins coordinant afin de le rendre plus électrophile. Les anions d'acides forts (OTf^-, NTf_2^-, SbF_6^-…) permettent d'obtenir des catalyseurs carbocationiques plus actifs.
Afin de générer ces espèces, deux approches sont envisageables (Figure 1-34).

Il est possible de former le catalyseur actif *in situ*. Le mélange d'un pré-catalyseur de type LAuCl et du sel d'argent(I) de l'anion désiré, AgX permet de former le catalyseur LAuX conjointement à la précipitation de chlorure d'argent. L'ajout d'un acide fort sur un pré-catalyseur de type LAuMe permet également la formation de catalyseurs du type LAuX par dégagement de méthane.

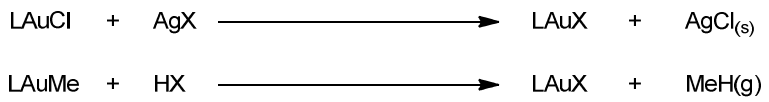


Figure 1-34 : Préparation des catalyseurs d'or(I)

Cette méthode de synthèse du substrat est toutefois sujette à débats. En effet, l'espèce active en solution est souvent incertaine. De plus, la présence de sels d'argent ou d'acide de Brønsted dans la solution peut modifier l'activité des catalyseurs. Les groupes de Gagné, Hashmi et Shi ont notamment mis en évidence des différences de réactivité dues à la présence de sels d'argent.[55]

De nombreux complexes actifs peuvent être préparés séparément, isolés et conservés sous forme cristalline. La synthèse préalable des catalyseurs d'or est très avantageuse dans la mesure où elle permet de maîtriser la nature et la quantité de complexe métallique introduite dans le milieu réactionnel. En effet, comme les sels d'argent sont très hygroscopiques, la préparation *in situ* de l'espèce active requiert un excès de ces derniers. La plupart des complexes actifs d'or(I) cristallins qui sont stables à l'air ont comme contre-ion le

[55] a) Weber, D.; Gagné, M.R. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4962; b) Hashmi, A.S.K.; Blanco, M.C.; Fisher, D.; Bats, J.W. *J. Org. Chem.* **2006**, 1387; c) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thumanapelli, S.K.; Akhemedov, N.G.; Zhang, H.; Liu, X.; Peterson, J.L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

bis(trifluorométhylsulfonyl)imidate, NTf_2^- [56]ou l'hexafluoroantimonate SbF_6^-.[57] Ce dernier est un contre-ion très faiblement coordinant, très éloigné du centre métallique. La complexation d'un deuxième ligand faiblement coordinant, typiquement un nitrile est nécessaire pour obtenir des complexes stables à l'air et à l'humidité.

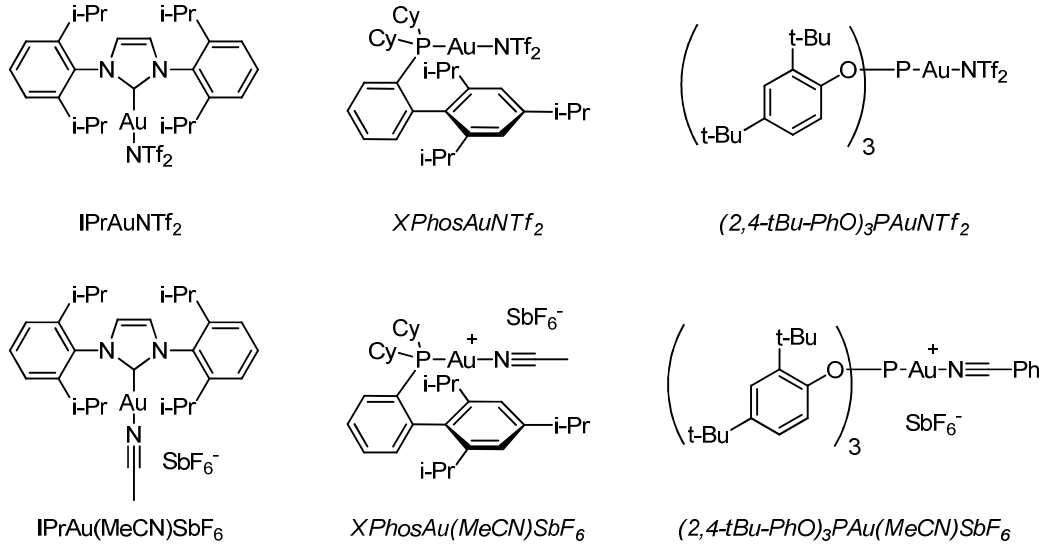


Figure 1-35 : Catalyseurs d'or(I) de type $LAuNTf_2$ et $LAu(NCR)SbF_6$

La géométrie linéaire des complexes d'or(I) rend difficile l'induction de chiralité par le ligand. En effet, une source de chiralité portée par le ligand se trouve nécessairement éloignée du centre réactionnel. Afin de développer des réactions catalysées par l'or énantiosélectives, Toste *et coll.* ont suggéré d'introduire la chiralité grâce au contre-ion du catalyseur qui est plus proche du centre réactionnel. Pour cela, ils ont développé des complexes dont le contre-ion est, lui-même, chiral ou très encombrant. Hashmi *et coll*. ont développé des complexes bimétalliques à partir de ligands diphosphines chirales qui définissent la structure globale du catalyseur.[58]

[56] a) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133; b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

[57] a) de Fremont, P.; Stevens, E.D.; Fructos, M.R.; Diaz-Requejo, M.M.; Perez, P.J.; Nolan, S.P. *Chem. Commun*. **2006**, 2045; b) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 6146; c) Nieto-Oberhuber, C. ; Lopez, S.; Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J*. **2006**, *12*, 5916; d) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oerhuber, C.; Lopez, S.; Benet-Bucholz, J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 5455; e) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Nuñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J*. **2006**, *12*, 1677.

[58] a) Hashmi, A.S.K. *Nature* **2007**, *449*, 292; b) Gorin, D.J.; Davis, N.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 11260; c) Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem*. **2009**, *694*, 538.

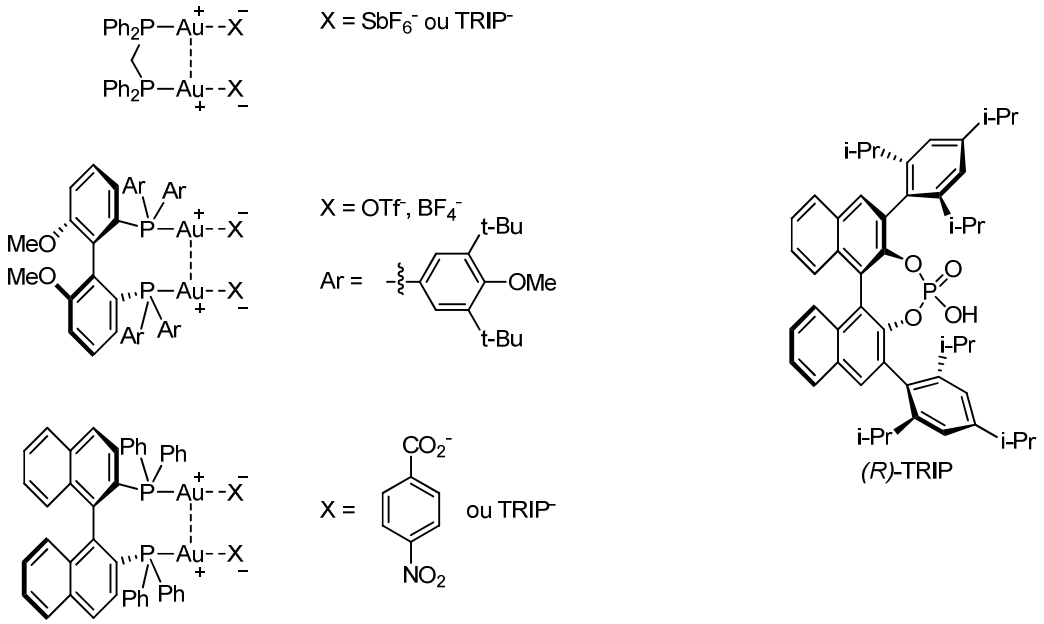


Figure 1-36 : Exemples de catalyseurs bimétalliques chiraux

Le développement de catalyseurs très réactifs est également un challenge que relèvent de nombreuses équipes. En effet, l'utilisation de catalyseurs d'or à échelle industrielle nécessite des TON importants. Or, les complexes que nous avons présentés jusqu'à présent restent en général limités à une utilisation en laboratoire, à cause de leur faible réactivité. Les taux de catalyseur couramment utilisés varient autour de 1 mol%, soit des TON de 20 à 50. Des complexes carbéniques d'or très réactifs ont été rapportés récemment par Hashmi et son équipe.[59] Ils présentent des TON allant jusqu'à 10^6 pour certaines réactions.

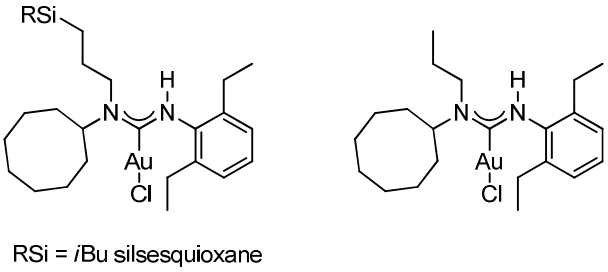


Figure 1-37 : Pré-catalyseurs carbéniques à TON élevé

Grâce à la grande variété de ligands et de contre-ions disponibles pour former des catalyseurs d'or(I), il est possible d'adapter le catalyseur à la réactivité désirée (Figure 1-38). En effet, l'électrophilie, les caractères σ-donneur et π-accepteur et l'encombrement stérique du centre métallique peuvent être finement définis. A partir d'exemples choisis de transformations catalysées à l'or(I), nous développerons la réactivité de ces différents complexes.

[59] Blanco Jaimes, M. C.; Böhling, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, DOI : 10.1002/anie.201210351.

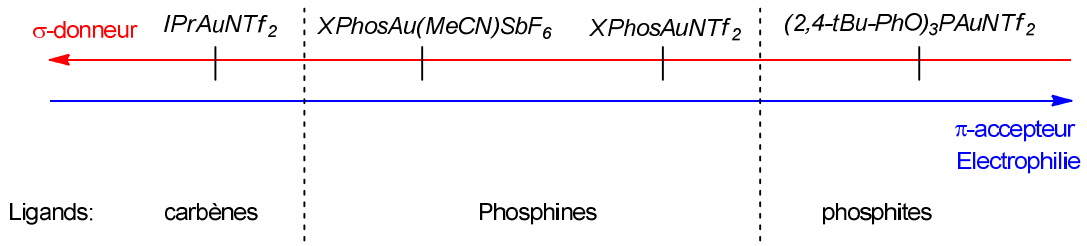


Figure 1-38 : Electrophilies relatives de différents complexes d'or(I)

1.6 Fonctionnalisation de liaisons C-C catalysées par l'or

Dans cette partie, nous présenterons, de manière succincte, quelques exemples caractéristiques de réactions catalysées par l'or(I) ou (III). L'ensemble des types de réactivité de l'or sera parcouru à travers une sélection d'études récentes. Cette présentation rapide a pour vocation d'aider à comprendre l'étendue des possibilités offertes par la catalyse à l'or, notamment à travers un aperçu de l'utilisation des réactions de catalyse homogène à l'or en synthèse totale de produits naturels ou biologiquement actifs. Une grande partie des types de réactivités que nous allons exposer ont été utilisés au cours des travaux effectués durant cette thèse. Une étude plus approfondie de chacune des réactivités utilisées par la suite sera menée dans le chapitre concerné.

1.6.1 Addition de nucléophiles hétéroatomiques

1.6.1.1 Hétérocyclisations catalysées par l'or

De très nombreuses réactions qui font intervenir l'addition d'un hétéroatome sur une liaison multiple carbone-carbone activée par l'or ont été décrites. La plupart de ces réactions reposent sur le principe de base de la catalyse électrophile : l'addition du nucléophile sur une insaturation activée suivie d'une protodémétallation fournit le produit final de la réaction.

Des amines[60], protégées ou non (Figure 1-39, entrée 3), des alcools (entrée 1)[61], des acides carboxyliques (entrée 2)[62] ou des carbonyles[63] peuvent être engagés dans de telles réactions. La synthèse de nombreux hétérocycles est ainsi possible. Contrairement à ce que

[60] a) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9970; b) Han, X.; Widenhoefer, R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747; c) Lalonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452; d) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1799; e) Rudolph, M.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536.
[61] Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernandez, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.
[62] Genin, E.; Toullec, P.Y.; Antniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112.
[63] a) Zhou, C.-Y.; Chan, P.W.H.; Che, C.M. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 325; b) Hashmi, A.S.K., Weyrauch, J.P.; Frey, W.; Bats, J.W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.

nous avions présenté pour la catalyse électrophile au cuivre ou à l'argent, les réactions intermoléculaires avec des nucléophiles sont possibles (entrée 4).[64]

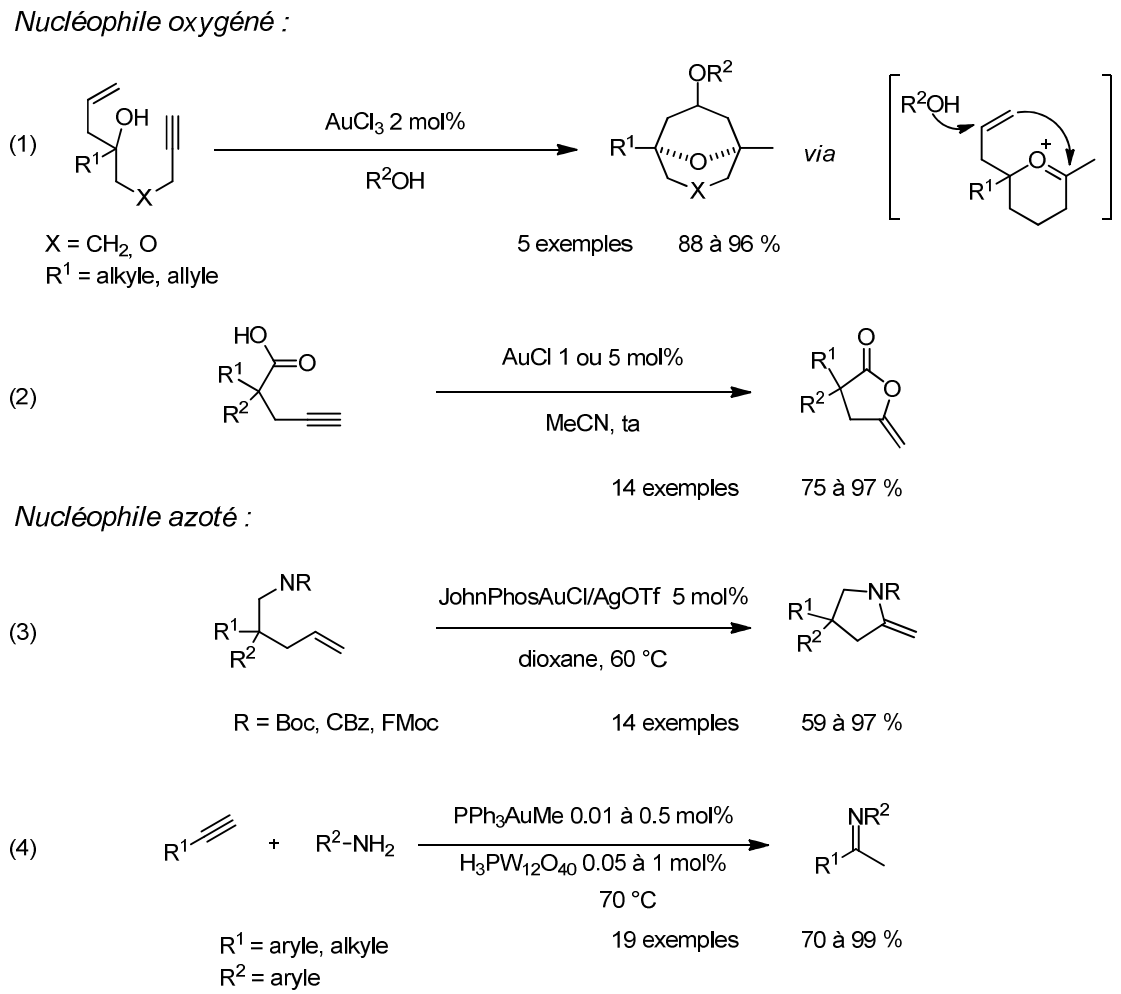


Figure 1-39 : Addition d'hétéroatomes sur des insaturations activées par un complexe d'or

Des cascades réactionnelles qui font intervenir plusieurs nucléophiles oxygénés ou carbonés intramoléculaires peuvent également être réalisées (Figure 1-40).[65] Cette formation de dérivés furaniques développée par Hashmi en l'an 2000 est, d'ailleurs, l'un des premiers exemples de catalyse homogène à l'or. La cyclisation d'un carbonyle sur un alcyne activé permet la formation d'un noyau furane après aromatisation. L'autre fonction alcyne de la molécule est, à son tour, activé par le catalyseur et subit une addition du noyau aromatique. La cyclisation de l'alcool sur l'alcène résultant est, elle aussi, catalysée par l'or. Cet exemple illustre la complexité qu'il est possible d'obtenir grâce à l'utilisation de la catalyse homogène à l'or.

[64] Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org Lett*. **2003**, *5*, 3349.
[65] a) Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 2285.
b) Hashmi, A. S. K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231.

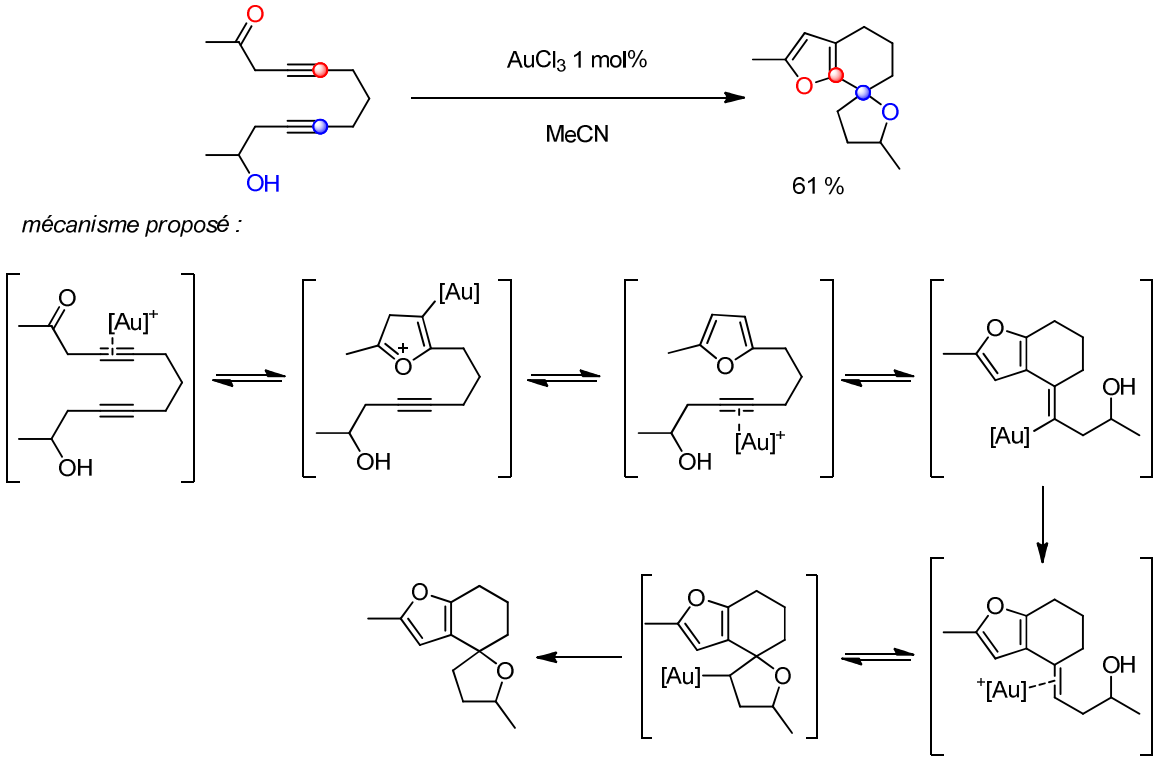


Figure 1-40 : Cyclisations de nucléophiles oxygénés en cascade

L'utilisation d'un thiol en tant que nucléophile intramoléculaire est même envisageable.[66] Malgré l'affinité de l'or pour les thiols comme ligands, la réaction de cyclisation sur l'allène a lieu et permet de former des 2,5-dihydrothiophènes.

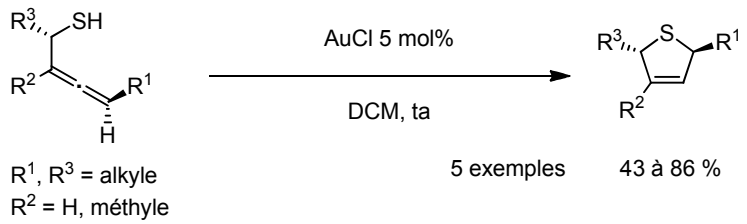


Figure 1-41 : Cyclisation de thiols catalysée par l'or(I)

Notre équipe s'est attachée à développer des réactions qui utilisent les groupements *tert*-butoxycarbonate ou carbamate comme nucléophiles.[67] L'atome d'oxygène du carbonyle s'additionne sur la liaison activée par l'or. L'intermédiaire vinyl or cyclisé obtenu peut alors fragmenter et libérer une molécule d'isobutène. Cette fragmentation est irréversible et mène donc à la formation de carbonates et carbamates cycliques après démétallation du vinyl or par un proton.[68]

[66] Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 1897.
[67] a) Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 515; b) Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1889; c) Istrate, F.M; Buzas, A.K.; Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 925; d) Buzas, A.; Istrate, F.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem*. **2009**, *694*, 515.
[68] Robles-Machin, R.; Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 5023.

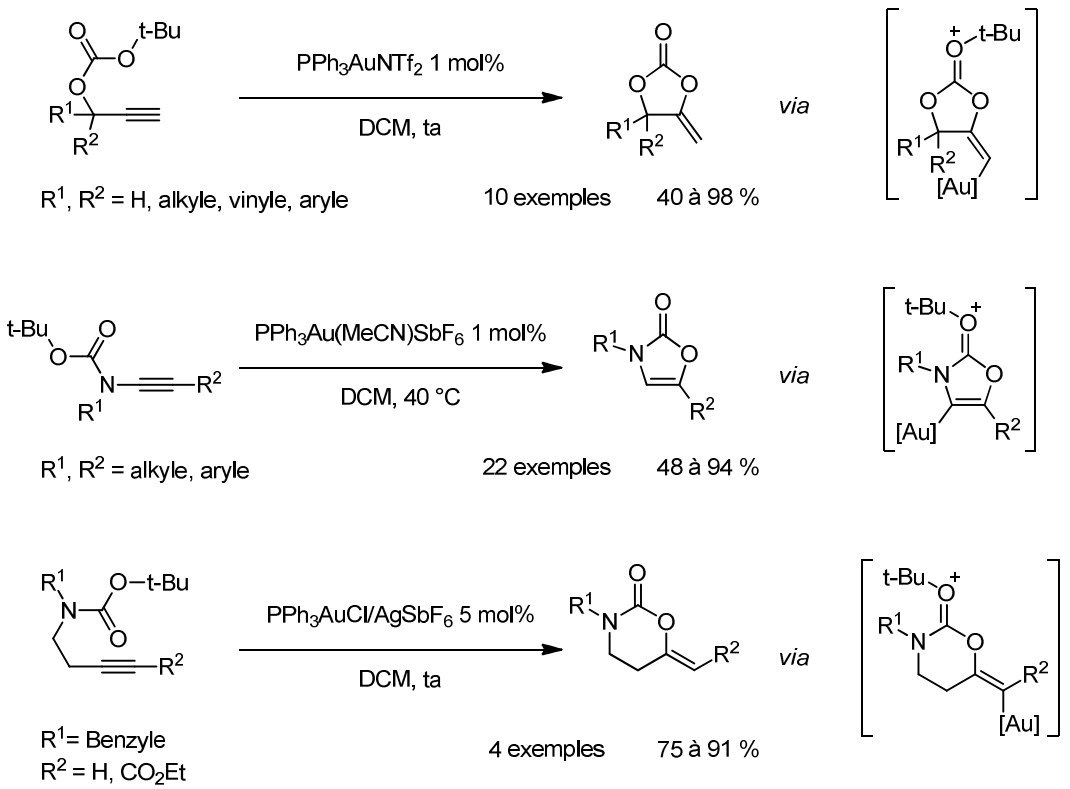


Figure 1-42 : Les *tert*buttoxycarbonyles comme nucléophiles intramoléculaires

Ces réactions commencent à être appliquées pour la synthèse totale de molécules naturelles.[69] Récemment, Ohno a publié une voie de synthèse de la Quinocarcine dont l'étape-clé est une réaction d'hydroamination catalysée par l'or.[70] La cyclisation de type 6-*endo-dig* de l'amine primaire est initiée par l'activation de l'alcyne par le catalyseur d'or (Figure 1-43).

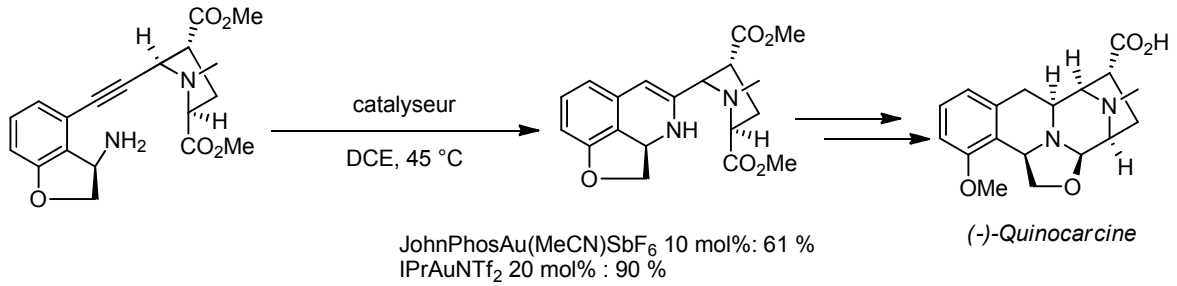


Figure 1-43 : Etape-clé de la synthèse de la (-)-Quinocarcine

Une synthèse très élégante de l'Acide Okadaïque a été réalisée par l'équipe de Forsyth.[71] Elle repose sur la formation de deux motifs spirocétals par une double cyclisation d'alcools sur un alcyne activé par un complexe d'or (Figure 1-44). Deux des fragments de cette voie de

[69] Panda, B.; Sarkar, T. K. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 2413.
[70] Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169.
[71] Fang, C.; Pang, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4528.

synthèse font intervenir une réaction catalysée par l'or. Ces méthodes permettent, dans les deux cas, d'obtenir uniquement l'isomère *spiro* désiré.

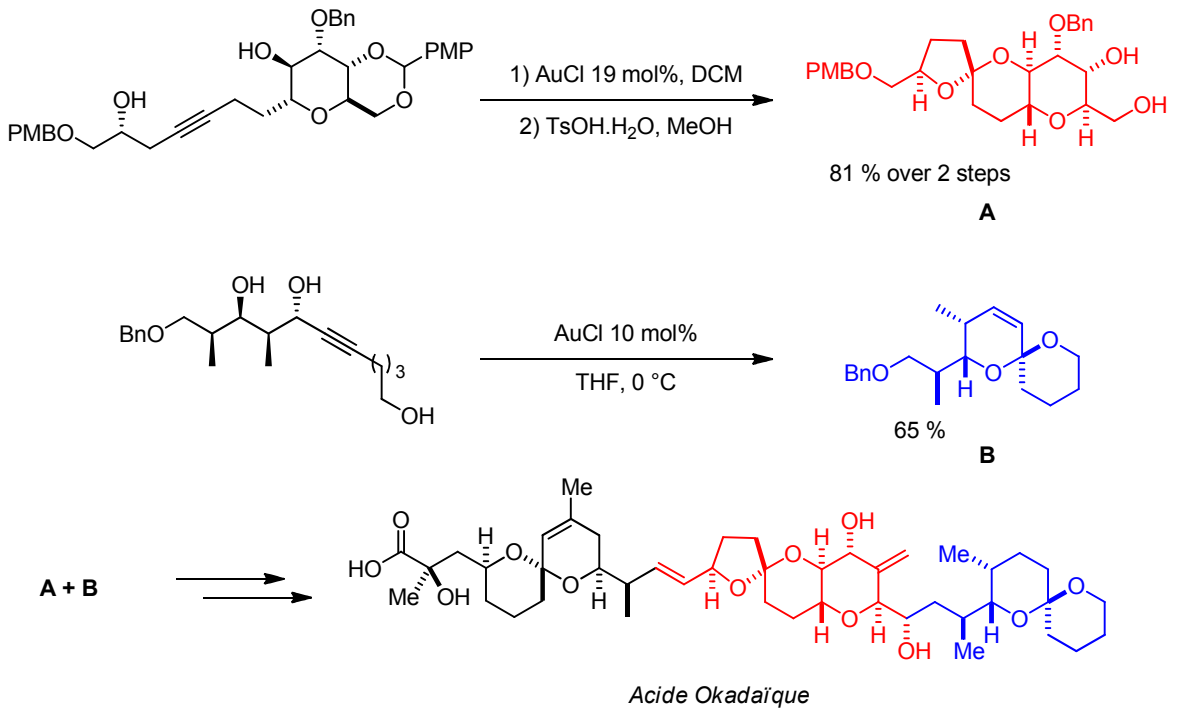


Figure 1-44 : Deux étapes de la synthèse de l'Acide Okadaïque catalysées par l'or(I)

Fürstner et son équipe ont publié récemment une synthèse épatante du Neuryménolide A.[72] L'étape-clé de cette synthèse est la cyclisation d'un β-cétoester sur un alcyne catalysée par l'or(I). Le précurseur de cette cyclisation contient de nombreuses insaturations carbonées. La réaction catalysée par l'or s'est avérée extrêmement sélective puisque l'étape catalysée par l'or fournit le produit désiré avec un bon rendement de 73 %, laissant les autres insaturations intactes.

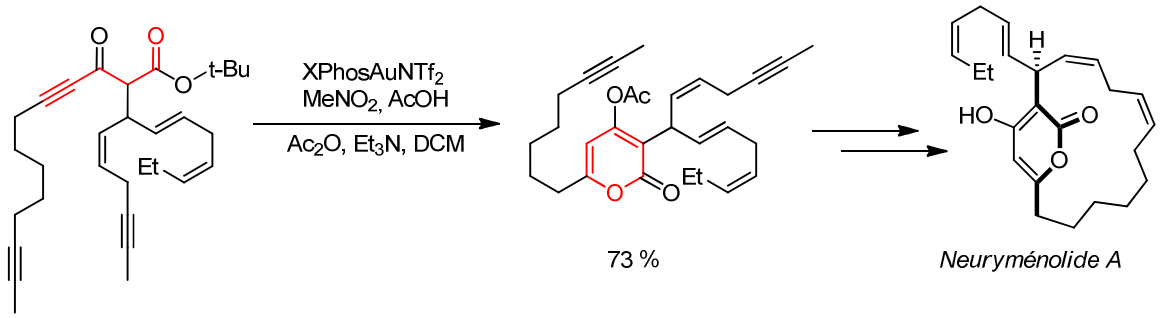


Figure 1-45 : Etape-clé de la synthèse du Neuryménolide A

[72] Chaladaj, W.; Corbet, M.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929.

1.6.1.2 Réarrangements d'esters propargyliques

Les catalyseurs d'or peuvent également induire des réarrangements sigmatropiques d'esters propargyliques.[73] Ces migrations sont dues à l'addition de l'ester nucléophile sur l'alcyne activé (Figure 1-46). Selon le mode de cyclisation, deux réarrangements peuvent avoir lieu.

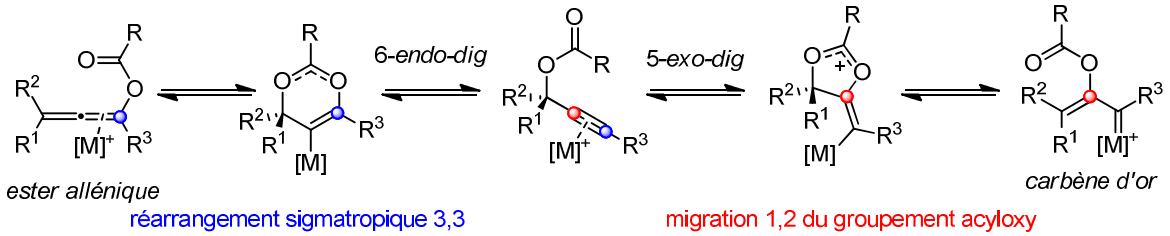


Figure 1-46 : Réarrangements d'esters propargyliques catalysés par l'or

Si le carbonyle de l'ester cyclise en mode 5-*exo-dig*, un intermédiaire de type carbène d'or est généré par rétro-donation de l'or et migration 1,2 du groupement ester. Ce carbène évolue ensuite en fonction des conditions réactionnelles. Par exemple, il peut être directement piégé par une oléfine présente dans le milieu réactionnel (Figure 1-47).[74]

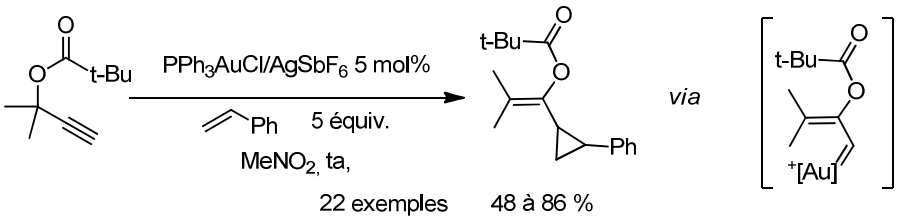


Figure 1-47 : Cyclopropanation d'un carbène d'or

Si la cyclisation a lieu en mode 6-*endo-dig*, le produit du réarrangement est un acétoxyallène, produit de la sigmatropie 3,3. Ce produit stable peut lui-même être activé par l'or vis-à-vis des attaques de nucléophiles. Par exemple, si la molécule contient une fonction alcool, l'atome d'oxygène peut cycliser sur la position la plus électrophile de l'allène afin, par exemple, de former des dérivés de dihydrofuranes de manière stéréosélective (Figure 1-48).[75]

[73] Pour des revues spécifiques des sigmatropies d'acétates propargyliques, voir: a) Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett* **2010**, 692; b) Marion, N.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2750.
Pour une étude mécanistique de ces transformations, voir: Correa, L.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S.P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 718.
[74] Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127,* 18002.
[75] Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 1957.

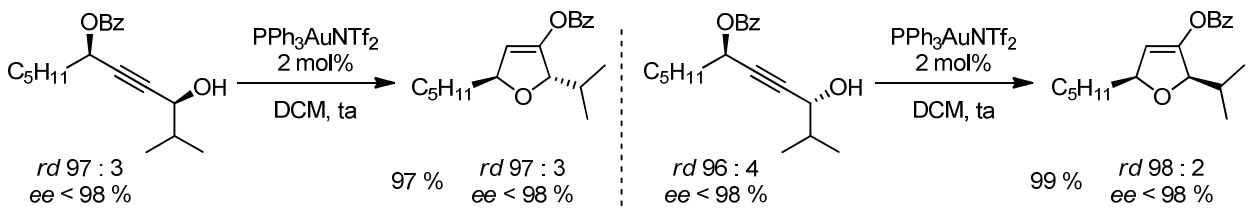


Figure 1-48 : Synthèse stéréosélective de dihydrofuranes

Tous ces réarrangements sont réversibles. L'ensemble des intermédiaires formés sont en équilibre. Sur certains substrats, des sels de cuivre[76] ou d'argent[77] peuvent également catalyser ces réarrangements, notamment la sigmatropie 3,3. Toutefois, les conditions de réaction en présence d'or sont en général plus douces et bien plus générales.
Ces réarrangements seront étudiés en détails dans les chapitres 2 et 4.

La synthèse du Sesquicarène réalisée par Fürstner repose sur une étape de réarrangement d'un acétate propargylique catalysé par l'or(III).[78] La migration 1,2 du groupement ester du précurseur de la catalyse permet de former un intermédiaire de type carbénique (Figure 1-49). Ce dernier est piégé de manière intramoléculaire par l'un des alcènes présents dans la molécule afin de former le bicyclohexène [3.1.0] du squelettre du Sesquicarène.

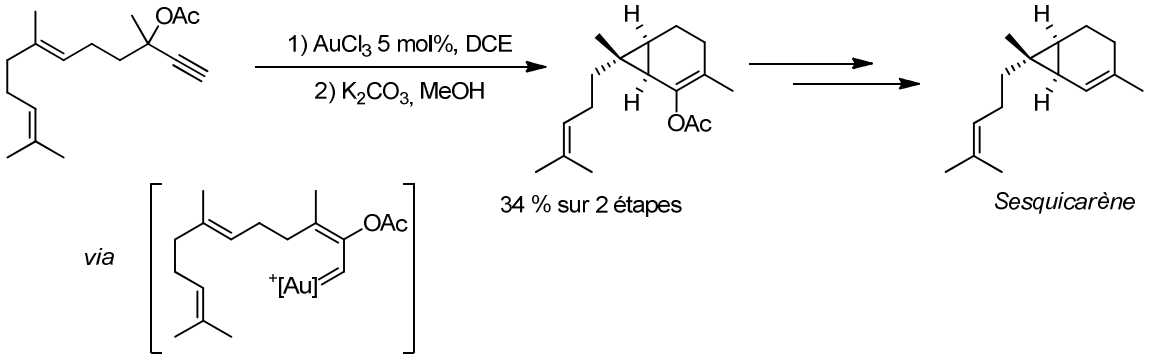


Figure 1-49 : Réarrangement d'ester propargylique dans la synthèse du Sesquicarène

1.6.2 Cycloisomérisations catalysées par l'or

Une cycloisomérisation est une transformation intramoléculaire qui suppose l'addition d'un nucléophile carboné sur un site électrophile. En catalyse électrophile à l'or, cela correspond à l'addition d'un noyau aromatique, un énolate ou un alcène sur une insaturation carbonée activée par un complexe d'or.

[76] Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc,* **1950**, 74, 3542.
[77] a) Landor, P. D.; Landor, S. R. *J . Chem. Soc.,* **1958**, 1015; Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helu.* Chim. *Acto.* **1959**, *41*, 1945; b) Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113.
[78] Benson, S.; Collin, M.-P.; Arlt, A.; Gabor, B.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem*. **2011**, *123*, 8898; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8739.

1.6.2.1 Nucléophiles carbonés classiques

Les noyaux aromatiques et les éthers d'énols sont des nucléophiles carbonés qui présentent une réactivité très classique en catalyse à l'or.
Les cycles aromatiques, riches de préférence, peuvent réaliser des réactions de type Friedel-Crafts sur des systèmes activés. Du point de vue de l'insaturation carbonée qui est activée par le catalyseur, cette transformation est une hydroarylation.
Ces réactions font partie des premières réactions de catalyse homogène à l'or qui ont été développées, par exemple par l'équipe de Fürstner (Figure 1-50).[79] L'or permet également de nombreuses réactions d'hydroarylations intermoléculaires (entrée 2).[80]

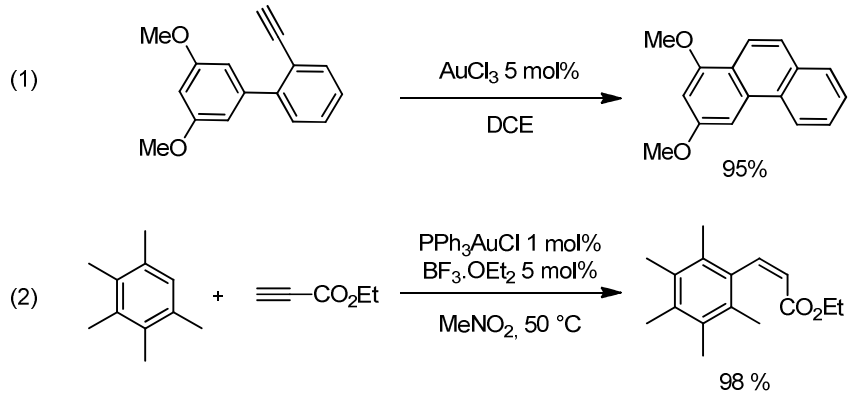


Figure 1-50 : Hydroarylations d'alcynes catalysées par l'or

L'hydroarylation d'un noyau aromatique sur un alcyne activé peut également initier des cascades réactionnelles. Si, par exemple, l'alcyne porte un groupement partant en position propargylique, l'addition du nucléophile forme un allène intermédiaire qui peut, lui-même, être activé par le catalyseur et engagé dans une cyclisation avec un nucléophile hétéroatomique intramoléculaire (Figure 1-51).[81]
Nous étudierons plus en détails ces réactions d'hydroarylations d'alcynes dans le chapitre 5.

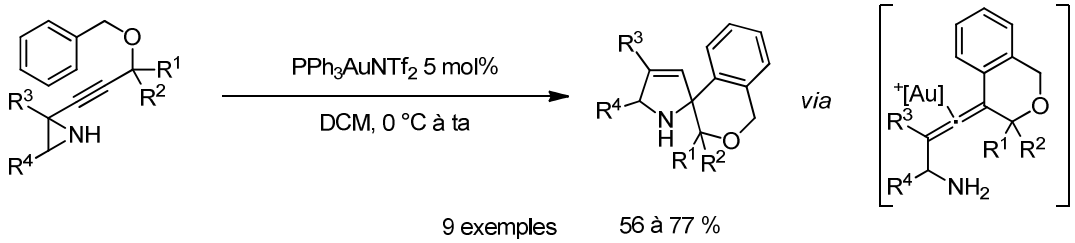


Figure 1-51 : Cascade réactionnelle initiée par une hydroarylation catalysée par l'or(I)

[79] Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.
[80] Reetz, M. T. ; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485.
[81] Kern, N.; Blanc, A.; Weibel J.-M.; Pale, P. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6665.

Les éthers d'énols silylés, les groupements malonates, les 1,3-dicétones et les 1,3-cétoesters sont également de bons candidats pour une addition sur une triple liaison activée. Les réactions de type Conia-ène ainsi développées permettent d'introduire une grande complexité en une étape.

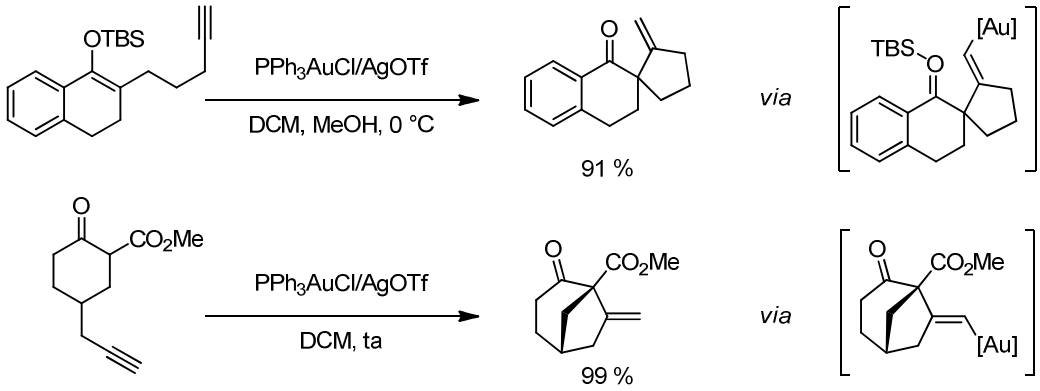


Figure 1-52 : Cyclisation de dérivés d'énolates sur des alcynes activés

La cyclisation d'un éther d'énol silylé sur un alcyne catalysée par l'or a été utilisée dans la synthèse totale de la (+)-Lycopladine par l'équipe de Toste (Figure 1-53).[82]

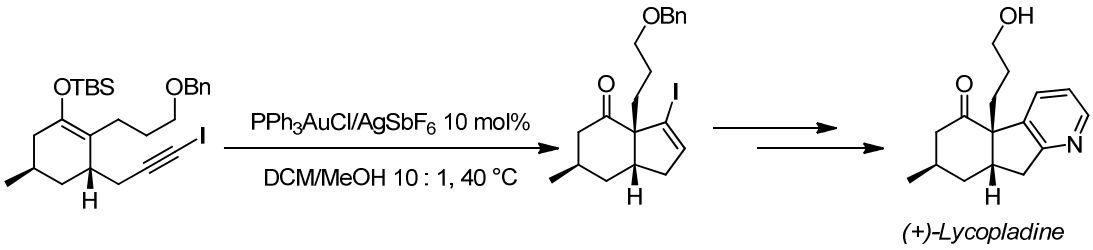


Figure 1-53 : Etape-clé de la synthèse de la (+)-Lycopladine

1.6.2.2 Cycloisomérisation d'énynes

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes sont les réactions les plus répandues dans le domaine de la catalyse à l'or. Elles correspondent à l'addition d'un alcène nucléophile sur un alcyne ou un allène activé par l'or.[83]

Dans une molécule qui contient à la fois un alcène et un alcyne, les deux insaturations peuvent être activées par le complexe d'or. Toutefois, comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1.4.1, l'énergie d'activation de l'addition de l'alcène sur l'alcyne est plus faible que celle de la transformation inverse. Cette raison cinétique favorise cette première réaction de cycloisomérisation.

---

[82] Staben, S. T. ; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K. LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 5991.

[83] Pour des revues générales sur les cycloisomérisations d'énynes métallocatalysées, voir:
a) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev*. **2012**, *41*, 4884; b) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 4268.

L'addition d'un alcène sur un alcyne activé par l'or conduit à la formation d'un carbocation homoallylique qui possède un motif vinyl or **1.4** (Figure 1-54). La rétro-donation π du catalyseur permet de former une nouvelle espèce. Cet intermédiaire peut être envisagé sous trois formes limites : le cyclopropylméthyl carbène d'or **1.5**, un cyclopropylméthyl carbocation **1.6** ou un cyclobutyl carbocation **1.7**. En fonction des conditions réactionnelles, cet intermédiaire se réarrange ou évolue par addition d'un nucléophile.

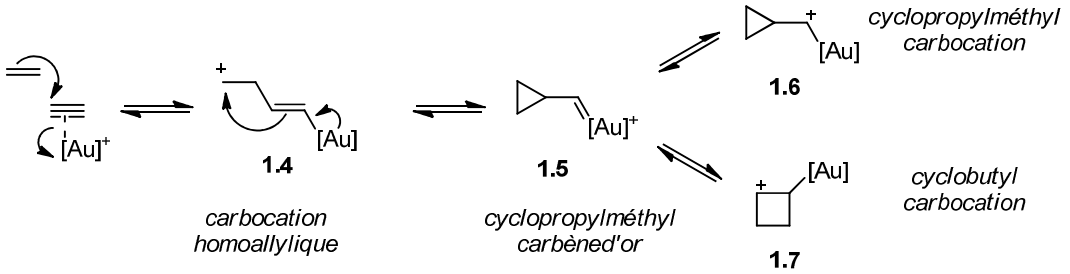


Figure 1-54 : Intermédiaires de cycloisomérisations d'énynes

Afin de générer ces intermédiaires, deux modes de cyclisation de l'alcène sur l'alcyne sont possibles : une cyclisation en mode *endo* ou une cyclisation en mode *exo* (Figure 1-55).
La cyclisation en mode *endo-dig* génère un intermédiaire intracyclique alors que l'intermédiaire de cyclisation *exo-dig* est un carbène exocyclique.

Ces intermédiaires peuvent ensuite évoluer de diverses façons en fonction de leur configuration spatiale et des conditions réactionnelles. Ils peuvent se réarranger ou subir des attaques nucléophiles. Lorsque cette réaction provoque la formation de nouveaux centres asymétriques, ceux-ci peuvent être contrôlés car la formation de l'intermédiaire cyclopropyl méthyl or est diastéréosélective.

Comme ce type de transformations ne fait pas l'objet des travaux présentés dans ce manuscrit, elles ne seront pas étudiées en détails. Seul un exemple de chaque réactivité sera présenté.[84]

[84] Pour des revues sur les cycloisomérisations d'énynes : a) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 3326; b) Gorin, D.J.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *Chem Rev*. **2008**, *108*, 3351; c) Lee, S.I.; Chatani, N. *Chem. Commun*. **2009**, 371; d) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 3208; e) Nieto-Oberhuber, C.; Perez-Galan, P.; Herrero-Gomez, E.; Lauterbach, T.; Rodriguez, C.; Lopez, S.; Bour, C.; Rosellon, A.; Cardenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 269.

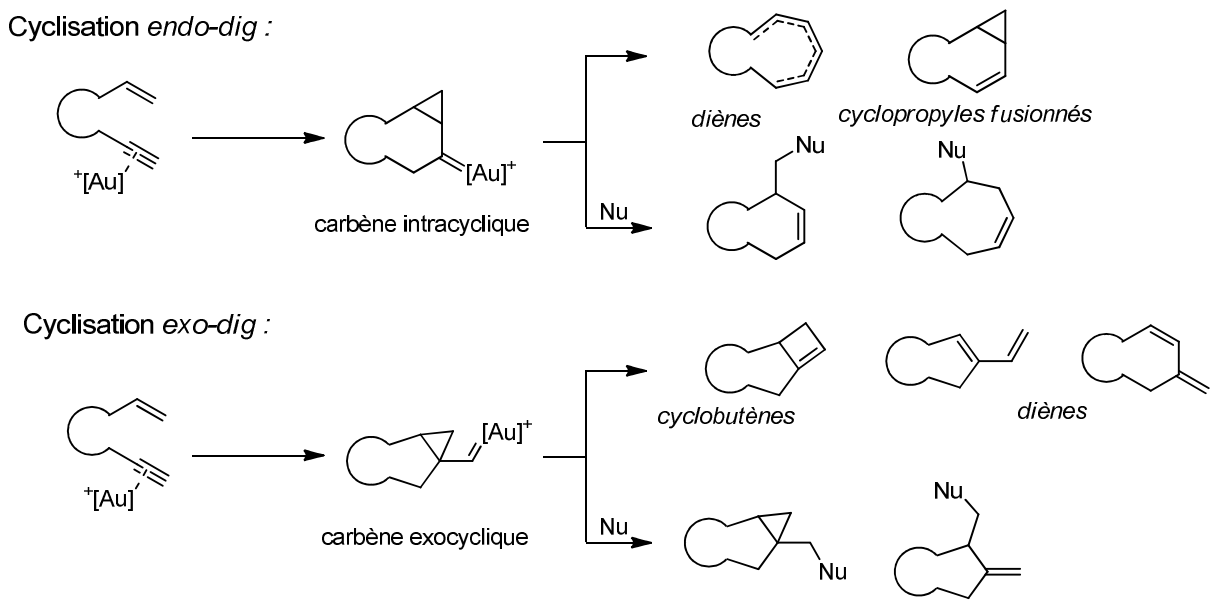


Figure 1-55 : Produits envisageables de la cycloisomérisation d'énynes

- Cyclisation *endo-dig* :

Les énynes 1,5 ou 1,9, par exemple, favorisent un mode de cyclisation en 5-*endo-dig* ou 9-*endo-dig.* Un cyclopropylméthyle carbène d'or endocyclique est alors formé (Figure 1-56).
Il peut évoluer par migration 1,2 d'un hydrure afin de former des [3.1.0]-bicyclohexènes (entrée 1).[85] L'ouverture du cyclopropyle initiée par la perte d'un proton fournit un vinyl or qui peut ensuite être protodémétallé. Des diènes non conjugués sont alors obtenus (entrée 2).[86]

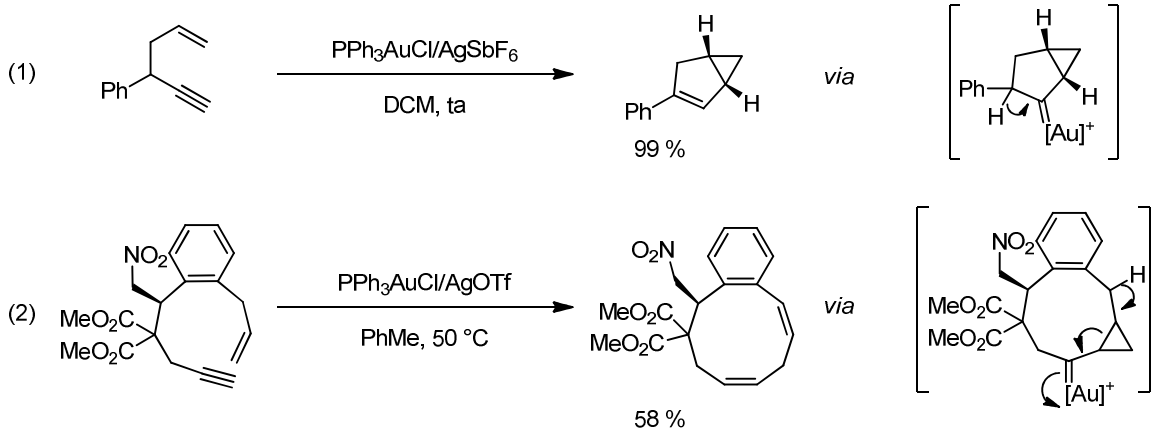


Figure 1-56 : Cycloisomérisation *endo*

Différents nucléophiles présents dans le milieu réactionnel peuvent réagir sur le cyclopropylméthyle carbène d'or endocyclique intermédiaire. Ce nucléophile peut être un

[85] a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 8654; b) Gagosz, F. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4129; c) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.
[86] Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J.A. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 2123.

atome d'oxygène ou d'azote intramoléculaire. Des produits bicycliques seront alors formés (Figure 1-57, entrée 1). De l'eau contenue dans la solution peut également s'additionner sur le carbène (entrée 2). Dans la plupart des cas, l'addition du nucléophile provoque l'ouverture du motif cyclopropyle.

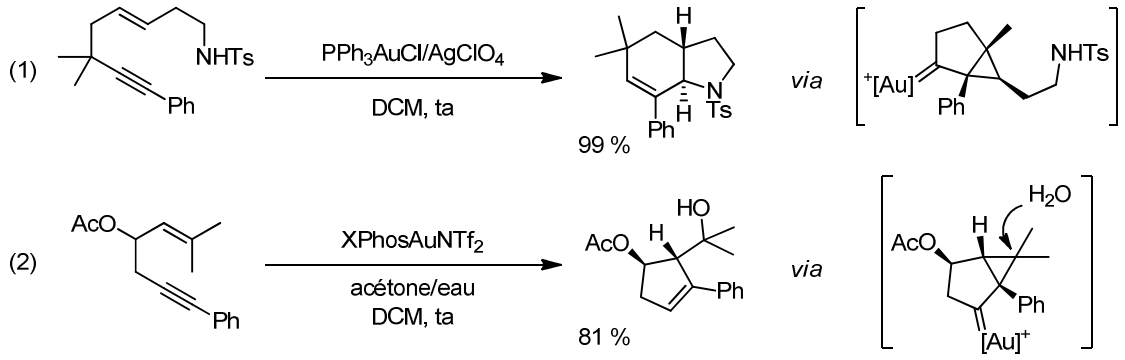


Figure 1-57 : Addition d'eau sur un cyclopropyle carbène d'or intracyclique

- Cyclisation *exo-dig* :

Lorsque la cyclisation a lieu en *exo*, un cyclopropyle carbène d'or exocyclique est obtenu. L'ouverture de ce cyclopropyle peut conduire à la formation de deux types de produits (Figure 1-58). La migration 1,2 d'une des liaisons carbone-carbone permet l'agrandissement du cycle et fournit des cyclobutènes (entrée 1).[87] Une double fragmentation peut également avoir lieu. Elle ouvre la voie à la synthèse de diènes (entrée 2).[88]

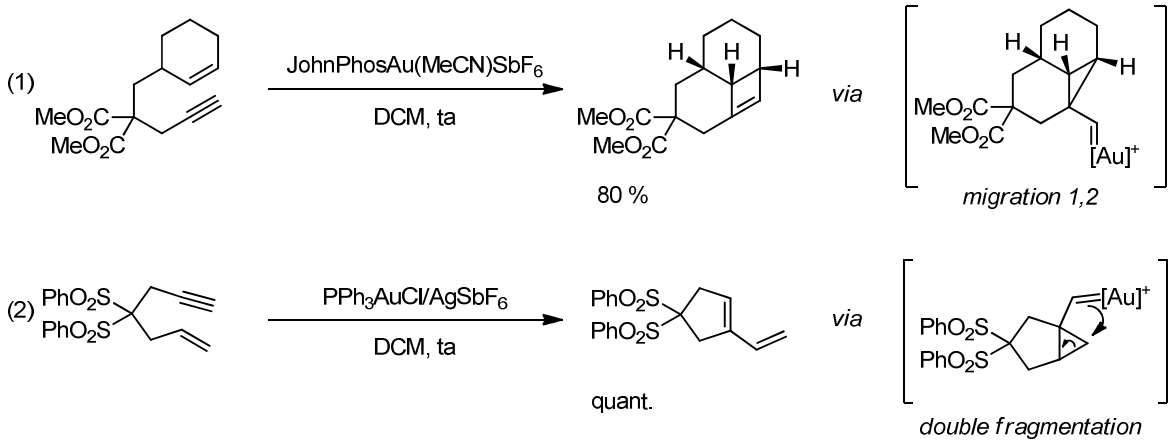


Figure 1-58 : Réarrangements de cyclopropyl carbènes d'or exocycliques

[87] a) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Muñoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 6146; b) Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal*. **2009**, *351*, 379; c) López-Carillo, V.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292.

[88] a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Bunuel, E.; Nevado, C; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 2402; b) Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am Chem. Soc*. **2006**, *128*, 16486; c) Cabello, N.; Jimenez-Nuñez, E.; Bunuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 4217.

A l'instar de leurs analogues endocycliques, les carbènes exocycliques peuvent être piégés par des nucléophiles (Figure 1-59).[89] Un noyau aromatique riche peut s'additionner sur le motif cyclopropyle.[90] Le vinyl or formé subit ensuite une protodéauration (entrée 1). Un oxydant, comme le sulfoxyde de diphényle peut piéger le carbène exocyclique et former des aldéhydes (entrée 2).[91]

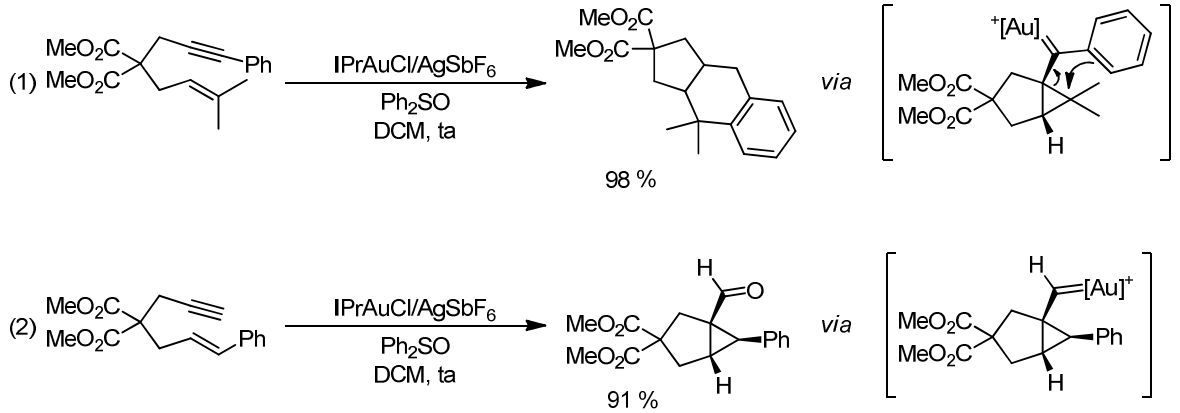


Figure 1-59 : Piégeage de carbène exocycliques par des nucléophiles

Les cycloisomérisations d'énynes ont bien sûr été utilisées en synthèse totale de molécules biologiquement active. Par exemple, la synthèse de la molécule GSK1360707 réalisée par utilise une étape de cycloisomérisation d'ényne 1,6 catalysée par un sel d'or(I).[92]
L'alcène du substrat cyclise en *endo* sur l'alcyne activé par l'or. La migration 1,2 d'un hydrure sur le carbène intracyclique intermédiaire permet l'obtention du [4.1.0]-bicycloheptène désiré. L'utilisation d'un ligand chiral sur le complexe d'or permet de réaliser cette cycloisomérisation avec une très bonne énantiosélectivité.

[89] Exemples de nucléophiles utilisables: a) pour l'eau: Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141; b) pour un alcool: Toullec, P.Y.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett*. **2009**, *11,* 2888; c) pour une oléfine: Böringer, S.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal*. **2008**, *350*, 317; d) pour un aromatique: Amijs, C.H.M.; Lopez-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 7721.
[90] a) Amjis, C.H.M.; Lopez-Carillo, V.; Raducan, M.; Perez-Galan, P.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721; b) Toullec, P.Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7247; c) Leseurre, L.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4049; d) Chao, C.-M.; Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3719.
[91] Witham, C.A.; Mauleon, P.; Shapiro, N.D.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 5838.
[92] Teller, H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7764.

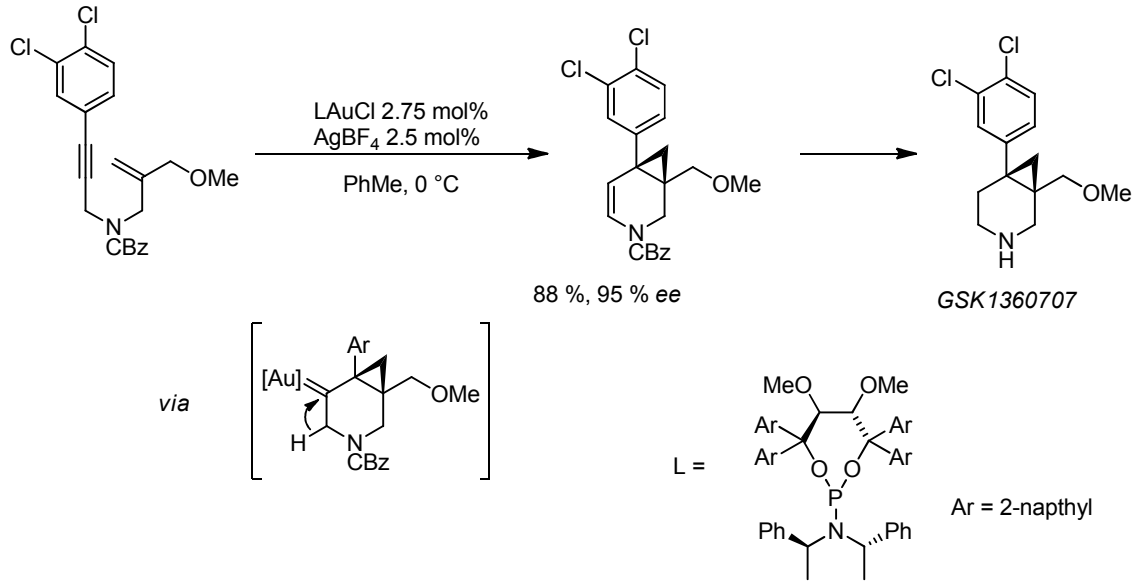


Figure 1-60 : Cycloisomérisation d'ényne pour la synthèse de GSK1360707

1.6.3 Nucléophiles ambidents

Lorsque le nucléophile porte un groupement partant, l'intermédiaire de type vinyl or peut évoluer différemment. La rétro-donation de la densité électronique du complexe d'or peut permettre de générer un nouvel intermédiaire de type carbénique par élimination de ce groupe partant (Figure 1-61). Cet intermédiaire peut ensuite se transformer dans le milieu réactionnel, notamment par addition d'un nucléophile intramoléculaire ou en présence d'un agent de piégeage de carbène, comme le sulfoxyde de diphényle.

Ces nucléophiles ambidents peuvent être oxygénés (entrée 1), azotés (entrée 2) ou carbonés (entrée 3). Les intermédiaires carbéniques formés sont alors respectivement des α-oxo carbène d'or, α-imino carbène d'or ou un carbène d'or α-β-insaturé.

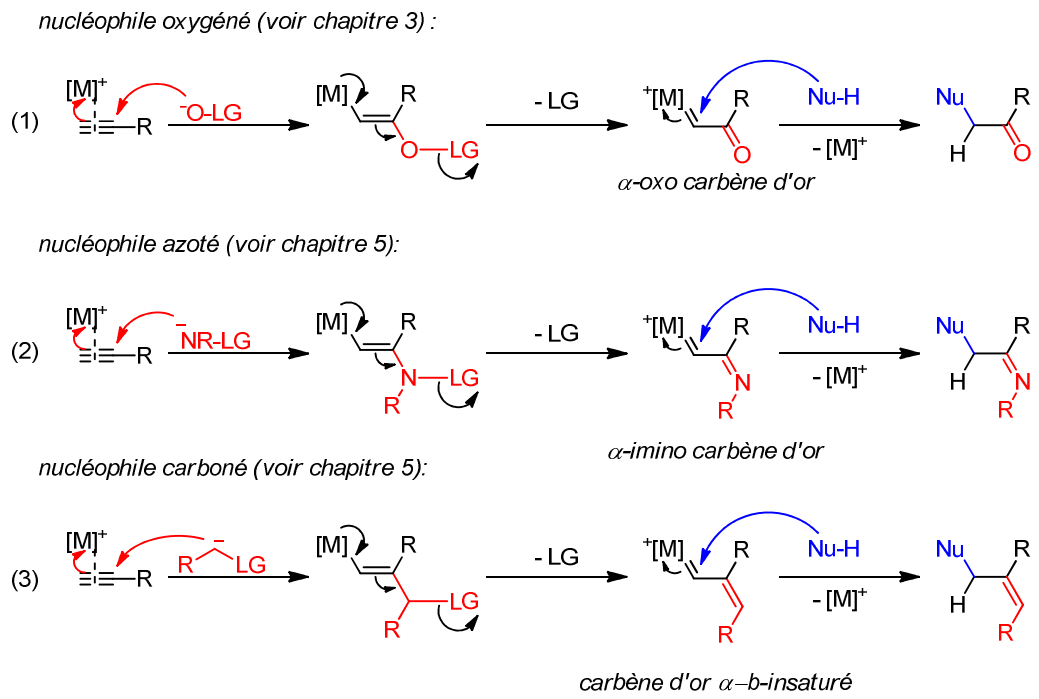


Figure 1-61 : Principe de l'addition oxydante catalysée par l'or

La réactivité d'insaturations carbonées vis-à-vis de tels nucléophiles sera développée de manière plus complète dans les chapitres 3 et 5.
Les exemples présentés ci-après visent uniquement à introduire cette réactivité.

Les liaisons azote-oxygène sont faciles à casser. Les *N*-oxydes peuvent donc présenter une réactivité de nucléophiles ambidents. C'est notamment le cas des *N*-oxydes d'amines. L'atome d'oxygène de ces groupements est nucléophile. La rétro-donation de l'or permet de libérer une molécule d'amine.
Ces nucléophiles ambidents peuvent être générés par oxydation d'amines comme dans cette réaction développée par Zhang (Figure 1-62).[93] L'ajout d'un complexe d'or dans le milieu réactionnel permet de réaliser la cyclisation oxydante sur l'alcyne.

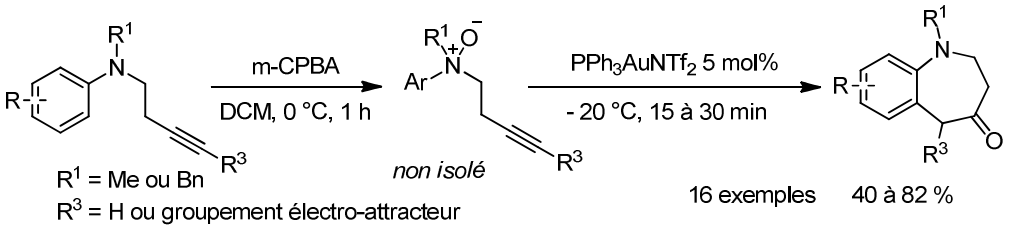


Figure 1-62 : Cyclisation oxydante de *N*-oxyde d'amine sur un alcyne activé

Les *N*-oxydes de pyridine possèdent également un bon groupe partant : une molécule de pyridine. Ces nucléophiles permettent de développer des additions oxydantes intramoléculaires sur des alcynes comme dans la réaction suivante développé par Zhang

[93] Cui, L. ; Zhang, G. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225.

(Figure 3-14).[94] L'activation de l'alcyne permet l'addition de l'atome d'oxygène nucléophile. Les auteurs proposent ensuite la formation de l'intermédiaire carbénique par perte de pyridine. L'alcool peut ensuite cycliser sur le carbène éventuel afin de fournir le produit final.

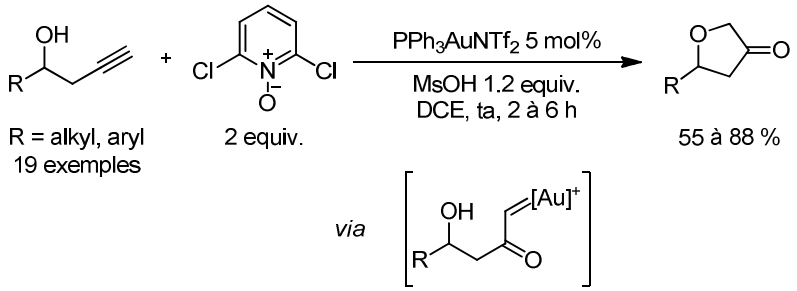


Figure 1-63 : Synthèse de furan-3-one par catalyse oxydante à l'or(I)

Les azotures sont des intermédiaires hautement réactifs : ils peuvent très facilement perdre une molécule de diazote. Pour cette raison, ce sont des candidats idéaux à une addition oxydante sur un alcyne catalysée par l'or. Zhang a notamment développé une cascade réactionnelle qui permet de former des noyaux pyrroles (Figure 4-15). [95] Une triple liaison activée par l'or peut subir une addition intramoléculaire d'un motif azoture. La perte d'une molécule de diazote forme l'intermédiaire-clé, l'α-imino carbène d'or. Ce dernier peut cycliser selon une réaction de type Nazarov qui fournit après protodémétallation, le pyrrole désiré.

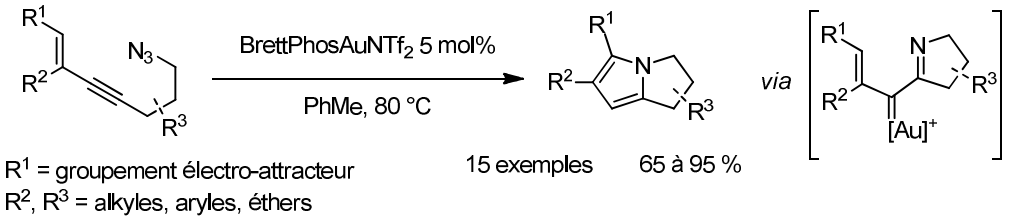


Figure 1-64 : Cyclisation oxydante et réaction de Nazarov catalysée par l'or(I)

Seules deux utilisations de ce principe en synthèse totale de produits naturels ont été rapportées à ce jour : il s'agit des synthèses de la Lentiginosine[96] et de la Cermizine C[97] réalisées par Zhang et son équipe. Elles utilisent la cyclisation oxydante d'un *N*-oxyde d'amine généré *in situ* sur un alcyne. La libération de l'amine qui peut ensuite cycliser de nouveau sur l'intermédiaire carbénique permet la formation du motif pipéridone de ces deux molécules.

[94] Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3258
[95] Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8624.
[96] Cui, L.; Zhang, L. *Sci. China. Chem.* **2010**, *53*, 113.
[97] Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc* **2009**, *131*, 8394.

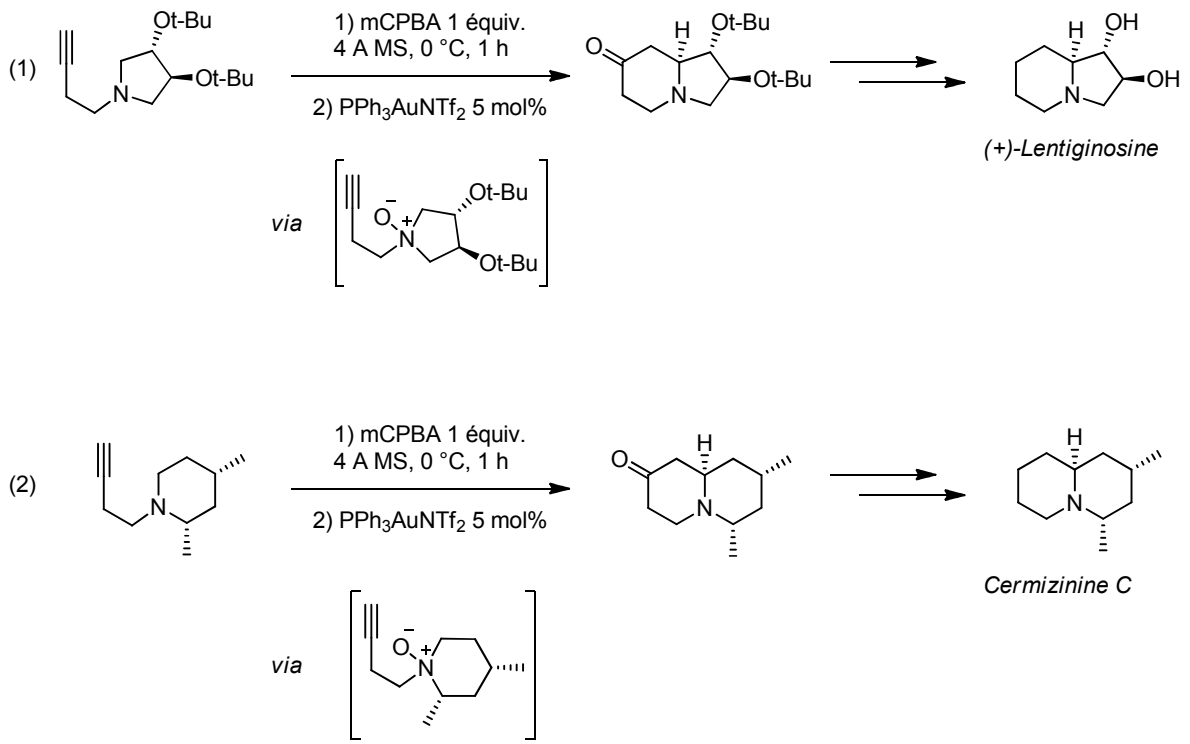


Figure 1-65 : Etape-clé des synthèses de la (+)-Lentiginosine et de la Cermizine C

1.6.4 Oxydations de l'or

Nous avons vu qu'il n'était pas facile de réaliser des additions oxydantes sur l'or. En effet, un intermédiaire auré préfère généralement subir une protodémétallation qu'une addition oxydante.

L'utilisation du Selectfluor®, source de fluor électrophile puissante, a permis l'essor d'un nouveau type de réactions catalysées à l'or qui font intervenir une étape d'oxydation du métal.[98] Le Selectfluor® est un agent oxydant très puissant, donneur de fluor électrophile. Il permet d'oxyder l'or(I) en or(III). L'intermédiaire auré tétracoordiné généré peut évoluer différemment en fonction des conditions réactionnelles.

Il peut, par exemple, subir un couplage croisé avec un acide boronique, une élimination réductrice ou l'addition d'un nucléophile.

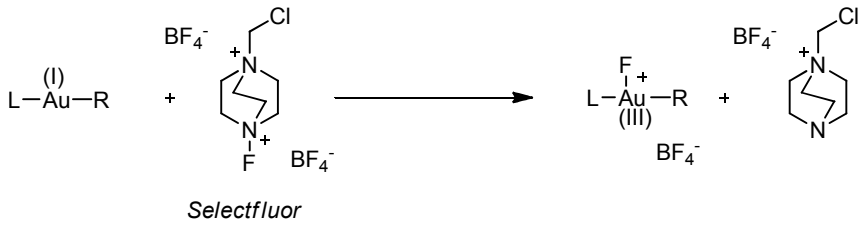


Figure 1-66 : Principe de l'oxydation de l'or au Selectfluor®

[98] Description du Selectfluor: Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. *Chem. Commun.* **1992***, 8*, 595.

Cette oxydation n'est possible que dans des conditions particulières. En effet, dans la plupart des cas, l'étape de protodémétallation de l'intermédiaire auré est très rapide.[99] Or, elle est en compétition avec l'addition oxydante. Il est donc nécessaire de ralentir l'échange or-proton afin de promouvoir l'oxydation.

Blum a montré que les alkyls or se démétallent moins vite que les vinyls or. Ce sont donc de meilleurs candidats à une addition oxydante. Lorsqu'un vinyl or est substitué par un groupement électro-atracteur, il est également plus stable. De plus, l'utilisation d'un ligand carbénique a tendance à défavoriser la protodémétallation. Des substrats qui remplissent ces critères peuvent donc envisager de subir une addition oxydante du Selectfluor®.

Cette stratégie a notamment été utilisée dans le cas de réactions d'aminocyclisations sur des alcènes.[100] L'atome d'azote nucléophile cyclise sur l'alcène activé par l'or de manière intra- ou intermoléculaire.[101] L'intermédiaire alkyl or ainsi formé est relativement stable car la protodémétallation est lente. L'addition oxydante de Selectfluor® permet de former un intermédiaire alkyl or(III). Ce dernier ne peut pas subir de β-élimination. Il peut donc être engagé dans une réaction de couplage avec un acide boronique ou un aryl silane.[102] Toste a montré que cette transformation ne suscitait pas de transmétallation mais une élimination réductrice bimétallique directe.[103]

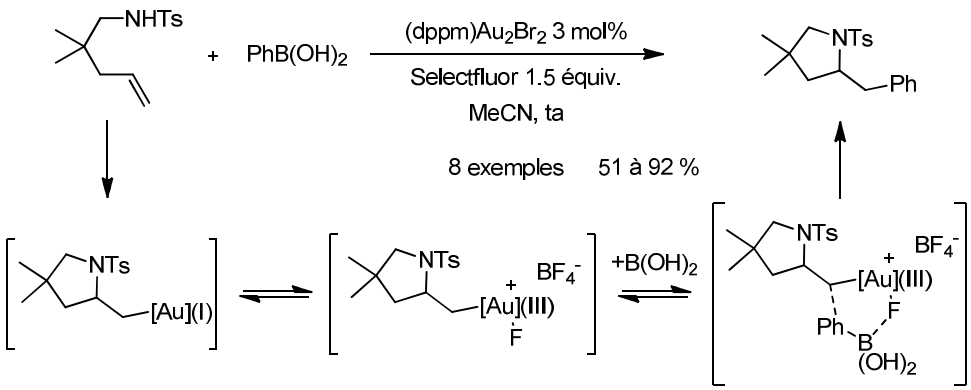


Figure 1-67 : Oxydation au sélectfluor de dérivés azotés.

Des intermédiaires vinyls or qui proviennent de la migration d'un acétate propargylique sont pauvres en électrons et peuvent également subir ce genre de transformations.

---

[99] Pour une revue concernant la basicité des intermédiaires aurés, et leur vitesse de protodémétallation, voir: Roth, K.; Blum, S.A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1712.

[100] a) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1471; b) Brenzovitch, W.E.; Benitez, D.; Lackner, A.D.; Shunatona, H.P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W.A.; Toste, F.D *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 5519; c) De Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906.

[101] Pour une addition de nucléophile intermoléculaire : Melhado, A.D.; Brenzovitch, W.E.; Lackner, A.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 8885.

[102] Couplage avec des aryl silanes: Brenzovitch, W.E.; Brazeau, J.F.; Toste, F.D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728.

[103] Tkatchouk, E.; Mankad, N.P.; Benitez, D.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14293.

Un acétate propargylique peut subir un réarrangement sigmatropique 3,3 à l'issue duquel un acétate allénique est formé. Ce dernier peut être réactivé et hydrolysé pour former un intermédiaire vinyl or relativement stable.
L'addition oxydante de Selectfluor® sur ce dernier permet d'obtenir un intermédiaire vinyl or(III) qui peut évoluer de plusieurs manières.
Lorsque le milieu réactionnel contient un acide boronique, une élimination réductrice bimétallique peut fournir les produits de couplages correspondants (Figure 1-68).[104]

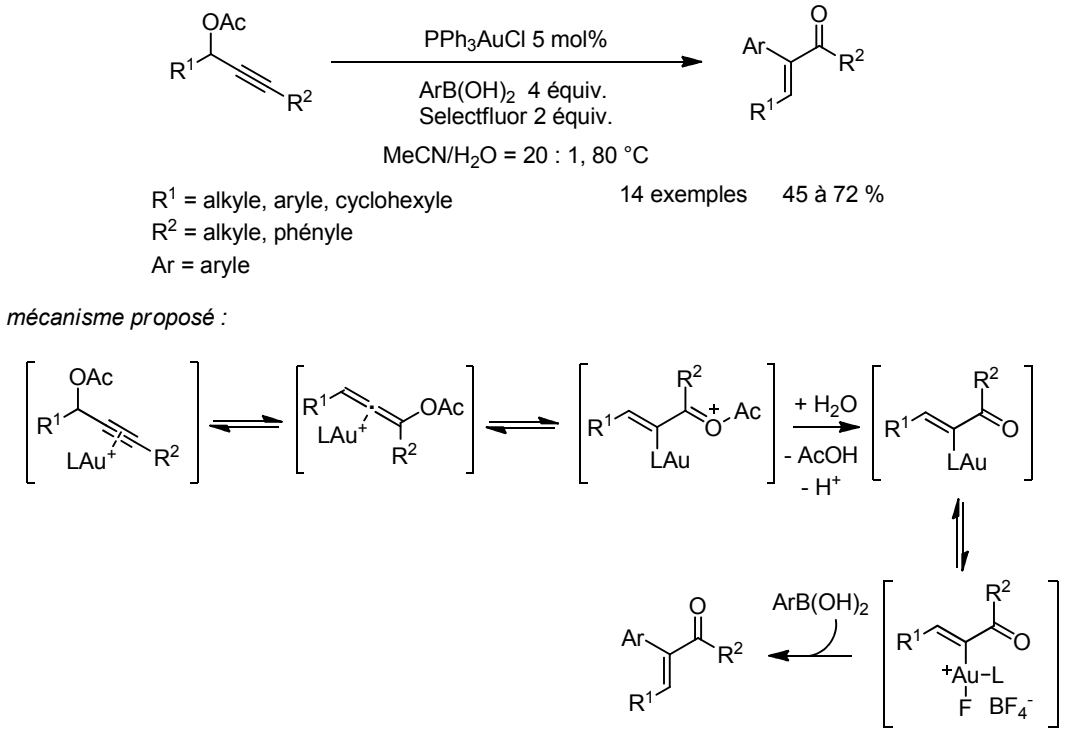


Figure 1-68 : Addition oxydante d'un acide boronique sur un ester propargylique

Sans acide boronique dans le milieu, le groupement ester intramoléculaire peut jouer le rôle du nucléophile et migrer sur l'atome d'or. [105] Une élimination réductrice génère les dicétones correspondantes (Figure 1-69).

[104] Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112.
[105] a) Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062; b) Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884.

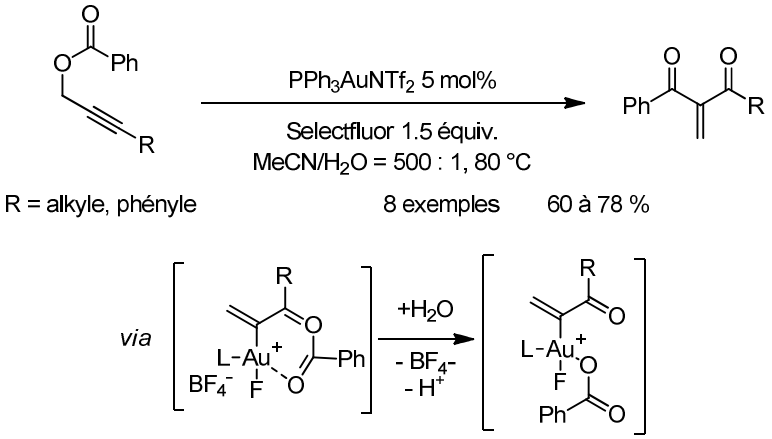


Figure 1-69 : Transfert de benzoate oxydant catalysé par l'or

Si la réaction est conduite en conditions basiques avec un catalyseur fortement σ-donneur, l'élimination réductrice est favorisée.[106] Le produit de fluorodémétallation est obtenu (Figure 1-70).

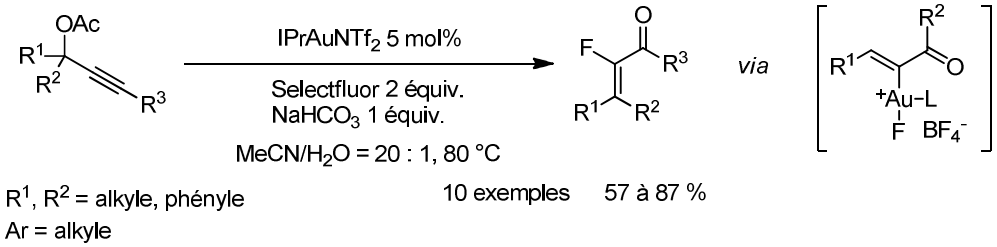


Figure 1-70 : Elimination réductrice d'un vinyl or(III) – fluorodémétallation

[106] De Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248.

1.7 Conclusion

L'électrophilie des métaux de la colonne 11 leur confèrent une π-acidité de Lewis non négligeable. Cette réactivité peut être appliquée à l'activation d'insaturations carbonées vis-à-vis d'additions de nucléophiles.
La réactivité du cuivre et de l'argent comme π-acides de Lewis est assez limitée. Seules des additions d'hétéroatomes sur des systèmes π carbonés sont envisageables. De plus, ces métaux présentent de nombreuses autres réactivités. Il est donc difficile d'obtenir des réactions sélectives qui utilisent de tels complexes comme π-acides de Lewis. Ces limitations peuvent être contournées grâce aux complexes d'or(I) et (III).

Les propriétés particulières de l'or proviennent des effets relativistes importants qui régissent l'organisation de son nuage électronique. Grâce à cela, l'or est un excellent π-acide de Lewis. Les complexes d'or peuvent catalyser de nombreuses transformations de manière très sélective.

De nombreuses méthodes efficaces de formations de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome ont été développées. Nombre de ces transformations ont même été appliquées à la synthèse totale de produits naturels ou biologiquement actifs.

Plusieurs aspects de la catalyse à l'or nécessitent encore quelques éclaircissements. C'est notamment le cas des mécanismes réactionnels et de la nature des intermédiaires réactionnels de certaines transformations catalysées par l'or. De plus, l'induction de chiralité des complexes d'or n'est pas encore très efficace. De nombreuses études tendent à développer des réactions catalysées à l'or stéréosélectives.

Les chapitres suivants présenteront le travail qui a été réalisé au cours de ces travaux de thèse. Les réarrangements d'esters propargyliques (chapitres 2 et 4), les additions oxydantes catalysées à l'or (chapitre 4) ou au cuivre (chapitre 3) et les hydroarylations (chapitre 5) seront notamment étudiés plus précisément et appliqués au développement de nouvelles réactions catalysées par l'or, l'argent ou le cuivre en tant que π-acides de Lewis.

Chapitre 2 : Etude du réarrangement de propynyloxypyridines par catalyse électrophile et synthèse d'hétérocycles inédits

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Søren Kramer. Les résultats obtenus par ce dernier seront marqués d'une étoile.

2.1 Introduction

Les esters propargyliques ont la propriété intéressante de se réarranger en présence d'un catalyseur métallique électrophile. Cette propriété, largement exploitée depuis le début des années 2000[107], peut être étendue à d'autres groupements situés en position propargylique comme des phosphates ou des carbonates par exemple. Ces transformations permettent de développer des réactions complexes à partir de motifs facilement accessibles.

Ce chapitre présente une étude de la réactivité des groupements hydroxypyridines propargyliques en catalyse électrophile. Différents réarrangements de ces motifs seront mis en évidence. Il sera montré que les conditions de réactions peuvent favoriser, voire rendre sélectif, l'un ou l'autre des chemins réactionnels possibles. Diverses structures hétérocycliques pourront être synthétisées grâce à ces méthodologies.

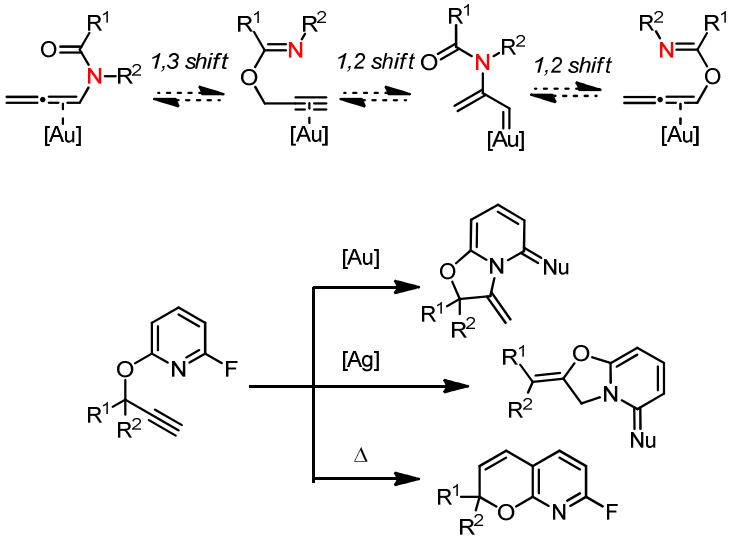


Figure 2-1 : Réarrangements d'hydroxypyridines propargyliques et synthèse d'hétérocycles

[107] Pour des revues récentes sur ces réarrangements: a) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2750; b) Wang, S. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, 692, c) Shiroodi, R. K.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991.

2.2 Présentation des réarrangements d'esters propargyliques en catalyse électrophile

Dans cette partie, nous présenterons le principe des réarrangements d'esters propargyliques catalysés par des métaux électrophiles. Cette présentation vise à introduire nos travaux sur la réactivité des 2-propynyloxypyridines en s'appuyant sur les études de mécanismes de réarrangements d'esters propargyliques. Ces propos seront illustrés d'exemples récents d'applications de ces réarrangements.

2.2.1 Principe du réarrangement des esters propargyliques catalysé par des métaux de transition

2.2.1.1 Réarrangements d'esters propargyliques

Lorsqu'un ester propargylique est activé par un complexe métallique électrophile, le complexe métallique **2.1** qui en résulte peut se réarranger en suivant deux chemins réactionnels distincts : les voies a ou b (Figure 2-2). Dans le cas de la voie a, le complexe métallique subit une cyclisation de type 5-*exo-dig* du motif carbonyle de l'ester sur l'alcyne. La rupture hétérolytique de la liaison C-O de l'ester original dans l'intermédiaire **2.2** permet la formation de l'intermédiaire **2.3** de type carbène d'or. Formellement, cette réaction découle de la migration 1,2 du groupement acyloxy du substrat de départ. L'autre chemin réactionnel envisageable, la voie b, repose sur la cyclisation de type 6-*endo-dig* du motif carbonyle de l'ester sur la triple liaison activée. L'intermédiaire cyclique de type oxocarbénium **2.4** peut s'ouvrir pour former un allène **2.5**. Cette transformation correspond à un réarrangement sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique en carboxyallène **2 .5**.

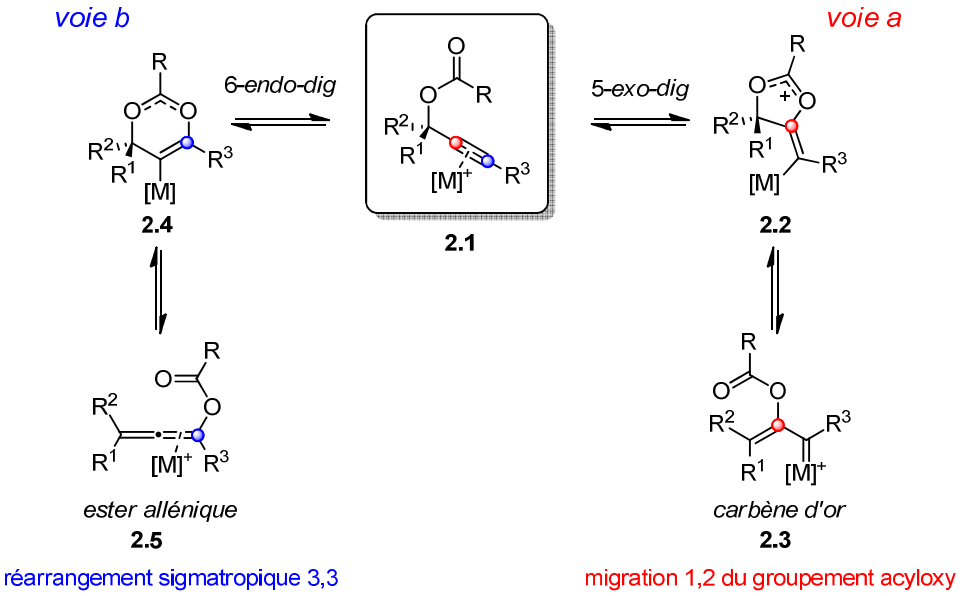


Figure 2-2 : Réarrangements possibles des esters propargyliques catalysés par un métal électrophile

D'un point de vue historique, l'une des premières réactions de migration d'un motif acyloxy d'ester propargylique catalysée par le zinc avait été décrite par Ohloff en 1976.[108] Le produit de la réaction est obtenu avec un très mauvais rendement. Presque dix ans plus tard, Rautenstrauch étudie une réaction similaire dans une réaction pallado-catalysée (Figure 2-3).[109] La plus grande électrophilie des complexes de palladium(II) permet d'améliorer les résultats originaux obtenus par Ohloff et de préparer des cyclopenténones à partir d'éthynyl propényl acétates. Afin de rationaliser la formation des produits observés, deux chemins réactionnels qui reposent tous deux sur la migration 1,2 du groupement acyloxy de l'ester propargyliques ont été proposés.

[108] Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328 –1332
[109] Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950

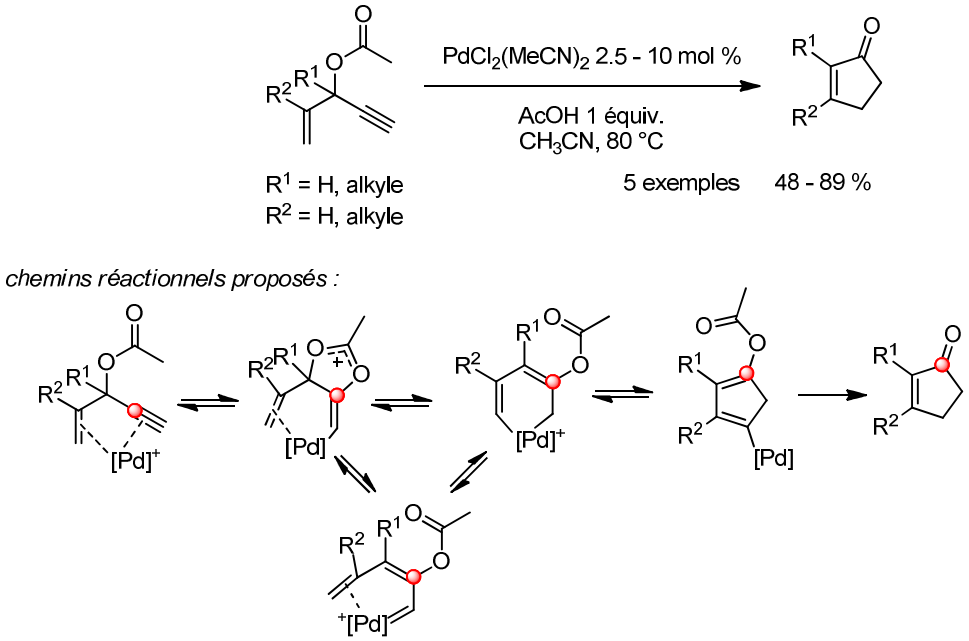


Figure 2-3 : Réarrangement de Rautenstrauch original : migration 1,2 d'ester propargylique catalysée par le palladium(II)

La migration sigmatropique [3,3] d'un ester propargylique catalysée par des métaux électrophiles a été reportée pour la première fois en présence de sels de cuivre par Hennion en 1950.[110] L'utilisation de sels d'argent a ensuite permis de rendre cette méthode de synthèse d'esters alléniques plus efficace.[111] Dès 1968, cette réaction a été appliquée par Benn à la synthèse de stéroïdes (Figure 2-4).[112] Les allènes intermédiaires permettent de synthétiser des aldéhydes α–β-insaturés. Toutefois, ces méthodes qui reposent sur l'utilisation de sels de cuivre ou d'argent restent limitées en efficacité. En effet, l'ester propargylique et l'ester allénique correspondant sont présents en équilibre dans le milieu réactionnel. En conséquence, des mélanges, souvent inséparables, de ces deux espèces sont obtenus. Ces réactions ont donc été peu exploitées en chimie de synthèse jusqu'à ce que se développe la catalyse homogène à l'or.

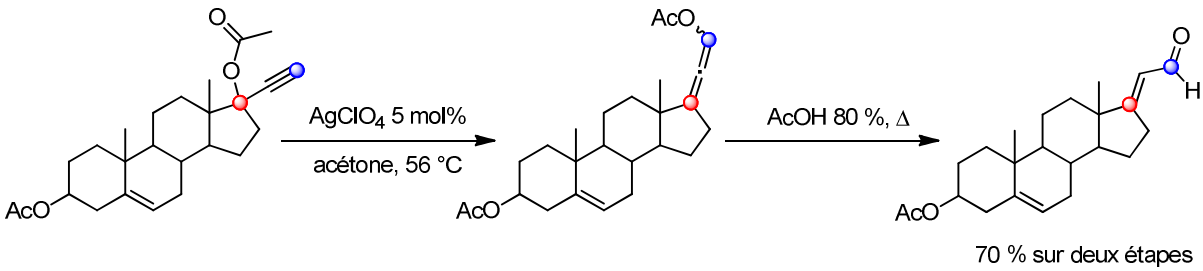


Figure 2-4 : Réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques catalysé à l'argent

[110] Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc,* **1950**, 74, 3542.
[111] Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1015; b) Saucy, G.; Marbet, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv.* Chim. *Acta.* **1959**, *41*, 1945; c) Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, *7*, 1579.
d) Schlossarczyk, H.; Sieber, W.; Hesse, M.; Hansen, H.-J.; Schmidt, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 875 .
[112] Benn, W. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3113.

2.2.1.2 *Catalyse à l'or – Premiers exemples de réarrangements*

La première migration 1,2 d'ester propargylique catalysée par l'or a été décrite par l'équipe de Fürstner lors de leur étude de la cyclopropanation d'énynes hydroxylées catalysée par le platine(II) inspirée des travaux de Rautenstrauch.[113] En accord avec le mécanisme postulé par Rautenstrauch, les auteurs proposent un mécanisme pour cette réaction qui repose sur la migration 1,2 du groupement ester catalysé par le platine(II). L'alcyne activé subit une cyclisation en mode 5-*exo-dig*. L'ouverture du cycle ainsi formé fournit un intermédiaire carbénique qui est ensuite piégé de manière intramoléculaire par l'alcène nucléophile pour former un cyclopropyle.

A la fin de leur travail, ils se sont demandé si d'autres métaux de transition hautement électrophiles ne pouvaient pas engendrer le même type de rearrangement dans des conditions plus douces. Ils ont montré que des complexes d'or(I) isolobaux au platine(II) générés *in situ*, catalysaient la même réaction à température ambiante de manière plus efficace que les complexes de platine(II). Les auteurs ont suggéré que l'étape-clé de cette transformation serait la formation d'un carbène d'or intermédiaire analogue à celui décrit dans le cas de la catalyse par un sel de platine.

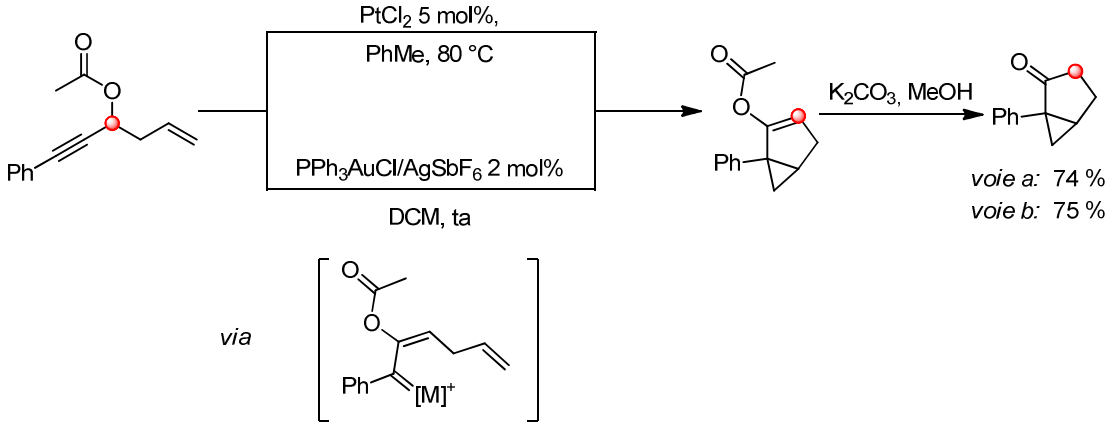


Figure 2-5 : Cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par un complexe de platine ou d'or

Un an avant cette étude de Fürstner, Uemura et son équipe ont mis en évidence le premier exemple de réarrangement sigmatropique 3,3 d'ester propargylique catalysé par l'or en étudiant une version intermoléculaire de la même réaction.[114] Lorsqu'ils traitent le substrat **2.6** par un complexe de ruthénium(II) en présence d'une oléfine externe, des dérivés de cyclopropanes **2.7** sont formés. Ils proviennent de la migration 1,2 du groupement ester. Cependant, en présence d'or(III), un mélange du produit désiré et de l'allène **2.8** est obtenu. Cet allène est le résultat du réarrangement sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique.

[113] Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.
[114] Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505; Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019.

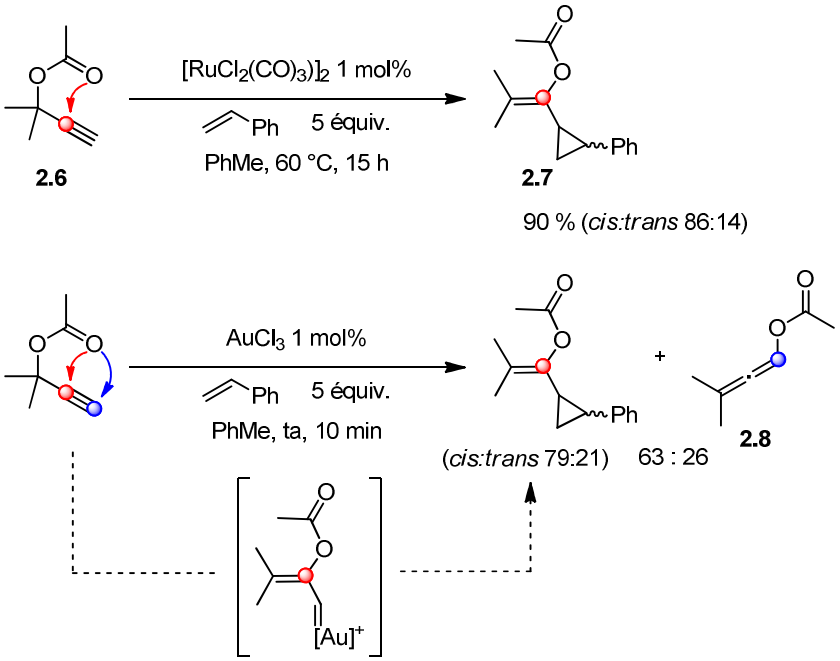
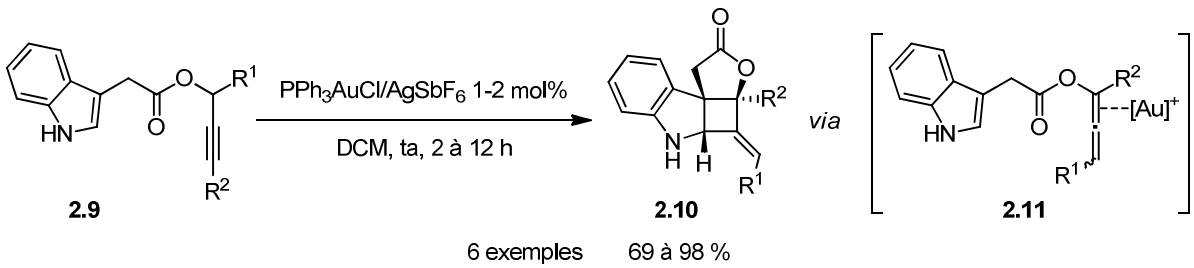


Figure 2-6 : Mise en évidence d'un réarrangement sigmatropique 3,3 d'ester propargylique catalysé par l'or

Deux ans plus tard, Zhang *et coll.* ont exploité cette observation de manière plus générale au sein d'une réaction tandem.[115] Dans le but d'étudier l'activation d'acyloxyallènes **2.9** par des catalyseurs d'or, ils synthétisent ces derniers grâce à un réarrangement sigmatropique 3,3 amorcé par son catalyseur d'étude et les engage ensuite dans une réaction de cycloaddition [2+2] avec un noyau aromatique afin de former les produits tétracycliques **2.10** (Figure 2-7). L'intérêt de cette réaction repose d'ailleurs dans l'exploitation ultérieure de l'allène **2.11** formé. Outre le fait que la réaction de cycloaddition [2+2] permet de déplacer l'équilibre entre les deux produits du réarrangement 3,3, elle montre tout le potentiel de la catalyse à l'or. En effet, le complexe d'or peut activer l'allène afin que ce dernier subisse une addition nucléophile. La formation de l'allène **2.11** par catalyse à l'or ouvre donc les acyloxyallènes formés à l'ensemble des réactions de catalyse à l'or qui ont été développées sur les allènes.[116]



[115] Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

[116] Pour des exemples choisis de réactions catalysées à l'or sur des allènes : a) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912; b) Cheong, P. H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M. R.; Houk, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517.

Pour une revue sur les additions d'hétéroatomes sur les allènes, voir: Krause, N.; Belting, V.; Deutsch, C.; Erdsak, J.; Fan, H.-T.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Morita, N.; Volz, F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063.

Figure 2-7 : Application du réarrangement 3,3 d'esters propargyliques à la synthèse de cyclobutanes fusionnés à des noyaux indoles

Dans cette étude préliminaire, nous avons présenté trois études fondamentales qui suggèrent que les esters propargyliques peuvent subir deux types de réarrangements lorsqu'ils sont mis en présence de complexes d'or. Ces premiers exemples de migration 1,2 du groupement acyloxy[113] ou de réarrangement sigmatropique 3,3[114,115] ont initié des études plus systématiques de ces processus.

2.2.2 Présentation des études mécanistiques de ces réarrangements

Avant de pouvoir développer et explorer les deux processus présentés dans la partie précédente, il est nécessaire de bien comprendre le mécanisme de ces réarrangements. L'ester propargylique est le substrat commun aux deux transformations. Nous présenterons donc également les effets stéréoélectroniques qui permettent de favoriser l'un ou l'autre des chemins réactionnels.

2.2.2.1 Etude théorique des énergies des différents intermédiaires mis en jeu dans les réarrangements

Afin de décrire et possiblement de prévoir le chemin réactionnel suivi par la réaction, Cavallo *et coll.* ont mené des études théoriques de ces réarrangements. Cette étude vise à décrire la stabilité et la réactivité relatives des différents intermédiaires des réarrangements d'esters propargyliques.[117]
L'ensemble des calculs ont été effectués sur le substrat modèle **2.12** dont l'alcyne est terminal et porte deux méthyles en position propargylique. Deux complexes cationiques d'or ont été envisagés. Dans le premier, l'atome d'or porte un carbène *N*-hétérocyclique, IMe alors que le second est substitué par un ligand de type phosphine, PMe_3. Comme les résultats obtenus avec ces deux catalyseurs sont qualitativement identiques, nous ne présenterons que les résultats obtenus avec PMe_3Au^+.

Les deux réarrangements sont potentiellement initiés par la même étape d'activation de la triple liaison du substrat **2.12** par le complexe d'or. Les intermédiaires clé des réarrangements sont le carbène d'or **2.15** et l'allène **2.17**. Afin de les former, le substrat passe nécessairement par des formes cyclisées **2.14**, **2.16** et **2.18** dont les énergies ont également été calculées (Figure 2-8). Presque toutes les transformations élémentaires entre les différents intermédiaires présentent des barrières énergétiques inférieures à 12 $kcal.mol^{-1}$. Seule l'ouverture de l'intermédiaire **2.16** pour former de nouveau le substrat de départ

[117] Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. ; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 718.

2.13 a une énergie d'activation plus importante : 16.2 kcal.mol^{-1} pour l'ouverture du cycle à 6 chaînons.

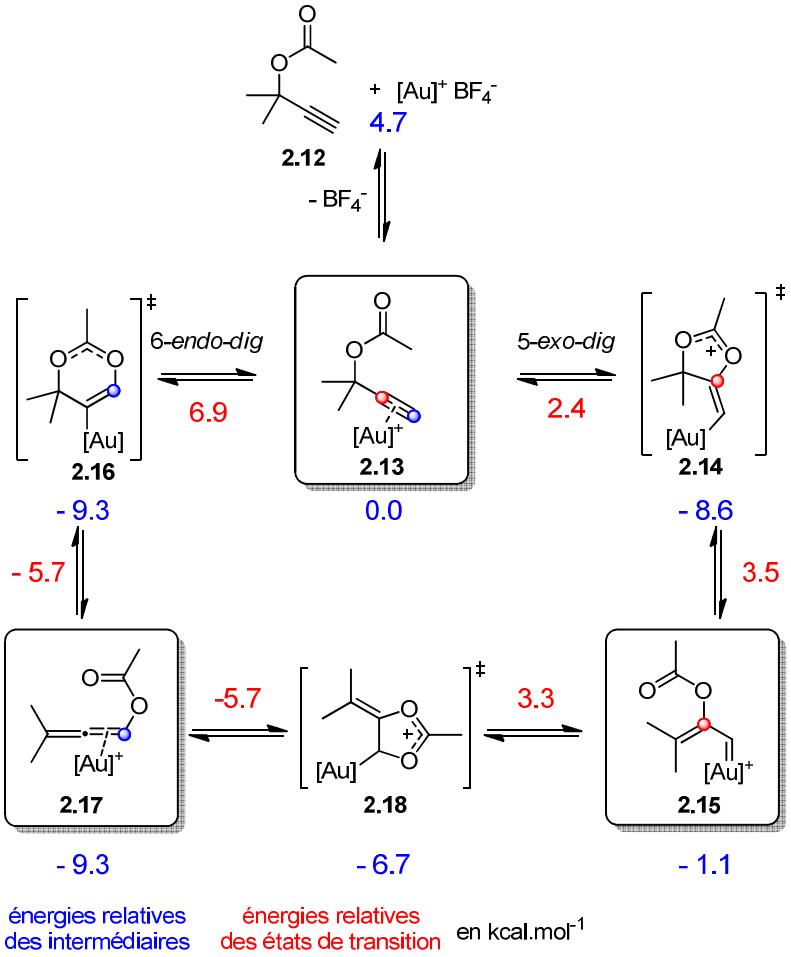


Figure 2-8 : Représentation des énergies des différents intermédiaires du réarrangement des esters propargyliques

La formation de l'intermédiaire carbénique **2.15** nécessite le passage par l'intermédiaire cyclique **2.14** fortement favorisé. Le processus contraire présente le même profil énergétique. La migration 1,2 d'un groupement acyloxy est donc réversible dans ce cas.

Cette étude donne donc des informations sur les chemins réactionnels envisageables pour la formation de l'allène **2.17**. Ce dernier peut être obtenu facilement par l'ouverture de l'intermédiaire cyclique **2.16** dont la formation à partir de **2.13** est favorisée par 9.3 kcal.mol^{-1}. D'après ces calculs, la transformation contraire est possible bien que plus difficile. La réaction de formation de l'allène est donc réversible. Théoriquement, l'allène **2.17** peut également être obtenu par deux migrations 1, 2 successives d'un groupement acyloxy. Ce chemin réactionnel demande des énergies d'activation comparables à celles du réarrangement 3,3.

Il est donc possible d'interconvertir tous les intermédiaires selon des chemins réactionnels peu exigeants en matière d'énergies d'activation. Cette étude montre également que l'ensemble des transformations sont facilement réversibles dans les conditions utilisées. L'ensemble de ces équilibres forme le « golden carousel ».[117] Favoriser l'un ou l'autre des intermédiaires nécessite donc de mettre au point des conditions particulières de réactions en adaptant notamment la nature du substrat et celle du catalyseur. Les conditions de piégeage de ces intermédiaires peuvent également permettre de privilégier la formation d'un intermédiaire en le consommant au fur et à mesure de la réaction. Cette manière de biaiser le « golden carousel » a notamment été exploitée dans le but d'étudier particulièrement l'une ou l'autre des étapes des réarrangements.

2.2.2.2 Travaux portant sur la migration 1,2 du groupement acyloxy

La présence d'une oléfine au sein du substrat de départ favorise le piégeage du carbène d'or **2.15** comme, par exemple, dans le mécanisme proposé et généralement accepté de la réaction de cyclopropanation de Rautenstrauch présentée par Fürstner[113] (Figure 2-5, page 80).

Des études expérimentales de la migration 1,2 du groupement acyloxy d'un ester propargylique ont été menées notamment par ce groupe[118] et le groupe de Toste[119]. Le but de ces études était de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction de cyclopropanation (Figure 2-9). L'un des intérêts majeurs de ces travaux consistait à déterminer si la migration 1,2 du groupement acyloxy était la première transformation de cette séquence réactionnelle.

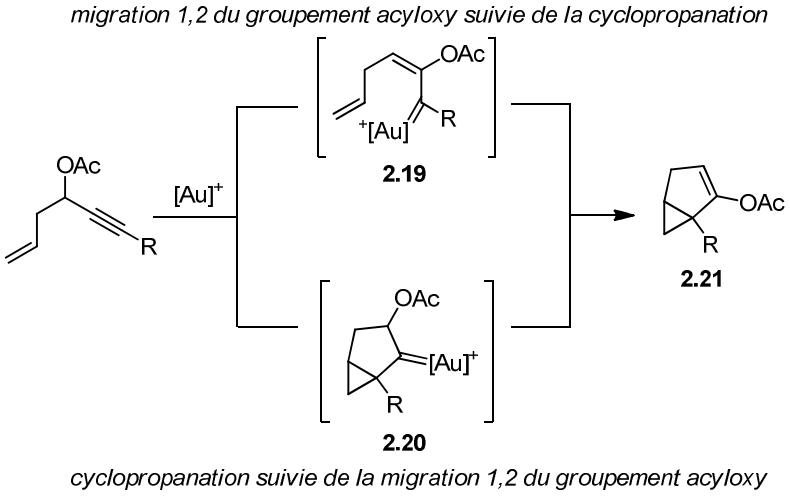


Figure 2-9 : Mécanismes possibles pour la cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par l'or

L'équipe de Fürstner montre qu'une information stéréogénique en position propargylique était conservée au cours de la cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par $PtCl_2$. De la

[118] Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006.
[119] Johansson, M. J.;Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

même manière, une information stéréogénique portée par la configuration de l'alcène nucléophile était transmise au produit de cyclopropanation de Rautenstrauch catalysée par l'or(III). Ce résultat indique que la réaction procède tout d'abord *via* une réaction de cycloisomérisation de l'ényne du substrat de départ qui forme l'intermédiaire **2.20**. La migration du groupement ester de cet intermédiaire aboutit à la formation du produit **2.21** avec rétention de configuration.

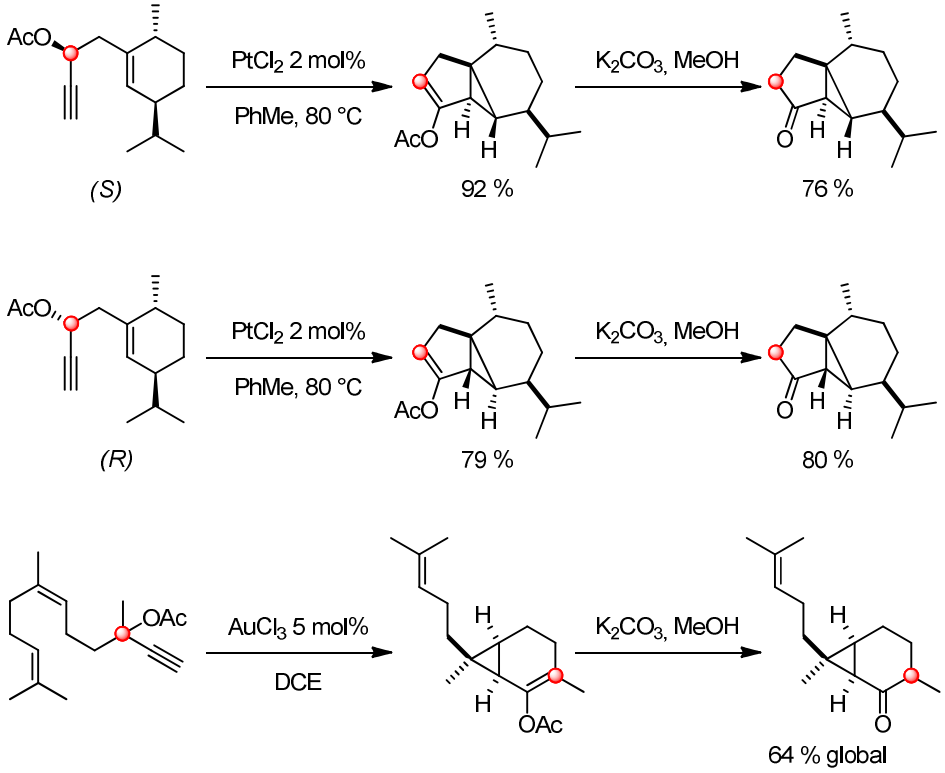


Figure 2-10 : Rétention de l'information stéréogénique au cours de la cyclopropanation de Rautenstrauch

Au contraire, dans une version intermoléculaire de cette réaction, l'équipe de Toste montre que l'information stéréogénique n'est pas conservée.[119] Le mélange des deux énantioisomères obtenus à partir d'un substrat énantio-enrichi en position propargylique appuie un mécanisme dans lequel la migration 1,2 du groupement acyloxy serait la première étape (Figure 2-11). Selon ce mécanisme, l'information stéréogénique devrait être perdue lors de cette étape de formation de l'intermédiaire carbénique d'or **2.20**. C'est bien ce que Toste observe. Cette preuve expérimentale suggère fortement que la migration 1,2 du groupement acyloxy d'un ester propargylique catalysée par un complexe d'or serait la première étape de la réaction.

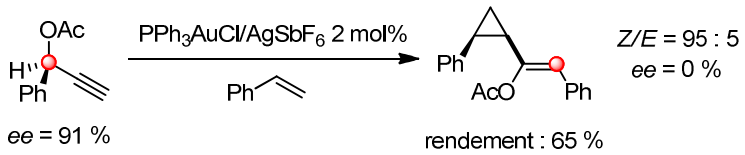


Figure 2-11 : Perte de l'information stéréogénique en position propargylique

D'un point de vue théorique, Soriano et Marco-Contelles[120] se sont intéressés au mécanisme de cette réaction catalysée par $PtCl_2$. Ils ont montré que les deux mécanismes réactionnels que nous avons présentés sont envisageables car l'énergie d'activation de chaque transformation élémentaire est assez faible (au maximum de 21 $kcal.mol^{-1}$). Le chemin réactionnel dans lequel la migration 1,2 du groupement acyloxy est l'étape qui suit la complexation du métal à l'alcyne est toutefois moins favorable car la barrière énergétique à franchir dans l'étape limitante est un peu plus haute que dans l'autre mécanisme. A l'instar des études empiriques, les calculs ne permettent pas de trancher quant au mécanisme de la cyclopropanation de Rautenstrauch.

Toutes ces études montrent que, lorsqu'une oléfine est présente dans les milieu réactionnel, le produit résulte de la réaction de ce nucléophile avec un intermédiaire carbénique issu de la migration 1,2 du groupement acyloxy.

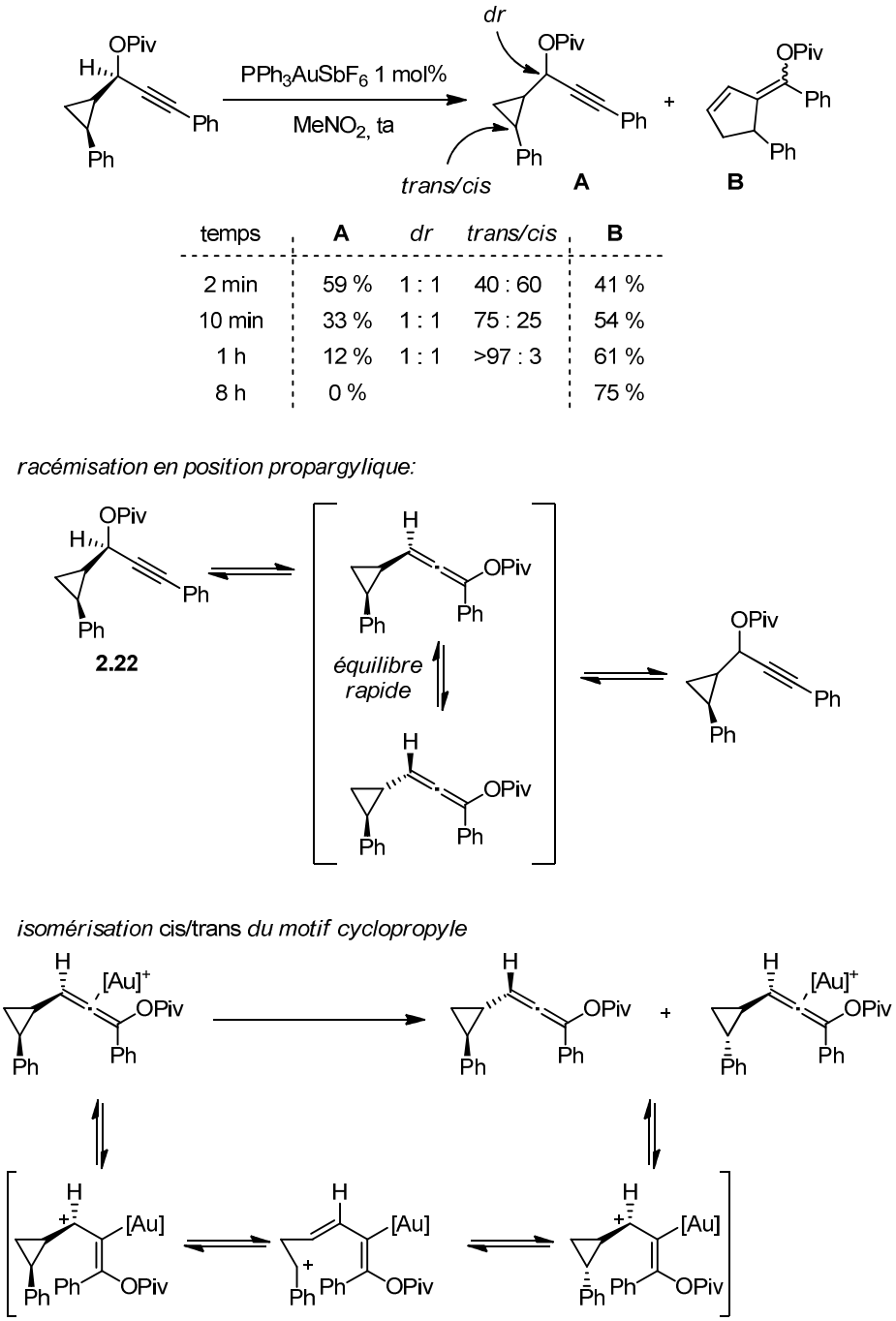
2.2.2.3 Etudes théoriques et expérimentales de la formation des allènes

Toste *et coll.*[121] se sont également intéressés à deux aspects du mécanisme du réarrangement 3,3 des esters propargyliques. Ils ont tout d'abord étudié la potentielle réversibilité du réarrangement sigmatropique 3,3. Comme leurs études portent également sur le mode d'activation des allènes par des complexes d'or, ils ont utilisé la faculté de l'or à isomériser des allènes pour prouver de manière empirique que le réarrangement sigmatropique 3,3 était réversible.[122] Lorsque l'allène issu du réarrangement 3,3 est activé par un complexe d'or, il peut être isomérisé puis reconverti en substrat de départ *via* un nouveau réarrangement 3,3 (Figure 2-12). La racémisation rapide du substrat **2.22** énantio-enrichi en position propargylique n'a pas lieu lorsque le substrat est sous la forme alcyne.

Ils ont ensuite étudié le mode d'activation de l'allène par le complexe d'or. Ils ont cherché à déterminer si l'intermédiaire **2.23** activé était sous forme cationique et quel système π de l'allène était activé grâce à la présence de motifs cyclopropyles dans le substrat.
Les cations situés en position α d'un cyclopropyle ont la faculté de se réarranger facilement.[123] Dans le cas de notre substrat, le substrat de départ porte un motif cyclopropyle disubstitué en *cis*. Au cours de la réaction, ce motif est isomérisé en cyclopropyle *trans* thermodynamiquement plus stable (Figure 2-12). La présence d'un carbocation en position α du motif cyclopropyle peut initier une séquence d'ouverture-fermeture du cyclopropyle conduisant à l'isomérisation observée. Ce carbocation peut

[120] Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3182.
[121] Mauleon, P. ; Krinsky, J. L. ; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513.
[122] a) étude expérimentale: Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978 ; b) étude théorique: Gandon, V.; Lemière, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534.
[123] Pour une revue sur le réarrangement des carbocations en position α d'un motif cyclopropyle, voir : Olah, G. A.; Prakash Reddy, V.; Surya Prakash, G. K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 69.

provenir de la formation d'un nouvel intermédiaire **2.23** à la suite de l'activation de l'allène par le complexe d'or.



temps	A	dr	trans/cis	B
2 min	59 %	1 : 1	40 : 60	41 %
10 min	33 %	1 : 1	75 : 25	54 %
1 h	12 %	1 : 1	>97 : 3	61 %
8 h	0 %			75 %

Figure 2-12 : Réversibilité du réarrangement 3,3 et intermédiaire carbocationique

Bien que la double migration 1,2 du groupement acyloxy soit fortement suggérée par les méthodes computationnelles, les preuves expérimentales de ce chemin réactionnel font encore défaut. Pour pallier cela, un substrat dont l'un des atomes d'oxygène a été marqué à l'oxygène-^{18}O a été mis en présence de PPh_3AuNTf_2 (Figure 2-13). Dans ces conditions de réaction, l'allène intermédiaire peut théoriquement être formé selon deux chemins réactionnels différents : une double migration 1,2 ou un réarrangement sigmatropique 3,3. Or, à partir du substrat marqué **2.24**, seul le produit **2.25** est formé. Cette observation

prouve qu'un réarrangement sigmatropique 3,3 est possible. Par contre, le passage par une double migration 1,2 du groupement acyloxy n'est pas observé. Ces expériences ne permettent donc pas de confirmer le passage par ce dernier chemin réactionnel.

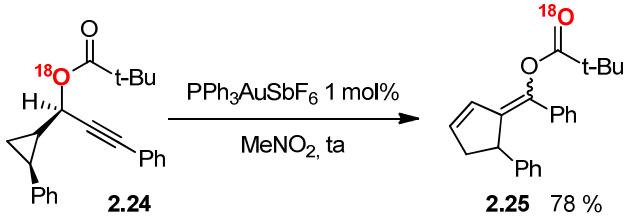


Figure 2-13 : Preuve mécanistique du réarrangement sigmatropique 3,3

Au cours des mêmes travaux, Toste et son équipe ont réalisé une étude théorique du réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat **2.26** par calculs DFT afin de valider ses observations expérimentales (Figure 2-14). Pour cela, il a légèrement simplifié le substrat en remplaçant le groupement phényle qui substitue l'alcyne par un groupement méthyle et un groupement acétate au lieu du pivalate. Les énergies relatives calculées pour les différents intermédiaires et celles associées aux états de transition confirment la réversibilité du réarrangement. Aucune énergie d'activation ne dépasse 12 kcal.mol^{-1}.

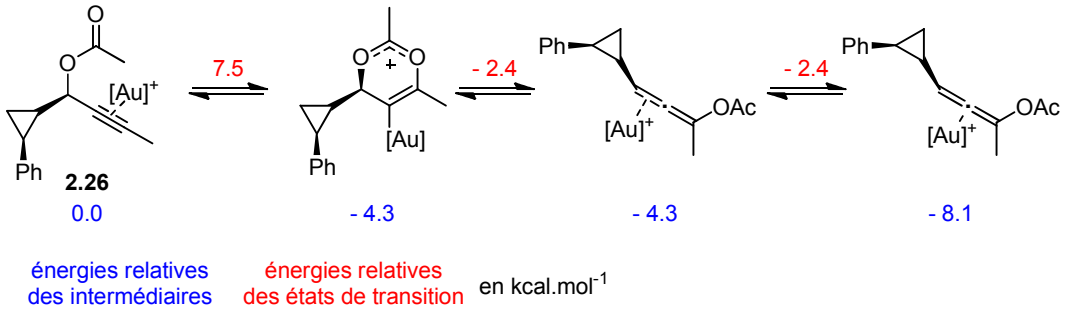


Figure 2-14 : Etude théorique du réarrangement 3,3 du substrat 2.26

Shi a également calculé les énergies des états de transition des différents intermédiaires et des états de transitions associés à chaque transformation dans le cas particulier d'un substrat monosubstitué en position propargylique dont l'alcyne est substitué par un groupement isopropényle **2.27** (Figure 2-15). Le réarrangement sera suivi par une réaction de Nazarov.[124] Les résultats de cette étude sont bien différents de ceux obtenus par Cavallo *et coll.* Cela prouve l'importance de la nature de l'ester propargylique, notamment de la substitution de l'alcyne et du carbone en position propargylique.

D'après les calculs DFT menés, le réarrangement 3,3 est un processus en deux étapes dont chacune a une énergie d'activation inférieure à 10 kcal.mol^{-1}.

Selon les calculs présentés dans cette étude, l'allène **2.29** n'est pas formé car son énergie est plus haute de 32 kcal.mol^{-1} que celle de l'intermédiaire **2.28**. Le réarrangement est finalisé

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

par la rupture de la liaison C-O et donc la formation de l'intermédiaire **2.28** qui est ensuite engagé directement dans une réaction de Nazarov.

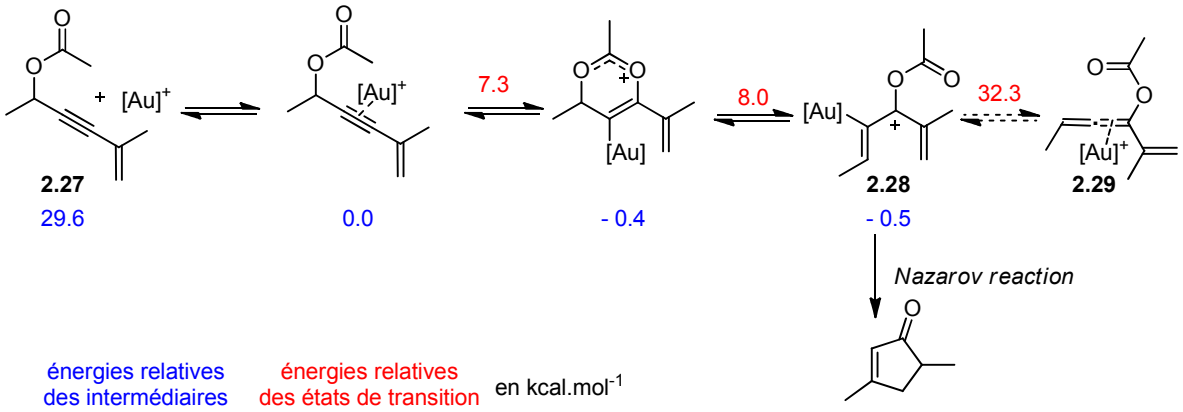


Figure 2-15 : Energies relatives du réarrangement

Ces calculs confirment la réversibilité du réarrangement sigmatropique 3,3 qui a été observée par Toste.[121] Les deux études théoriques proposent des profils énergétiques similaires pour les réarrangements sigmatropiques 3,3 d'esters propargyliques. Dans chaque cas, les auteurs ont montré l'existence d'un équilibre entre les formes allène et alcyne par migration 1,3 du groupement ester. La double substitution de l'alcyne rend le passage d'une espèce à l'autre peu énergétique et donc l'équilibre favorable. La différence d'énergie entre l'ester propargylique et l'allène correspondant n'est pas très grande. Cela explique les mélanges de ces deux espèces qui peuvent être obtenus avec certains substrats.[125] Aucun de ces travaux ne considère une double migration 1,2 du motif acyloxy car dans le cas où l'alcyne n'est pas terminal, le réarrangement 3,3 est favorisé.

2.2.3 Bilan des équilibres envisageables

Les esters propargyliques peuvent subir deux types de réarrangements différents : une migration 1,2 du groupement acyloxy ou un réarrangement sigmatropique 3,3. Le groupement ester migre ainsi d'un atome de carbone à l'autre et forme des intermédiaires réactionnels aux propriétés différentes. Ces espèces chimiques peuvent évoluer spontanément ou par réaction avec d'autres fonctionnalités présentes dans le milieu réactionnel. Comme les réarrangements sont théoriquement réversibles, elles peuvent, par exemple, subir la transformation inverse. Elles peuvent également être l'objet d'un nouveau réarrangement.

L'ensemble des intermédiaires qui peuvent être formées au cours de ce « golden carousel » sont résumées dans la Figure 2-16. Ces espèces réactives sont ensuite piégées par des nucléophiles particuliers en fonction des produits désirés.

[125] Hennion, G. F.; Sheehan, J. T.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 74, 3542.

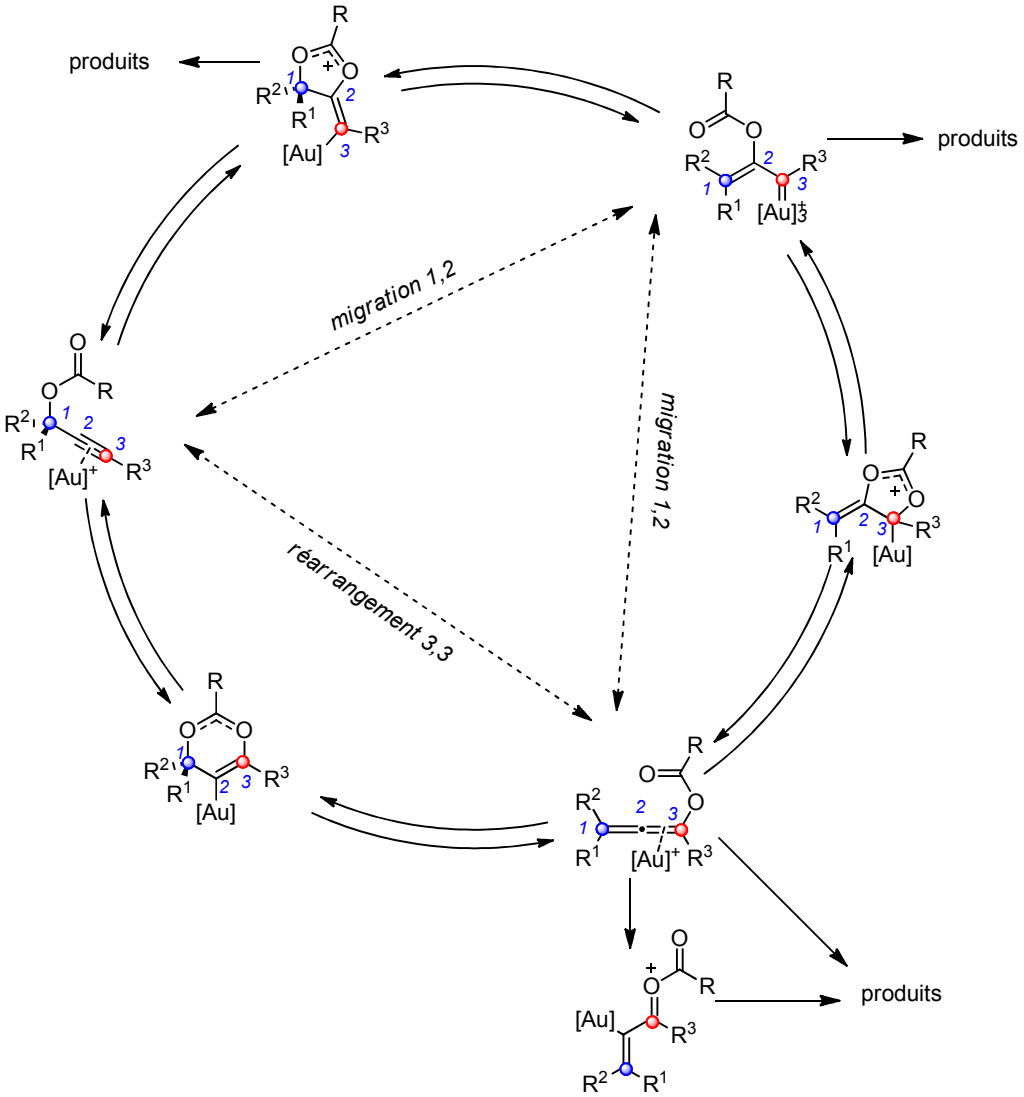


Figure 2-16 : Le « golden carousel », équilibre entre les différents intermédiaires de réarrangement des esters propargyliques catalysés par des complexes d'or

A priori, tous les intermédiaires peuvent être obtenus à partir de chaque ester propargylique. Dans la pratique, le type de réarrangement que subit un ester propargylique particulier dépend notablement de la nature du substrat, du nucléophile et du système catalytique.

Nous ne nous attarderons pas sur l'influence du système catalytique dans cette présentation. Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 1, la nature du ligand porté par l'atome d'or permet de favoriser la formation de l'un ou l'autre des intermédiaires mais il n'est pas possible de généraliser ce critère à tous les réarrangements. De même, les conditions réactionnelles nécessitent une optimisation particulière à chaque réaction.

Il est tout d'abord nécessaire d'adapter la nature du substrat à la réaction que l'on veut réaliser. Pour privilégier une migration 1,2 du groupement acyloxy de l'ester propargylique, il est nécessaire de biaiser la polarisation de l'alcyne. Le carbone le plus électrophile doit être

le carbone 2 pour favoriser la cyclisation 5-*exo-dig*. C'est le cas dans les alcynes terminaux ou ceux dont le carbone 3 est substitué par un groupement électro-attracteur. La substitution en position propargylique est également un facteur déterminant du réarrangement. Lorsque le substrat porte deux substituants à cette position ou un groupement aromatique à cette position, la migration 1,2 du groupement acyloxy est également favorisée. Une telle substitution stabilise une charge positive développée sur le carbone C-1 et donc l'ouverture de l'intermédiaire cyclique. Au contraire, les substrats qui ne remplissent pas ces critères seront plus enclins à subir un réarrangement 3,3. C'est notamment le cas des alcynes internes.
Nous allons illustrer ces différences de réactivité à l'aide de quelques exemples récents.

2.2.4 1,2 acyloxy migration catalysée par des complexes d'or

Pour mettre en évidence les réactions de migration 1,2 d'un groupement acyloxy, il est nécessaire de piéger le carbène intermédiaire. L'évolution des intermédiaires qui sont alors formés détermine les produits obtenus à la fin de la réaction. Différents types de nucléophiles peuvent être employés à cette fin.

C'est notamment le cas des oléfines dans les réactions de cyclopropanations et de réarrangements de Rautenstrauch que nous avons déjà présentées. De nombreux exemples de la réaction de cyclopropanation ont été décrits. L'alcène nucléophile est intramoléculaire dans la plupart des cas.[126] Comme nous l'avons mentionné, une version intermoléculaire a été développée par Toste.[127] Si le piégeage doit conduire à la formation d'un bicyclo[2,0,1]pentane, un réarrangement de Rautenstrauch a lieu pour former la cyclopenténone correspondante.[128] Des études théoriques de cette réaction ont également été menées.[129]

[126] Hannen, P.; Fûrstner, A. *Chem. Commun.* **2004**, 2546; b) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654; c) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006; d) Marion, N. ; de Frémont, P. ; Lemière, G.; Stevens, E. D.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2048
[127] Johansson, M. J.;Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002; b) Gorin, D. J.; Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480
[128] Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.
[129] Nieto Faza, O.; Silva Lopez, C.; A lvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434.

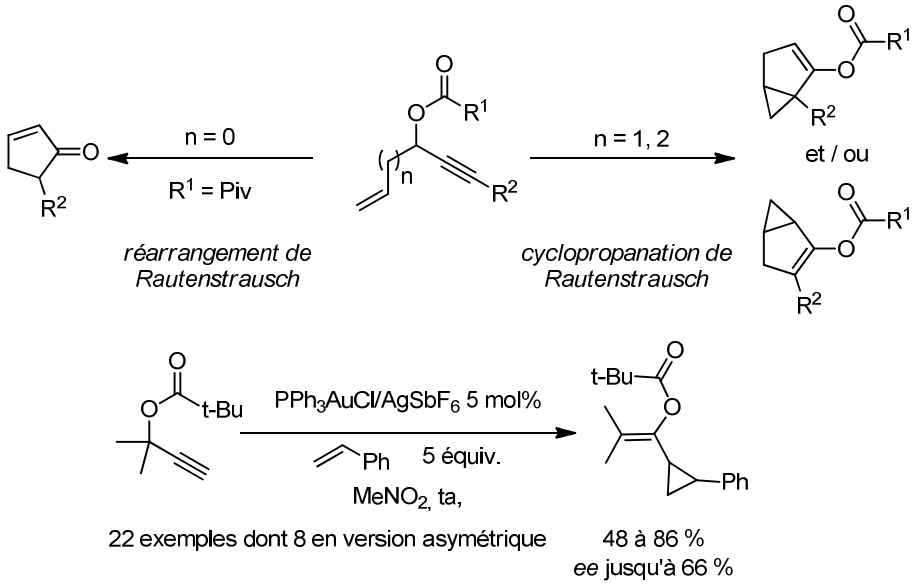


Figure 2-17 : Piégeages du carbène intermédiaire par des oléfines

Des hétéroatomes peuvent également s'additionner sur le carbène d'or intermédiaire. C'est notamment le cas d'un allylsulfure.[130] Son addition sur le carbène forme un ylure qui peut se réarranger, notamment selon un réarrangement 2,3 analogue à celui du processus de Doyle-Kirmse puis subir un réarrangement de Cope afin de fournir le produit final (Figure 2-18).

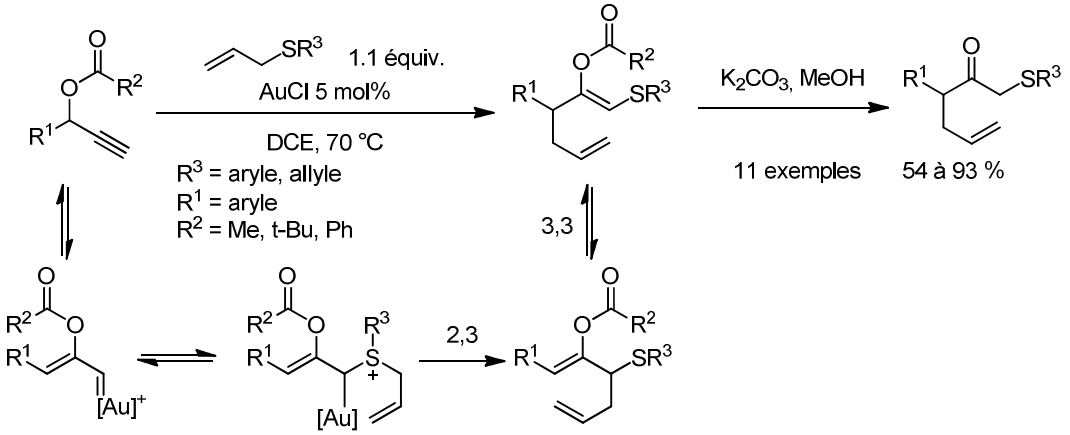


Figure 2-18 : Piégeage du carbène intermédiaires par un allyl sulfure

La réaction d'une imine sur un carbène métallique a été exploitée par Toste.[131] La cycloaddition [4+3] du produit d'oxydation du carbène par l'imine fournit des azépines (Figure 2-19).

[130] Davies, P. W.; Albrecht, S. J.-C. *Chem. Commun.* **2008**, 238.
[131] Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.

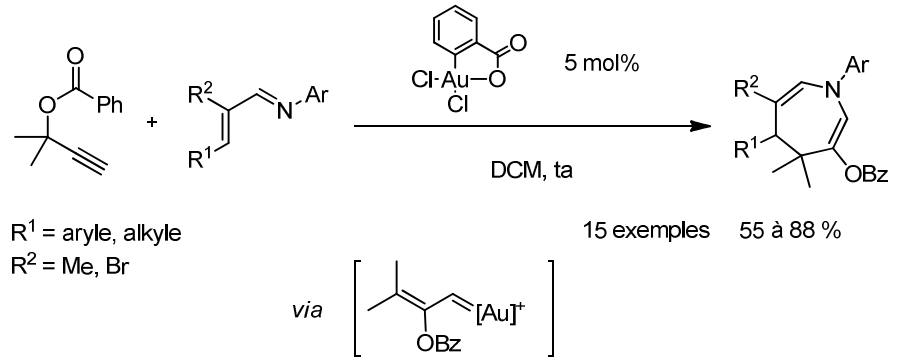


Figure 2-19 : Formation d'azépines par piégeage du carbène d'or par une imine

L'élimination d'un proton permet également de piéger le carbène intermédiaire (Figure 2-20). Cette méthode a été utilisée par Zhang pour piéger le carbène issu du réarrangement de chloro- et bromoalcynes.[132] Dans le cas des esters propargyliques terminaux ne portant qu'un seul substituant en position propargylique, aucun type de réarrangement n'est favorisé. La polarisation de l'alcyne *via* l'introduction d'un halogène en position acétylénique augmente suffisamment l'électrophilie de l'autre carbone de l'alcyne pour autoriser la migration 1,2 du groupement acyloxy. L'intermédiaire carbocationique formé peut ensuite fournir des diènes conjugués par élimination d'un proton et protodémétallation.

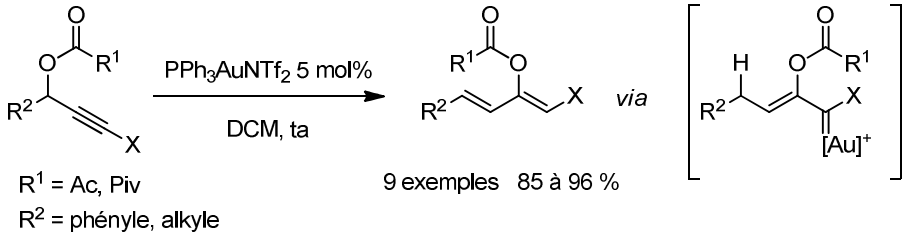


Figure 2-20 : Piégeage du carbène d'or par élimination d'un proton

Un autre type de nucléophile met en évidence le passage par un intermédiaire carbénique : le sulfoxyde de diphényle.[133] Le transfert d'un atome d'oxygène du diphényle sulfoxyde à un carbène métallique permet d'oxyder ce dernier en carbonyle (Figure 2-21). L'alcyne terminal qui porte un groupement phényle en position propargylique tend à former un carbène d'or par migration 1,2 du motif ester. En présence de sulfoxyde de diphényle, ce dernier est transformé en aldéhyde avec un bon rendement.

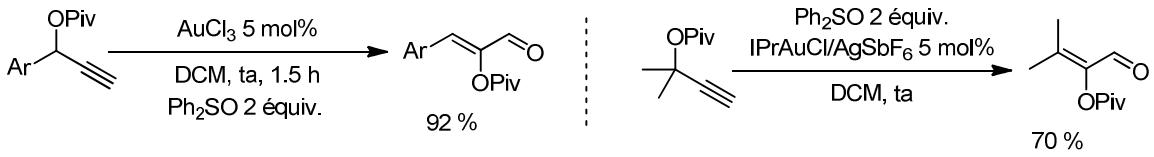


Figure 2-21 : Piégeage du carbène par le sulfoxyde de diphényle

[132] Wang, Y.; Lu, B.; Zhang, L. *Chem. Commun.* 2010, **46**, 9179.
[133] Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838; b) Garayalde, D.; Kruger, K.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911.

Ces exemples montrent qu'il est vraiment nécessaire d'adapter la nature du substrat en vue de le soumettre à la migration 1,2 du groupement ester en conditions de catalyse à l'or.
Les exemples de piégeage de l'intermédiaire par le sulfoxyde de diphényle ou une oléfine permettent d'appuyer l'hypothèse de formation d'un carbène d'or au cours du réarrangement d'esters propargyliques par migration 1,2 du groupement acyloxy. En effet, ces nucléophiles présentent la même réactivité en présence d'autres carbènes métalliques.[134]

2.2.5 Réarrangements 3,3 d'acétates propargyliques catalysés par des complexes d'or

De très nombreux exemples du réarrangement sigmatropique 3,3 des esters propargyliques ont été rapportés dans la littérature.[135] L'allène obtenu par ce réarrangement n'est cependant pas le produit final de ces transformations. Cet allène est souvent engagé dans une réaction avec un nucléophile interne. C'est notamment le cas de noyaux indoles présents dans le substrat de départ, comme nous l'avons déjà présenté (Figure 2-7, page 82).[136] Notre groupe a montré qu'un groupement vinyle[137] peut également piéger cet allène afin de former des bicyclohexènes [3.1.0] **2.31** qui peuvent ensuite se réarranger en conditions basiques en cycloalcénones **2.32** (Figure 2-22). La migration 1,2 du groupement acyle de **2.33** permet la formation de dicétones **2.34.**[138]

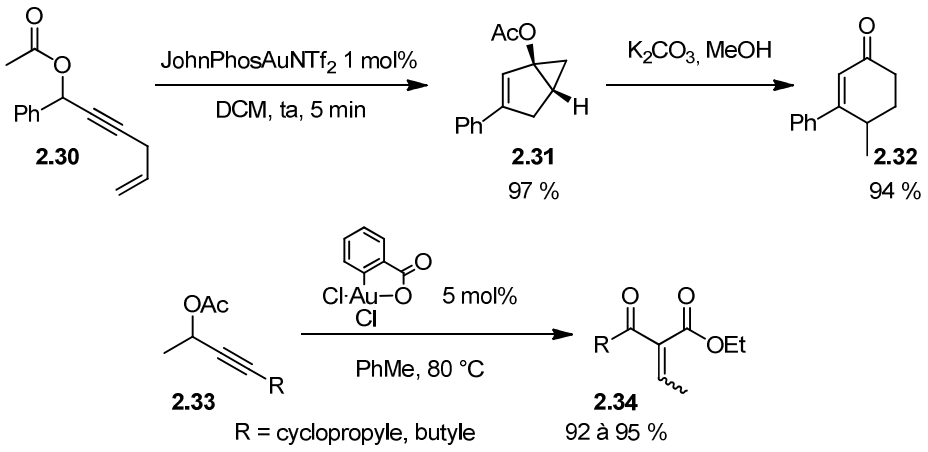


Figure 2-22 : Réarrangements 3,3 et fonctionnalisation des allènes

[134] Pour le comportement du sulfoxyde de diphényle en présence de carbènes métalliques : a) Dost, F.; Gosselck, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5091 ; b) Takebayashi, M.; Kashiwada, T.; Hamaguchi, M.; Ibata, T. *Chem. Lett.* **1973**, 809 ; c) Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; Taylor, R. J.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6009.
[135] Pour une revue récente sur ces réarrangements: Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, *5*, 692.
[136] Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.
[137] Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.
[138] Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414.

Ces quelques exemples montrent que la grande majorité des réarrangements sigmatropiques 3,3 sont effectués sur des alcynes non terminaux. Ils seront développés plus particulièrement dans le chapitre 4 dans lequel nous nous intéresserons à ce type de réarrangements.

2.2.6 Importance de l'agent de piégeage de l'intermédiaire

Afin de favoriser la migration 1,2 de groupement acyloxy d'un acétate propargylique, il est donc préférable que la triple liaison du substrat soit très polarisée sous la forme d'un alcyne terminal ou substitué par un groupement fortement électro-attracteur.

Le mode de réactivité d'un acétate propargylique ne dépend pas uniquement de la nature du substrat de départ. Comme tous les intermédiaires du « golden carousel » sont en équilibre les uns avec les autres, le mode d'activation dépendra fortement de la formation irréversible d'un produit par réaction privilégiée d'un intermédiaire avec une autre fonctionnalité.

Une réaction observée par Zhang illustre bien cela.[139] Alors que l'alcyne n'est pas particulièrement polarisé, seuls des produits dans lesquels l'acétate a subi une migration 1,2 sont observés. En effet, l'allène issu d'un réarrangement sigmatropique 3,3 de **2.35** ne peut pas évoluer dans les conditions réactionnelles. L'élimination d'un proton sur le carbène **2.36** constitue donc un piège qui déplace l'équilibre vers la formation des produits **2.37** ou **2.38**.

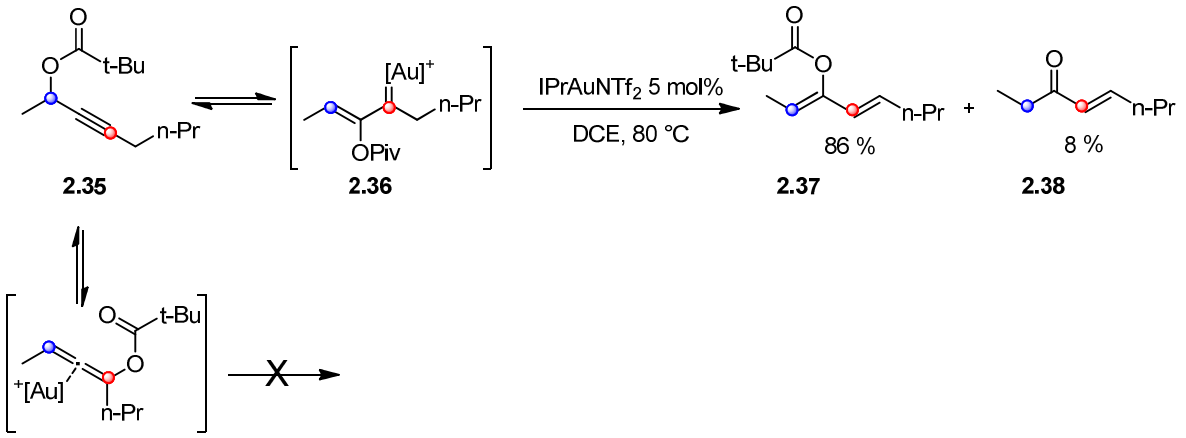


Figure 2-23 : Alcyne interne non polarisé soumis à une migration 1,2 du groupement acyloxy

Pour les mêmes raisons, les bisacétates propargyliques subissent une double migration 1,2 des groupements acyloxy et non des réarrangements 3,3 qui mèneraient à des intermédiaires qui ne peuvent pas évoluer.[140]

[139] Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740.

[140] a) Huang, X.; de Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5904 ; b) de Haro, T.; Gomez-Bengoa, E.; Cribiffl, R.; Huang, X.; Nevado, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6811.

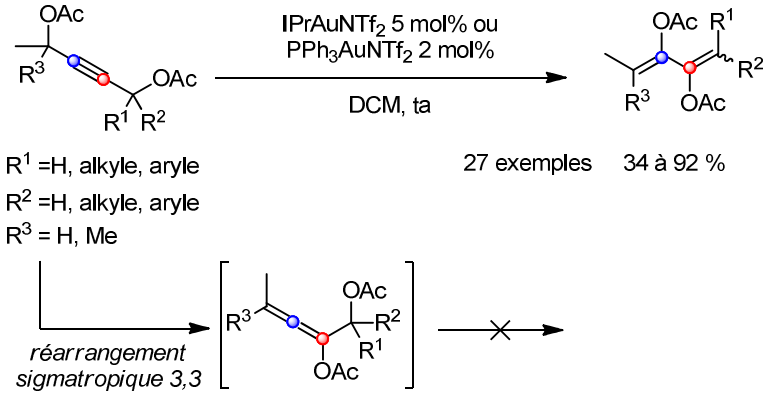


Figure 2-24 : Double migration de bisacétates propargyliques

Les di-esters propargyliques 1,3 qui présentent deux motifs esters propargyliques similaires subissent également la double migration 1,2 du motif acyloxy.[141] Une nouvelle fois, les allènes issus des réarrangements 3,3 ne peuvent pas être piégés car il n'y a pas de nucléophile dans le milieu. L'équilibre est donc déplacé vers la formation des diénynes issus de la double migration 1,2.

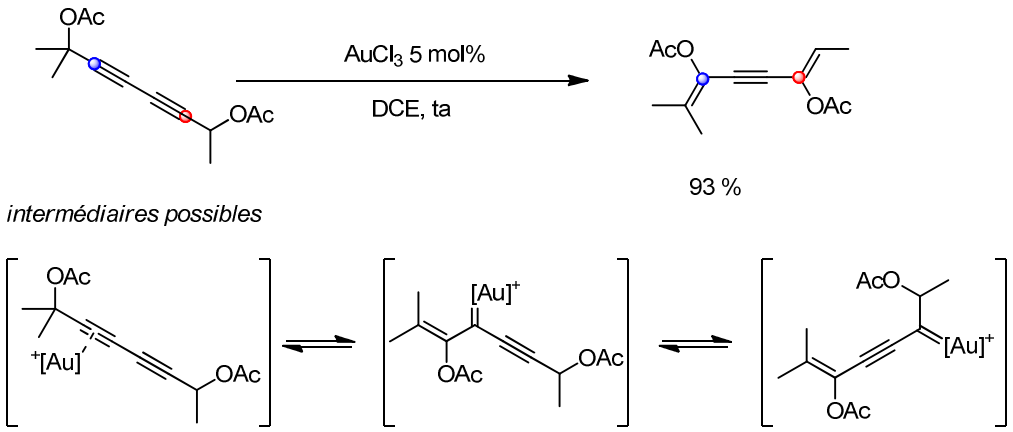


Figure 2-25 : Double migration 1,2 sur des diynes

Des réarrangements similaires d'autres groupements propargyliques ont également été étudiés. Le remplacement du motif ester par des groupements amide, carbonates, carbamates ou phosphates n'ont pas permis d'obtenir des résultats aussi probants qu'avec les esters propargyliques.

Cela est notamment dû à l'équilibre qui existe entre les différents intermédiaires du « golden carousel ». Une conversion complète et sélective des substrats envers l'un ou l'autre des chemins réactionnels de ces réarrangements n'a pour l'instant été obtenue que dans des cas très particuliers.

Gevorgyan et *coll.* ont notamment montré qu'il était possible de transformer un phosphate propargylique, qui porte un groupement aromatique en position propargylique, en

[141] Cho, E. J.; Kim, M.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3074
[143] Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465

naphtalène (Figure 2-26).[143] Très récemment, le même groupe a présenté une méthode de synthèse de diènes qui repose sur un réarrangement 3,3 de phosphates propargyliques suivi de la migration d'un halogène.[144]

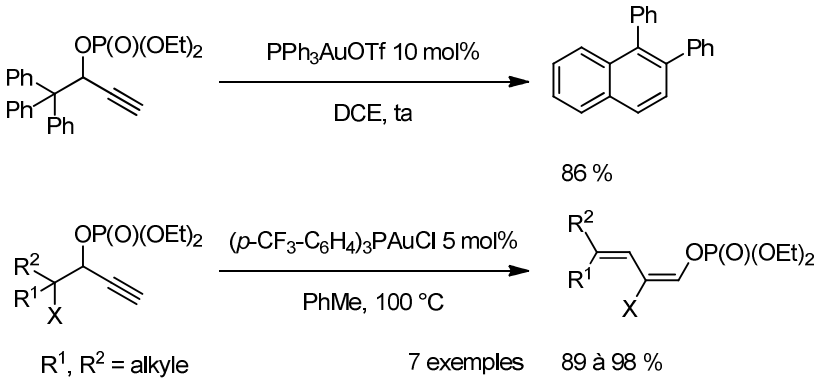


Figure 2-26 : Réarrangements sigmatropiques 3,3 de phosphates catalysés par l'or

2.3 Présentation des études de systèmes asymétriques

2.3.1 Présentation des études de réarrangements d'imidates

Les équilibres entre les différentes espèces produites par les réarrangements d'esters propargyliques catalysés par l'or sont assurés par le fait que les deux atomes d'oxygène du groupement ester sont équivalents. Si l'on remplace les esters par des groupements imidates, par exemple, le système n'est plus symétrique. Formellement, l'atome d'oxygène du carbonyle est changé en atome d'azote. La réactivité de tels substrats en présence d'un catalyseur d'or diffère donc de celle des esters propargyliques. L'addition nucléophile sur l'alcyne activée peut toujours suivre deux modes différents : 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*. Les intermédiaires formés peuvent par la suite évoluer de manière différente. Ils peuvent, par exemple, subir directement une protodémétallation.

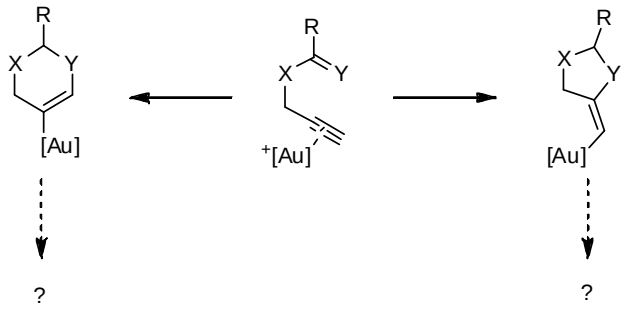


Figure 2-27 : Dissymétrisation du système

[144] Shiroodi, R. K.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6928

C'est ce qu'ont montré les groupes de Hashmi et Shin en réalisant l'hydroamination des alcynes de trichloroacétimidates propargyliques et homopropargyliques en présence d'un catalyseur d'or(I).[145,146] Cette réaction est analogue au réarrangement d'Overman développé en conditions thermiques ou de catalyse au palladium(II) quelques décennies plus tôt.[147] La triple liaison du substrat **2.39** activée par l'or(I), subit l'attaque nucléophile de l'atome d'azote du groupement imidate. Cette cyclisation suit toujours un mode 5-*exo-dig* ou 6-*exo-dig*. La protodémétallation de l'intermédiaire obtenu permet la formation du produit cyclisé **2.40** (Figure 2-28). Lors de la cyclisation du substrat **2.39** Hashmi *et coll.* ont observé que le produit **2.40** était isomérisé en **2.41** dans les conditions de réaction. Ils ont montré que le ratio entre les deux produits variait en fonction du temps de réaction et de la quantité de catalyseur, acide de Lewis. L'équipe de Shin a, quant à elle, exploré l'étendue de cette réaction. La cyclisation de ces substrats ne nécessite toutefois pas toujours la présence de catalyseur métallique. Toutefois, cette réaction nécessite des conditions de réaction difficiles.

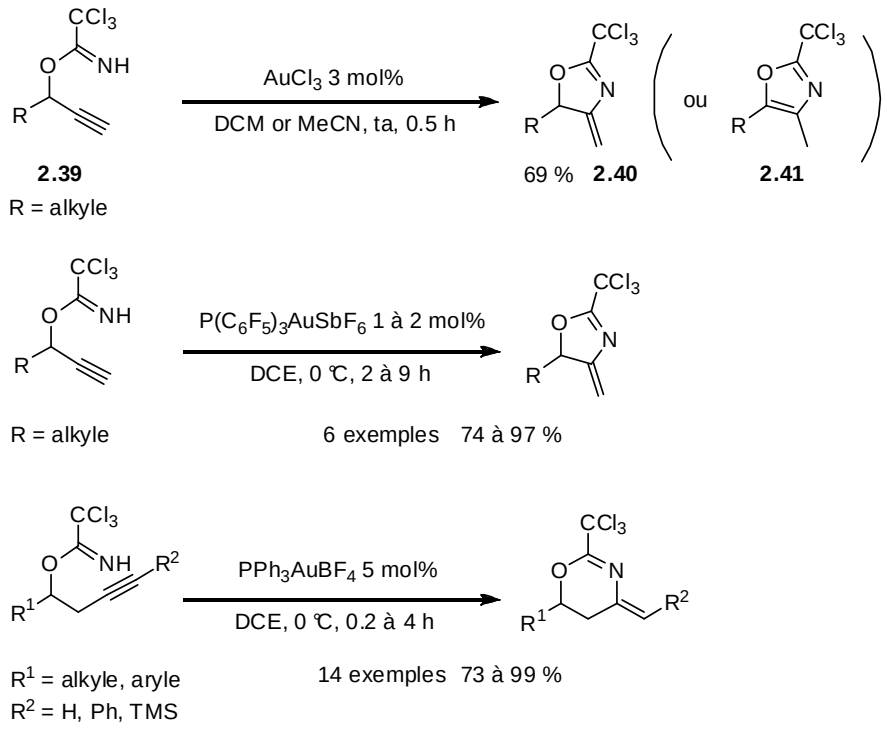


Figure 2-28 : Cyclisation de trichloroacétimidates propargyliques et homopropargyliques catalysée à l'or

Les cyclisations de type 6-*exo-dig* d'atomes d'azote sur un alcyne activé par l'or(I) ont été également étudiées par Zhang *et coll.* dans le cas de benzoxazoles homopropargyliques

[145] Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.
[146] Kang, J.-E.; Kim, H.-B.; Lee, J.-W.; Shin, S. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 3537.
[147] Overman, L. E.; Tsuboi, S.; Angle, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2323.

2.42.[149] Une fois le substrat cyclisé, l'alcène présent dans la molécule permet l'ouverture du cycle formé. Le groupement benzoxazole a donc formellement subi une migration 1,3. La dimérisation de cet intermédiaire permet la formation de 1,5-octadiènes **2.43** (Figure 2-29).

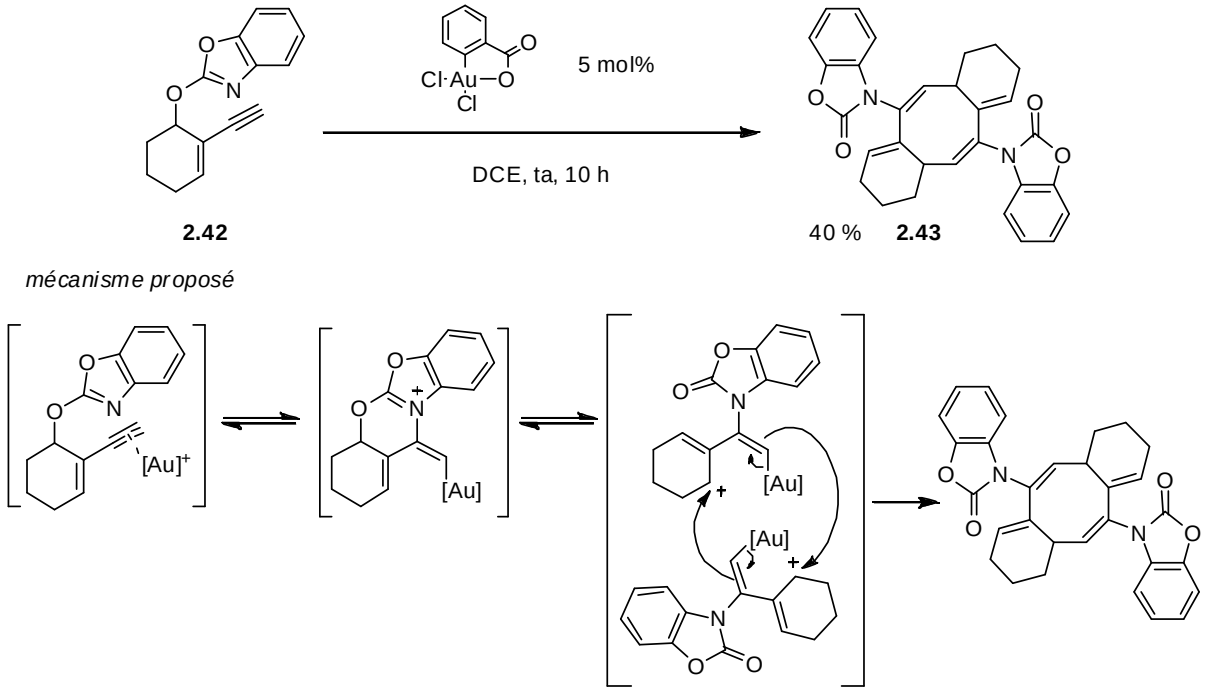


Figure 2-29 : Dimérisation de benzoxazoles homopropargyliques

L'étude des trichloroacétimidates et des benzoxazoles propargyliques et homopropargyliques en présence de catalyseurs d'or montre que ces substrats ont une réactivité différente des esters propargyliques. Cela est notamment dû au fait que les groupements nucléophiles ne comportent pas deux atomes d'oxygène équivalents mais un atome d'azote et un atome d'oxygène. Tous les substrats ont cyclisé en *exo* sur l'alcyne activé par l'or. Seul l'exemple présenté par Zhang montre qu'il est possible de réaliser formellement une migration du groupement en cassant la liaison C-O du substrat. De plus, l'étude des imidates propargyliques est limitée aux trichloroimidates, relativement stables et faciles à synthétiser.

Les éthers propargyliques d'hydroxypyridines présentent les mêmes caractéristiques que les groupements imidates et benzoxazoles : une liaison C-O et un atome d'azote nucléophile. Ils forment donc des substrats intéressants pour l'étude des réarrangements catalysés par l'or. Différents groupes ont étudié la réactivité de ces molécules.

[149] Huang, X. ; Zhang, L. *J. Organomet. Chem*. **2009**, *694*, 520.

2.3.2 Présentation des shifts d'oxypyridines

Quand l'atome d'oxygène de l'hydroxypyridine porte un groupement allyle ou propargyle, plusieurs réarrangements sigmatropiques sont envisageables.

2.3.2.1 Etude de la migration 3,3 d'allyloxypyridines.

Le réarrangement sigmatropique 3,3 de 2-allyloxypyridines en *N*-allylpyridones a été mis en évidence par Moffett en 1963.[150] Malheureusement, son étude montre également que ce réarrangement entre en compétition avec le réarrangement de Claisen qui forme la 3-allylpyridone (Figure 2-30). La température élevée nécessaire à la réaction explique cette compétition.

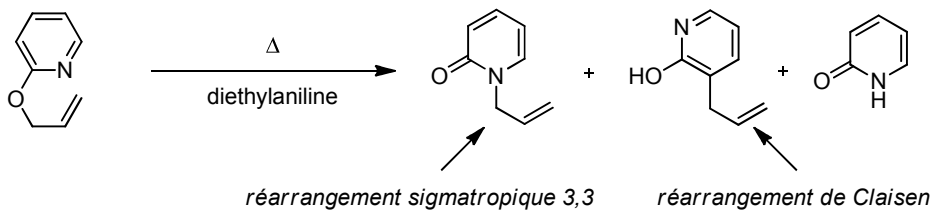


Figure 2-30 : Réarrangements des 2-allyloxypyridines

Afin d'obtenir sélectivement la *N*-allylpyridone, de nombreux groupes ont cherché à catalyser ce réarrangement sigmatropique afin de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3. Cette migration du groupement allyl de l'atome d'oxygène vers l'atome d'azote aromatique peut être catalysée par des acides de Lewis comme $BF_3.OEt_2$, des sels de platine (II)[151] ou des catalyseurs de palladium(II) (Figure 2-31).[152,153] Dans le cas de l'utilisation du palladium(II), la régiosélectivité du produit obtenu dépend directement du type de réarrangement mis en jeu. Yoshida *et coll.* ont montré que la réaction procède bien *via* un réarrangement 3,3 du motif oxypyridine.

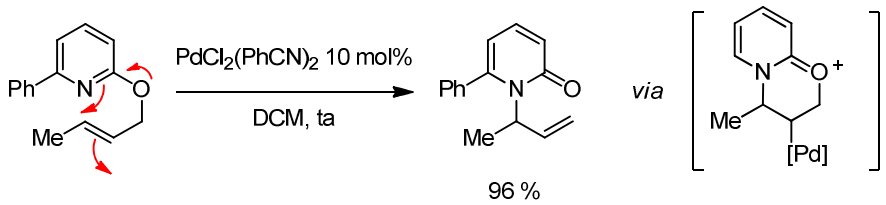


Figure 2-31 : Réarrangement 3,3 d'allyloxypyridine catalysé par le palladium(II)

[150] Moffett, R. B. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2885.
[151] Stewart, H. F. ; Seibert, R. P. *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 4560; Balavoine, G.; Guibe, F. *Tetrahedron Lett*. **1979**, *20*, 3949.
[152] Reddy, A. C. S. ; Narsaiah, B. ; Venkataratnam, R. V. *Tetrahedron. Lett*. **1996**, *37*, 2829.
[153] Itami, K. ; Yamazaki, D. ; Yoshida, J.-I. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2161.

Si le catalyseur de palladium(II) utilisé est chiral, la chiralité est transmise de manière satisfaisante aux produits qui sont donc obtenus avec un bon excès énantiomérique (Figure 2-32).[154]

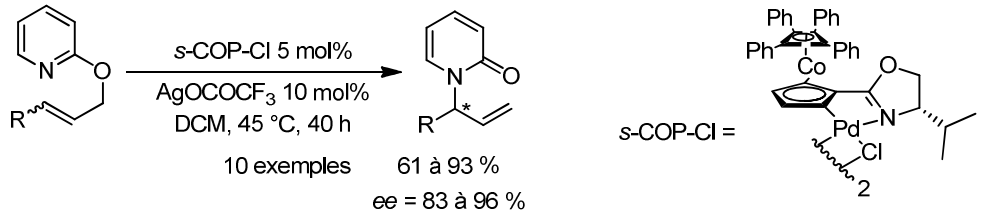


Figure 2-32 : réarrangement sigmatropique énantiosélectif

Ces études ont montré que le réarrangement sigmatropique 3,3 des 2-allyloxypyridines pouvait être effectué de manière efficace. A partir d'hydroxypyridines, il permet de former des pyridones *N* substituées qui sont plus stables thermodynamiquement.

2.3.2.2 Réarrangements de propynyloxypyridines

Il parait donc raisonnable d'envisager que les 2-propynyloxypyridines pourraient subir le même type de réarrangement. Anderson *et coll.* se sont intéressés à la réactivité de ces substrats. Quand on chauffe une 2-propynyloxypyridine **2.44** sans solvant mais en présence de 0,5 à 2 équivalents d'iodure de lithium, on obtient la *N*-propargylpyridone **2.45** (**Figure 2-33**).[156] Il ne s'agit pas, dans ce cas, d'un réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat dont le produit serait une *N*-allénylpyridone. Selon Anderson, la réaction procède selon deux substitutions nucléophiles successives : celle de l'iodure sur le substrat est suivie de l'addition de l'atome d'azote de la pyridine sur le dérivé iodé formé.

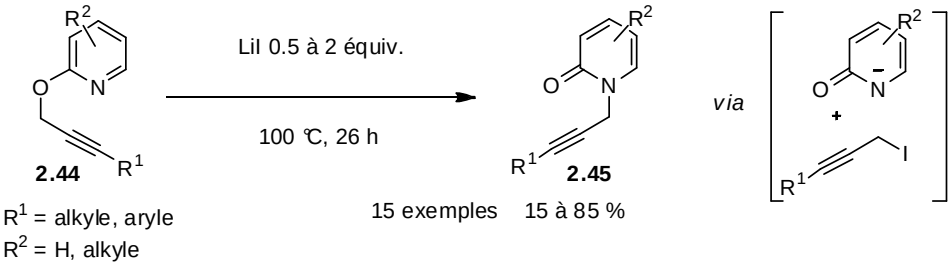


Figure 2-33 : réarrangement de 2-propynyloxypyridines

Si on change les conditions de réactions, il est possible de réaliser le réarrangement sigmatropique 3,3 désiré. Lorsque l'on chauffe une 2-propynyloxypyridine en présence d'un

[154] Rodrigues, A. ; Lee, E. E. ; Batey, R. A. *Org. Lett*, **2010**, *12*, 260.
[156] Tasker, S. Z.; Bosscher, M. A.; Shandro, C. A.; Lanni, E. L.; Ryu, K. A.; Snapper, G. S.; Utter, J. M.; Ellsworth, B. A.; Anderson, C. E. *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 8220.

catalyseur d'or(III) et de résine échangeuse d'ions, on forme le produit **2.46.**[158] Ce produit résulte d'une cascade de deux réactions. Le réarrangement sigmatropique 3,3 de la propynyloxypyridine est suivi de l'addition d'une molécule d'eau sur l'allène intermédiaire **2.47**. Une nouvelle fois, la régiosélectivité du produit obtenu prouve le passage par une sigmatropie 3,3.

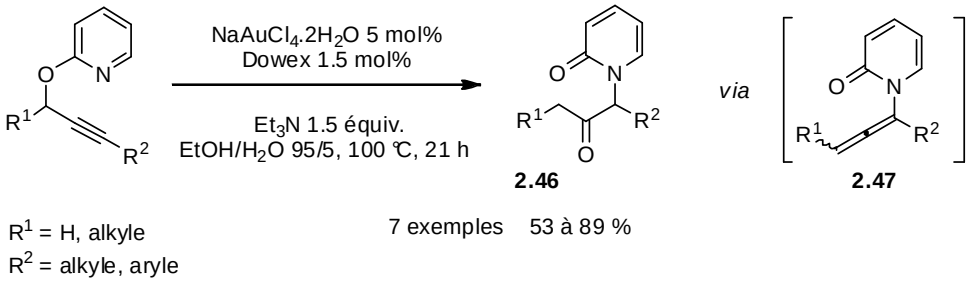


Figure 2-34 : Réarrangement sigmatropique 3,3 de propynyloxypyridines

Quand des substituants supplémentaires sont présents sur le noyau de pyridine ou que ce dernier est remplacé par un noyau de quinoléine, la réactivité ne change pas et les rendements en dérivé de pyridonylcétones obtenus sont aussi bons.

L'atome d'azote, nucléophile, attaque l'alcyne activé par le complexe d'or et permet la cyclisation de type 6-*endo-dig*. La rupture de la liaison C-O permet la formation de l'allène intermédiaire **2.47**.

Ce mécanisme n'est pas le seul envisageable. L'atome d'azote peut s'additionner dans un mécanisme de cyclisation de type 5-*exo-dig*. L'équipe d'Anderson met en évidence ce type de réactivité lorsque l'on fait réagir une 2-propynyloxypyridine en présence d'iodure de lithium (Figure 2-35).[159] L'alcyne réagit pour former un intermédiaire iodonium électrophile qui peut subir une addition de l'atome d'azote aromatique selon un mécanisme de cyclisation 5-*exo-dig*. L'hydrolyse de ce produit lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice permet d'obtenir les alkénylpyridones de type **2.48**.

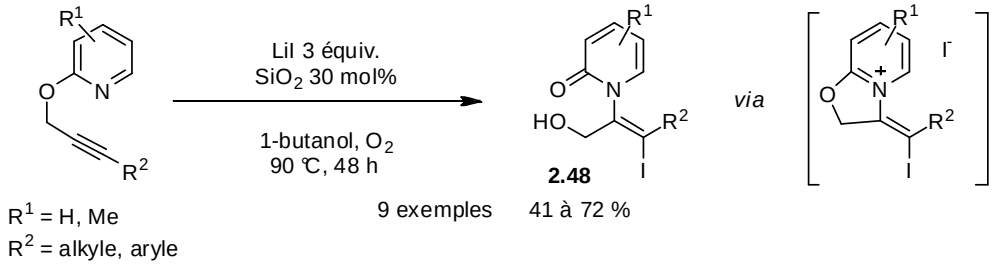


Figure 2-35 : Cyclisation de type 5-*exo-dig* des propynyloxypyridines

[158] Romero, N. A.; Klepser, B. M.; Anderson, C. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 874.
[159] Tasker, S. Z.; Brandsen, B. M.; Ryu, K. A.; Snapper, G. S.; Staples, R. J.; DeKock, R. L.; Anderson, C. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6224.

Lendel *et coll.* ont utilisé le même principe de réaction pour réaliser la cyclisation de propynyloxyquinolines.[160] En milieu basique, la triple liaison s'additionne sur le dibrome. La cyclisation de type 5-*exo-dig* permet d'obtenir le sel de quinolinium désiré.

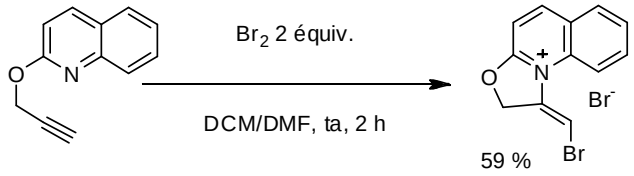


Figure 2-36 : halocyclisation de propynyloxyquinoléine

Les études menées par les équipes d'Anderson et de Lendel montrent que les 2-propynyloxypyridines peuvent présenter différentes réactivités en fonction des conditions dans lesquelles elles sont placées. Cependant, la plupart de ces réactions nécessitent un chauffage prolongé à haute température et l'utilisation d'additifs tels que la silice ou les résines échangeuses d'ions et les réactions sont limitées aux substrats qui portent au plus un substituant en position propargylique.

2.3.3 Présentation des réarrangements de Claisen des propynyloxypyridines

Nous avons vu dans la partie précédente que le groupement qui substitue l'atome d'oxygène porté par le noyau aromatique pouvait réagir avec l'atome d'azote de la pyridine car ce dernier est situé en position *ortho*. Un groupement allyle ou propargyle porté par cet atome d'oxygène peut également réagir selon un réarrangement de type Claisen avec le noyau aromatique. Ce réarrangement a également été mis en évidence sur des noyaux pyridines pour la première fois par Moffett en 1963 en même temps que le réarrangement sigmatropique présenté auparavant.[161] A cette époque, il ne décrit que le réarrangement de la 2-allyloxypyridine en 3-allyl-2-pyridone en conditions termiques (Figure 2-37). Ces conditions dégradent majoritairement le substrat mais fournissent 25 % de produit du réarrangement de Claisen, la 3-allyl-2-pyridone.

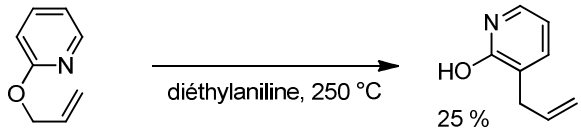


Figure 2-37 : Réarrangement de Claisen d'allyloxypyridine

[160] Onysko, M. Y.; Lendel, V. G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds,* **2007**, *43,* 1020.
[161] Moffett, R. B. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2885.

Par la suite, plusieurs groupes se sont intéressés au réarrangement de Claisen de propynylxoypyridines afin de synthétiser en peu d'étapes des dérivés de pyranopyridines. En reprenant les conditions de Moffett, Muller *et coll*. a montré que ce réarrangement permettait la synthèse de propynyloxyquinoléines.[162] Le réarrangement de Claisen de ces substrats forme l'allène qui cyclise de manière intramoléculaire pour former une pyranopyridine (Figure 2-38, entrée 1). Bruhn *et coll.* ont, quant à eux, réalisé le réarrangement de Claisen dans le diméthyl formamide à 200 °C (entrée 2) .[163] Stemp *et coll.* ont cherché à définir des conditions plus douces pour ce réarrangement.[164] Ils ont également étudié l'influence de la position de l'atome d'azote sur la réaction.
Ils montrent que la 4-propynyloxypyridine subit un réarrangement de Claisen lorsqu'elle est chauffée au reflux du 1,2-dichlorobenzene pendant 1h (entrée 3). Dans le cas de la 3-propynyloxypyridine, le réarrangement a lieu très majoritairement en position *ortho* de l'atome d'azote du cycle aromatique. Une fonctionnalisation préalable de cette position permet la cyclisation en position *para* de l'atome d'azote (entrée 4).
Cette étude ne porte pas sur le réarrangement des 2-propynyloxypyridines car l'équipe n'a pas réussi à synthétiser les produits.

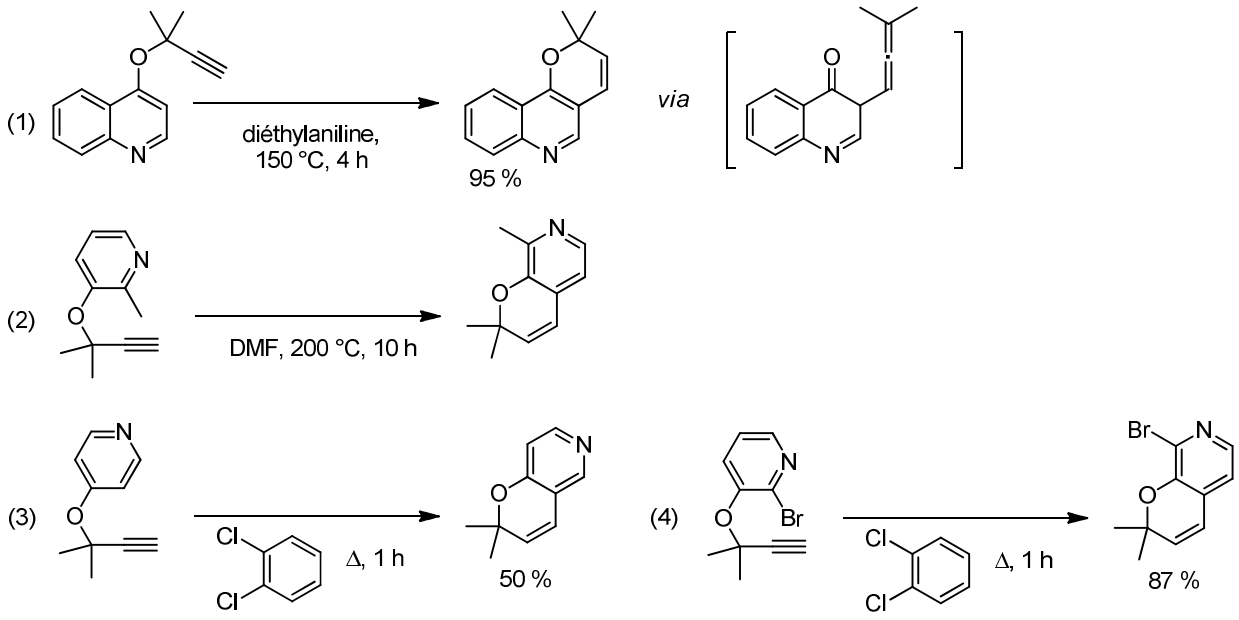


Figure 2-38 : Réarrangements de Claisen de propynyloxypyridines

Wang et son équipe ont appliqué ce réarrangement à la synthèse de petites molécules analogues à un inhibiteur du facteur qui induit l'hypoxie.[165] Leur étude élargit le spectre des substrats tolérés par cette réaction, notamment en ce qui concerne la substitution du noyau

[162] Reisch, J. ; Salehi-Artimani, R. A.; Bathe, A.; Müller, M. *Monatschefte für Chemie*, **1987**, *119*, 781.
[163] Bruhn, J. *Helvetica, Chim. Acta*. **1978**, *61*, 2542.
[164] Evans, J. M. ; Stemp, G. *Synth. Comm*., **1988**, *18*, 1111.
[165] Mooring, S. R. ; Jin, H. ; Devi, N. S. ; Jabbar, A. A. ; Kaluz, S. ; Liu, Y. ; Van Meir, E. G. ; Wang, B. *J. Med. Chem.,* **2011**, *54*, 8471.

aromatique de la pyridine. Pour cela, ils irradient leurs substrats aux micro-ondes, changent le solvant et ajoutent parfois du chlorure de cuivre (**Figure 2-39**). Le réarrangement de Claisen de ce substrat dans les conditions de Stemp permet de former la pyranopyridine correspondante. L'équipe ne reporte pas de rendement pour cette réaction. Cette étude reporte ainsi le seul exemple connu de réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines connu avant le début de notre étude.

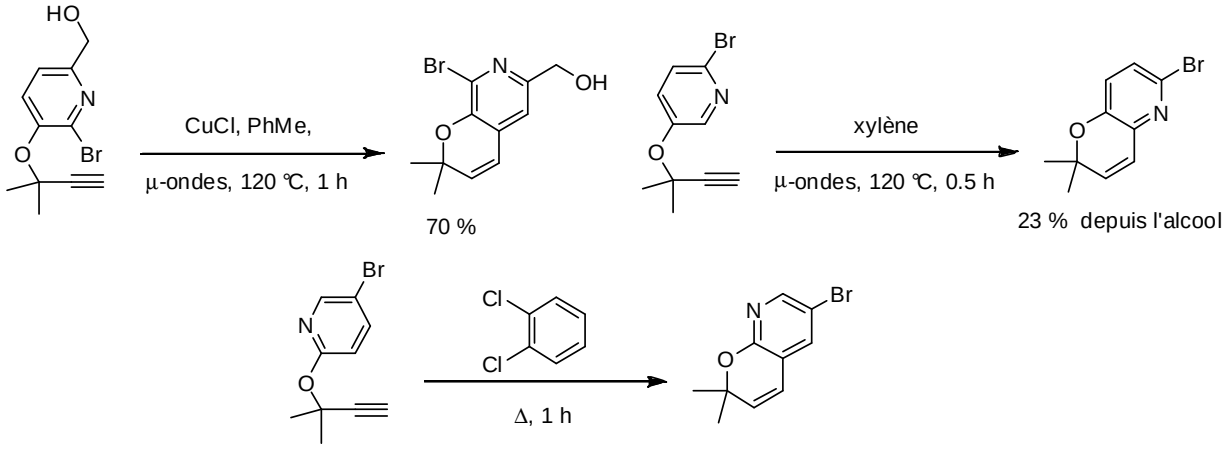


Figure 2-39 : Autres réarrangements de Claisen de propynyloxypyridines

2.4 Objectifs de notre étude

2.4.1 Tout commence par une analogie…

Nous avons choisi d'utiliser les connaissances de ces réarrangements d'esters propargyliques catalysés par les métaux électrophiles afin de les étendre à des analogues azotés. La dissymétrisation des substrats par l'introduction d'un atome d'azote peut alors induire de la complexité au système. Comme les deux hétéroatomes ne sont plus équivalents, les intermédiaires réactionnels qui peuvent être formés sont plus nombreux. En effet, un unique allène intermédiaire pouvait être obtenu dans le cas des réarrangements d'esters propargyliques. Cette particularité permet l'existence du « golden carrousel » car elle boucle le mécanisme des réarrangements. Au contraire, si l'on considère que les imidates propargyliques peuvent être soumis aux mêmes réarrangements, deux allènes **2.49** et **2.50** peuvent être formés (Figure 2-40).

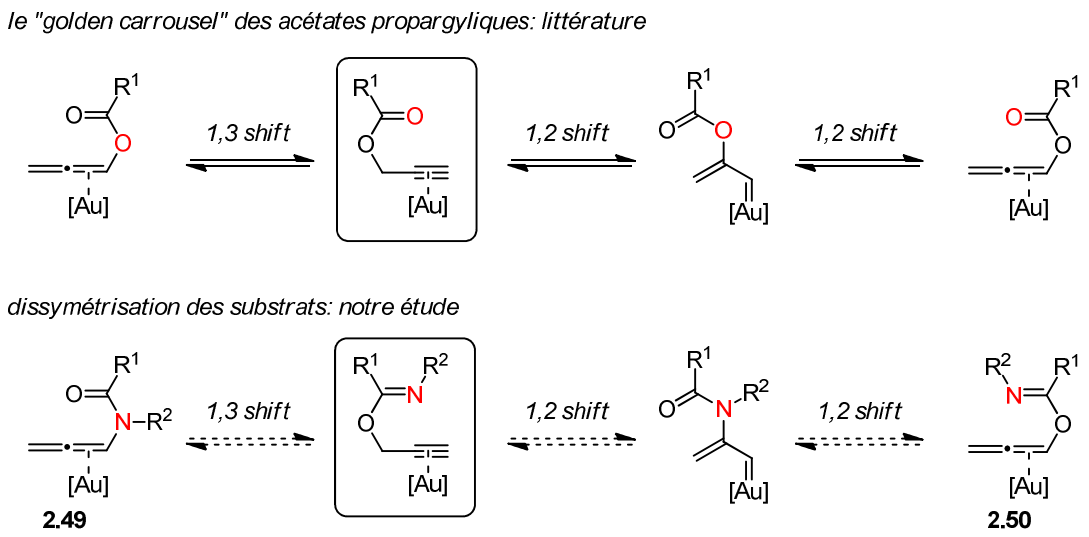


Figure 2-40 : Intermédiaires réactionnels des réarrangements

Dans ce contexte, il est important de noter que si l'amide allénique **2.49** et l'imidate allénique **2.50**, peuvent potentiellement être tous deux synthétisés, ils ne sont pas interchangeables.

A part dans le cas des trichloroimidates, la synthèse des imidates propargyliques est délicate et les substrats ne sont pas très stables.[166] Nous avons donc centré notre étude sur les 2-propynyloxypyridines dans le but de savoir s'ils présentaient une réactivité comparable aux esters propargyliques correspondants.

2.4.2 Préparation des substrats

Les 2-propynyloxy-6-fluoropyridines **2.51** présentent les critères que nous recherchons pour notre étude et sont très accessibles et stables. Ils peuvent être obtenus facilement par substitution nucléophile aromatique sur la 2,6-fluoropyridine (Figure 2-41).[167]

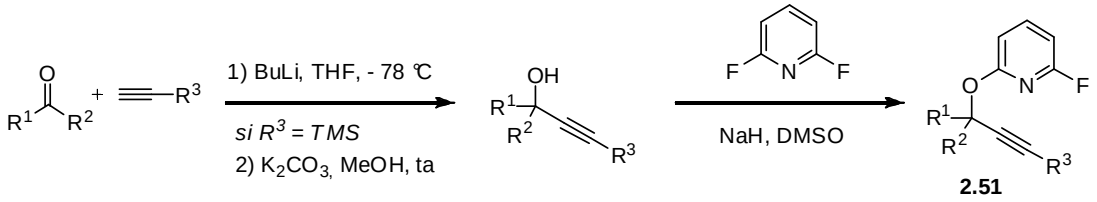


Figure 2-41 : Synthèse des 2-propynyloxy-6-fluoropyridines

[166] Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.

[167] Surprisingly, ethanol appears to be the only alcohol previously made to react with 2,6-difluoropyridine: a) Reiffenrath, V.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*. **1994**, *33*, 1386. b) Schlosser, M.; Rausis, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1240.

Les alcools propargyliques nucléophiles sont obtenus par addition de l'alcynure de lithium sur la cétone correspondante et déprotection d'un éventuel groupement triméthylsilane pour obtenir des alcynes terminaux. Ces groupements ont notamment été utilisés en chimie radicalaire.[168]

2.5 Etude du réarrangement 1,2 des 2-propynyloxypyridines

2.5.1 Est-il possible d'obtenir l'intermédiaire carbénique ?

2.5.1.1 Piégeage de l'intermédiaire carbénique

Suite aux études de Lendel[160], nous savions que l'addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine pouvait cycliser en mode 5-*exo-dig* sur une triple liaison activée par un électrophile. De plus, Anderson a montré qu'il était possible de former une pyridone par réarrangement 1,2 formel d'une 2-propynyloxypyridine en présence d'iodure de lithium.[157] Ces observations initiales laissent penser qu'une migration 1,2 du groupement hydroxypyridine est envisageable. Nous avons donc étudié la possibilité d'une telle migration catalysée par un complexe électrophile d'or. Ce réarrangement, analogue à celui présenté dans le cas des esters propargyliques, devrait aboutir à la formation d'un carbène d'or vinylique **2.52** (Figure 2-42), intermédiaire dont l'évolution dépend des espèces présentes dans le milieu.

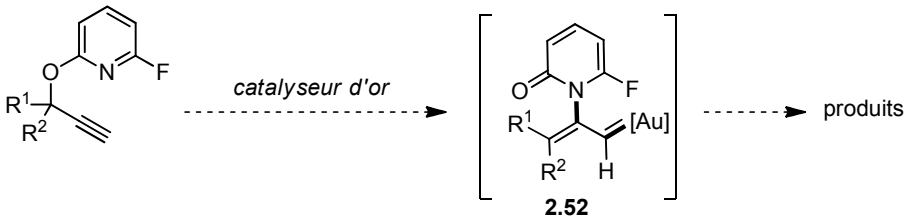


Figure 2-42 : Migration 1,2 du groupement hydroxypyridine envisageable

Afin de prouver qu'un tel réarrangement était possible, nous avons donc essayé de piéger cet intermédiaire à l'aide de *N*-oxyde de pyridine.

Le *N*-oxyde de pyridine a prouvé sa capacité oxydante dans des conditions de catalyse électrophile (voir chapitre 3). Nous avons donc essayé de mettre en évidence la formation du carbène **2.54** en oxydant cet intermédiaire à l'aide de *N*-oxyde de pyridine présent en excès dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, le substrat **2.53** est converti proprement en aldéhyde **2.55**. Cet aldéhyde correspond au produit attendu lors du piégeage

[168] Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 8898, b) Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org*. *Lett*. **2011**, *13*, 5676; c) Debien, L.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 3808.

du carbène d'or **2.54** par un oxydant. Il a pu être isolé avec un rendement de 47 % (**Figure 2-43**). Ce résultat suggère que notre hypothèse originale était correcte et que le carbène **2.54** est bien formé dans ces conditions de réaction. Ainsi, ce résultat montre que la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine peut être catalysée par un complexe d'or(III). Afin de vérifier que la réaction de formation de l'aldéhyde **2.55** passait bien par un carbène d'or, nous avons fait réagir le substrat en présence d'autres agents de piégeage de carbènes.

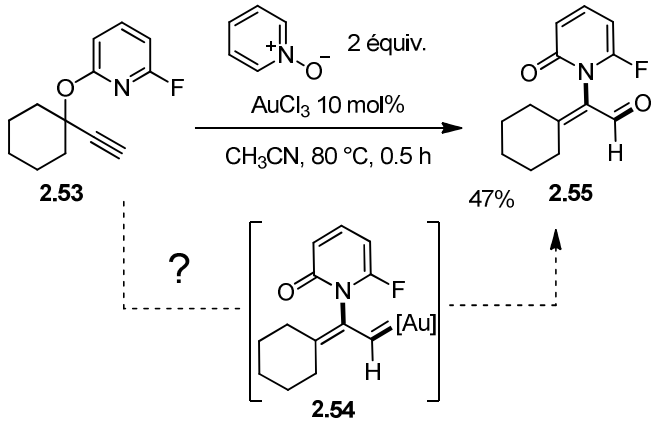


Figure 2-43 : Réaction avec le N-oxyde de pyridine et premiers indices de la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine

Comme nous l'avons présenté auparavant, Toste *et coll.* ont montré que, en présence de sulfoxyde de diphényle, un intermédiaire de type carbène d'or réagit rapidement pour former le carbonyle correspondant.[169] Nous avons donc fait réagir le substrat modèle **2.53** en présence d'un catalyseur d'or(I) dans le chloroforme avec deux équivalents de sulfoxyde de diphényle (**Figure 2-44**). Ces conditions réactionnelles ne nous ont pas permis d'obtenir l'aldéhyde **2.55**. Dans ces conditions, le substrat se convertit lentement en allène **2.56** et aucune trace de l'aldéhyde **2.55** n'est observée. Si l'on change le catalyseur de la réaction pour $AuCl_3$, dans l'acétonitrile au reflux, tout le substrat se dégrade en deux heures de réaction. La formation du carbène **2.54** intermédiaire d'une migration 1,2 du noyau hydroxypyridine ne peut donc pas être mise en évidence dans ces conditions.

[169] Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

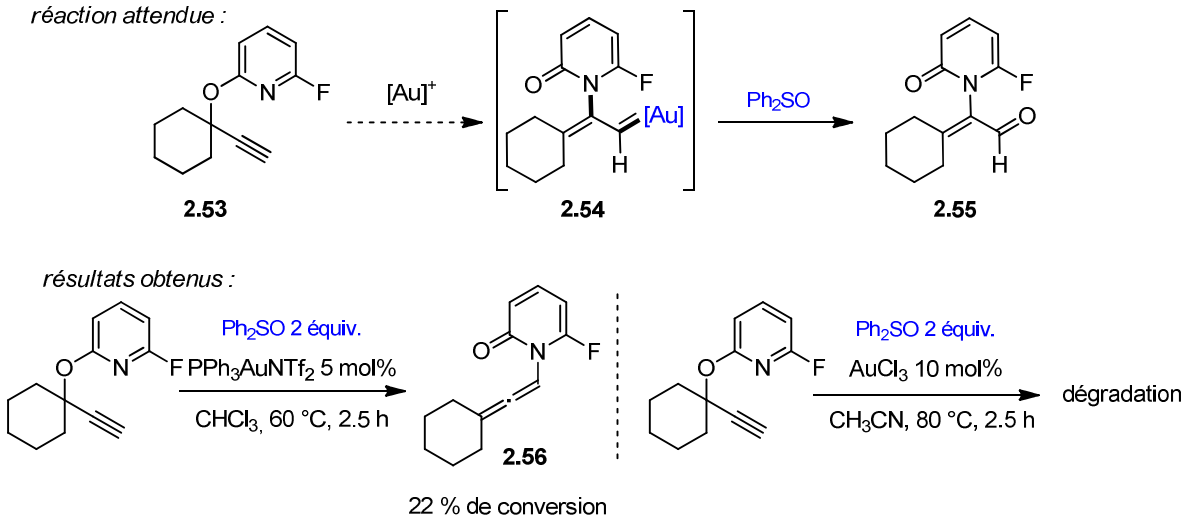


Figure 2-44 : Piégeage d'un carbène d'or éventuel par le sulfoxyde de diphényle

Une autre méthode efficace pour montrer la présence d'un carbène consiste à piéger cette espèce par une oléfine présente dans le milieu réactionnel afin de former le dérivé de cyclopropane correspondant (Figure 2-45).

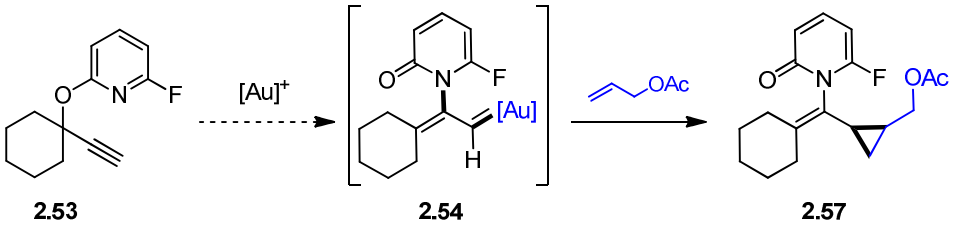


Figure 2-45 : Piégeage d'un carbène d'or par une oléfine

Quand on fait réagir le substrat **2.53** avec 5 mol% de PPh_3AuNTf_2 au reflux du chloroforme en présence d'un excès d'acétate d'allyle, le substrat se convertit une nouvelle fois lentement en allène **2.56**. Au bout de 18 heures de réaction, tout le substrat est transformé en allène. La formation du cyclopropane **2.57**, qui résulterait du piégeage du carbène **2.54** par l'acétate d'allyle n'est pas observé (Figure 2-46).

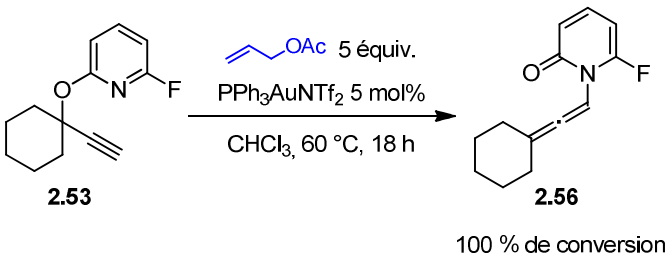


Figure 2-46 : Présentation des essais de piégeage du carbène intermédiaire

Cet allène ne provient pas de la migration 1,2 du groupement hydroxypyridine que nous souhaitions effectuer mais d'une migration 1,3 de ce même groupement (Figure 2-47). Dans les différentes conditions de réaction, cette réaction est lente et sélective.

Ce résultat montre qu'un réarrangement sigmatropique 3,3 de 2-propynyloxypyridines analogue à celui que l'on retrouve chez les esters propargyliques est réalisable. L'allène formé est en équilibre avec le substrat de départ dans le milieu réactionnel. En l'absence de nucléophile adapté à un piégeage de l'une ou l'autre de ces espèces, la formation de l'allène **2.56** est favorisée. Ce dernier doit donc être plus stable thermodynamiquement que la propynyloxypyridine correspondante.

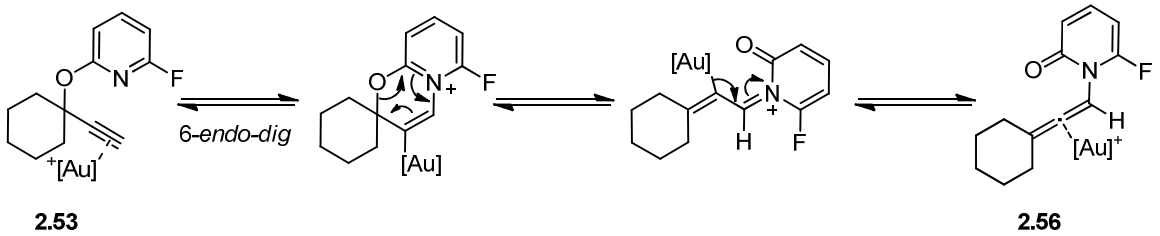


Figure 2-47 : Mécanisme probable de formation de l'allène 2.56

A partir de ces observations, il n'est pas possible de conclure quant à la formation d'un éventuel carbène d'or par réarrangement 1,2 du groupement hydroxypyridine du substrat de départ. Aucun essai de piégeage d'un tel intermédiaire n'a été fructueux. Nous n'avons donc obtenu aucune preuve de la formation de cet intermédiaire. Il semble que la formation de l'aldéhyde **2.55** en présence de *N*-oxyde de pyridine suive un mécanisme réactionnel différent (Figure 2-48).

2.5.1.2 Formation de l'aldéhyde – mécanisme possible

Afin d'expliquer la formation de l'aldéhyde **2.55** dans ces conditions de réaction, il semble probable que l'alcyne activé par l'or(III) subisse une addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine (Figure 2-48). Cette cyclisation de type 5-*exo-dig* permet de former un intermédiaire de type vinyl or **2.58**. Le *N*-oxyde de pyridine, nucléophile qui peut s'additionner sur l'intermédiaire **2.58**. Cette addition serait suivie d'une fragmentation de la liaison C-O du noyau pyridine, ce qui permettrait de former l'aldéhyde **2.55**, une molécule de pyridine et de régénérer le catalyseur.

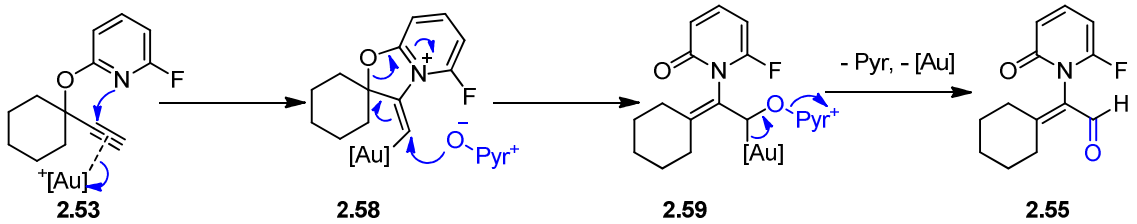


Figure 2-48 : mécanisme de formation des aldéhydes

Ce mécanisme réactionnel proposé est en accord avec les résultats expérimentaux observés. En d'autres mots, il justifie la formation de l'aldéhyde en présence du *N*-oxyde de pyridine sans contredire les résultats obtenus en présence de sulfoxyde de diphényle. En effet, le *N*-

oxyde de pyridine peut réagir comme nucléophile sur l'intermédiaire vinyl or. La rupture de la liaison C-O du substrat de départ n'intervient donc qu'après l'addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine sur l'intermédiaire cyclisé pour la formation de l'intermédiaire **2.59**. Le passage par un carbène d'or n'est donc pas requis pour la synthèse de l'aldéhyde **2.55**. Lorsque le nucléophile utilisé est le sulfoxyde de diphényle ou une oléfine, l'intermédiaire **2.58** est certainement également formé de manière réversible. Toutefois, les agents de piégeage sont de moins bons nucléophiles que le *N*-oxyde de pyridine. Ils ne s'additionnent pas sur l'intermédiaire **2.58** et l'allène **2.56** est formé préférentiellement de manière irréversible.

Un mécanisme similaire a été récemment proposé par Hashmi pour une réaction d'oxydation de phénylacétylènes par des *N*-oxydes de pyridine en présence de catalyseurs d'or(I).[170] Une double oxydation de la triple liaison permet de former des dicétones sur lesquelles se condense le 1,2-diaminobenzène. En présence de sulfoxyde de diphényle ou d'oléfine en excès dans le milieu réactionnel, ils n'observent pas les produits classiques de piégeage d'un carbène intermédiaire : l'aldéhyde. Ces observations appuient un mécanisme alternatif au passage par un α-oxocarbène d'or, analogue à celui que nous avons proposé pour notre transformation.

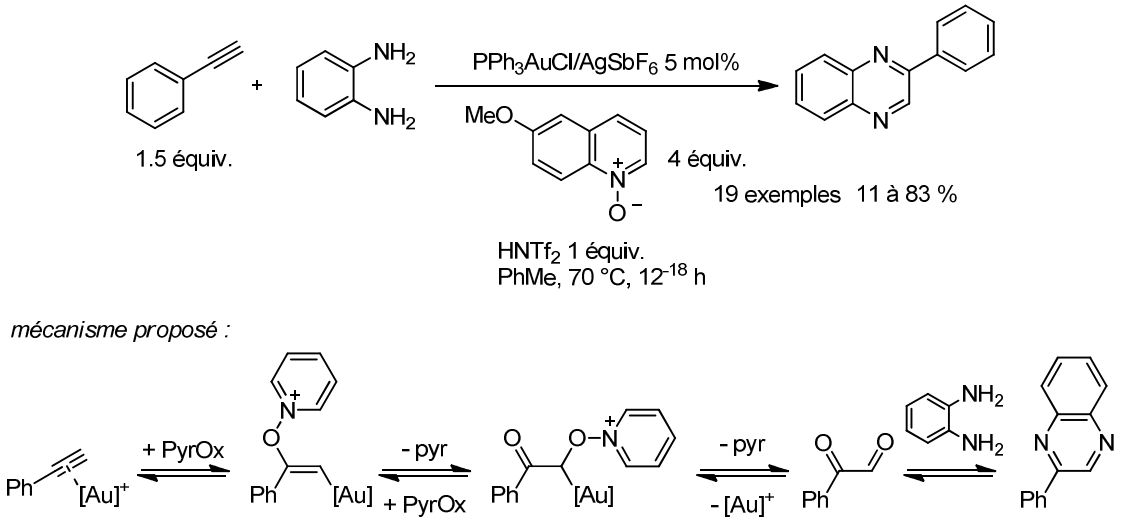


Figure 2-49 : Synthèse de quinoxalines par oxydation du phényacétylène sans passage par un carbène d'or

2.5.2 Jusqu'où peut aller cette réaction ?

Afin de connaître l'étendue de la réaction, différents propynyloxypyridines ont été soumises aux mêmes conditions de catalyse (Figure 2-50). Quand le substrat porte deux groupements alkyles en position propargylique, la réaction est rapide et de bons rendements sont obtenus (entrées 1, 3 et 4). Lorsque ces deux groupements sont différents, La réaction n'est pas stéréosélective (entrée 1). Dans le cas du substrat **2.60**, un mélange 1 : 1,4 des isomères *Z* et

[170] Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6573.

E est obtenu. La réaction est également efficace si le substrat ne porte qu'un unique groupement en position propargylique (entrée 2).

Lorsque l'on réalise la réaction dans un tube RMN en utilisant de l'acétonitrile deutéré comme solvant, on peut suivre la réaction par RMN du proton. La conversion du substrat en aldéhyde est très propre, c'est le seul produit formé. De plus, peu de dégradation est observée dans le milieu réactionnel. Malgré le fait que la réaction soit propre, les aldéhydes sont isolés avec un rendement modeste.
En général, les aldéhydes préparés dans le cadre de cette étude sont peu stables en présence d'air et de lumière.

Lorsque le substrat ne porte aucun groupement en position propargylique, il est beaucoup moins réactif (entrée 5). Après 3,5 heures de réaction et 15 % de conversion du substrat, la réaction semble stoppée. Substrat et produit se dégradent ensuite lentement dans le milieu réactionnel. Enfin, un noyau 3-6-difluoropyridine sur le substrat **2.66** permet également la synthèse de l'aldéhyde **2.67** correspondant.

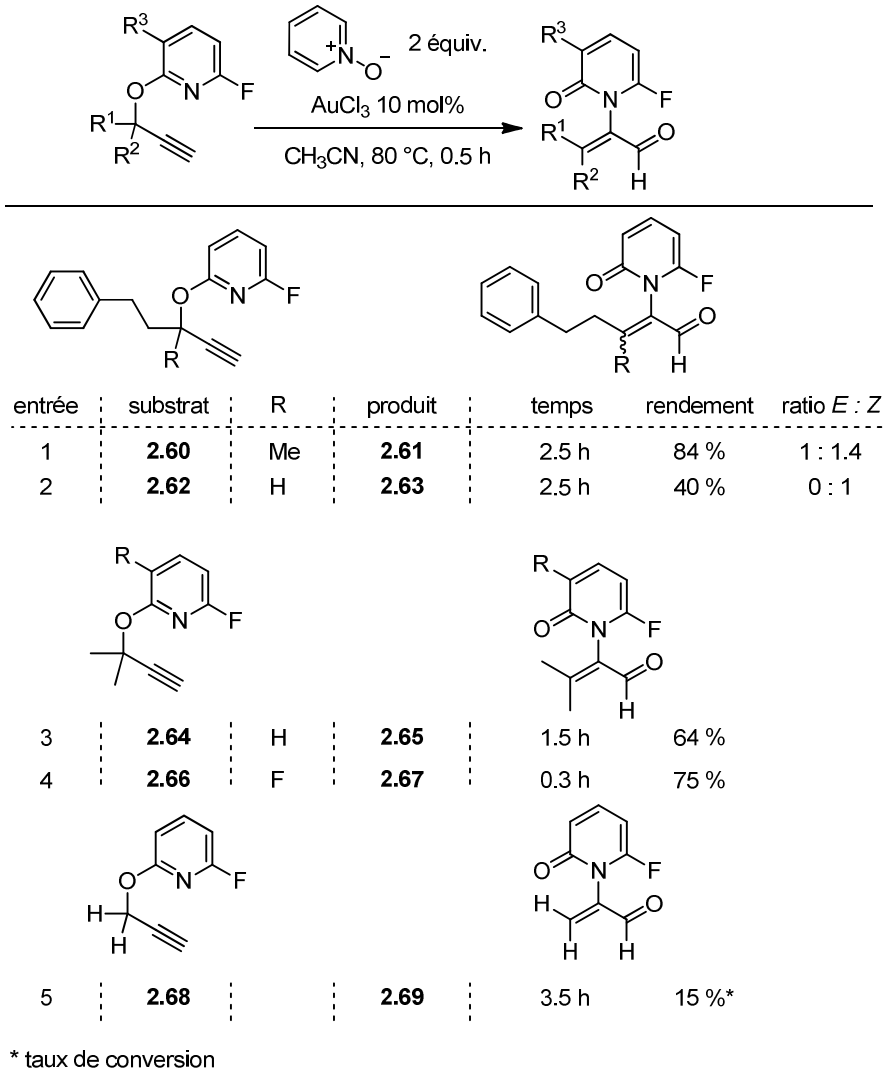
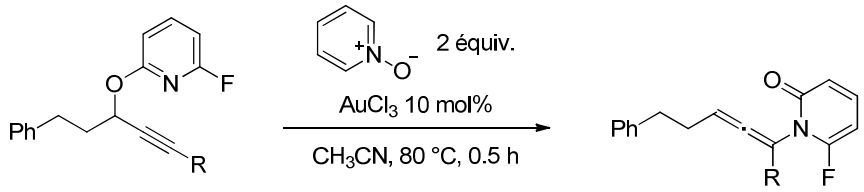


Figure 2-50 : Synthèse d'aldéhydes catalysée par l'or(III)

Il est intéressant de noter que lorsque l'alcyne n'est pas terminal, nous n'observons pas la formation de la cétone désirée. La réaction fournit l'allène issu d'un réarrangement sigmatropique 3,3 (Figure 2-51). Cette observation est cohérente avec la réactivité connue des esters propargyliques non terminaux. En effet, ces espèces sont des candidats privilégiés pour les réarrangements sigmatropiques 3,3. Il est également possible que l'encombrement stérique d'un intermédiaire cyclique empêche l'addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine. Une partie des espèces présentes dans le milieu se dégrade pendant la réaction. Cela est certainement dû au chauffage prolongé au reflux de l'acétonitrile. De plus, le substrat **2.70** ne se convertit pas entièrement en allène. Au bout de 48 heures de réaction, seuls 60 % du substrat **2.70** sont transformés en allène **2.71**. Il est possible que l'équilibre thermodynamique entre l'alcyne et l'allène soit atteint.



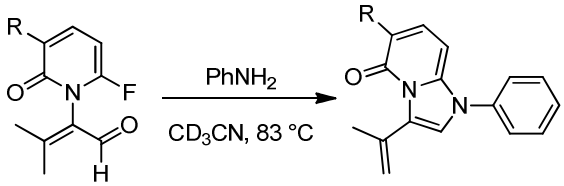
entrée	substrat	R	produit	temps	conversion
1	**2.70**	C_5H_{11}	**2.71**	3.5 h	43 %
2	**2.70**	C_5H_{11}	**2.71**	48 h	60 %
3	**2.72**	Ph	**2.73**	5 h	99 %

Figure 2-51 : Application des conditions aux alcynes non terminaux

2.5.3 Fonctionnalisation des aldéhydes

Afin de résoudre le problème de stabilité des aldéhydes, nous avons essayé les condenser avec l'aniline. Quand on chauffe ces aldéhydes au reflux de l'acétonitrile en présence d'un excès d'aniline, les dérivés de benzodiazolones **2.74** et **2.75** sont formés lentement. Ces produits résultent de la condensation de l'aniline sur les aldéhydes **2.65** et **2.67** et la substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor par les énamines résultantes (Figure 2-52).

Pour réaliser cette réaction, il est nécessaire d'isoler les aldéhydes **2.65** et **2.67**, produits des réactions de catalyse, avant de les mettre en réaction en présence d'aniline. Il n'est pas possible de combiner la réaction de catalyse à l'or(III) et la condensation de l'aniline dans le même milieu réactionnel. Lorsque l'on ajoute deux équivalents d'aniline aux conditions de catalyse, le produit de condensation n'est pas observé. De même, si l'on ajoute l'aniline dans le milieu réactionnel à la fin de la catalyse, l'aldéhyde **2.65** se dégrade avant que le produit **2.74** ne soit formé.
Une fois l'aldéhyde isolé, sa réaction avec l'aniline dans l'acétonitrile nécessite des conditions réactionnelles assez drastiques qui expliquent les faibles rendements obtenus pour cette étape de condensation de l'aniline.



entrée	substrat	R	produit	temps	rendement
1	**2.65**	H	**2.74**	10 h	36 %
2	**2.67**	F	**2.75**	15 h	35 %

mécanisme probable :

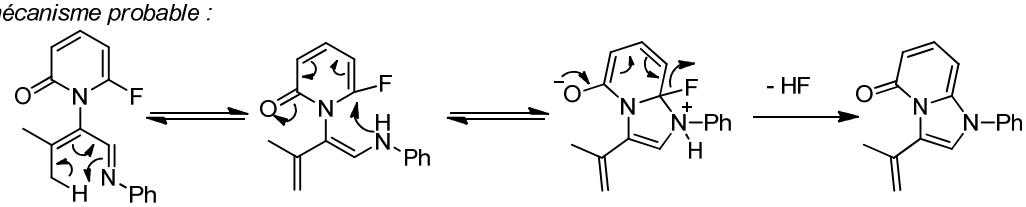


Figure 2-52 : Condensation de l'aniline sur l'aldéhyde

Nous avons donc montré que les 2-propynyloxypyridines sont oxydés par le *N*-oxyde de pyridine en présence d'un catalyseur d'or(III). Au cours de cette réaction, le substrat subit formellement un réarrangement 1,2 du noyau hydroxypyridine. Toutefois, la réaction procède selon un mécanisme différent de celui que nous aurions proposé au début de notre étude. La réaction ne forme pas d'intermédiaire carbénique.
Ces aldéhydes peuvent ensuite cycliser avec une aniline pour former des benzodiazolones.

2.6 Etude de la réaction des 2-propynyloxypyridines avec l'aniline

2.6.1 Observations préliminaires

Nous avons ensuite essayé de piéger l'intermédiaire formé par la cyclisation 5-*exo-dig* de l'atome d'azote du noyau pyridine sur l'alcyne activé par l'or **2.58** par un autre nucléophile que l'oxyde de pyridine. Nous avons tout d'abord choisi d'utiliser une aniline.
Lorsque nous avons fait réagir le substrat modèle **2.53** avec 2 équivalents d'aniline dans le chloroforme en présence de 5 mol% de catalyseur d'or(I) XPhosAu(MeCN)SbF_6, nous avons observé la conversion rapide du substrat en un unique produit **2.76** (Figure 2-53). Ce produit ne correspond pas au produit attendu qui devait être formé par addition de l'aniline sur le carbone 1 de **2.58** (entrée 1). De façon intéressante, l'aniline s'additionne au pied de l'iminium du noyau pyridine, sur le carbone 2 (entrée 2).

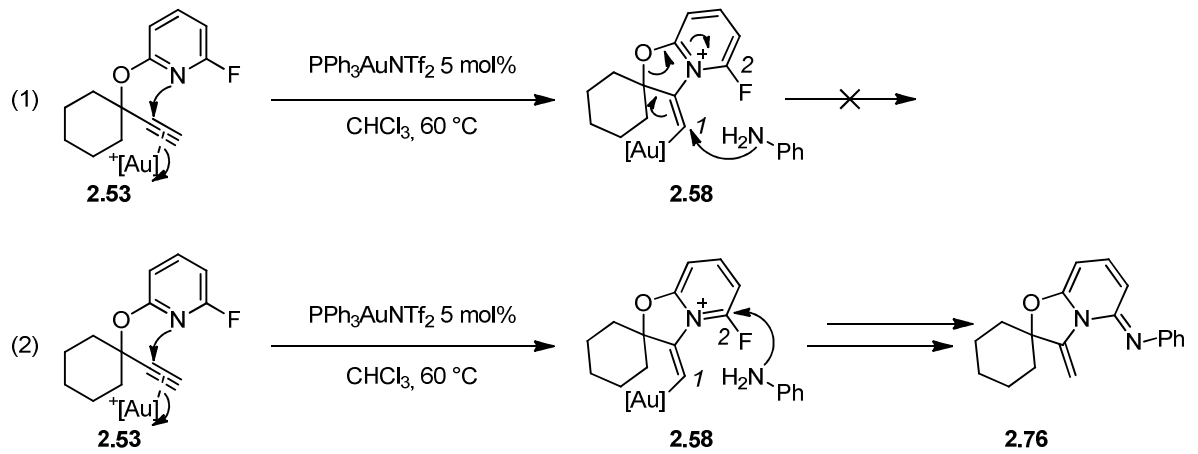


Figure 2-53 : Produit de réaction de l'aniline sur la 2-propynyloxypyridine

La présence de l'atome de fluor dans le substrat modèle que nous avons choisi permet l'addition de l'aniline sur cette position. D'une part, il augmente l'électrophilie de l'atome de carbone qui le porte. D'autre part, il forme un bon groupe partant. Son élimination permet la formation de la pyridimine **2.76** avec un très bon rendement de 75 %.

D'un point de vue mécanistique sur un substrat plus général, l'alcyne est tout d'abord activé par le catalyseur d'or pour former le complexe **2.77**. L'atome d'azote du noyau aromatique cyclise en mode 5-*exo-dig* sur la triple liaison pour former l'iminium intermédiaire **2.78**. L'attaque de l'aniline nucléophile sur la position la plus électrophile de l'intermédiaire **2.78**, au pied de l'atome de fluor fournit l'intermédiaire **2.79**. La donation d'une partie de la densité électronique portée par le doublet non liant de l'atome d'azote permet l'élimination de cet atome de fluor et la formation d'un noyau pyridinium **2.80**. L'isomérisation de cet intermédiaire en pyridimine **2.81** et la protodémétallation aboutissent au produit observé, la pyridinimine **2.82**.

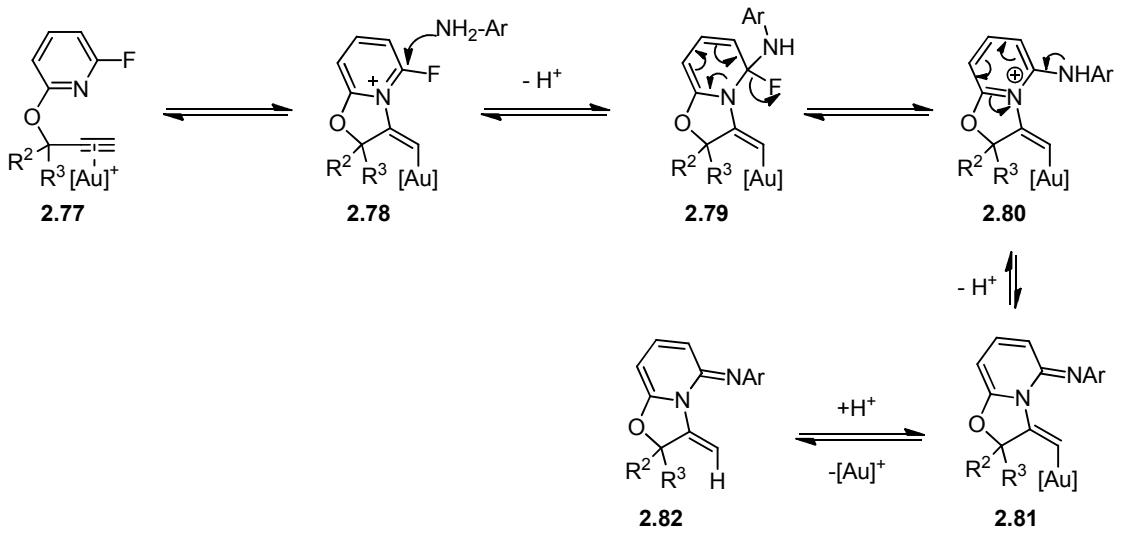


Figure 2-54 : Mécanisme de formation des pyridimines par catalyse à l'or

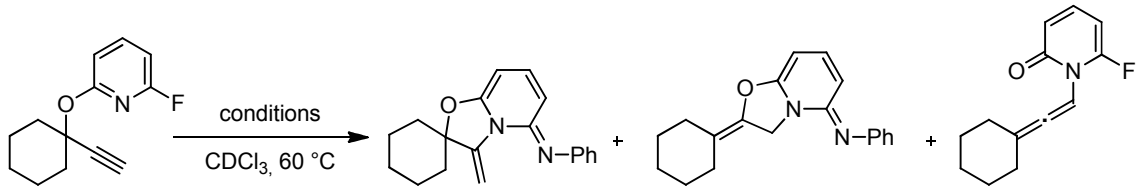
Malgré le très bon rendement obtenu lors de la première réaction que nous avons menée, nous avons essayé différentes conditions réactionnelles afin notamment d'évaluer l'influence du solvant, de la température et de la nature du catalyseur sur le rendement et la sélectivité de la réaction.

2.6.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons fait varier les différents paramètres de la réaction afin de trouver les meilleures conditions possibles pour la formation sélective des pyridimines **2.82** avec un bon rendement.

- Influence de la quantité de nucléophile :

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'influence de la quantité d'aniline sur la réaction. Au départ, nous avions utilisé 2,1 équivalents d'aniline nucléophile. Si le mécanisme que nous avons proposé pour la réaction est correct, un seul équivalent est nécessaire à la réaction. Le deuxième équivalent d'aniline devrait jouer le rôle de base afin de neutraliser l'équivalent de fluorure d'hydrogène qui est formé au cours de la réaction. Nous avons donc cherché à remplacer le deuxième équivalent d'aniline par une base inorganique (Figure 2-55). Lorsque l'on utilise 1,1 équivalent d'aniline et la même quantité de carbonate de sodium, la réaction est aussi efficace et significativement accélérée (entrée 2). Cette observation n'est toutefois valable que dans le cas où l'on utilise XPhosAu(MeCN)SbF_6 comme catalyseur. En effet, lorsque l'on change le contre-ion du catalyseur pour l'anion triflimide NTf_2, par exemple, la présence d'une base inorganique ne permet plus d'accélérer la réaction (entrée 4).



2.53 **2.76** **2.83** **2.56**

entrée	catalyseur		aniline (équiv.)	base(équiv.)	temps	conversion	produits			rendement
							2.76	**2.83**	**2.56**	
1	XPhosAu(MeCN)SbF_6	5 mol%	2.1	-	20 h	95 %	1	0	0	75 %
2	XPhosAu(MeCN)SbF_6	5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	2 h	100 %	1	0	0	-
3	XPhosAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	4 h	100 %	1	0	0	-
4	XPhosAuNTf_2	5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	5 h	55 %	1	0.07	0	-
5	XPhosAuNTf_2	5 mol%	1.1	$NaHCO_3$ (1.1)	4 h	74 %	1	0.3	0	-
6	JohnPhosAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	24 h	100 %	1	0	0	-
7	tBuXPhosAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	24h	75 %	1	0.1	0.1	-
8	IAdAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	21 h	69 %	1	0	0.05	-
9	IPrAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	21 h	57 %	1	0	0.05	-
10	$(iPrO)_2$bisPhosAuNTf_2	5 mol%	2.1	-	8 h	100 %	1	0	0	-
11	AuCl	10 mol%	2.1	-	16 h	31 %	1	0	0	-
12	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	2.1	-	6.5 h	100 %	1	0	0	97 %
13	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	5.5 h	100 %	1	0	0	75 %
14	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	-	-	20 h	0 %	1	0	0	-

Figure 2-55 : Optimisation des conditions de formation de la pyridimine 2.76

Le substrat, en présence de 5 mol% de XPhosAuNTf_2 et de 2.1 équivalents d'aniline est entièrement converti en pyridimine désirée **2.76** en 4 heures (entrée 3). La réaction est donc notablement accélérée avec ce catalyseur. Si l'on change le deuxième équivalent d'aniline par du carbonate de sodium, la réaction n'est pas accélérée. Au contraire, en 5 heures de réaction, le substrat n'est converti en produit désiré qu'à 55 % (entrée 4). A ce moment de la réaction, les produits commencent à se dégrader. Si la base utilisée est l'hydrogénocarbonate de sodium, la réaction est également plus lente puisqu'elle n'atteint que 74 % de conversion en 4 heures (entrée 5). Elle est également moins sélective. Un autre produit est formé lors de cette réaction dans un rapport 3.4 : 1 en faveur de la pyridimine **2.76** que nous désirons. L'autre produit est aussi une pyridimine : le produit **2.83**. La partie 2.7 de ce chapitre sera concentrée sur la réaction de formation de ce produit secondaire.

- Nature du ligand porté par l'atome d'or

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'influence stérique et électronique des ligands portés par l'atome d'or(I). Si le catalyseur est un carbène d'or(I), la réaction est beaucoup plus lente (entrées 8 et 9). En 21 heures, seuls 57 % de conversion sont atteints avec

IPrAuNTf$_2$ et 69 % avec IAdAuNTf$_2$. Dans chacune de ces réactions, 5 % d'un deuxième produit secondaire, l'allène **2.56**, sont obtenus. Le manque de réactivité des catalyseurs carbéniques appuie également le mécanisme réactionnel que nous avons proposé. Si la réaction passait par un intermédiaire de type carbène d'or(I), la formation de cet intermédiaire serait favorisée par l'utilisation d'un catalyseur carbénique. Il apparaît donc encore plus improbable qu'un tel intermédiaire soit impliqué dans le mécanisme de la réaction de formation de la pyridimine **2.76**.

Si l'on utilise des catalyseurs beaucoup plus électrophiles, les phosphites d'or, la réaction est plus lente (entrée 10). Dans le cas du catalyseur (iPrO)$_2$bisPhosAuSbF$_6$, la réaction n'est plus sélective et la pyridimine secondaire **2.83** est formée à 25 %.
Les ligands de type phosphine paraissent donc être les plus adaptés à notre étude. Si l'on remplace le ligand XPhos par tBuXPhos, la réaction est plus lente et moins sélective (entrée 7). Elle forme les deux produits secondaires à hauteur de 10 % chacun. Quand on utilise le catalyseur JohnPhosAuNTf$_2$, la réaction est de nouveau sélective mais beaucoup plus lente (entrée 6). Il faut 24 heures pour atteindre la conversion complète du substrat. Si l'on utilise un catalyseur moins encombrant, PPh$_3$AuNTf$_2$, la réaction est efficace. En 6.5 heures, la 2-propynyloxypyridine est transformée en pyridimine **2.76** avec une très bonne sélectivité. Le produit est isolé avec un excellent rendement de 97 % (entrée 12).
Avec ce catalyseur, si l'on utilise uniquement 1,1 équivalents d'aniline associé à 1,1 équivalent de carbonate de sodium, la réaction est aussi rapide mais le rendement de produit isolé n'est que de 75 % (entrée 13). La présence des ligands est indispensable à l'activité du catalyseur. 10 mol% de AuCl ne permet qu'une conversion faible et lente du substrat en produit désiré **2.76** (entrée 11).

- Influence du solvant :

Si l'on change le solvant de la réaction pour le 1,2 dichloroéthane, on peut chauffer le milieu réactionnel à 80 °C (Figure 2-56). Cependant, la réaction est beaucoup plus lente et moins propre que dans le chloroforme. En 3 heures, seuls 14 % du substrat est converti en un mélange 1 : 0.3 de la pyridimine **2.76** et de l'allène **2.56**.

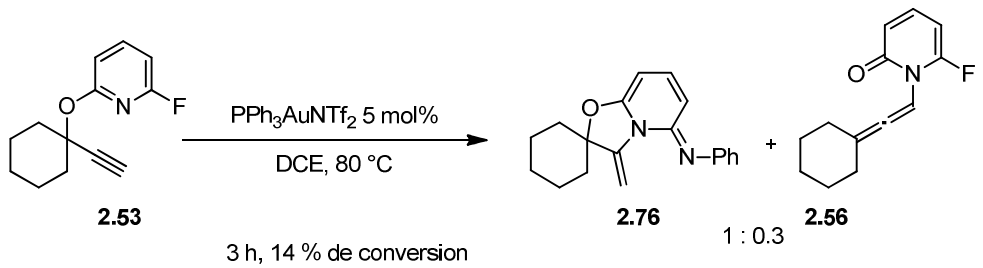
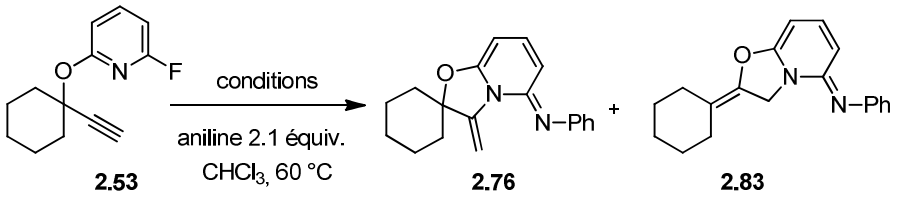


Figure 2-56 : Influence du solvant sur la réaction

- Utilisation d'autres métaux de transition :

Nous avons également vérifié que l'or était le métal le plus adapté à la catalyse de cette réaction (Figure 2-57). Tout d'abord, si l'on enlève le catalyseur d'or du milieu réactionnel, la réaction n'a pas lieu (entrée 1).

Il est possible de catalyser la réaction avec des complexes d'autres métaux que l'or(I). Le sel d'argent $AgNTf_2$ permet une conversion très rapide du substrat. Par contre, la sélectivité de la réaction n'est pas bonne. Seulement 75 % du produit désiré **2.76** sont obtenus en mélange avec la pyridimine **2.83** (entrée 2).



entrée	catalyseur		temps	conversion	**2.76**	**2.83**	rendement
1	-	-	20 h	0 %	-	-	-
2	$AgNTf_2$	10 mol%	0.5 h	100 %	1	0.3	-
3	$Cu(MeCN)_4NTf_2$	5 mol%	2 h	100 %	1	0	68 %
4	$FeCl_3$	-	20 h	0 %	-	-	-
5	FeOTf	-	4 h	100 %	1	0	62 %

Figure 2-57 : Catalyse par d'autres métaux électrophiles

Si l'on utilise un catalyseur de cuivre(I), le $Cu(MeCN)_4NTf_2$, la pyridimine **2.76** désirée est formée avec une bonne sélectivité par rapport à l'autre pyridimine (entrée 3). Toutefois, une grande partie du produit subit une substitution nucléophile pour former l'aniline propargylique **2.84**. C'est également le cas lorsque la réaction est catalysée par FeOTf (entrée 5). $FeCl_3$ ne permet pas la formation de la pyridimine **2.76** (entrée 5). Il est même possible de favoriser la substitution nucléophile lorsque l'on change le contre-ion du catalyseur de cuivre pour l'anion BF_4^- et que l'on ajoute 2 équivalents de carbonate de sodium dans le milieu réactionnel. On obtient alors uniquement l'aniline propargylique avec un excellent rendement de 94 % (Figure 2-58).

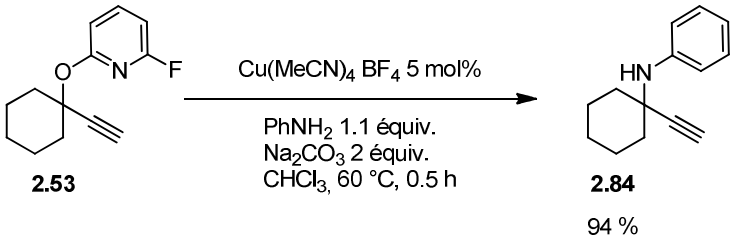


Figure 2-58 : Formation sélective de l'aniline propargylique

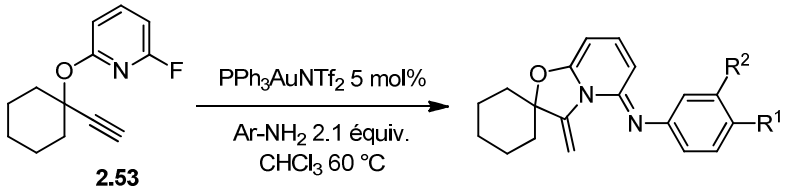
Les meilleures conditions pour la transformation des 2-propynyloxy-6-fluoropyridines utilisent donc PPh_3AuNTf_2 et 2,1 équivalents d'aniline. Ce sont ces conditions que nous avons gardées pour synthétiser différentes pyridimines analogues à **2.76**.

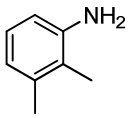
2.6.3 Synthèse de pyridimines : étendue de la réaction et limitations

2.6.3.1 Utilisation de différents nucléophiles azotés

A partir du substrat modèle **2.53**, nous avons pu synthétiser de nombreuses pyridimines **2.85** à **2.95** en changeant le nucléophile de la réaction (Figure 2-59). De nombreux substituants électro-attracteurs en position *para* sur l'aniline sont tolérés (entrées 1 à 6). Lorsque le nucléophile est appauvri, le temps de réaction augmente. Dans le cas de la *p*-nitroaniline (entrée 6), seuls 60 % de conversion peuvent être atteints en 72 h. Au-delà, les espèces présentes dans le milieu réactionnel se dégradent. Les anilines substituées en position *méta* sont également de bons nucléophiles pour la réaction (entrées 7 à 9). Si l'aniline porte un substituant en position *ortho*, ce dernier ne gène pas l'attaque de l'aniline sur l'iminium intermédiaire (entrées 10 et 11).

Au contraire des anilines, les amines non aromatiques ne sont pas de bons nucléophiles pour cette réaction (Figure 2-60). En présence de benzylamine, le substrat ne réagit pas du tout et peut être entièrement recouvré (entrée 1). C'est également le cas si le nucléophile que l'on utilise est l'hydroxyde d'ammonium (entrée 2). Seule la cyclopropyle amine permet une conversion partielle du substrat en pyridimine attendue. En 48 heures, 36 % du produit est converti très proprement en pyridimine (entrée 3). A partir de ce moment, la réaction n'avance plus. Il n'est cependant pas possible d'isoler le produit obtenu qui s'hydrolyse pendant la purification.



entrée	R^1	R^2	produit	temps	rendement
1	H	H	**2.76**	20 h	97 %
2	F	H	**2.85**	14 h	79 %
3	Br	H	**2.86**	17 h	84 %
4	I	H	**2.87**	2 h	95 %
5	CN	H	**2.88**	23 h	55 %
6	NO_2	H	**2.89**	72 h	45 % (60 % conv)
7	H	I	**2.90**	5 h	84 %
8	H	CF_3	**2.91**	7.5 h	75 %
9	H	OMe	**2.92**	36 h	74 %
10			**2.93**	7.5 h	80 %
11	**2.94**		**2.95**	12 h	81 %

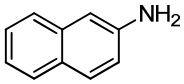
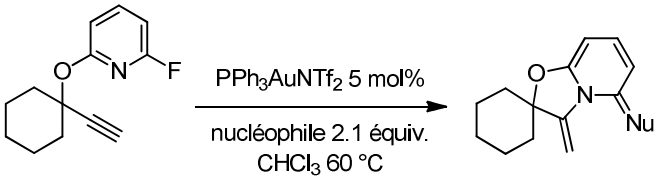
2.94 = 

Figure 2-59 : Utilisation de différentes anilines



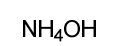
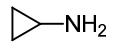
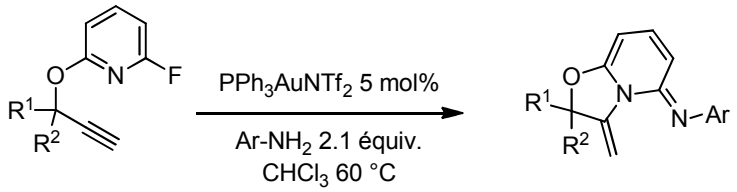
entrée	nucléophile	produit	temps	conversion
1		-	20 h	0 %
2	NH_4OH	-	20 h	0 %
3		**2.96**	48 h	36 %

Figure 2-60 : Utilisation de nucléophiles non aromatiques

2.6.3.2 Substitution en position propargylique du substrat

Après avoir étudié l'influence du partenaire nucléophile de la réaction, nous nous sommes intéressés à la substitution de la 2-propynyloxy-6-fluoropyridine, substrat de départ de la catalyse (Figure 2-61).

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux alcynes terminaux qui possèdent deux groupements alkyles en position propargylique. Ces substituants peuvent porter de nombreuses fonctionnalités comme un noyau aromatique (entrées 1 à 3), un alcène (entrées 4 à 6), un groupement dioxolane (entrées 8 à 10) ou un groupement carbamate (entrée 7). Une nouvelle fois, les temps de réaction observés sont assez importants. Cependant, les rendements en pyridimines **2.82** sont en général supérieurs à 75 %. Dans le cas où les substrats portent des groupements plus sensibles comme un groupement carbamate (entrée 7) ou dioxolane (entrées 8 à 10), les substrats se dégradent un peu dans les conditions de réaction. Avec ces substrats, les rendements de la réaction chutent un peu et sont compris entre 39 et 73 %.



entrée	substrat	X	R	R'	produit	temps	rendement
1	**2.60**		H	H	**2.97**	24 h	82 %
2	**2.60**		F	H	**2.98**	14 h	81 %
3	**2.60**		H	I	**2.99**	24 h	55 %
4	**2.100**		H		**2.101**	23 h	75 %
5	**2.100**		F		**2.102**	24 h	85 %
6	**2.100**		CN		**2.103**	46 h	84 %
7	**2.104**		F		**2.105**	20 h	92 %
8	**2.106**	NBoc	H		**2.107**	23 h	39 %
9	**2.108**		H		**2.109**	6 h	73 %
10	**2.108**		F		**2.110**	2 h	58 %
11	**2.108**		I		**2.111**	8 h	66 %
12	**2.64**		H		**2.112**		94 %
13	**2.64**		F		**2.113**		98 %

Figure 2-61 : Disubstitution en position propargylique

Si le substrat est substitué par un groupement phényle et un groupement méthyle, des produits de dégradation du substrat de départ et/ou du produit sont formés durant la réaction. Outre la dégradation du substrat, deux produits principaux sont formés dans un

rapport 1 : 1. Ces deux produits sont la pyridimine **2.115** attendue et le produit d'élimination de l'alcoolate **2.116**. En effet, la présence du groupement phényle au pied de l'alcoolate favorise son élimination. Le rendement estimé par RMN en produit **2.115** est de 30 %. Ce produit n'a pas pu être séparé du substrat de départ qui n'avait pas réagi.

Lorsque le substrat n'est que monosubstitué en position propargylique, la cyclisation de type 5-*exo-dig* n'est pas favorisée (Figure 2-62). En 20 heures de réaction, seuls 36 % de conversion de **2.62** en **2.117** sont atteints.

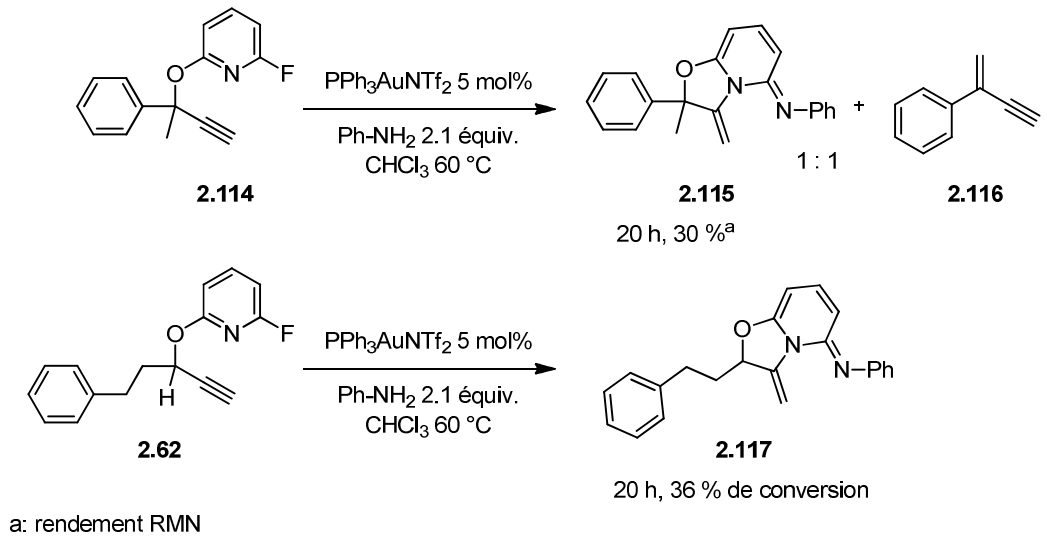


Figure 2-62 : Etude de la substitution en position propargylique

2.6.3.3 Variations sur le noyau aromatique

Finalement, nous avons étudié l'influence de la substitution sur le noyau pyridine sur le rendement de la réaction et la sélectivité (Figure 2-63). Remplacer l'atome de fluor porté par la pyridine par un atome de chlore rend la substitution aromatique plus difficile (entrée 1). En effet, la 2-propynyl-6-chloropyridine **2.118** ne réagit pas du tout dans les conditions de réaction, et le substrat peut être entièrement récupéré. Lorsque l'on ajoute un atome de fluor sur le noyau pyridine, l'atome d'azote de ce dernier devient moins nucléophile (entrée 3). La cyclisation est donc une nouvelle fois défavorisée. En 20 heures de réaction, le substrat **2.66** se convertit à 35 % en un mélange 1 : 2 de la pyrazine **2.120** et de l'allène correspondant **2.121**. Si on remplace le noyau pyridine par un noyau pyrazine, le substrat **2.119** ne cyclise pas (entrée 2). Malheureusement, nos efforts pour préparer le même dérivé de pyrazine fluorée ont échoué. Nous ne pouvons pas déterminer si le manque de réactivité de **2.119** est dû à la nature du noyau aromatique ou à la présence d'un atome de chlore à la place de l'atome de fluor.

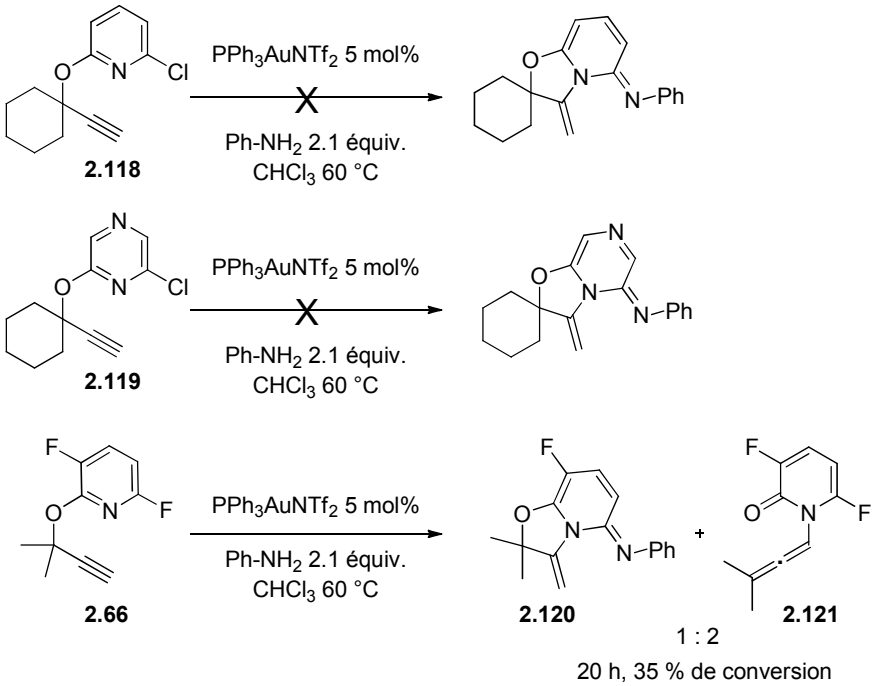
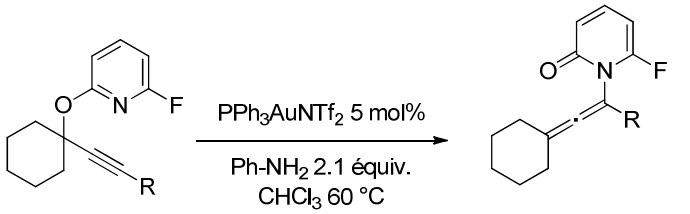


Figure 2-63 : Etude de l'influence des substituants sur le noyau aromatique

2.6.3.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

Dans le cas où l'alcyne n'est pas terminal, la formation de l'allène est largement favorisée. C'est, d'ailleurs, le seul produit de la réaction (Figure 2-64). La conversion des substrats **2.122** et **2.124** en allène **2.123** ou **2.125** est propre et rapide, que le substituant de l'alcyne soit un groupement alkyle (entrée 1) ou un noyau aromatique (entrée 2). Nous pensons que la cyclisation de type 5-*exo-dig* n'est pas favorisée sur ces substrats car l'intermédiaire de type vinylor **2.54** formé serait trop encombré. Le réarrangement sigmatropique 1,3 devient donc plus rapide que la cyclisation. L'allène formé est suffisamment stable pour ne pas réagir avec le nucléophile dans les conditions de réaction.



entrée	substrat	R	produit	temps	rendement RMN
1	**2.122**	C_5H_{11}	**2.123**	1 h	98 %
2	**2.124**	Ph	**2.125**	1.5 h	95 %

Figure 2-64 : Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

2.6.4 Résumé

Lorsque l'on active une 2-propynyloxypyridine par un catalyseur d'or(I), l'atome d'azote du noyau pyridine cyclise en mode 5-*exo-dig*. A partir de nos observations et de l'étude des travaux d'Hannessian, il est très peu probable que la liaison C-O de l'intermédiaire soit rompue pour former un intermédiaire de type carbène d'or. Au contraire, l'attaque nucléophile de l'aniline au pied de l'iminium formé par la cyclisation permet la formation du produit observé. Nous avons montré que la réaction nécessite la présence de deux groupements alkyles en position propargylique afin de favoriser la cyclisation. Il faut également que la triple liaison soit terminale.

2.7 Etude du réarrangement sigmatropique 3,3

2.7.1 Observations préliminaires

Au cours de l'optimisation des conditions de formation des pyridimines analogues à **2.76**, nous avons observé la formation de deux produits secondaires (Figure 2-55, page 118). L'allène **2.56** est issu du réarrangement sigmatropique 3,3 de la 2-propynyloxypyridine catalysé par l'or. Quant à la pyridimine **2.83**, elle semble provenir de la cyclisation en mode 5-*endo-dig* de l'atome d'oxygène sur l'allène formé précédemment. La présence de ces deux produits, même minoritaires, montre donc que le substrat peut subir un réarrangement sigmatropique 3,3 similaire à celui mis en évidence dans le cas des esters propargyliques.[171]

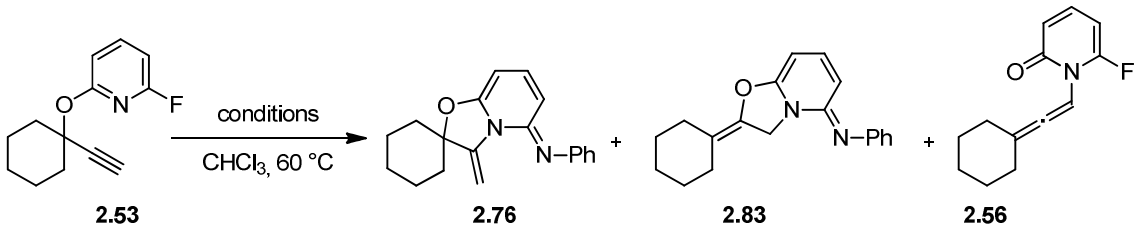


Figure 2-65 : Produits observés lors de l'étude initiale

Dans le cas des esters propargyliques, les différentes études ont montré qu'il était possible d'obtenir sélectivement les produits issus d'une migration 1,2 du groupement ester ou ceux qui proviennent d'un réarrangement sigmatropique 3,3 en faisant varier les conditions réactionnelles.[171] En choisissant des conditions particulières de réaction dans l'étude que nous avons déjà présentée, nous avons réussi à obtenir sélectivement la pyridimine **2.76**. Ainsi, nous avons totalement éliminé la formation des produits issus d'un réarrangement

[171] Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, *5*, 692

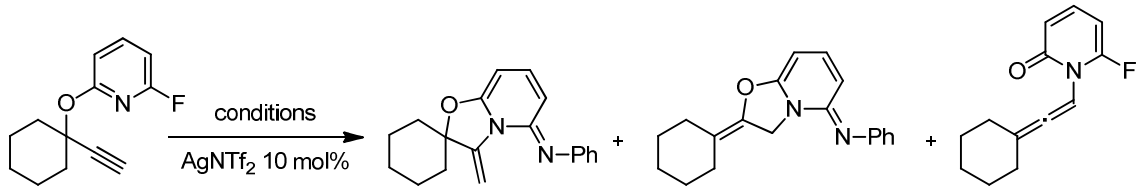
sigmatropique 3,3 du substrat. Nous nous sommes donc ensuite demandé s'il était, au contraire, possible de favoriser ce réarrangement.

2.7.2 Optimisation des conditions du réarrangement sigmatropique 3,3

D'après les différentes conditions réactionnelles que nous avions testé auparavant, les complexes d'or(I) ne semblent pas être les catalyseurs qui favorisent le plus la migration 3,3 du noyau hydroxypyridine. En effet, un maximum de 20 % de pyridimine **2.83** est observé lorsque l'on utilise 5 mol% de *t*BuXPhosAuNTf$_2$ et 2,1 équivalents d'aniline. Dans ce cas, la réaction est très lente. Quand on change la nature du métal, la proportion des différents produits change. Fürstner a montré que les sels d'argent ont tendance à favoriser le réarrangement 3,3 sur la migration 1,2 du motif acyloxy des esters propargyliques.[172] En connaissance de ces résultats, nous avons testé de tels catalyseurs pour privilégier la formation de l'allène **2.56**.
Nous avons observé que l'activation de l'alcyne par un sel d'argent, AgNTf$_2$, en présence de 2,1 équivalents d'aniline permettait de former 30 % de pyridimine **2.83** issue d'un réarrangement sigmatropique 3,3 (Figure 2-66, entrée 1).

Nous nous sommes donc dirigés dans cette direction et avons testé différentes conditions réactionnelles qui utilisent ce sel d'argent comme catalyseur.

[172] Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006



2.53 **2.76** **2.83** **2.56**

entrée	solvant	température	aniline (équiv.)	base (équiv.)	temps	conversion	produits		
							2.76	**2.83**	**2.56**
1	$CHCl_3$	60 °C	2.1	-	0.5 h	89 %	1	0.3	0
2	$CHCl_3$	60 °C	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	2.5 h	93 %	1	0.2	0.8
3	$CHCl_3$	60 °C	4.0	-	0.5 h	91 %	1	0.15	0.3
4	$CHCl_3$	60 °C	1.1	Na_2CO_3 (4.0)	72 h	93 %	1	9	0
5	$CHCl_3$	60 °C	1.1	Et_3N (1.1)	72 h	51 %	0	1	0.15
6	CH_3CN	80 °C	1.1	Na_2CO_3 (1.1)	72 h	61 %	0	1	0
7	$CHCl_3$	100 °C micro-ondes	2.1	-	1 h	100 %	1	2.5	0
8	$CHCl_3$	100 °C micro-ondes	1.1	Na_2CO_3 (4.0)	1 h	100 %	1	8.8	0

Figure 2-66 : Optimisation des conditions de formation des produits de réarrangement sigmatropique 3,3

Si on augmente la quantité d'aniline, la réaction est aussi rapide et la sélectivité augmente un peu. Toutefois, en cumulé, seulement 45 % de produits désirés sont obtenus (entrée 3). L'ajout d'une autre base organique dans le milieu permet de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3. En présence de triéthylamine, la réaction est même entièrement sélective. Par contre, elle est fortement ralentie et ne progresse plus après 72 heures de réaction alors que seulement 51 % du substrat a été consommé (Figure 2-66, entrée 5). Si l'on remplace l'équivalent d'aniline utilisé pour neutraliser l'acide fluorhydrique formé par la réaction par 1,1 équivalent de carbonate de sodium, la compétition entre la cyclisation de type 5-*exo-dig* et le réarrangement sigmatropique 3,3 est plus forte puisque les produits issus des deux chemins réactionnels sont obtenus dans un rapport 1 : 1. Toutefois, la réaction est un peu plus lente que sans base inorganique (entrée 2). Quand on augmente la quantité de base inorganique que l'on place dans le milieu réactionnel, on peut rendre la réaction bien plus sélective. Avec quatre équivalents de carbonate de sodium, le substrat est converti à 90 % en pyridimine **2.83** (entrée 4). Le grand excès de base inorganique ralentit fortement la réaction. Après 72 heures, seulement 93 % du substrat a réagi. L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant permet d'obtenir une complète sélectivité envers **2.83**. Toutefois, la réaction est encore ralentie et n'atteint que 61 % de conversion en 72 heures. De plus, l'aniline propargylique **2.84** issue de la substitution nucléophile de l'alcoolate est formée à hauteur de 5 % par rapport à la pyridimine **2.83** désirée (entrée 6).

Afin de conserver la sélectivité apportée par l'utilisation du carbonate de sodium comme base tout en augmentant la vitesse de réaction, nous avons cherché à augmenter la

température de la réaction tout en gardant le solvant le plus adapté à notre étude, le chloroforme. L'utilisation des micro-ondes permet cela. Outre l'irradiation du milieu réactionnel par les micro-ondes, cet outil permet de chauffer le milieu réactionnel au-delà de la température d'ébullition du solvant. C'est donc cette propriété que nous avons utilisée. Nous avons donc pu chauffer le milieu réactionnel à 100 °C sans changer de solvant.
En utilisant 2,1 équivalents d'aniline dans ces conditions, la réaction est un peu plus sélective et toujours aussi rapide qu'à 60 °C (entrée 7).

Les meilleures conditions de sélectivité étaient obtenues en utilisant quatre équivalents de carbonate de sodium et 1,1 équivalent d'aniline (entrée 4). Toutefois, la réaction était très lente. Lorsque l'on chauffe le milieu réactionnel à 100 °C au micro-ondes, la pyridimine **2.83** est obtenue avec la même sélectivité. La réaction est notablement accélérée puisque tout le substrat est consommé en une heure de réaction (entrée 8).
Ce sont ces conditions qui nous ont permis d'obtenir la pyridimine **2.83** avec la meilleure sélectivité en minimisant le temps de réaction. Malgré le fait que la sélectivité ne soit pas totale, les deux pyridimines **2.76** et **2.83** sont faciles à séparer par chromatographie sur colonne de silice.

2.7.3 Mécanisme proposé pour cette transformation

La clé de cette réaction réside dans le réarrangement sigmatropique 3,3 de la 2-propynyloxypyridine **2.77** pour constituer l'allène **2.127**. La formation de cet intermédiaire allénique est catalysée par le sel d'argent. Cet acide de Lewis carbophile active l'alcyne et le rend plus électrophile. Cela permet l'addition nucléophile de l'atome d'azote du noyau pyridine en mode 6-*endo-dig*. La rupture de la liaison C-O permet d'obtenir l'allène **2.127**. L'atome d'oxygène de cet intermédiaire peut ensuite s'additionner sur l'atome central de l'allène selon un mécanisme de type 5-*endo-dig*. Cette cyclisation forme un intermédiaire **2.128** de type pyridinium. La substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor de l'intermédiaire **2.128** par l'aniline fournit un autre intermédiaire de type pyridinium **2.131** qui se réaromatise par perte d'un proton. Le dérivé de pyridimine final **2.133** est obtenu par protodémétallation du dernier intermédiaire **2.132**.

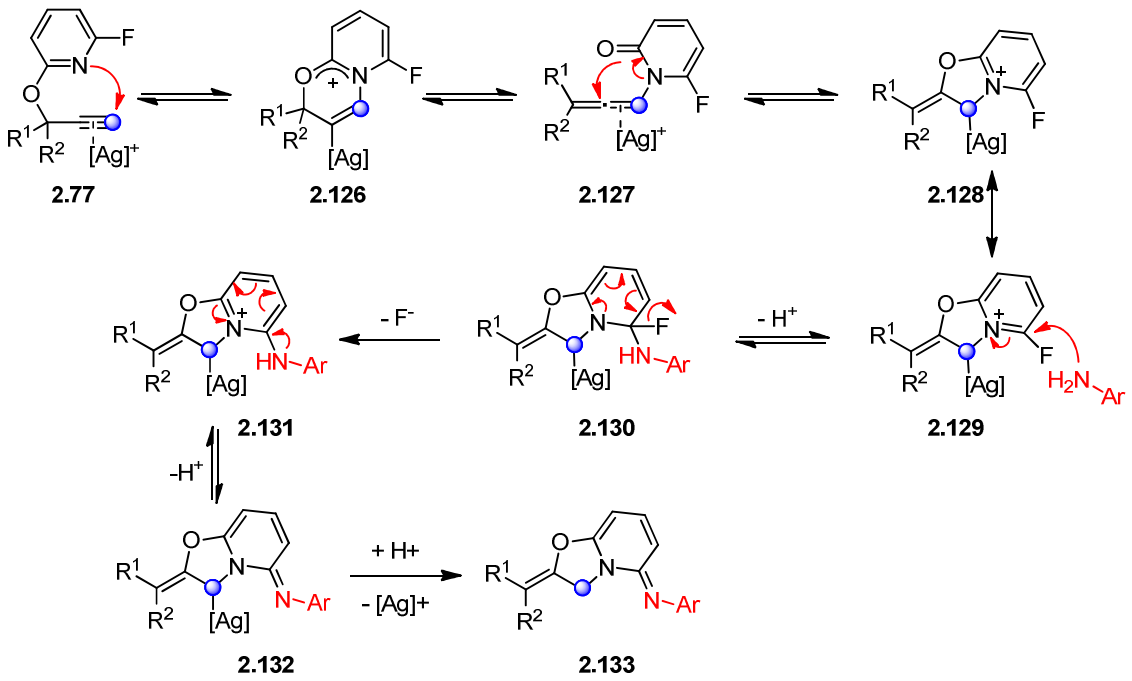


Figure 2-67 : Mécanisme probable de formation des pyridimines par catalyse à l'argent

Des additions nucléophiles catalysées par des métaux électrophiles sur les carbones centraux d'allènes ont été décrites dans différentes études. De manière intermoléculaire, Sakaguchi et Ohfune[173] ont montré que l'eau pouvait s'additionner sur cette position. Dans le cas de réactions intramoléculaires, la cyclisation en mode 6-*endo-dig* de groupements esters[174] et de groupements amides[175] sur des allènes a été décrite. Le seul exemple de cyclisation de type 5-*endo-dig* sur le carbone central d'un allène catalysé par l'or a été présenté par Krause *et coll.*[176] Il s'agit de la cyclisation de l'atome d'azote d'un éther allénique d'hydroxylamine qui aboutit à la formation de dérivés de dihydroisoxazoles **2 .134** (Figure 2-68). D'autres études de cyclisations de ce type en présence d'un catalyseur de mercure[177] ou uniquement d'une base[178] existent également.

[173] Sakaguchi,K.; Okada, T.; Shinada, T.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 25
[174] Buzas, A. K. ; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 985
[175] Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Litters, S.; Rominger, F. ; Pernpointner, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5661
[176] Winter, C. ; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339 –6342
[177] a) Andreev, V. G.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1991**, *40*, 2447; b) *ibid Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1991**, *40*, 2805.
[178] Miyakoshi, N.; Ohgaki, Y.; Masui, K.; Mukai, C. *Heterocycles* **2007**, *74*, 185; Kudrawcew, W; Frei, B; Wolf, H. R.; Jeger, O. *Heterocycles* **1982**, *17*, 139

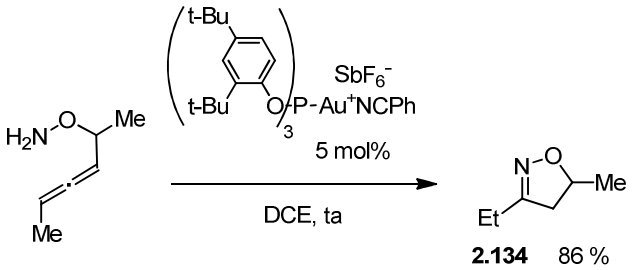


Figure 2-68 : Exemple de cyclisation en mode 5-*endo-dig* sur le carbone central d'un allène catalysée par l'or

2.7.4 Synthèse de pyridimines de type 2.83

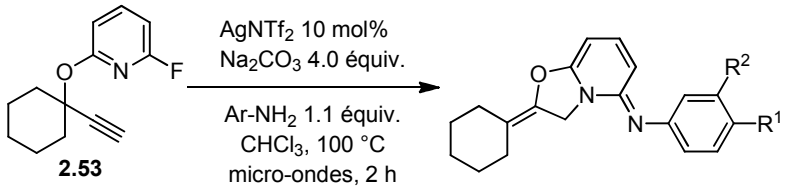
2.7.4.1 Variation du nucléophile

Nous avons cherché à savoir si ces conditions étaient transposables à la fois à d'autres nucléophiles et à d'autres substrats.[179]

Tout d'abord, nous avons apprécié l'influence de la substitution de l'aniline sur le rendement de la réaction et la sélectivité. Nous avons ainsi pu synthétiser différentes pyridimines analogues à **2.83** (Figure 2-69) Les rendements obtenus pour toutes les pyridimines sont néanmoins inférieurs à celui obtenu en utilisant l'aniline simple comme nucléophile.
De nombreux groupements électro-attracteurs sont tolérés en positions *para* et *méta* de l'aniline (entrées 2 à 10). En présence de groupements cyano ou nitro (entrées 5 et 6), les rendements obtenus sont moyens. Lorsque l'on place des atomes d'halogènes sur le noyau aromatique du nucléophile, les pyridimines sont formées avec des rendements plus faibles (entrées 3 et 8).
Des groupements électro-donneurs peuvent également substituer l'aniline et la rendre plus nucléophile. La *m*-anisidine permet la synthèse de la pyridimine correspondante avec un bon rendement de 64 % (entrée 9). Dans le cas de la *p*-anisidine, les résultats obtenus sont plus surprenants (entrée 10). En effet, malgré le fait que cette aniline soit plus nucléophile que les autres que nous avons utilisées précédemment, seuls 45 % de conversion sont atteints en deux heures de réaction. Si on laisse les réactifs dans les conditions de catalyse pendant plus longtemps, la conversion n'augmente que jusque 60 % en trois heures.

[179] La durée de chaque réaction pour laquelle nous avons utilisé une irradiation aux micro-ondes est invariable. Nous avons toujours laissé le milieu réactionnel à 100 °C pendant deux heures. En effet, il n'est pas possible de suivre l'évolution de la réaction lorsque l'on utilise le micro-ondes. Lors de l'optimisation des conditions de réaction, nous avons remarqué que la conversion du substrat modèle en pyridimine durait environ deux heures. C'est pour cela que nous avons choisi de laisser les réactions pendant deux heures au micro-ondes. Sauf mention contraire, la conversion du substrat était complète après cette durée de réaction. De plus, très peu de dégradation était observée par RMN du brut de la réaction.

Il est possible d'utiliser une aniline qui possède un groupement méthyle en position *ortho* du noyau aromatique sans diminuer le rendement de la réaction (entrée 11). De la même manière, on peut utiliser la 2-naphtylamine comme nucléophile (entrée 12).



entrée	R^1	R^2	produit	rendement
1	H	H	**2.83**	91 %
2	F	H	**2.135**	98 %
3	Br	H	**2.136**	36 %
4	I	H	**2.137**	50 %
5	CN	H	**2.138**	56 %
6	NO_2	H	**2.139**	60 %
7	H	I	**2.140**	43 %
8	H	CF_3	**2.141**	39 %
9	H	OMe	**2.142**	64 %
10	OMe	H	**2.143**	45 % conv

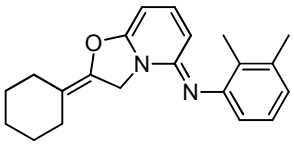
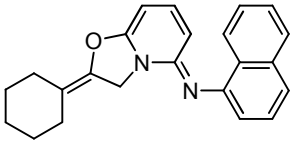
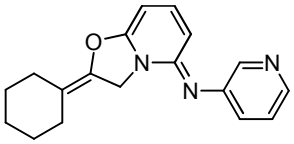
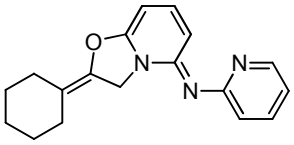
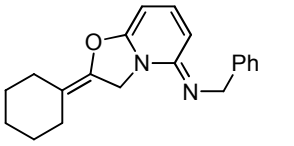
entrée		produit	rendement
11		**2.144**	46 %
12		**2.145**	50 %
13		**2.146**	50 %
14		**2.147**	60 % conv
15		**2.148**	71 % conv

Figure 2-69 : Etude des anilines tolérées par la réaction

Une amine aromatique de nature différente peut également être utilisée comme nucléophile. Les mêmes conditions de réactions permettent de former la pyridimine **2.146** à partir du substrat **2.53** et de la 3-aminopyridine avec un rendement moyen de 50 % (entrée 13). SI l'on utilise la 2-aminopyridine comme nucléophile, la réactivité est un peu différente. En effet, les conditions de réaction ne permettent pas la conversion complète du substrat en pyridimine correspondante **2.147**. Seuls 60 % de conversion sont atteints (entrée 14). Le produit **2.147** désiré est toutefois le seul produit formé. Malheureusement, il ne peut pas être séparé de la pyridine en excès par des méthodes standard de purification.

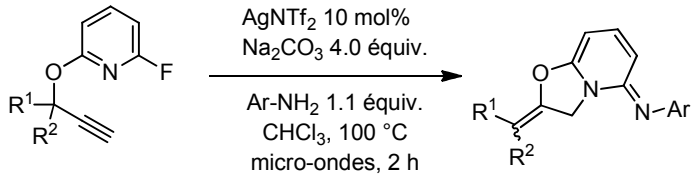
Lorsque le nucléophile utilisé n'est pas aromatique, la réaction n'est plus aussi efficace (entrée 15). Dans le temps de réaction, seuls 71 % du substrat **2.53** sont convertis en pyridimine **2.148**. Il n'est cependant pas possible d'isoler ce produit qui s'hydrolyse pendant la purification en pyridone correspondante.

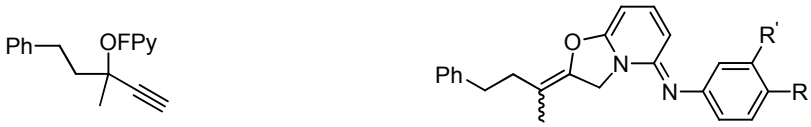
2.7.4.2 Etude de la substitution en position propargylique

Nous nous sommes ensuite intéressés à la substitution en position propargylique du substrat (Figure 2-70). Lorsque la molécule de départ est doublement substituée à cette position, les groupements peuvent porter diverses fonctionnalités comme un alcène (entrées 5 à 7), un dioxolane (entrées 11 à 13), d'un groupement amide (entrée 10) ou un noyau aromatique (entrées 1 à 4). A partir de ces substrats différents, il est possible de synthétiser de multiples pyridimines en faisant varier une nouvelle fois les anilines utilisées. Nous avons donc pu obtenir les produits **2.149** à **2.163**.

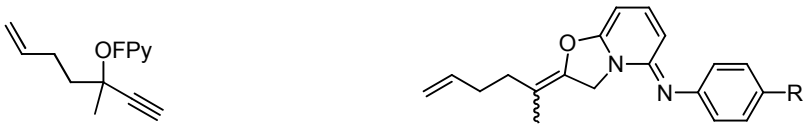
Lorsque le substrat porte deux groupements distincts en position propargylique, très peu de stéréosélectivité est observée (entrées 1 à 9). En effet, les isomères *Z* et *E* sont obtenus dans des rapports allant de 1 : 1 à 1 : 1,6. D'un point de vue mécanistique, l'étape qui détermine la stéréosélectivité de la double liaison est la migration sigmatropique 3,3 (Figure 2-67). Une fois cet allène formé, la cyclisation devrait être stéréospécifique. Nous n'avons malheureusement pas réussi à séparer les deux isomères et n'avons pu obtenir que les mélanges de ces isomères.

Il est également possible de changer la nature électronique du nucléophile utilisé (entrée 16). Le substrat **2.64** peut réagir en présence de 3-aminopyridine pour former très efficacement le produit **2.164**.

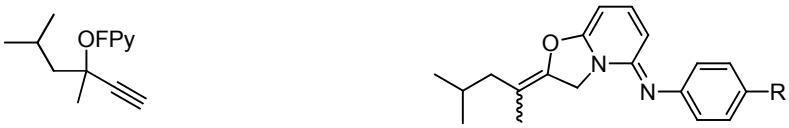




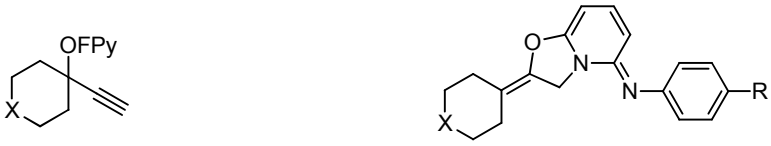
entrée	substrat	X	R	R'	produit	rendement
1	**2.60**		H	H	**2.149**	79 %
2	**2.60**		F	H	**2.150**	93 %
3	**2.60**		I	H	**2.151**	82 %
4	**2.60**		H	I	**2.152**	55 %



5	**2.100**		H	**2.153**	47 %
6	**2.100**		F	**2.154**	66 %
7	**2.100**		CN	**2.155**	45 %

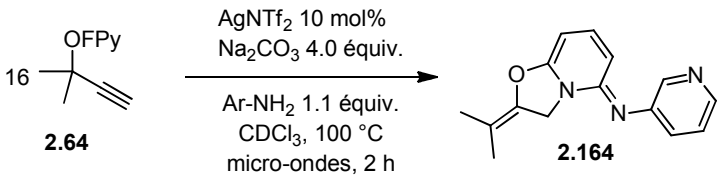


8	**2.104**		H	**2.156**	58 %
9	**2.104**		F	**2.157**	69 %



10	**2.106**	NBoc	H	**2.158**	78 %
11	**2.108**		H	**2.159**	45 %
12	**2.108**		F	**2.160**	66 %
13	**2.108**		I	**2.161**	44 %

14	**2.64**		H	**2.162**	59 %
15	**2.64**		F	**2.163**	78 %



16 **2.64** → **2.164**

rendement RMN: 98 %

Figure 2-70 : Synthèse de pyridimines par catalyse à l'argent

2.7.4.3 Changement de propriétés électroniques du noyau aromatique

Lorsque l'on change la nature du noyau pyridine, la réactivité du substrat n'est plus la même (**Figure 2-71**).

Lorsque l'on appauvrit le noyau aromatique en ajoutant un atome de fluor en position 3, la formation de l'allène est toujours aussi rapide (entrée 1). Toutefois, l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène de la pyridone formée sur l'allène devient plus difficile. En effet, lorsque l'on fait réagir le substrat **2.165** dans les conditions de catalyse, il est entièrement consommé en deux heures. Cependant, il n'est pas entièrement converti en pyridimine correspondante. Un mélange 1 : 2 de ce produit et de l'allène **2.121** est obtenu. Cela montre que dans ce cas, l'étape cinétiquement limitante est la cyclisation sur l'allène et non la formation de ce dernier.

Si l'on change l'atome de fluor pour un atome de chlore, la formation de l'allène suivant le réarrangement sigmatropique 3,3 n'est pas affectée (entrée 2). Par contre, l'addition nucléophile sur l'iminium devient plus difficile. La réaction du substrat **2.118** dans les conditions de catalyse ne fournit que l'allène correspondant.

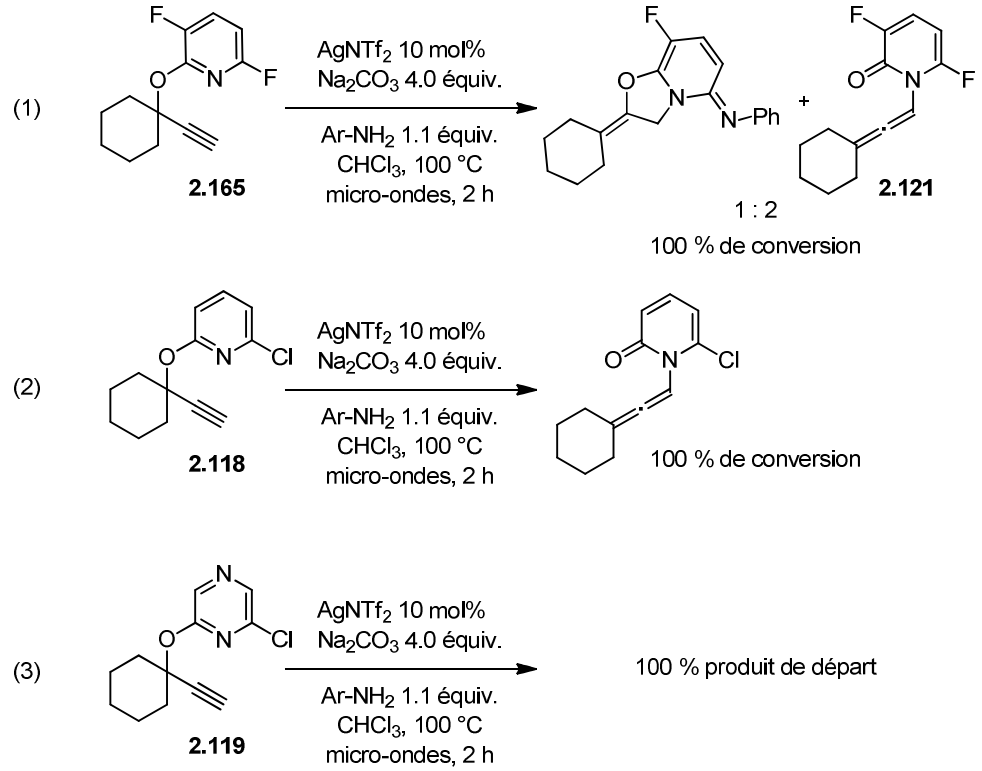
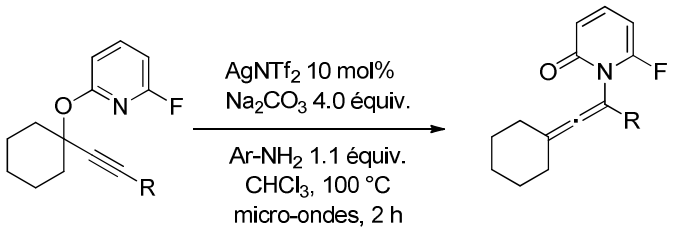


Figure 2-71 : Variations autour du noyau pyridine

Si l'on substitue l'alcool propargylique par un groupement 6-chloropyrazine, on n'observe plus aucune réactivité du substrat (entrée 3). En deux heures de réaction, le substrat de départ **2.119** ne réagit pas et peut être entièrement recouvré.

2.7.4.4 Etude de la substitution en position terminale de l'alcyne

Lorsque l'on fait réagir des substrats dont l'alcyne n'est pas terminal, seul l'allène intermédiaire est obtenu, comme dans le cas de la catalyse à l'or (Figure 2-64). Dans ces conditions, la sélectivité en faveur du réarrangement sigmatropique 3,3 était déjà totale en présence d'un catalyseur d'or(I). L'utilisation d'un catalyseur d'argent et des micro-ondes n'a pas permis de favoriser la cyclisation de l'allène qui permet de former la pyridimine désiré et ce, quelle que soit l'aniline utilisée.



entrée	substrat	R	R'	produit	conversion
1	**2.122**	C_5H_{11}	H	**2.123**	100 %
2	**2.124**	Ph	F	**2.125**	100 %

Figure 2-72 : Formation d'allène sur des alcynes non terminaux

2.8 L'eau comme nucléophile

Après avoir exploré l'utilisation des *N*-oxydes de pyridine et des anilines comme nucléophiles, nous nous sommes ensuite intéressés à un troisième type de nucléophile : l'eau. Nous avons cherché à savoir si cette différence de nucléophile aura une influence sur la réaction. Pendant notre étude, Marco-Contelles a montré que l'atome de fluor d'un noyau fluoropyridine pouvait subir une substitution nucléophile aromatique de l'eau pour former un noyau pyridone en conditions acides (**Figure 2-73**).[180]

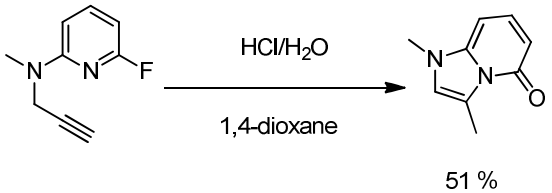


Figure 2-73 : Substitution de l'atome de fluor par l'eau

Dans les réactions que nous avons présentées dans les paragraphes précédents, nous avons montré que l'or et l'argent permettaient le même type d'additions nucléophiles des anilines

[180] Sucunza, D.; Samadi, A.; Chioua, M.; Silva, D. B.; Yunta, C.; Infantes, L.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 5043.

sur le carbone du noyau pyridine qui porte l'atome de fluor. Nous avons donc également cherché à savoir si l'eau réagirait de manière analogue dans nos conditions de réaction.

2.8.1 Or et eau

2.8.1.1 Présentation des observations préliminaires

Nous avons tout d'abord mis le substrat modèle **2.53** en présence de 5 mol% de PPh_3AuNTf_2 dans le chloroforme. Nous avons ajouté au milieu réactionnel 0.05 mL d'eau et chauffé le milieu au reflux du chloroforme. Contrairement aux résultats obtenus auparavant dans ces conditions avec l'aniline comme nucléophile, la réaction ne présente pas une sélectivité totale en faveur de la pyridone **2.166**. Au contraire, un mélange 1 : 1,62 en faveur de la pyridone **2.167** est obtenu. Cette pyridone nécessite le passage par l'allène intermédiaire **2.56** et donc un réarrangement sigmatropique du substrat.
L'eau est très peu soluble dans le chloroforme. Le contact entre l'eau et le substrat activé par le catalyseur d'or est plus difficile que quand on utilise un nucléophile soluble dans le milieu. Le piégeage des intermédiaires de réaction est donc ralenti. En effet, la réaction prend 18 heures dans ces conditions. Une fois que l'alcyne du substrat est activé par l'or, il possède donc plus de temps pour subir un réarrangement sigmatropique qui formera l'allène **2.56**.

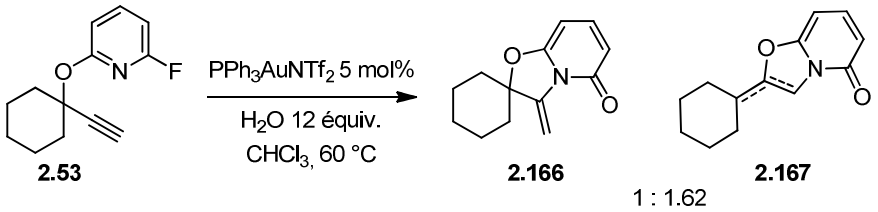


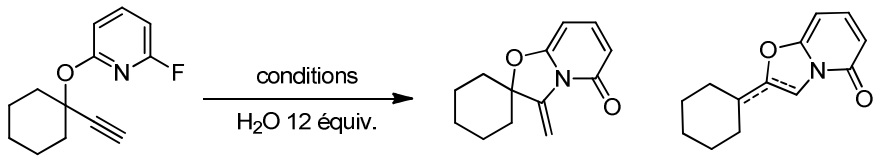
Figure 2-74 : Première utilisation de l'eau comme nucléophile

Nous avons cherché un moyen de résoudre ce problème afin d'obtenir sélectivement la pyridone **2.166**. Pour cela, nous avons tout d'abord testé différentes conditions de réaction de catalyse à l'or (Figure 2-75).

2.8.1.2 Optimisation des conditions de réaction

En premier lieu, nous avons cherché à augmenter la solubilité du nucléophile dans le milieu réactionnel. Pour cela, nous avons décidé d'utiliser un co-solvant dans la réaction. L'acétonitrile présente l'avantage d'être miscible avec l'eau et de solubiliser le substrat et le catalyseur (entrée 2). Ainsi, il peut favoriser l'addition nucléophile de l'eau sur l'alcyne activé par l'or. Si on ajoute donc 0.05 mL d'acétonitrile au milieu réactionnel, la réaction est un peu plus rapide. La pyridone **2.166** est obtenue en plus grande quantité. La présence du co-

solvant semble favoriser la formation de la pyridone **2.166**. Nous avons donc décidé d'utiliser l'acétonitrile comme solvant unique de la réaction (entrée 3). En présence de 5 mol% de PPh_3AuNTf_2 et de 50 µL d'eau, la réaction est de nouveau beaucoup plus rapide. La sélectivité est également modifiée. La pyridone **2.166** est alors légèrement majoritaire. Cette expérience confirme donc que la mauvaise solubilité de l'eau dans le chloroforme ralentissait bien la réaction. Toutefois, la sélectivité obtenue dans ces conditions n'est pas encore satisfaisante. Nous avons donc changé le catalyseur d'or pour $IPrAuNTf_2$, un catalyseur carbénique moins électrophile qui ne devrait pas favoriser le réarrangement sigmatropique du substrat (entrée 5). Pourtant, l'utilisation de ce catalyseur ne favorise pas la formation de la pyridone **2.166** mais celle de la pyridone **2.167** avec un rapport 1 : 9 entre les deux pyridones. D'autres produits que nous n'avons pas été en mesure d'identifier sont également observés dans le milieu réactionnel. Changer le ligand phosphine du catalyseur pour la phosphine de Buchwald JohnPhos ne permet pas non plus d'augmenter la proportion de pyridone **2.166** formée (entrée 4).



2.53 **2.166** **2.167**

entrée	catalyseur	solvant	température	CH_3CN	temps	**2.166**	**2.167**
1	PPh_3AuNTf_2	$CHCl_3$	60 °C	-	18h	1	1.62
2	PPh_3AuNTf_2	$CHCl_3$	60 °C	0.05 mL	10h	1	3
3	PPh_3AuNTf_2	CH_3CN	80 °C	-	3.75h	1.25	1
4	$JonPhosAuNTf_2$	CH_3CN	80 °C	-	4.5h	1	5
5	$IPrAuNTf_2$	CH_3CN	80 °C	-	4.5h	1	9
6	$AuCl_3$	CH_3CN	40 °C	-	18h	1	0
7	$AuCl_3$	CH_3CN	80 °C	-	0.25 h	1	0

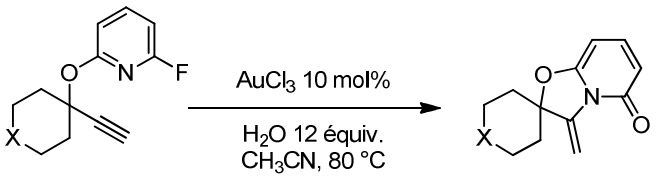
Figure 2-75 : Optimisation des conditions de réaction de formation des pyridones catalysée par l'or

Au vu de ces résultats, il semblait difficile d'obtenir sélectivement la pyridone **2.166** en utilisant un catalyseur d'or(I). Nous avons donc changé la nature du catalyseur d'or. En présence d'un sel d'or(III) et de 0.05 mL d'eau, dans l'acétonitrile à 40 °C, le substrat réagit avec l'eau pour former sélectivement la pyridone **2.166** avec un rendement RMN de 92 % (entrée 6). La réaction est assez lente puisque la conversion complète du substrat n'est obtenue qu'après dix heures. Si l'on chauffe ce milieu réactionnel au reflux de l'acétonitrile, la réaction devient très rapide (entrée 7). En quinze minutes, l'ensemble du substrat réagit. La pyridone **2.166** peut être isolée avec un bon rendement de 80 %.

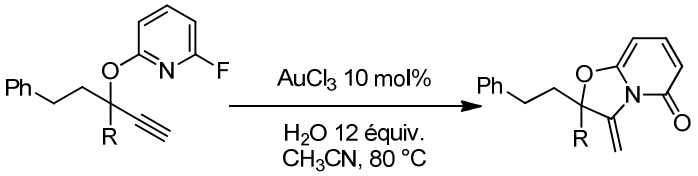
2.8.1.3 Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'or

Nous avons ensuite soumis différents substrats à ces conditions réactionnelles afin de synthétiser différentes pyridones selon le même mode de réaction. Lorsque nous avons engagé dans la réaction le substrat **2.60** qui possède deux groupements alkyles en position propargylique, la pyridone **2.169** a pu être synthétisée avec un très bon rendement évalué par RMN de 89 %. Cependant, la réaction était notablement plus lente que dans le cas du substrat modèle **2.53**. Si le substrat porte un groupement dioxolane, la réaction atteint la conversion complète en 27 heures. Les conditions acides de catalyse provoquent une déprotection partielle de l'acétal. Un mélange 1 : 4,5 en faveur du produit déprotégé (cétone) est obtenu avec un rendement évalué par RMN de 95 %. Ce produit n'a pu être isolé car il se dégrade rapidement.

Si le substrat ne comporte qu'un seul groupement en position propargylique, la transformation du produit de départ **2.62** est encore plus longue. De plus, la réaction ne forme pas uniquement la pyridone **2.170** désirée. Un mélange 1 : 2 de ce produit et de l'allène correspondant est obtenu.



entrée	substrat	X	produit	temps	rendement RMN	rendement isolé
1	**2.53**	CH_2	**2.166**	0.25 h	92 %	80 %
2	**2.108**		**2.168**	27 h	95 %	-



entrée	substrat	R	produit	temps	rendement RMN
1	**2.60**	Me	**2.169**	13 h	89 %
2	**2.62**	H	**2.170**	48 h	30 %

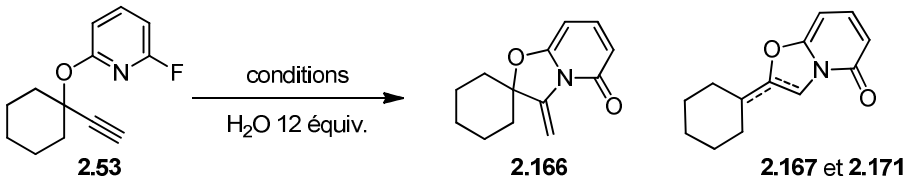
Figure 2-76 : Synthèse de pyridones par catalyse à l'or

Ces observations montrent que l'eau n'est pas un nucléophile suffisamment réactif dans les conditions de réaction pour permettre la formation sélective des oxazolopyridones. En effet, le réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat entre en compétition avec la formation des produits de type **2.166**.

2.8.2 Argent et eau

Lors de l'optimisation des conditions de synthèse des pyridones par catalyse à l'or que nous avons présentée dans le paragraphe précédent, de nombreuses réactions formaient majoritairement la pyridone **2.167**. Comme nous l'avons mentionné alors, la formation de ce produit nécessite le passage par l'allène **2.56** issu du réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat. Nous avons cherché à favoriser la formation de ce produit en choisissant des conditions de réaction adaptées.

Comme lorsque le nucléophile est une aniline, nous avons changé la nature du catalyseur métallique. La réaction du substrat activé par le sel d'argent $AgNTf_2$ dans l'acétonitrile conduit en une heure à la formation presque exclusive de la pyridone **2.167**. Seuls 4 % de pyridone **2.166** sont observés. Si on effectue cette réaction dans le micro-ondes en utilisant le chloroforme comme solvant et l'acétonitrile comme co-solvant à hauteur de 0.05 mL, la sélectivité est totale. Deux pyridones sont alors obtenues : la pyridone **2.167** désirée et le produit **2.171** qui résulte de l'isomérisation de la double liaison exocyclique à l'intérieur du cycle. Ces conditions nous ont donc paru appropriées à une synthèse efficace des pyridones issues d'un réarrangement sigmatropique 3,3 du substrat modèle.

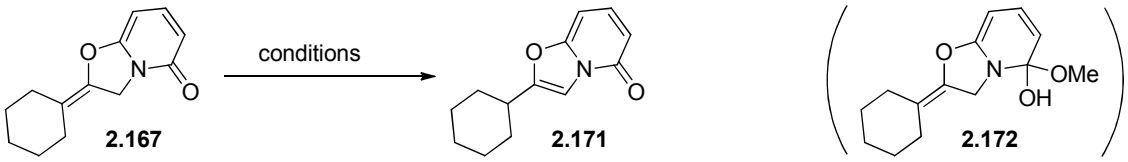


entrée	catalyseur	solvant	température	CH_3CN	temps	A	B
1	$AgNTf_2$	CH_3CN	80 °C	-	1h	1	16
2	$AgNTf_2$	$CHCl_3$	100 °C μ-ondes	0.05 mL	2h	0	1

Figure 2-77 : Optimisation des conditions de formation des pyridones

1.1.1.1 Isomérisation des pyridones

Les pyridones **2.167** et **2.171** ne sont pas séparables par des méthodes usuelles de purification. Nous avons donc cherché à n'obtenir qu'une des deux pyridones possibles. Pour cela, nous avons voulu isomériser entièrement la double liaison à l'intérieur du cycle car la pyridone **2.171** devait être le produit le plus stable thermodynamiquement.
Pour ce faire, nous avons testé différentes conditions basiques (Figure 2-78).



entrée	base	solvant	température	observations
1	DBU	THF	ta	pas d'évolution
2	DBU	THF	66 °C	pas d'évolution
3	DBU	DMF	80 °C	pas d'évolution
4	K_2CO_3	MeOH	ta	pas d'évolution
5	K_2CO_3	MeOH	65 °C	formation de **2.172**
6	K_2CO_3	DMF	80 °C	dégradation

entrée	base	solvant	température	observations
7	K_2CO_3	$CHCl_3$	ta	pas d'évolution
8	tBuOK	THF	ta	pas d'évolution
9	tBuOK	THF	66 °C	dégradation
10	silice	THF	ta	pas d'évolution
11	silice	$CHCl_3$	ta	pas d'évolution

Figure 2-78 : Essais d'isomérisation de la double liaison en milieu basique

Que l'on utilise une base organique comme le DBU (entrées 1 à 3) ou une base inorganique comme le carbonate de potassium (entrées 4, 6 et 7) ou le *tert*-butoxyde de potassium, le ratio entre les pyridones **2.167** et **2.171** ne varie pas à température ambiante. Si l'on chauffe progressivement le milieu réactionnel, on n'observe aucune évolution jusqu'à ce que le milieu réactionnel n'atteigne la température d'ébullition du solvant. Un chauffage prolongé au reflux provoque la dégradation des espèces en solution et non l'isomérisation de la double liaison (entrées 6 et 9). Lorsque le milieu réactionnel est chauffé au reflux du chloroforme en présence de carbonate de potassium, la pyridone **2.167** ne se transforme pas en pyridone **2.171**. Elle subit une réaction d'hémiacétalisation avec le solvant pour former le produit **2.172** (entrée 5).

Nous avons également observé que le mélange des pyridones que nous obtenions après purification sur colonne de silice était enrichi en pyridone **2.171** par rapport au brut de la réaction. Pourtant, si l'on agite la pyridone dans le chloroforme ou le THF en présence de silice, aucune isomérisation du substrat n'a lieu (entrées 10 et 11).

D'après ces résultats, il semble que les deux pyridones **2.167** et **2.171** puissent être en équilibre thermodynamique. En effet, dans la pyridone **2.167**, l'alcène est tétrasubstitué et exocyclique alors que dans la pyridone **2.171**, il n'est que trisubstitué mais à l'intérieur du cycle. Il est probable que la stabilité de ces deux produits soit comparable. Cela permet de rationaliser le fait que le ratio entre ces espèces n'évolue pas quelles que soient les conditions utilisées. Il est possible que la réaction de catalyse fournisse un mélange thermodynamique des deux pyridones dont le ratio varie uniquement en fonction de la nature du substrat.

Nous nous sommes donc résolus à isoler le mélange de pyridones que nous obtenions lors de la réaction de catalyse. Dans le cas du substrat **2.53**, nous avons isolé un mélange 20 : 1 en faveur de la pyridone **1.167** avec un très bon rendement de 89 % (Figure 2-79).

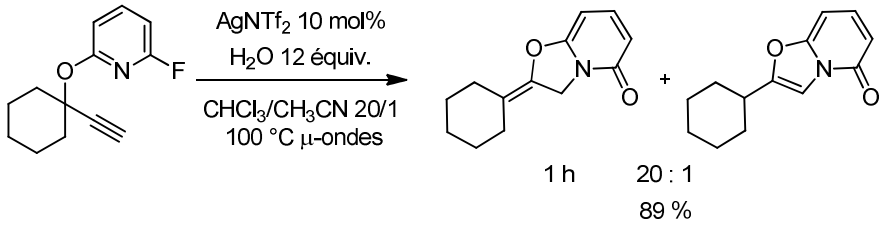
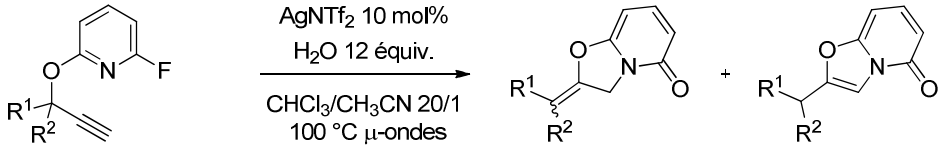


Figure 2-79 : Synthèse de cyclohexylidène pyridone par catalyse à l'argent

2.8.2.1 Synthèse de quelques pyridones par catalyse à l'argent

Nous avons appliqué ces conditions réactionnelles à différentes 2-propynyloxypyridines afin d'étudier le type de substrats tolérés par la réaction (Figure 2-80). Lorsque le substrat porte deux groupements en position propargylique, la réaction est rapide (entrées 3 à 5). La conversion complète du substrat est atteinte en une heure de réaction à l'exception du substrat **2.100** qui nécessite deux heures de réaction. Les différents isomères des pyridones sont obtenus avec de bons rendements compris entre 83 et 98 %. Lorsque les deux groupements alkyles sont différents, la réaction n'est pas stéréosélective et forme un mélange 1 : 1 des isomères *Z* et *E* de la pyridone avec la double liaison en *exo*. Ces deux pyridones sont partiellement isomérisés dans le milieu réactionnel. La proportion de ces produits isomérisés à la fin de la réaction de catalyse varie entre 5 et 13 %.
Contrairement aux résultats obtenus en utilisant les anilines comme nucléophiles, un substrat qui ne porte qu'un seul groupement en position propargylique soumis aux conditions de réaction subit la même transformation (entrée 2). Un mélange des pyridones **2.175** et **2.176** est obtenu en quatre heures à partir du substrat **2.62**. Une nouvelle fois, le produit de la catalyse est isomérisé dans le milieu réactionnel. Un mélange 1 : 2 en faveur de la pyridone **2.176** est obtenu. La présence d'un unique groupement en position propargylique sur le substrat favorise l'isomérisation de la double liaison de la pyridone **2.175**.
Le substrat **2.68** qui ne porte aucun groupement en position propargylique réagit également dans les conditions de réaction (entrée 1). En six heures de réaction, temps maximal autorisé par notre micro-ondes, 50 % du substrat est converti en pyridone **2.174** dans laquelle la double liaison est endocyclique. Ce produit peut être isolé avec un rendement de 45 %.

Le substrat **2.66** dont le noyau pyridine est appauvri par la présence d'un atome de fluor supplémentaire fournit un mélange 13 : 1 des deux pyridones **2.183** et **2.184** avec un excellent rendement de 99 % (Figure 2-80).



entrée	substrat	R^1	R^2	temps	produits	ratio A : B	ratio Z : E	rendement
1	**2.68**	H	H	6 h	**2.173 : 2.174**	0 : 1	-	45 %*
2	**2.62**	Ph	H	4 h	**2.175 : 2.176**	1 : 2	0 : 1	78 %
3	**2.60**	Ph	Me	1 h	**2.177 : 2.178**	6.7 : 1	1 : 1	87 %
4	**2.64**	Me	Me	1 h	**2.179 : 2.180**	10 : 1	-	98 %
5	**2.100**		Me	2 h	**2.181 : 2.182**	10 : 1	1 : 1	83 %

* seulement 50 % de conversion en 6 h de réaction

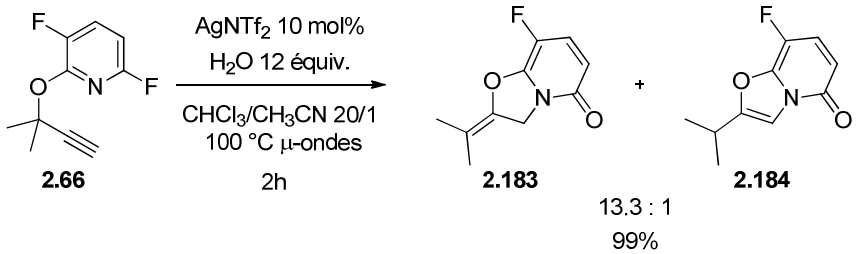


Figure 2-80 : Synthèse de pyridones par catalyse à l'argent

2.8.3 Bilan de l'utilisation de l'eau comme nucléophile

Nous avons donc montré que l'eau pouvait être utilisée comme nucléophile pour notre réaction de la même manière que les anilines. Une adaptation des conditions est nécessaire à cause de sa moins bonne nucléophilie et de sa faible solubilité dans le chloroforme. Il est tout de même possible de favoriser la cyclisation directe de type 5-*exo-dig* et de former les pyridones de type **2.166** avec une excellente sélectivité grâce à un catalyseur d'or(III). Le réarrangement sigmatropique 3,3 des substrats en allène suivi de la réaction de cet intermédiaire avec l'eau est quant à lui privilégié en conditions de catalyse à l'argent(I). Les pyridones analogues à **2.167** sont alors obtenues avec de très bons rendements.

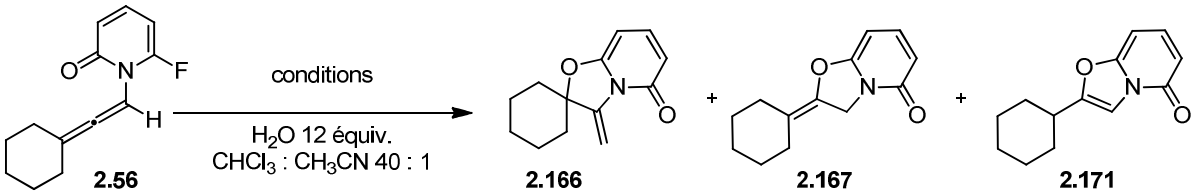
2.9 Les intermédiaires réactionnels sont-ils en équilibre ?

2.9.1 Compétition entre les différents chemins réactionnels

L'ensemble des travaux présentés jusqu'ici dans ce chapitre nous a donc permis de mettre en évidence les différentes réactivités que peuvent présenter les dérivés de 2-propynyloxypyridine en fonction des conditions réactionnelles :

- Une cyclisation de type *5-exo-dig* puis le piégeage de cet intermédiaire par une aniline
- Un réarrangement sigmatropique 3,3 pour former un allène qui peut être piégé par un nucléophile, notamment une aniline ou de l'eau
- Une migration 1,2 formelle par addition oxydante de *N*-oxyde de pyridine pour former un aldéhyde α–β-insaturé.

Ces réactivités différentes nécessitent le passage par des intermédiaires distincts, comme dans le cas des esters propargyliques. Les études menées sur ces derniers ont permis de montrer que les différents intermédiaires sont en équilibre les uns avec les autres comme nous l'avons mentionné auparavant (paragraphe 2.2.3, page 89). Nous avons cherché à savoir si l'équilibre entre les différents intermédiaires existait toujours.
Pour cela, nous avons isolé l'allène **2.56** et l'avons soumis aux différentes conditions de réactions que nous avions optimisées en vue d'obtenir sélectivement les produits **2.166** ou **2.167**.
Logiquement, la catalyse à l'argent permet d'obtenir un mélange de la pyridimine **2.167** et de son isomère **2.171** (Figure 2-81, entrée 1). Quand le substrat est placé dans les conditions réactionnelles qui étaient susceptibles de favoriser la formation de la pyridone **2.166** (entrée 2), il ne fournit également qu'un mélange des pyridones **2.167** et **2.171**. Aucune trace de la pyridone **2.166** n'est observée. Si on chauffe de manière prolongée l'allène **2.56** sans catalyseur à 60 °C, celui-ci ne réagit pas du tout. L'utilisation de l'aniline comme nucléophile, dans les conditions de catalyse à l'or, aboutit au même résultat : l'unique formation de la pyridimine **2.83** correspondante.



entrée	catalyseur	charge	température	temps	conversion	ratio des produits	rendement
1	$AgNTf_2$	10 mol%	100 °C µ-ondes	1 h	100 %	0 : 5 : 1	82 %
2	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	60 °C	6.5 h	100 %	0 : 3 : 1	93 %
3	-	-	60 °C	20 h	0 %	-	-

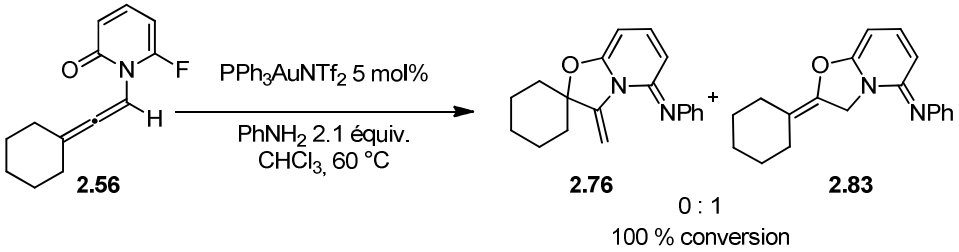


Figure 2-81 : Réactivité de l'allène dans différentes conditions de réaction

Nous savions que les complexes d'or catalysent à la fois la formation du produit **2.76** et celle du produit **2.83** lorsque le substrat de départ de la catalyse est la 2-propynyloxypyridine **2.53** (paragraphe 2.6.2). Cela indique que ces catalyseurs permettent le réarrangement sigmatropique 3,3 du groupement hydroxypyridine. Lorsque l'on part de l'allène, au contraire, aucune trace de la pyridone **2.166** n'est observée. Le réarrangement contraire de la *N*-allénylpyridone en propynyloxypyridine n'est donc pas catalysé dans ce cas. Ce résultat montre que l'équilibre entre ces deux espèces est largement déplacé vers la formation de l'allène **2.56**.

Dans le cas des esters propargyliques, Cavallo *et coll.* ont montré que le réarrangement sigmatropique 3,3 du carboxyallène en acétate propargylique était l'étape du « golden carousel » qui était la plus défavorisée.[181] En effet, elle présente la barrière énergétique la plus importante (de l'ordre de 15-16 kcal.mol^{-1}) de l'ensemble du cycle. Cela est dû à la différence importante d'énergie entre l'allène et l'alcyne correspondant.

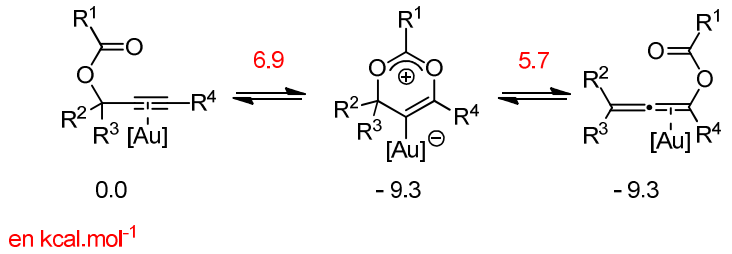


Figure 2-82 : Energies des réarrangements sigmatropiques 3,3

[181] Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. ; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718;

Dans les conditions de cette réaction, la réaction irréversible de substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor après la cyclisation réversible de l'atome d'oxygène sur le carbone central de l'allène est privilégiée à cause de la présence du nucléophile en grand excès. Cette transformation déplace encore plus l'équilibre allène-alcyne en faveur de l'allène et donc empêche la formation de pyridone **2.166**.

Afin de s'affranchir de cette éventualité, nous avons placé l'allène **2.56** dans les conditions de formation des aldéhydes α–β-insaturés. Le nucléophile mou ne peut pas réaliser la substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor. Au contraire, il devrait favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'allène puis la formation de l'aldéhyde α–β-insaturé correspondant. Toutefois, ce produit n'est pas observé (Figure 2-83). Au contraire, une lente conversion de l'allène en pyridone **2.167** a lieu. Cette espèce provient de l'addition de traces d'eau présentes dans le milieu avec l'allène **2.56**. Cela montre bien que le réarrangement sigmatropique 3,3 de la *N*-allénylpyridone en propynyloxypyridine est très difficile.

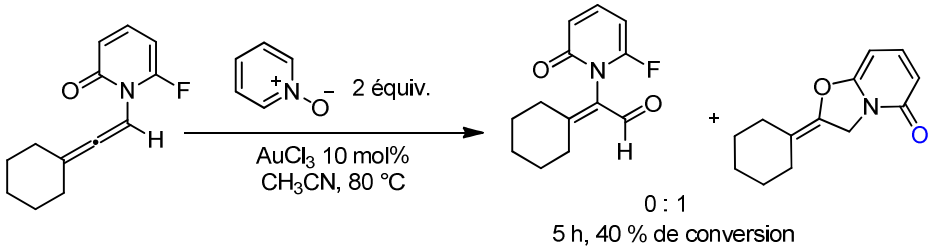


Figure 2-83 : Réactivité de l'allène en présence de *N*-oxyde de pyridine

Cela confirme que l'équilibre allène-alcyne est largement déplacé vers la formation de l'allène qui est ensuite piégé par un nucléophile présent dans le milieu, même en petite quantité. Dans un milieu réactionnel privé de nucléophile, l'activation des systèmes π par des complexes métalliques électrophiles aboutira à la formation de l'allène **2.56** qui semble être l'espèce la plus stable.

Nous n'avons pas mené de calculs visant à optimiser les structures des intermédiaires. Les stabilités relatives de l'allène et de l'alcyne sont difficiles à envisager. On peut cependant noter que le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'allène transforme un motif pyridone en hydroxypyridine. Dans le cas de la 2-pyridone, de nombreuses études ont montré que, dans un solvant polaire, la forme pyridone était largement favorisée sur la forme hydroxypyridine.[182] Ainsi, on peut imaginer que ce soit également le cas pour notre substrat. Cet aspect peut favoriser la stabilité de l'allène sur l'alcyne correspondant.

[182] Cox R. H.; Bothner-By A. A. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 2465 ; Aksnes, K.; Kryvi, H.; Samuelson, O.; Sjöstrand, E.; Svensson, S. *Acta. Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2255 ; Aue D. H., Betowski L. D., Davidson W. R., Bower M. T., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1361.

2.9.2 Equilibre entre les différents intermédiaires réactionnels

Finalement, la réactivité des 2-propynyloxypyridines dans des conditions de catalyse électrophile est donc bien différente de celle des esters propargyliques. Pour ces derniers, il est possible de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3 ou la migration 1,2 du groupement acyloxy et d'obtenir des produits de piégeage de tous les intermédiaires du « golden carousel ». Ce n'est pas le cas pour les 2-propynyloxypyridines.

Tout d'abord, seuls deux intermédiaires de réaction ont donc pu être mis en évidence à partir des 2-propynyloxypyridines. Il s'agit de l'intermédiaire de cyclisation 5-exo-dig du noyau pyridine sur l'alcyne et de l'allène issu du réarrangement sigmatropique. Nous avions également montré que la formation d'un intermédiaire de type carbène d'or par migration 1,2 du groupement hydroxypyridine catalysé par un métal électrophile était très difficile : nous ne l'avons jamais observée (paragraphe 2.5.1.1).

De plus, la formation de l'intermédiaire allénique semble quasiment irréversible. Une fois que celui-ci est formé, il peut juste évoluer par piégeage par un nucléophile. Nous avons tout de même réussi à empêcher le réarrangement sigmatropique 3,3 en piégeant l'intermédiaire de cyclisation 5-*exo-dig* par un nucléophile dur en excès dans le milieu dans des conditions de catalyse à l'or. Nous ne pouvons pas affirmer qu'il est impossible de former un intermédiaire de type carbène d'or mais cette transformation est très peu plausible au vu des résultats que nous avons obtenu. Encore une fois, la formation de l'allène semble trop favorisée pour permettre d'atteindre cet intermédiaire carbénique.

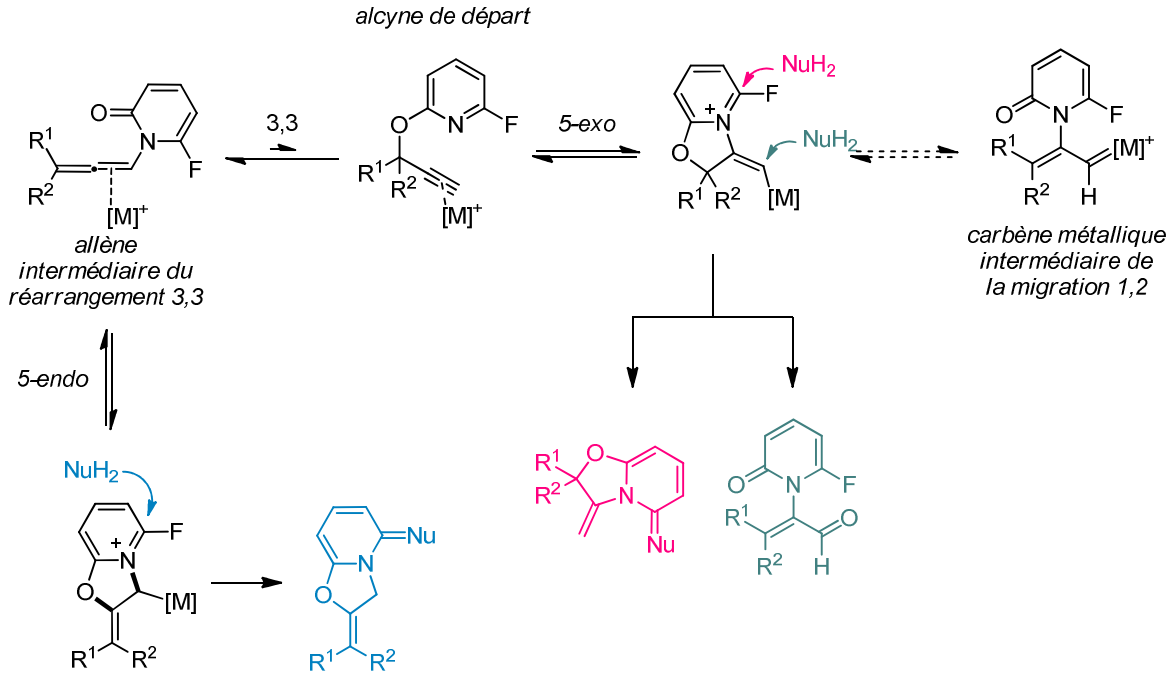
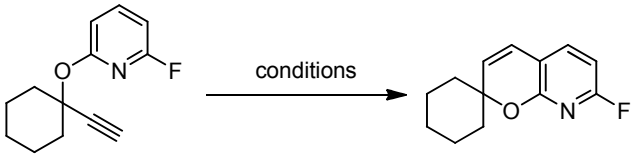


Figure 2-84 : Bilan de l'équilibre entre les différents intermédiaires réactionnels

2.10 Réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines

Toutes les transformations que nous avons présentées dans les paragraphes précédents utilisaient l'atome d'azote du noyau pyridine comme nucléophile pour promouvoir la cyclisation en mode 5-*exo-dig* ou le réarrangement sigmatropique 3,3. Nous nous sommes demandé si une migration du groupement propargyle sur l'atome de carbone situé en position ortho de l'atome d'oxygène selon un réarrangement de Claisen était possible.

Comme nous l'avons présenté auparavant (paragraphe 2.3.3), de tels réarrangements de Claisen ont été décrit sur des substrats similaires : les 3-propynyloxypyridines et les 4-hydroxypyridines. Ces réactions ont notamment lieu en conditions thermiques.
Nous avons donc essayé de réaliser ce réarrangement en chauffant le substrat dans différents solvants (Figure 2-85). Lorsqu'il est chauffé au reflux du toluène pendant plusieurs heures, le substrat modèle **2.53** ne subit aucune modification. Si on change le solvant pour le chlorobenzène afin d'augmenter la température de réaction, le réarrangement n'a pas lieu non plus. Par contre, lorsque l'on chauffe le substrat dans le toluène à 200 °C dans le micro-ondes pendant deux heures, on observe la conversion complète du substrat en produit **2.185**.

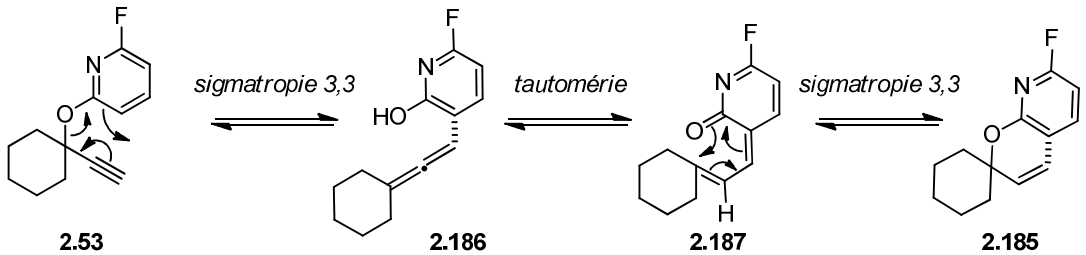


2.53 **2.185**

entrée	solvant	température	temps	observations
1	PhMe	110 °C	2 h	100 % **2.53**
2	PhCl	130 °C	2 h	100 % **2.53**
3	PhMe	200 °C μ-ondes	2 h	100 % conversion en **2.185**

Figure 2-85 : Conditions nécessaires au réarrangement de Claisen de 2-propynyloxypyridines

Cette transformation fait intervenir une première sigmatropie 3,3 afin de former l'allène intermédiaire **2.186** qui s'isomérise en produit **2.187** par tautomérie céto-énolique. Une nouvelle sigmatropie 3,3 permet de former le dérivé de pyranopyridine **2.185** (Figure 2-86).



2.53 **2.186** **2.187** **2.185**

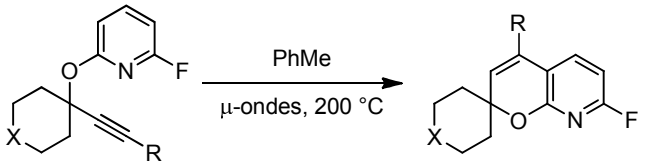
Figure 2-86 : Mécanisme probable du réarrangement des 2-propynyloxypyridines

Nous avons ensuite cherché à voir si ce réarrangement pouvait être appliqué aux autres 2-propynyloxypyridines que nous avions synthétisées (Figure 2-87). Nous les avons donc soumises aux mêmes conditions de réaction. Comme l'utilisation du micro-ondes empêche le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, le temps de chauffage de la réaction a été uniformisé à deux heures, excepté pour le substrat **2.64**. En ce qui concerne le substrat modèle **2.53**, nous avons vu que l'ensemble du substrat était consommé en deux heures de chauffage à 200 °C au micro-ondes en utilisant le toluène comme solvant. Dans ces conditions, une partie des espèces présentes dans le milieu réactionnel se dégradent. Par conséquence, le produit **2.185** ne peut être isolé qu'avec un rendement moyen de 70 % (entrée 1). Un substrat qui ne diffère du précédent que par la présence d'un groupement dioxolane réagit plus lentement. En deux heures de réaction, seuls 78 % du substrat est converti en produit **2.189**. Après traitement, ce produit est isolé avec un rendement de 65 % (entrée 3). Si l'alcyne du substrat n'est pas terminal, le réarrangement est également plus lent. 66 % de conversion du substrat **2.124** sont atteints en deux heures de réaction. Le rendement de produit **2.188** isolé est alors de 60 % (entrée 2).

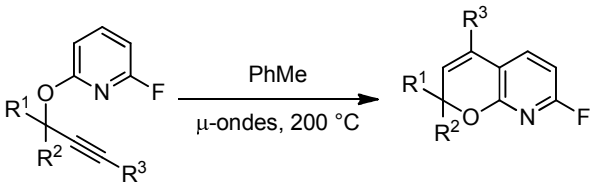
Le substrat **2.64** dont la position propargylique porte deux groupements méthyles réagit rapidement. La pyranopyridine **2.190** est obtenue avec un bon rendement de 79 % (entrée 4). La présence de deux groupements différents à cette position ne change pas la réactivité. Le produit **2.191** est ainsi obtenu avec un rendement de 65 % (entrée 5).

SI la position propargylique du substrat est monosubstituée, la réaction n'est plus possible et ce, que l'alcyne soit terminal ou substitué par un groupement alkyle. Dans le cas des substrats **2.62** et **2.70**, aucune conversion n'est observée (entrées 6 et 7).

La réalisation de ces quelques réarrangements de Claisen a permis d'étendre les méthodologies décrites par Moffett[161], Müller[162] et Wang[165] aux 2-propynyloxypyridines. Les conditions drastiques de chauffage limitent certainement le nombre de fonctionnalités tolérées par la réaction.



entrée	substrat	X	R	temps	produit	conversion	rendement
1	**2.53**	CH_2	H	2 h	**2.185**	100 %	70 %
2	**2.124**	CH_2	Ph	2 h	**2.188**	66 %	60 %
3	**2.108**		H	2 h	**2.189**	78 %	65 %



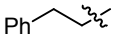
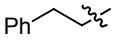
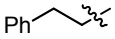
entrée	substrat	R^1	R^2	R^3	temps	produit	conversion	rendement
4	**2.64**	Me	Me	H	1 h	**2.190**	100 %	79 %
5	**2.60**		Me	H	2 h	**2.191**	100 %	65 %
6	**2.62**		H	H	2 h	-	0 %	-
7	**2.70**		H	C_5H_{11}	2 h	-	0 %	-

Figure 2-87 : Exemples de réaction de Claisen de 2-propynyloxypyridines

2.11 Présentation de la cyclisation des *N*-propargylamino pyridines

Pendant nos travaux, une étude de la réactivité des *N*-propargylamino pyridines a été publiée par l'équipe de Marco-Contelles.[183] Il montre que, lorsque ces substrats sont activés par une complexe électrophile d'argent, ils ont tendance à cycliser préférentiellement selon un mode 5-*exo-dig*. La perte d'un proton et l'élimination du catalyseur d'argent conduisent ensuite à la formation d'imidazopyridines. Ils présentent ainsi de nombreux exemples d'une telle cyclisation à partir d'amines libres ou protégées par un groupement *tert*-butytoxycarbamate (Figure 2-88).

Les calculs qu'ils ont menés sur les énergies libres des intermédiaires de cyclisation montrent que l'état de transition associé à la cyclisation en mode 5-*exo-dig* sur un alcyne terminal est moins haut en énergie de presque 5 kcal.mol^{-1} que celui de la cyclisation en mode 6-*endo-dig*. Lorsque l'alcyne n'est plus terminal, la cyclisation en mode 6-*endo-dig* est, cette fois,

[183] Chioua, M.; Soriano, E.; Infantes, L.; Jimeno, M. L.; Marco-Contelles, J.; Samadi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 35.

favorisée. Dans les deux exemples qu'ils présentent d'une telle situation, contrairement à ce que nous observons dans notre étude, la réaction ne forme pas l'allène correspondant mais s'arrête à l'intermédiaire cyclique qui est isolé sous forme de sel.
L'intermédiaire de cyclisation en mode 6-*endo-dig* est plus stable que celui qui comporte un cycle à 5 chainons de 2,5 kcal.mol^{-1}. Comme tous les intermédiaires de cyclisation sont en équilibre, il est probable que sa durée de vie soit plus longue. Cependant, l'allène n'est pas formé car la liaison C-N du substrat de départ n'est pas rompue.

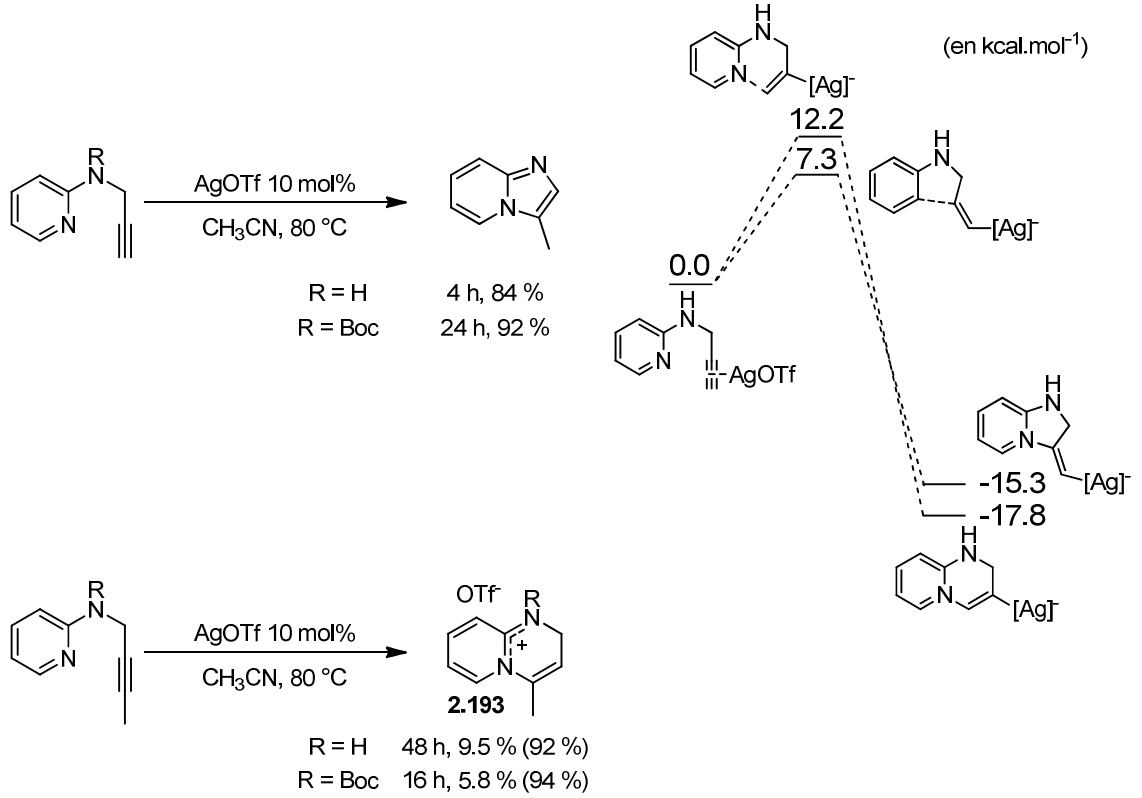


Figure 2-88 : Cyclisation de *N*-propargylaminopyridines

La possibilité d'abstraction du proton ou du groupement protecteur porté par l'atome d'azote permet de piéger les intermédiaires de cyclisation et empêche la formation de l'allène correspondant. Cela explique qu'en conditions de catalyse à l'argent, seul les sels d'imidazolium pyridines **2.193** soient obtenues.

Si l'on fait une nouvelle fois le parallèle avec la réactivité des esters propargyliques, on remarque qu'aucun intermédiaire de migration du groupement aminopyridine n'est observé dans les conditions de réaction. Une étude du comportement de ces espèces en présence de catalyseurs d'or pourrait mettre en évidence une possible migration 1,2 ou un réarrangement sigmatropique 3,3 éventuel.

Il est possible que dans les réactions que nous avons développées, le réarrangement sigmatropique 3,3 ne soit pas concerté mais passe par une étape de cyclisation 6-endo-dig

analogue à celle présentée ici. Cela ne changerait pas l'issue de nos réactions car les propynyloxypyridines ne contiennent pas de proton que l'on peut abstraire facilement.

Des études de substrats similaires avaient été menées auparavant en utilisant d'autres métaux.[184]

[184] Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743; Liu, P.; Fang, L.-S.; Lei, X.; Lin, G.-G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4605; Alfonsi, M. ; Arcadi, A. ; Chiarini, M. ; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5145.

2.12 Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons donc montré que les noyaux hydroxypyridines situés en position propargylique pouvaient se réarranger selon différents chemins réactionnels.

L'atome d'azote du noyau pyridine peut cycliser en mode 5-*exo*-dig sur l'alcyne. Le piégeage de cet intermédiaire par une aniline forme des oxazolopyridines. Une migration formelle 1,2 peut être obtenue en présence d'or(III) et de *N*-oxyde de pyridine. L'allène issu du réarrangement sigmatropique 3,3 est formé sélectivement par catalyse à l'argent. Cet intermédiaire peut ensuite être piégé par un nucléophile. Le noyau hydroxypyridine cyclise alors sur le carbone central de l'allène pour former d'autres oxazolopyridines.
En conditions thermiques, les substrats subissent un réarrangement de Claisen spontané pour former des pyranopyridines.

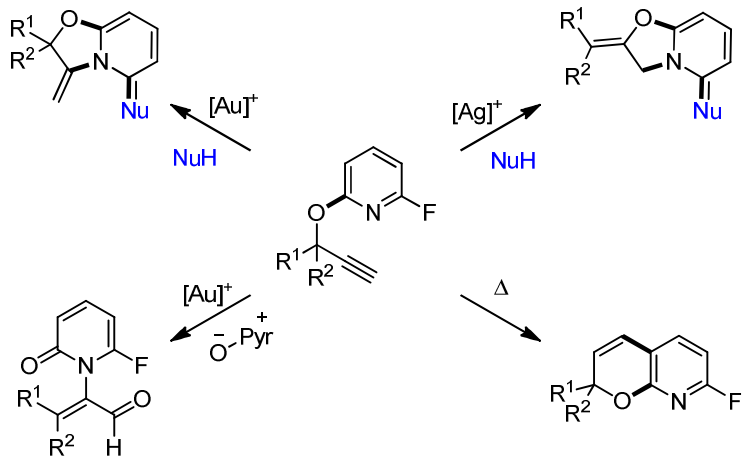


Figure 2-89 : Produits obtenus à partir des 2-fluoropropynyloxypyridines

La réactivité particulière de ces substrats en présence d'aniline est due à la présence de l'atome de fluor en *ortho* de l'azote du noyau pyridine. Ce dernier peut subir une substitution nucléophile aromatique. L'étude de substrats similaires mais qui ne comportent pas cet atome de fluor serait intéressante. Le nucléophile n'aurait d'autre choix que de s'additionner sur l'un des carbones électrophile de l'intermédiaire de cyclisation 5-*exo-dig* ou de l'allène. D'autres structures hétérocycliques pourraient ainsi être atteintes.

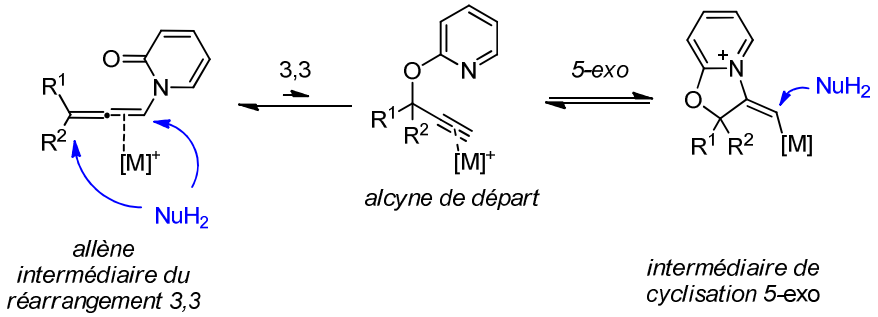


Figure 2-90 : Réactivités envisageables d'hydroxypyridines propargyliques sans atome de fluor

Cette méthodologie ouvre donc l'accès à de nombreuses molécules hétérocycliques peu décrites dans la littérature. Quelques produits qui présentent une structure proches de celle des produits que nous avons formés ont montré une activité biologique notoire (**Figure 2-91**). Les structures accessibles grâce à notre méthodologie méritent une étude d'activité que nous n'avons pas réalisée afin de déterminer leur intérêt biologique.

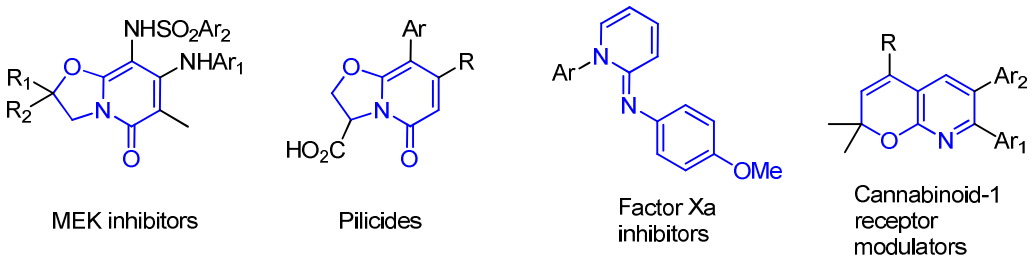


Figure 2-91 : Espèces biologiquement actives

Chapitre 3 : Etude de la cyclisation oxydante d'époxydes et oxétanes propargyliques catalysée par des complexes de cuivre(I)

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Søren Kramer et le docteur Yann Odabachian et a fait l'objet d'une publication.

Copper-catalyzed oxidative cyclisation of alkynyl oxiranes and oxetanes

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

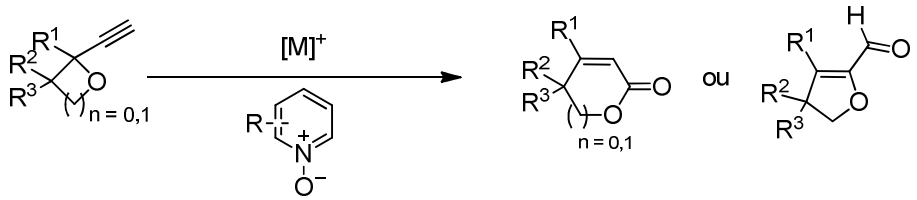
3.1 Introduction

Les époxydes et oxétanes propargyliques présentent un groupement partant en position propargylique. La réactivité de ces substrats en conditions de catalyse oxydante sera étudiée dans ce chapitre.

Dans une première partie, nous exposerons les travaux préalables à notre étude au sujet des additions oxydantes catalysées par l'or. Nous présenterons ensuite les additions de type S_N2' sur des alcynes dont la position propargylique est substituée par un groupement partant.

La transformation d'époxydes propargyliques en lactones α–β-insaturées a été étudiée dans notre équipe par les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer et sera ensuite présentée.

Nous montrerons que les oxétanes propargyliques présentent une réactivité particulière. L'utilisation de *N*-oxydes de pyridines diversement fonctionnalisés comme oxydant permettra d'obtenir sélectivement des lactones α–β-insaturées ou des furanaldéhydes à partir d'oxétanes propargyliques.



3.2 Présentation de la catalyse oxydante par les métaux électrophiles

3.2.1 Principe

Nous avons vu que les complexes métalliques électrophiles peuvent activer des insaturations carbonées en vue de l'addition d'un nucléophile sur ces dernières.
Il est alors possible d'envisager des nucléophiles qui portent un groupement partant, notamment des groupements donneurs d'atomes d'oxygènes comme les nitrones, les groupements nitro, les groupements *N*-oxydes ou les époxydes. Après que de tels nucléophiles se sont additionnés à la triple liaison activée par le complexe électrophile, ils peuvent perdre leur groupement partant et former un α-oxo carbène métallique intermédiaire **3.3**. L'addition d'un nucléophile sur cet intermédiaire permet de former des produits doublement fonctionnalisés, **3.4**.[185]
Au cours de la réaction, l'alcyne a été oxydé. Le transfert d'atome d'oxygène à l'insaturation carbonée s'effectue selon un mécanisme d'addition-élimination catalysé par le complexe électrophile.

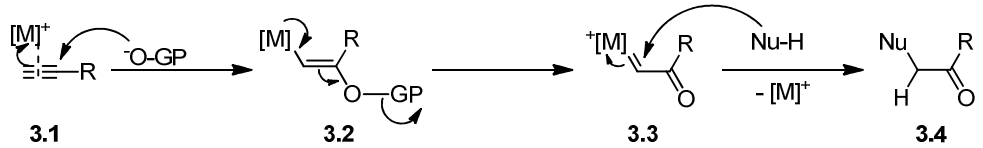


Figure 3-1 : Principe de la catalyse électrophile oxydante

Le premier exemple d'une telle réaction a été présenté par Crabtree et son équipe.[186] La triple liaison du *o*-nitropropynylbenzène est oxydée de manière intramoléculaire par le groupement nitro en présence d'un catalyseur d'iridium(V). Le groupement nitroso résultant de l'élimination joue le rôle de nucléophile intramoléculaire afin de former le dérivé d'anthranyle **3.5** (Figure 3-2).

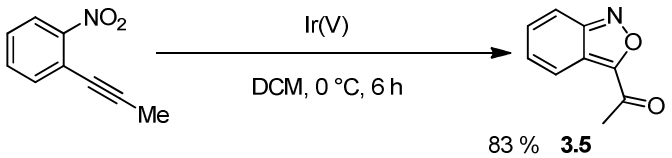


Figure 3-2 : Oxydation intramoléculaire catalysée par l'iridium(V)

[185] Pour une revue un peu obsolète sur ce sujet, voir : Ji, X. ; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226
[186] Li, X. ; Incarvito, C. D. ; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 3066.

Parmi les métaux électrophiles, l'or forme des complexes particulièrement adaptés à ce type de réactivité. En effet, l'étape d'élimination du groupement partant porté par l'oxygène est soumise à la capacité de rétro-donation du complexe métallique. L'or(I), dont certains complexes possèdent un fort caractère σ-donneur et faiblement π-accepteur permet donc cette étape d'élimination. De nombreuses études ont mis en évidence et exploité la formation de ces α-oxo carbènes d'or intermédiaires.[187]

D'un point de vue mécanistique, l'addition de l'oxydant aura lieu sur le carbone le plus électrophile de la triple liaison. Pour un alkyle alcyne, par exemple, la régiosélectivité de l'oxydation varie en fonction de la substitution de l'autre carbone de la triple liaison (Figure 3-3).

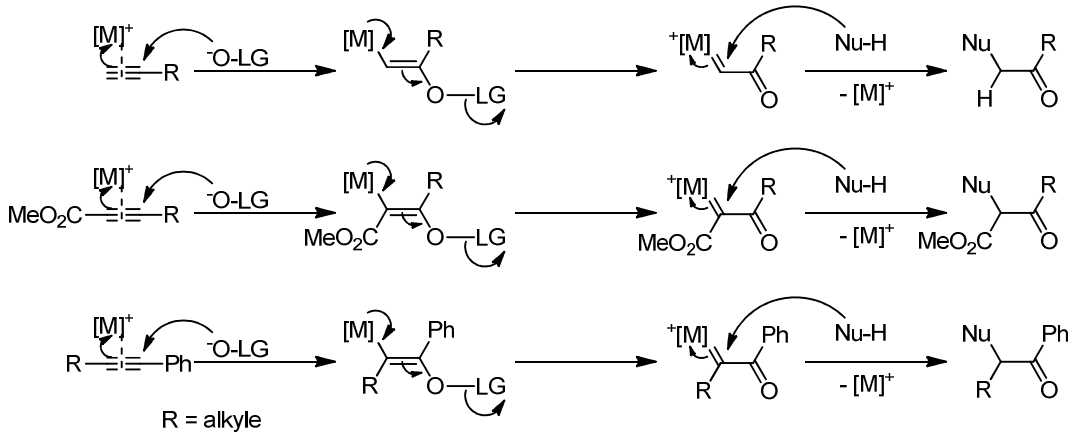


Figure 3-3 : Régiosélectivité de l'addition oxydante

Différents oxydants peuvent être utilisés pour former ces α-oxo carbènes d'or. Les sources d'atomes d'oxygène peuvent être des sulfoxydes, des époxydes ou des groupements N-O.

3.2.2 Oxydation par des sulfoxydes, des époxydes, des groupements nitro ou des N-oxydes d'amines

Nous présenterons rapidement les réactions oxydations catalysées à l'or(I) qui utilisent d'autres oxydants que les *N*-oxydes de pyridine.

3.2.2.1 Oxydation par les sulfoxydes

Les liaisons soufre-oxygène sont très polaires et souvent utilisées comme source d'atome d'oxygène dans les oxydations de Swern[188] par exemple. Les groupes de Zhang[189] et Toste[190]

[187] Pour une revue qui traite des α-oxo carbènes d'or: Xiao, J. ; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7226

[188] Pour une revue sur l'utilisation du DMSO dans des réactions d'oxydations: Epstein, W. W. ; Sweat, F. W. *Chem. Rev.*, **1967**, 247.

[189] Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5156.

ont développé des réactions de cyclisation oxydante d'alkynyl sulfoxydes. Dans ces études, l'addition nucléophile sur l'intermédiaire d'addition oxydante est intramoléculaire. (Figure 3-4). De nombreux doutes quant au passage par un intermédiaire carbénique ont été émis dès les premiers travaux publiés sur ce sujet. Récemment, Zhang a effectué des calculs qui montrent qu'il est très peu probable, en effet, qu'un carbène d'or soit formé lors de la cyclisation intramoléculaire d'un sulfoxyde sur un alcyne.[191] Le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'intermédiaire cyclisé est hautement plus probable, notamment dans le cas des études présentées ci-après.

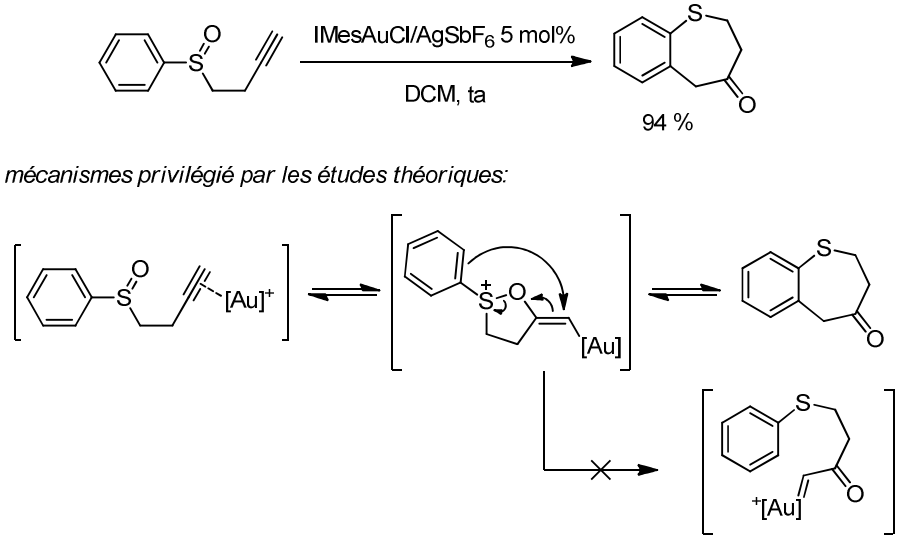


Figure 3-4 : Cyclisation oxydante d'alkynyl sulfoxyde

Lorsque le sulfoxyde est à la fois substitué par un alcène et un alcyne, l'addition oxydante a lieu sur l'alcyne.[192] L'atome de soufre d'additionne ensuite sur l'intermédiaire de type carbène et forme un ylure de soufre qui se réarrange par sigmatropie 3,3.

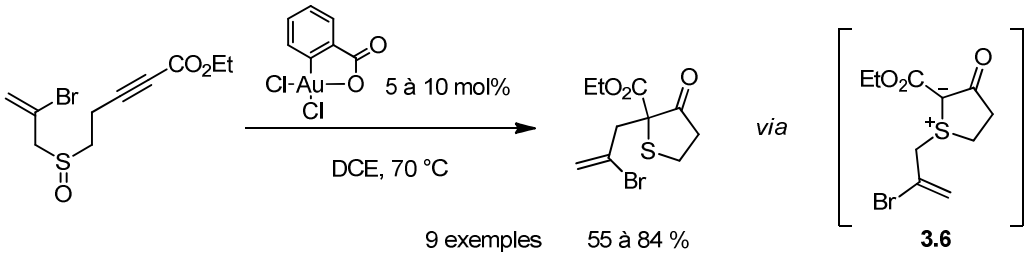


Figure 3-5 : Cyclisation oxydante de sulfoxyde et sigmatropie 3,3

Une version intermoléculaire d'une addition oxydante de sulfoxyde sur un alcyne a été développée par Asensio *et coll.*[193] Au vu de cette réaction, un doute subsiste tout de même

[190] Shapiro, N. D.; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc*, **2007**, *129*, 4160.
[191] Lu, B.; Li, Y; Wang, Y.; Aue,D. H.; Luo, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc*, **2013**, *135*, 8512.
[192] Davies, P. W.; Albrecht, S. J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8372; b) Davies, P. W. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1537.

quant à la formation de l'intermédiaire carbénique (Figure 3-6). En effet, le nucléophile qui s'additionne sur le substrat oxydé est nécessairement le groupement sulfure issu du sulfoxyde de départ. Il est donc plus probable que la réaction passe par un intermédiaire de type **3.6**.

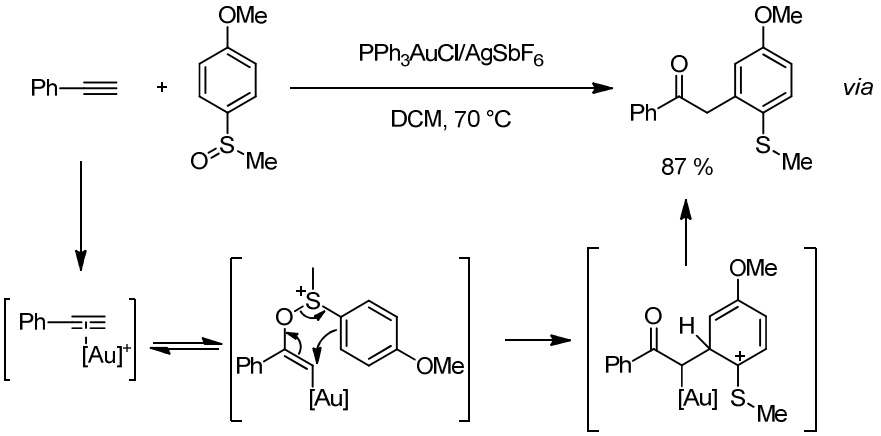


Figure 3-6 : Oxyarylation intermoléculaire d'alcynes catalysée par l'or(I)

Dans la réaction développée par l'équipe de Liu, l'oxydation a également lieu de manière intermoléculaire.[194] Dans ce cas, l'α-oxo carbène d'or est piégé par la migration d'un groupement alkyle en position *alpha* (Figure 3-7).

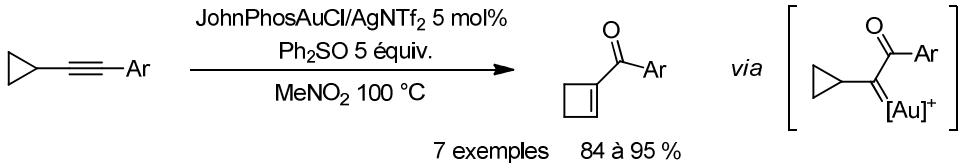


Figure 3-7 : Oxydation d'alkynylcyclopropanes catalysées par l'or(I)

3.2.2.2 Utilisation des époxydes comme oxydants

La cycloisomérisation d'alcynyl époxydes catalysée à l'or(I) permet d'oxyder intramoléculairement l'alcyne par addition de l'époxyde.[195] Ces réactions sont nécessairement intramoléculaires et permettent de synthétiser des cétoindènes **3.7** *via* l'intermédiaire **3.8** (Figure 3-8, entrée 1).

[193] Cuenca, A. B.; Montserrat, S.; Hossain, K. M.; Mancha, G.; Lledos, A.; Medio-Simon, M.; Ujaque, G.; Asensio, G. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4906.
[194] Li, C.-W.; Pati, K.; Lin, G.-Y.; Sohel, S. M. A.; Hung, H.-H.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 9891.
[195] Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Salathé, R. ; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal*. **2008**, *350*, 2059.

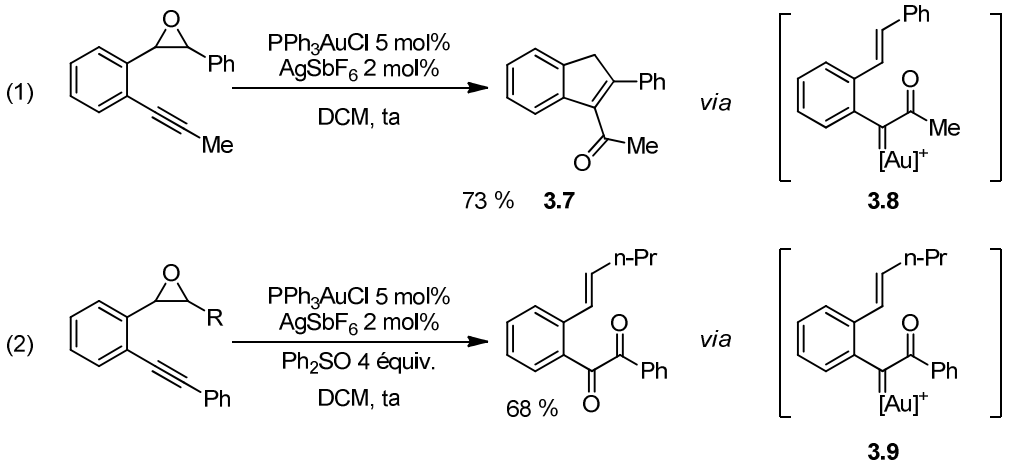


Figure 3-8 : Cycloisomérisation d'alcynyl époxydes catalysée par l'or

Si l'on ajoute du diphénylsulfoxyde dans le milieu réactionnel, l'addition-élimination intramoléculaire de l'époxyde sur l'alcyne forme l'intermédiaire **3.9**. Cependant, ce n'est plus la double liaison de cet intermédiaire qui joue le rôle de nucléophile.[196] L'α-oxocarbène d'or **3.9** est piégé par le diphénylsulfoxyde. Cette réaction prouve le passage par cet intermédiaire de type carbénique.

De plus, Liu et son équipe ont également montré que le sel d'argent $AgSbF_6$ catalyse également la formation de cétoindènes de type **3.7** (Figure 3-9). Ce sel métallique agit selon le même mécanisme d'activation de l'alcyne que les complexes d'or(I). Toutefois, la réaction d'oxydation catalysée à l'argent(I) ne passe vraisemblablement pas par un intermédiaire carbénique mais par un intermédiaire carbocationique **3.10**.

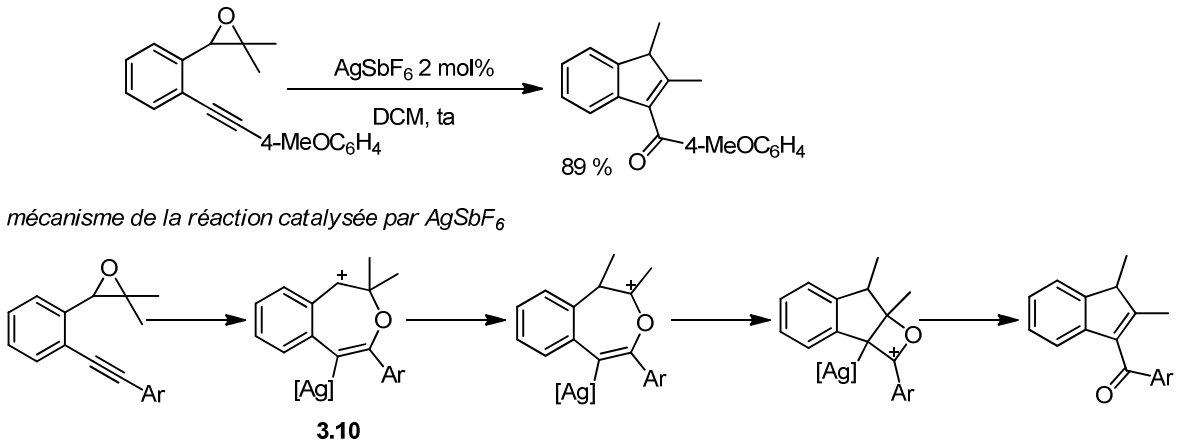


Figure 3-9 : Cycloisomérisation d'alcynyl époxydes catalysée par l'argent

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

3.2.2.3 Transfert de l'atome d'oxygène de groupements nitrones, nitro ou N-oxydes d'amines

Les espèces qui comportent une liaison polaire N-O combinent deux propriétés intéressantes. Elles peuvent, bien sûr, être utilisées comme oxydants[197] mais stabilisent également les centres métalliques.[198]
L'association de ces deux effets lors d'une réaction catalysée à l'or permettrait de développer des réactions intéressantes. L'activation d'un alcyne par un catalyseur électrophile le rend sensible à l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène d'un motif R_3N-O présent dans la même molécule (Figure 3-10). Le clivage de la liaison N-O permet de former l'intermédiaire de type α-oxo carbène d'or. La molécule comporte alors un groupement azoté qui peut, par exemple, ensuite jouer le rôle de nucléophile intramoléculaire.

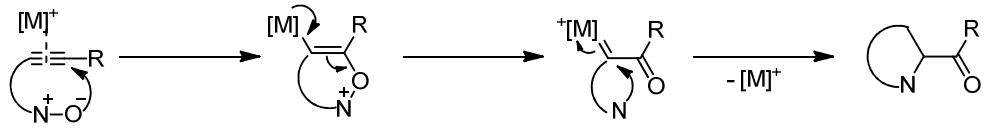


Figure 3-10 : Addition oxydante intramoléculaire par un *N*-oxyde

Trois groupements qui comportent une liaison N-O non aromatique présentent cette réactivité envers les alcynes. Ce sont les nitrones, les groupements nitro et les *N*-oxydes d'amine.

a) Utilisation des nitrones comme oxydant

La cyclisation intramoléculaire oxydante d'une nitrone sur un alcyne activé par un catalyseur d'or(I) peut former différents produits en fonction de la substitution de l'alcyne. Cependant, la réactivité observée ne correspond pas uniquement à un contrôle électronique de l'oxydation. A ce sujet, Shin *et coll.* ont montré qu'il était possible d'accéder à des isoindoles susbstitués à partir d'alcynes terminaux ou disubstitués (Figure 3-11, entrée 1).[199] Ces produits résultent d'une oxydation de l'alcyne suivie d'une addition nucléophile de l'amine formé au cours de l'étape d'élimination.

Si l'alcyne est un alcool propargylique, la régiosélectivité de l'oxydation est inversée par rapport à l'exemple précédent. En effet, une fois l'α-oxo carbène d'or formé, le réarrangement pinacolique d'un groupement alkyle situé en position propargylique produit

[197] Pour une revue récente voir: Ryzhakov, A. V. ; Rodina, L. L. *Heterocycles* **2008**, *75*, 2367.
[198] Zhang, Y.; Song, G.; Ma, G.; Zhao, J.; Pan, C. L.; Li, X. *Organometallics* **2009**, *28*, 3233.
[199] Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Lee, J.-E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4744.

des dicétones 1,3 (entrée 2).[200] Si l'alcyne est substitué par un groupement qui comporte un alcène, ce dernier peut être engagé dans une réaction de cycloaddition [2+3].[201]

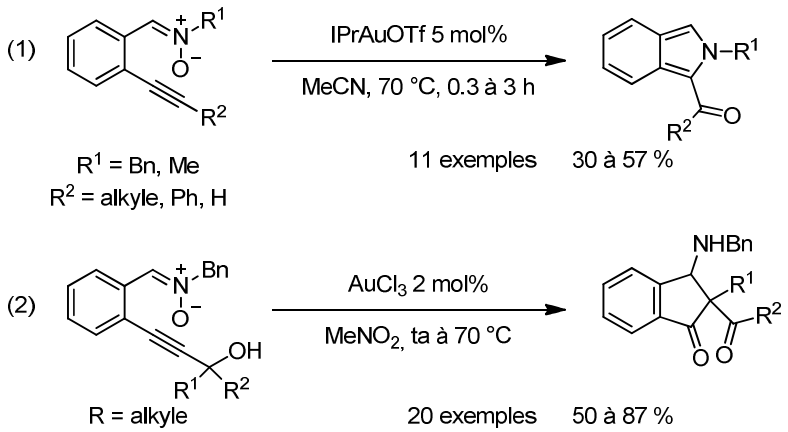


Figure 3-11 : Utilisation des nitrones pour la cyclisation oxydante des alcynes

b) Oxydation par un groupement nitro

Comme dans l'exemple mis en évidence par Crabtree (Figure 3-2), les groupements nitro aromatiques peuvent également être utilisés comme oxydants dans des réactions catalysées par des complexes d'or(I) et (III). Yamamoto *et coll.* ont montré que la cyclisation oxydante d'*o*-nitrophényle acétylènes permet de synthétiser des dérivés d'anthracyles et d'isatogènes[202] d'intérêt biologique certain[203] en fonction de la régiosélectivité de l'addition oxydante (Figure 3-12, entrée 1).

Une fois l'intermédiaire α-oxo carbène d'or formé par cyclisation de type 5-*exo-dig*, l'atome d'azote du groupement nitro s'additionne à son tour sur le carbène pour former les dérivés d'isatogènes. Si l'alcyne porte un groupement plus encombrant, la cyclisation est de type 6-*endo-dig*. Dans ce cas, le deuxième atome d'oxygène du groupement nitro devient le nucléophile. L'élimination d'un atome d'hydrogène de l'intermédiaire formé fournit l'anthracyle.
Si l'on ajoute une oléfine dans le milieu réactionnel, on peut piéger cet intermédiaire par une réaction de cycloaddition formelle [3+2] (entrée 2).[204]

---

[200] Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J.-E.; Lee, S. S.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611.
[201] Yeom, H.-S.; Lee, J.-E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040.
[202] Asao, N. ; Sato, K. ; Yamamoto, Y. *Tet. Lett*. **2003**, *44*, 5675.
[203] Utilisation des isatogènes comme fongicides: Grant EP0054147 B1,
Les anthracyles sont des précurseurs d'acridones : Kelly, J. X. ; Smilkstein, M. J. ; Brun, R. ; Wittlin, S. ; Cooper R. A. ; Lane K. D. ; Janowsky, A. ; Johnson R. A.; Dodean R. A. ; Winter, R.; Hinrichs, D. J.; Riscoe, M. K. *Nature* **2009**, *459*, 270.
[204] Jadhav, A. M.; Bhunia, S.; Liao, H.-Y.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1769.

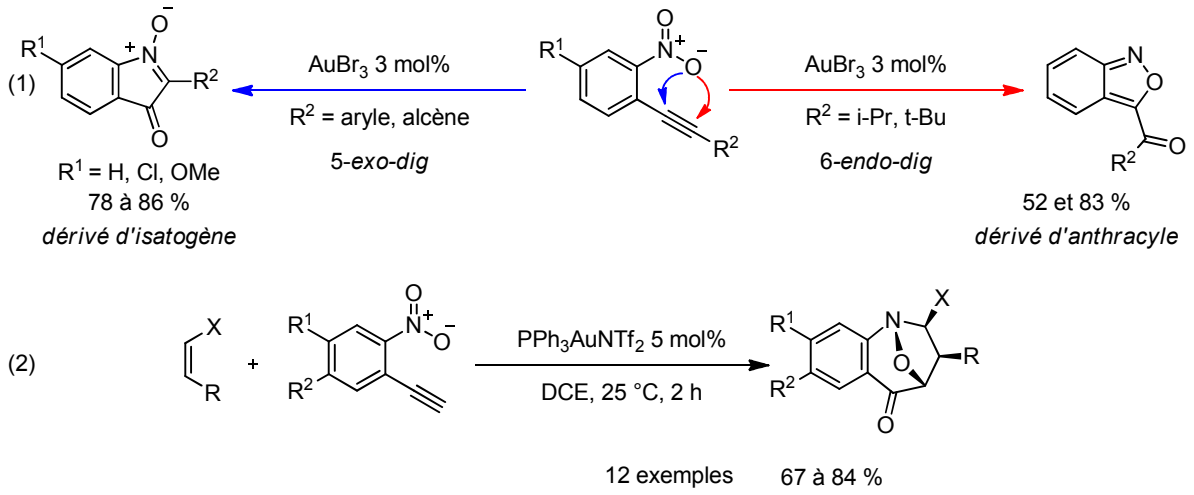


Figure 3-12 : Cyclisation oxydante d'*o*-nitrophénylacétylènes

c) Oxydation par un N*-oxyde d'amine*

Zhang *et coll.* ont décrit la cyclisation oxydante de *N*-oxydes d'amines sur des alcynes de manière intramoléculaire.[205] L'oxydation d'amines homopropargyliques et l'étape de catalyse à l'or(I) ont lieu sans isolation de l'intermédiaire **3.11**. Lorsque le *N*-oxyde d'amine est aliphatique, un transfert d'hydrure 1,6 sur l'intermédiaire carbénique et une cyclisation de type Mannich donnent accès aux pipéridones **3.12** (Figure 3-13, entrée 1). Si l'on remplace l'un des groupements alkyles portés par l'atome d'azote par un noyau aromatique, ce dernier s'additionnera sur le carbène pour former les benzazépinones **3.13** (entrée 2).[206]

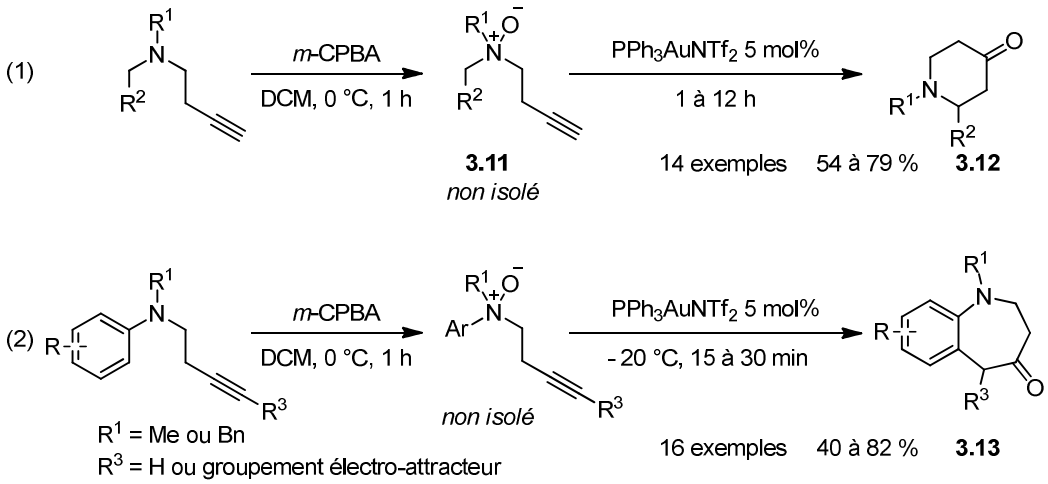


Figure 3-13 : Oxydation avec des *N*-oxydes d'amines

[205] Cui, L. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394.
[206] Cui, L. ; Zhang, G. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225.

3.2.3 Utilisation des N-oxydes de pyridines comme source d'atomes d'oxygène

3.2.3.1 Mise en évidence de la réactivité des N-oxydes de pyridines

La plupart des oxydations d'alcynes catalysées par des complexes d'or(I) que nous avons présentées jusqu'ici avaient lieu de manière intramoléculaire. Les seuls exemples d'oxydation intermoléculaire supposent l'utilisation d'un sulfoxyde comme oxydant (Figure 3-6).[193] Dans ce cas, le sulfure résultant joue nécessairement le rôle de nucléophile. Toutes ces réactions présentent donc une limitation importante : l'alcyne et la source d'oxygène doivent être portés par la même molécule et se trouver à une distance optimale l'un de l'autre. Pour s'affranchir de ces contraintes, il fallait trouver un oxydant suffisamment nucléophile pour s'additionner de manière intermoléculaire sur l'alcyne activé par l'or(I).

Les *N*-oxydes de pyridines possèdent un caractère oxydant similaire de celui des *N*-oxydes d'amines.[207] Ce sont donc des candidats intéressants pour l'oxydation d'alcynes activés par des complexes d'or(I).
Zhang *et coll.* ont montré que lorsque l'on met en réaction un alcyne homopropargylique terminal **3.14** et un *N*-oxyde de pyridine **3.15** en présence d'un catalyseur d'or(I), on accède à l' α-oxo carbène d'or désiré (Figure 3-14).[208] Le motif alcool libre présent dans le substrat s'additionne ensuite sur le carbène d'or afin de former une dihydrofuranone **3.16**.

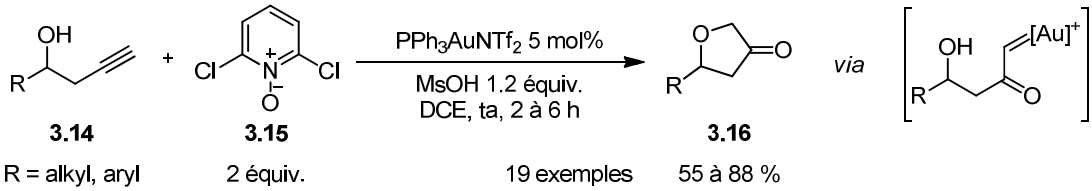


Figure 3-14 : Synthèse de furan-3-one par catalyse oxydante à l'or(I)

Cette réaction procède en deux temps. L'oxydation intermoléculaire de l'alcyne est suivie d'une addition nucléophile intramoléculaire. Dans cet exemple, le nucléophile utilisé est le groupement alcool.
Lorsque l'on utilise un alcool propargylique à la place d'un alcool homopropargylique, la réactivité est la même (Figure 3-15). On obtient alors des oxétan-3-ones.[209] Les substrats utilisés jusqu'alors sont tous des alcynes terminaux. L'addition nucléophile de l'oxyde de pyridine a alors lieu sur le carbone substitué de l'alcyne, le plus électrophile. Lorsque l'alcyne est substitué en position terminale par un groupement électro-attracteur comme un ester, la formation de l'α-oxo carbène d'or est également possible. La réaction nécessite l'utilisation

[207] Wu, J. ; Cui, X. ; Chen, L. ; Jiang, G. ; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
[208] Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.
[209] Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.

d'un complexe carbénique d'or et d'un *N*-oxyde de pyridine plus nucléophile que précédemment (Figure 3-15). La régiosélectivité de l'oxydation est la même car l'addition a toujours lieu sur le carbone de l'alcyne le plus électrophile.

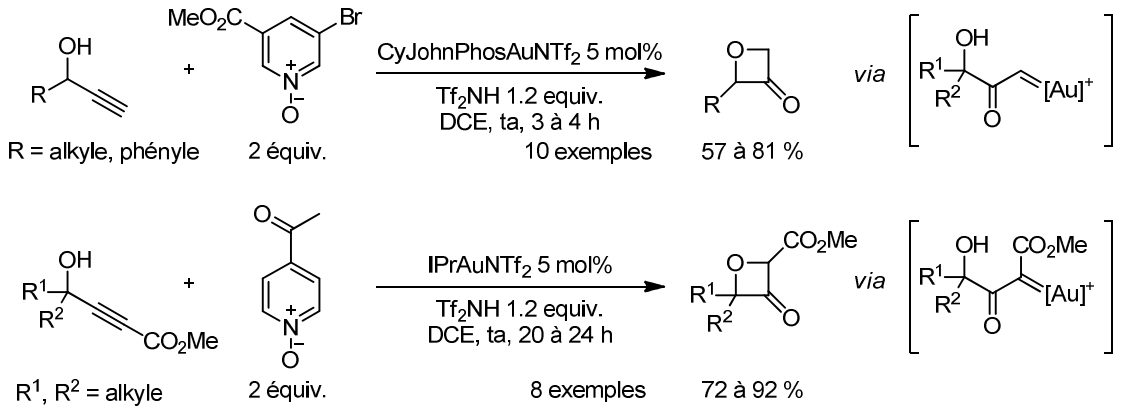


Figure 3-15 : Synthèse d'oxétan-3-ones par catalyse oxydante

Les alcools propargyliques non terminaux dont la triple liaison n'est pas polarisée de la même manière seront aussi oxydés sur le carbone le plus électrophile de l'alcyne (Figure 3-16). Dans ce cas, l'alcool ne peut pas s'additionner sur l'α-oxo carbène d'or, trop proche. La migration d'un groupement alkyle permet donc d'accéder à des dicétones 1,3. Ces exemples montrent que l'addition sur des α-oxo carbènes d'or n'est pas limitée à l'utilisation de nucléophiles oxygénés intramoléculaires.

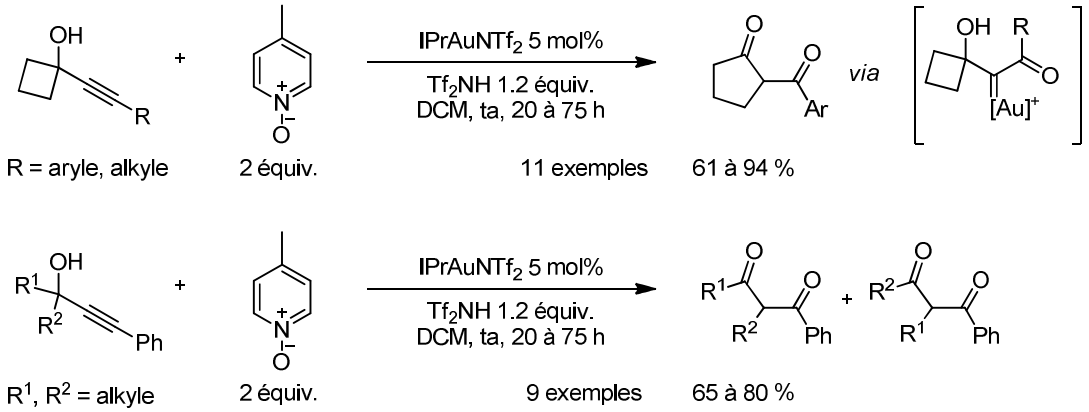


Figure 3-16 : Synthèse de dicétones 1,3 à partir d'alcools propargyliques par catalyse oxydative

Lorsque le substrat contient un motif éther à la place d'un groupement alcool, ce dernier peut jouer le rôle de nucléophile. Des éthers d'énols sont obtenus à la place des dicétones (Figure 3-17).[210]

[210] Pawar, S. K.; Wang, C.-D.; Bhunia, S.; Jadhav, A. M.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI : 10.1002/anie.201303016.

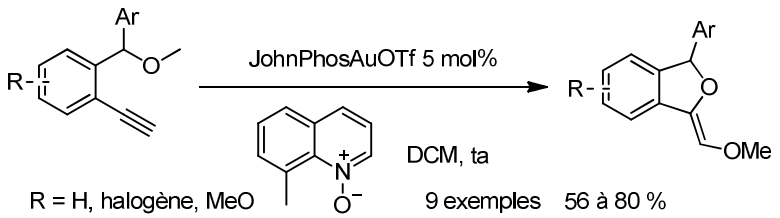


Figure 3-17 : Cyclisation oxydante d'éthers sur des alcynes

3.2.3.2 Nucléophiles intramoléculaire, séquences oxydation/cyclisation

Quand le carbène d'or intermédiaire ne possède pas de groupement alkyle en position *alpha* qui puisse migrer, d'autres groupements carbonés peuvent être utilisés comme nucléophiles intramoléculaires. C'est, en particulier, le cas d'un alcène[211] ou d'un noyau aromatique.[212] Zhang et son équipe ont pu synthétiser des chroman-3-ones à partir d'aryléthers propargyliques (Figure 3-18).

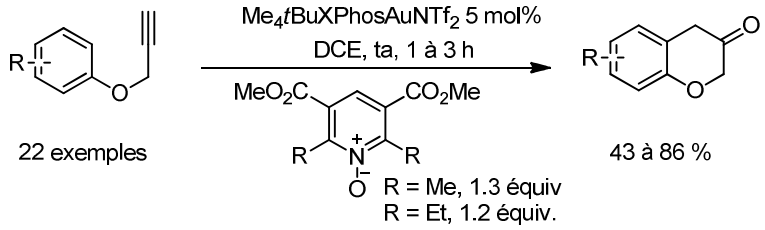


Figure 3-18 : Synthèse de chroman-3-ones par catalyse oxydative.

Notre équipe s'est attachée à étudier, récemment, la cyclisation oxydante de groupements aromatiques sur des alcynes catalysée par l'or.[213] Il est apparu que cette réaction était plus efficace lorsque l'on utilise des catalyseurs d'or qui portent des ligands de type phosphinite, développés dans le cadre de cette étude (Figure 3-19). Des complexes fortement σ-donneurs, qui favorisent la formation d'intermédiaires carbéniques ne sont pas adaptés à cette cyclisation. Il ressort de cette étude qu'il est très peu probable que la formation des indan-2-ones suppose le passage par un α-oxo-carbène d'or. Un mécanisme alternatif de cyclisation de type Friedel-Crafts, supporté par des études de cinétique, a donc été proposé pour cette transformation. Une étude de la cyclisation oxydante d'énynes en cyclopenténones a été publiée quasiment simultanément par Liu.[214]

[211] Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu R.-S. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 6911.
[212] Wang, Y.; Ji, K.; Lan, S.; Zhang, L. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 1915.
[213] Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X. F. ; Gagosz, F. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 6277.
[214] Ghorpade, S. ; Su, M.-D. ; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229.

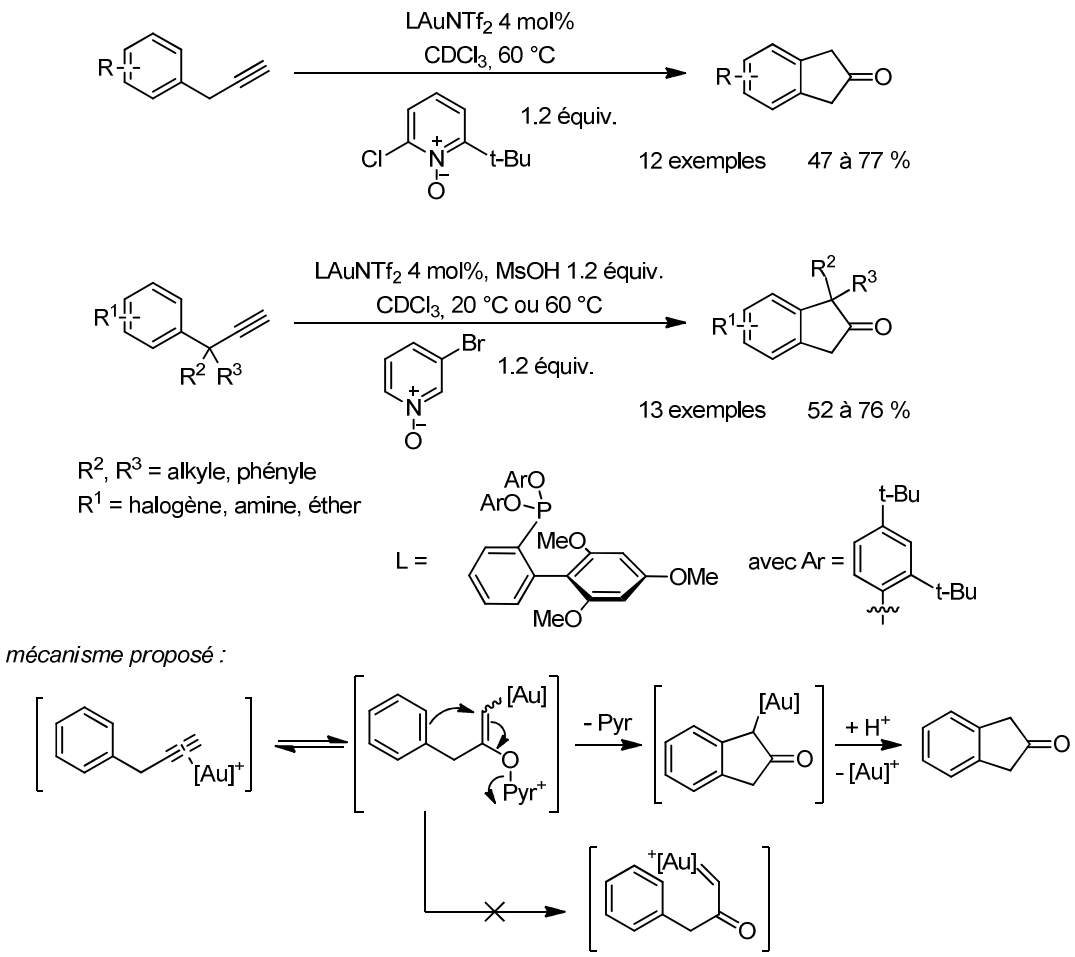


Figure 3-19 : Formation d'indan-2-ones par cyclisation oxydante de propynylarènes

Lorsque le substrat comporte un alcène, comme dans le cas des énynes 1,5, c'est ce nucléophile qui va réagir avec l'α-oxo carbène d'or en formant un motif cyclopropyle (Figure 3-20). Dans l'étude de Liu, l'apparition de ce cyclopropane confirme la réactivité carbénique de l'intermédiaire d'oxydation.

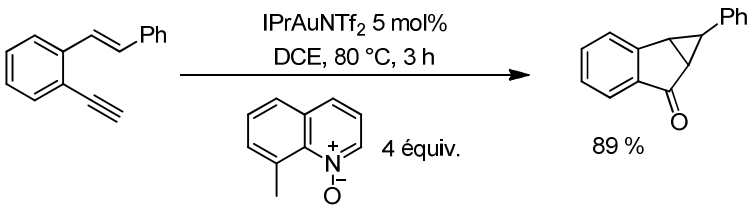


Figure 3-20 : Mise en évidence de l'intermédiaire carbénique par utilisation d'un alcène nucléophile

Dans le cas des alcynes terminaux, Zhang *et coll.* ont également montré qu'il était possible d'utiliser d'autres hétéroatomes comme nucléophile et notamment un atome d'azote.[215] Lorsque l'on fait réagir un sulfonamide propargylique en présence d'un catalyseur d'or(I) et d'oxyde de pyridine, ce dernier oxyde l'alcyne activé par le complexe métallique.

[215] Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3236.

L'intermédiaire carbénique alors obtenu cyclise par addition nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote afin de former des dérivés d'azétidin-3-ones.

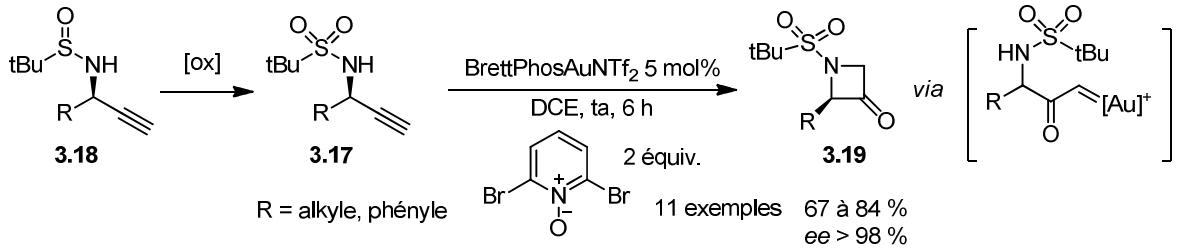


Figure 3-21 : Synthèse d'azétidin-3-ones par catalyse oxydante.

Zhang *et coll.* ont décidé de préparer les sulfonamides **3.17** par oxydation des sulfinamides **3.18** énantiopurs correspondants. Cela permet d'accéder aux azétidin-3-ones **3.19** énantioenrichies avec un très bon excès énantiomérique.

Récemment, Ohe *et coll.* ont publié une étude de cyclisation oxydante intramoléculaire de *N*-oxydes de pyridines sur des alcynes.[216] Une réaction tandem de transfert d'un atome d'oxygène et d'une cycloisomérisation permet de transformer des *N*-oxydes de 2-(2-propynyl)pyridine en indolizinones. Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction suppose tout d'abord l'oxydation de l'alcyne et la formation de l'intermédiaire carbénique **3.20**. Deux migrations 1,2 du groupement benzoate successives et l'addition du noyau pyridine au pied du carbène résultant fournissent l'indolizinone produit. Le groupement ester est donc formellement le nucléophile qui piège l'intermédiaire carbénique.

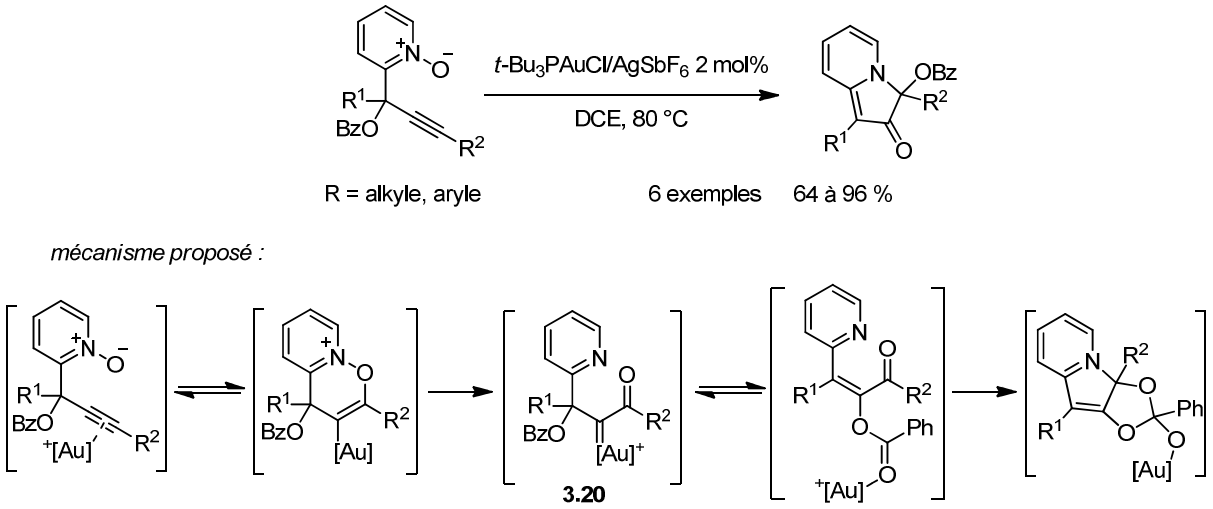


Figure 3-22 : Cyclisation oxydante intramoléculaire de *N*-oxydes de pyridine

[216] Murai, M.; Kitabata, S.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 7622

3.2.3.3 Nucléophiles intermoléculaires

Outre la possibilité de développer des réactions en version asymétrique, les nucléophiles azotés permettent les additions nucléophiles intermoléculaires. Il est possible d'additionner un nitrile sur un α-oxo carbène d'or formé préalablement à partir d'un alcyne terminal.[217] Pour cela, il est toutefois nécessaire d'utiliser le nucléophile externe comme solvant pour qu'il soit suffisamment en excès.

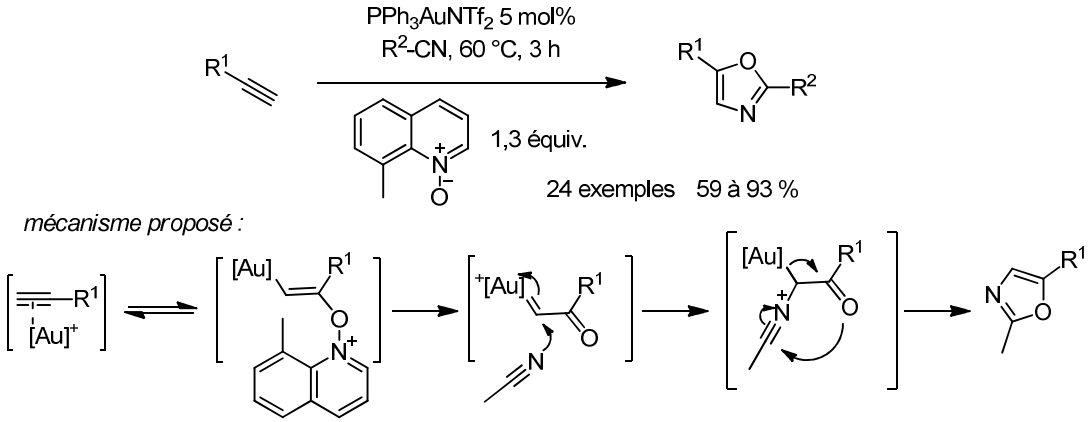


Figure 3-23 : Formation d'oxazoles par addition d'un nucléophile externe sur un α-oxo carbène d'or

Peu d'études d'additions d'un nucléophile intermoléculaire ont toutefois été publiées jusqu'à présent. Le même groupe a également montré qu'il était possible de piéger l'intermédiaire carbénique par un halogène intermoléculaire qui provient, une nouvelle fois, du solvant de la réaction.[218] Cette réaction permet la synthèse d'α-halogénocétones qui présentent un fort intérêt synthétique.

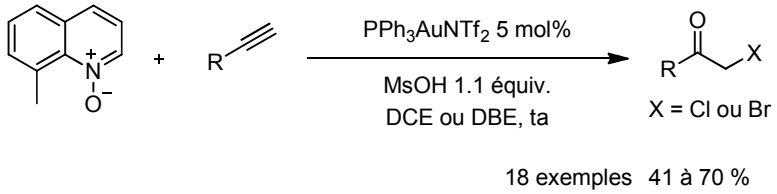


Figure 3-24 : Piégeage du carbène intermédiaire par un halogène

Des acides carboxyliques sont également en mesure de piéger les intermédiaires carbéniques de l'oxydation par des *N*-oxydes de pyridine d'alcynes terminaux, comme l'a montré le groupe de Zhang.[219] L'utilisation d'un acide carboxylique comme nucléophile intermoléculaire est rendue possible par le système catalytique développé par ce groupe. Des ligands P-N bidendates portés par l'atome d'azote permettent de diminuer l'électrophilie de l'intermédiaire carbénique.

[217] He, W. ; Li, C. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 8482.
[218] He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 3168.
[219] Ji, K. ; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508.

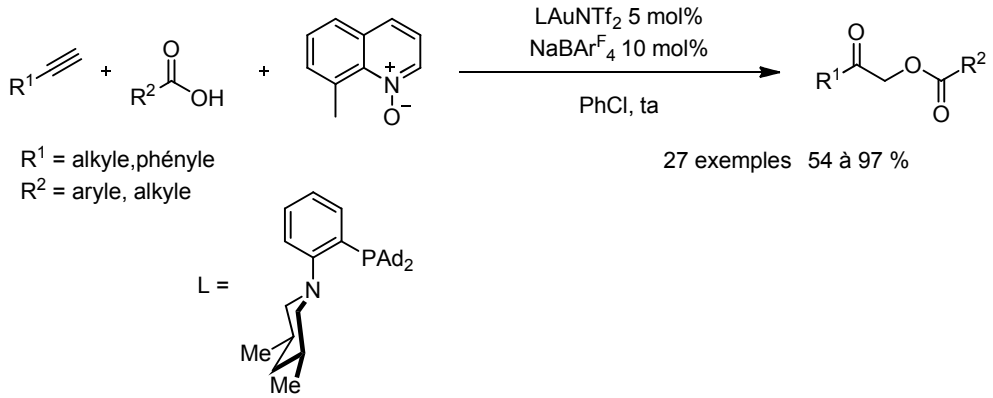


Figure 3-25 : Piégeage du carbène intermédiaire par un acide carboxylique

Une étude originale de Hashmi d'oxydation de phenylacétylènes utilise le *N*-oxyde de pyridine comme oxydant et comme nucléophile.[220] Lorsque le phénylacétylène est activé par un complexe d'or(I), il subit, comme nous l'avons vu, une addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine sur le carbone substitué de l'alcyne. L'intermédiaire ainsi formé peut ensuite subir une seconde addition nucléophile de *N*-oxyde de pyridine permettant de libérer une molécule de pyridine. La régénération du complexe d'or concertée à la perte de la deuxième molécule de pyridine permet de former des dérivés de glyoxal. Une molécule de 1,2-diaminobenzène peut ensuite se condenser sur ces derniers pour former des quinoxalines.

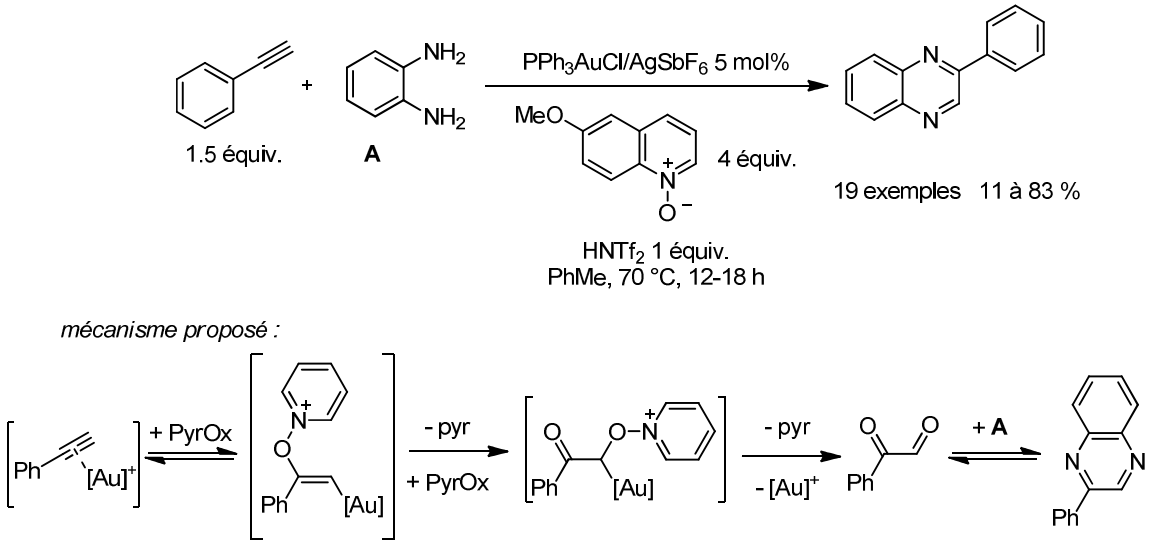


Figure 3-26 : Synthèse de quinoxalines par oxydation du phényacétylène

Nous avions déjà cité ce travail dans le chapitre précédent (chapitre 2, paragraphe 2.5.1.2). Les auteurs proposent un mécanisme pour cette réaction qui ne passe pas par un intermédiaire carbénique. En effet, lorsque l'on change l'oxydant pour le sulfoxyde de diphényle, aucun produit d'oxydation n'est observé. La double oxydation n'a donc lieu qu'en présence de *N*-oxyde de pyridine.

[220] Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6573.

3.2.3.4 Addition oxydante sur des alcynes non terminaux

Comme nous l'avons vu, l'oxydation d'alcynes par des *N*-oxydes de pyridine n'est pas limitée aux alcynes terminaux (Figure 3-15, Figure 3-16). Lorsque l'alcyne est disubstitué, la régiosélectivité de l'addition est contrôlée par la nature électronique des deux carbones de la triple liaison. L'équipe de Davies a étudié la réactivité d'ynamines tosylées et d'ynamides, alcynes très polarisés.[221] Dans ces substrats, c'est le carbone en position *alpha* de l'atome d'azote qui est le plus électrophile et qui subit l'addition de l'oxyde de pyridine. L'insaturation carbonée de ces substrats peut être activée par des complexes d'or(I) ou (III). En l'absence d'autre nucléophile, l'α-oxo carbène d'or intermédiaire subit l'élimination d'un atome d'hydrogène en position *alpha* du carbène. Ainsi, on accède à des imides α–β-insaturées (Figure 3-27).

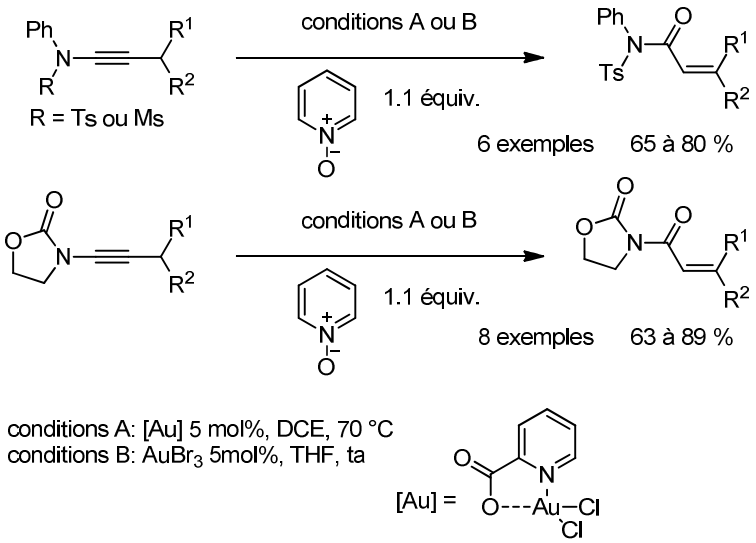


Figure 3-27 : Addition oxydante d'oxydes de pyridines sur des ynamides

La même élimination d'un atome d'hydrogène en position *alpha* du carbène d'or intermédiaire a été utilisée par Zhang et son équipe sur des alcynes non polarisés.[222] L'oxydation a alors lieu sur le carbone le moins encombré de la triple liaison. De nombreuses cétones α–β insaturées peuvent être synthétisées avec cette méthode.

[221] Davies, P. W. ; Cremonesi, A. ; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379.
[222] Lu, B. ; Li, C. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.

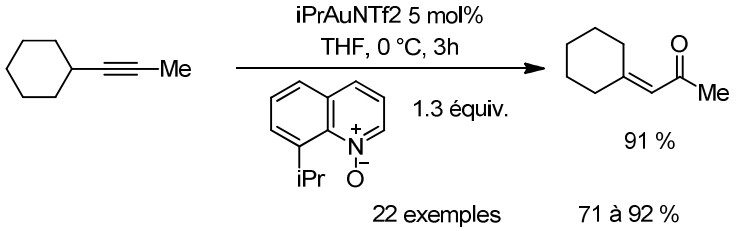


Figure 3-28 : Oxydation d'alcynes et synthèse de cétones α–β insaturées

La plupart des réactions d'oxydation que nous avons présentées permettent d'accéder à des cétones fonctionnalisées en position *alpha*. Ces motifs ne sont pas faciles d'accès par des réactions de chimie plus classiques car leur synthèse nécessite le passage par des intermédiaires de type *alpha*-diazocétones hautement sensibles, notamment explosifs. [223]

3.2.3.5 Intermédiaires de l'addition oxydante de N-oxydes de pyridine :

Revenons sur le mode d'action des *N*-oxydes de pyridine. L'addition de cet oxydant sur le carbone le plus électrophile de l'alcyne activé par l'or est indéniable et permet la formation d'un intermédiaire de type **3.21**. L'évolution de cet intermédiaire est sujet à discussion. En effet, les premiers travaux de cyclisation oxydante ont postulé qu'un intermédiaire de type carbène d'or **3.22** était formé par rétro-donation de l'or et perte d'une molécule de pyridine. Cette proposition s'appuyait sur les réactivités semblables d'autres oxydants comme les sulfoxydes par exemple. Or, les études récentes contredisent de plus en plus l'exclusivité de ce chemin réactionnel.[224] L'addition du nucléophile sur l'intermédiaire **3.21** paraît plus probable au vu des résultats obtenus récemment. La grande influence des natures du complexe et du *N*-oxyde de pyridine utilisés sur la réaction donnent notamment des indices sur ce mécanisme.

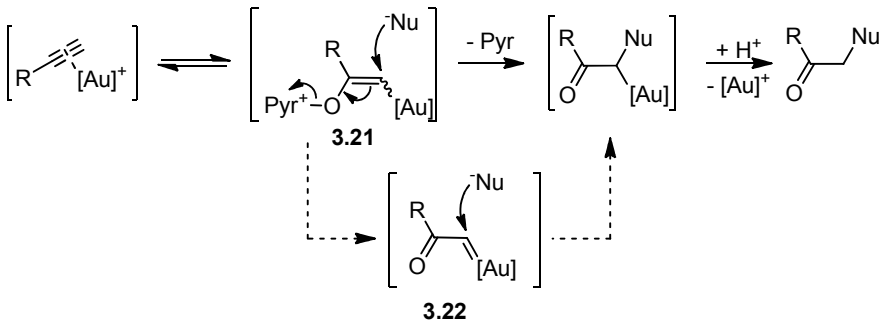


Figure 3-29 : Propositions de mécanismes pour l'addition oxydante de *N*-oxydes de pyridine

[223] Pour des exemples d'intermédiaires diazos dans la synthèse d'oxétanones, voir: a) Marshall, J. R.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 467 ; b) Thijs, L.; Cillissen, P. J. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9985 ; c) Padwa, A.; Sa, M. M. *Quim. NoVa* **1999**, *22*, 815.

[224] a) Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X. F. ; Gagosz, F. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 6277; b) Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 6573; c) Ghorpade, S. ; Su, M.-D. ; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229.

Comme les études à ce sujet sont très récentes et encore discutées, nous avons choisi de privilégier les mécanismes proposés dans les publications d'origine, même quand ceux-ci risquent d'être controversés d'ici peu.

3.3 Présentation des réactions de catalyse électrophile sur des alcynes qui portent un groupement partant en position propargylique

L'addition d'un nucléophile sur un oxirane propargylique peut avoir lieu sur deux positions distinctes du substrat (Figure 3-30). Le nucléophile peut bien sûr faire une réaction de type S_N2 sur l'époxyde afin de l'ouvrir. Il peut également s'additionner sur l'alcyne dans un mécanisme de type S_N2'. En effet, l'époxyde propargylique est formellement un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique. Dans ce cas, l'époxyde est ouvert et la réaction forme l'allénol **3.23**.

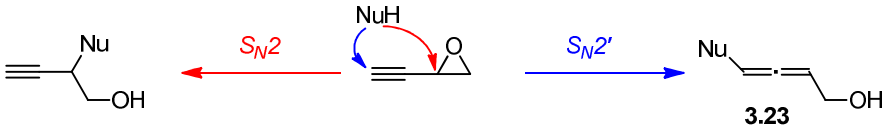


Figure 3-30 : Addition nucléophile sur un alcynyl oxirane

Cette réactivité vis-à-vis d'une addition de type S_N2' peut être catalysée par de nombreux complexes métalliques. C'est notamment le cas de complexes du fer[225], du platine[226], du palladium[227], de l'indium[228], du rhodium[229], du ruthénium[230]. Parmi ces métaux, un intérêt particulier a été porté aux métaux de la 11e colonne de la classification périodique grâce à leurs propriétés particulières d'acides de Lewis que nous avons exposées dans le chapitre 1. Nous présenterons donc les études de la réactivité particulière du cuivre, de l'argent et de l'or vis-à-vis des oxiranes propargyliques.

[225] Fürstner, A. ; Mendez, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 5355.
[226] Yoshida , M.; Al-Amin, M.; Matsuda, K. ; Shishido K. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 5021.
[227] a) Yoshida, M.; Ueda, H.; Ihara M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6705; b) Johan Kjellgren, J. ; Sunde, H. ; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1787 ; c) Knight, J. G.; Ainge, S. W.; Baxter, C. A.; Eastman, T. P.; Harwood, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3188–3190.
[228] Kang, J. Y. ; Connell, B. T. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 2379–238.
[229] a) Miura,T. ; Shimada, M. ; de Mendoza, P.; Deutsch,C.; Krause, N.; Murakami, M. *J. Org. Chem*, **2009**, *74*, 6050; b) Aksin-Artok, O.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353,* 385.
[230] Lo, C.-Y. ; Guo, H. ; Lian, J.-J.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2002,** *67,* 3930.

3.3.1 Réactivité du cuivre sur les alcynyl oxiranes

Si l'on place un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique en présence d'un cuprate, ce dernier va s'additionner selon un mécanisme de type S_N2' pour former l'allène correspondant. Cependant, dans le cas des époxydes propargyliques, les sels de cuivre peuvent jouer un autre rôle. Ils peuvent activer l'alcyne ou l'atome d'oxygène de l'oxirane en vue d'une addition nucléophile. Peu de publications mettent en évidence cet aspect catalytique des sels de cuivre dans la synthèse des allénols.

L'équipe de Jean Normant a notamment montré qu'il était possible de synthétiser des bromoallénols à partir d'époxydes propargyliques de manière stéréospécifique en utilisant des sels de cuivre en quantité catalytique (Figure 3-31).[231] Ils s'appuient pour cela sur le fait que les sels de cuivre(I) présentent à la fois un caractère carbophile et oxophile marqués. L'activation de l'alcyne du substrat par le complexe de cuivre favorise l'addition nucléophile en position terminale de l'alcyne. Comme le complexe peut également se lier avec l'atome d'oxygène de l'époxyde, l'addition aura lieu selon un mécanisme de type S_N2' *syn*.

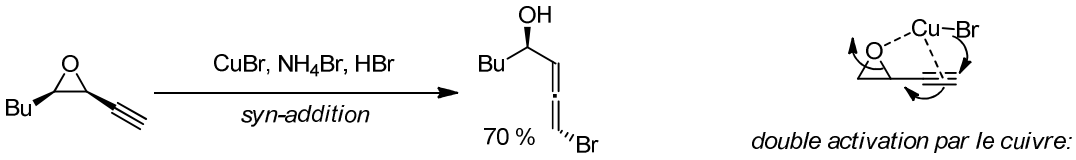


Figure 3-31 : Synthèse stéréospécifique de bromoallénols

L'addition de type S_N2'-anti d'un hydrure peut également être réalisée de manière stéréospécifique comme l'ont montré Krause et son équipe.[232] Ils accèdent ainsi à des allénols diversement substitués. Toutefois, le mécanisme d'addition en *anti* ne peut pas être rationnalisé de la même manière que précédemment.

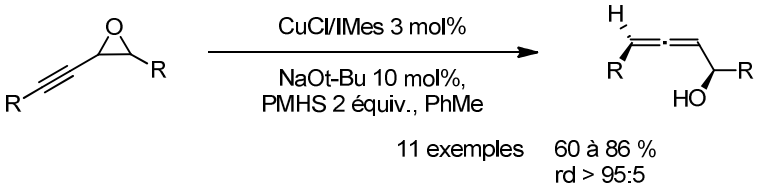


Figure 3-32 : Synthèse stéréospécifique d'allénols

[231] Bernard, N. ; Chemla, F. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8837.
[232] Deutsch, C. ; Lipschutz, B. H. ; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1650.

3.3.2 Présentation de la réactivité des complexes d'argent et d'or sur les alcynyl oxiranes

La réactivité de complexes d'argent et d'or vis-à-vis des époxydes propargyliques est différente de celle des sels de cuivre. Or et argent activent tout d'abord la triple liaison de l'époxyde propargylique **3.24** en vue d'une addition nucléophile de type S_N2'. Après cette addition, les complexes métalliques d'argent ou d'or peuvent activer la nouvelle insaturation carbonée présente dans l'intermédiaire formé **3.25** grâce à leur fort caractère électrophile carbophile. Lorsqu'elle est activée, l'insaturation devient plus électrophile et peut donc subir une deuxième addition nucléophile intra- ou intermoléculaire.

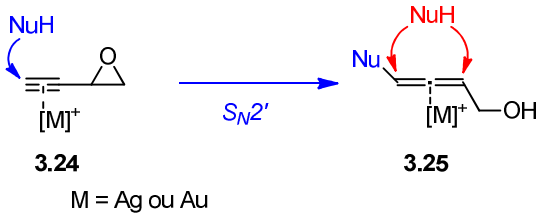


Figure 3-33 : Double addition nucléophile catalysée par des complexes d'argent ou d'or

3.3.2.1 Additions sur des allénols catalysées à l'or et argent

L'activation des allènes par des complexes électrophiles d'or(I) et (III) et d'argent(I) permet l'addition de nombreux types de nucléophiles. Nous avons vu qu'il était possible de former des α-allénols par addition nucléophile de type S_N2' catalysée par le cuivre sur des époxydes propargyliques. Les intermédiaires alléniques formés possèdent un nucléophile intramoléculaire idéal pour une réaction ultérieure : le groupement alcool. La cyclisation permet la formation de motifs de types furane. Pinney et son équipe ont décrit une synthèse en deux étapes de tels motifs suivant cette voie.[233] L'ouverture de l'oxirane propargylique par un cuprate permet de former l'allénol intermédiaire. Cet intermédiaire est activé par du nitrate d'argent et cyclise pour former un dihydrofurane (Figure 3-34).

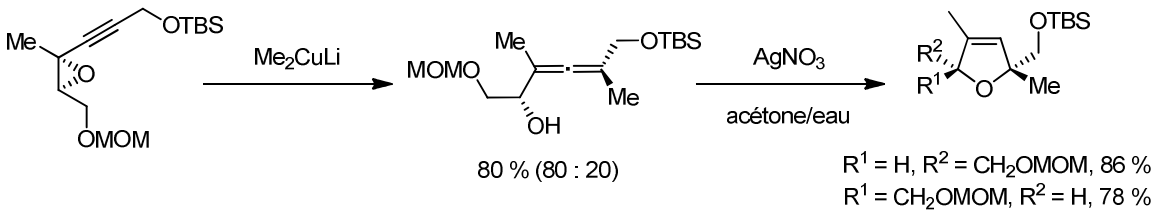


Figure 3-34 : addition de cuprate sur un alkynyl époxyde et cyclisation catalysée à l'argent(I)

La même transformation peut être réalisée en présence de complexes d'or. Krause a notamment utilisé des catalyseurs d'or(I) et (III) pour former des cycles furaniques à partir

[233] Marshall, J. A. ; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7180.

d'allénols.[234] Lors de la synthèse de l'oxyde de (+)-linalool, de la (-)-isocyclocapitelline, et de la (-)-isochrysotricine, il forme tout d'abord les allénols à partir d'époxydes propargyliques par addition d'un cuprate avant d'effectuer la cyclisation par catalyse avec $AuCl_3$.

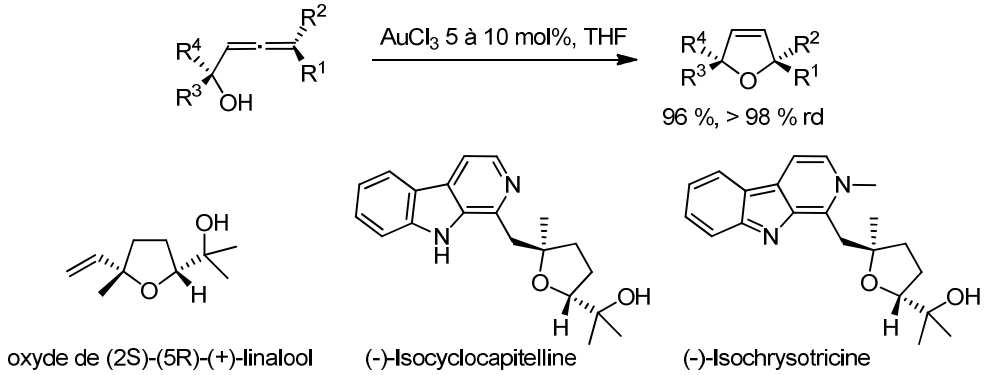


Figure 3-35 : Cyclisation d'allénols catalysée par l'or(III)

Une autre méthode développée par la même équipe utilise deux catalyses métalliques successives.[235] La formation des allénols s'effectue par une réaction de couplage entre l'époxyde propargylique et un acide boronique catalysée par un complexe de rhodium(I) (Figure 3-36). L'étape de cyclisation est, elle, catalysée par $AuBr_3$. Les deux réactions sont réalisées successivement sans isoler l'allénol intermédiaire.

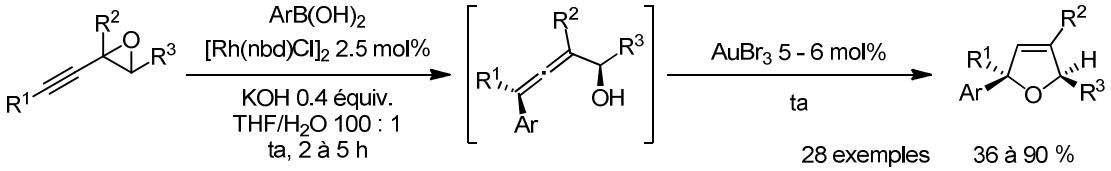


Figure 3-36 : Catalyses au rhodium et à l'or « one-pot »

Les transformations d'époxydes propargyliques en noyaux furaniques qui utilisent la catalyse électrophile à l'or ou l'argent que nous avons présentées procèdent toutes en deux étapes. La première est la formation d'un allénol. Elle est suivie par la cyclisation de l'alcool sur l'allène. C'est cette deuxième étape qui est catalysée par les complexes électrophiles.

Le développement de réaction « one-pot » dans lesquelles les deux étapes sont catalysées par le même métal électrophile apporte un véritable potentiel synthétique.

[234] Volz, F.; Wadman, S. H.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902.
[235] Aksın-Artoka, O.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 385.

3.3.2.2 *« One-pot cyclisation » d'oxiranes propargyliques catalysées par l'or ou l'argent*

Cette stratégie a notamment été adoptée par Hashmi *et coll*. Ils ont montré que l'or(III) permettait la synthèse de noyaux furaniques à partir d'époxydes propargyliques.[236] Selon le mécanisme proposé par les auteurs, les deux étapes de synthèse que nous avons présentées dans le paragraphe précédent ne sont plus distinctes. L'ouverture de l'époxyde est concertée avec l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène sur l'allénol formé (Figure 3-37). Cette méthode tolère de nombreux groupements différents, une substitution en position terminale et l'alcyne mais nécessite un époxyde terminal dans les conditions de réaction. La présence d'un groupement alcool dans le substrat de départ est essentielle pour la réaction. Lorsque l'époxyde propargylique n'en possède pas, la réaction n'est pas possible.

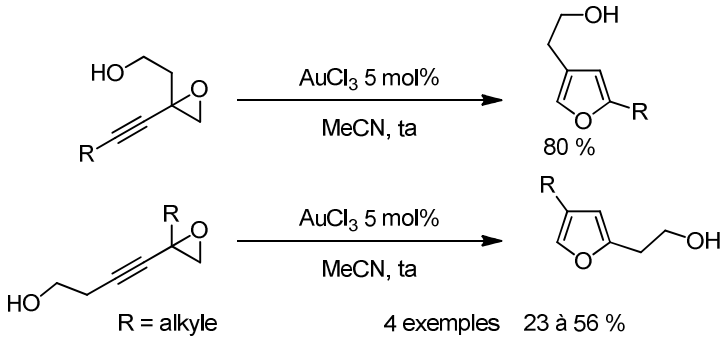


Figure 3-37 : Formation de furanes par cyclisation d'époxydes propargyliques catalysée par l'or(III)

Cette limitation a pu être contournée par Pale *et coll*.[237] Dans leur étude, ils font réagir des époxydes propargyliques simples mais ajoutent du méthanol comme co-solvant dans le milieu réactionnel (Figure 3-38). Ils mettent en doute le mécanisme proposé par Hashmi qui procède via un intermédiaire de type allénol. Pale préconise une addition nucléophile du méthanol sur le substrat. Cette addition permet d'ouvrir l'époxyde. La cyclisation a alors lieu directement sur l'alcyne. Ce chemin réactionnel rationalise le fait que les substrats de l'étude d'Hashmi comportent nécessairement un motif alcool (Figure 3-37).

[236] Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 432.
[237] Blanc, A. ; Tendrik, K. ; Weibel, J.-M. ; Pale, P. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 5342

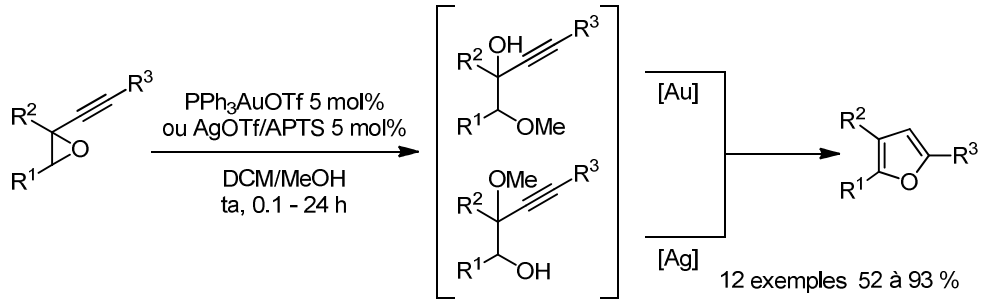


Figure 3-38 : Formation de furanes par cyclisation d'époxydes propargyliques catalysée par l'or(I) et l'argent(I)

Lorsque l'alcyne porte à la fois un motif époxyde et un groupement acétate en positions propargyliques, l'ouverture de l'époxyde n'est pas non plus la première réaction catalysée par un complexe d'or.[238] En effet, la migration 1,2 du groupement acétate est favorisée. Dans ce cas, il est tout de même possible d'utiliser l'atome d'oxygène de l'époxyde comme nucléophile pour piéger l'intermédiaire de type carbène formé par le shift d'acétate (Figure 3-39). Cette méthode présente donc une voie de synthèse attractive de divinylcétones.

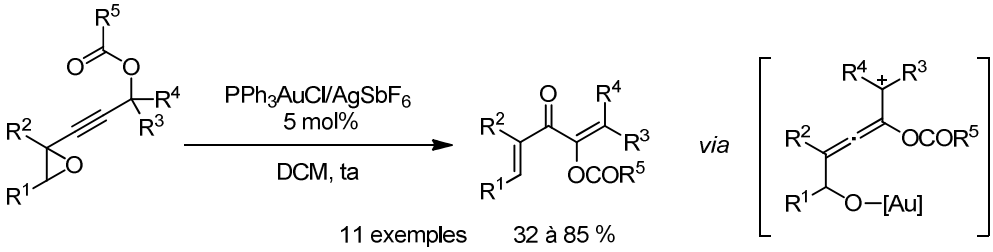


Figure 3-39 : Formation de divinylcétones catalysée par l'or(I)

Ces mêmes substrats permettent tout de même de la synthèse de noyaux furanes. Pour cela, il suffit d'ajouter un alcool dans le milieu réactionnel (Figure 3-40).[239] Ce dernier s'additionne au pied de l'acétate et permet la formation de l'allène et l'ouverture de l'époxyde. La cyclisation et la perte du motif ester fournit le furane. Cette méthode avait déjà été appliquée par Liang dans le cas des substrats **3.26**. [240]

[238] Cordonnier, M.-C. ; Blanc, A. ; Pale, P. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 1569.
[239] Blanc, A. ; Alix, A. ; Weibel, J.-M. ; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644
[240] a) X.-Y. Shu, X.-M. Liu, H.-Q. Xiao, K.-G. Ji, L.-N. Guo, C.-Z. Qi, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493; b) K.-E. Ji, Y.-W. Shen, X.-Z. Shu, H.-Q. Xiao, Y.-J. Bian, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1275; c) K.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644 ; d) Ji, X.-Y. Shu, J. Chen, S.-C. Zhao, Z.-J. Zheng, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2501.

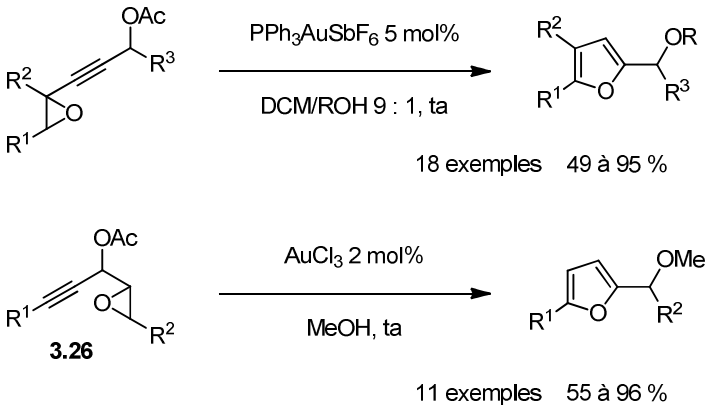


Figure 3-40 : Cyclisation d'acétates propargyliques et d'époxydes

A ce jour, seulement deux études qui portent sur la catalyse de telles réactions par des sels d'argent ont été publiées.[237,241] De la même manière que précédemment, la synthèse de noyaux furaniques catalysée par les sels d'argent nécessite la présence de méthanol (Figure 3-38).

Au final, peu d'études du comportement des époxydes propargyliques en présence d'un catalyseur électrophile d'or ou d'argent ont été faites. De plus, à l'exception de la synthèse de divinylcétones[238], elles portent toutes sur la synthèse de furanes.

3.4 Catalyse oxydante d'époxydes propargyliques

L'action d'un nucléophile intramoléculaire ambident sur un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique n'avait pas encore été étudiée lorsque notre équipe s'est intéressée à la réactivité d'époxydes propargyliques dans des conditions de catalyse oxydante à l'or(I).
Ces travaux ont été réalisés dans le laboratoire par les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer et introduisent l'étude de la réactivité des oxétanes propargyliques que j'ai réalisée.

3.4.1 Premiers exemples de catalyse oxydante d'oxiranes propargyliques

Nous avons donc vu que les *N*-oxydes de pyridines pouvaient oxyder des alcynes terminaux activés par des complexes d'or(I). Nous savons que les époxydes propargyliques sont enclins à subir une addition nucléophile de type S_N2' lorsque l'alcyne est activé par un complexe d'or(I).

[241] Blanc, A. ; Tenbrik, K. ; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4360.

Nous avons donc cherché à savoir comment réagirait un alcyne terminal qui porte un époxyde en position propargylique lorsqu'il est activé par un complexe d'or(I) en présence de *N*-oxyde de pyridine.
Pour cela, Yann Odabachian et Søren Kramer ont traité l'oxirane propargylique **3.27** par 4 mol% de $XPhosAuNTf_2$ en présence de 2 équivalents de *N*-oxyde de pyridine dans le chloroforme, au reflux. La réaction a lentement mené la formation de différents produits. Parmi ces produits, nous avons noté la présence de deux produits d'oxydation **3.28** et **3.29**.

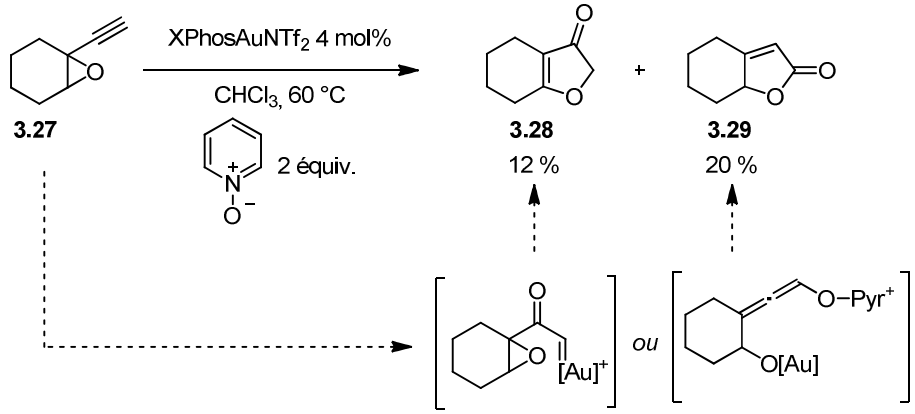


Figure 3-41 : Premier essais de cyclisation oxydante en catalyse à l'or(I)

La différence entre ces deux produits réside dans la position du groupement carbonyle.
Le produit **3.28** résulte de l'oxydation en position non terminale de l'alcyne suivie de l'addition nucléophile de l'époxyde sur l'α-oxo carbène d'or intermédiaire. Cela correspond à la réactivité des alcynes terminaux simples en conditions de catalyse oxydante qui est déjà connue (Figure 3-14).[242]
Dans le produit **3.29**, l'oxydation et l'addition nucléophile ont eu lieu sur le même carbone, à savoir le carbone terminal de l'alcyne. La formation de ce produit, bien que très inefficace dans les conditions de réaction montre qu'il est possible d'oxyder la position terminale de l'alcyne lorsque le substrat porte un groupement partant en position propargylique.

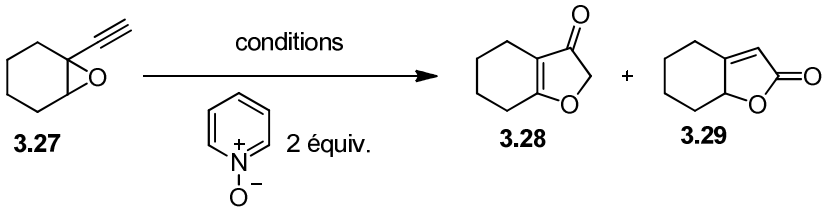
Nous avons donc exploré différentes conditions de réaction afin d'optimiser la formation de **3.29**.

3.4.2 Optimisation des conditions de la réaction

L'utilisation d'autres catalyseurs d'or n'a pas permis d'améliorer sensiblement la conversion ni la sélectivité de la réaction. L'utilisation d'un carbène d'or(I), $IPrAuNTf_2$, permet d'atteindre un maximum de 38 % de rendement en produit **3.29** désiré (Figure 3-42, entrée

[242] Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

2). Lorsque l'on utilise l'or(III), la réaction ne forme que le produit **3.28** non désiré avec un faible rendement (Figure 3-42, entrée 3).



	entrée	catalyseur		conditions de réaction			conversion	rendement	
								3.28	**3.29**
or	1	$XPhosAuNTf_2$	4 mol%	$CHCl_3$	60 °C	20 h	75 %	12 %	20 %
	2	$IPrAuNTf_2$	4 mol%	$CHCl_3$	60 °C	20 h	100 %	5 %	38 %
	3	$AuCl_3$	4 mol%	$CHCl_3$	60 °C	20 h	100 %	18 %	-
argent	4	$AgNTf_2$	10 mol%	$CHCl_3$	60 °C	20 h	78 %	-	51 %
	5	AgOTf	10 mol%	$CHCl_3$	60 °C	20 h	90 %	-	49 %
	6	AgOTf	10 mol%	CH_3CN	80 °C	20 h	100 %	-	65 %
cuivre	7	$Cu(NCMe)_4OTf$	10 mol%	CH_3CN	80 °C	20 h	100 %	-	92 %
	8	$Cu(NCMe)_4PF_6$	10 mol%	CH_3CN	80 °C	0.5 h	100 %	-	63 %
	9	$Cu(NCMe)_4NTf_2$	10 mol%	CH_3CN	80 °C	2.5 h	100 %	-	96 %
	10	$Cu(NCMe)_4NTf_2$	4 mol%	CH_3CN	80 °C	8 h	100 %	-	98 %

Figure 3-42 : Optimisation des conditions de catalyse oxydante des époxydes propargyliques

Si l'on change le catalyseur d'or(I) pour un sel d'argent, on observe deux améliorations. Tout d'abord, le rendement de formation de **3.29** augmente. Il atteint 49 % avec AgOTf et 51 % avec $AgNTf_2$ (Figure 3-42, entrées 4 et 5). Avec ces catalyseurs, la réaction est également entièrement sélective. En effet, seul le produit **3.29** que l'on désire est formé. Cela met en évidence une différence de réactivité notable entre les catalyseurs d'or et d'argent que nous approfondirons dans la discussion sur le mécanisme de cette réaction. Lorsque l'on change le solvant pour l'acétonitrile, on peut chauffer le milieu réactionnel jusque 80 °C. Dans ces conditions, le rendement peut atteindre 85 % en 20 heures de réaction (Figure 3-42, entrée 6).

Si l'on fait varier une nouvelle fois de catalyseur pour utiliser un acide de Lewis plus mou comme un sel de cuivre, on améliore encore le rendement de la réaction. Nous avons choisi de tester la réaction avec 10 mol% de $Cu(MeCN)_4OTf$. Dans ces conditions, le rendement que nous obtenons est de 92 % en 20 heures de réaction. La réaction est toujours sélective (Figure 3-42, entrée 7).

Nous avons passé en revue différents contre-ions pour ce type de catalyseur (Figure 3-42, entrées 8 à 10). 10 mol% de $Cu(MeCN)_4NTf_2$ ont permis d'obtenir 96 % de **3.29** en 2.5

heures. Lorsque l'on diminue la charge de catalyseur à 4 mol%, le rendement est aussi bon (98 %) et le temps de réaction est de 8 heures. Ce temps est raisonnable pour la réaction que nous souhaitions réaliser. Nous avons donc choisi de garder ces conditions pour notre étude.

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons étudié l'étendue de la réaction.

3.4.3 Etude de l'étendue de la réaction

De nombreuses substitutions différentes de l'époxyde sont tolérées par la réaction. L'époxyde peut être terminal (R^2, R^3 = H). Dans ce cas, il porte une double substitution sur l'autre atome de carbone. Outre l'alcyne, ce carbone peut porter un groupement aromatique (Figure 3-43, entrées 4 à 8) diversement substitué.

L'époxyde peut également être substitué par deux ou trois groupements autres que l'alcyne sans que la réaction ne perde de son efficacité. La réaction tolère des groupements aromatiques ou aliphatiques, cycliques ou acycliques. En présence de groupements fonctionnels communs, le substrat réagit de la même manière. C'est notamment le cas en présence d'un motif amide (entrée 2), ester (entrée 10), éther silylé (entrée 11) ou d'un alcool (entrée 9).

Il est intéressant de noter que les isomères *cis* et *trans* de l'époxyde réagissent à la même vitesse dans la plupart des cas. Seule la conversion de l'isomère *cis* de *t*BuNTsPh est notablement plus rapide que celle de l'isomère *trans*. La première prend 4 heures alors qu'une conversion complète de l'isomère *trans* nécessite 8 heures de réaction.

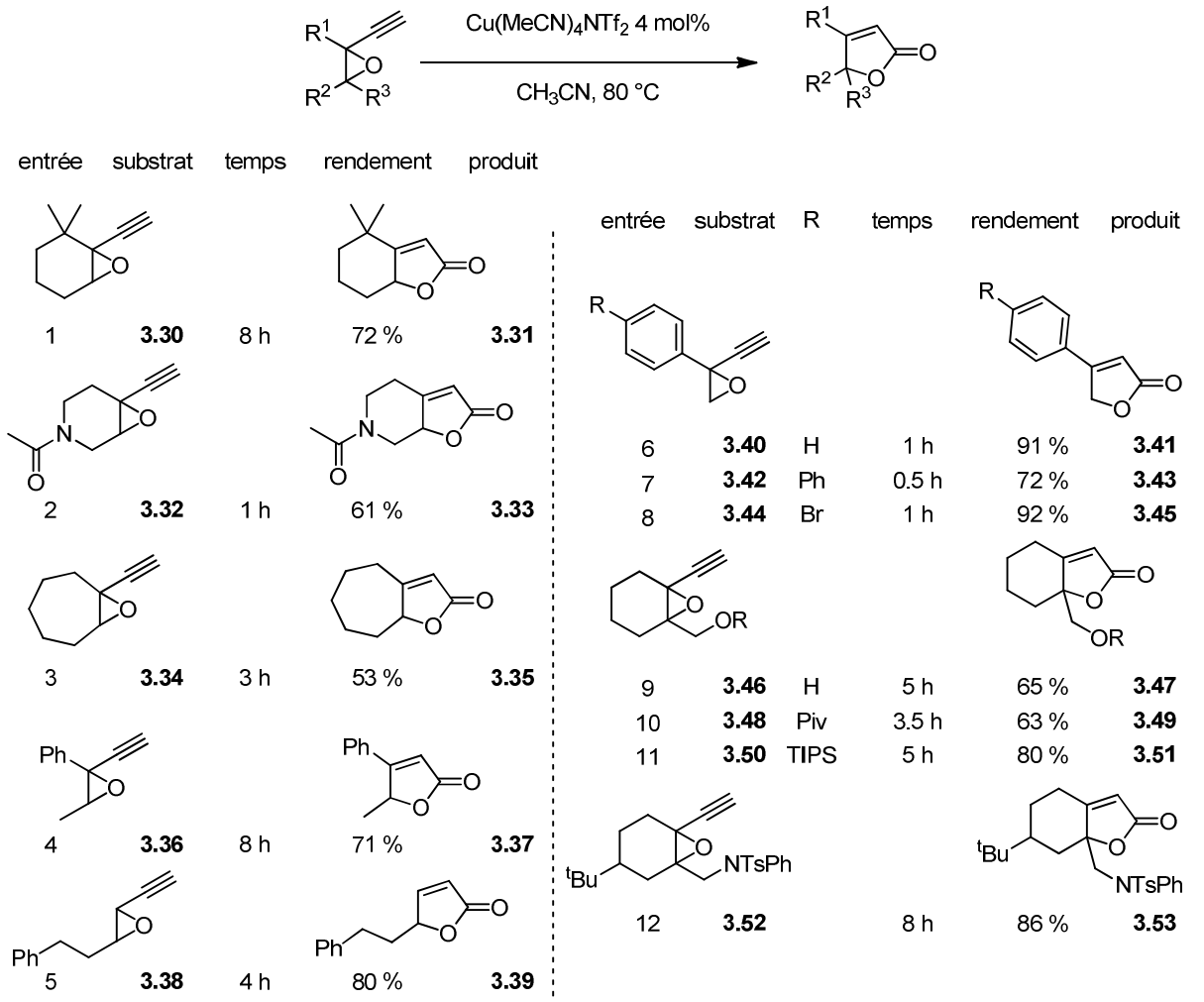


Figure 3-43 : Etendue de la réaction de cyclisation oxydante des époxydes propargyliques

Si l'on considère un substrat qui porte un motif époxyde propargylique et un autre alcyne, la réaction sera complètement sélective de la transformation de l'époxyde propargylique en lactone α–β insaturée (Figure 3-44, entrée 1). C'est également le cas si le substrat de départ comporte un époxyde autre que celui du motif propargylique (Figure 3-44, entrée 2).

Un substrat qui porte deux motifs époxydes propargyliques réagira deux fois pour former la double lactone avec un bon rendement de 62 % en 2.5 heures (Figure 3-44, entrée 3).

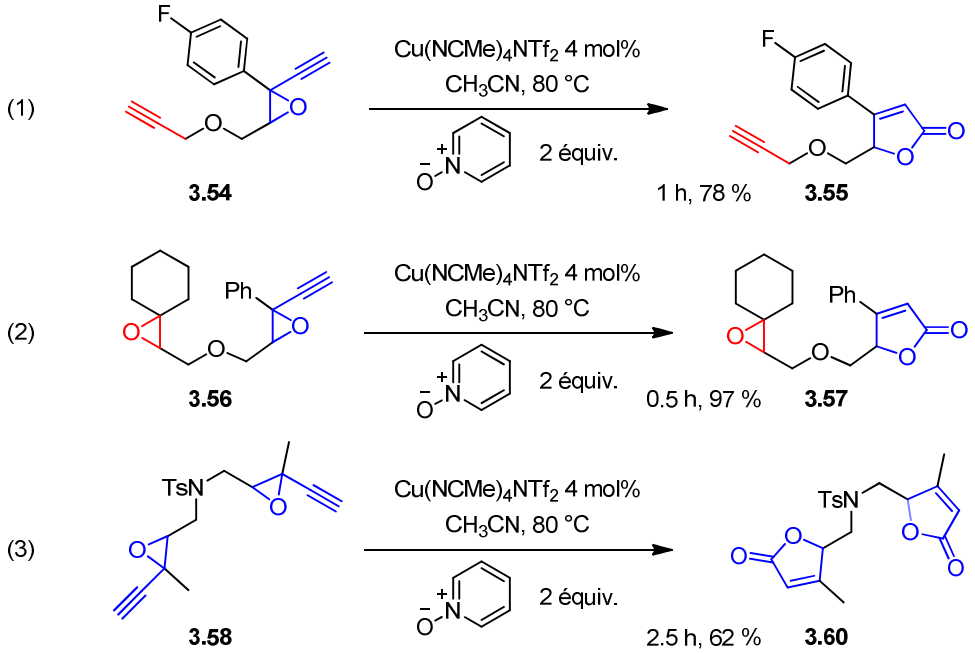


Figure 3-44 : Etude de la compétition entre groupements similaires

3.4.4 Proposition de mécanisme

La formation des lactones α–β insaturées de type **3.29** à partir des époxydes propargyliques correspondants permet de mettre en évidence une nouvelle réactivité des oxydants de types *N*-oxydes de pyridine en catalyse électrophile.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, dans les réactions de catalyse oxydante d'alcynes catalysées par l'or, l'oxydation avait lieu sur le carbone substitué de l'alcyne alors que l'addition nucléophile portait sur le carbone terminal de l'alcyne. Les deux carbones de la triple liaison étaient donc fonctionnalisés. Au contraire, dans notre étude, c'est le même carbone qui est oxydé et qui subit l'addition nucléophile. Seul le carbone terminal de l'alcyne est fonctionnalisé. Un mécanisme peut être proposé pour rationaliser ces observations.

Le complexe électrophile de cuivre est à la fois oxophile et carbophile. Il peut donc complexer l'époxyde mais également activer l'alcyne. Quand ces deux fonctionnalités sont activées en même temps, l'addition de l'oxyde de pyridine est favorisée. La présence d'un groupement partant en position propargylique permet l'oxydation en position terminale de l'alcyne activé. Cette réaction forme un intermédiaire allénoxypyridinium **3.62**. Cet espèce est activée par le catalyseur de cuivre(I) qui peut se complexer à la fois à l'atome d'oxygène de l'alcoolate et à l'allène.[243] Il peut être considéré sous deux formes limites selon le groupement qu'active le cuivre. Le complexe oxophile peut être lié uniquement à l'atome d'oxygène (**3.61**) ou activer l'allène (**3.63**). Dans cette dernière forme limite, l'atome

[243] La double activation d'un allène et d'un hétéroatome a déjà été proposée dans des mécanismes réactionnels, voir notamment : Sai, M. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294

d'oxygène est chargé négativement et donc très nucléophile. Il peut cycliser sur la position la plus électrophile de l'allène activé. L'élimination d'un atome d'hydrogène et la perte d'une molécule de pyridine permettent de former le groupement carbonyle. Une étape de protodémétallation fournit la lactone α–β insaturée **3.64**.

Dans ce mécanisme, la nature du complexe de cuivre qui catalyse effectivement les différentes étapes de la réaction n'est pas connue avec certitude. En effet, l'oxyde de pyridine et la pyridine formée au cours de la réaction sont des ligands potentiels pour les complexes de cuivre(I). De plus, la vitesse de réaction n'est pas linéaire. La réaction est accélérée au fur et à mesure de la consommation du substrat. Cela suggère un changement de l'espèce catalytique au cours de la réaction.

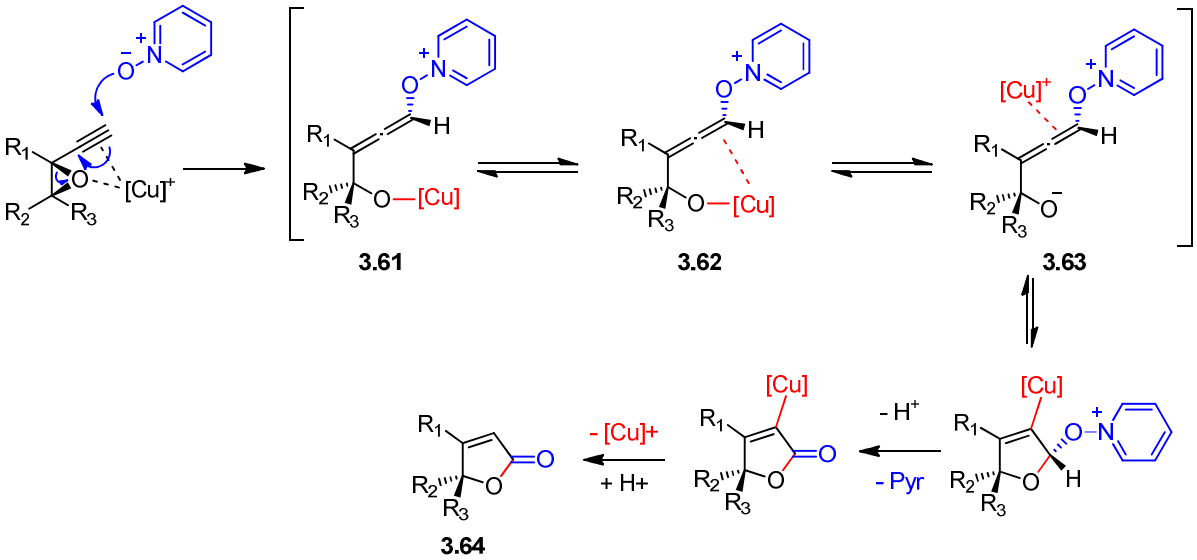


Figure 3-45 : Proposition de mécanisme pour la formation de lactones α–β insaturées

L'or(I) est nettement plus carbophile que le cuivre(I). Il activera donc majoritairement l'alcyne et ne favorisera donc pas l'addition de type S_N2'. Cela explique le manque de sélectivité de la réaction. Dans le cas des complexes d'argent(I), la sélectivité est la même qu'avec des complexes de cuivre. Un mécanisme similaire peut donc être appliqué à la catalyse par les sels d'argent(I).

3.5 Etude de la cyclisation oxydante des oxétanes propargyliques

Les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer ont donc montré qu'il était possible de réaliser la cyclisation oxydante d'époxydes propargyliques en utilisant un catalyseur de cuivre(I). En parallèle, nous avons étudié la réactivité des oxétanes propargyliques, substrats dont le cycle oxygéné a été agrandi d'un atome de carbone, dans les mêmes conditions.

3.5.1 Synthèse des oxétanes propargyliques

L'oxydation d'énynes 1,3 permettait une synthèse directe des époxydes propargyliques. La synthèse des oxétanes propargyliques s'est révélée beaucoup plus difficile. Nous avons choisi d'utiliser une voie de synthèse en quatre étapes pour les oxétanes aromatiques. Si les trois premières étapes étaient assez efficaces, nous n'avons pas réussi à obtenir de bons rendements pour la fermeture de l'oxétane.

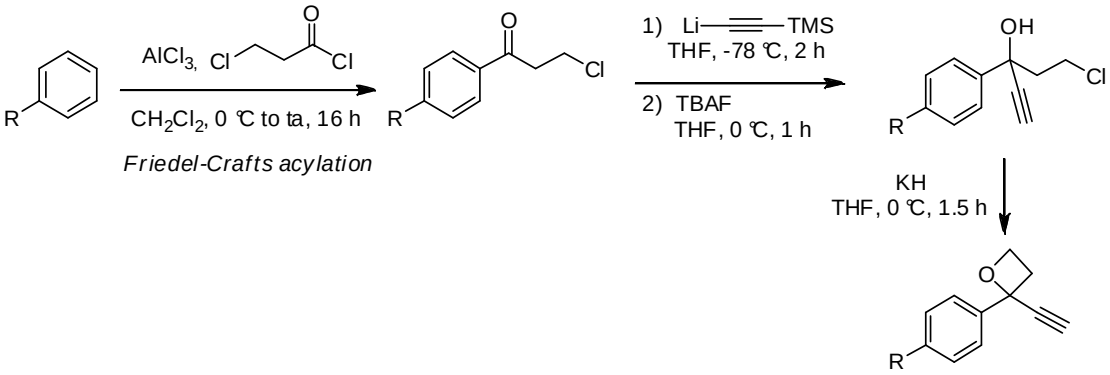


Figure 3-46 : Préparation des oxétanes propargyliques aromatiques

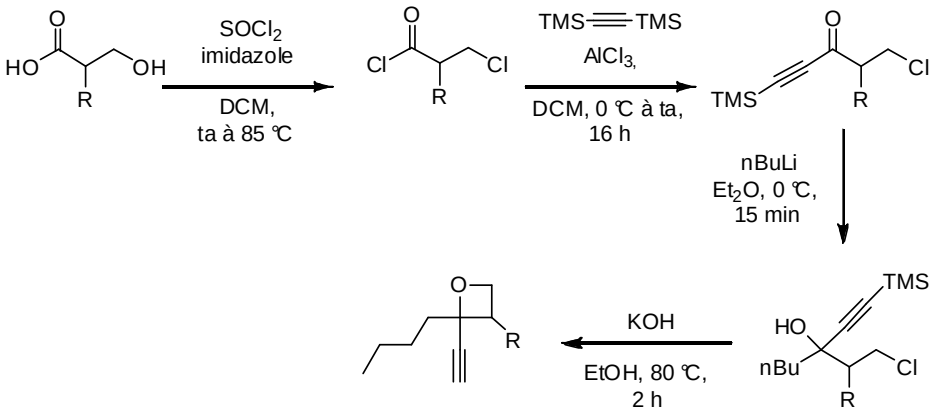


Figure 3-47 : Préparation des oxétanes propargyliques aliphatiques

La synthèse des oxétanes aliphatiques s'est révélée encore plus sensible. Une nouvelle fois, la fermeture de l'oxétane était capricieuse et a fourni les substrats avec de mauvais rendements.
Malgré les difficultés à obtenir les substrats, nous avons pu étudier leur réactivité dans les mêmes conditions de réaction que pour la catalyse oxydante des époxydes propargyliques.

3.5.2 Un substrat, deux produits

Lorsque nous avons mis l'oxétane propargylique **3.65** en présence de deux équivalents de *N*-oxyde de pyridine et de triflimide de tétraacétonitrilecuivre(I) dans l'acétonitrile au reflux, il a été rapidement oxydé. Cependant, nous n'avons pas obtenu sélectivement la lactone α–β insaturée, que nous désirions, de manière sélective (Figure 3-48). Deux produits ont été formés lors de cette réaction : la lactone cyclique α–β insaturée **3.66** et un furanaldéhyde inattendu **3.67** dans un rapport 1 pour 1,9.
Ces deux produits peuvent provenir du même intermédiaire allénoxy pyridinium **3.68**. La lactone **3.66** résulte du même mécanisme d'addition nucléophile sur cet intermédiaire que celui que nous avons décrit dans le cas des époxydes propargyliques. Le furanaldéhyde **3.67** pourrait, lui, provenir d'une addition nucléophile sur le carbone central de l'allénoxy pyridinium intermédiaire. Cette addition permettrait bien la formation d'un cycle à 5 chaînons.
Dans les deux cas, l'oxydation a bien lieu sur le carbone terminal de l'alcyne, selon le mécanisme que nous avons explicité auparavant (Figure 3-45).

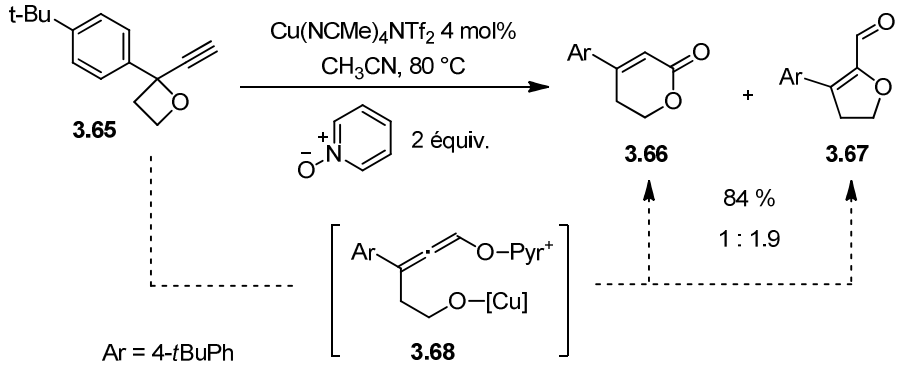


Figure 3-48 : Mise en évidence de la réactivité particulière des oxétanes propargyliques

3.5.3 Recherche de conditions de formation sélective de chaque produit

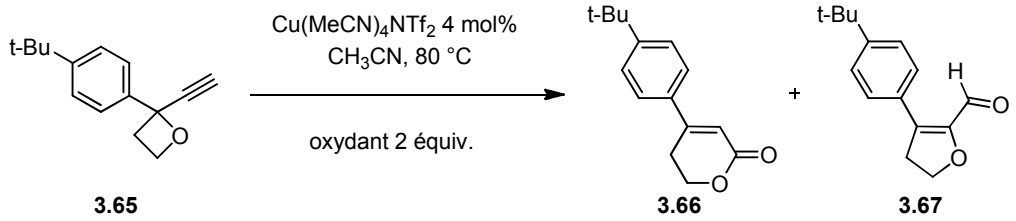
Nous avons essayé de trouver des conditions particulières de réaction qui nous permettraient d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre de ces produits. Tout d'abord, nous

avons changé le catalyseur de cuivre(I). Nous avions remarqué que, dans le cas des époxydes propargyliques, l'utilisation d'un sel d'argent(I) permettait l'oxydation sélective de la position terminale de l'alcyne. Nous avons donc placé le substrat **3.65** et le *N*-oxyde de pyridine en présence de 10 mol% de $AgNTf_2$ dans l'acétonitrile. La réaction est tout aussi rapide et efficace mais forme une nouvelle fois un mélange des deux produits observés précédemment (Figure 3-49, entrée 4). Le rapport entre les deux produits est toutefois modifié puisque la lactone α–β insaturée est légèrement majoritaire (1,1 : 1).

Nous avons donc décidé de jouer sur le dernier paramètre que nous n'avions pas fait varier lors de l'optimisation des conditions de réaction dans le cas des oxiranes propargyliques : la nature de l'oxydant (Figure 3-42).

Dans le cas de réactions d'oxydation d'alcyne catalysées à l'or, Zhang *et coll.* ont montré que l'utilisation de *N*-oxydes de pyridines diversement fonctionnalisés pouvait avoir une influence sur l'efficacité de la réaction.[244] En s'inspirant de leurs résultats, nous avons testé l'utilisation de deux *N*-oxydes de pyridine de nature électronique différente.
Le *N*-oxyde de 4-méthoxypyridine est riche en électrons et donc plus nucléophile et le *N*-oxyde de 3-bromopyridine qui est moins nucléophile à cause de l'atome de brome en position *méta* de l'atome d'azote. Chacune des deux réactions de catalyse que nous avons réalisée en utilisant ces *N*-oxydes de pyridine a formé sélectivement un produit. Quand l'oxydant est le *N*-oxyde de 4-méthoxypyridine, la lactone α–β insaturée **3.66** est obtenue avec un rendement de 74 % en 3 heures (Figure 3-49, entrée 3). Aucune trace du furanaldéhyde n'est observée par RMN 1H du milieu réactionnel. Si l'on utilise l'oxyde de 3-bromopyridine, la sélectivité est également totale mais le produit formé n'est pas la lactone. La réaction fournit le furanaldéhyde **3.67** uniquement avec un rendement de 85 % en 1 heure de réaction (Figure 3-49, entrée 2). Les mêmes réactions catalysées par $AgNTf_2$ sont moins sélectives (Figure 3-49, entrées 5 et 6).

[244] a) Wu, J. ; Cui, X. ; Chen, L. ; Jiang, G. ; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888; b) Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258; c) Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.



entrée	catalyseur	oxydant	temps	**3.66 : 3.67**	rendement global
1		O1	1.5 h	1 : 1.9	84%
2	$Cu(MeCN)_4NTf_2$	O2	1 h	0 : 1	85%
3		O3	3 h	1 : 0	74%
4		O1	2.5 h	1.1 : 1	81%
5	$AgNTf_2$	O2	2 h	1 : 6	87%
6		O3	4 h	19 : 1	80%

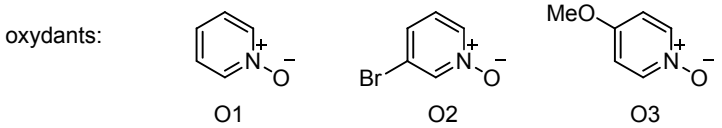


Figure 3-49 : Choix de l'oxydant pour la catalyse oxydante des oxétanes propargyliques

La différence de réactivité des deux oxydants peut être expliquée par la différence de nature électronique de ces deux *N*-oxydes de pyridines (Figure 3-50).

Le groupement méthoxy en position para de l'atome d'azote permet de délocaliser la charge cationique portée par l'atome d'azote sur tout le noyau aromatique. L'atome d'azote est donc moins électrodéficient. Ce changement électronique permet d'augmenter l'électrophilie du carbone de l'allène qui a été oxydé. L'addition nucléophile de l'alcoolate sur ce carbone est donc favorisée. La pyridine est un moins bon groupe partant dans ce cas. La lactone α–β insaturée est donc formée en deux étapes distinctes à partir de l'allénoxypyridinium intermédiaire. La cyclisation et l'élimination de la molécule de pyridine ne sont pas concertées.

Un atome de brome en position *méta* de l'atome d'azote a une influence électronique très différente. Le noyau pyridine devient un meilleur groupe partant sous l'effet électro-attracteur de l'atome de brome. La cyclisation de type 5-*exo-dig* est donc favorisée par la perte concertée de la molécule de pyridine. L'électrophilie du carbone central de l'allène est donc augmentée par le caractère électro-attracteur de l'atome de brome porté par l'oxyde de pyridine.
L'atome central d'un allène n'est pas la position la plus électrophile de ce motif. Les additions de nucléophiles oxygénés sur les atomes centraux des allènes sont rares dans la littérature.[245] La formation du furanaldéhyde **3.67** est donc particulièrement intéressante.

[245] Pour des exemples choisis, voir: a)Van der Puy, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6466; b) Heaney, F.; Kelly, B. M.; Bourke, S.; Rooney, O.; Cunningham, D.; McArdle, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999** , 143; c) Roedig, A.;

Elle montre qu'il est possible de modifier la nature électronique des atomes de carbone d'un allène en modifiant celle des groupements partant qu'il porte.

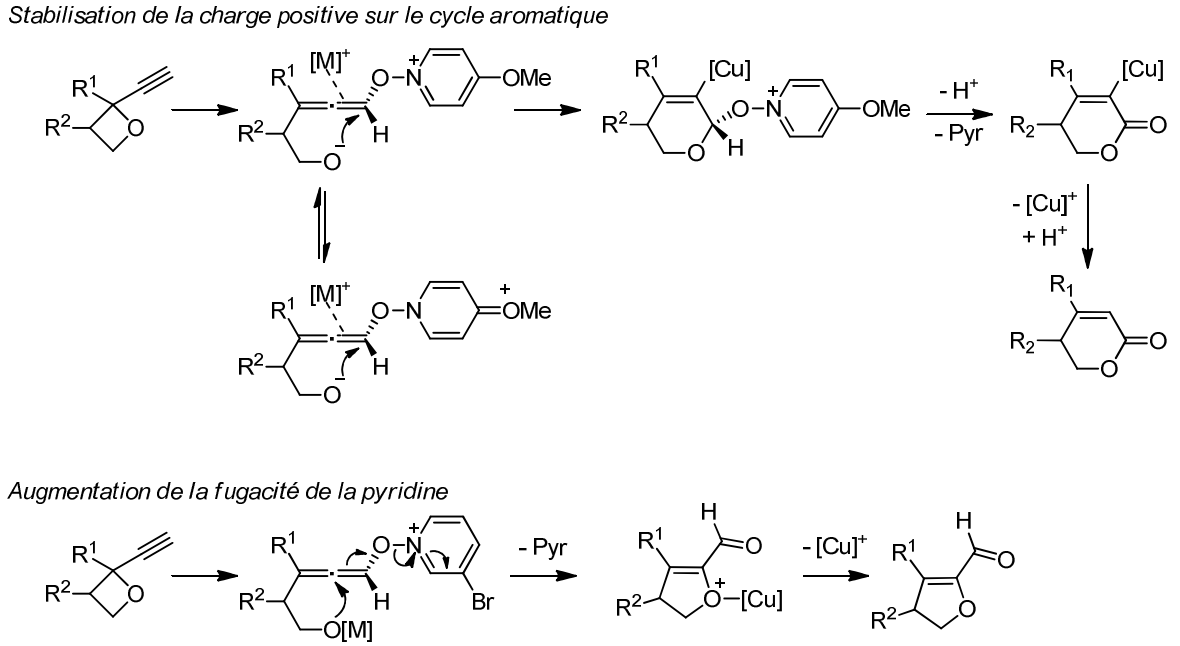


Figure 3-50 : Mécanismes de la cyclisation

Nous avons bien évidemment essayé de faire réagir un époxyde propargylique en présence du catalyseur de cuivre(I) et de *N*-oxyde de 3-bromopyridine afin de voir s'il était possible d'obtenir l'oxétanaldéhyde correspondant. Cette réaction ne s'est soldée que par la formation de la lactone α–β insaturée que nous avions déjà obtenue avec le *N*-oxyde de pyridine.

Une fois que nous possédions ces conditions sélectives de formation des deux produits de cyclisation oxydante des oxétanes propargyliques, nous avons pu tester ces conditions sur différents oxétanes propargyliques. Nous avons utilisé les voies de synthèse décrites auparavant pour former les substrats

3.5.4 Synthèse de quelques lactones et furanaldéhydes par catalyse oxydante d'oxétanes propargyliques

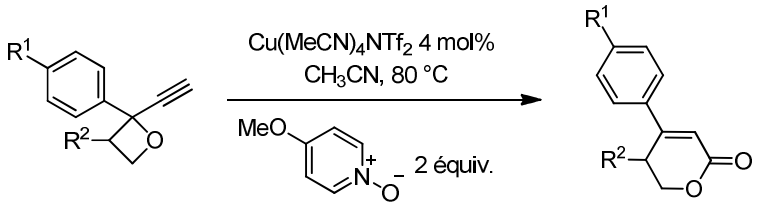
Des oxétanes propargyliques aromatiques ont d'abord été synthétisés. Le cycle à 4 chaînons porte un noyau aromatique et un alcyne sur le même carbone. Les deux autres carbones ne portent que des protons. Dans ce cas, il est possible de substituer le noyau aromatique par

---

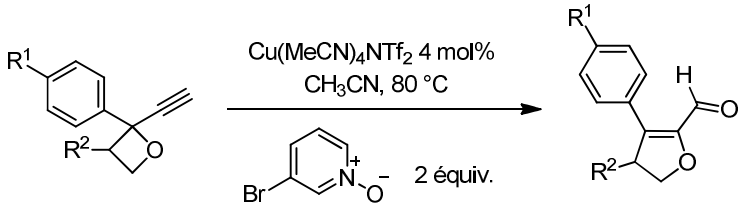
Ritschel, W. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3324; d) Marx, V. M.; Stoddard, R. L.; Heverly-Coulson, G. S.; Burnell, D. J. *Chem.Eur. J.* **2011**, *29*, 8098.

un groupement tertiobutyle (Figure 3-49), un autre noyau aromatique ou des atomes d'halogène. Si l'on utilise l'oxyde de 4-méthoxypyridine comme oxydant, on forme donc la lactone avec de bons rendements compris entre 73 et 89 %. Avec l'oxyde de 3-bromopyridine, on obtient les furanaldéhydes **3.77** à **3.79** avec des rendements comparables de 79 à 88 %.

Si un autre carbone de l'oxétane porte un groupement méthyle, de la même manière, on obtient la lactone **3.76** avec un rendement de 71 % et le furanaldéhyde **3.80** avec un rendement de 72 %.



entrée	substrat	R^1	R^2	temps	rendement	produit
1	**3.69**	Ph	H	1 h	89 %	**3.70**
2	**3.71**	F	H	2 h	73 %	**3.72**
3	**3.73**	Br	H	3 h	83 %	**3.74**
4	**3.75** (SM dr = 1:1.3)	F	Me	1 h	71 %	**3.76**

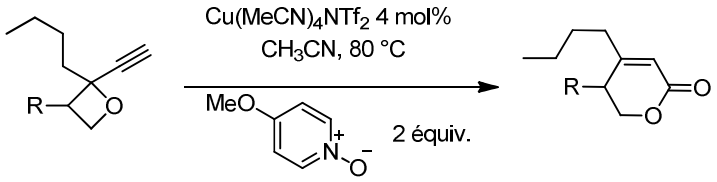


entrée	substrat	R^1	R^2	temps	rendement	produit
1	**3.69**	Ph	H	1 h	88 %	**3.77**
2	**3.71**	F	H	2 h	80 %	**3.78**
3	**3.73**	Br	H	3 h	79 %	**3.79**
4	**3.75** (SM dr = 1:1.3)	F	Me	1 h	72 %	**3.80**

Figure 3-51 : Cyclisation oxydante d'oxétanes propargyliques aromatiques

Dans le cas où les oxétanes ne sont pas substitués par un noyau aromatique mais par un groupement alkyle sur l'atome de carbone qui porte l'alcyne, les résultats sont différents. Les lactones **3.82** et **3.84** sont formées avec de bons rendements lorsque l'on utilise l'oxyde de 4-méthoxypyridine. Par contre, de manière surprenante, il n'est pas possible d'obtenir les

furanaldéhydes correspondants si l'on change l'oxydant. Il est possible que l'atome central de l'allénoxypyridinium intermédiaire ne soit pas suffisamment électrophile dans ce cas.



entrée	substrat	R	temps	rendement	produit
5	**3.81**	H	3 h	68 %	**3.82**
6	**3.83** (SM dr = 1:2.7)	Ph	3 h	67 %	**3.84**

Figure 3-52 : Formation de lactones par cyclisation d'oxétanes propargyliques non aromatiques

3.5.5 Bilan de l'étude menée

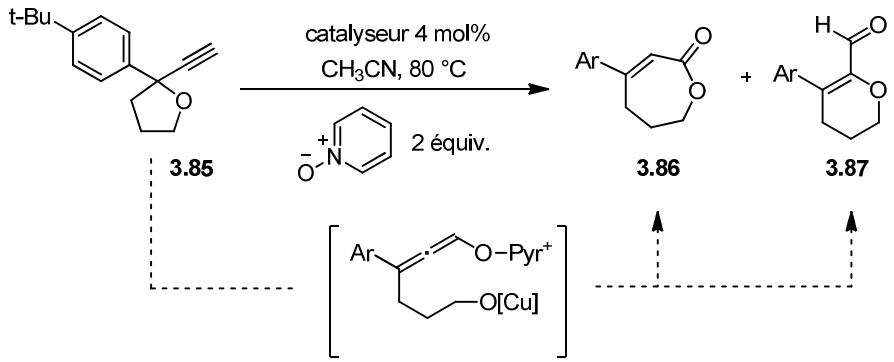
En étudiant la réactivité des oxétanes propargyliques, nous avons simplement ajouté un atome de carbone au cycle oxygéné présent dans les oxiranes propargyliques. Cela nous a permis de mettre en évidence une nouvelle réactivité des substrats.
En effet, la cyclisation oxidative des oxiranes propargyliques ne fournit qu'un seul produit issu d'une cyclisation de type 5-*endo-dig* sur le carbone terminal de l'allénoxypyridinium intermédiaire. Lorsque l'on place les oxétanes propargyliques dans les mêmes conditions réactionnelles, on peut former deux produits. La lactone à 6 chaînons est issue du même mécanisme de cyclisation de type *endo* que nous avons décrit avec les époxydes mais dans la version 6-*endo-dig*. Le furanaldéhyde est issu d'une cyclisation de type 5-*exo-dig* sur le carbone central de l'allénoxypyridinium intermédiaire.
Si l'on n'observe pas la formation d'aldéhydes par cyclisation de type *endo* à partir des époxydes propargyliques, c'est certainement parce que cette cyclisation est plus difficile car elle engendrerait la formation d'un cycle à 4 chaînons.

Nous avons donc étendu notre étude aux cycles oxygénés propargyliques qui comportent un atome de carbone supplémentaire : les tétrahydrofuranes.

3.5.6 Extension de la méthode aux tétrahydrofuranes propargyliques

Nous avons synthétisé le substrat **3.85** en suivant la même voie de synthèse que celle des oxétanes aromatiques et propargyliques (Figure 3-46, page 189).

Quand on place ce substrat dans les conditions de réactions optimales que nous avions choisies, celui-ci ne réagit pas, quel que soit l'oxydant utilisé. Il n'est pas étonnant que le tétrahydrofurane propargylique soit moins réactif que l'oxétane dans les mêmes conditions. Le cycle à 5 chaînons du tétrahydrofurane est beaucoup plus stable. Le groupement présent en position propargylique n'est donc plus vraiment un groupe partant comme nous le souhaitons. Pour être efficace, la réaction doit donc être catalysée par un métal plus électrophile qui activera d'autant plus l'alcyne. Comme l'addition de l'oxyde de pyridine est réversible, la réaction sera facilitée si le produit de cyclisation est plus stable que le tétrahydrofurane de départ.



catalyseur	rendement RMN 3.86	3.87
$Cu(MeCN)_4NTf_2$	-	-
$AgNTf_2$	-	-
$IPrAuNTf_2$	-	47 %

Figure 3-53 : Cyclisation oxydante de tétrahydrofuranes propargyliques

Nous avons vu que lorsque l'on changeait le catalyseur pour un sel d'argent, l'efficacité de la réaction était semblable dans le cas de substrats avec un cycle plus petit. Nous avons donc essayé de faire réagir le tétrahydrofurane propargylique **3.85** en présence d'$AgNTf_2$. Cette fois encore, le substrat n'est pas réactif. Lorsqu'on active l'alcyne de **3.85** par un catalyseur carbénique d'or(I), on observe la transformation du substrat en aldéhyde **3.87**. La conversion est rapide mais le rendement RMN de la réaction n'est que de 47 %. En effet, une grande partie du substrat se dégrade dans les conditions de réaction. Quel que soit l'oxydant utilisé, un seul produit est observé. La triple liaison du substrat est oxydée en position terminale. L'addition nucléophile sur l'allénoxypyridinium intermédiaire a lieu sur le carbone central de l'allène. La cyclisation de type 7-*endo-dig* est défavorisée par rapport à la cyclisation de type 6-*exo-dig*. Aucune trace de lactone α–β insaturée **3.86** n'est donc observée.

3.6 Conclusion

Une méthode efficace de cyclisation oxydante des époxydes propargyliques a été développée dans notre équipe. A la suite de cette étude, nous nous sommes intéressés à la réactivité des oxétanes propargyliques. Nous avons montré que ces substrats peuvent être oxydés en présence d'un catalyseur de cuivre(I) et de *N*-oxyde de pyridine en position terminale de l'alcyne. Une divergence intéressante de l'évolution de l'intermédiaire formé en fonction de la richesse de l'oxydant utilisé nous a permis de synthétiser sélectivement des lactones α–β-insaturées et des furanaldéhydes avec de bons rendements. Cette méthode ne peut malheureusement pas être étendue aux tétrahydrofuranes propargyliques qui sont trop peu réactifs.

Notre étude ne s'est intéressée qu'aux substrats qui comportent un cycle oxygéné en position propargylique. Une étude de la cyclisation oxydative en présence de N-oxyde de pyridine d'aziridines propargyliques et d'azétidines propargyliques pourrait permettre la synthèse de cycles azotés sur le même principe que celui que nous avons développé (Figure 3-54). En effet, ces substrats sont enclins à subir une addition nucléophile de type S_N2' comme l'ont montré Pale et son équipe.[239, 246]

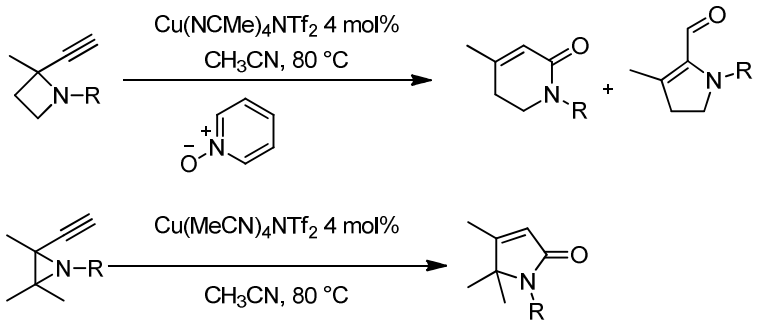


Figure 3-54 : Cyclisation oxydante d'aziridines propargyliques

L'utilisation d'oxydants intramoléculaires, comme des *N*-oxydes d'amines ou des sulfoxydes peut également être envisagée. La compétition entre les deux nucléophiles présents dans l'intermédiaire formé par l'addition oxydante permettrait de former différents produits.

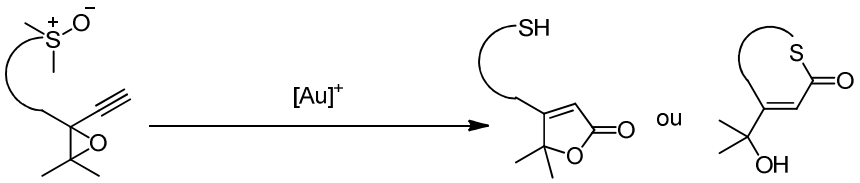


Figure 3-55 : Cyclisation oxydante de sulfoxydes sur des époxydes propargyliques

[246] Kern, N. ; Hoffmann, M. ; Blanc, A. ; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*,836.

Chapitre 4 : Synthèse de quinolines à partir d'acétates d'azidophényle alcynes.

Ce travail a été effectué en collaboration avec Guillaume Boissonnat.

4.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons mis en évidence différentes réactivités d'alcynes en conditions de catalyse électrophile (Figure 4-1). Ces modes de réaction dépendent notamment des espèces contenues dans le milieu. En présence d'un oxydant de type *N*-oxyde de pyridine et d'un catalyseur électrophile, un oxétane propargylique peut subir une cyclisation oxydante (chapitre 3). Des groupements propargyliques sont enclins à se réarranger quand la triple liaison est activée par un catalyseur métallique électrophile (chapitre 2).

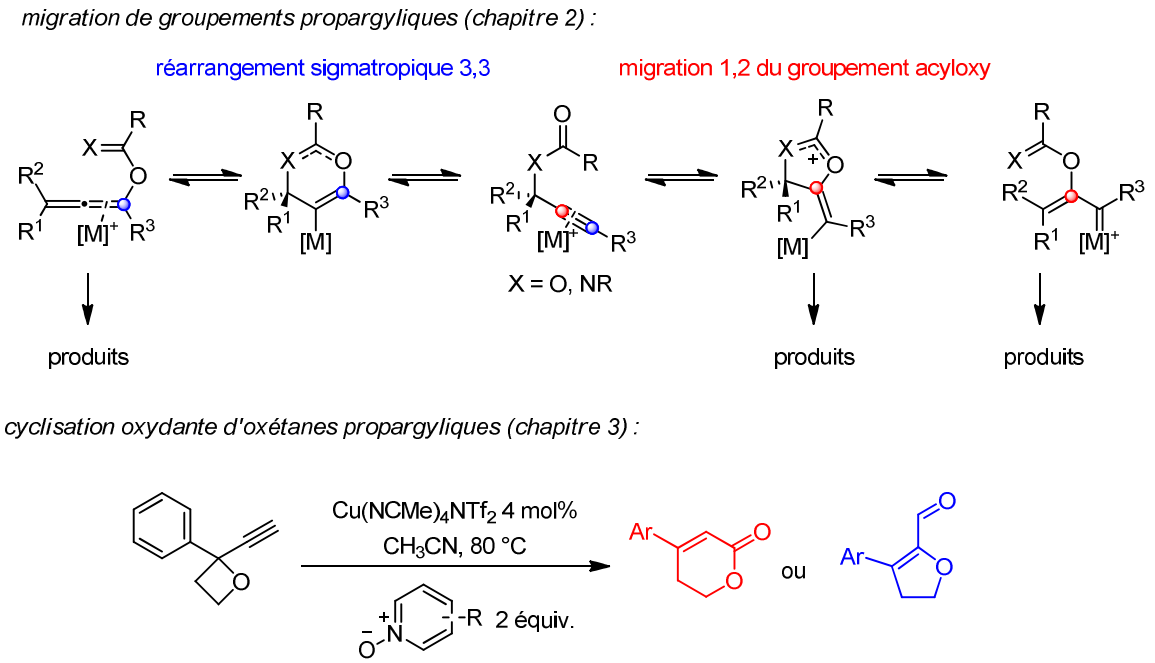


Figure 4-1 : Rappel sur les principes mis en jeu précédemment

Ce chapitre présente une étude de la réactivité de substrats qui contiennent à la fois un acétate propargylique et un nucléophile ambident : un groupement azoture. La compétition entre le réarrangement de l'acétate propargylique et la formation d'un α-imino carbène d'or sera étudiée.

Nous présenterons tout d'abord les études pré-existantes de la réactivité de ces derniers. Les travaux qui portent sur les réarrangements sigmatropiques 3,3 d'acétates propargyliques seront ensuite développés. Nous présenterons finalement une méthode de synthèse de 4-acétoxyquinoléines par cyclisation intramoléculaire d'acétates d'azidophényle alcynes catalysée par des complexes d'or(I) et (III) (Figure 4-2).

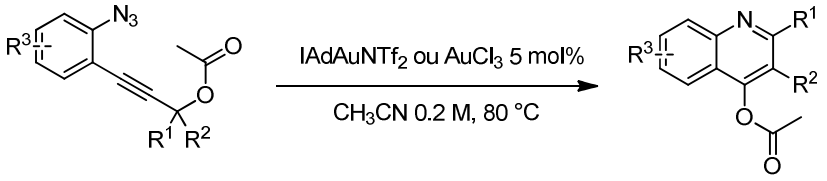


Figure 4-2 : Formation de quinoléines par catalyse à l'or

4.2 Réactivité de nucléophiles ambidents non oxygénés en catalyse électrophile

La catalyse électrophile oxydative repose sur un concept fondamental que nous avons déjà exposé : la rétro-donation des complexes d'or. Cette propriété, particulièrement développée pour les complexes d'or (voir chapitre 1), permet la formation d'intermédiaires réactionnels carbéniques. Lorsque l'oxydant présent dans le milieu réactionnel est un groupement donneur d'oxygène, cet intermédiaire est un α-oxocarbène d'or (Figure 4-3, entrée 1). Nous avons présenté les travaux qui portent sur l'utilisation de ce type d'oxydants dans le chapitre 2. Il est possible d'envisager que des nucléophiles ambidents non oxygénés présentent une réactivité similaire. Les travaux à ce sujet se sont multipliés ces dernières années grâce à l'utilisation de tels nucléophiles azotés ou carbonés (Figure 4-3, entrées 2 et 3). Nous les présenterons dans cette partie.

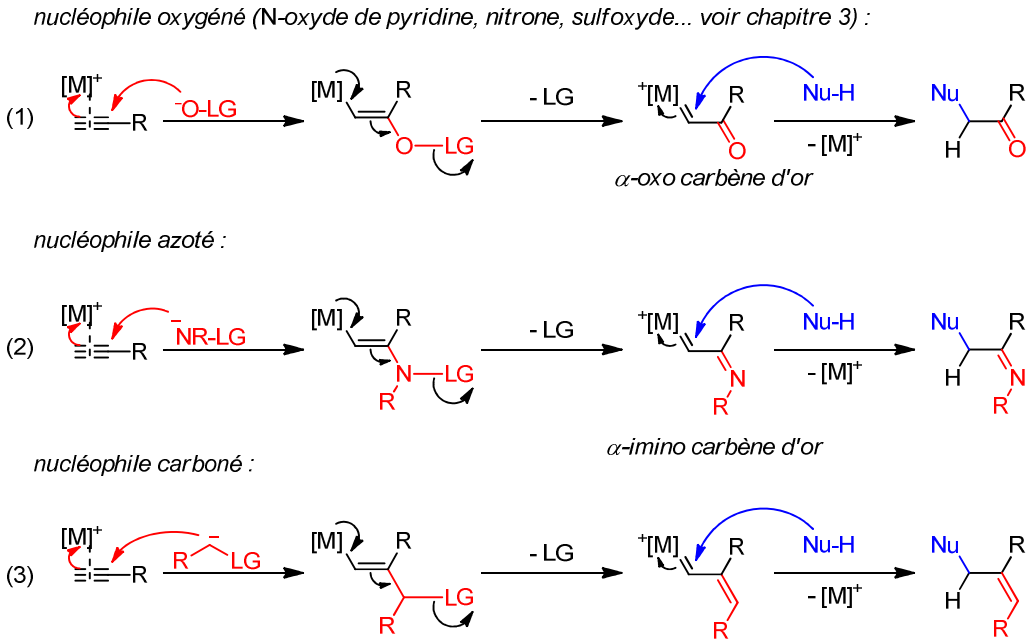


Figure 4-3 : Principe de la catalyse oxydative avec différents nucléophiles

4.2.1.1 Réaction de Schmidt – catalyse oxydative à l'aide d'azotures

Comme nous l'avons vu au chapitre 3, les nucléophiles qui permettent une réaction de catalyse oxydative portent un groupement partant sur l'atome d'oxygène. Une version azotée de cette réaction nécessite donc des nucléophiles dont l'atome d'azote nucléophile est substitué par un tel groupement. C'est notamment le cas d'un motif azoture. En effet, ce dernier peut perdre une molécule de diazote.

Les azotures, notamment sous forme de sels, sont utilisés comme nucléophiles simples dans des réactions de catalyse à l'or. Krause a, par exemple, fait réagir l'azoture de triméthylsilane sur des noyaux dihydrofuranes ouverts par catalyse à l'or(III) (Figure 4-4). [247] Cette étude est le seul exemple à ce jour d'une telle utilisation de la nucléophilie des azotures.

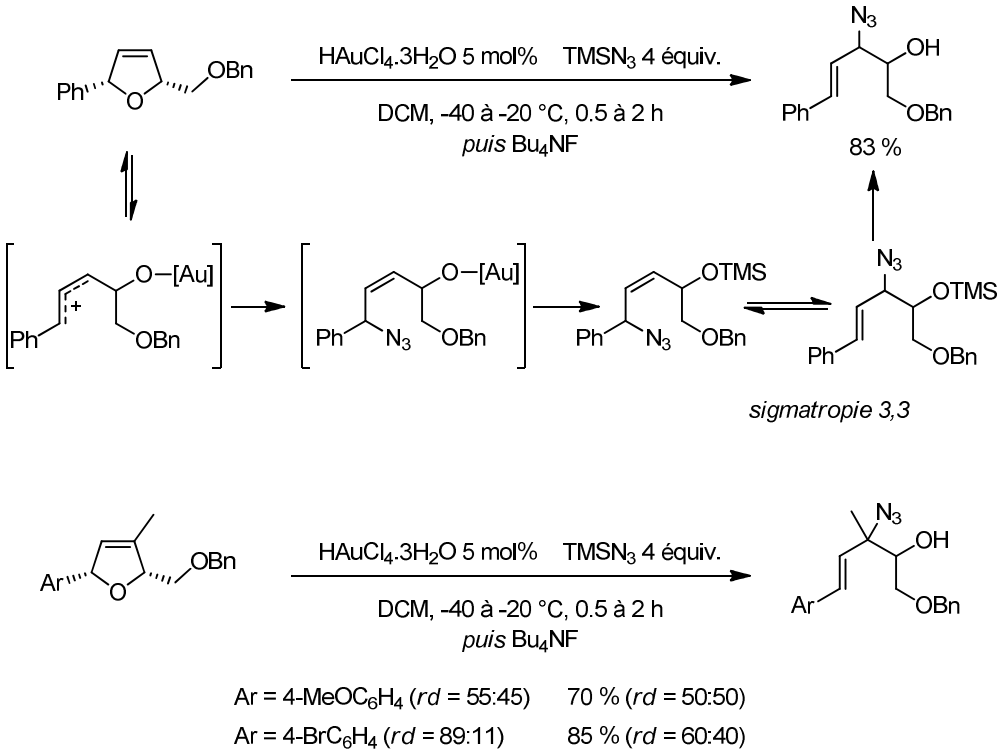


Figure 4-4 : Fonctionnalisation à l'aide d'azoture de triméthylsilane

Toste a, le premier, utilisé le caractère ambident du groupement azoture dans une version de la réaction de Schmidt[248] intramoléculaire catalysée à l'or (Figure 4-5). [249]

[247] Sawama, Y.; Sawama, Y.; Krause, N. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 5034.

[248] Pour les réactions de Schmidt intramoléculaires de cétones et d'azotures d'alkyles, voir: a) Aubé, J.; Milligan, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965; b) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10499.
Pour les réactions de Schmidt intramoléculaires de carbocations et d'azotures d'alkyles, voir; c) Pearson, W. H.; Walavalkar, R.; Schkeryantz, J. M.; Fang, W.; Blickensdorf, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10183; Pour des réactions de Schmidt catalysées par Hg(II), voir: d) Pearson, W. H.; Hutta, D. A.; Fang, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8326; voir aussi: e) Molina, P.; Alcantara, J.; Kopez-Leonardo, C. *Synlett* **1995**, 363.

[249] Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

Dans cette réaction, l'atome d'azote nucléophile du groupement azoture s'additionne sur l'alcyne activé par le complexe d'or(I). La perte d'une molécule d'azote permet de former l'intermédiaire **4.1** par rétro-donation de l'atome d'or à travers le système π de la molécule. Toste propose le passage par un intermédiaire **4.1** dans lequel le système π est entièrement délocalisé et non un carbène d'or. Une prototropie 1,2 permet la formation du *2H*-pyrrole qui tautomérise en *1H*-pyrrole final.

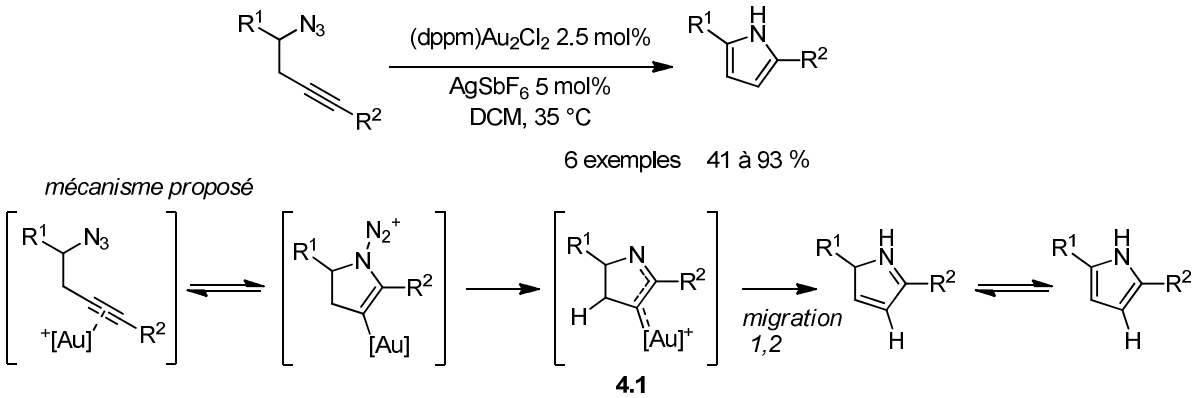


Figure 4-5 : Réaction de Schmidt d'acétylènes catalysée par l'or(I)

L'intermédiaire **4.1** est l'une des clés de cette réaction. Sa formation est irréversible car il est issu de la perte d'une molécule de diazote. Le piégeage de cet intermédiaire permet de régénérer le catalyseur. Le contrôle de cette étape est donc primordial. Dans la réaction présentée dans la Figure 4-5, c'est la migration 1,2 d'un proton qui permet d'obtenir le produit final. D'autres groupements peuvent également subir une migration 1,2 pour piéger l'intermédiaire **4.1.** Lorsque le carbone en position *alpha* de l'atome d'or est tétrasubstitué, il ne possède pas de proton susceptible de migrer. Un groupement alkyle peut alors piéger l'intermédiaire (Figure 4-6, entrée 1). Dans les exemples présentés par Toste, cette migration permet l'agrandissement d'un cycle carboné. Un éther silylé porté par ce carbone migrera également afin de former le pyrrole correspondant (entrée 2).

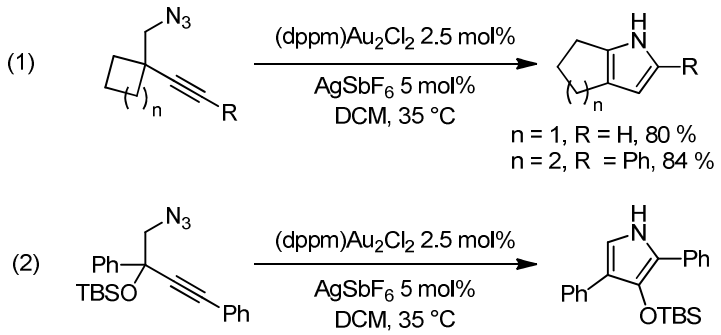


Figure 4-6 : Réaction de Schmidt sans migration d'hydrure

Toste *et coll.* ont donc développé une réaction de Schmidt catalysée par un complexe d'or(I). Une version de cette réaction catalysée par $PtCl_4$ a été décrite presque au même moment

par Hiroya et son équipe (Figure 4-7). [250] Cette réaction repose exactement sur les mêmes principes que ceux utilisés par Toste. Les auteurs supposent, d'ailleurs, que leur réaction suit le même chemin réactionnel. Toutefois, les substrats utilisés par Hiroya ne sont pas du tout réactifs dans les conditions de catalyse à l'or de Toste. Le groupement azoture se dégrade dans le milieu réactionnel avant de s'additionner sur l'alcyne activé malgré le fait que les substrats soient très proches de ceux utilisés par Toste dans son étude. Il est donc possible que la réaction catalysée par l'or suive un autre chemin réactionnel.

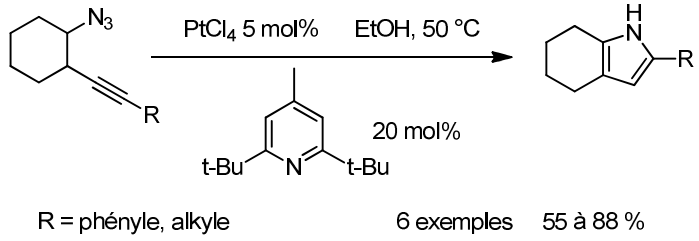
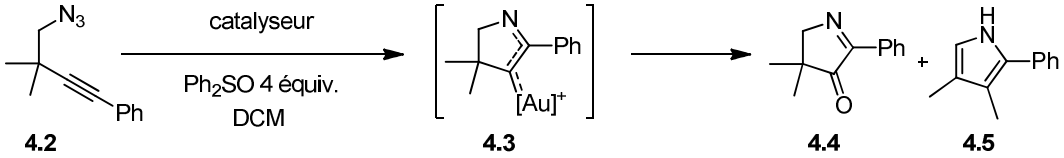


Figure 4-7 : Réaction de Schmidt catalysée par $PtCl_4$

Au vu de ces observations, Toste a cherché à obtenir des indices sur le mécanisme de cette réaction. Lorsque l'on place le substrat **4.2** en présence d'un catalyseur carbénique d'or et de sulfoxyde de diphényle, un mélange de deux produits est obtenu (Figure 4-8, entrée 1). Le produit **4.5** résulte de la migration 1,2 d'un groupement méthyle comme précédemment. Le produit majoritaire est la pyrrolone **4.4**. Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, ce produit provient de l'oxydation d'un carbène intermédiaire par le sulfoxyde de diphényle. Lorsque le catalyseur est moins σ-donneur, la pyrrolone **4.4** n'est obtenue qu'avec un rendement de 31 % et le pyrrole **4.5** devient majoritaire (entrée 2).



entrée	catalyseur	**4.4**	**4.5**
1	IPrAuCl/$AgSbF_6$ 10 mol%	73 %	6 %
2	$PPh_3AuCl/AgSbF_6$ 10 mol%	31 %	60 %

Figure 4-8 : Piégeage du carbène intermédiaire par le sulfoxyde de diphényle

Cette étude permet de préciser la nature des intermédiaires de la réaction et notamment celle de l'intermédiaire **4.3**. Plus le complexe d'or utilisé pour la réaction est σ–donneur, plus cet intermédiaire présente un caractère carbénique marqué. Il n'est toutefois pas possible d'affirmer que cette réaction procède uniquement *via* un intermédiaire *α*-iminocarbène d'or.

[250] Hiroya, K.; Matsumoto, S.; Ashikawa, M.; Ogiwara, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5349.

4.2.2 Formation de cycles à six par addition d'un azoture sur des alcynes

L'atome d'azote nucléophile du groupement azoture peut également cycliser sur un alcyne activé par un complexe d'or selon un mode 6-*endo-dig*. Yamamoto a développé une méthode de synthèse d'isoquinoléines catalysée par l'or(III) sur ce principe (Figure 4-9). [251]

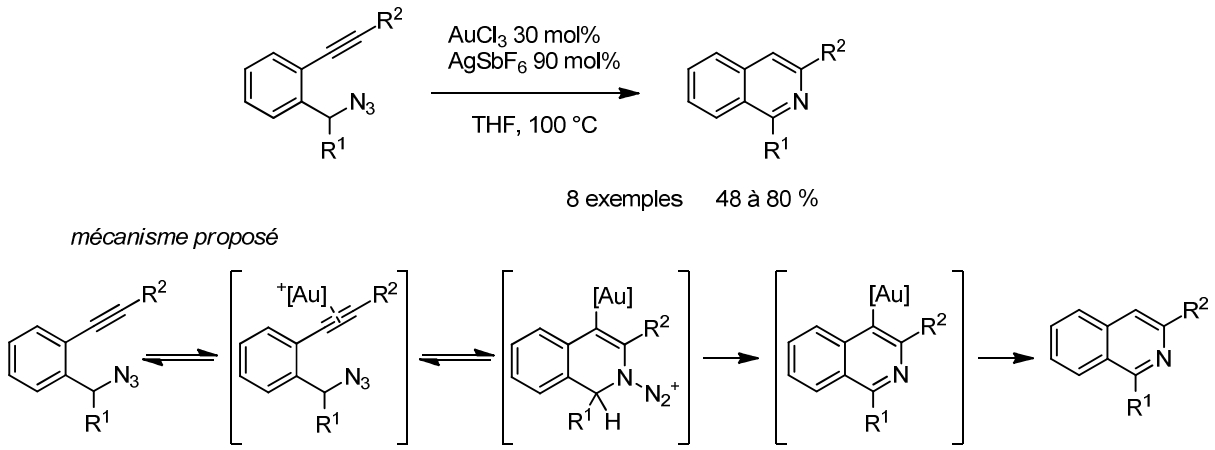


Figure 4-9 : Formation d'isoquinoléines

L'espèce catalytique d'or(III) est formée *in situ* par échange de contre-ion entre $AuCl_3$ et un sel d'argent, $AgSbF_6$.

Les auteurs ne proposent pas le passage par un intermédiaire carbénique d'or pour cette réaction. Ils supposent que l'azoture s'additionne en premier lieu sur l'alcyne activé par le complexe d'or. L'élimination d'un proton permet la perte d'une molécule de diazote. Cette étape serait suivie d'une protodémétallation qui permettrait d'obtenir les isoquinoléines désirées.

Dans ce mécanisme, ce n'est pas la rétro-donation du complexe d'or vers le système π de l'intermédiaire qui déclenche la libération du groupe partant mais l'élimination d'un proton.

L'analogie avec les mécanismes proposés pour la réaction Schmidt est cependant grande. Une participation non négligeable du complexe d'or dans la perte de N_2 est d'autant plus enviseageable que les auteurs ne fournissent pas d'explication supplémentaire ni de preuves empiriques du chemin réactionnel qu'ils proposent.

[251] Huo, Z.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 3651

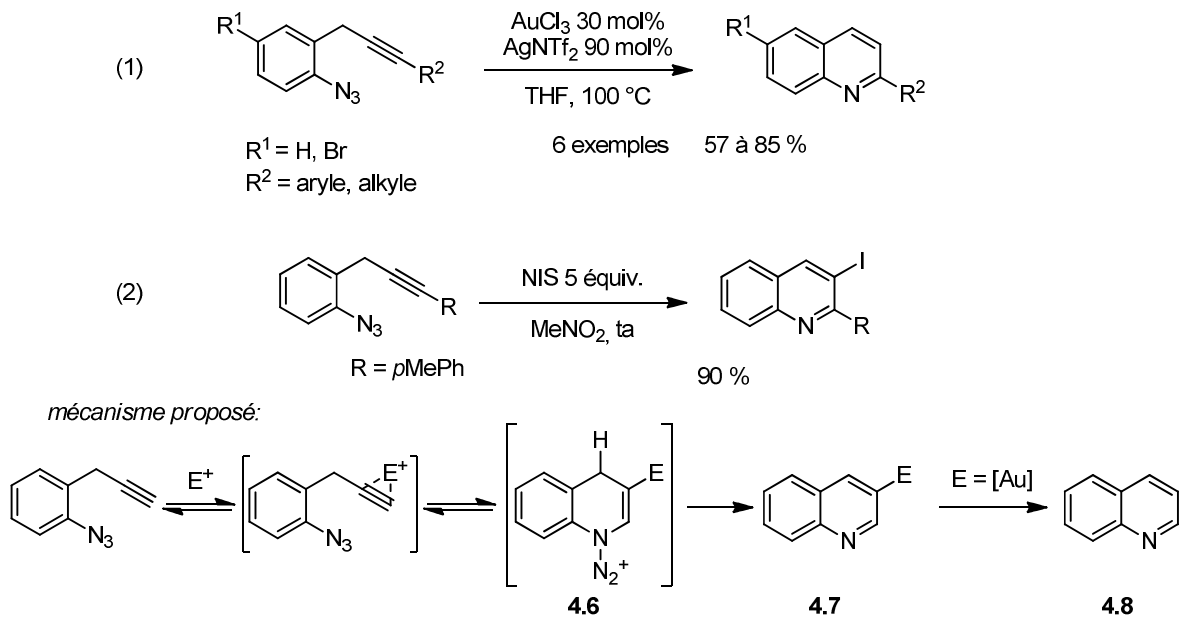


Figure 4-10 : Formation de quinoléines

Suite à ces travaux, la même équipe a développé une méthode de synthèse de quinoléines en présence d'un électrophile (Figure 4-10).[252] Cette méthodologie ne nécessite pas la présence d'un catalyseur métallique. Seule l'électrophilie du catalyseur est importante.

Le mécanisme que les auteurs proposent pour cette transformation repose sur l'activation de l'alcyne du substrat par l'électrophile. L'addition de l'azoture sur la triple liaison activée permet de former l'intermédiaire **4.6**. L'élimination concertée d'un proton et d'une molécule de diazote permet la formation du produit **4.7**. Dans le cas d'électrophiles non métalliques, comme par exemple des ions halogènes, c'est le produit final de la réaction (entrée 2). En présence d'une quantité catalytique d'un complexe métallique électrophile formé à partir de $AuCl_3$ et $AgNTf_2$, le produit final **4.8** est formé par protodémétallation du vinylmétal **4.7** (entrée 1).
Aucun intermédiaire carbénique n'est proposé par les auteurs. Parmi les électrophiles utilisés, seuls les complexes métalliques d'or sont susceptibles de favoriser la perte de la molécule de diazote par rétro-donation et, ainsi, la formation d'un carbène d'or. Le passage par cet intermédiaire n'est donc pas nécessaire.
Bien que cette éventualité ne soit pas envisagée par les auteurs, la participation du complexe d'or dans l'étape d'élimination de la molécule de diazote paraît probable.

Ces deux études de Yamamoto sont favorisées par la formation d'un bicyle aromatique. Ces deux réactions nécessitent l'élimination d'un proton afin de retrouver l'aromaticité.

[252] Huo, Z.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1266.

4.2.3 Cyclisation d'azotures aromatiques sur des alcynes intramoléculaires

La réactivité de substrats dans lesquels aucun proton ne pouvait être facilement éliminé a été étudiée dans notre laboratoire.

La réactivité de substrats analogues à ceux utilisés par Toste dans ses travaux préliminaires a intéressé notre équipe.[253] Dans toute son étude, l'équipe de Toste utilise des substrats dont l'un des groupements en position *béta* de l'alcyne peut subir une migration 1,2 afin de piéger l'intermédiaire à caractère carbénique de la réaction (Figure 4-11, entrée 1). Les substrats synthétisés par le docteur Alexander Wetzel n'offrent pas cette possibilité (entrée 2).[254] L'évolution d'un éventuel intermédiaire de type carbénique reste donc à déterminer.

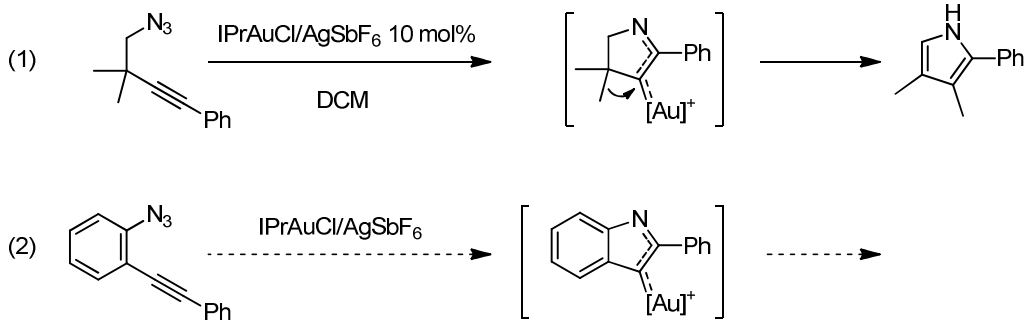


Figure 4-11: Principe de l'étude du docteur Alexander Wetzel

L'ajout d'un nucléophile externe dans le milieu réactionnel permettrait de piéger cet intermédiaire. En présence d'un excès de nucléophile, des indoles sont formés (Figure 4-12). Ces derniers résultent de l'addition de l'azote nucléophile de l'azoture sur l'alcyne activé. L'élimination d'une molécule de diazote est favorisée par la rétro-donation du complexe d'or qui permet de former l'intermédiaire de type carbénique sur lequel s'additionne l'alcool. La protodémétallation fournit les indoles observés. Contrairement aux études précédentes, l'élimination de N_2 ne peut pas être initiée par l'élimination d'un proton.

[253] Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260
[254] Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 7492.

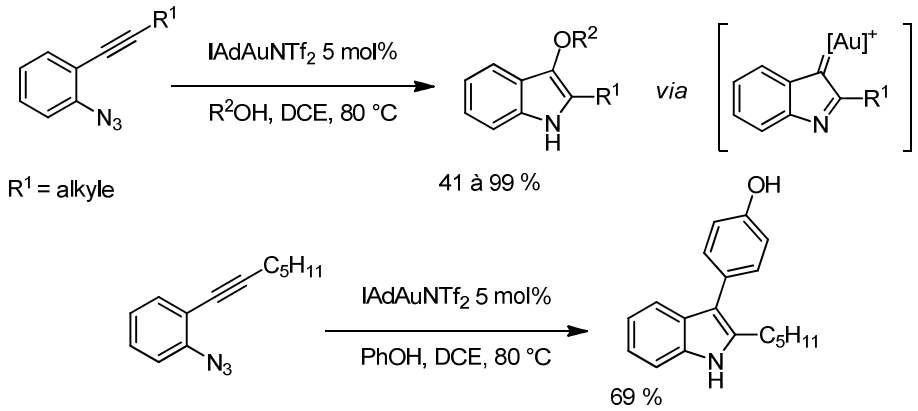


Figure 4-12 : Cyclisation d'azotures d'alcynylbenzènes

Les nucléophiles tolérés par cette réaction sont nombreux : alcools, phénols ou anilines. Lorsque le nucléophile est un alcool allylique, l'indole formé subit un réarrangement de Claisen afin de fournir les indolinones correspondantes (Figure 4-13).

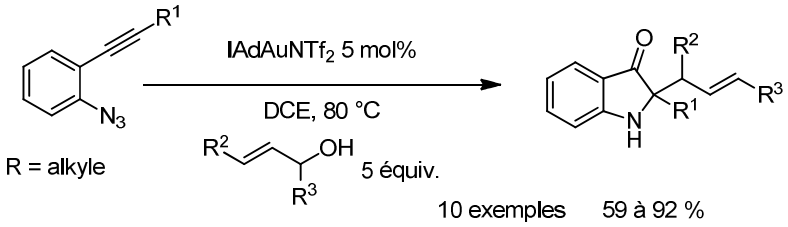


Figure 4-13 : Cyclisation d'azotures d'alcynylbenzène et réarrangement de Claisen

Une étude similaire a été publiée par l'équipe de Zhang simultanément à celle menée dans notre laboratoire.[255]

Zhang a également étudié la cyclisation intramoléculaire d'azotures sur des alcynes terminaux.[256] Le solvant de la réaction, l'acétonitrile, peut jouer le rôle de nucléophile intermoléculaire et piéger l'intermédiaire carbénique de la cyclisation (Figure 4-14). Une fois l'acétonitrile additionné, une cyclisation intramoléculaire permet la formation d'imidazoles bicycliques. Cette réaction correspond à celle que cette équipe avait développée précédemment en version oxygénée pour la synthèse d'oxazoles.[257]

[255] Lu, B.; Luo,Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.
[256] Xiao, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662.
[257] He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482.

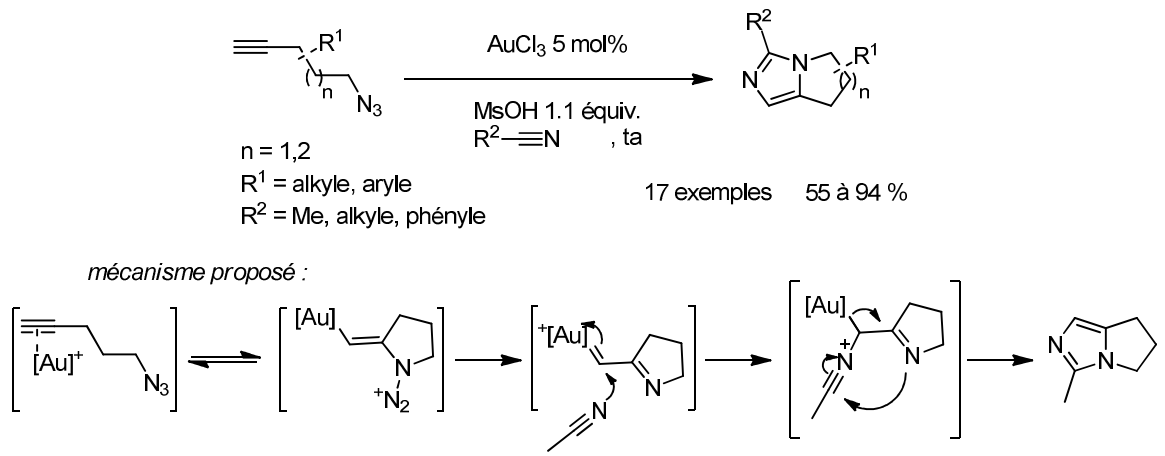


Figure 4-14 : Formation d'imidazoles par cyclisation oxydante catalysée par l'or

Lorsque l'alcyne est conjugué à une double liaison, l'intermédiaire **4.9**, formé par cyclisation en mode 5-*exo-dig* de l'azoture sur l'alcyne activé, peut subir une réaction de type Nazarov catalysée par l'or afin de former des pyrroles bicycliques (Figure 4-15).[258]

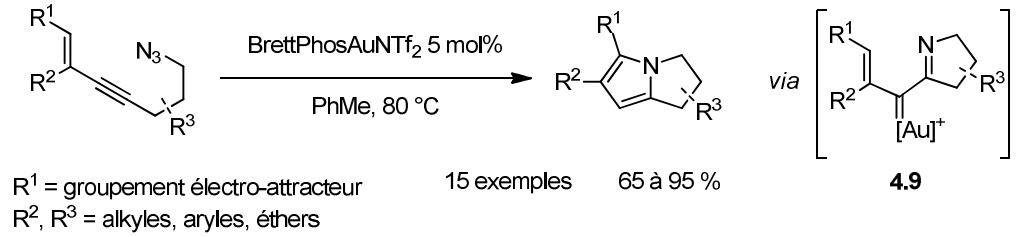


Figure 4-15 : Cyclisation oxydante et réaction de Nazarov catalysée par l'or(I)

4.2.4 Cyclisation de triazènes

Le premier exemple de transfert d'un groupement azoté autre qu'un azoture à une triple liaison activée par un complexe d'or a été présenté en 2007 par Toste et son équipe.[259] Ils ont développé une réaction d'addition d'un triazène aromatique sur la triple liaison afin de former des indazoles (Figure 4-16). L'addition de l'atome central du triazène sur un alcyne activé par PPh_3AuNTf_2 permet la formation de l'intermédiaire cyclique **4.10**. La rétro-donation de la densité électronique du complexe d'or permet de former l'intermédiaire carbénique **4.11**. Ce dernier est piégé par le sulfoxyde de diphényle présent dans le milieu réactionnel afin d'obtenir l'aldéhyde final **4.12**. La rétro-donation et la formation supposée de l'intermédiaire carbénique **4.11** permet de former une molécule aromatique, intermédiaire qui est certainement plus stable que l'intermédiaire **4.10**. Cette réaction a lieu

[258] Yan, Z.-Y.; Xiao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8624.
[259] Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838.

à température ambiante. Une réaction similaire avait été développée en conditions thermiques par Haley. La transformation nécessitait de chauffer à 170 °C. [260]
A ce jour, cette réaction est le seul exemple publié de cyclisation d'un triazène sur un alcyne dans des conditions de catalyse électrophile à l'or.

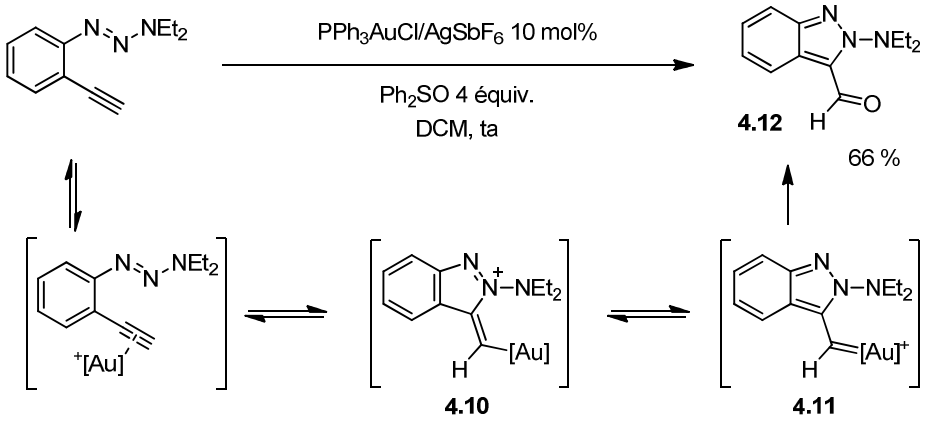


Figure 4-16 : Cyclisation d'un triazène

4.2.5 Addition intermoléculaire d'un nucléophile ambident azoté

Tous les exemples d'additions oxydantes d'un nucléophile azoté sur un alcyne que nous avons présentés jusqu'à présent étaient intramoléculaires. Deux exemples seulement de telles réactions intermoléculaires ont été publiées à ce jour.

Zhang *et coll.* ont développé une méthode de synthèse d'imides α–β-insaturés à partir d'ynamides.[261] Le nucléophile de cette réaction est un nitrène dont le groupement partant est une molécule de pyridine (Figure 4-17). Ce réactif est la version azotée des *N*-oxydes de pyridines dont nous connaissons la réactivité en catalyse à l'or (voir chapitre 2). Ce nucléophile s'additionne sur l'alcyne activé par le complexe $IPrAuNTf_2$. Un intermédiaire carbénique d'or, formé par perte d'une molécule de pyridine, est piégé par l'élimination d'un proton.[262]
Cette réaction reste très limitée. En effet, le noyau pyridine du nucléophile doit être substitué par des groupements attracteurs afin d'être plus nucléofuge. De plus, le nitrène ne peut s'additionner que sur des alcynes extrêmement activés comme les ynamides.

[260] Pour les études mécanistiques : Kimball, D. B.; Herges, R.; Haley, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1572 ; Pour les exemples en conditions thermiques : Kimball, D. B. ; Hayes, A. G. ; Haley, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *24*, 3825.
[261] Li, C. ; Zang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738.
[262] Pour une mise en évidence de carbènes d'argent en présence de nitrènes Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210.

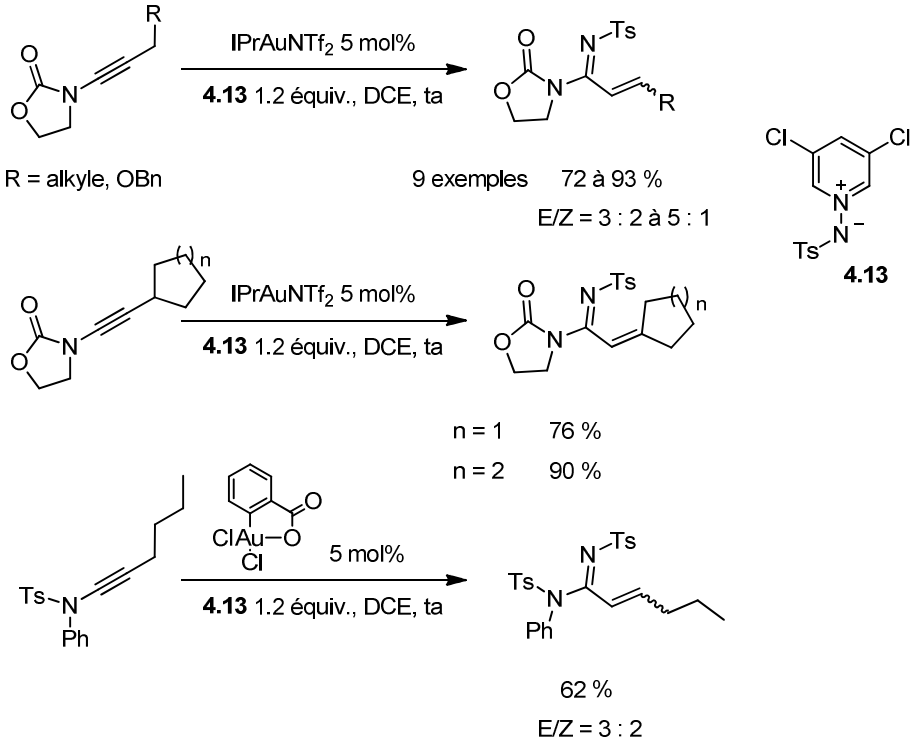


Figure 4-17 : Transfert de l'atome d'azote d'un nitrène par catalyse à l'or (ZhangOL2011)

Davies *et coll.* ont également développé une réaction d'addition de nitrène sur des ynamides.[263] Comme dans la réaction précédente, le groupement partant porté par l'atome d'azote nucléophile est un noyau pyridine. L'autre groupement qui substitue cet atome est un amide. Ce motif permet de stabiliser l'intermédiaire **4.14** par délocalisation de la densité électronique sur le système π. L'atome d'oxygène du carbonyle peut ensuite s'additionner au pied du complexe d'or afin de former des oxazoles. Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction ne nécessite pas le passage par un intermédiaire carbénique. En effet, la formation de la liaison C-O doit être très rapide afin d'éviter des insertions 1,2 dans le carbène intermédiaire. Cette réactivité suppose donc plutôt le passage par un état de transition de type **4.15**.

Une nouvelle fois, seuls les ynamides, alcynes très activés, réagissent dans ces conditions de catalyse.

[263] Davies, P. W. ; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931.

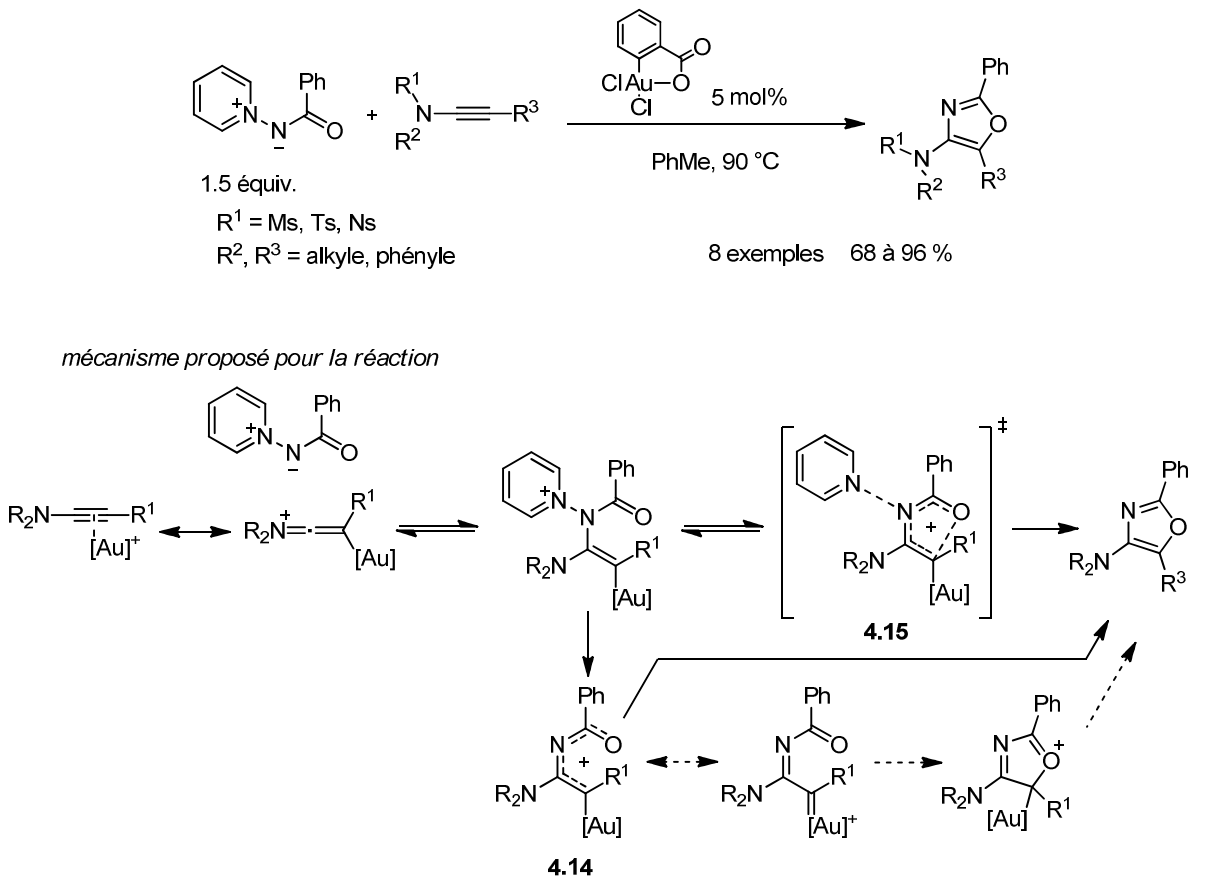


Figure 4-18 : Nitrènes et cyclisation

4.2.6 Transfert d'un groupement carboné

Très peu d'exemples de transfert d'un groupement carboné selon le même principe d'addition oxydante ont été décrits jusqu'à présent.

Skrydstrup *et coll.* ont décrit la première addition d'ylures de soufre sur des alcynes activés.[264] Ils ont utilisé pour cela des ylures de soufre stabilisés par un groupement carbonyle (Figure 4-19). Ce groupement apporte de la stabilité à l'ylure de soufre et peut jouer le rôle de second nucléophile de la réaction.

Cette réaction permet une synthèse de furanes disubstitués. Le mécanisme proposé par les auteurs est très proche de ceux présentés dans la partie précédente. L'alcyne activé subit l'addition nucléophile de l'ylure de soufre. La densité électronique que le complexe d'or partage avec le système permet de libérer une molécule de sulfure de diméthyle afin de former un intermédiaire carbénique. Ce dernier est attaqué par l'atome d'oxygène du carbonyle. L'élimination du complexe d'or permet l'aromatisation du système et la formation du furane produit.

[264] Kramer, S. ; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4681.

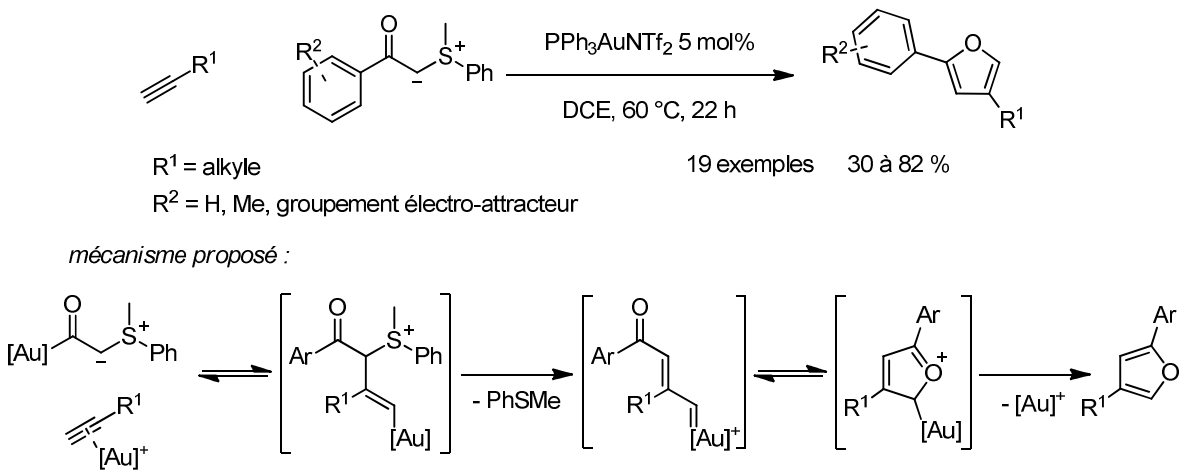


Figure 4-19 : Transfert de carbène à un alcyne catalysé par l'or

Une version intramoléculaire de cette réaction a été développée par Maulide.[265] Une nouvelle fois, ce sont des ylures de soufre qui sont utilisés comme nucléophiles ambidents : les ylures de β-cétoesters, particulièrement stabilisés par les deux groupements carbonyles (Figure 4-20). Ces derniers d'additionnent sur la triple liaison activée de l'ester propargylique. La perte d'une molécule de sulfure de diphényle et l'aromatisation du système permettent la formation de furanes bicycliques. Les auteurs ont également montré que des ylures de *β*-cétoesters pouvaient réaliser cette réaction de manière intermoléculaire. Les rendements obtenus pour ces réactions sont comparables à ceux obtenus par Skrydstrup et son équipe.

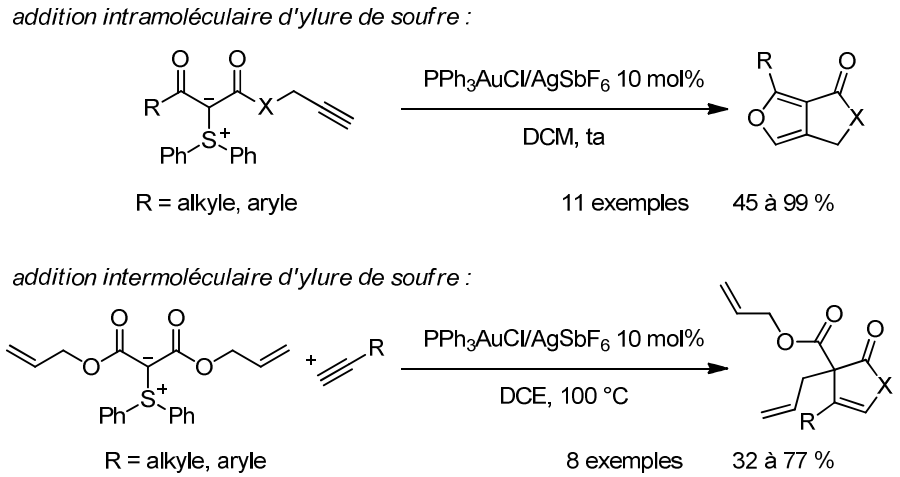


Figure 4-20 : Transfert de carbène intramoléculaire sur un alcyne

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

4.3 Réarrangements sigmatropiques 3,3 d'acétates propargyliques

Dans le chapitre 2, nous avons présenté la réactivité des esters propargyliques en présence d'un catalyseur d'or électrophile. Lorsque l'alcyne d'un tel groupement est activé par l'or, le groupement ester peut cycliser et peuvent s'en suivre différents réarrangements. Ces derniers peuvent être résumés par un ensemble de réactions en équilibre communément appelées le « golden carousel » (Figure 4-21).[266]

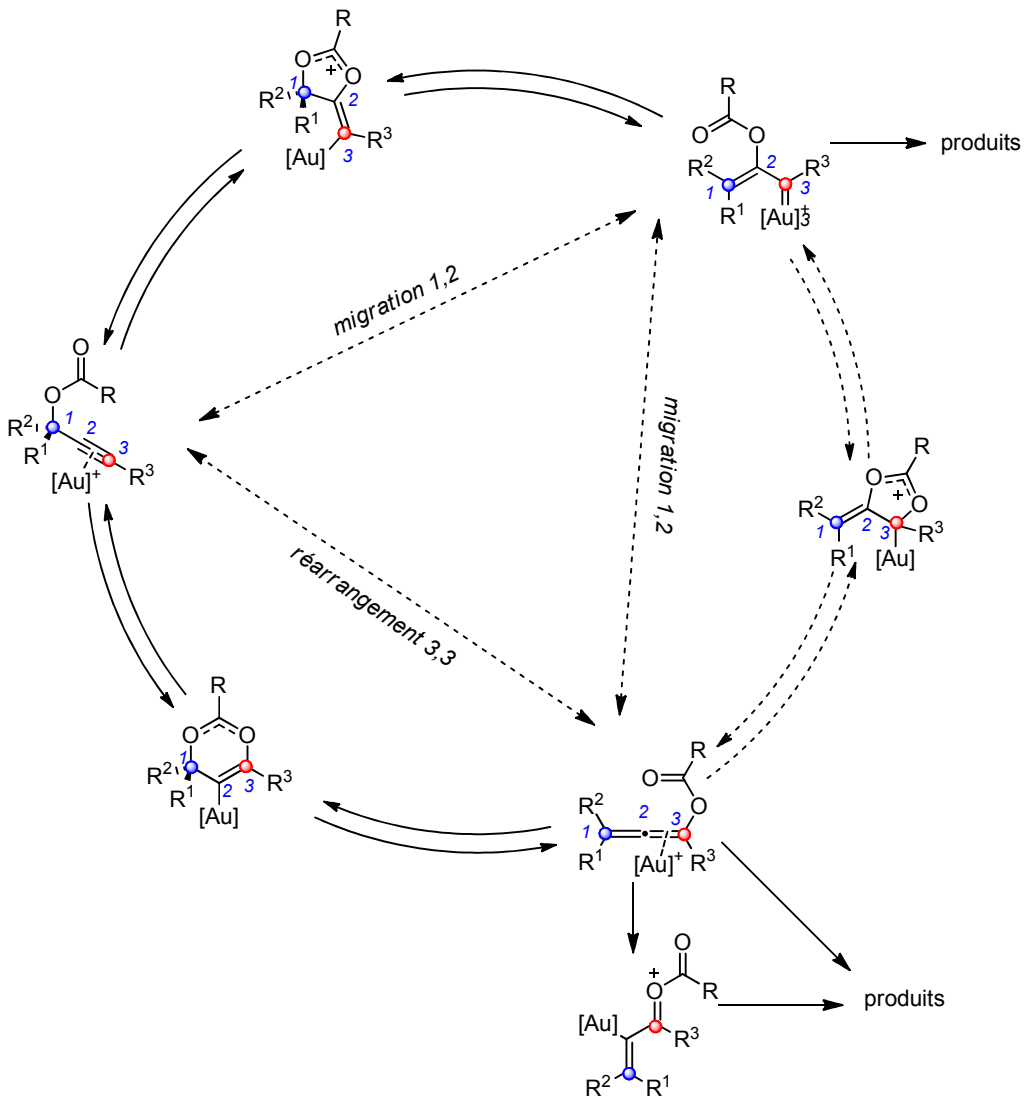


Figure 4-21 : le « golden carousel »

[266] Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. ; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

Prenons l'exemple d'un acétate propargylique. Un tel groupement peut notamment subir deux transformations distinctes: une migration 1,2 du groupement acyloxy ou un réarrangement sigmatropique 3,3. La première de ces réactions permet la formation d'un intermédiaire carbénique d'or qui peut être piégé par un nucléophile comme nous l'avons montré dans le chapitre 2. Lorsque l'acétate propargylique subit un réarrangement sigmatropique 3,3, un intermédiaire allénique est formé.
Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement à la formation de cet allène et à son évolution dans le milieu réactionnel.[267]

4.3.1 Réarrangement sigmatropique 3,3 – mécanisme

Le mécanisme de ce réarrangement sigmatropique 3,3 peut être résumé comme-suit. L'atome d'azote nucléophile du groupement carbonyle cyclise en mode 6-*endo-dig* sur la triple liaison activée. La rupture de la liaison C-O pré-existante fournit l'allène intermédiaire.

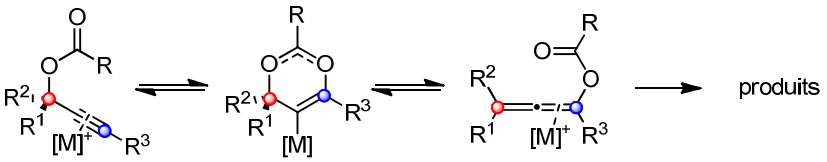


Figure 4-22 : Mécanisme probable du réarrangement sigmatropique 3,3

Selon les calculs menés par Cavallo *et coll.*[266], le réarrangement sigmatropique 3,3 est réversible. Les acétates propargylique et allénique sont donc en équilibre. Cette étude suggère également que l'allène puisse être obtenu à la suite de deux migrations 1,2 d'acyloxy successives. Toutefois, des expériences menées par l'équipe de Toste dans lesquelles l'un des oxygènes du carbonyle est marqué à l'oxygène ^{18}O ne permettent pas de valider cette hypothèse, comme nous l'avons vu au chapitre 2. [268]

Un acétate propargylique est susceptible de subir soit un réarrangement sigmatropique 3,3 soit la migration 1,2 de son groupement acyloxy. Afin de promouvoir l'une ou l'autre de ces transformations, il est nécessaire d'adapter les différents paramètres dont nous disposons. Le produit final de la réaction dépend notamment de la nature du substrat et du nucléophile qui piègera l'intermédiaire. Le carbène, issu d'une migration 1,2 et l'allène qui provient du réarrangement 3,3 ont, en effet, des comportements différents vis-à-vis des nucléophiles. Ce piégeage permettra de déplacer l'équilibre en faveur de l'un ou l'autre des chemins réactionnels.

[267] Pour une revue récente sur ces réarrangements: Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, *5*, 692.
[268] Mauleon, P. ; Krinsky, J. L. ; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513.

Dans le chapitre 2, nous nous sommes particulièrement intéressés à la nature du substrat. Elle a une influence notable sur le mode de cyclisation, première étape des réarrangements. En effet, le carbonyle cyclise préférentiellement sur le carbone le plus électrophile de l'alcyne. Ainsi, afin de favoriser la migration 1,2 du groupement acyloxy et donc la formation d'un intermédiaire carbénique, il est nécessaire de polariser fortement la triple liaison. Les alcynes terminaux ou substitués par un groupement fortement électro-attracteur sont de bons candidats (Figure 4-23, entrées 1 et 2). Si la position propargylique est substituée par un groupement aromatique, ce chemin réactionnel sera également favorisé (entrée 3). Les alcynes internes seront, eux, plus enclins à subir un réarrangement sigmatropique 3,3 (entrée 4).

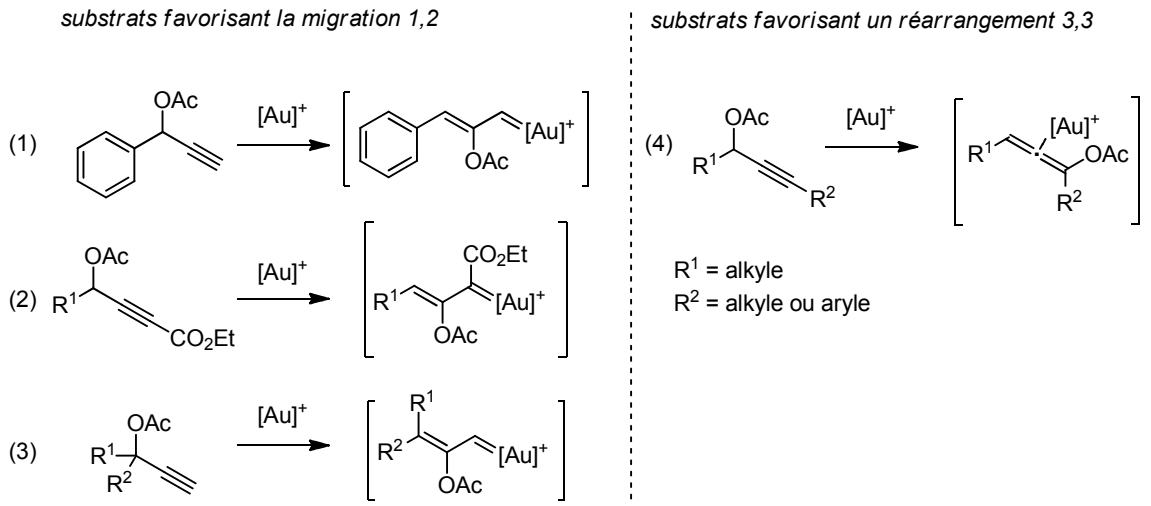


Figure 4-23 : Influence de la nature du substrat sur le réarrangement

Le réarrangement sigmatropique 3,3 permet donc plus de flexibilité sur la nature du substrat. Toutefois, dans la plupart des cas, l'alcyne et l'allène sont en équilibre. Cet équilibre sera déplacé par la formation des produits finaux de la réaction. Afin de favoriser le réarrangement sigmatropique 3,3, il faut piéger efficacement l'intermédiaire qui en résulte.

Il est également intéressant de noter que l'intermédiaire formé par le réarrangement sigmatropique 3,3 d'un acétate propargylique peut être considéré sous deux formes lorsqu'il est activé par un complexe d'or. La première est, bien évidemment, l'allène dont nous avons déjà parlé. La deuxième forme a été proposée par Zhang pour rationaliser certaines observations que nous expliciterons plus tard.[269] Zhang suppose que lorsque l'allène est activé par l'or, l'atome d'oxygène du carbonyle peut partager de la densité électronique afin de créer un intermédiaire oxocarbénium qui est lié de manière covalente avec le complexe d'or (Figure 4-24). Le piégeage de cet intermédiaire au pied de l'atome d'or permet une fonctionnalisation sur le carbone bleu, en position α. Lorsque c'est l'allène qui est activé par

[269] Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

le complexe d'or, l'addition d'un nucléophile peut avoir lieu sur le carbone rouge, en position γ de l'allène ou sur le carbone central de l'allène, le carbone vert.
Nous présenterons les travaux qui ont permis de promouvoir le réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques en piégeant l'intermédiaire par addition nucléophile sur chacun de ces carbones. Nous verrons ensuite qu'il est possible d'utiliser l'allène formé pour effectuer une addition nucléophile sur une position électrophile de la molécule.

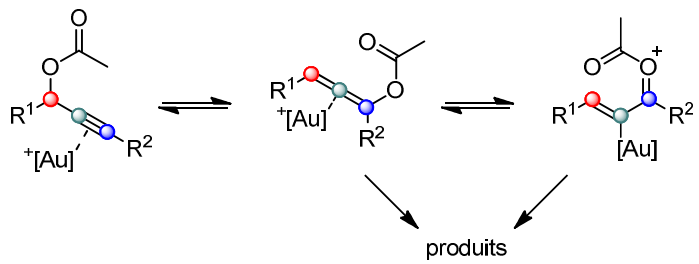


Figure 4-24 : Intermédiaires issus du réarrangement sigmatropique 3,3

4.3.2 Evolution de l'allène intermédiaire

Maintenant que nous avons largement explicité les mécanismes et les intermédiaires possibles pour le réarrangement sigmatropique 3,3 des acétates propargyliques, nous allons discuter de l'évolution de ces intermédiaires dans le milieu réactionnel.
Cette partie présente les différents piégeages possibles des intermédiaires explicités ci-dessus en fonction de la réactivité de l'intermédiaire (oxocarbénium ou allène) et de la position de l'allène qui sera attaquée par le nucléophile.

4.3.2.1 Piégeage de l'intermédiaire oxocarbénium

- Piégeage par un nucléophile carboné

Dans le chapitre 2, nous avons présenté les premiers exemples de réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques catalysés par des complexes d'or, notamment la réaction développée par Zhang en 2005 (Figure 2-7).[269] Dans cette réaction, l'ester propargylique subit un réarrangement sigmatropique 3,3. L'allène intermédiaire **4.16** est en équilibre avec l'oxocarbénium **4.17**. Cet intermédiaire est piégé par le noyau indole, nucléophile intramoléculaire. Ce chemin réactionnel est privilégié par rapport à l'addition directe du noyau aromatique sur l'allène par la régiosélectivité de la réaction. En effet, seul l'isomère *E* est obtenu. Il correspond au piégeage de l'intermédiaire oxocarbénium auré *cis.*

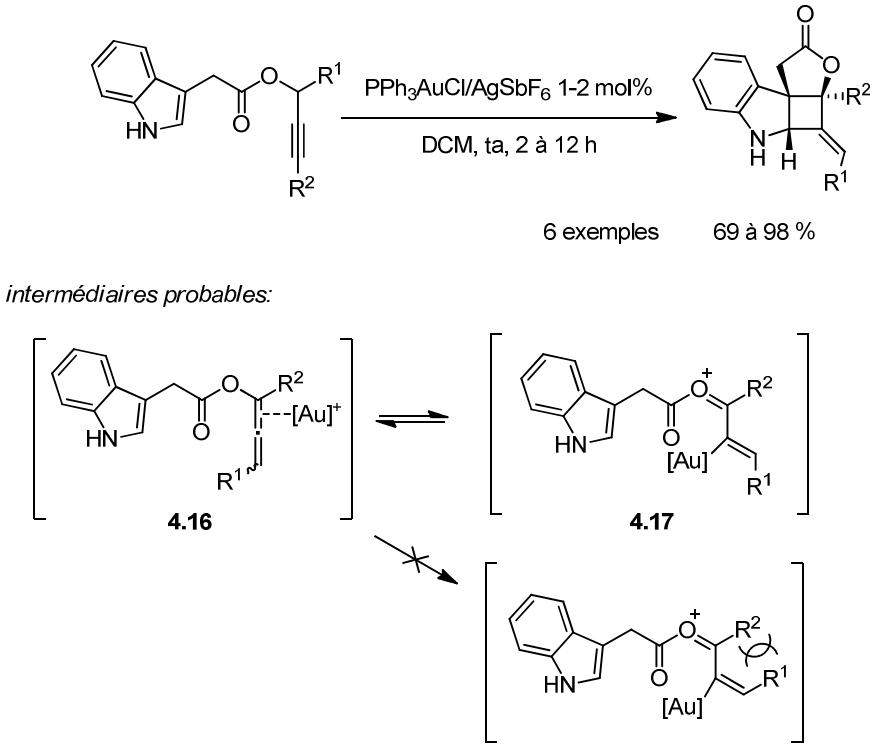


Figure 4-25 : Application du réarrangement 3,3 d'esters propargyliques à la synthèse de cyclobutanes fusionnés à des noyaux indoles

Cette réactivité a été largement exploitée par Zhang. Avec son équipe, il s'est attaché à étudier la réactivité de l'intermédiaire oxocarbénium d'or. Ce dernier peut être piégé de manière intramoléculaire lorsque le substrat porte un motif nucléophile. Par exemple, l'alcène d'une ényne peut jouer ce rôle de nucléophile.[270] L'oxocarbénium d'or peut alors subir une réaction de type Nazarov (Figure 4-26, entrée 1). L'hydrolyse de l'acétate permet la formation de cyclopenténones. Lorsque le substrat est substitué par un noyau aromatique en position propargylique, l'hydrolyse n'a pas lieu. Un proton est éliminé pour former des dérivés de cyclopentadiènes (entrée 2).

[270] Zhang, L. ; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442.

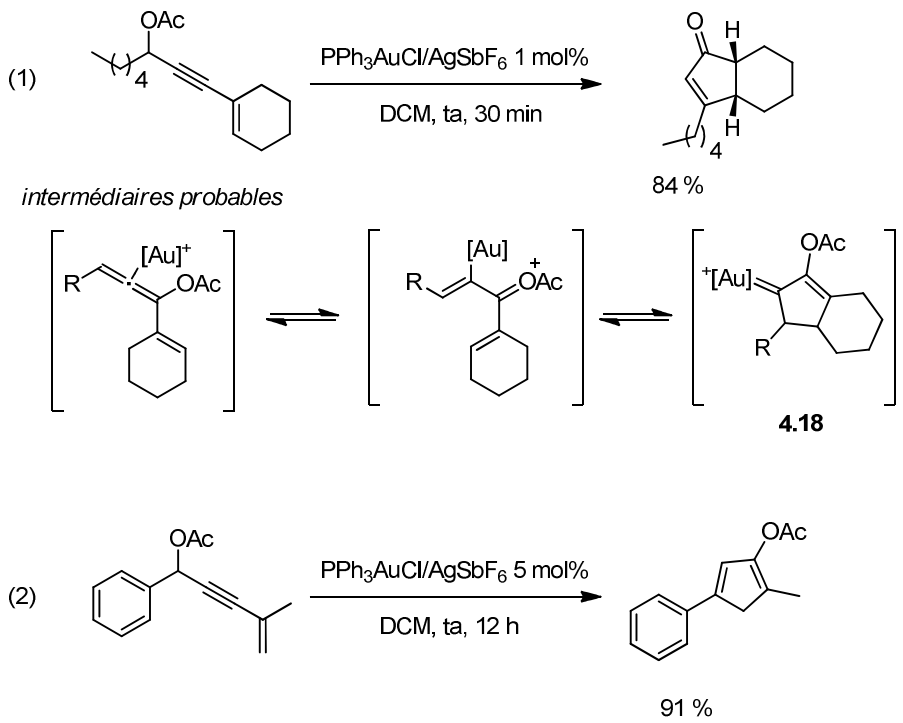


Figure 4-26 : Réactions de Nazarov sur l'intermédiaire oxocarbénium

Si le substrat contient une autre double liaison, l'intermédiaire carbénique **4.18** issu de la cyclisation de type Nazarov peut être piégé par cette deuxième insaturation et former ainsi des dérivés de cyclopropane comme dans la réaction développée par Fensterbank et Malacria.[271] Cette cascade réactionnelle permet d'obtenir en une étape des polycycles carbonés (Figure 4-27).

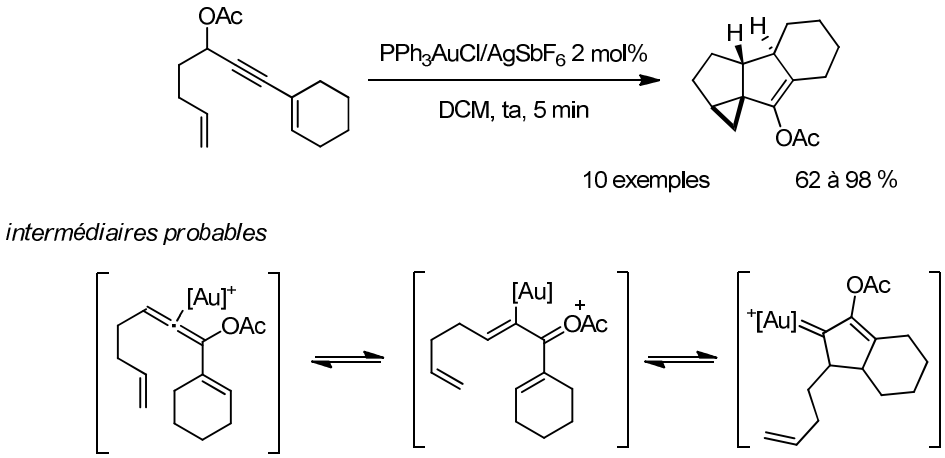


Figure 4-27 : Cascade réactionnelle – formation de tétracycles

Liu *et coll.* ont montré qu'il était possible de piéger l'intermédiaire carbénique de la réaction de type Nazarov par transfert d'hydrure intramoléculaire d'un groupement acétal

[271] Lemiere, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207.

aromatique.[272] Cette réaction tandem permet la formation de structures tricycliques en une étape avec de bons rendements (Figure 4-27).

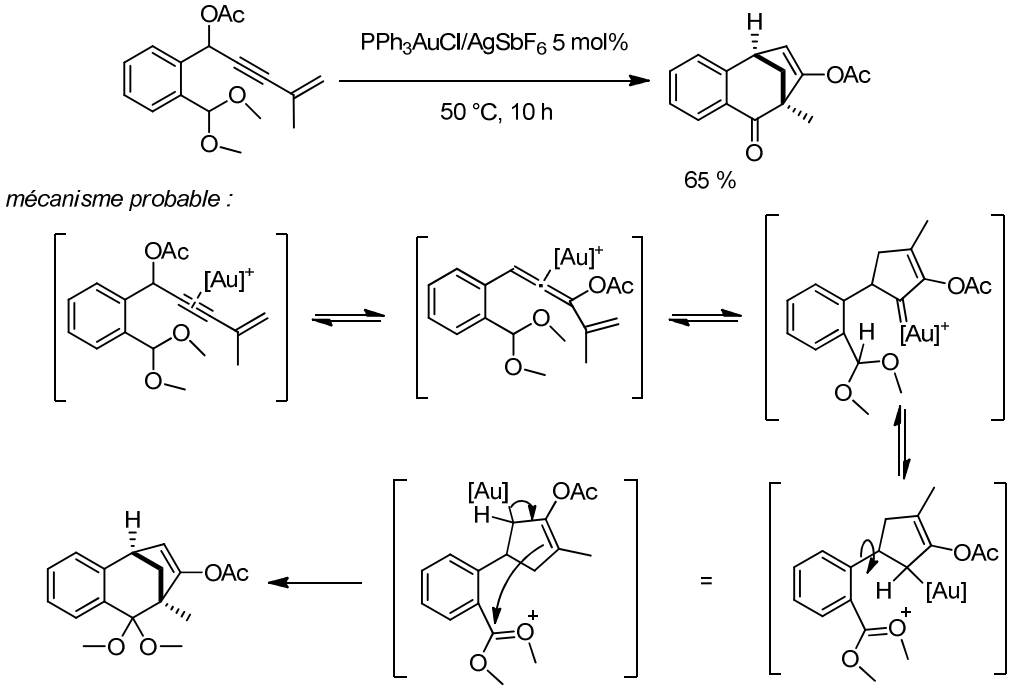


Figure 4-28 : Cascade réactionnelle avec transfert de proton 1,5

Cran a également montré qu'il est possible de piéger l'intermédiaire allénique par réaction sur un accepteur de Michael.[273] La cyclisation catalysée par l'or est suivie de l'hydrolyse de l'ester afin de former le composé carbonylé correspondant (Figure 4-29).

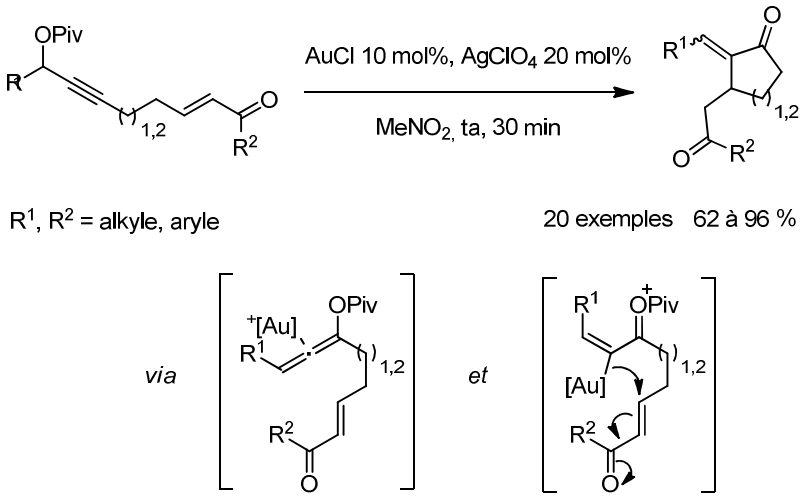


Figure 4-29 : Addition nucléophile d'alcène sur l'allène

Les noyaux aromatiques forment de bons nucléophiles pour piéger les allènes en position alpha. Par exemple, lorsque le substrat est substitué par un noyau aromatique en position

[272] Bhunia, S. ; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488.
[273] Cran, J. W.; Krafft, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9398.

propargylique, Nolan a montré que ce dernier pouvait s'additionner sur le produit du réarrangement sigmatropique 3,3, que ce soit l'allène ou l'oxocarbénium correspondant.[274] Le produit de la réaction est le même dans les deux cas et aucun chemin réactionnel ne peut être écarté (Figure 4-30).

Grâce à cette réaction, Nolan montre également que le réarrangement sigmatropique 3,3 est bien réversible. En effet, lorsqu'il fait réagir l'allène dans les conditions de réaction, il obtient un mélange des produits **4.19** et **4.20**. Le produit **4.20** est issu du réarrangement sigmatropique inverse et de l'hydroarylation de l'alcyne.

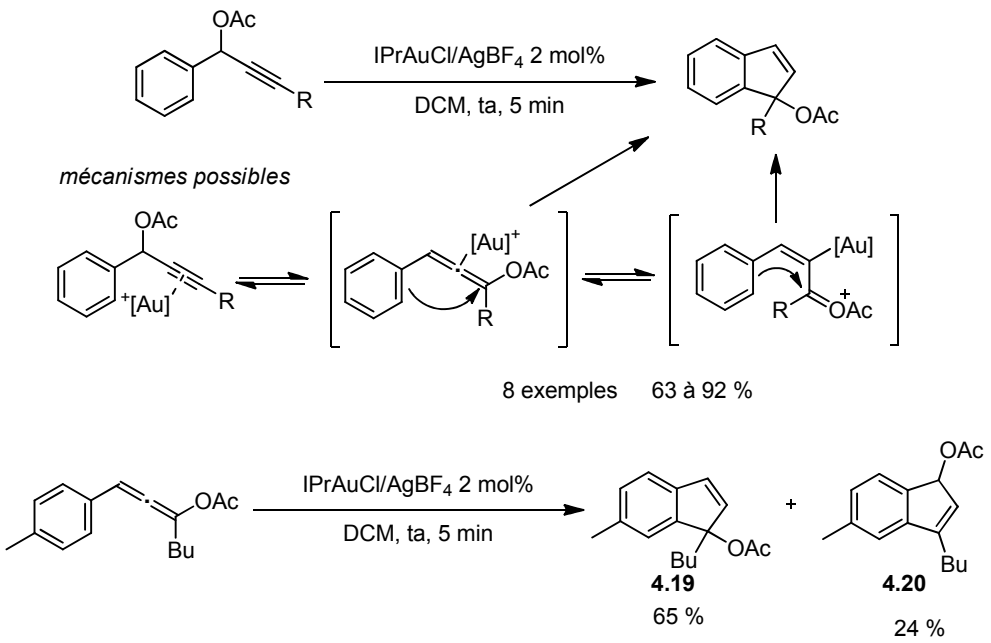


Figure 4-30 : Piégeage par un noyau aromatique

- Groupement CH_2-TMS

Lorsque l'alcyne est substitué par un groupement CH_2-TMS, l'intermédiaire oxocarbénium issu du réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate peut également être formé.[275] Comme le groupement triméthylsilane est un bon groupe partant, il peut être éliminé afin de former des diènes (Figure 4-31).

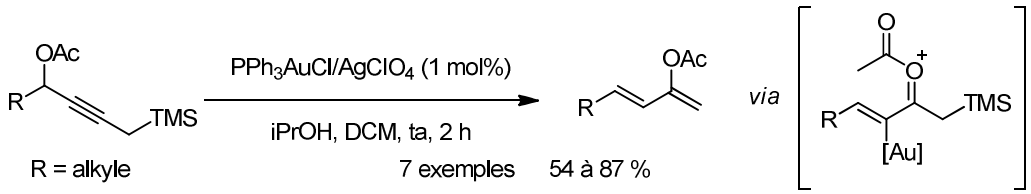


Figure 4-31 : Elimination d'un groupement triméthylsilane

[274] Marion, N.; Diez-Gonzalez, S.; de Frémont, P.; Noble, A. P.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647.
[275] Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4585.

- Hydrolyse ou traitement par un halogénium

Cet intermédiaire peut également être piégé par un nucléophile intermoléculaire. Zhang a montré que l'oxocarbénium peut subir une protodémétallation et élimination de l'acétate afin de former des cétones α–β-insaturées (Figure 4-32).[276] Nolan a développé une réaction similaire au même moment mais propose un mécanisme très différent pour cette réaction. Elle reposerait sur une réaction de type S_N2' sur l'acétate propargylique.[277]

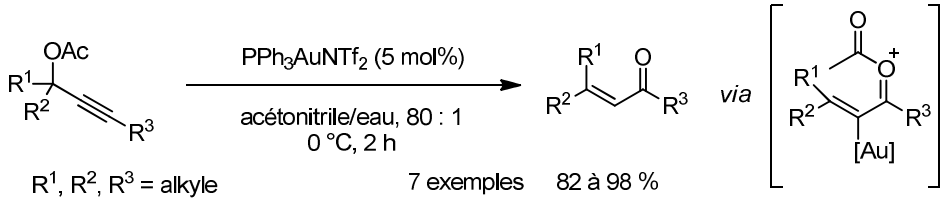


Figure 4-32 : Piégeage de l'oxocarbénium par un proton.

Si l'on ajoute une source d'halogénium dans le milieu réactionnel, l'atome d'or de l'intermédiaire oxocarbénium est substitué par un atome d'halogène.[278] Des cétones α–β-insaturées substituées par un halogène en position *alpha* sont donc obtenues (Figure 4-33). Ces produits sont très intéressants car hautement fonctionnalisables par la suite.

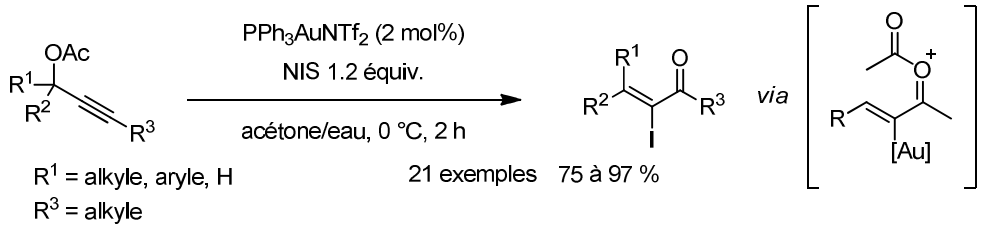


Figure 4-33 : Piégeage de l'oxo carbénium par un halogénium

- Migration du groupement acyle

Lorsque ni le substrat ni le milieu réactionnel ne comportent d'autre groupement nucléophile que l'atome d'oxygène du carbonyle de l'ester, c'est ce motif qui va piéger l'intermédiaire oxocarbénium.[279] Une cyclisation de type 4-*exo-trig* suivie d'une fragmentation permet la migration du groupement acyle de cet intermédiaire oxocarbénium (Figure 4-34). Des α-ylidène-β-dicétones sont ainsi formées avec de bons rendements. Le même type de migration d'un groupement acyle catalysé par du cuivre(I) ou du platine(II) a été décrit par Barluenga.[280]

[276] Yu, M.; Li, G.; Wang, S.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 871.
[277] Marion, N.; Carlqvist, P.; Gealageas, R.; de Fremont, P.; Maseras, F.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437.
[278] Yu, M.; Wang, G.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2147.
[279] Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414.
[280] Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; Lopez, L. A.; Tomas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7772

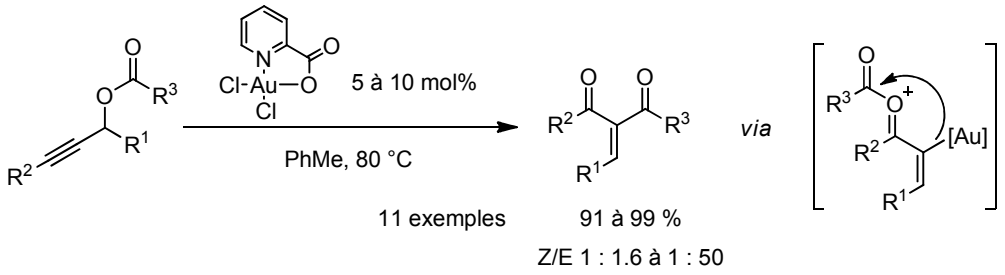


Figure 4-34 : Migration du groupement acyle

L'intermédiaire oxocarbénium issu du réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate propargylique peut également être engagé dans des réactions de couplage croisé que nous avons présentées au chapitre 1.[281]
Des pivalates propargyliques peuvent également réagir de cette manière.[282] Le piégeage intramoléculaire de l'intermédiaire oxocarbénium par des éthers méthyliques permet de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone.

L'ensemble des réactions que nous avons exposées dans ce paragraphe peut être expliqué par le piégeage de l'intermédiaire oxocarbénium du réarrangement sigmatropique 3,3. Elles correspondent également à une fonctionnalisation en position α de l'allène intermédiaire.

4.3.2.2 Addition nucléophile en position γ de l'allène

L'intermédiaire allénique peut subir des additions nucléophiles intramoléculaires sur une position électrophile, la position γ. Lorsque le substrat contient, par exemple, un groupement alcool, ce dernier peut attaquer l'allène intermédiaire sur ce carbone. Une telle réaction intramoléculaire a été développée par de Brabander et son équipe à partir d'ω-hydroxyacétates propargyliques pour former des tétrahydropyranes (Figure 4-35).[283]

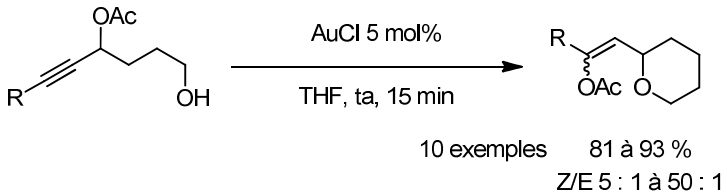


Figure 4-35 : Formation de tétrahydropyranes

Le motif alcool peut également cycliser en position γ de l'allène afin de former des cycles à 5 chaînons. Notre équipe a développé une méthode de synthèse de dihydrofuranes stéréosélective à partir de benzoates propargyliques (Figure 4-36).[284]

[281] Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112 ; b) Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *19*, 3884.
[282] Yu, Y.; Yang, W.; Rominger, F.; Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI: 10.1002/anie.201302402.
[283] De Brabander, J. K.; Liu, B.; Qian, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2533.
[284] Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957.

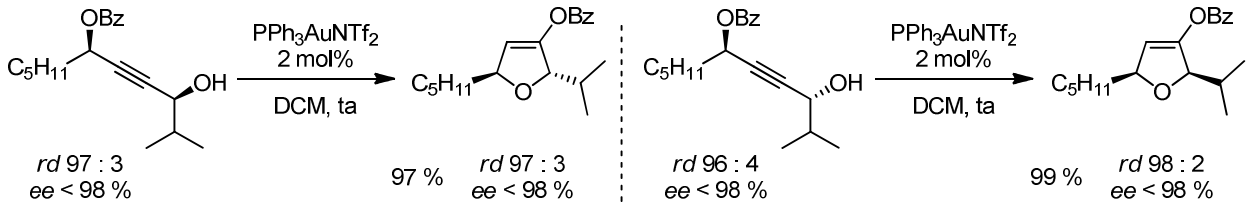


Figure 4-36 : Synthèse stéréosélective de dihydrofuranes

Cette position γ de l'allène peut également être fonctionnalisée par des nucléophiles carbonés. Par exemple, notre équipe a développé une méthode de synthèse de bicyclo-[3.1.0]-hexènes qui repose sur l'addition nucléophile d'un alcène sur le produit du réarrangement sigmatropique 3,3 d'un acétate propargylique catalysé par un métal électrophile (Figure 4-37).[285] L'addition nucléophile a lieu en position γ de l'allène. La rétrodonation de densité électronique du complexe d'or permet la formation réversible du motif cyclopropyle. L'élimination de l'or fournit les bicyclo-[3.1.0]-hexènes désirés.

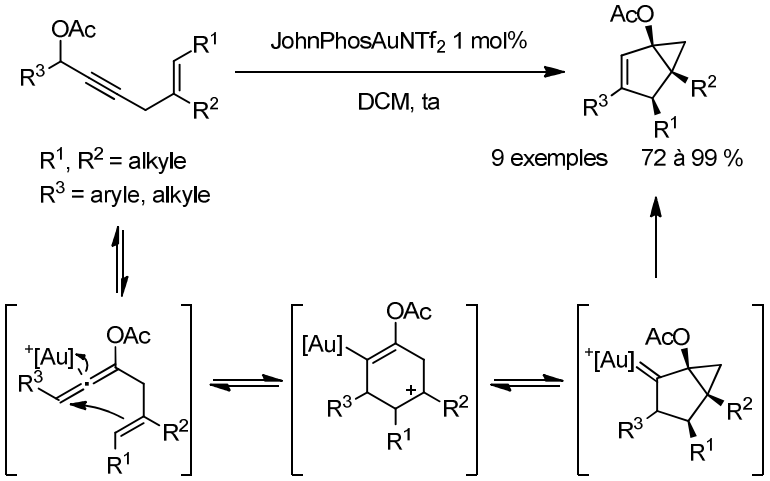


Figure 4-37 : Formation de bicyclo-[3.1.0]-hexènes

Echavarren a montré que des nucléophiles mous présentaient la même réactivité en présence d'acétates alléniques.[286] C'est notamment le cas des malonates et cétoesters (Figure 4-38). Ces nucléophiles peuvent s'additionner efficacement de manière intermoléculaire en position γ des allènes.

[285] Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.
[286] Amijs, C. H. M.; Lopez-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021

Figure 4-38 : Addition intermoléculaire en position γ

Ce réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques suivi d'une fonctionnalisation en position γ de l'allène a été utilisé par Hashmi comme première étape d'une cascade réactionnelle.[287] L'allène alors formé peut subir l'addition nucléophile de la double liaison. L'atome d'oxygène du carbonyle peut cycliser sur l'intermédiaire cationique. Le groupement acétate subit alors une migration 1,6 qui permet d'aboutir au produit final.

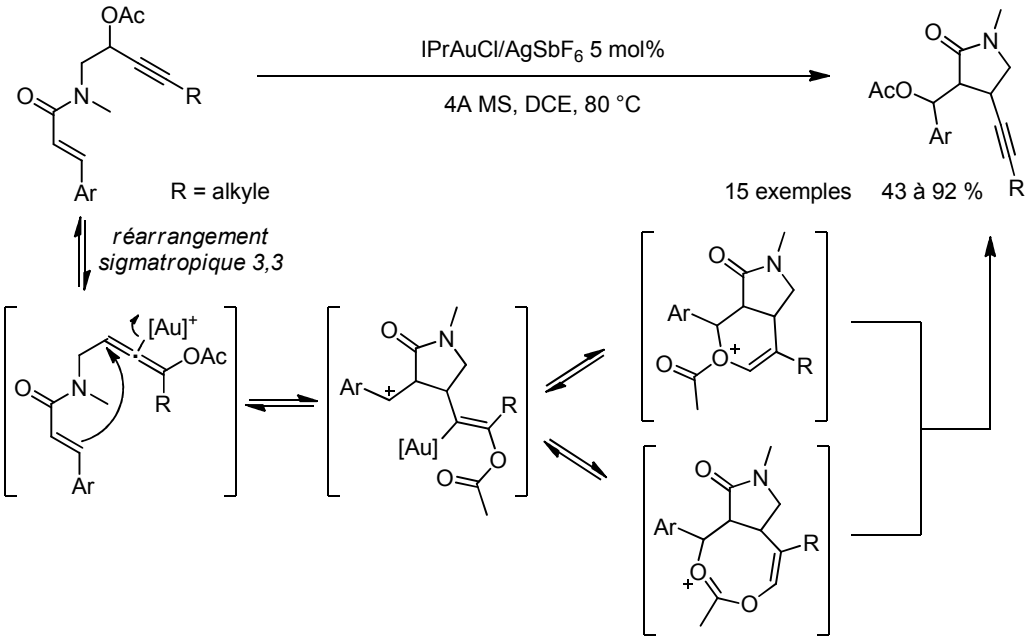


Figure 4-39 : Cascade réactionnelle à la suite d'un réarrangement sigmatropique

4.3.2.3 Addition en position β de l'allène

Très peu d'exemples d'addition sur le carbone central de l'allène issu d'un réarrangement sigmatropique 3,3 d'esters propargyliques ont été décrits.[288]

Pour promouvoir une telle addition, Ohfune *et coll*. ont choisi d'étudier la réactivité d'acétates propargyliques dont la position propargylique est substituée par un groupement silylé (Figure 4-40).[289] Ce motif stabilise la présence d'un carbocation en position β. Ainsi, l'intermédiaire **4.21**, forme mésomère de l'acétate allénique, est favorisé. Ce dernier peut subir l'addition nucléophile d'une molécule d'eau présente dans le milieu réactionnel. Cette réaction permet finalement d'obtenir des acétoxysilylcétones.

[287] Hashmi, A. S. K.; Weibo Yang, W.; Yu, Y.; Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52,* 1329.
[288] Buzas, A. K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 985.
[289] Sakaguchi, K.; Okada, T.; Shinada, T.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 25.

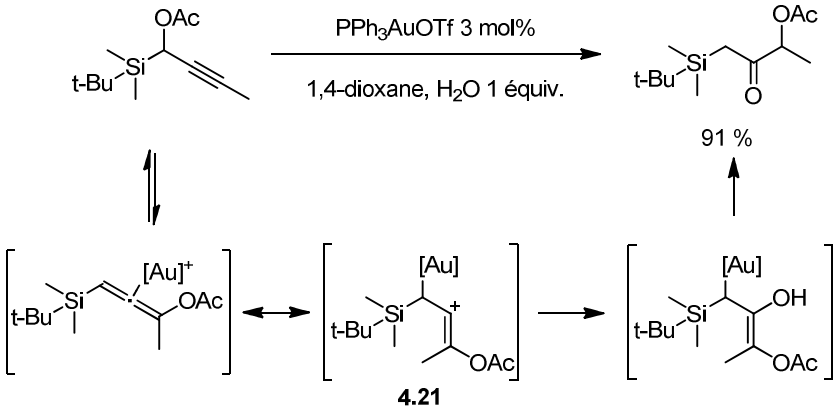


Figure 4-40 : Addition nucléophile sur le carbone central de l'allène

4.3.2.4 Utilisation des allènes comme nucléophiles

Plusieurs études de la réactivité de substrats qui comportent à la fois un acétate propargylique et un autre alcyne ont été menées.

Schreiber a montré que, lorsque ce deuxième alcyne est porté par l'ester, le substrat subit tout d'abord un réarrangement sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique (Figure 4-41). [290] La triple liaison de l'intermédiaire est ensuite activée par le complexe d'or et peut subir l'addition nucléophile d'une insaturation de l'allène. L'élimination d'un atome d'hydrogène permet l'obtention de dérivés de pyrones.

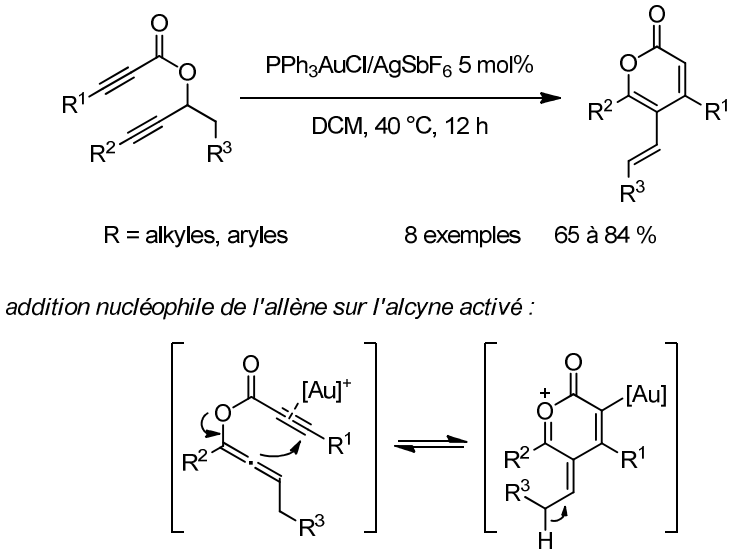


Figure 4-41 : Synthèse de pyrones à partir de diynes

Toste *et coll.* ont étudié des substrats dont la position propargylique est substituée par un noyau aromatique qui porte une triple liaison en position *ortho* en conditions de catalyse à l'argent.[291] Après le réarrangement sigmatropique 3,3 du groupement acétate catalysé par

[290] Luo, T. ; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250.
[291] Zhao, J.; Hughes, C. O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436.

$AgSbF_6$, le complexe d'argent active l'alcyne. Il subit alors une addition nucléophile de l'allène. L'élimination du pivalate permet de former des dérivés de naphtalènes en aromatisant le système (Figure 4-42, entrée 1). Si le noyau aromatique du substrat est remplacé par un simple alcène, la réaction procède de la même manière et des dérivés de benzène sont obtenus (entrée 2).[292] Oh *et coll.* ont également montré qu'il était possible de s'affranchir de la double liaison (entrée 3). Dans ce dernier cas, il n'est pas possible d'aromatiser le système pour favoriser la réaction de cyclisation. Toutefois, lorsque l'effet Thorpe-Ingold est suffisant, les substrats cyclisent. Les produits obtenus sont des diènes *exo*-cycliques.

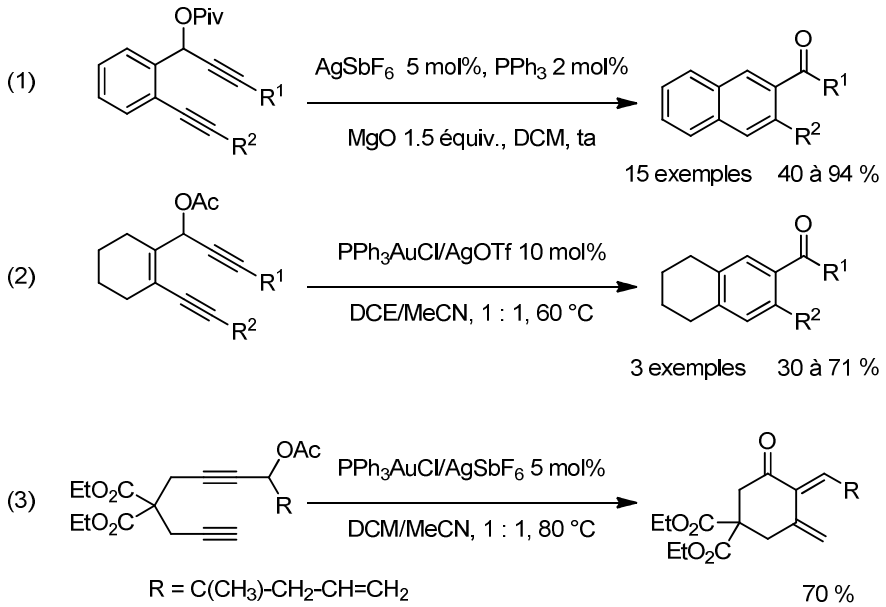


Figure 4-42 : Formation de cycles aromatiques à partir de diynes.

4.4 Présentation de notre étude

4.4.1 Compétition entre deux réactivités.

Nous avons présenté dans les parties 4.2 et 4.3 de ce chapitre deux réactions d'alcynes en présence d'un catalyseur métallique électrophile et notamment d'un complexe d'or. Si cet alcyne est un acétate propargylique, il peut se réarranger en suivant les équilibres du « golden carousel » et notamment subir un réarrangement sigmatropique 3,3 pour former un acétate allénique. Ce dernier peut évoluer en fonction des composantes du milieu réactionnel. Si le substrat porte également un groupement azoture, ce dernier peut s'additionner sur l'alcyne par un mécanisme de catalyse oxydative. L'α-imino carbène d'or résultant évolue également en fonction des espèces qui composent du milieu réactionnel.

[292] Oh, C. H.; Kim, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1719.

A partir de ces connaissances, nous nous sommes demandé comment évoluerait un substrat qui associerait ces deux paramètres. Nous avons donc décidé de synthétiser un azoture d'alcynylbenzène qui porte un acétate en position propargylique **4.22** afin d'étudier sa réactivité en condition de catalyse électrophile à l'or.

4.4.2 Synthèse des substrats

Nous avons adopté une stratégie de synthèse rapide des substrats. Lorsque ces deux substrats étaient disponibles dans le commerce, le substrat est obtenu par simple couplage de Sonogashira entre la 2-iodoaniline et l'alcool propargylique désirés. Une réaction de Sandmeyer suivie de l'acétylation de l'alcool permettent d'obtenir le substrat **4.22** désiré (Figure 4-43).

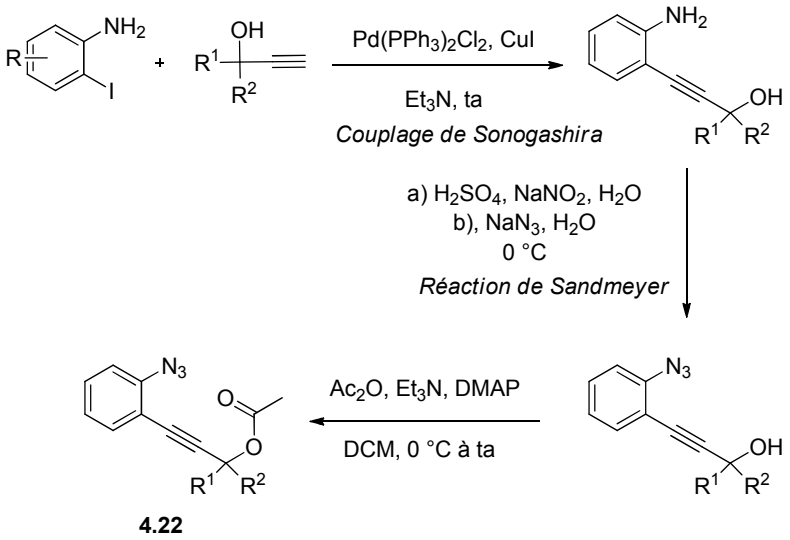


Figure 4-43 : Synthèse des substrats de catalyse

Lorsque l'alcool propargylique n'est pas disponible dans le commerce, il est synthétisé facilement en deux étapes par addition de l'acétylénure de lithium du triméthylsilylacétylène sur la cétone correspondante suivie d'une déprotection du groupement silylé (Figure 4-44).

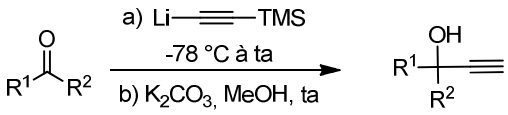


Figure 4-44 : Synthèse des alcools propargyliques

De même, des 2-iodoanilines diversement substituées ont pu être obtenues par réaction de Sandmeyer sur la 2-nitroaniline afin d'obtenir le 2-iodonitrobenzène. Ce dernier est ensuite réduit en 2-iodoaniline correspondante (Figure 4-45).

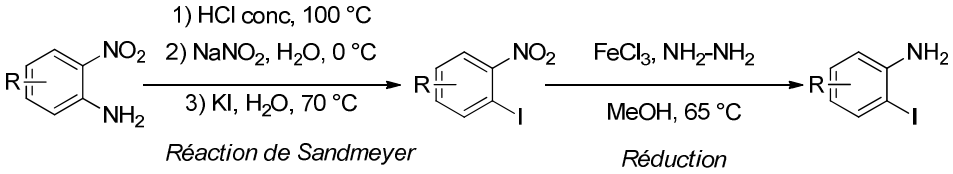


Figure 4-45 : Synthèse des 2-iodoanilines

4.5 Réactivité des azotures de 2-alcynylbenzènes

4.5.1 Premières observations

4.5.1.1 Une réaction inattendue

Afin de connaître la réactivité du substrat **4.23**, nous l'avons placé dans des conditions de réactions très similaires à celles utilisées par le docteur Alexander Wetzel dans son étude. Nous avons choisi de remplacer le solvant utilisé, le dichloroéthane par du chloroforme deutéré. Cela permet de suivre l'évolution d'une réaction éventuelle par RMN. Nous avons donc placé le substrat dans le chloroforme en présence de catalyseur IAdAuNTf$_2$ et d'un nucléophile, l'éthanol, en excès (Figure 4-46, entrée 1). Rien ne se passe à température ambiante. Lorsque l'on chauffe le milieu réactionnel au reflux, on observe la formation d'un unique produit que nous avons identifié comme étant la quinoléine **4.24**. Ce produit semble être issu uniquement de réactions intramoléculaires. En effet, il ne contient pas de fragment qui puisse provenir de l'éthanol. Afin de vérifier cela, nous avons réalisé de nouveau cette réaction en omettant le nucléophile (Figure 4-46, entrée 2).

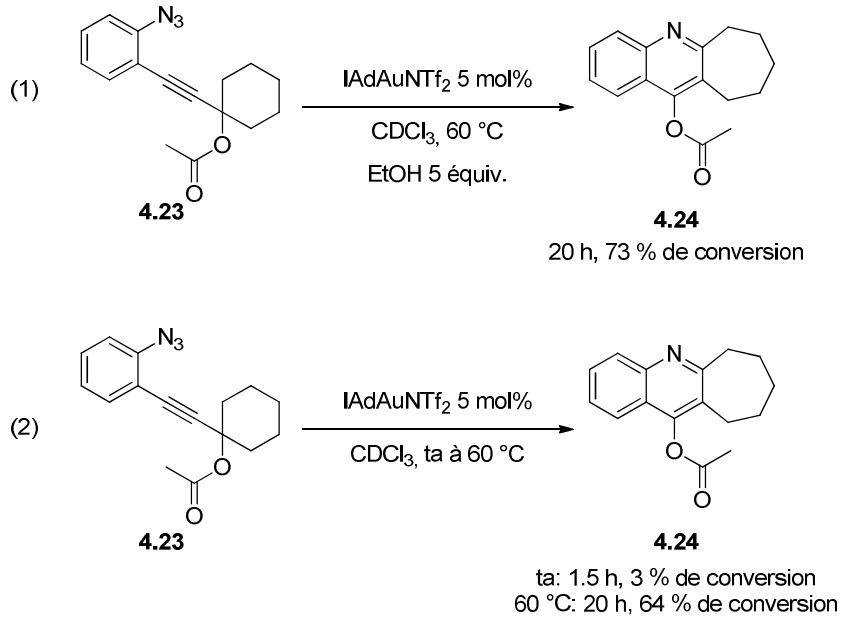


Figure 4-46 : Premières observations

Une nouvelle fois, à température ambiante, le substrat est très peu réactif. Il est cependant possible d'observer une petite quantité d'un produit. Nous avons donc chauffé le milieu réactionnel au reflux du chloroforme afin d'accélérer la réaction. A cette température, le substrat se convertit sélectivement en quinoléine **4.24**.

La réaction est toutefois lente et la composition du milieu réactionnel ne semble plus évoluer après 20 heures de réaction et 64 % de conversion.
La réaction que nous avons observée est assez propre. Le rendement, évalué par RMN en présence d'un standard interne, est de 54 %, soit 84 % ramené à la conversion complète. Un autre produit est observable dans les conditions réactionnelles à hauteur de 3 %. Ce produit n'a pas pu être isolé. En RMN du proton, il présente des signaux similaires à ceux de la quinoléine **4.24**. Ces signaux sont toutefois plus déblindés que ceux du produit majoritaire.
Ce produit peut correspondre à la complexation de la quinoléine **4.24** avec l'atome d'or du catalyseur. L'affinité de l'or pour les molécules aromatiques azotées comme les pyridines ou les quinoléines en fait des ligands couramment utilisés en synthèse organométallique et en synthèse organique. Il est donc envisageable que le produit de la réaction se complexe à une molécule de catalyseur. Cet effet pourrait également rationnaliser le fait que la réaction ralentisse notablement au fur et à mesure de la formation du produit. En effet, il est possible que le complexe résultant de la liaison de la quinoléine à l'or soit moins actif que la molécule d'IAdAuNTf$_2$ de départ et, par conséquent, qu'il ne puisse pas catalyser la réaction.

4.5.1.2 Proposition de mécanisme

Avant de pouvoir exploiter cette réaction, il est important d'essayer de comprendre le mécanisme de formation de la quinoléine **4.24**.
La nature du groupement acétate en position propargylique a une grande influence sur la réactivité d'un azoture d'alcynylbenzène. Contrairement à la réaction développée par le docteur Alexander Wetzel, le substrat **4.23** ne cyclise pas pour former des indoles. En effet, les premières observations montrent uniquement la formation de la quinoléine **4.24**, même en présence d'un nucléophile (Figure 4-47).

La quinoléine **4.24**, produit de la transformation du substrat **4.23** en présence d'un catalyseur d'or(I) est substituée par un groupement acétate en position 4. Cette position correspond à un autre carbone que celui qui porte le groupement acétate dans le substrat **4.23**. La transformation procède donc *via* la migration de l'ester du carbone bleu au carbone rouge (Figure 4-47).

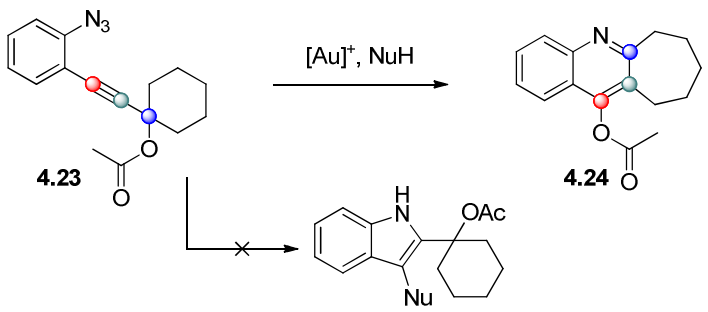


Figure 4-47 : Migrations multiples

De plus, le substrat de départ est substitué par un groupement cyclohexyle en position propargylique (carbone bleu). Ce cycle n'existe plus dans la quinoléine d'arrivée. Un agrandissement de ce cycle par migration 1,2 d'un groupement alkyle est nécessaire à la formation du cycle à 7 chaînons présent dans la quinoléine **4.24** (du carbone bleu au carbone vert).
L'observation de ces migrations donne des informations capitales sur la transformation et permet de proposer un mécanisme possible pour la réaction.

Le complexe d'or est une espèce électrophile carbophile. Comme dans la plupart des réactions d'alcynes catalysées par de telles molécules, il est très probable que la première étape de la transformation soit l'activation de l'alcyne du substrat de départ par le catalyseur.
L'espèce réactive ainsi formée peut évoluer de deux manières différentes. En effet, la triple liaison activée est fortement électrophile. Deux groupements présents dans la molécule présentent un fort caractère nucléophile : l'azoture et l'ester. La cyclisation de l'azoture sur la triple liaison conduirait à la formation d'un cycle à cinq chaînons comme dans le mécanisme proposé par le docteur Alexander Wetzel dans son étude. Ce cycle n'est pas présent dans le produit final. Il est donc peu probable que cette cyclisation ait lieu.
La molécule contient également un acétate propargylique. Ce motif peut se réarranger comme nous l'avons vu, à la fois dans le chapitre 2 et dans la partie 4.3 de ce chapitre. Un réarrangement sigmatropique 3,3 permet de faire migrer le groupement acétate du carbone bleu au carbone rouge comme observé dans le produit d'arrivée.
Il est donc envisageable que le substrat, activé par le catalyseur, subisse un tel réarrangement. L'allène **4.25** obtenu peut, lui aussi, être activé par le complexe d'or afin de subir une addition nucléophile intramoléculaire de l'azoture en position γ de l'allène. L'intermédiaire **4.26** formé peut perdre une molécule de diazote.
Cette étape n'est possible que grâce à la rétro-donation du complexe d'or qui permet de former un intermédiaire carbénique **4.27**. La migration 1,2 d'un groupement alkyle situé en position *alpha* du carbène permet de former un carbocation tertiaire **4.28**. L'élimination du complexe d'or permet d'obtenir la quinoléine **4.24**.

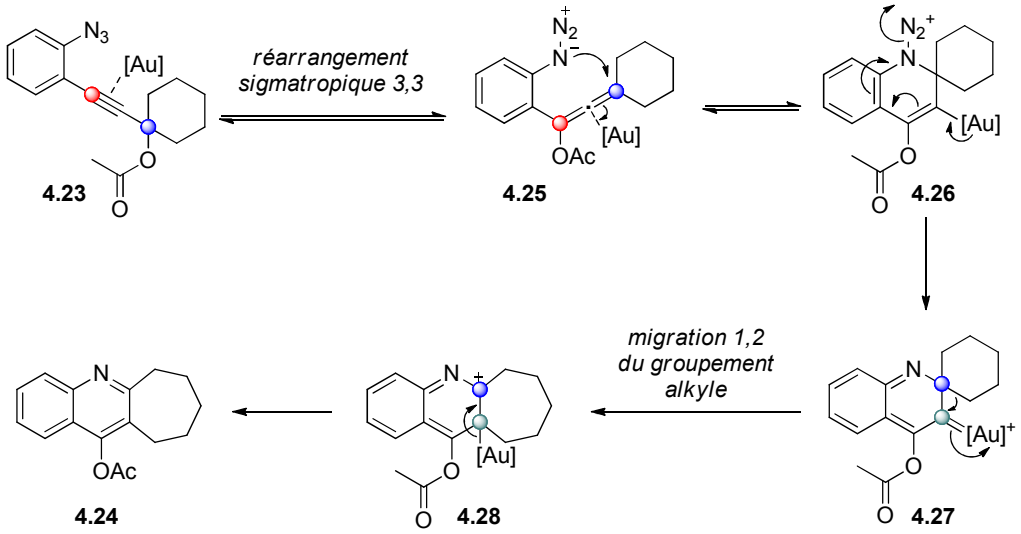


Figure 4-48 : Mécanisme possible pour la formation des quinoléines

Ce mécanisme proposé permet de rationaliser la formation du produit final.

4.5.2 Optimisation des conditions de réaction

A partir de l'observation initiale de la réaction, nous avons cherché à optimiser les conditions de réaction afin d'obtenir une meilleure conversion et un rendement acceptable.
Nous avons choisi d'utiliser un substrat légèrement différent : le substrat **4.29**. Nous avons donc tout d'abord placé ce substrat dans les mêmes conditions de réaction que celle utilisées précédemment. Au reflux du chloroforme, en présence de 5 mol% de IAdAuNTf$_2$, la quinoléine **4.30** est formée de manière très efficace. 95 % de conversion du substrat **4.29** en cette quinoléine sont atteints en 4h30 et un rendement estimé par RMN de 91 % est obtenu. La réaction est donc plus efficace avec ce substrat qu'avec le substrat **4.23** utilisé précédemment.

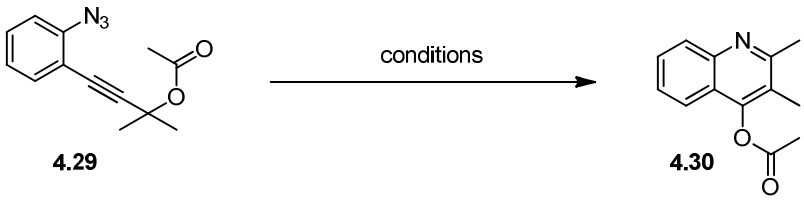


Figure 4-49 : Substrat utilisé pour l'optimisation des conditions de réaction

Avec ce substrat, nous avons ensuite fait varier les différents paramètres de la réaction pour observer leur influence sur la transformation (Figure 4-50).

- Nature du catalyseur d'or(I) :

Nous avons tout d'abord fait varier la nature du catalyseur utilisé. Pour notre étude préliminaire, nous avions privilégié le complexe carbénique d'or $IAdAuNTf_2$ déjà plébiscité par le docteur Alexander Wetzel dans son étude de la cyclisation d'azotures d'alcynylbenzènes (entrée 1).
Comme nous l'avons vu, le ligand carbénique permet une meilleure rétro-donation du complexe. L'utilisation de ce catalyseur favorise donc la formation d'un carbène d'or intermédiaire éventuel. Or, dans le mécanisme que nous avons envisagé, nous avons proposé le passage par un intermédiaire carbénique. Si ce mécanisme correspond bien à celui suivi lors de la réaction, il serait probable que le complexe carbénique soit un bon catalyseur.
Nous avons évalué l'influence de la nature électronique du catalyseur en faisant varier le ligand portés par le centre métallique. Le catalyseur $IPrAuNTf_2$ présente des caractéristiques similaires à celles de $IAdAuNTf_2$ (entrée 2). Seul l'encombrement stérique diffère dans ces deux complexes carbéniques. La formation de la quinoléine **4.30** catalysée par $IPrAuNTf_2$ est, toutefois, plus lente. Vingt heures de réaction sont nécessaires pour obtenir 95 % de conversion.
Lorsque l'on change le ligand du catalyseur pour un ligand phosphine, le système catalytique reste très efficace (entrées 6 et 11). Avec PPh_3AuNTf_2, la réaction atteint 95 % de conversion en sept heures et avec $XPhosAuNTf_2$, 99 % en 3 h 30. Si l'on rend le catalyseur encore moins σ-donneur en utilisant un ligand phosphite, la réaction devient plus lente puisque seuls 80 % de conversion sont obtenus en vingt heures de réaction avec le catalyseur $(iPrO)_2bisPhosAuSbF_6$ (entrée 5). Les rendements estimés par RMN, par comparaison avec un standard interne ajouté dans le milieu réactionnel, sont tous très bons.
Tous les complexes d'or(I) semblent catalyser la réaction de manière très efficace.

- Influence du solvant et de la température

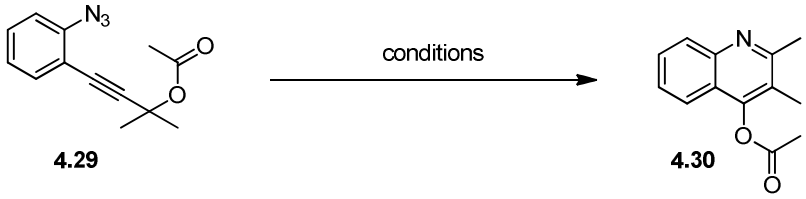
Lorsque l'on effectue la réaction à température ambiante, avec PPh_3AuNTf_2, seuls 25 % de conversion sont atteints en vingt heures de réaction. La quinoléine **4.30** est toujours le seul produit visible en RMN. Le rendement RMN évalué pour cette réaction est de 23 % (entrée 8).

Nous avons ensuite fait varier le solvant de la réaction. Pour chaque catalyseur, la réaction a été réalisée dans l'acétonitrile. La température du milieu réactionnel a été portée à 80 °C. Avec $IAdAuNTf_2$, le substrat **4.29** est entièrement consommé en 35 minutes et le produit **4.30** peut être isolé avec un très bon rendement de 90 % (entrée 4). La réaction est également accélérée dans les cas de PPh_3AuNTf_2 et $XPhosAuNTf_2$ (entrées 9 et 12).

- Or(III) ou argent(I) ?

Lorsque l'on place le substrat dans l'acétonitrile en présence d'un catalyseur d'argent(I), $AgNTf_2$, le substrat ne réagit pas. Aucune trace de quinoléine n'est observée en quatre heures de réaction (entrée 7).
Si l'on utilise un complexe d'or(III) dans l'acétonitrile à température ambiante, la conversion du substrat **4.29** en quinoléine **4.30** est totale après 4 h 30 de réaction et un rendement RMN de 82 % est obtenu (entrée 3). Au reflux de l'acétonitrile, la réaction est terminée en dix minutes et le même rendement RMN est obtenu. La quinoléine **4.30** peut être isolée avec un bon rendement de 79 % (entrée 10).

Il est donc intéressant de noter que tous les complexes d'or que nous avons testé catalysent la réaction presque de la même manière. La différence entre l'acétonitrile et le chloroforme comme solvant pour la réaction n'est pas évidente. La température de la réaction permet d'accélérer la réaction.
De nombreux systèmes catalytiques sont donc acceptables pour cette réaction et permettent d'obtenir la quinoléine **4.30** avec une très bonne sélectivité et un très bon rendement. Ces observations ne permettent pas réellement de choisir les meilleures conditions réactionnelles pour étudier l'étendue de la réaction.



entrée	catalyseur	taux de catalyseur	solvant	température	temps	conversion	rendement RMN	rendement isolé
1	$IAdAuNTf_2$	5 mol%	$CDCl_3$	60 °C	4.5 h	95 %	91 %	-
2	$IPrAuNTf_2$	5 mol%	$CDCl_3$	60 °C	20 h	95 %	93 %	90 %
3	$AuCl_3$	5 mol%	CD_3CN	ta	4.5 h	100 %	82 %	-
4	$IAdAuNTf_2$	5 mol%	CD_3CN	80 °C	0.5 h	100 %	93 %	90 %
5	$(iPrO)_2bisPhosAuSbF_6$	5 mol%	$CDCl_3$	60 °C	20 h	86 %	67 %	-
6	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	$CDCl_3$	60 °C	7 h	95 %	90 %	-
7	$AgNTf_2$	10 mol%	CD_3CN	80 °C	20 h	0 %	0 %	-
8	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	$CDCl_3$	ta	20 h	25 %	23 %	-
9	PPh_3AuNTf_2	5 mol%	CD_3CN	80 °C	20 h	80 %	78 %	-
10	$AuCl_3$	5 mol%	CD_3CN	80 °C	0.1 h	100 %	82 %	79 %
11	$XPhosAuNTf_2$	5 mol%	$CDCl_3$	60 °C	3.5 h	99 %	92 %	-
12	$XPhosAuNTf_2$	5 mol%	CD_3CN	80 °C	1 h	50 %	48 %	-

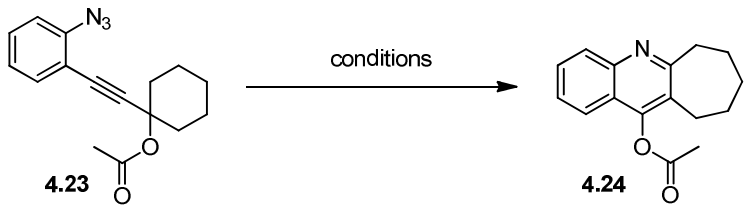
Figure 4-50 : Optimisation des conditions réactionnelles

Afin de recueillir plus d'informations sur la réaction, nous nous sommes intéressés de nouveau au substrat **4.23**. Nous avions observé la transformation de ce substrat en quinoléine **4.24** pour la première fois en présence d'$IAdAuNTf_2$ au reflux du chloroforme. Seuls 64 % de conversion avaient été atteints en vingt heures de réaction dans ces conditions. Ce substrat est donc moins réactif que **4.29**. Nous avons donc testé ce substrat dans différentes conditions de réaction qui avaient été très efficace avec **4.29** (Figure 4-51). Lorsque l'on change le solvant de la réaction pour de l'acétonitrile, 60 % de conversion sont atteints en 30 minutes (entrée 6). La réaction ralentit notablement ensuite puisque la conversion complète n'est obtenue qu'après dix heures de réaction. La quinoléine peut être isolée avec un excellent rendement de 93 %.

Contrairement aux observations précédentes, la nature de catalyseur a une influence importante sur la réaction. En effet, lorsque l'on utilise des complexes d'or dont le ligand est une phosphine, le comportement du substrat n'est plus le même. En présence de PPh_3AuNTf_2, au reflux de l'acétonitrile, environ 23 % du substrat est converti en quinoléine au bout d'une heure de réaction (entrée 5). La réaction semble ensuite être inhibée puisque la composition du milieu réactionnel n'évolue plus. Lorsque l'on utilise $XPhosAuNTf_2$ au

reflux du chloroforme, on n'observe que 33 % de conversion au bout de 24 heures de réaction (entrée 7). De plus, un autre produit **4.31** qui correspond à la cétone α–β-insaturée issue d'un réarrangement de Meyer-Schuster est observé à hauteur de 10 %. Ces catalyseurs ne semblent finalement pas adaptés à une étude plus étendue de la réaction.

En présence d'un sel d'argent, dans le chloroforme à 60 °C, l'ensemble du substrat de départ est consommé en dix minutes (entrée 9). Aucune trace de quinoléine n'est cependant observée. Le groupement acétate du substrat de départ est entièrement éliminé pour former l'ényne **4.32**.
Lorsque l'on utilise $AuCl_3$ au reflux de l'acétonitrile, la réaction est également terminée en dix minutes (entrée 8). Cette fois, c'est bien la quinoléine que nous désirions qui est formée sélectivement. Après purification, elle peut être isolée avec un rendement de 80 %. Ce rendement est difficile à rationaliser. En effet, la RMN du milieu réactionnel en fin de réaction est très propre. L'ensemble du substrat a été consommé, la quinoléine est le seul produit visible et il n'y a de dégradation détectable par RMN. Cependant, 20 % du produit est perdu. Il est possible qu'une partie de cette perte provienne de la complexation de molécules de quinoléines sur l'atome d'or(III), lequel possède une grande affinité pour les noyaux aromatiques azotés.



entrée	catalyseur	solvant	température	temps	conversion	rendement RMN	autres produits
1	IAdAuNTf$_2$	CDCl$_3$	ta	1 h 30	3 %	-	-
2	IAdAuNTf$_2$	CDCl$_3$	60 °C	20 h	64 %	61%	-
3	IAdAuNTf$_2$	CDCl$_3$	ta	1 h 30	0 %	-	-
4	IAdAuNTf$_2$	CDCl$_3$	60 °C	20 h	76 %	73 %	-
5	PPh$_3$AuNTf$_2$	CD$_3$CN	80 °C	1 h	23 %	-	-
6	IAdAuNTf$_2$	CD$_3$CN	80 °C	30 min	60 %	-	-
7	XPhosAuNTf$_2$	CDCl$_3$	60 °C	24 h	33 %	23 %	**4.31** (10 %)
8	AuCl$_3$	CD$_3$CN	80 °C	15 min	100 %	95 %	-
9	AgNTf$_2$	CDCl$_3$	60 °C	10 min	100%	0 %	**4.32** (100 %)

produits secondaires observés :

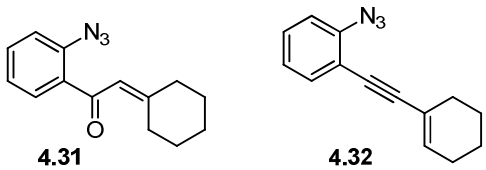


Figure 4-51 : Optimisation des conditions avec le substrat 4.23

Deux systèmes catalytiques paraissent donc intéressants pour notre étude. L'utilisation de IAdAuNTf$_2$ dans l'acétonitrile au reflux permet d'obtenir la quinoléine **4.24** avec un excellent rendement dans un temps raisonnable. Si l'on change le catalyseur pour AuCl$_3$, le temps de réaction est largement diminué mais le rendement aussi. Nous étions intrigués par le fait que deux catalyseurs qui présentent des propriétés si différentes puissent catalyser presque aussi bien la réaction. Nous avons donc choisi de conserver ces deux systèmes catalytiques pour réaliser notre étude de l'étendue de la réaction.

Pour la suite de ce chapitre et sauf mention contraire, nous noterons les deux systèmes catalytiques comme-suit :
Conditions A : IAdAuNTf$_2$ 5 mol% dans l'acétonitrile au reflux
Conditions B : AuCl$_3$ 5 mol% dans l'acétonitrile au reflux

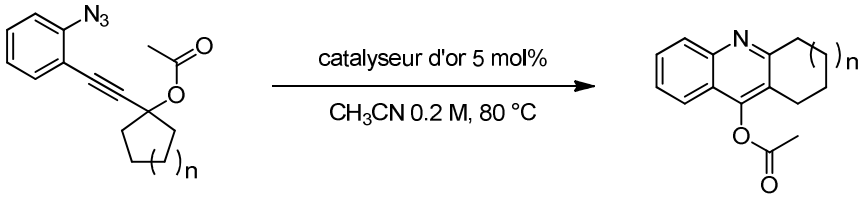
4.5.3 Etendue de la réaction

Nous avons appliqué ces conditions de réaction à différents substrats afin d'évaluer quelles substitutions sont tolérées par la réaction.

4.5.3.1 Substitution symétrique en position propargylique

Les deux substrats que nous avons synthétisés jusqu'à présent portent deux groupements similaires en position propargylique : deux groupements méthyles ou un motif cyclique symétrique, un cyclohexyle. Nous avons remarqué que la formation de la quinoléine par réactions intramoléculaires des acétates d'azotures d'alcynylbenzènes nécessite la migration de l'un des deux groupements situés en position propargylique. Nous avons donc décidé de synthétiser des substrats de départ sympétriques : le produit de la réaction ne dépendra pas du groupement qui migre.
De manière intéressante, la réaction du substrat **4.23** permettait la formation d'un cycle carboné à 7 chaînons à partir d'un cyclohexyle. Nous nous sommes demandé si la taille du cycle pouvait avoir une influence sur la réaction. Pour cela, nous avons synthétisé les substrats **4.33** et **4.35** qui portent respectivement 5 et 7 carbones dans le cycle (entrées 1 et 3). Quand on place ces substrats dans les conditions A, ils se convertissent rapidement en quinoléines **4.34** et **4.36** correspondantes avec de très bons rendements. Il est intéressant de noter que la réaction est plus rapide que celle que nous avons observée avec le substrat à 6 carbones **4.23**. Dans les conditions B, la réaction est également très efficace. Bien que la réaction paraisse sélective, dans ces conditions, le rendement obtenu est plus faible qu'avec le complexe carbénique d'or.

Nous avons ensuite augmenté significativement la taille du cycle. Le substrat **4.37** porte un groupement cyclodocécyle en position propargylique (entrée 4). La catalyse à l'or(III) permet la transformation en quinoléine **4.38** substituée par un cyclé à 13 chaînons avec un très bon rendement. Ce rendement chute notablement lors de la réaction avec le complexe carbénique d'or(I) et un produit secondaire est observé. 9 % d'indole **4.39** ont pu être isolés.



entry	substrate	n	IAdAuNTf$_2$ time	IAdAuNTf$_2$ yield	AuCl$_3$ time	AuCl$_3$ yield	product
1	**4.33**	1	0.5 h	93 %	0.25 h	79 %	**4.34**
2	**4.23**	2	0.5 h	93 %	0.5 h	80 %	**4.24**
3	**4.35**	3	0.5 h	90 %	0.5 h	85 %	**4.36**
4	**4.37**	8	0.5 h	71 %[a]	0.25 h	83 %	**4.38**

a : produit secondaire

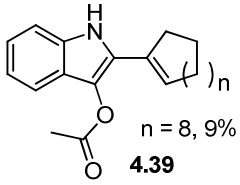


Figure 4-52 : Cyclisation et agrandissement de cycles

Lorsque l'on diminue la taille du cycle à 4 chaînons, l'agrandissement de cycle est plus difficile (Figure 4-53). Dans les conditions B, le substrat **4.40** ne réagit pas du tout et finit par se dégrader. Avec IAdAuNTf$_2$, le substrat se convertit très lentement en quinoléine **4.41**. Au bout de 24 heures, le substrat ne réagit plus. Il est possible que le catalyseur se dégrade à cause du chauffage prolongé. Seuls 21 % de quinoléine **4.41** peuvent être isolés.

L'agrandissement d'un cyclobutane par migration 1,2 d'une liaison carbone-carbone est difficile (Figure 4-53). En effet, la tension de cycle doit imposer une configuration qui empêche d'avoir un alignement favorable à la migration d'un groupement alkyle.

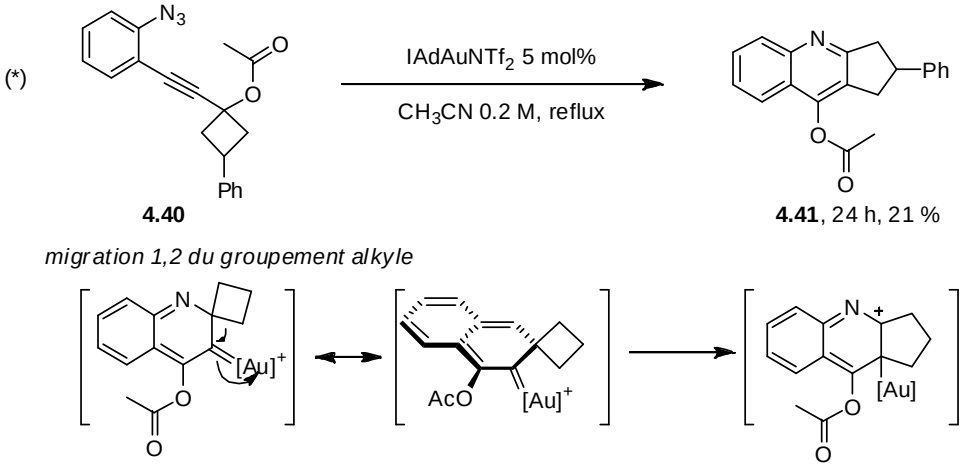
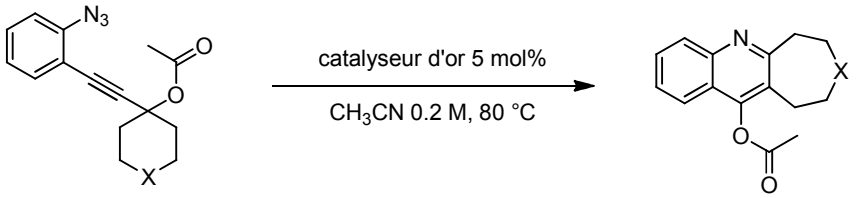


Figure 4-53 : Cyclobutane en position propargylique

Toujours en gardant la symétrie des substituants nous avons introduit des groupements fonctionnels dans les substrats. Les substrats **4.42**, **4.44** et **4.46** se convertissent efficacement en quinoléines correspondantes **4.43**, **4.45** et **4.47** sous l'influence des deux catalyseurs (Figure 4-54). Le groupement tosylate des espèces **4.42** et **4.43** est partiellement perdu dans les conditions A. L'amine résultante se dégrade dans le milieu. Cela explique la baisse de rendement observée.

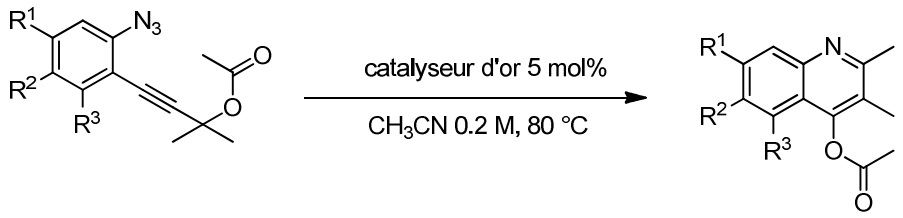


entrée	substrat	X	IAdAuNTf$_2$ temps	IAdAuNTf$_2$ rendement	AuCl$_3$ temps	AuCl$_3$ rendement	produit
1	**4.42**	NTs	1 h	52 %	30 min	88 %	**4.43**
2*	**4.44**	C=O	4 h	84 %	30 min	72 %	**4.45**
3*	**4.46**	O	14 h	96 %	30 min	85 %	**4.47**

Figure 4-54 : Groupements fonctionnels en position propargylique

4.5.3.2 Substitution sur le noyau aromatique

Nous avons ensuite choisi de nous intéresser à la substitution sur le noyau aromatique. La réaction tolère à la fois des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs sur le cycle aromatique sans perdre d'efficacité et ce, dans les deux jeux de conditions. Seule la substitution en position *ortho* du groupement alcyne apporte une limitation à cette réaction. La conversion du substrat **4.60** en quinoléine **4.61** dans les conditions A est lente. Après huit heures de réaction, celle-ci a atteint 80 % de conversion et ne progresse plus. Dans les conditions B, le substrat ne réagit pas du tout et se dégrade dans le milieu réactionnel.



					IAdAuNTf$_2$		AuCl$_3$		
entrée	substrat	R^1	R^2	R^3	temps	rendement	temps	rendement	produit
1	**4.48**	OMe	H	H	20 min	81 %	10 min	87 %	**4.49**
2	**4.50**	Me	H	H	15 min	99 %	10 min	88 %	**4.51**
3	**4.52**	Cl	H	H	15 min	88 %	10 min	85 %	**4.53**
4	**4.54**	CO_2Me	H	H	30 min	87 %	5 min	83 %	**4.55**
5	**4.56**	H	CO_2Me	H	10 min	83 %	15 min	76 %	**4.57**
6	**4.58**	H	CF_3	H	15 min	88 %	15 min	91 %	**4.59**
7	**4.60**	H	H	Me	8 h	72 %[a]	-	-[b]	**4.61**

a) bloqué à 80 % conversion
b)dégradation du produit de départ.

Figure 4-55 : Substitution sur le noyau aromatique

4.5.3.3 Substitution asymétrique en position propargylique

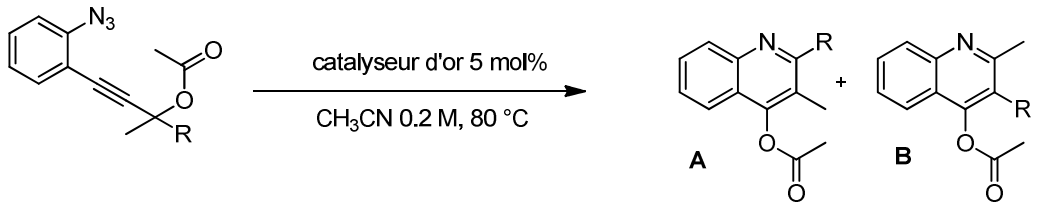
Lorsque la position propargylique du substrat est substituée par deux groupements différents, chacun de ces groupements peut migrer. Une migration sélective de l'un des deux groupements est envisageable. Nous avons cherché à savoir si l'un des groupements pouvait également migrer préférentiellement (Figure 4-56).

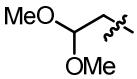
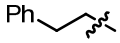
Premièrement, nous nous sommes intéressés à des substrats qui portent deux groupements alkyles en position propargylique. Dans le substrat **4.62**, cette position est substituée par un groupement méthyle et un groupement isopropyle (entrée 2). Malheureusement, ce substrat n'est pas réactif. Il est possible que l'encombrement stérique empêche la cyclisation de l'azoture sur l'allène intermédiaire.

Les substrats **4.63** et **4.68** sont très similaires. Leur réactivité est très proche. Pour chaque substrat, dans chacune des conditions réactionnelles, un mélange des deux quinoléines est obtenu (entrées 3 et 5). Dans les conditions A, le groupement méthyle migre légèrement plus difficilement que le groupement alkyle. Dans les conditions B, la sélectivité est bien meilleure. Encore une fois, le groupement alkyle migre préférentiellement. De manière surprenante, la réaction du substrat **4.68** dans les conditions A ne progresse plus après 66 % de conversion.

La molécule **4.66** présente une réactivité particulière (entrée 4). Il n'est pas du tout réactif en présence d'$AuCl_3$ et se dégrade très rapidement. Par contre, dans les conditions A, le

substrat est entièrement et sélectivement converti en quinoléine **4.67** dans laquelle le groupement alkyle migre préférentiellement au groupement méthyle.
Lorsque la position propargylique porte un groupement vinyle, la formation des quinoléines **4.72** et **4.73** dans les conditions A n'est pas très sélective (entrée 6). Au contraire, dans les conditions B, la réaction ne forme que la quinoléine **4.73** qui résulte de la migration du groupement vinyle avec un rendement de 44 %. Ce rendement faible est dû à la présence d'un produit secondaire en quantités comparables. Ce produit n'a pas pu être identifié. Il semble cependant que ce ne soit pas le produit de la réaction de type Nazarov qui peut avoir lieu sur l'intermédiaire allénique.



			IAdAuNTf$_2$			AuCl$_3$			
entrée	substrat	R	temps	rendement	**A : B**	temps	rendement	**A : B**	**A : B**
1	**4.29**	Me	35 min	90 %	-	15 min	79 %	-	**4.30**
2	**4.62**	iPr	-	0 %	-	-	0 %[a]	-	-
3	**4.63**		20 min	59 %	1:2.5	20 min	64 %	1:7.5	**4.64 : 4.65**
4	**4.66**		15 min	89 %	0:1	-	-	-	**4.67**
5	**4.68**		20 h	60 %[b]	1:2	30 min	71 %	1:5	**4.69 : 4.70**
6	**4.71**		15 min	79 %	1:3.2	15 min	44 %	0:1	**4.72 : 4.73**

a) seulement du produit de départ.
b) bloqué à 66 % de conversion

Figure 4-56 : Sélectivité de la migration du groupement alkyle

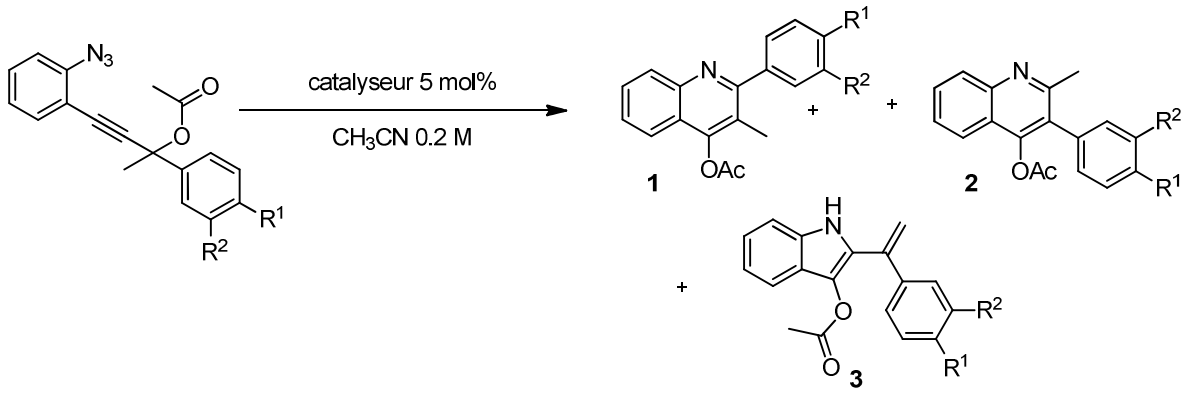
Dans la plupart des cas, les deux isomères des quinoléines formées au cours de cette réaction sont séparables par chromatographie sur colonne de silice.

Le comportement de substrats dont la position propargylique est substituée par un groupement méthyle et un groupement aryle n'est pas tout à fait semblable à celui des substrats que nous avons présenté précédemment (Figure 4-57). Nous n'avons pas obtenu la migration sélective du groupement aromatique par rapport au groupement méthyle bien que celui-ci présente théoriquement un bien meilleur pouvoir migratoire.[293] Cette propriété est bien vérifiée dans le cas d'un groupement phényle simple (entrée 1). Dans les conditions B, un mélange 1 : 5.3 des deux quinoléines **4.75** et **4.76** est obtenu. Ce ratio est, bien évidemment, en faveur de la quinoléine **4.76** dans laquelle le groupement phényle a migré.

[293] PAC, **1994**, *66*, 1077

Dans les conditions A, le rapport entre les deux quinoléines est encore plus favorable à la quinoléine **4.76**. Par contre, un autre produit est formé en quantité comparable aux quinoléines. Il s'agit de l'indole **4.77**. Cet indole est semblable au sous-produit que nous avions obtenu dans le cas du substrat **4.37** (Figure 4-52, entrée 4).

Nous avons fait varier les substituants portés par le noyau aromatique afin d'évaluer leur influence sur la sélectivité de la réaction.
Lorsque l'on place un groupement électro-attracteur en position *para* du groupement aryle, l'aptitude migratoire de ce groupement est diminuée. En effet, la sélectivité de la réaction est moins bonne.
Avec $AuCl_3$, un mélange 1 : 2.3 des deux quinoléines **4.79** et **4.80** est obtenu à partir du substrat **4.78** avec un atome de chlore (entrée 2). Dans le cas d'un groupement nitro (substrat **4.82**), les deux quinoléines **4.83** et **4.84** sont formées dans un rapport 1 : 1 (entrée 3). Ces dernières réactions nécessitent d'être menées à température ambiante. En effet, lorsque l'on chauffe le milieu réactionnel, les substrats se dégradent rapidement. De plus, même à cette température, un fort taux de dégradation des substrats est observé avant d'atteindre la conversion complète.
Dans les conditions A, pour ces deux substrats, la sélectivité entre les deux quinoléines est également moins bonne. De plus, une quantité d'indole d'autant plus importante que le groupement aryle est pauvre est formée. Lorsque le substrat porte un atome de chlore en position *méta*, les mêmes effets sont observés (entrée 4).
Nous n'avons, malheureusement, pas pu synthétiser de substrat dont le noyau aromatique était riche et donc pas été en mesure d'évaluer l'influence d'un tel groupement sur la sélectivité de la migration.



entrée	substrat	R^1	R^2	IAdAuNTf$_2$, 80 °C temps	rendement	1:2:3	AuCl$_3$, ta temps	rendement	**1:2:3**	**1 : 2 : 3**
1	**4.74**	H	H	30 min	79 %	1:6.7:7.7	18 h	80 %	1:5.3:0	**4.75 : 4.76 : 4.77**
2	**4.78**	Cl	H	30 min	72 %	1:2.5:4.9	18 h	76 %[a]	1:2.3:0	**4.79 : 4.80 : 4.81**
3	**4.82**	NO_2	H	10 min	92 %	1:1:3.6	20 h	-[c]	1:1:0.3	**4.83 : 4.84 : 4.85**
4	**4.86**	H	Cl	30 min	89 %	1:1:2.6	36 h	55 %[b]	1:1.3:0	**4.87 : 4.88 : 4.89**

a) bloqué à 96 % de conversion.
b) bloqué à 66 % de conversion.
c) bloqué à 69 % de conversion.

Figure 4-57 : Groupements aryle-alkyle en position propargylique

Lorsque la position propargylique du substrat est substituée par un groupement méthyle et un groupement aryle, l'une des étapes de formation de la quinoléine est défavorisée. L'intermédiaire dont la durée de vie est augmentée évolue ensuite pour former les indoles **4.93**. Plusieurs mécanismes peuvent être proposés pour la formation de cet indole (Figure 4-58). Nous proposons ci-dessous les deux chemins réactionnels qui nous paraissent les plus raisonnables.

- Le premier mécanisme suppose un réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate propargylique catalysé par l'or (voie A). Au reflux de l'acétonitrile, l'allène **4.90** ainsi obtenu peut ensuite subir une cyclisation [3+2] en conditions thermiques afin de former le substrat **4.91**.[294] La perte radicalaire d'une molécule de diazote permet d'obtenir le composé di-radicalaire **4.92** qui se réarrange pour former l'indole **4.93**, produit de la réaction.

- Le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate est en compétition avec la cyclisation directe de l'azoture sur l'alcyne activé par l'or. Cette étape peut initier un autre chemin réactionnel de formation de l'indole **4.93** (voie B). Une fois

[294] Feldman, K. S. ; Iyer, M. R. ; Hester, D. K. II *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3113**.** Pour une version de cette réaction catalysée par le palladium : Huang, X.; Zhu, S.; Shen, R. *Adv. Synth.and Catal.*, **2009** , *351,* 3118.

l'intermédiaire **4.94** formé, son groupement acétate peut cycliser en mode 6-*endo-trig* sur la double liaison et permettre la perte d'une molécule de diazote. L'intermédiaire **4.95** ainsi obtenu peut évoluer de deux manières différentes. Il peut tout d'abord subir une protodémétallation suivie de l'élimination d'un proton (voie bleue) ou le processus inverse (voie rouge).

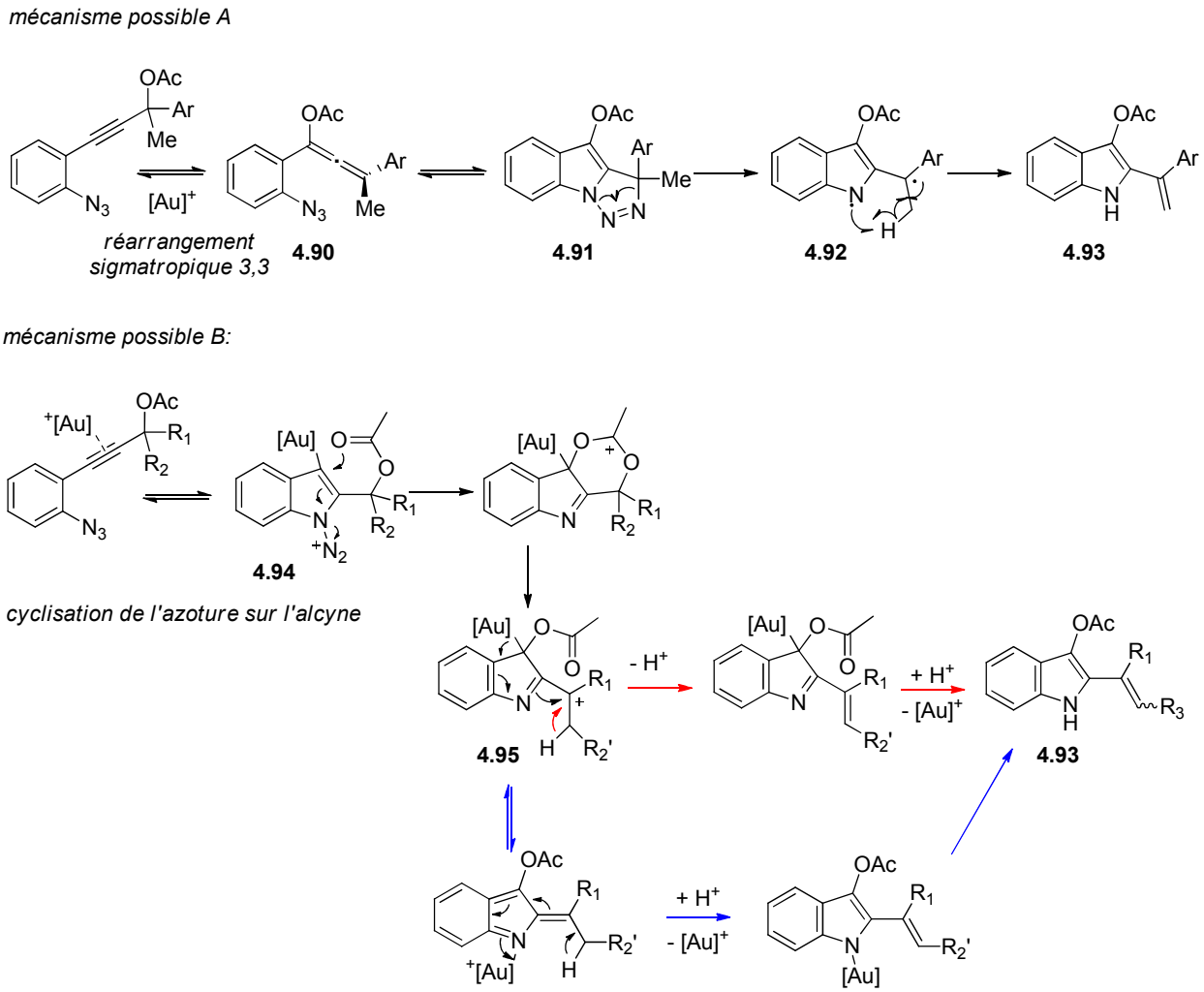


Figure 4-58 : Mécanismes possibles de formation de l'indole

La formation de l'indole est d'autant plus favorisée que le cycle aromatique est pauvre. Or, le réarrangement sigmatropique 3,3 est plus difficile lorsque le cycle aromatique est appauvri. Ces observations semblent privilégier le passage par un chemin réactionnel plus proche de la voie B. Il n'est, cependant, pas possible de considérer uniquement ce mécanisme comme nous le verrons pas la suite.

4.5.3.4 *Mono-substitution en position propargylique*

La présence d'un atome d'hydrogène en position propargylique devrait permettre d'obtenir une bonne sélectivité. En effet, la cyclisation du substrat **4.96** dans les conditions A ne procure que la quinoléine **4.97** (Figure 4-59). L'hydrure migre préférentiellement sur le groupement méthyle. La quinoléine **4.97** n'est pas le seul produit de la réaction. Elle est obtenue en mélange avec l'indole **4.98** dans un rapport 3.6 : 1. De plus, la réaction est beaucoup plus lente que lorsque l'acétate est tertiaire. En effet, le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate pour former l'allène est défavorisé dans cette molécule. Au bout de quatre heures, le substrat commence à se dégrader dans le milieu réactionnel. Seuls 46 % de conversion ont pu être atteints.
Lorsque l'on place le substrat **4.96** en présence d'$AuCl_3$ dans l'acétonitrile au reflux ou à température ambiante, il se dégrade entièrement et ne cyclise pas.

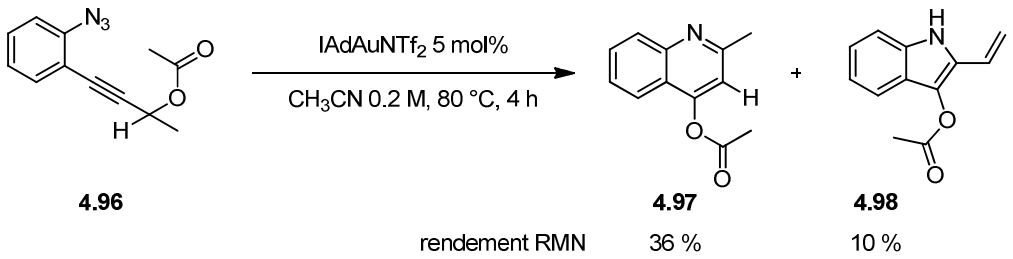
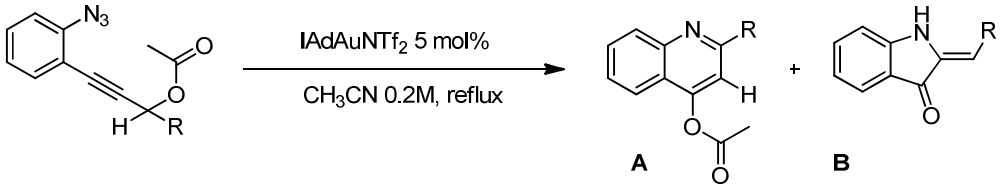


Figure 4-59 : Mono-substitution en position propargylique

Lorsque l'unique groupement porté par la position propargylique du substrat est un groupement phényle, la molécule se dégrade toujours en présence d'or(III) mais son comportement dans les conditions A de catalyse est différent (Figure 4-60, entrée 1). L'ensemble du substrat **4.99** se convertit lentement en un mélange de la quinoléine **4.100** et indolinone **4.101** dans un mélange 1.2 : 1. Lorsqu'un atome de chlore appauvrit le noyau aromatique, le mélange des deux produits **4.103** et **4.104** est quasiment équi-molaire (entrée 2). Dans ces deux exemples, la quinoléine obtenue provient de la réaction qui fait intervenir la migration de l'atome d'hydrogène uniquement. L'autre quinoléine n'est pas observée.



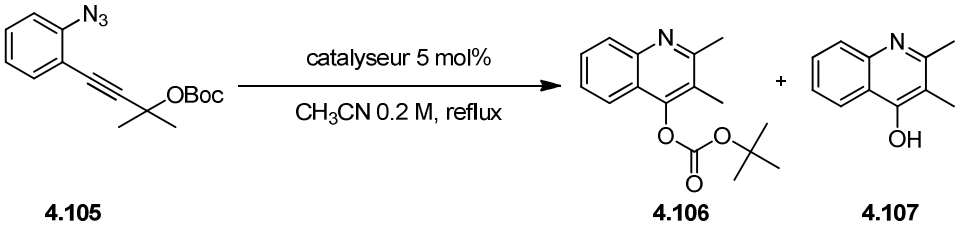
entrée	substrat	R	temps	A	rendement	B	rendement RMN
1	**4.99**	Ph	20 h	**4.100**	51 %	**4.101**	46 %
2	**4.102**	*p*-ClPh	16 h	**4.103**	40 %	**4.104**	40 %

Figure 4-60 : Mono-substitution aromatique en position propargylique

Le mécanisme de formation des indolinones **4.101** et **4.104** repose sur le même principe que celui de formation des indoles **4.93** que nous avons explicité précédemment (Figure 4-58). La différence réside dans le fait que l'intermédiaire **4.95** ne peut pas éliminer de proton. L'aromaticité du produit est retrouvée *via* l'élimination du groupement acétate.

4.5.3.5 Carbonate propargylique

Les motifs acétates propargyliques n'ont pas l'apanage des réarrangements sigmatropiques 3,3 catalysés par des complexes d'or. Les groupements carbonates propargyliques peuvent également subir cette transformation afin de former l'allène correspondant.
Il nous a donc paru intéressant de tester le substrat **4.105**, dans lequel le groupement acétate a été replacé par un groupement carbonate de *tert*-butyle dans les conditions de catalyse de notre étude (Figure 4-61). Dans les deux conditions de réaction, le carbonate propargylique est très réactif. L'ensemble du substrat est transformé rapidement en dérivés de quinoléines. Lorsque l'on arrête la réaction dès que tout le substrat est consommé, un mélange des deux quinoléines **4.106** et **4.107** est obtenu. La quinoléine **4.107** correspond au produit de la déprotection de la quinoléine **4.106** en conditions acides. Si l'on laisse ce mélange dans les conditions de réaction, l'ensemble du produit **4.106** est converti en quinoléine **4.107** que l'on obtient avec de très bons rendements.



substrat	IAdAuNTf$_2$ temps	IAdAuNTf$_2$ **4.106**	IAdAuNTf$_2$ **4.107**	AuCl$_3$ temps	AuCl$_3$ **4.106**	AuCl$_3$ **4.107**
4.105	15 min	38 %	32 %	5 min	62 %	35 %
	1 h	0 %	82 %	2 h	0 %	95 %

Figure 4-61 : Cyclisation d'un carbonate propargylique

4.5.4 Etudes mécanistiques

Dans le mécanisme que nous avons proposé pour cette réaction, nous supposons que la première étape de la transformation est le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate propargylique (Figure 4-62). Cette sigmatropie produit un allène qui évolue ensuite en

quinoléine par cyclisation nucléophile intramoléculaire de type 6-*endo-dig* de l'azoture. Ce chemin réactionnel nécessite donc le passage par cet intermédiaire allénique **4.108**.

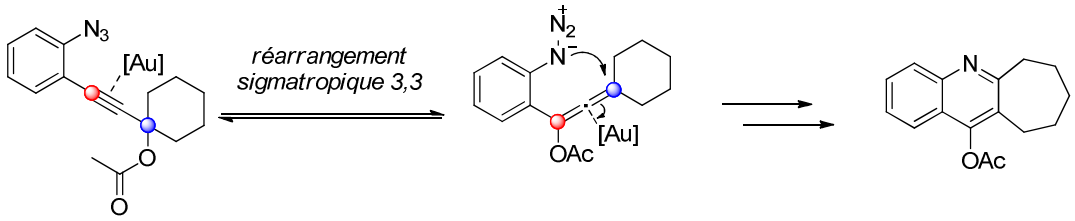
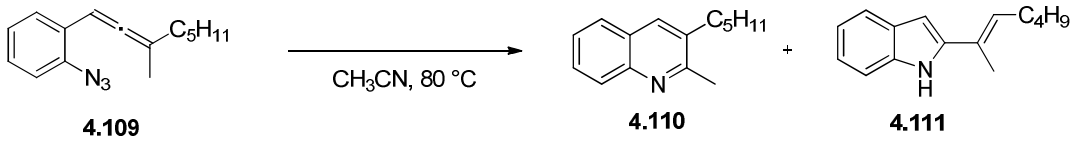


Figure 4-62 : Première étape du mécanisme proposé pour cette réaction

Le réarrangement sigmatropique 3,3 d'un acétate propargylique tertiaire substitué en position terminale de l'alcyne catalysé par l'or(I) ou (III) est largement favorisé[295]. La formation de l'allène intermédiaire parait donc plausible. Nous avons cherché à savoir si un tel allène isolé peut se transformer en quinoléine en présence d'un catalyseur d'or.

Pour cela, nous avons synthétisé des allènes analogues à l'intermédiaire **4.108** que nous proposons pour la réaction. Pour cela, nous avons tout d'abord synthétisé l'allène **4.109** (Figure 4-63). A l'instar de l'intermédiaire réactionnel **4.108**, il porte deux groupements alkyles et un groupement aromatique dont la position *ortho* est substituée par un azoture. Il diffère donc de l'éventuel intermédiaire uniquement par l'absence du groupement acétate. Nous avons ensuite placé ce substrat dans les conditions de catalyse que nous avions défini pour notre étude. Les deux systèmes catalytiques permettent la transformation de l'allène **4.109** en quinoléine **4.110** correspondante.

Avec $AuCl_3$, la réaction fournit un mélange de la quinoléine **4.110** et de l'indole **4.111** dans un rapport 7 : 1. La quinoléine **4.110** est obtenue avec un bon rendement de 70 % (entrée 1). Par contre, la catalyse par $IAdAuNTf_2$ procure un mélange de la quinoléine **4.110** et de l'indole **4.111** dans un rapport 2.5 : 1 (entrée 2). La quinoléine peut être isolée avec un rendement modeste de 40 %. Ces observations montrent donc qu'il est possible de former des dérivés de quinoléines par cyclisation 6-*endo-dig* d'un azoture sur un allène. Au vu de cette réactivité, le mécanisme que nous avons proposé pour la réaction paraît donc tout à fait plausible.



4.109 **4.110** **4.111**

entrée	catalyseur	temps	conversion	**4.110 : 4.111**	rendement **4.110**
1*	$AuCl_3$ 5 mol%	3 h	100 %	7 : 1	70 %
2*	$IAdAuNTf_2$ 5 mol%	3.5 h	100 %	2.5 : 1	40 %
3*	-	7 h	33 %	0 : 1	-

Figure 4-63 : Cyclisations intramoléculaire d'un azoture sur un allène

[295] Pour une revue sur ces réarrangements voir, encore une fois: Wang, S. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *Synlett*. **2010**, 692.

La formation de l'indole **4.111** comme produit secondaire de la réaction de **4.109** catalysée par $IAdAuNTf_2$ est également intéressante. Une telle réaction a été développée en conditions thermiques par Feldman et son équipe[296]. Or, la réaction que nous avons mise en place a lieu dans l'acétonitrile, au reflux. La cycloaddition [3+2] thermique de l'azoture sur un système π de l'allène est donc possible. De plus, dans les conditions A de catalyse, la conversion du substrat est plus lente, ce qui favorise une éventuelle réaction spontanée. Nous avons donc vérifié que la formation de l'indole était bien un processus thermique. Lorsque l'on chauffe l'allène **4.109** dans l'acétonitrile, il se convertit lentement en indole **4.111** (Figure 4-63, entrée 3). Toutefois, la transformation de l'allène **4.109** en indole **4.111** en conditions thermiques est bien plus lente que celle en présence de catalyseur d'or(I). Il n'est donc pas exclu que l'activation de l'allène par l'or puisse accélérer la cycloaddition [3+2].

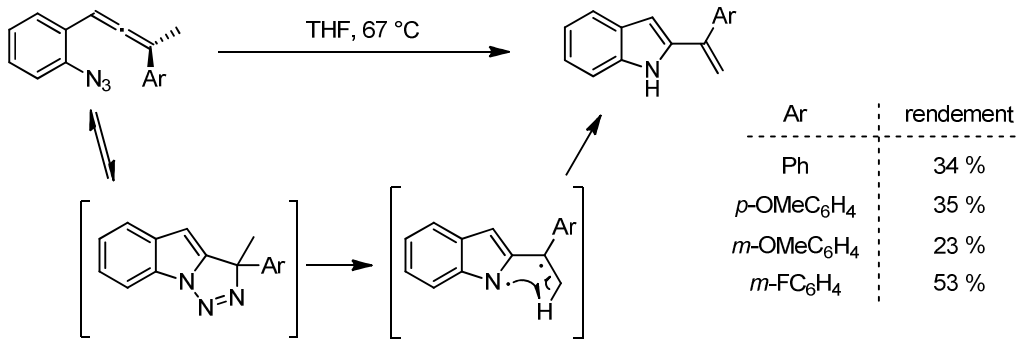
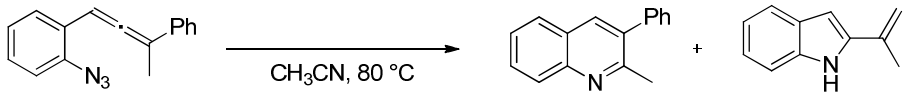


Figure 4-64 : Thermolyse d'allènes – formation d'indoles

Nous avons également soumis d'autres allènes analogues aux mêmes conditions de réaction. Dans le cadre de notre étude de la cyclisation des acétates d'alcynylazidophényles, nous avions remarqué la formation des indoles comme produits secondaires notamment lorsque la position propargylique est substituée par un groupement aromatique. Nous avons donc cherché à savoir si la formation de ce produit était également favorisée lorsque le substrat est l'allène correspondant. L'allène **4.112** a donc été placé dans les deux systèmes catalytiques (Figure 4-65, entrées 1 à 3). Contrairement à nos attentes, ce dernier n'a fourni ni la quinoléine **4.113** ni l'indole **4.114** en rendements satisfaisants en présence d'$AuCl_3$. Il s'est avéré quasiment non réactif et a fini par se dégrader. Avec $IAdAuNTf_2$, seul l'indole **4.114** est obtenu. Dans ce cas, la présence du groupement acétate est donc nécessaire à la transformation des substrats en quinoléines. L'encombrement stérique est trop important pour permettre la cyclisation de l'allène.

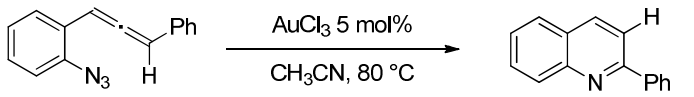
L'allène secondaire **4.115** permet la formation sélective de la quinoléine **4.116** en présence d'$AuCl_3$. Nous ne l'avons pas synthétisé en quantités suffisantes pour tester les autres conditions de réaction.

[296] Feldman, K. S. ; Iyer, M. R. ; Hester, D. K. II *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3113.



4.112 **4.113** **4.114**

entrée	catalyseur	temps	conversion	**4.113 : 4.114**
1	$AuCl_3$ 5 mol%	15 min	-	dégradation
2	$AuCl_3$ 5 mol%	20 h	5 %	1 : 0
3	$IAdAuNTf_2$ 5 mol%	1 h	100 %	0 : 1



4.115 10 min **4.116**

100 % de conversion

Figure 4-65 : Réactivité d'allènes aromatiques

Cette réactivité des allènes permet donc d'appuyer le mécanisme que nous avions proposé pour la formation des quinoléines (Figure 4-48, page 232). Ce mécanisme repose sur deux transformations principales : le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate propargylique et la cyclisation de l'azoture sur l'allène ainsi formé. D'après la littérature et notre étude, ces deux étapes sont favorisées. Le passage par l'intermédiaire allénique est donc envisageable et probable.

Cette étude de la formation des allènes montre également que les indoles que nous avons observés précédemment peuvent être obtenus à partir des allènes intermédiaires. Cette observation soutient l'un des chemins réactionnels que nous avions suggérés (Figure 4-58, page 245). En effet, le passage par un allène produit par le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'acétate propargylique est possible. Toutefois, ces observations ne remettent pas en cause l'autre chemin réactionnel que nous avions proposé mais nous n'avons pas de preuves empiriques de ce mécanisme.

4.6 Conclusion :

Au cours de nos travaux, nous avons pu étudier la compétition entre une cyclisation oxydante d'azoture sur un alcyne et le réarrangement sigmatropique 3,3 d'un acétate propargylique. Nous avons observé que ce dernier avait lieu avant l'addition de l'azoture sur l'insaturation carbonée. Un intermédiaire de type α-iminocarbène d'or est ensuite formé puis piégé par migration 1,2 d'un groupement alkyle.
A partir de ces observations, nous avons pu développer une méthode efficace et générale de synthèse de 4-acétoxyquinolines catalysée par des complexes d'or(I) ou (III). Lorsque la réaction catalysée par l'or est trop lente, nous observons le produit de cycloaddition thermique [3+2], l'indole correspondant.

De nombreuses extensions de cette méthodologie sont envisageables.
Si l'on ajoute une double liaison sur l'un des groupements alkyles, il est possible que ce nucléophile interne s'additionne sur le carbène intermédiaire et défavorise la migration d'un groupement alkyle afin de former des produits tricycliques (Figure 4-66).

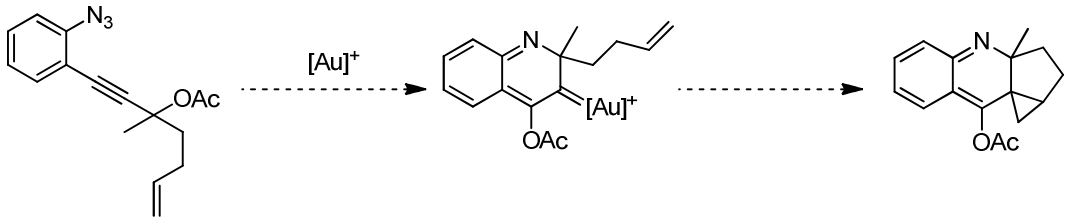


Figure 4-66 : Variations autour des substituants en position propargylique

Au cours de notre étude, nous n'avons pas beaucoup fait varier le groupement ester (Figure 4-67). Les phosphates propargyliques, notamment, sont également susceptibles de subir un réarrangement sigmatropique 3,3. C'est aussi le cas des groupements hydroxypyridines propargyliques, comme nous l'avons vu au chapitre 2. L'étude de la réactivité de substrats de type **4.117** ou **4.118** pourrait être intéressante.

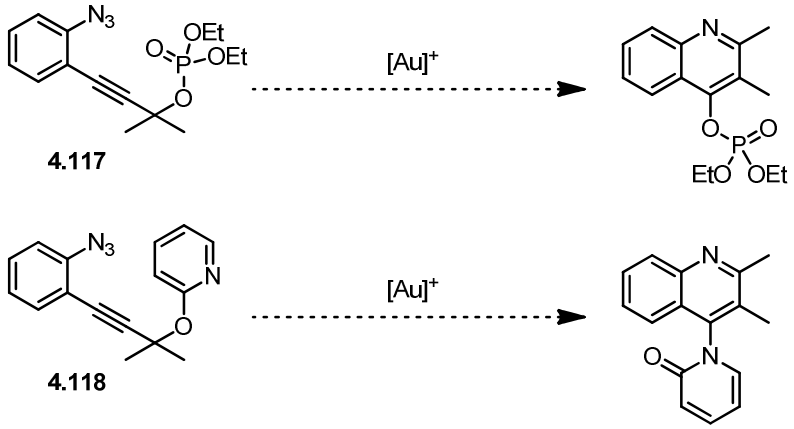


Figure 4-67 : Variations autour de la fonction ester

De la même manière, il est possible d'envisager le remplacement du groupement azoture par un autre nucléophile ambident comme un triazène ou un ylure de soufre afin d'étudier la compétition entre l'addition de ces nucléophiles et la migration sigmatropique 3,3 de l'ester propargylique (Figure 4-68).

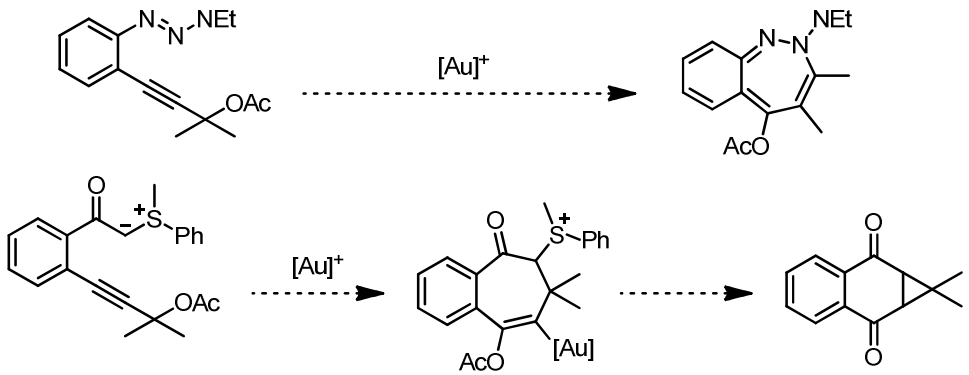


Figure 4-68 : Variations autour du nucléophile ambident

Chapitre 5 : Etude de l'hydroarylation d'alcynes pour la formation de dihydroquinoléines et d'indoles

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Yann Odabachian et a fait l'objet d'une publication. Les résultats obtenus par ce dernier seront marqués d'une étoile.

Gold(I)-catalyzed formation of dihydroquinolines and indoles from N-*aminophenylpropargyl malonates*

Gronnier, C.; Odabachian, Y.; Gagosz, F *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 218.

5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la réaction intramoléculaire de nucléophiles simples, des noyaux aromatiques, sur des alcynes terminaux.

Nous présentons une méthode de synthèse de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées par l'or(I). La réaction développée dans ce chapitre repose sur l'hydroarylation intramoléculaire de l'alcyne de *N*-aminophényl propargyl malonates. Une cyclisation formelle selon un mode 6-*exo-dig* est effectuée.

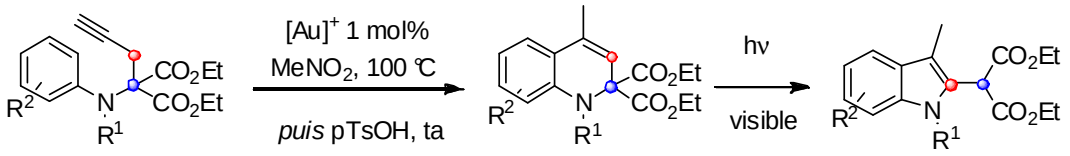


Figure 5-1 : Synthèse de dihydroquinoléines et d'indoles catalysée par l'or(I)

Nous commencerons par introduire les réactions d'hydroarylation et notamment celles qui sont catalysées par des complexes d'or. Nous présenterons ensuite notre étude des hydroarylations de *N*-aminophényl propargyl malonates et la synthèse de dérivés de dihydroquinoléines qui en résulte. Finalement, nous expliciterons le réarrangement de ces produits en indoles.

5.2 Présentation des réactions d'hydroarylation

5.2.1 Principe de la réaction d'hydroarylation des alcynes en catalyse électrophile

Une réaction d'hydroarylation d'alcyne correspond à l'addition nucléophile d'un composé aromatique sur un alcyne activé, en général, par un sel métallique cationique. Cette réaction résulte formellement de l'addition du noyau aromatique et de l'hydrogène associé de part et d'autre de la triple liaison (Figure 5-2) et permet la synthèse de systèmes qui comportent un noyau aromatique et un alcène conjugués.

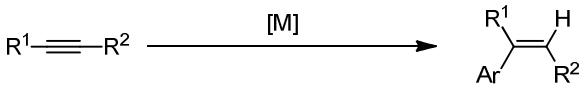


Figure 5-2 : Principe de l'hydroarylation des alcynes

Lors de cette réaction, une liaison C-H aromatique est fonctionnalisée. La fonctionnalisation de telles liaisons peu réactives est l'un des enjeux majeurs de la chimie organique. En effet, ces réactions sur les liaisons C-H aromatiques permettent d'introduire de la complexité moléculaire sur des substrats qui ne portent pas de groupements activants. La faible réactivité des liaisons C-H aromatiques rend nécessaire leur activation préalable. Des catalyseurs métalliques permettent notamment cette activation. De nombreuses réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H aromatiques que nous n'expliciterons pas dans cette étude ont été développées.

La réaction d'hydroarylation d'un alcyne s'inscrit dans cette volonté de développer des réactions à partir de substrats non fonctionnalisés. Lorsqu'elle est réalisée de manière intermoléculaire, elle permet d'accéder à des dérivés du styrène. La complexité qu'elle introduit en version intramoléculaire permet de former des composés polycycliques divers.

Les fonctionnalisations d'un noyau aromatique afin d'obtenir des systèmes conjugués utilisent généralement la réaction de Heck[297] ou la réaction de Friedel-Crafts[298].

La réaction d'hydroarylation d'un alcyne par catalyse électrophile peut procéder selon deux mécanismes distincts selon les substrats (Figure 5-3).[299]

---

[297] a) Thalji, R. K. ; Ahrendt, K. A. ; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692; b) Boele, M. D. K.; van Stridonck, G. P. F., de Vries, A. H. M.; Kramer, P. C. J.; de Vies, J. G.; Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586; c) Baran, P. S. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904.

[298] Publication récente sur la formation de tétrahydroquinolines : Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *Org. Lett*. **2004**, *14*, 2361.

[299] Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1111.

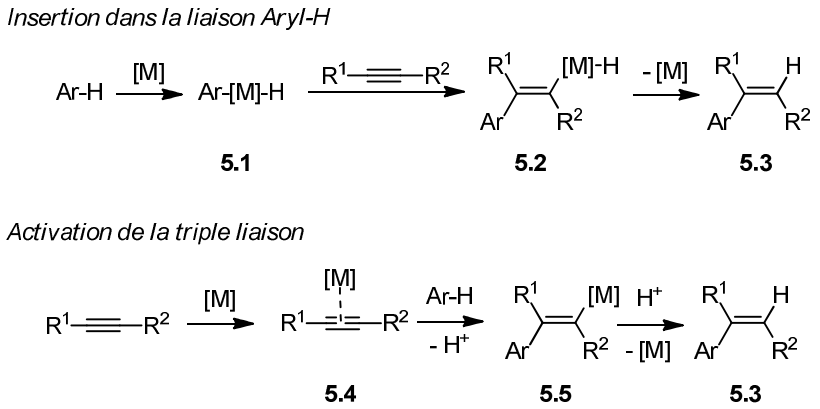


Figure 5-3 : Mécanismes d'hydroarylation d'alcynes

Le premier mécanisme repose sur l'activation du composé aromatique par un complexe métallique à caractère nucléophile. L'addition oxydante de ce complexe sur le noyau aromatique permet de former un complexe aryl-métal **5.1**. La *syn*-addition de ce complexe sur un alcyne forme un intermédiaire arénium vinylique **5.5** qui produit le styrène **5.3** par élimination réductrice. Lorsque la réaction procède selon ce mécanisme, la régiosélectivité de l'addition oxydante est définie par les groupements directeurs présents sur le noyau aromatique.

L'autre mécanisme nécessite, en premier lieu, l'activation de l'alcyne par la coordination d'un complexe électrophile pour former l'espèce activée **5.4**. L'addition nucléophile du noyau aromatique en *anti* de l'alcyne activé permet de former un complexe arénium vinylique **5.5**. Le styrène **5.3** est obtenu par protodémétallation.

La nature du métal définit le mécanisme réactionnel que va suivre l'hydroarylation. Avec des métaux nucléophiles comme le rhodium[300], le nickel[301], le zinc[302] ou le rhénium[303], l'activation du noyau aromatique par addition oxydante sera privilégiée.[299] Au contraire, des métaux électrophiles qui activent préférentiellement l'alcyne suivent le deuxième mécanisme. Certains métaux peuvent réagir selon les deux mécanismes en fonction des conditions de la réaction. C'est notamment le cas du palladium (Figure 5-4).[304] Dans le premier exemple présenté, seule l'oléfine *Z* est obtenue, donc la réaction procède par activation de l'alcyne par le catalyseur. Dans le deuxième exemple, le produit de la cyclisation de type 5-*exo-dig* est obtenu par activation de la liaison C-H par le palladium. Si le palladium avait activé la triple liaison, le produit issu d'une cyclisation de type 6-*endo-dig* aurait été obtenu.

---

[300] Hong, P.; Cho, B.-R.; Yamazaki, H. *Chem. Lett.* **1979**, 339.
[301] Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.
[302] Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448.
[303] Kuninobu, Y.; Tokunaga, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.
[304] a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992–1995; b) C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am.Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252–7263. c) N. Chemyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636–5637.

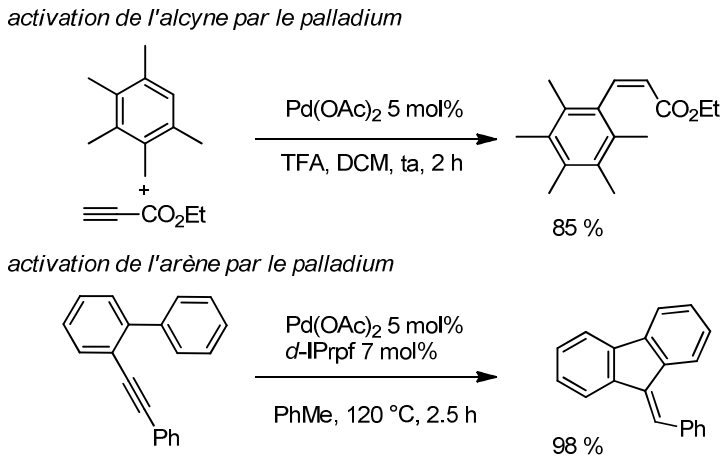


Figure 5-4 : activation de l'alcyne ou du noyau aromatique par le palladium

Outre le fait qu'elles ne nécessitent pas de fonctionnalisation préalable des substrats, les réactions d'hydroarylation d'alcynes catalysées par les complexes électrophiles présentent l'autre avantage d'offrir une complémentarité à la réaction de Heck en termes de produits obtenus.

Lors d'une réaction d'hydroarylation d'alcyne catalysée par un métal électrophile, l'addition nucléophile du noyau aromatique a lieu sur le carbone le plus électrophile de la triple liaison. Dans le cas d'une réaction de Heck, c'est le carbone terminal de l'alcène qui est substitué. Un groupement électro-donneur sur l'alcyne induira une régiosélectivité différente pour les deux réactions. C'est notamment le cas lorsque la triple liaison porte un groupement phényle (Figure 5-5).

De plus, la réaction de Heck permet de former l'alcène de configuration *E* alors que l'hydroarylation forme exclusivement l'alcène de configuration *Z*. En effet, l'addition nucléophile a lieu en *anti* sur l'alcyne activé par le complexe électrophile. Lorsque l'alcyne est substitué par un groupement électro-attracteur, cette addition en *anti* permet d'obtenir l'alcène *Z* complémentaire du produit obtenu par la réaction de Heck.

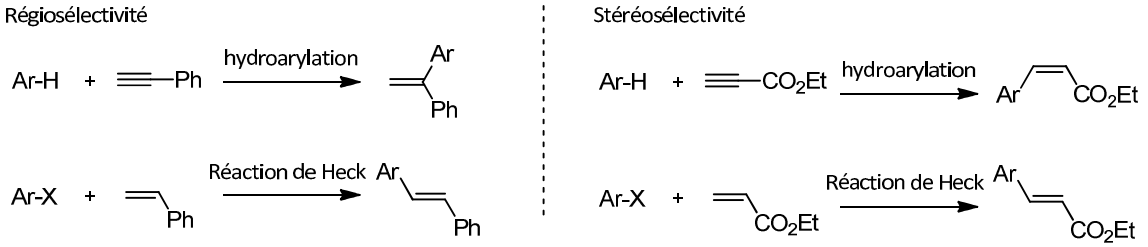


Figure 5-5 : Complémentarité entre la réaction de Heck et l'hydroarylation catalysée par un métal électrophile

Le développement de réactions d'hydroarylation catalysées par des complexes métalliques électrophiles présente donc un double intérêt. Ces réactions ne nécessitent pas de fonctionnalisation préalable des substrats aromatiques et permettent d'obtenir des produits différents de ceux issus des réactions de Heck.

Par leur caractère électrophile, les complexes d'or(I) et (III) sont des catalyseurs de choix pour les réactions d'hydroarylation d'alcyne.

Hashmi *et coll.* ont mis en évidence le premier exemple d'hydroarylation d'alcyne catalysée par un complexe d'or(III) lors d'une cascade de réactions au cours de laquelle un noyau furane, formé au cours de la transformation, cyclise sur un alcyne activé par $AuCl_3$ (Figure 5-6).[305]

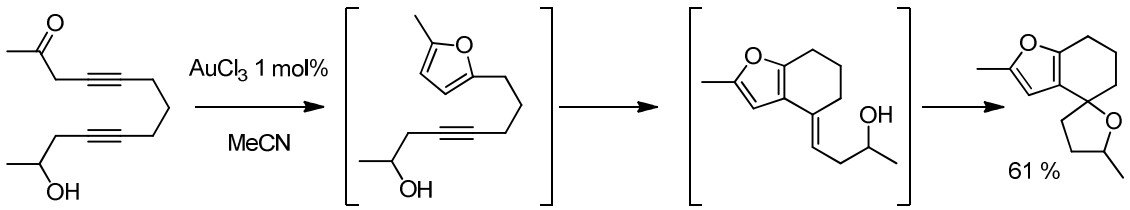


Figure 5-6 : Premier exemple de réaction d'hydroarylation intramoléculaire

Par la suite, de nombreuses réactions d'hydroarylation d'alcynes intermoléculaires et intramoléculaires catalysées par des complexes d'or(I) et (III) ont été développées. La présentation de ces réactions fait l'objet des parties suivantes.

5.2.2 Les réactions d'hydroarylation d'alcynes intermoléculaires catalysées par l'or(I)

L'hydroarylation intermoléculaire d'alcyne catalysée par des complexes d'or a notamment été étudiée par les équipes de Reetz et He.[306] De manière indépendante, ils ont montré qu'il était possible d'additionner un noyau aromatique riche sur un alcyne terminal activé. Le produit de cette réaction dépend notamment de la polarisation de l'alcyne.

Comme nous l'avons expliqué auparavant, le noyau aromatique nucléophile attaque sélectivement l'atome de carbone le plus électrophile de l'alcyne polarisé. Ainsi, l'addition de pentamethylbenzène sur un dérivé de propiolate a lieu sur le carbone terminal de l'alcyne et peut être catalysée par l'or(I) et l'or(III) (Figure 5-7, entrée 1). Dans un dérivé de phénylacétylène, le carbone le plus électrophile est le carbone substitué de l'alcyne. L'addition nucléophile du noyau aromatique sera sélective de cette position (entrée 2). De plus, ces alcynes sont moins activés que les dérivés de propiolate. De fait, l'addition du mésitylène sur ce type d'alcyne ne peut être catalysée que par des complexes d'or(III), plus électrophiles que les complexes d'or(I). Les réactions présentées dans ces exemples

[305] a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285; b) Hashmi, A. S. K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231.
[306] a) Reetz, M. T. ; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485; b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3669.

nécessitent l'activation du complexe d'or par un sel d'argent ou un autre acide de Lewis afin de le rendre plus électrophile. La nature exacte de l'espèce catalytique est donc incertaine. Le nucléophile est ajouté en grand excès dans le milieu réactionnel afin de favoriser la réaction intermoléculaire.

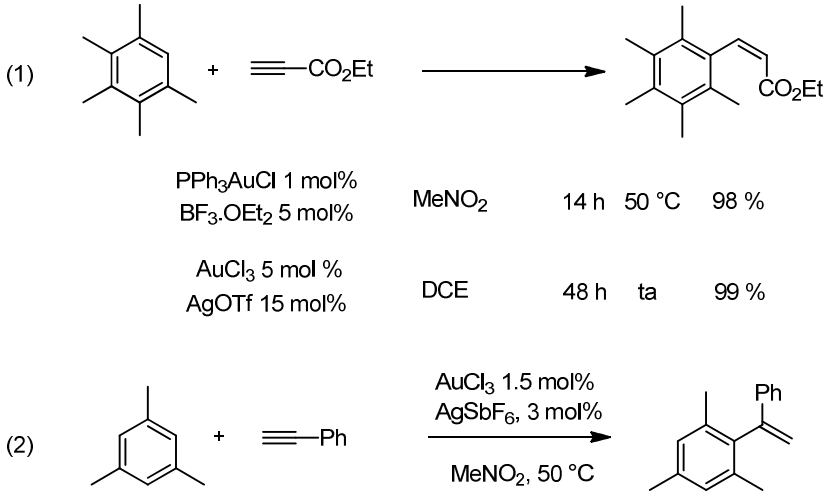


Figure 5-7 : Hydroarylation intermoléculaire sur des alcynes terminaux

Peu d'exemples d'hydroarylation d'alcynes non terminaux ont été reportés. En effet, les rendements et la sélectivité *Z/E* de la double liaison obtenus sont moins bons, excepté dans le cas de **5.6**. L'addition nucléophile sur l'alcyne activé a toujours lieu en *anti* et forme donc uniquement le produit *Z*. Cependant, la présence de l'or, acide de Lewis, permet l'isomérisation *in situ* de la double liaison vers le produit thermodynamiquement plus stable, l'isomère *E*. Comme l'alcyne est très fortement polarisé, l'addition n'a lieu que sur le carbone le plus électrophile.

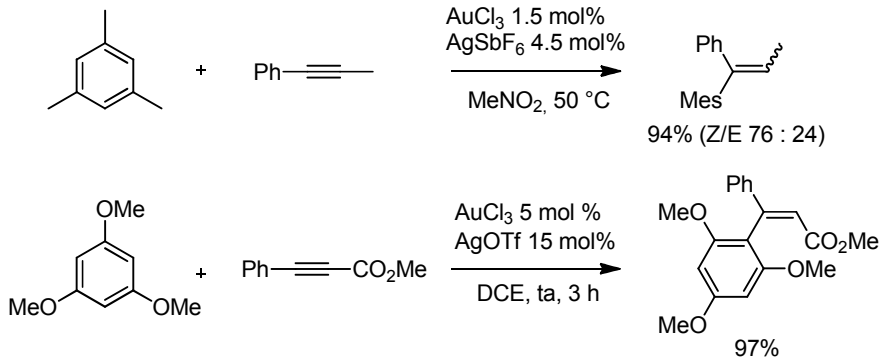


Figure 5-8 : Exemples d'hydroarylations sur des alcynes non terminaux

Lorsque le noyau aromatique est très nucléophile, il peut s'additionner deux fois de suite. Dans ce cas, le complexe d'or active suffisamment l'oléfine issue de la monoaddition pour que celle-ci subisse une deuxième addition. Cette réaction a été observée sur des alcynes

activés ou même non activés[307] lors de l'addition de noyaux furanes ou indoles. Elle peut être catalysée par des complexes d'or(I) ou (III) (Figure 5-9).

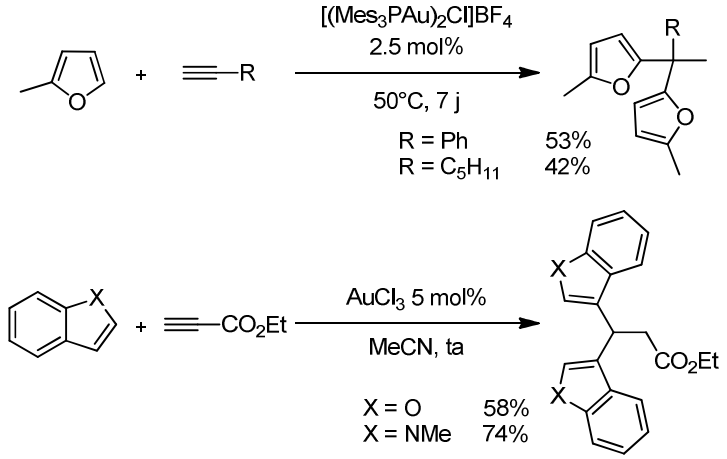


Figure 5-9 : Exemples de dihydroarylation d'alcynes

L'hydroarylation intermoléculaire d'un alcyne reste donc limitée aux additions d'un noyau aromatique riche en électrons sur un alcyne polarisé et préférentiellement terminal. De plus, un mauvais contrôle des conditions réactionnelles peut engendrer une double addition du motif aromatique sur l'alcyne. Ces raisons rendent la réaction d'hydroarylation intermoléculaire peu utilisée. En version intramoléculaire, la réaction offre plus de possibilités.

5.2.3 Les réactions d'hydroarylation d'alcynes intramoléculaires catalysées par l'or et leur mécanisme

L'hydroarylation intramoléculaire d'un alcyne permet la formation de carbocycles et d'hétérocycles. Les conditions réactionnelles douces qui sont employées en font des réactions de choix pour la synthèse de molécules hétérocycliques.

5.2.3.1 Présentation des cyclisations de type 6-endo-dig

Dès leur première étude de l'hydroarylation des alcynes, He *et coll.* avaient mis en évidence la possibilité de former des coumarines par hydroarylation intramoléculaire d'un alcyne (Figure 5-10, entrées 1 et 2).[306] Cette réaction procède selon un mécanisme de cyclisation en mode 6-*endo-dig*. Le produit d'une cyclisation en 5-*exo-dig* n'est pas observé. Le même mode de cyclisation en 6-*endo-dig* a été observé lors de la synthèse de chromènes[311] à partir de 3-propynyloxyphénols (entrée 3). Il est également possible de former efficacement des polycycles aromatiques, par exemple des phénanthrènes[308] à partir

[307] Hashmi, A. S. K. ; Blanco, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4340.
[308] Mamane, V. ; Hannen, P. ; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

d'éthynylphénylbenzènes (entrée 4), des fluoranthènes (entrée 5)[309] ou des dihydroquinoléines (entrées 6 et 7)[311] à partir de propargylanilines.

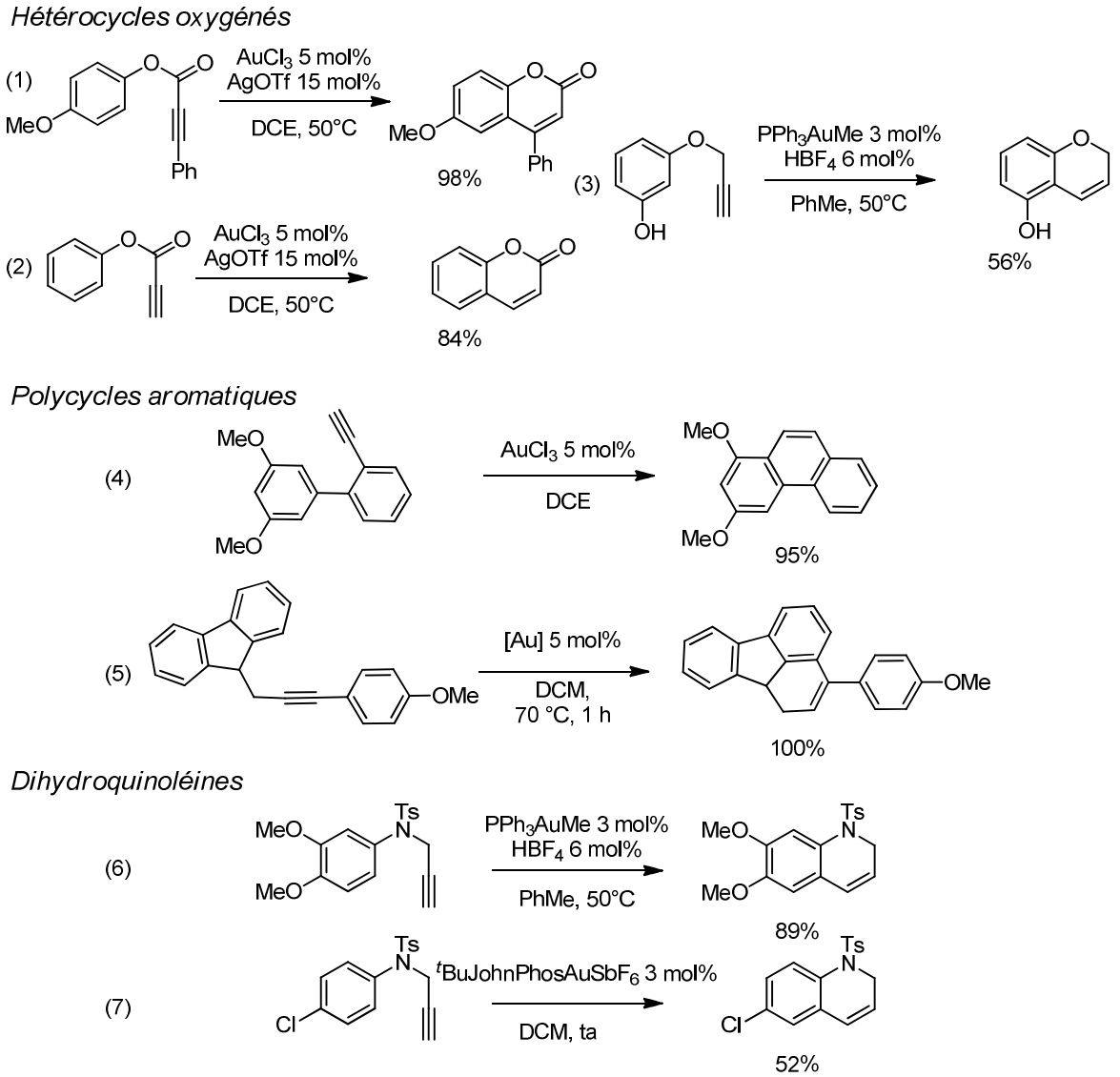


Figure 5-10 : Hydroarylations intramoléculaires – cyclisations en mode 6-*endo-dig*

Echavarren et son équipe ont eu la surprise d'obtenir la quinone **5.8** issue de la dégradation d'un produit de cyclisation en *spiro* lorsqu'ils ont effectué l'hydroarylation du 4-propynyloxyphénol **5.7** (Figure 5-11). Ce résultat montre que la réaction d'hydroarylation ne passe pas nécessairement par une cyclisation de type Friedel-Crafts. Perboni *et coll.* ont également montré qu'une cyclisation en *spiro* catalysée par l'or(I) sur un indole était possible (Figure 5-11). [310] Dans ce cas, elle est suivie de l'élimination d'un proton qui permet la formation du produit de la réaction **5.9**.

[309] Pascual, S.; Bour, C.; Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 1520.
[310] Borsini E.; Broggini, G.; Fasana, A.;Baldassarri, C.; Manzo, A. M.; Perboni A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 1468

Les études mécanistiques qu'ils ont menées par la suite permettent de rationaliser ces résultats.[311]

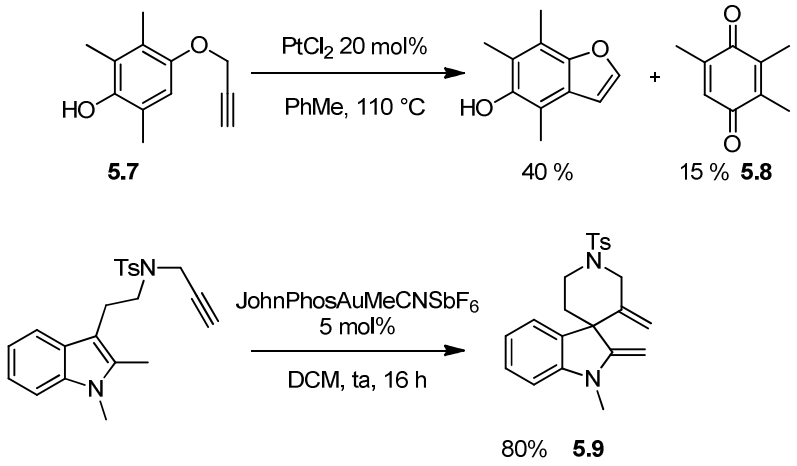


Figure 5-11 : Premiers exemples d'hydroarylation en spiro

Ils ont montré qu'une cyclisation de type 6-*endo-dig* était plus favorable qu'une cyclisation de type 5-*exo-dig*. Pour cela, ils ont envisagé deux mécanismes de cyclisation possibles : une cyclisation de type Friedel-Crafts qui forme un intermédiaire de type Wheland ou l'intervention d'un cyclopropyl carbène de platine intermédiaire (Figure 5-12). Ils ont calculé l'énergie des intermédiaires réactionnels possibles et celle des états de transition pour les cyclisations de type 5-*exo-dig* et 6-*endo-dig* lors de réactions d'hydroarylations catalysées par $PtCl_2$.[312]

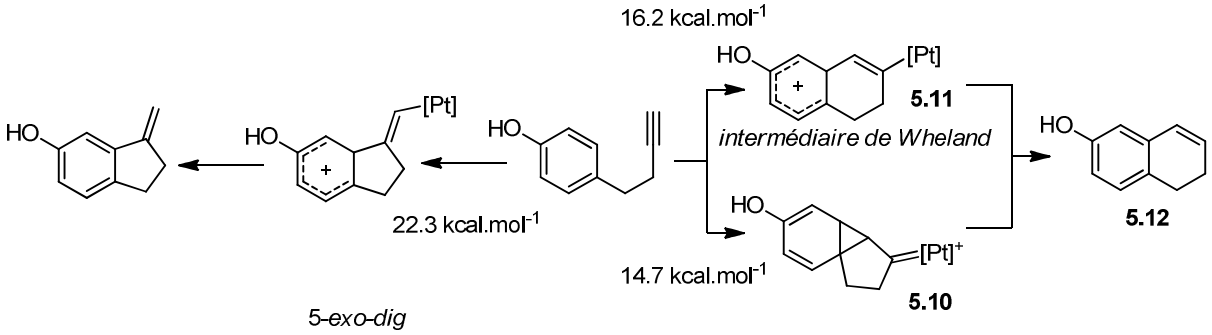


Figure 5-12 : Mécanismes envisageables pour la cyclisation du 4-(butyn-3-yl)phénol

Pour la cyclisation de type 5-*exo-dig* du 4-(butyn-3-yl)phénol, seul l'intermédiaire de type Wheland peut être optimisé mais sa formation a une barrière d'énergie d'activation de 22.3 kcal.mol^{-1}. Dans le cas de la cyclisation de type 6-*endo-dig*, les deux intermédiaires sont envisageables et ouvrent la voie à deux mécanismes différents. La formation du cyclopropyl carbène de platine intermédiaire **5.10** nécessite une énergie d'activation de 14.7 kcal.mol^{-1} alors que le passage par un intermédiaire de type Wheland **5.11** fait intervenir une barrière

[311] a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 8901.

[312] Ils avaient préalablement montré que les catalyseurs d'or(I) et (III) avaient le même comportement : Nevado, C. ; Cardenas, D. J. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627.

d'activation de 16.2 kcal.mol^{-1}. Cette voie permet de former **5.12**. Comme l'énergie d'activation de ces deux mécanismes est moins élevée que celle demandée lors de la formation d'un intermédiaire de cyclisation 5-*exo-dig*, ces voies seront favorisées.

Echavarren *et coll.* ont donc montré que l'hydroarylation d'alcyne peut suivre deux mécanismes réactionnels distincts : une cyclisation de type Friedel-Crafts ou une cyclisation de type 5-*endo-dig* suivie du réarrangement d'un cyclopropyle carbène d'or intermédiaire. Ces deux mécanismes sont proches énergétiquement. Le chemin réactionnel emprunté pour une réaction d'hydroarylation dépend donc du substrat et de la nature du catalyseur. Cette étude permet donc d'affiner le choix du catalyseur en fonction de la nature du substrat et du type de cyclisation que l'on veut effectuer.

Un troisième mécanisme peut être envisagé pour la cyclisation de type 6-*endo-dig*. Il fait intervenir un intermédiaire vinylidène d'or de type **5.15**. Bien que les expériences de deutération menées par Echavarren *et coll.* excluent cette voie dans le cas de **5.12**[313], le passage par un vinylidène d'or intermédiaire est mis en évidence dans le cas de l'hydroarylation du bromoalcyne **5.13** (Figure 5-13).[308] En effet, en présence d'un catalyseur d'or, le bromoalcyne **5.13** est converti en 9-bromophénanthrène **5.14**. La formation de ce produit ne peut s'expliquer que par la migration [1,2] de l'atome de brome qui permet la formation du vinylidène d'or intermédiaire **5.15**. Toutefois, Gevorgyan *et coll.* ont montré que le passage par ce type d'intermédiaires est très défavorisé. En effet, la formation d'un vinylidène d'or nécessite le passage par un intermédiaire très haut en énergie.[314]

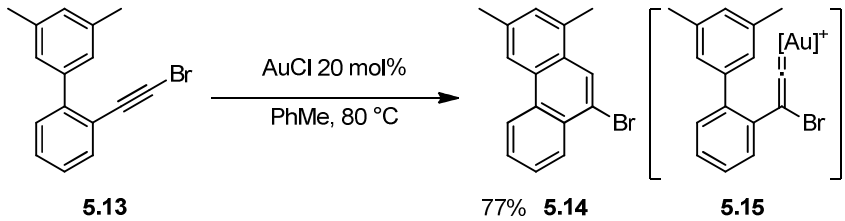


Figure 5-13 : Exemple de cyclisation de type 6-*endo-dig via* un vinylidène d'or intermédiaire

5.2.3.2 Formation de cycles à 7 chaînons et plus

Lorsque l'on augmente la longueur de la chaîne carbonée entre le motif aromatique et l'alcyne, des cyclisations selon les modes 6-*exo-dig*, *7-endo-dig*, 7-*exo-dig* ou 8-*endo-dig* peuvent avoir lieu (Figure 5-14).[315]

[313] Martin-Matute, B. ; Nevado, C. ; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 5757.
[314] Dans le cas de la cyclisation de l'atome d'azote d'une pyridine sur un alcyne catalysée à l'or : Xia, Y.; Dudnik, A. S. ; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 5538.
[315] a) Ferrer, C. ; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105 ; Ferrer, C. ; b) Amijs, C. H. M. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358 –1373; c) Peshkov, V. A. ; Pereshivko, O. P. ; Van der Eycken, E. V. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2841.

A partir du substrat **5.16**, il est possible d'obtenir sélectivement le produit de cyclisation 7-*exo-dig* lorsque l'or(I) ou 8-*endo-dig* avec l'or(III).[310] L'obtention du produit de cyclisation **5.18** montre qu'une cyclisation en *spiro* de **5.17** est envisageable si l'on utilise l'or(I). Dans ce cas, le réarrangement de l'intermédiaire de cyclisation en *spiro* en cyclopropyl carbène d'or **5.19** permet d'obtenir le produit de cyclisation en 7-*exo-dig* après ouverture du cyclopropyle.[315] Ce chemin réactionnel n'est pas possible lorsque le catalyseur utilisé est $AuCl_3$. Ce complexe d'or(III) n'est pas suffisamment apte à former un intermédiaire carbénique. La cyclisation suit donc un mécanisme de type Friedel-Crafts dans ce cas-là.
Ce dernier type de cyclisation a récemment été appliqué par Echavarren *et coll.* à la synthèse du squelette tétracyclique des lundurines (Figure 5-15).[316]

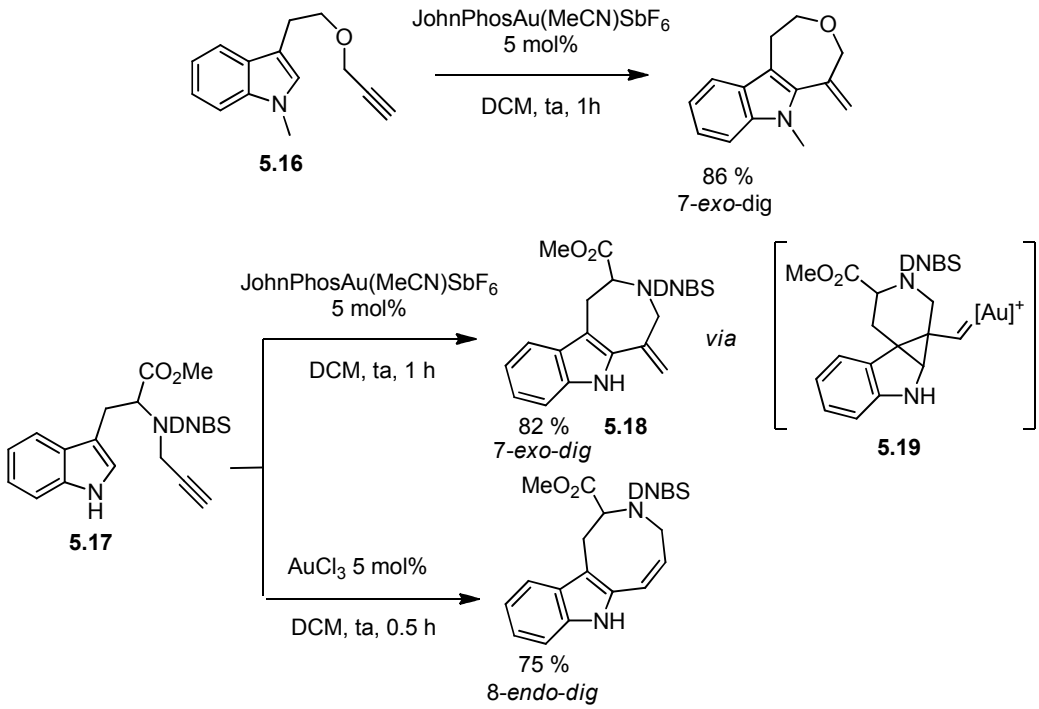


Figure 5-14 : Exemples de formation de cycles de plus de 6 chaînons

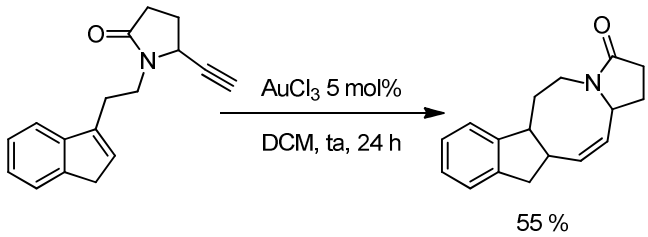


Figure 5-15 : Synthèse du squelette des lundurines

[316] Ferrer, C.; Escribano-Cuesta A.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9015

5.2.3.3 Présentation des cyclisations de type 6-exo-dig

Malgré le développement de nombreuses réactions d'hydroarylation, peu d'exemples de cyclisation de type 6-*exo-dig* ont été rapportés.[315] Echavarren *et coll.* ont présenté deux réactions qui font intervenir ce type de cyclisation. Le premier exemple d'hydroarylation d'alcyne catalysé par un complexe d'or est une cyclisation de type 6-*exo-dig* d'un motif furane sur une triple liaison (Figure 5-6). Ils ont également mis en évidence la cyclisation d'un indole sur un alcyne (Figure 5-16). Ces réactions sont facilitées par le fait que l'indole soit un noyau aromatique riche.

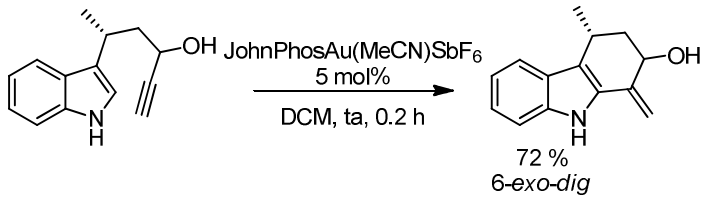


Figure 5-16 : Exemple de cyclisation de type 6-*exo-dig*

L'utilisation de l'indole comme nucléophile permet également à Wang *et coll.*[317] de développer une méthode de synthèse d'indolines tétracycliques qui repose sur une séquence d'hydroarylation/cyclisation (Figure 5-17). L'hydroarylation procède alors selon un mode de cyclisation 6-*exo-dig*. Ils ont notamment appliqué cette réaction à la synthèse de la minfiensine.

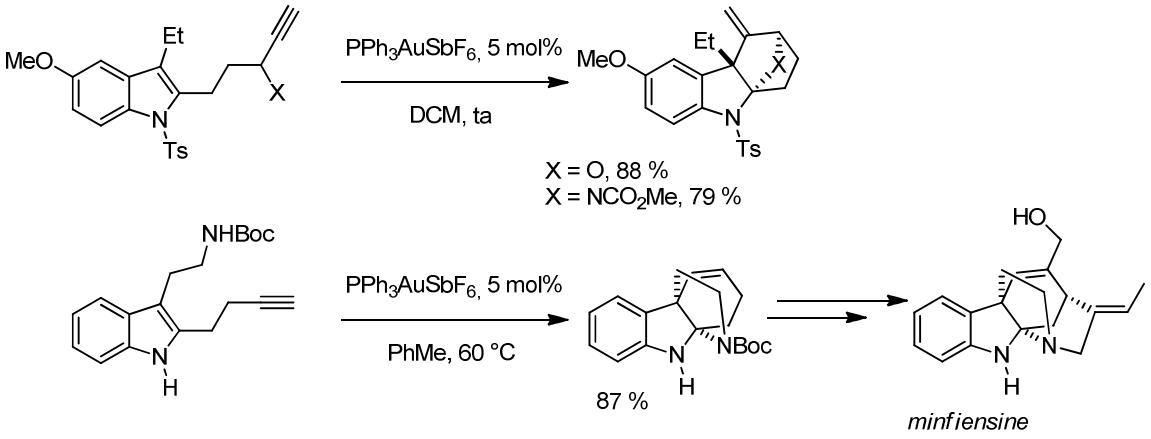


Figure 5-17 : Synthèse d'indolines tétracycliques

Dans leur étude de la cyclisation de *N*-propargyl-pyrrole-carboxamides **5.20**, Perboni *et coll.* présentent l'addition sur un alcyne d'un autre noyau riche en électrons, le pyrrole. Ils décrivent plusieurs exemples d'hydroarylation dont le produit correspond à une cyclisation de type 6-*exo-dig*. Cependant, la formation du produit secondaire **5.22** montre que la réaction ne suit pas uniquement un mécanisme de type Friedel-Crafts. Une cyclisation de

[317] Liu, Y. ; Xiu, W. ; Wang, X. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 1448

type 5-*exo-dig* en *spiro* permet la formation de l'intermédiaire **5.23**. La migration d'un groupement alkyle permet alors de former à la fois le produit de cyclisation 6-*exo-dig* désiré **5.21** et le produit secondaire **5.22** (Figure 5-18).

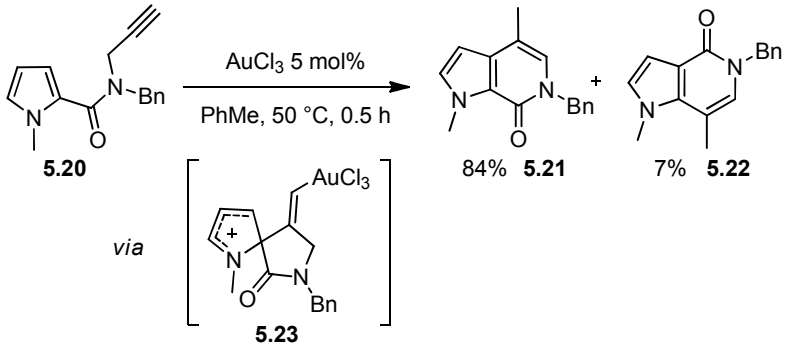


Figure 5-18 : Cyclisation de *N*-propargyl-pyrrole-carboxylates

5.2.4 Autres formations de dérivés de quinoléines par réactions d'hydroarylation

Outre les réactions de cyclisation catalysées à l'or présentées dans les parties précédentes, les réactions d'hydroarylation de propargylanilines ont été très étudiées. En effet, elles permettent la synthèse de dihydroquinoléines qui sont des cibles privilégiées de la synthèse organique.

D'autres métaux suivent le même mode d'activation des alcynes que l'or(I). C'est notamment le cas du platine(II) (Figure 5-19). A partir d'une *N*-propargylaniline, Echavarren *et coll.* obtiennent la dihydroquinoléine correspondante par cyclisation de type 6-*endo-dig* catalysée par $PtCl_2$.

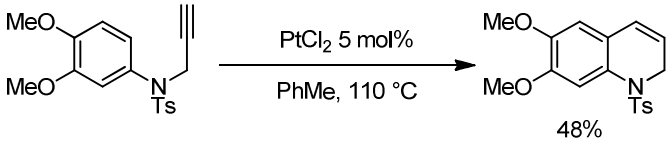


Figure 5-19 : Hydroarylation de *N*-propargylanilines catalysées par le platine

Les réactions d'hydroarylations ne sont pas limitées aux alcynes. D'autres insaturations carbonées peuvent être activées par les complexes d'or et subir les additions nucléophiles de noyaux aromatiques. Ainsi, l'hydroarylation de *N*-allénylanilines catalysée par l'or(I) produit également des dihydroquinoléines.[318] Le noyau aromatique cyclise sur le carbone terminal de l'allène en mode 6-*endo-dig*. Lorsque l'on ajoute un carbone à la chaîne carbonée qui porte l'allène, l'addition nucléophile a lieu sur le carbone central de l'allène

[318] Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 4821.

selon une cyclisation de type 6-*exo-dig*. La formation d'un cycle à 6 chaînons est plus favorable que celle d'un cycle à 7 chaînons (Figure 5-20).

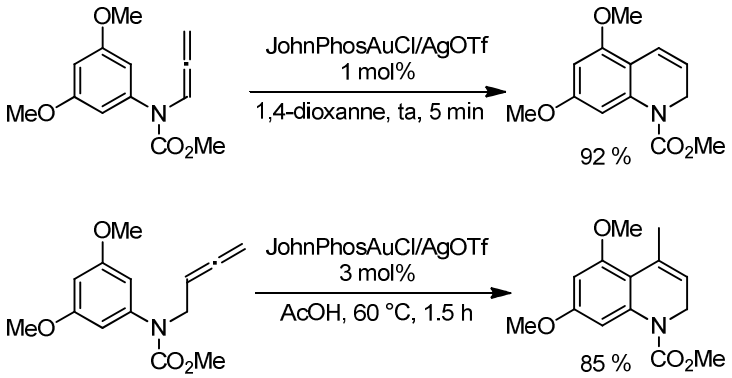


Figure 5-20 : Synthèse de dihydroquinoléines à partir d'allénylanilines

Des dihydroquinoléines substituées peuvent être obtenues comme produits d'une cascade de réactions catalysées par un sel d'argent à partir d'une aniline et du phénylacétylène (Figure 5-21). Après la formation de l'intermédiaire **5.26**, une hydroarylation intramoléculaire suivie par une hydroarylation intermoléculaire sur une nouvelle molécule de phénylacétylène expliquent la formation de la dihydroquinoléine **5.24**.[319] Lorsque les mêmes substrats sont mis en réaction en présence d'un carbène d'or(I) et irradiés par micro-ondes, il est possible de s'arrêter à la dihydroquinoléine **5.25**, sans effectuer l'hydroarylation intermoléculaire.[320]

[319] Luo, Y.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2675.
[320] Liu, X.-Y.;Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*,2645.

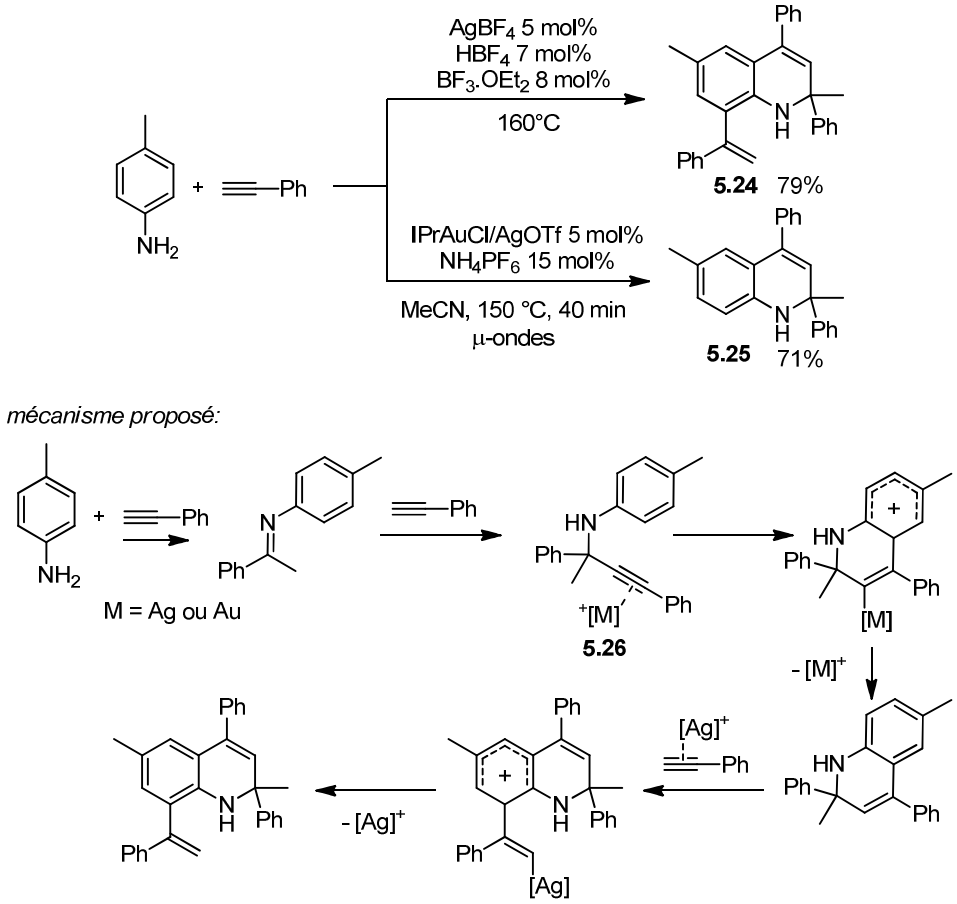


Figure 5-21 : Formation de dihydroquinoléines par hydroarylations intramoléculaires et intermoléculaires successives catalysées par Ag(I) ou Au(I)

5.3 Présentation de l'étude et choix du substrat

5.3.1 Origine du projet

Les réactions d'hydroarylation d'alcynes qui ont été développées présentent un point commun. Le noyau aromatique qui effectue l'addition nucléophile sur l'alcyne activé par le complexe d'or doit être riche en électrons. En effet, seul un exemple utilise un groupement phényle appauvri en électrons par un atome de chlore (Figure 5-10, page 261).[321] La cyclisation de ce groupement permet la formation d'une dihydroquinoléine par cyclisation de type 6-*endo-dig*. Ce mode de cyclisation est le plus courant pour les réactions d'hydroarylation d'alcynes qui permettent la formation de cycles à 6 chaînons. Comme nous l'avons montré dans la partie précédente, seuls trois exemples de cyclisation de type 6-*exo*-

[321] a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.

dig sont décrits dans la littérature (Figure 5-16 et Figure 5-17). Un nucléophile particulièrement riche en électrons est utilisé dans les deux cas : l'indole.

Nous nous sommes proposé d'essayer de trouver des conditions qui permettraient à la fois de réaliser des hydroarylations d'alcynes intramoléculaires selon un mécanisme de cyclisation de type 6-*exo-dig* et d'utiliser des noyaux aromatiques moins riches en électrons. Il serait ainsi possible de synthétiser des tétrahydroquinoléines qui portent un groupement *exo*-méthylène.

Nous avons également remarqué que, lors de la formation de dihydroquinoléines par cyclisation de type 6-*endo-dig*, les groupements portés par l'atome d'azote sont nécessairement des groupements électro-attracteurs comme un tosylate, un amide ou un carbamate.[310,318]

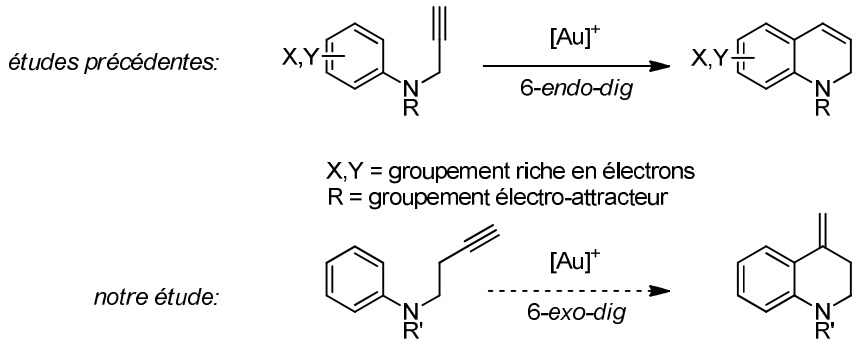


Figure 5-22 : Approche proposée pour la synthèse de tétrahydroquinoléines par catalyse à l'or

5.3.2 Design des substrats

Pour former une tétrahydroquinoléine par cyclisation de type 6-*exo-dig* d'un noyau aromatique sur une triple liaison, il est nécessaire d'utiliser un dérivé de *N*-butynylaniline comme substrat de départ.

Afin de maximiser les chances de cyclisation, nous avons réalisé les premiers essais de cyclisation sur le substrat **5.27**. Nous avons choisi ce substrat pour trois raisons majeures :
(1) l'alcyne est terminal (la polarisation de la triple liaison favorise une cyclisation de type 6-*exo-dig*) ;
(2) il porte un groupement malonate en *alpha* de l'atome d'azote (l'effet Thorpe-Ingold facilitera l'attaque du noyau aromatique sur l'alcyne) ;
(3) l'atome d'azote est substitué par un groupement méthyle (garde le noyau aromatique de l'aniline relativement riche en électrons).
Comme l'atome d'azote est très nucléophile, il peut avoir tendance à se coordiner à l'atome d'or du catalyseur et inhiber la réaction. Il est donc important de privilégier un complexe

d'or qui porte des ligands stériquement encombrants afin de gêner la coordination de l'atome d'azote à l'or. Nous avons donc choisi le complexe XPhosAu(MeCN)SbF_6 pour les premiers essais de cyclisation.

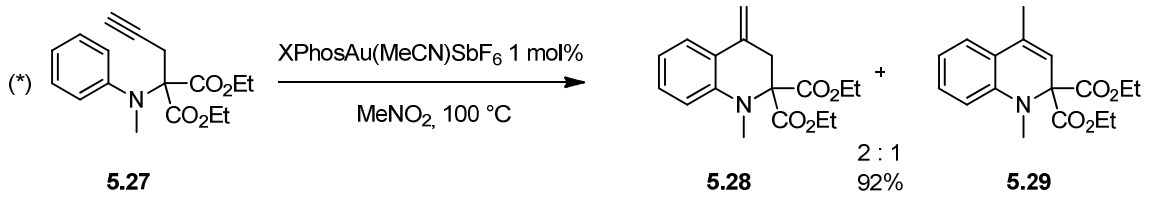


Figure 5-23 : Premier essai de cyclisation

Lorsque ce substrat est chauffé au reflux dans le nitrométhane en présence du complexe d'or(I), XPhosAu(MeCN)SbF_6, un mélange du produit cinétique de la réaction, l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine **5.28**, et du produit thermodynamique, la dihydroquinoléine **5.29** est obtenu. On obtient un mélange *exo : endo* dans un ratio 2 : 1[322] avec un rendement de 92%.

Ce premier essai nous montre que la réaction d'hydroarylation intramoléculaire de notre substrat est possible. Nous avons ensuite cherché de meilleures conditions de réaction pour cette réaction.

5.3.3 Etudes d'optimisation

Des études préliminaires effectuées dans le laboratoire ont montré les nombreux avantages du nitrométhane dans la réalisation de réactions catalysées par des complexes cationiques d'or(I), notamment avec le catalyseur choisi pour cette étude.[323] Ce solvant présente tout d'abord un caractère acide beaucoup moins prononcé que le chloroforme. D'autre part, sa température d'ébullition de 104 °C est beaucoup plus élevée que celle du chloroforme. Ainsi, son utilisation permet d'augmenter la température des réactions de catalyse. Toutefois, cela ne pourrait pas être possible sans une autre propriété du nitrométhane. En effet, à une telle température, les complexes d'or(I) que nous utilisons ne devraient pas être stables. Or, le catalyseur apparaît étonnamment stable dans les conditions réactionnelles. La basicité de Lewis du nitrométhane peut permettre la complexation d'une molécule de solvant sur l'atome d'or (Figure 5-24).[324] Cela peut expliquer que le catalyseur soit stable à haute température.

[322] Hashmi et coll. ont montré que ce ratio peut évoluer si on laisse la réaction se prolonger : Hashmi, A. S. K. ; Blanco, M. C. ; Kurpejovic, E. ; Frey, W. ; Bats, J. W. *Adv. Synth. Cata.* **2006**, *348*, 709.
[323] Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543.
[324] La complexation d'une molécule d'acétonitrile est d'ailleurs exploitée dans la synthèse et la stabilisation des complexes d'or(I) à température ambiante.

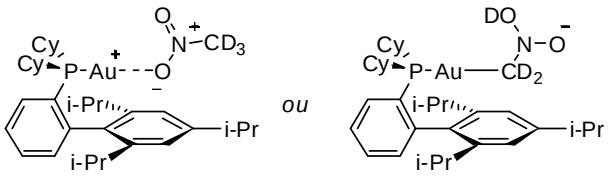
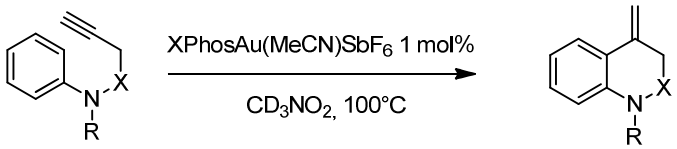


Figure 5-24 : Complexations possibles d'une molécule de nitrométhane sur le catalyseur

5.3.3.1 Contraintes sur le substrat

Comme nous avions fait en sorte que le substrat modèle de notre étude soit le plus favorable à une cyclisation nous avons ensuite cherché si toutes ces contraintes étaient vraiment nécessaires (Figure 5-25). Les réactions relatives à cette modification du substrat ont été réalisées par le docteur Yann Odabachian.

En utilisant la *N*-tosyl-*N*-butynylaniline comme substrat, nous nous affranchissons progressivement des contraintes (2) et (3) que nous nous étions fixées. Dans ce substrat, l'atome d'azote est substitué par un groupement électro-attracteur (contrainte 2), le groupement tosylate (substrat **5.30**, entrée 1). L'effet Thorpe-Ingold (contrainte 3) disparaît en même temps que le groupement malonate (entrées 1 et 2). La présence du groupent électro-attracteur inhibe la réactivité du substrat. Lorsque l'atome d'azote est substitué par un méthyle (substrat **5.32**), la tétrahydroquinoléine **5.34** est formée lentement (entrée 2). L'effet Thorpe-Ingold a une grande influence sur la vitesse de cyclisation.



entrée	substrat	R	X	produit	temps	rendement RMN
1*	**5.30**	Ts	CH_2	**5.31**	18h	0%
2*	**5.32**	Me	CH_2	**5.33**	18h	11%
3*	**5.34**	Me	$C(CH_2OAc)_2$	**5.35**	24h	52%
4*	**5.27**	Me	$C(CO_2Me)_2$	**5.29**	3h	97%[a]

a: 0.5 mol% de catalyseur

Figure 5-25 : Optimisation du substrat

Afin de mieux évaluer l'importance de l'effet Thorpe-Ingold, nous avons introduit deux groupements acétoxyméthyles en position *alpha* de l'azote (substrat **5.34**, entrée 3). Le rendement évalué par RMN 1H est 52 %, mais la réaction est très lente. L'effet Thorpe-Ingold ne peut donc pas expliquer seul le manque de réactivité du substrat **5.34**. Les groupements esters du substrat modèle **5.27** devraient jouer un autre rôle dans la réaction. Nous pensons qu'il est lié à leur proximité avec l'atome d'azote. En effet, l'atome d'azote du substrat est particulièrement nucléophile et peut former un ligand de choix de l'atome

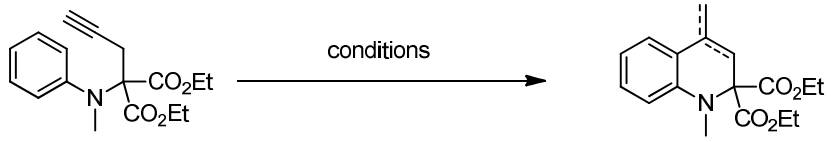
d'or(I). La complexation du catalyseur sur une molécule de substrat peut inhiber son activité et expliquer la lenteur de la réaction. Dans notre cas, lorsque l'on remplace les groupements acétoxyméthyles par deux groupements esters, on augmente l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote. De plus, les deux groupements esters ont un fort caractère électro-attracteur. Ils attirent une partie de la densité électronique de l'atome d'azote et le rendent ainsi moins basique.
Il est probable que ces deux effets combinés du groupement malonate empêchent l'atome d'azote du substrat de former un complexe avec le catalyseur.

Cette étude du substrat menée par le docteur Yann Odabachian nous a permis de montrer que notre choix initial pour le substrat était avisé. Afin d'évaluer l'étendue de la reaction et ses limitations, une série de *N*-aminophényl propargyl malonates qui remplissent les contraintes d'effet Thorpe-Ingold et de substitution de l'azote ont été préparés.
Toutefois, avant d'étudier la réactivité de ces substrats, nous avons décidé de vérifier que les conditions de réaction que nous utilisions étaient les plus adaptées à cette transformation.

5.3.3.2 Optimisation des conditions de réaction

Pour cela, nous avons vérifié l'influence de la température, du solvant et de la nature du catalyseur sur le rendement de la réaction.

La température est un paramètre important de notre réaction. A température ambiante, la réaction est beaucoup plus lente et n'atteint même pas 100 % de conversion (Figure 5-26, entrée 4).
L'utilisation du chloroforme comme solvant à la place du nitrométhane provoque la dégradation du substrat (entrées 6 et 7).
L'utilisation de l'or(III) au reflux du nitrométhane ne permet pas d'observer la tétrahydroquinoléine attendue (entrée 1). Le produit de départ est entièrement récupéré.
Lorsque nous avons changé le contre-ion du catalyseur, SbF_6^-, pour un contre-ion plus coordinant, la réaction s'est avérée être beaucoup plus lente. L'activation de l'alcyne est moins rapide car l'échange du ligand du complexe par la triple liaison est plus difficile lorsque le contre-ion se trouve dans la première sphère de coordination du métal comme NTf_2^-. Malgré l'augmentation de la charge catalytique à 4 mol%, le temps de réaction est notablement augmenté. Cependant, le rendement observé est aussi bon qu'avec un contre-ion moins coordinant (entrée 2).



5.27 **5.28** et **5.29**

entrée	catalyseur	taux de catalyseur	solvant	température	temps	conversion
1	$AuCl_3$	1 mol%	$MeNO_2$	104 °C	24 h	0% (100%SM)
2	[XPhosAu]NTf_2	4 mol%	$MeNO_2$	104 °C	6.5 h	100%
3	[XPhosAu(NCMe)]SbF_6	1 mol%	$MeNO_2$	104 °C	1.5 h	100%
4	[XPhosAu(NCMe)]SbF_6	1 mol%	$MeNO_2$	25 °C	48 h	30%
5	[XPhosAu(NCMe)]SbF_6	0.5 mol%	$MeNO_2$	104 °C	3 h	100%
6	[XPhosAu(NCMe)]SbF_6	1 mol%	$CHCl_3$	25 °C	5 min	dégradation
7	[XPhosAu(NCMe)]SbF_6	1 mol%	$CHCl_3$	60 °C	5 min	dégradation

Figure 5-26 : Optimisation des conditions réactionnelles

Réduire le taux de catalyseur permet d'obtenir sélectivement l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine désirée sans que la double liaison ne soit isomérisée dans le milieu réactionnel. On peut ainsi éviter d'obtenir un mélange inséparable des deux dérivés de quinoléines **5.28** et **5.29**.

Cependant, l'échelle sur laquelle nous réalisons nos réactions de catalyse (0.5 mmol) ne permet pas d'utiliser cette charge de catalyseur pour notre étude. Toutes les réactions seront donc réalisées en utilisant 1 mol% de catalyseur. Les premiers essais ont formé un mélange des deux dérivés de quinoléines. Lorsque l'on traite ce mélange par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans le dichlorométhane, l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine **5.28** est converti en dihydroquinoléine **5.29** par isomérisation de la double liaison. Par cette méthode, nous obtenons donc exclusivement la dihydroquinoléine **5.29**.

5.3.4 Synthèse des N-aminophényl propargyl malonates

Afin d'obtenir ces précurseurs de cyclisation, les *N*-aminophényl propargyl malonates, nous devions développer une voie de synthèse rapide et relativement générale. Nous avons choisi de privilégier deux voies de synthèse différentes en fonction des substrats disponibles (Figure 5-27).

- <u>Voie A :</u>

A partir des *N*-alkyl anilines disponibles commercialement, une séquence de deux étapes permet de former les *N*-aminophényl propargyl malonates (Figure 5-27). Tout d'abord, la substitution de l'atome de brome du bromomalonate de diéthyle forme l'intermédiaire **5.36**, qui est ensuite alkylé pour fournir le produit **5.37** correspondant.

- <u>Voie B :</u>

Il est possible d'obtenir les *N*-aminophényl propargyl malonates à partir d'anilines en 3 étapes (Figure 5-27). Dans ce cas, la condensation de l'aniline sur le cétomalonate de diéthyle forme l'imine **5.38**. L'addition d'un réactif de Grignard permet de substituer l'atome d'azote et de former l'intermédiaire **5.36**. La propargylation de ce dernier fournit le substrat de départ **5.37**.

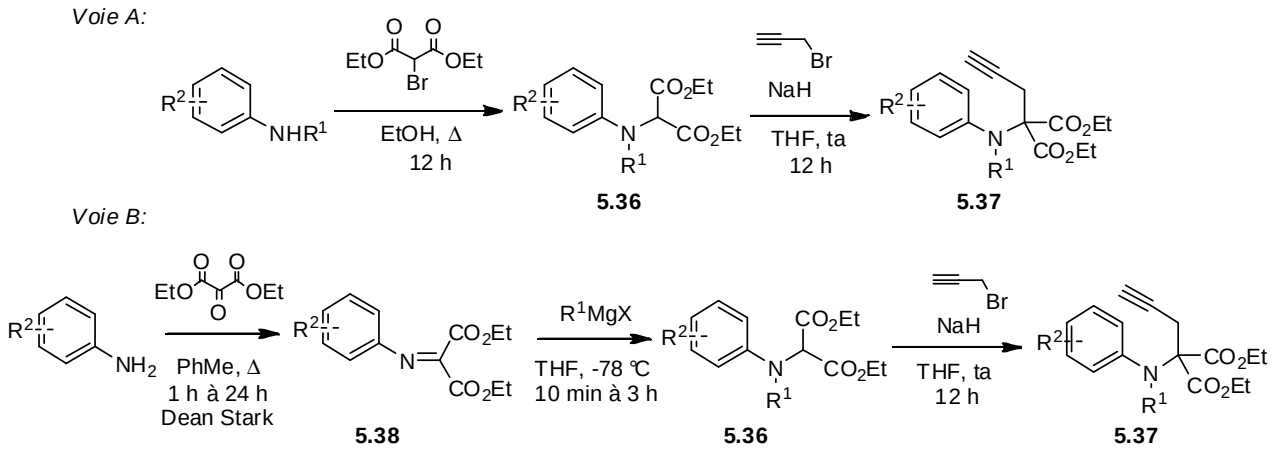


Figure 5-27 : Voies de synthèse des *N*-aminophényl propargyl malonates

Dans ces deux voies de synthèse, il n'est pas nécessaire de purifier les intermédiaires de réaction. L'unique purification requise est celle du *N*-aminoaryl propargyl malonate final. Ces deux méthodes donnent accès à une grande variété de *N*-aminoaryl propargyl malonates avec des rendements compris entre 11 et 50 % sur deux ou trois étapes.

5.4 Etude de l'étendue de la réaction

Sauf mention contraire, seuls les rendements en dihydroquinoléines sont donnés. Quel que soit le ratio entre la tétrahydroquinoléine et la dihydroquinoléine à l'issue de la réaction de catalyse à l'or(I), le mélange des produits est mis en réaction avec de l'acide *para*-toluènesulfonique afin de n'obtenir que la dihydroquinoléine.

5.4.1 Influence de la substitution sur le noyau aromatique

5.4.1.1 Substituant en ortho

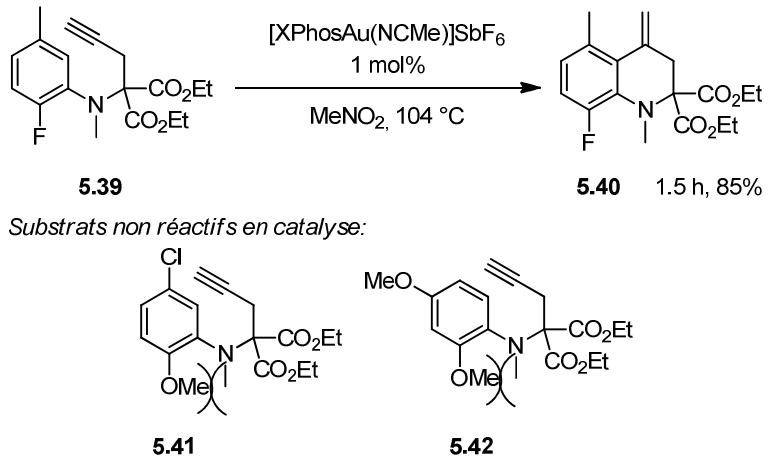
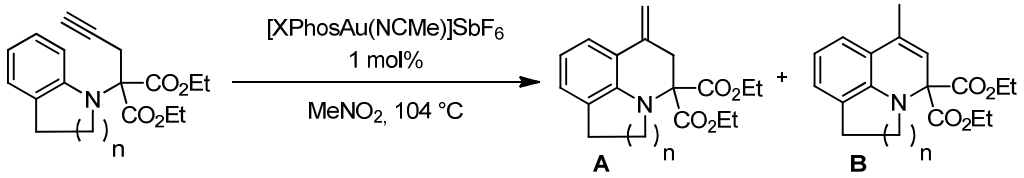


Figure 5-28 : Substitution en ortho du noyau aromatique

Nous avons tout d'abord étudié la substitution du noyau aromatique en position ortho de l'atome d'azote. Une grande dépendance de la réaction à l'encombrement stérique en position *ortho* de l'atome d'azote a pu être observée. Lorsque des petits groupements comme des protons ou des atomes de fluor sont portés par cette position, les produits désirés sont obtenus avec d'excellents rendements. Au contraire, si des groupements plus encombrants comme un motif méthoxy est introduit, aucun produit de cyclisation n'est observé. De manière intéressante, aucun effet électronique de ces groupements sur la cyclisation n'a pu être observé. L'atome de fluor électro-attracteur empêche vraisemblablement l'isomérisation de la double liaison *exo* en *endo.* La tétrahydroquinoléine **5.40** est obtenue.

Ensuite, nous avons décidé de rigidifier le substrat de la réaction en remplaçant l'aniline de départ par l'indoline ou la tétrahydroquinoléine (Figure 5-29). Les précurseurs **5.43** et **5.45** ont ensuite été soumis aux conditions de catalyse. La contrainte apportée par le cycle à 5 chaînons (Figure 5-29, entrée 1) ralentit fortement la réaction (18h). Toutefois, la cyclisation reste très efficace puisque la dihydroquinoléine désirée **5.44** est obtenue avec un excellent rendement de 99 % (après isomérisation de la double liaison). Lorsque l'on augmente la taille du cycle qui lie l'atome d'azote au noyau aromatique d'un carbone (Figure 5-29, entrée 2), la réaction redevient très rapide (30 min) mais toujours aussi efficace.



entrée	substrat	n	temps	ratio **B** : **A**	produit	rendement
1	**5.43**	1	18 h	1.1 : 1	**5.44**	99 %
2	**5.45**	2	0.5 h	2 : 1	**5.46**	94 %

Figure 5-29 : Substitution cyclique sur l'atome d'azote

Nous avons montré que la substitution en *ortho* est tolérée uniquement dans les cas particuliers de petits groupements ou de cycles additionnels. Cela peut s'expliquer par l'encombrement stérique apporté par ces motifs. La répulsion entre l'atome d'azote et le substituant en position *ortho* ne permet pas au substrat d'adopter une configuration spatiale favorable à l'addition nucléophile du noyau aromatique sur l'alcyne.

5.4.1.2 Substitution en position para *de l'atome d'azote*

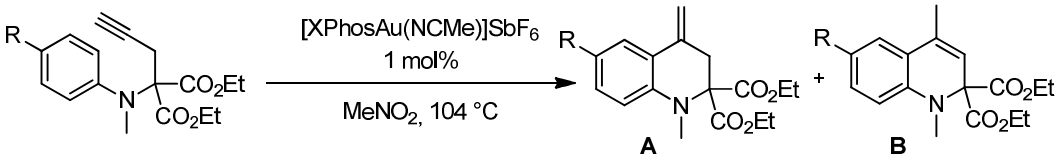
Dans les travaux antérieurs à notre étude, l'hydroarylation d'alcynes catalysée par des complexes d'or(I) était limitée aux nucléophiles aromatiques enrichis en électrons.[325] La plupart des exemples publiés avant le début de notre étude utilisent des noyaux aromatiques substitués par un ou plusieurs groupements méthoxy.[326]
Dans les substrats que nous avons choisis pour notre étude, l'atome d'azote est substitué par des groupements alkyles qui ne sont pas électro-attracteurs. Ces noyaux aromatiques sont donc déjà relativement enrichis par la délocalisation de la densité électronique de l'atome d'azote. Afin d'étudier plus précisément l'influence de la nucléophilie du noyau aromatique, nous nous sommes intéressés à sa substitution en position *para* de l'atome d'azote.

Lorsque le noyau aromatique porte un groupement méthoxy en position *para* de l'azote, il est beaucoup plus nucléophile. La réaction d'hydroarylation est aussi efficace que sur le substrat modèle mais plus rapide (Figure 5-30, entrée 2).
Aucun changement notoire de réactivité n'est observé quand on appauvrit le cycle aromatique en substituant la position *para* par des groupements électro-attracteurs comme des motifs cyano ou ester (Figure 5-30, entrées 5 et 6). La nature électronique des substituants a donc peu d'influence particulière sur la réaction.

[325] La seule exception est celle d'un atome de fluor, σ-accepteur, en potition *ortho* de l'atome d'azote (voir paragraphe précédent)
[326] a) Reetz, M. T. ; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485; b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3669.

La présence d'un halogène à cette position a un effet important sur la cinétique de la réaction. Plus l'électronégativité de l'atome augmente, plus la réaction est lente (Figure 5-30, entrées 7 à 10). Dans le cas de l'atome de fluor, la conversion n'est totale qu'après 18h.

Dans ce cas, lorsque la réaction dans le solvant deutéré est plus longue, des échanges proton-deutérium entre les réactifs et le solvant sont possibles. Lors de la cyclisation du réactif portant un atome de fluor en *para*, la RMN a montré que 30% du produit cyclisé contenait un atome de deutérium. L'échange du proton de l'alcyne activé par le catalyseur d'or avec un atome de deutérium du solvant entre en compétition avec l'addition nucléophile.



entrée	substrat	R	temps	ratio B : A	B	rendement
1	**5.27**	H	1.5 h	2 : 1	**5.29**	92 %
2	**5.47**	OMe	0.8 h	1 : 0	**5.48**	95 %
3	**5.49**	OBu	1.5 h	1 : 0	**5.50**	99 %
4	**5.51**	OCF_3	0.5 h	1 : 0	**5.52**	91 %
5	**5.53**	CO_2Et	4 h	1 : 0	**5.54**	97 %
6	**5.55**	CN	0.5 h	1 : 0	**5.56**	94 %
7*	**5.57**	F	18 h	1 : 0	**5.58**	84 %
8*	**5.59**	Cl	7 h	1 : 0	**5.60**	85 %
9	**5.61**	Br	5 h	2.2 : 1	**5.62**	94 %
10*	**5.63**	I	0.6 h	1 : 0	**5.64**	97 %

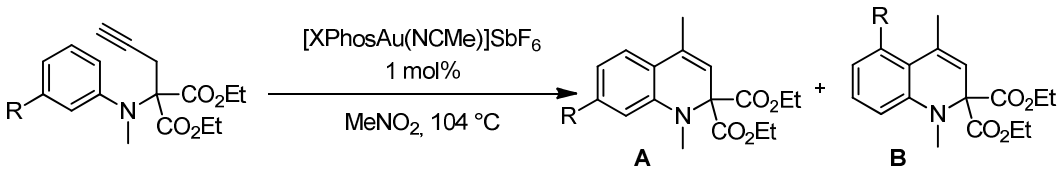
Figure 5-30 : Substitution en para du noyau aromatique

5.4.1.3 Substituant en position méta du groupement aromatique

Notre réaction se caractérise par la cyclisation sur l'un des atomes de carbone en position *ortho* de l'atome d'azote sur le noyau aromatique. Lorsque ce dernier porte un substituant en position *para* de l'atome d'azote, le produit de cyclisation est le même quel que soit l'atome de carbone sur lequel a lieu la cyclisation. Par contre, lorsque le noyau aromatique est substitué en position *méta* de l'atome d'azote, ces deux atomes de carbone ne sont plus équivalents. Deux régioisomères de cyclisation peuvent donc être formés par la réaction.

Nous avons cherché à voir si la nature électronique ou l'encombrement stérique d'un substituant à cette position peut influencer la sélectivité de la réaction. Nous avons donc

commencé par introduire un groupement qui ne change pas la nucléophilie du noyau aromatique mais uniquement l'encombrement stérique : un groupement éthyle (Figure 5-31, entrée 2). La cyclisation est légèrement plus favorable sur le carbone situé en *para* du groupement éthyle. Toutefois, la régiosélectivité est très mauvaise. C'est également le cas lorsque l'on fait varier la nucléophilie du noyau aromatique grâce à un groupement trifluorométhyle électro-attracteur ou un groupement méthoxy électro-donneur (Figure 5-31, entrée 1 et 3). Quelle que soit la nature ou stérique du substituant en position *méta* de l'azote que porte le noyau aromatique, la cyclisation n'est pas sélective.

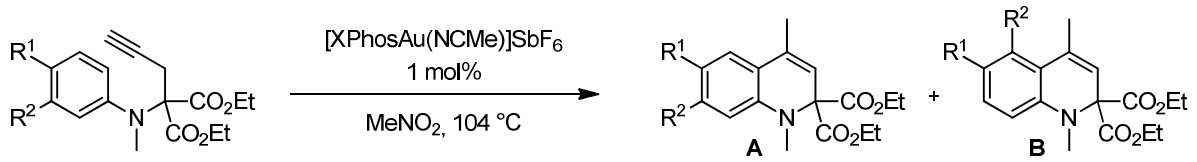


entrée	substrat	R	temps	ratio **A : B**	produits	rendement
1	**5.65**	CF_3	5 h	1 : 1	**5.66 : 5.67**	90 %
2	**5.68**	Et	0.5 h	1.5 : 1	**5.69 : 5.70**	71 %
3	**5.71**	OMe	0.5 h	1.7 : 1	**5.72 : 5.73**	93 %

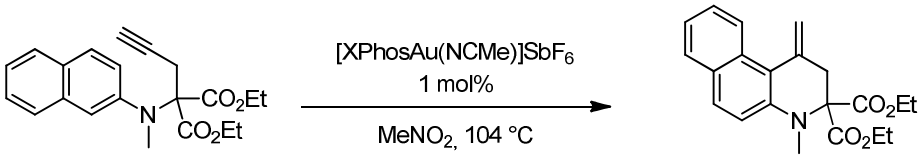
Figure 5-31 : Absence de régiosélectivité lorsque le noyau aromatique est substitué en méta de l'atome d'azote

Il est cependant possible d'augmenter la régiosélectivité de la cyclisation lorsque l'on enrichit le cycle aromatique en ajoutant un deuxième substituant électro-donneur. Lorsque les deux substituants sont des groupements électro-donneurs, le produit de cyclisation en *para* du groupement R^2 est majoritairement obtenu (Figure 5-32, entrées 1 et 2).

Lorsque l'on place le *N*-aminonaphtyl propargyl malonate **5.80** dans les conditions de catalyse, la régiosélectivité de la cyclisation est excellente. Seul le produit **5.81** qui résulte de la cyclisation en *ortho* du deuxième cycle aromatique du groupement naphtyle est obtenu avec un très bon rendement (Figure 5-32).



entrée	substrat	R^1	R^2	temps	ratio **A : B**	produit	rendement
1	**5.74**	$-(CH_2)_3-$		24h	2 : 1	**5.75 : 5.76**	90 %
2	**5.77**	OMe	OMe	0.5 h	1 : 0	**5.78 : 5.79**	75 %



5.80 **5.81** 0.5 h, 93 %

Figure 5-32 : Régiosélectivité de la cyclisation

5.4.1.4 Mécanisme possible pour la cyclisation

L'absence de régiosélectivité des substrats dont le noyau aromatique n'est pas symétrique donne des indices sur le mécanisme de l'hydroarylation. Comme nous l'avons présenté précédemment (page 261), la cyclisation formelle de type 6-*exo-dig* peut suivre deux mécanismes distincts (Figure 5-33). Le premier mécanisme possible est caractéristique des additions nucléophiles de noyaux aromatiques sur des groupements électrophiles. Il procède selon une réaction de type Friedel-Crafts sur l'alcyne activé par l'or **5.82** *via* un intermédiaire de type Wheland **5.83**. Le deuxième mécanisme envisageable ressemble aux mécanismes de cycloisomérisation d'énynes (chapitre 1) catalysées par des métaux électrophiles.[327] Dans ce cas, une cyclisation de type 5-*exo-dig* forme l'intermédiaire *spiro* **5.84**. Celui-ci peut se réarranger en intermédiaire cyclopropyle carbène d'or **5.85**. L'ouverture du motif cyclopropyle permet l'agrandissement de cycle et forme l'intermédiaire **5.83**. Après réaromatisation et protodémétallation, on obtient l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine **5.86** attendue.

[327] Pour une revue sur les cycloisomérisations d'énynes métallocatalysées voir : Michelet, V. ; Toullec, P. Y. ; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

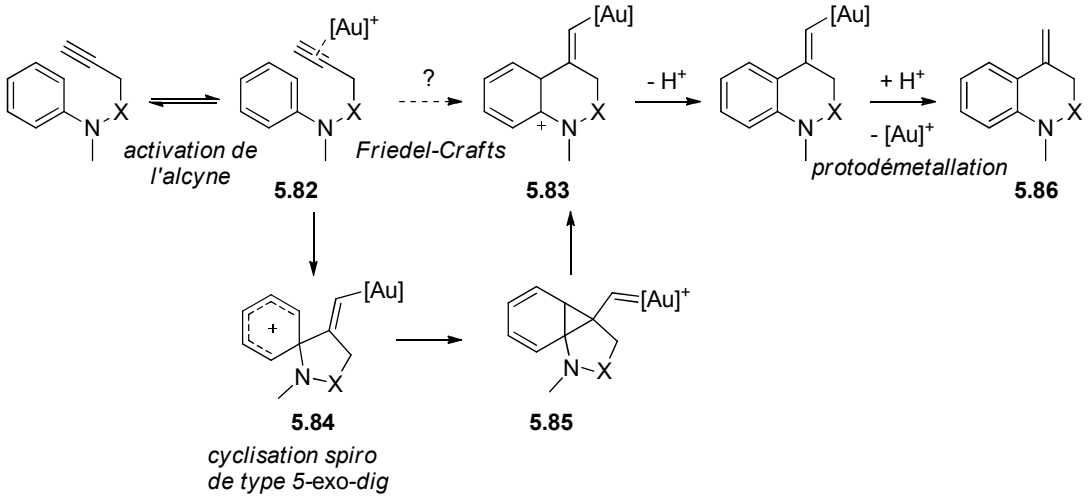


Figure 5-33 : Proposition de mécanisme pour la formation des tétraquinoléines

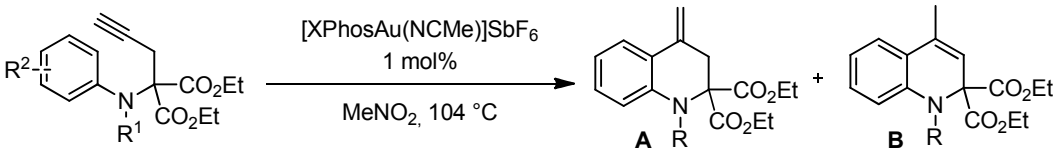
Si la réaction d'hydroarylation suivait le mécanisme de type Friedel-Crafts, la présence d'un groupement en position *méta* de l'atome d'azote sur le cycle aromatique devrait avoir une influence notable. Ces réactions sont sensibles à l'encombrement stérique apporté par les substituants du noyau aromatique. Dans notre cas, la cyclisation ne présente pas de régiosélectivité particulière quand le groupement aryle porte un substituant en position *méta* de l'atome d'azote. Il est donc peu probable que la cyclisation suive ce mécanisme.
Au contraire, dans le deuxième mécanisme, l'encombrement stérique n'a pas d'influence sur la cyclisation. La formation du cyclopropyle carbène d'or peut ensuite avoir lieu indifféremment sur les deux carbones en position *ortho* de l'atome d'azote. Ce mécanisme semble mieux correspondre aux résultats que nous avons obtenus. Selon toute vraisemblance, la cyclisation a donc lieu selon un mode 5-*exo-dig* et non 6-*exo-dig*.
De plus, il semble que l'étape cinétiquement limitante de cette réaction soit l'ouverture du cyclopropyle vinyl or. En effet, cette étape suppose la formation d'un intermédiaire carbocationique. La réaction ne semble pas favorisée quand le noyau aromatique porte un groupement électro-donneur. Au contraire, un groupement électro-attracteur ralentit la cyclisation, car il ne stabilise pas le carbocation.

5.4.2 Etude de la substitution de l'atome d'azote

L'ensemble des réactions d'hydroarylation de dérivés d'anilines décrites auparavant nécessitaient la substitution de l'atome d'azote par un groupement électro-attracteur. Les études préliminaires (Figure 5-25) nous ont montré que de tels substituants ne sont pas tolérés par l'hydroarylation de dérivés de *N*-butynylanilines. Au contraire, l'atome d'azote de nos substrats doit être substitué par un groupement électro-donneur.
Notre étude s'est donc portée sur les groupements que cette position tolère.

5.4.2.1 *Encombrement stérique d'un groupement alkyle*

D'après les résultats préliminaires, l'atome d'azote peut être substitué par des groupements alkyles. Pour cette raison, nous nous sommes attachés à évaluer l'influence de l'encombrement stérique de ces groupements alkyles (Figure 5-34). Ainsi, les substrats **5.92** et **5.93** dont les atomes d'azote portent respectivement un groupement isopropyle et un groupement *tert*-butyle ne sont pas réactifs dans les conditions réactionnelles et aucune trace de produit cyclisé n'est observé (entrées 4 et 5).
Au contraire, lorsque l'azote est substitué par un groupement alkyle peu encombrant (méthyle ou éthyle, entrée 1 et 2), la cyclisation a lieu les dihydroquinoléines correspondantes **5.29** et **5.88** sont obtenues après isomérisation en conditions acides avec de bons rendements. Un groupement phényle permet également la formation de dérivés de quinoléines (Figure 5-34, entrée 3). Il est intéressant de noter que, dans ce cas, un mélange de la tétrahydroquinoléine et de la dihydroquinoléine correspondante est obtenu lors de la réaction de cyclisation. La densité électronique apportée par le second noyau aromatique rend le cycle nouvellement formé plus riche et peut ainsi faciliter l'isomérisation de la double liaison.



entrée	substrat	R^1	R^2	temps	ratio A : B	produit	rendement
1	**5.27**	Me	H	0.5 h	1 : 0	**5.29**	97 %
2	**5.87**	Et	H	0.3 h	1 : 0	**5.88**	97 %
3	**5.89**	Ph	H	0.5 h	2.2 : 1	**5.90 : 5.91**	86 %
4	**5.92**	iPr	OMe	-	-	-	0 %
5	**5.93**	t-Bu	OMe	-	-	-	0 %

Figure 5-34 : Encombrement stérique sur l'atome d'azote

Dans le cas d'une substitution cyclique sur l'atome d'azote, l'encombrement stérique n'empêche pas la cyclisation (Figure 5-29). Dans ce cas, la cyclisation est certainement facilitée par la rigidité du précurseur qui pré-oriente le système.

5.4.2.2 *Atome d'azote substitué par deux groupements aryles*

Lorsque l'atome d'azote est substitué par deux groupements phényles, l'hydroarylation de l'alcyne est très efficace puisque la réaction est terminée en seulement 30 minutes et fournit la dihydroquinoléine avec de 86 % (Figure 5-34, entrée 3).

Lorsque les groupements aromatiques portés par l'atome d'azote sont différents, la réaction d'hydroarylation peut faire intervenir l'addition nucléophile de l'un ou l'autre des noyaux aromatiques. Il nous a paru intéressant d'étudier la compétition ainsi introduite entre les deux groupements aromatiques.

De manière surprenante, avec les substrats **5.94** et **5.97** (Figure 5-36, entrées 1 et 2), ce n'est pas le noyau aromatique le plus riche en électrons et donc le plus nucléophile qui s'additionne préférentiellement sur l'alcyne activé par le catalyseur d'or. Au contraire, la cyclisation sur le noyau aromatique le moins nucléophile est légèrement favorable.

Il est possible de rationaliser ces observations si l'on considère que le noyau aromatique le plus nucléophile puisse se complexer avec la molécule de catalyseur via une liaison de type π. Ainsi, le seul nucléophile disponible pour la cyclisation est le noyau aromatique le moins riche en électrons (Figure 5-35).

Nous avons vu au chapitre 1 que les complexes d'or(I) présentent une grande affinité pour les groupements azotés. Il est donc envisageable que le catalyseur n'active pas uniquement l'alcyne mais se coordine également à l'atome d'azote. Or, le doublet non liant de ce dernier est certainement aligné avec le système π du noyau aromatique le plus donneur. La complexation avec l'or empêche donc que ce cycle réagisse avec l'alcyne.

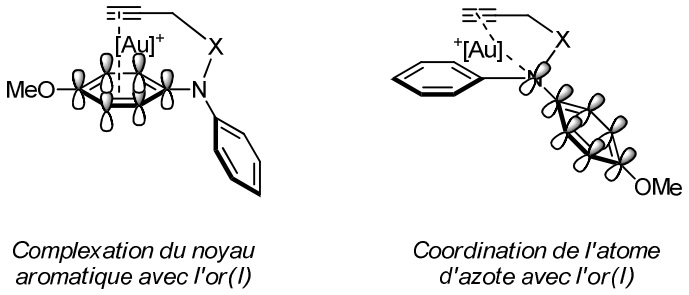
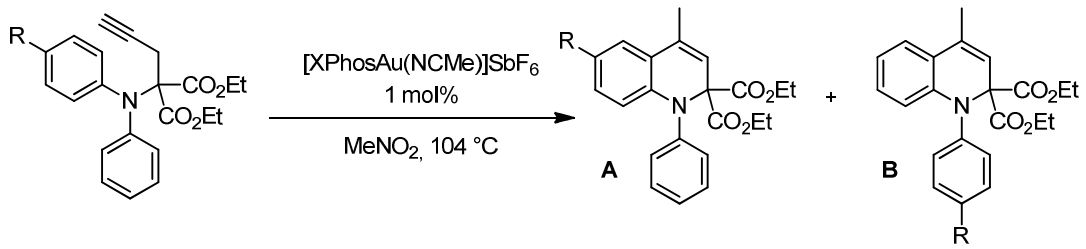


Figure 5-35 : Pré-organisations envisageables du substrat

Par contre, lorsque l'un des cycles aromatiques porte un atome de fluor en position *para* de l'atome d'azote (Figure 5-36, entrée 3), la régiosélectivité de la cyclisation est bien plus importante. Dans ce cas, c'est bien le noyau aromatique le plus riche en électrons qui effectue l'addition nucléophile sur l'alcyne, comme nous l'avions envisagé.



entrée	substrat	R	temps	ratio **A : B**	produit	conversion[a]
1	**5.94**	CO_2Me	0.5 h	2.1 : 1	**5.95 : 5.96**	100 %
2	**5.97**	OMe	1.5 h	1 : 3.6	**5.98 : 5.99**	100 %
3	**5.100**	F	0.4 h	1 : 8.6	**5.101 : 5.102**	100 %

a:produits non isolés

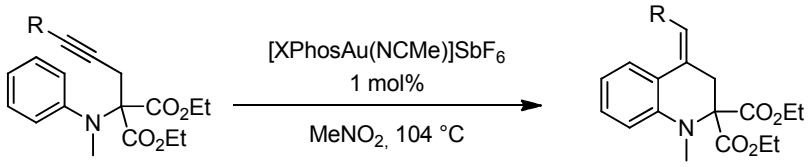
Figure 5-36 : double substitution aromatique de l'atome d'azote

5.4.3 Alcyne non terminal

Dans nos premières études, nous avions choisi d'utiliser un substrat modèle dont l'alcyne était terminal afin de favoriser une cyclisation (Figure 5-25) de type 6-*exo-dig* sur une cyclisation de type 7-*endo-dig*. Logiquement, nous nous nous sommes intéressés à la réactivité de substrats similaires mais dont la triple liaison serait disubstituée 1,2 (Figure 5-37).

Dans les conditions de catalyse, le substrat **5.103** cyclise et forme la tétrahydroquinoléine **5.104** avec un bon rendement de 82 % (entrée 1). L'obtention de ce produit montre que l'addition du noyau aromatique sur l'alcyne activé par l'or s'effectue en *anti*. Au contraire, les substrats **5.105** et **5.107** se révèlent non réactifs (entrées 2 et 3). Aucun produit de cyclisation de type 7-*endo-dig* n'est observé non plus.

Il est difficile de rationaliser ce résultat. Aucune raison évidente ne permet d'expliquer que parmi les substrats dont l'alcyne n'est pas terminal, seul **5.103** cyclise. Le groupement allyle doit nécessairement jouer un rôle dans cette particularité. On peut envisager que le catalyseur forme une liaison de type π avec la double liaison du groupement allyle (Figure 5-38). Ainsi, l'activation de l'alcyne est facilitée et la cyclisation peut avoir lieu.



entrée	substrat	R	temps	ratio *exo : endo*	produit	rendement
1*	**5.103**	allyl	6 h	1 : 0	**5.104**	82 %
2	**5.105**	C_5H_{11}	-	-	-	0 %
3	**5.106**	*p*-OMePh	-	-	-	0 %

Figure 5-37 : Substitution en position terminale de l'alcyne

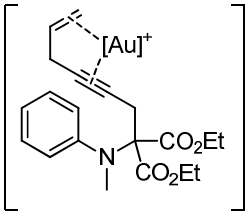


Figure 5-38 : Double complexation envisageable pour le catalyseur

5.5 Réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

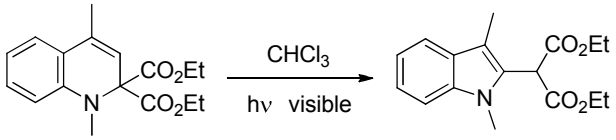
5.5.1 Mise en évidence du réarrangement photochimique

Les dihydroquinolines formées lors de la réaction d'hydroarylation catalysée par les complexes d'or (I) se sont avérées peu stables. Ainsi, nous avons eu la surprise d'observer le réarrangement de la dihydroquinoline **5.29** en indole correspondant **5.107** (Figure 5-39, entrée 1). Cette transformation spontanée a eu lieu lorsqu'une solution de cette dihydroquinoline dans le chloroforme deutéré a été exposée à la lumière naturelle pendant une semaine.

Afin de comprendre l'origine de ce réarrangement inattendu, nous avons soumis la dihydroquinoléine **5.29** à différentes conditions réactionnelles (Figure 5-39). Une solution de dihydroquinoléine **5.29** dans le chloroforme à l'abri de la lumière ne subit aucune transformation. Lorsque l'on chauffe le substrat dans le chloroforme ou le toluène sans l'irradier par de la lumière naturelle, il ne se transforme pas mais se dégrade. De même, en présence d'un acide de Lewis, $Yb(OTf)_3$, l'indole n'est pas formé. Ainsi, la réaction de réarrangement en indole semble suivre un mécanisme photochimique qui serait amorcé par irradiation à la lumière naturelle.

Nous avons ensuite cherché à déterminer la longueur d'onde des radiations nécessaires à cette transformation. La transformation initiale que nous avions observée s'était effectuée à la lumière naturelle. L'éclairage d'une solution de dihydroquinoline par de la lumière blanche artificielle (tube néon) ne permet pas le réarrangement. L'irradiation aux

UV A est donc nécessaire pour que le réarrangement ait lieu. Les seules sources d'UV dont nous disposions au laboratoire étaient deux lampes de longueur d'onde respectives 365 et 254 nm. Lorsque l'on irradie les dihydroquinoléines en solution dans le chloroforme avec l'une ou l'autre de ces lampes, nous n'observons pas le réarrangement désiré. Nous avons donc utilisé la lumière naturelle pour effectuer ces réarrangements.



5.29 **5.107**

entrée	solvant	catalyseur (1 mol%)	température	irradiation	observation du réarrangement
1	$CHCl_3$	-	ta	lumière naturelle	oui
2	$CHCl_3$	$XPhosAu(MeCN)SbF_6$	ta	lumière naturelle	non
3	$CHCl_3$	-	ta	-	non
4	$CHCl_3$	-	ta	lampe UV 254 nm	non
5	$CHCl_3$	-	ta	lampe UV 365 nm	non
6	$CHCl_3$	$Yb(OTf)_3$	ta	-	non
7	$CHCl_3$	-	60 °C	lumière naturelle	oui
8	$CHCl_3$	-	60 °C	-	non
9	$CHCl_3$	-	ta	tube néon	non
10	PhMe	-	ta	lumière naturelle	oui
11	PhMe	-	ta	-	non
12	PhMe	-	110 °C	-	non

Figure 5-39 : Réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

5.5.2 Proposition de mécanisme pour ce réarrangement

Le réarrangement des dihydroquinoléines en indoles est donc une réaction photochimique. La première étape de ce réarrangement est vraisemblablement une ouverture électrocyclique de la dihydroquinoléine à 6 électrons en conditions photochimiques. Peu d'exemples de telles ouvertures ont été décrites.[328] L'atome d'azote s'additionne ensuite sur l'accepteur de Michael **5.108** afin de former l'espèce zwiterrionique **5.108**. Celle-ci se réaromatise pour fournir l'indole final **5.110**.

[328] (a) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Ishibashi, H. Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 922; (b) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tabusa, F.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 433; (c) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tabusa, F.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1166.

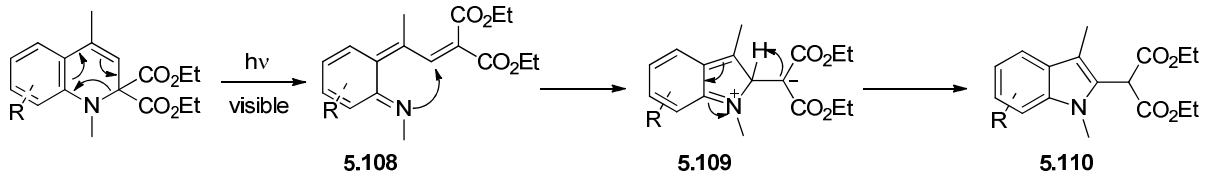
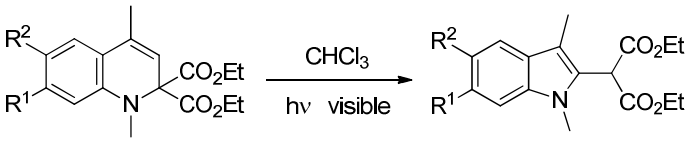


Figure 5-40 : Mécanisme probable du réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

5.5.3 Réarrangement : Exemples et limitations

Nous avons ainsi pu synthétiser plusieurs indoles avec des rendements compris entre 67 et 88 % (Figure 5-41). Cependant, nous restions très limités par l'utilisation nécessaire de la lumière naturelle et notamment par le fait que nous ne maitrisions pas la longueur d'onde ni l'intensité d'irradiation. Le temps que prenaient ces réarrangements était donc fortement corrélé à la météo et à la durée d'ensoleillement quotidienne. Ce problème a été résolu pour les études ultérieures de tels réarrangements au laboratoire par l'utilisation d'une lampe à spectre UV A (paragraphe 5.6.2, page 288).



entrée	substrat	R^1	R^2	produit	rendement
1	**5.29**	H	H	**5.107**	85 %
2	**5.48**	H	OMe	**5.112**	88 %
3	**5.58**	H	F	**5.113**	67 %
4	**5.60**	H	Cl	**5.114**	82 %
5	**5.111**	-O-(CH_2)-O-		**5.115**	88 %

Figure 5-41 : Indoles synthétisés

Nous avons donc mis en évidence le réarrangement de 1,2-dihydroquinolines en indoles. Cette transformation procède selon un mécanisme original d'ouverture électrocyclique de la 1,2-dihydroquinoline et permet l'accès aisé à des indoles substitués en deux étapes à partir de *N*-aminophenyl propargyl malonates.

5.6 Etudes ultérieures menées dans le laboratoire

Nous avons vu que l'effet Thorpe-Ingold apporté par les deux esters présents sur le substrat était essentiel à la cyclisation (Figure 5-25, page 271). Afin de s'affranchir de cette contrainte, d'autres études ont été réalisées dans le laboratoire. Elles visent à montrer que

la réaction d'hydroarylation de *N*-butynylanilines que nous avons mise en évidence peut être étendue à la cyclisation de *N*-propargyl-*N'*-arylhydrazines et de propynyloxybenzenes.

5.6.1 Synthèse de dérivés de cinnolines

Le docteur Igor Dias-Jurberg a montré qu'il est possible de remplacer le groupement malonate par un groupement carbamate. Dans ce cas, la réaction d'hydroarylation permet de former des dérivés de cinnolines (Figure 5-42). [329]

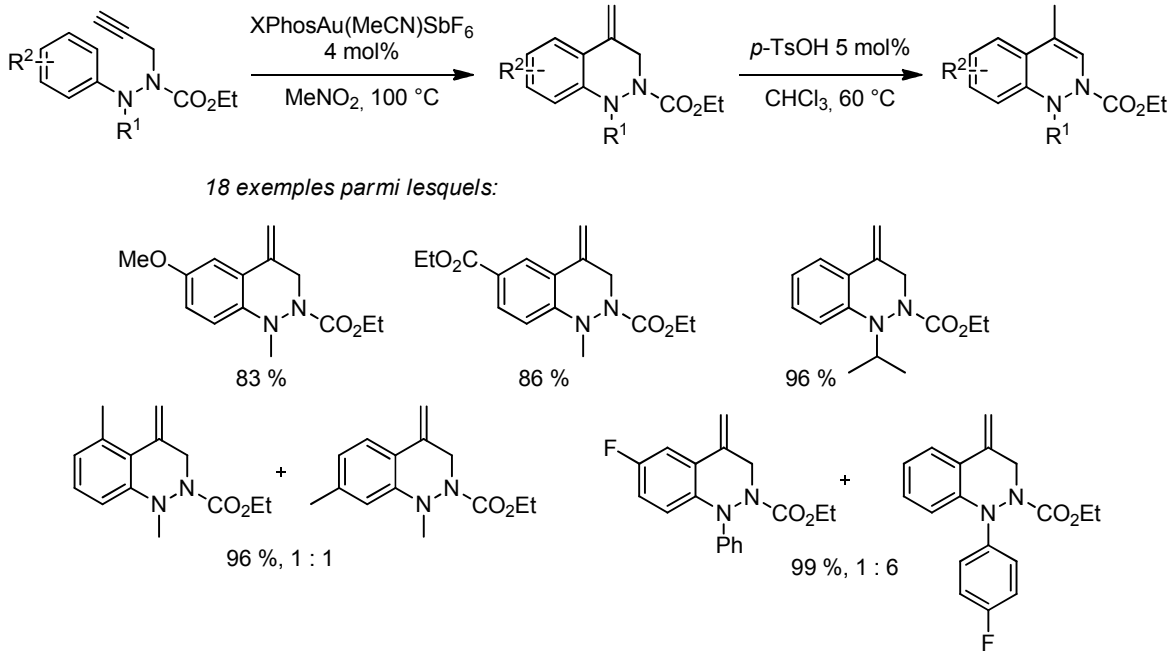


Figure 5-42 : Formation de dérivés de cinnolines par hydroarylations d'alcynes catalysées à l'or(I)

Comme dans le cas des *N*-aminophényl propargyl malonates, la réaction tolère des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs sur le noyau aromatique. La cyclisation n'est pas régiosélective non plus lorsque le motif aromatique porte un substituant en position *méta*. Contrairement à notre étude, lorsque l'atome d'azote aromatique porte un groupement isopropyle, la cyclisation a lieu avec un très bon rendement.

Dans le cas où l'atome d'azote aromatique est substitué par deux noyaux aromatiques, la réaction n'est pas régiosélective, excepté dans le cas où le substrat porte un atome de fluor sur le cycle aromatique en position *para* de l'atome d'azote. Dans ce cas, la cyclisation a lieu préférentiellement sur le noyau aromatique le plus riche en électrons, comme dans notre étude.

Cependant, les cinnolines obtenues ne se réarrangent pas en présence de lumière quelles que soient les conditions utilisées.

[329] Jurberg, I. D. ; Gagosz, F. *J. Organomet. Chem*. **2011**, *696*, 37.

5.6.2 Synthèse de dérivé de chromènes

Keiichi Ikeda et Dorothy Antwi-Omane ont, eux, utilisé des propynyloxybenzenes (Figure 5-43). L'hydroarylation de ces composés dans des conditions comparables à celles que nous avons utilisées pour notre étude permet la synthèse de dérivés de chromènes. Cette réaction tolère de nombreuses fonctionnalisations du noyau aromatique. La réaction d'hydroarylation des propynyloxybenzenes catalysée par l'or forme les tétrahydrochromènes correspondant en mélange avec les dihydrochromènes. L'isomérisation de la double liaison en milieu acide permet d'obtenir les 2*H*-chromènes avec de très bons rendements.

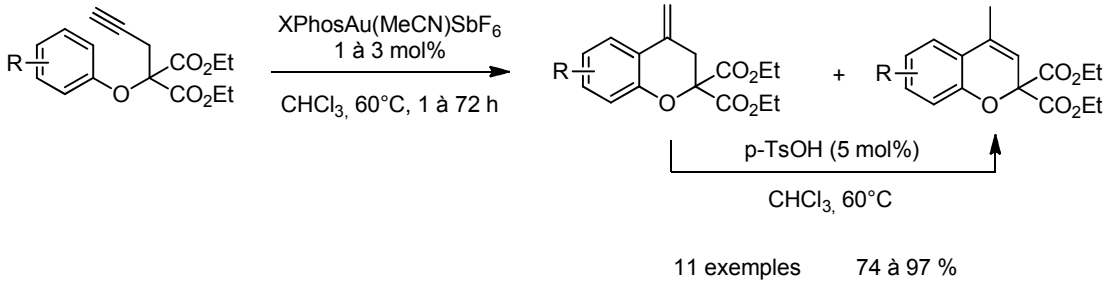


Figure 5-43 : Synthèse de dérivés de chromènes par hydroarylation d'alcynes

Lorsque ces dérivés de chromènes sont soumis à la lumière naturelle, ils se réarrangent en dérivés de benzofuranes. Cette réaction est similaire à la formation d'indoles que nous avions décrite dans le cas des dérivés azotés.

Ces réactions de réarrangement ont été menées en utilisant une lampe solaire comme source lumineuse. La focalisation du faisceau lumineux et l'intensité plus forte que celle du soleil ont permis d'accélérer ces réactions par rapport à celles de notre étude. La formation des benzofuranes ne dépasse pas 24 heures.

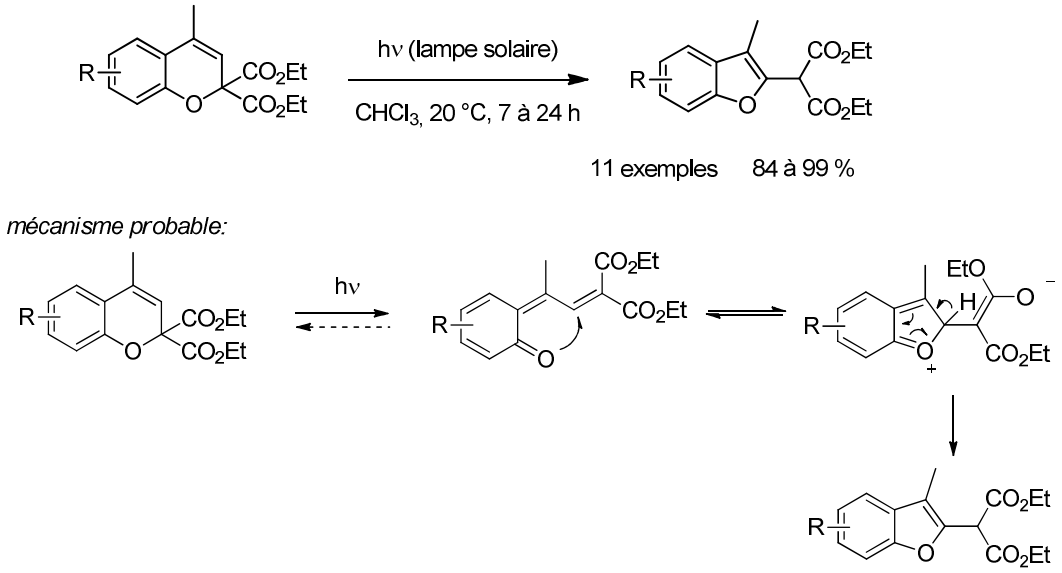


Figure 5-44 : Isomérisation photochimique de ces chromènes en benzofuranes

Des preuves de l'ouverture électrocyclique des chromènes ont pu être obtenues. En effet, le produit **5.116** a pu être isolé en mélange avec le dérivé de benzofurane **5.117** à la suite de l'irradiation du chromène correspondant par la lumière. Le produit **5.116** est bien l'un des intermédiaires du réarrangement. En effet, lorsque le mélange de **5.116** et **5.117** est de nouveau irradié, **5.116** est converti en benzofurane **5.117**.

Le mécanisme proposé pour la formation des benzofuranes est donc soutenu par cette expérience. Cela permet également d'appuyer le mécanisme que nous avions proposé pour la formation des indoles par réarrangement photochimique dans notre étude précédente (Figure 5-40, page 286).

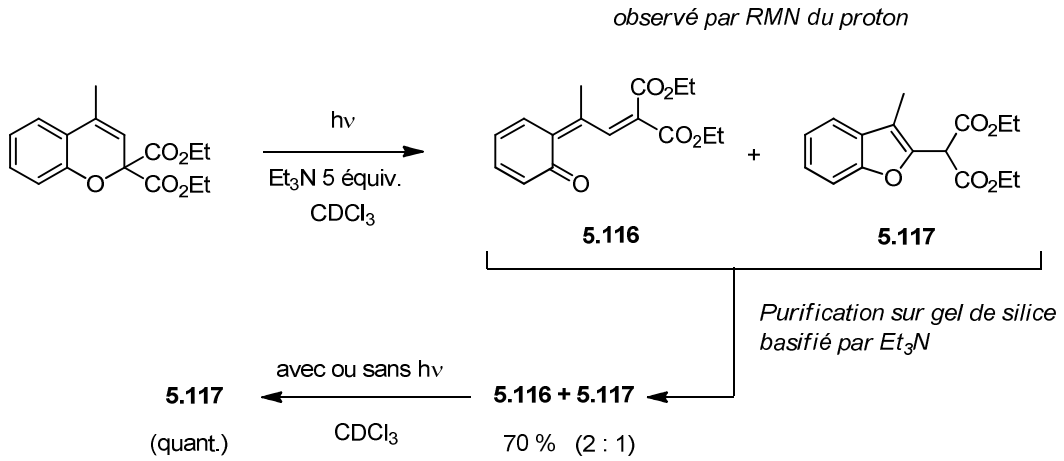


Figure 5-45 : Etude du mécanisme du réarrangement des chromènes en benzofuranes

5.7 Conclusion

Nous avons donc développé une méthode efficace de synthèse d'*exo*-méthylène tétrahydroquinolines, de dihydroquinoléines et d'indoles en 3 à 5 étapes à partir de produits commerciaux. Notre voie de synthèse de dérivés de quinoléines fait intervenir une réaction d'hydroarylation d'alcynes catalysée par un complexe d'or(I). Elle tolère de nombreux groupements fonctionnels sur le noyau aromatique et en substitution de l'atome d'azote. La réaction n'est toutefois pas très régiosélective. Un exemple d'hydroarylation d'alcyne non terminal a également été réalisé.
Le réarrangement en indole procède quant à lui selon un mécanisme peu courant d'ouverture électrocyclique de la dihydroquinoléine.

Cette méthode a ensuite été étendue à la synthèse de dérivés de cinnolines, de chromènes et de benzofuranes.
L'ensemble des molécules synthétisées grâce à cette réaction comportent des hétérocycles qui se retrouvent dans de nombreuses molécules bioactives dont la synthèse est un enjeu de taille pour l'industrie pharmaceutique. La méthode que nous avons développée pourrait être appliquée à la synthèse de telles molécules.

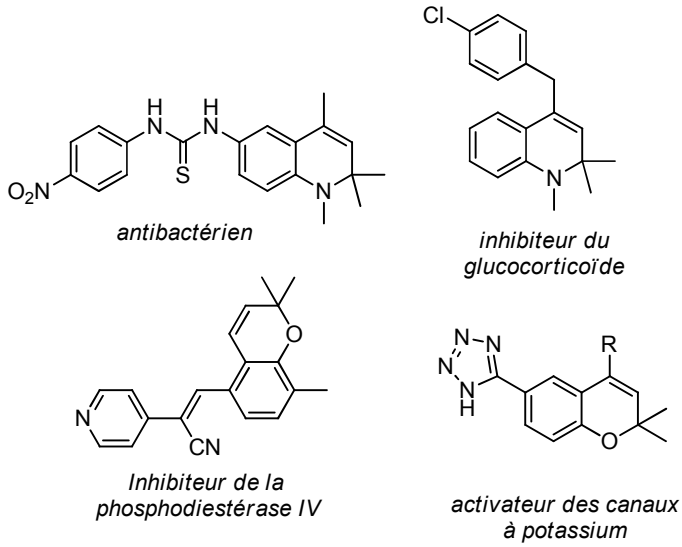


Figure 5-46 : Molécules bioactives contenant une dihydroquinoléine ou un benzofurane

Conclusion Générale

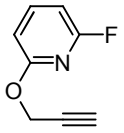
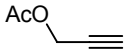
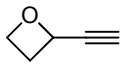
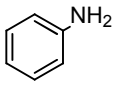
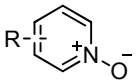
Ce manuscrit décrit les résultats obtenus au cours de cette thèse sur le développement de nouvelles réactions catalysées par des complexes électrophiles d'or, d'argent et de cuivre.
L'acidité de Lewis de ces métaux, et notamment de l'or(I) et (III), est la principale propriété que nous avons exploitée. Les insaturations carbonées peuvent être activées par des complexes métalliques électrophiles afin de subir l'attaque d'un nucléophile.
Différents systèmes substrat-complexe-nucléophile permettent de développer de nombreux types de réactions. Nos travaux portent sur plusieurs de ces systèmes.

Nous avons tout d'abord étudié la réactivité d'hydroxypyridines propargyliques en présence de catalyseurs d'or(I) et d'argent(I). L'activation de l'alcyne par le complexe métallique initie soit une cyclisation de type 5-*exo-dig* soit un réarrangement sigmatropique 3,3. Les intermédiaires ainsi formés peuvent ensuite être piégés par des nucléophiles hétéroatomiques comme l'eau ou les anilines. De nombreuses structures hétérocycliques peuvent ainsi être synthétisées. En conditions thermiques, une autre réactivité a été observée. La diversité réactionnelle offerte par ces substrats rappelle la réactivité des esters propargyliques en présence de catalyseurs π-acides de Lewis (chapitre 2).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'action de nucléophiles ambidents sur des alcynes qui portent un groupement caractéristique en position propargylique. Tout d'abord, nous avons étudié les oxétanes propargyliques en conditions de catalyse oxydante. Ces systèmes permettent une double fonctionnalisation du carbone terminal de l'alcyne en présence d'un oxydant riche. Un oxydant pauvre permet une addition rare de nucléophile intramoléculaire sur le carbone central de l'allène intermédiaire de l'oxydation (chapitre 3).
Nous avons ensuite étudié la compétition entre l'addition d'un azoture sur un alcyne et le réarrangement d'un acétate propargylique activé par l'or. La sigmatropie est plus rapide que l'addition oxydante et l'ensemble des transformations permet la synthèse de quinoléines (chapitre 4).

Une nouvelle réaction d'hydroarylation d'alcynes qui procède selon une cyclisation de type 6-*exo-dig* a finalement été développée. Elle correspond à l'addition d'un nucléophile simple sur un alcyne terminal. Les dihydroquinoléines obtenues peuvent également subir une ouverture électrocyclique en conditions photochimiques afin de se réarranger en indoles (chapitre 5).

Nous avons ainsi abordé de nombreuses réactivités des complexes d'or. Nous avons également montré qu'il était possible d'utiliser sélectivement l'acidité de Lewis du cuivre(I) et de l'argent(I) de manière très efficace.

alcyne				
nucléophile simple ou ambident		 H_2O		
produit	dihydroquinoléines et indoles	pyridimines, pyridones et pyranopyridones	quinoléines	lactones α–β-insaturées et furanaldéhydes
	chapitre 5	chapitre 2	chapitre 4	chapitre 3

Partie Expérimentale

Ce travail a été effectué en collaboration avec Guillaume Boissonnat, étudiant de master 2 en stage dans le laboratoire, le docteur Yann Odabachian, ancient étudiant de thèse de l'équipe et le docteur Søren Kramer, étudiant de thèse en stage dans le laboratoire.

Bien que l'ensemble des résultats ait été présenté dans la partie théorique, seuls les experiences réalisées par l'auteur seront décrits dans la partie expérimentale. Tous les produits décrits dans cette partie expérimentale ont été synthétisés et isolés par l'auteur.

Etant donnée la grande quantité de produits synthétisés au cours de cette thèse, seules les analyses concernant les substrats ayant conduit aux produits de catalyse désirés seront détaillées dans ce manuscrit. Des analyses complètes des autres substrats ont été effectuées pour confirmer leur structure mais elles ne seront pas décrites. De plus, considérant la grande similarité de la majorité des substrats et des produits synthétisés, l'attribution des signaux des spectres RMN du proton et du carbone ne sera explicitée que sur les substrats modèles caractéristiques de chaque famille de composés préparés.

Les spectres RMN du proton et/ou du carbone de certaines espèces qui n'ont pas été isolées seront également décrits pour la cohérence de la discussion, même si une caractérisation complète n'a pu être effectuée.

Index of characterized products 297

Généralités.....311

Chapitre 2 : 2-Propynyloxy-6-Fluoropyridines as a Useful Synthetic Platform to Access Valuable Heterocyclic Compounds - Divergence in Reactivity Between Au Catalysis, Ag Catalysis, and Thermal Conditions 313

1. General procedures:..... 314
2. Preparation of propynyloxy-6-fluoropyridines: 317
3. Catalysis and preparation of the products:..... 324
   - Preparation of the aldehydes via gold catalysis 324
   - Preparation of the [1,3]oxazolopyridine-5-imines via gold catalysis 327
   - Preparation of the [1,3]-oxazolopyridinimines via silver catalysis 339
   - Preparation of the oxazolopyridones 351
   - Preparation of the pyranopyridines 356
   - Preparation of allenes 358

Chapitre 3 :Copper-catalyzed oxidative cyclisation of alkynyl oxetanes..... 361

1. General procedures:..... 362
2. Preparation of alkynyl oxetanes..... 364
3. Preparation of furanaldehydes 370
4. Preparation of α–β-unsaturated lactones 373

Chapitre 4 : Quinolines synthesis from azidophenylalkynyl acetates 377

1. General procedures..... 378
2. Preparation of the substrates 383
3. Catalysis and preparation of the products..... 394

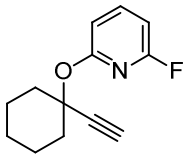
Chapitre 5 : Gold-catalyzed formation of dihydroquinolines and indoles from *N*-aminophenyl propargyl malonates.....409

1. General procedures:..... 410
2. Preparation of the starting substrates..... 412
3. Preparation of dihydroquinolines: 421
4. Synthesis of indoles..... 432

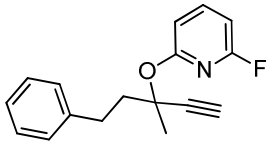
Index of characterized products

Chapter 2 : 2-propynyloxy-6-fluoropyridines as a useful synthetic platform to access valuable heterocyclic compounds – Divergence in reactivity between gold catalysis, silver catalysis and thermal conditions

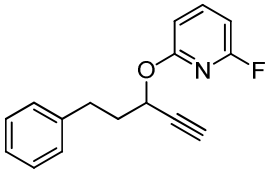
Starting materials:



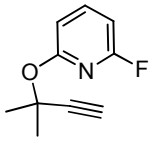
2.53



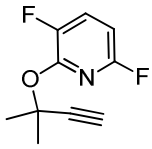
2.60



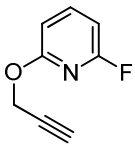
2.62



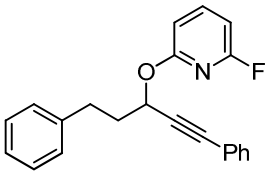
2.64



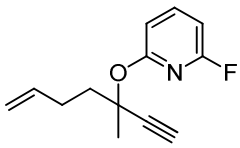
2.66



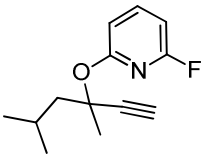
2.68



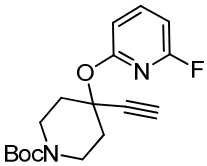
2.72



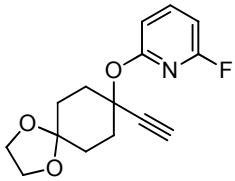
2.100



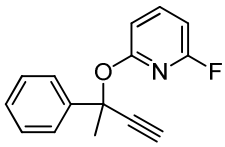
2.104



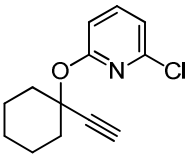
2.106



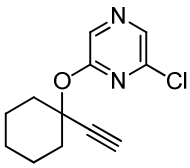
2.108



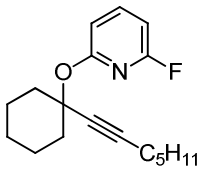
2.114



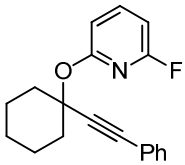
2.118



2.119



2.122

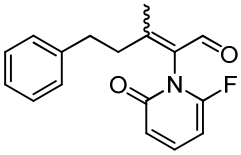


2.124

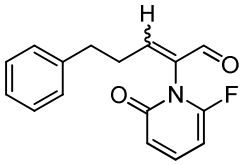
2.165

Aldehydes and Imidazopyridones:

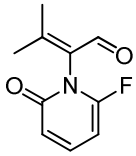
2.55



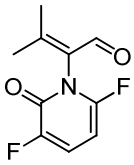
2.61



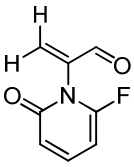
2.63



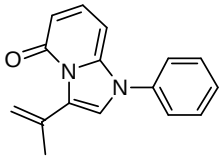
2.65



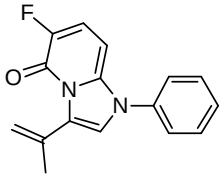
2.67



2.69

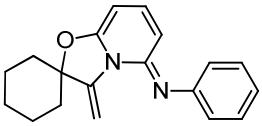


2.74

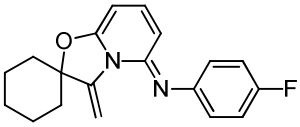


2.75

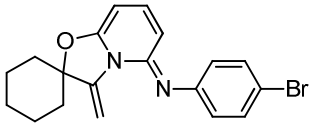
Pyridimines from gold catalysis



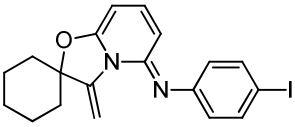
2.76



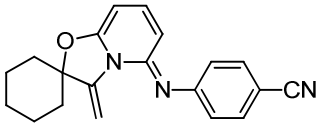
2.85



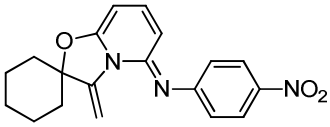
2.86



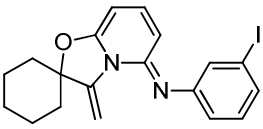
2.87



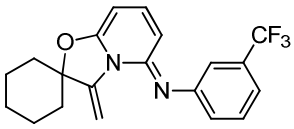
2.88



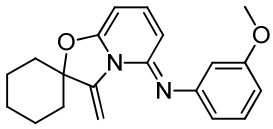
2.89



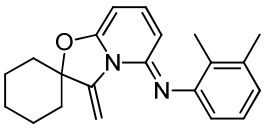
2.90



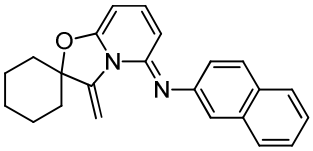
2.91



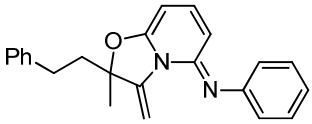
2.92



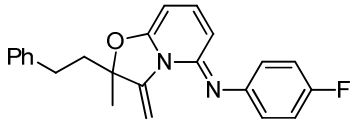
2.93



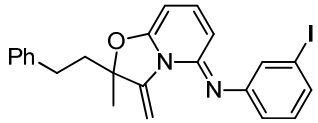
2.95



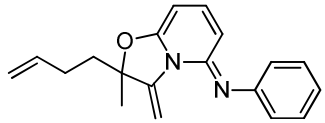
2.97



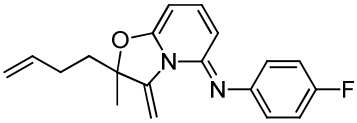
2.98



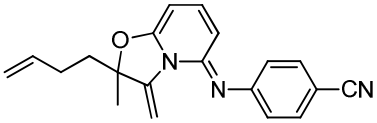
2.99



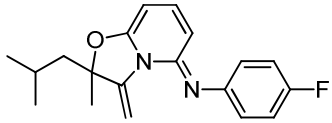
2.101



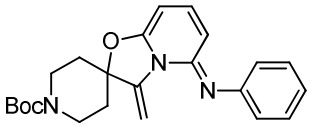
2.102



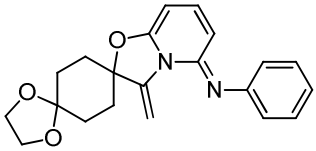
2.103



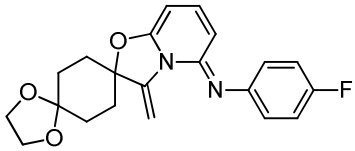
2.105



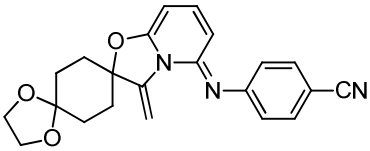
2.107



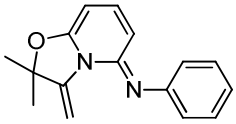
2.109



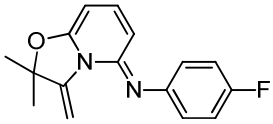
2.110



2.111

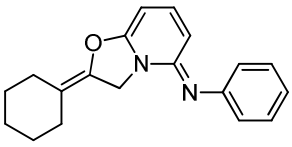


2.112

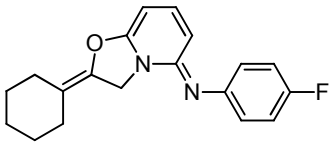


2.113

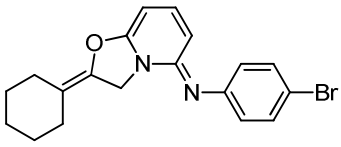
Pyridimines formed by silver catalysis



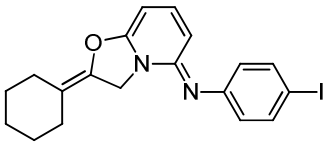
2.83



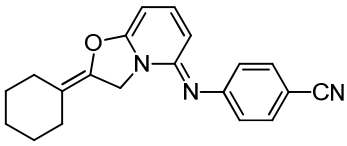
2.135



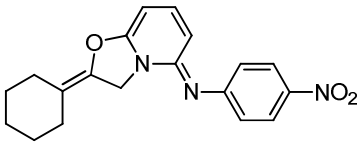
2.136



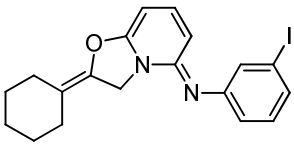
2.137



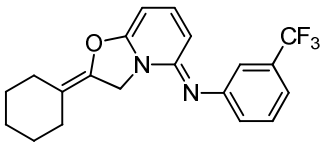
2.138



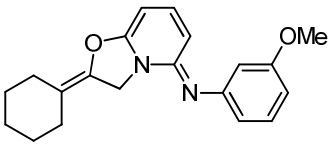
2.139



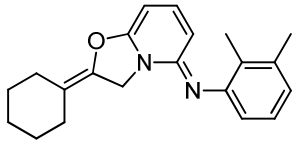
2.140



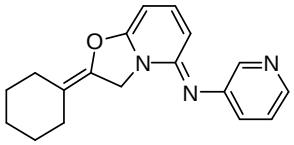
2.141



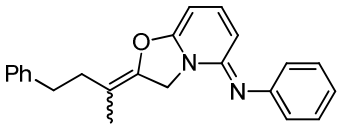
2.142



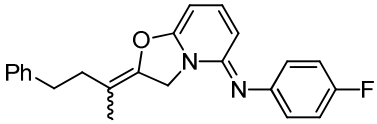
2.143



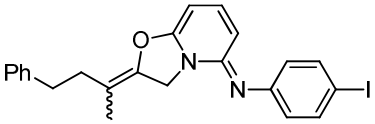
2.146



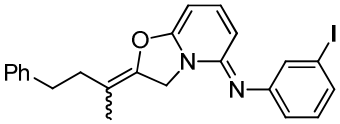
2.149



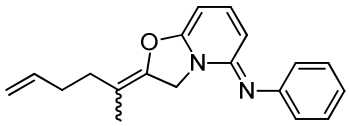
2.150



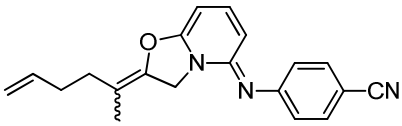
2.151



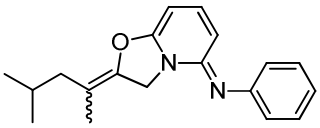
2.152



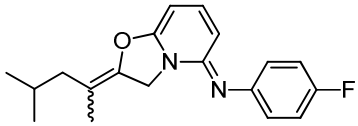
2.153



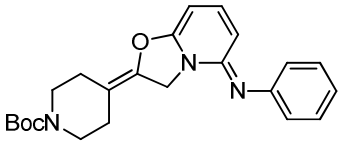
2.155



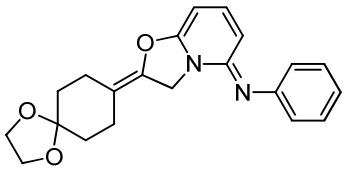
2.156



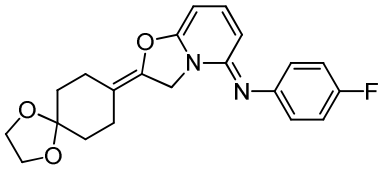
2.157



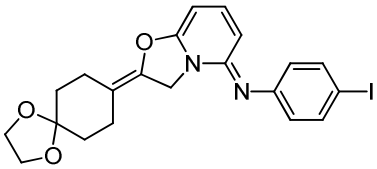
2.158



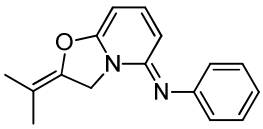
2.159



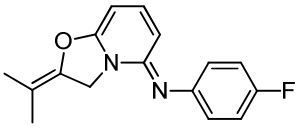
2.160



2.161

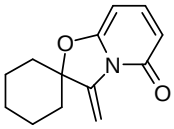


2.162

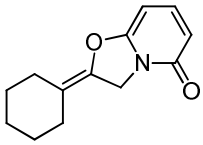


2.163

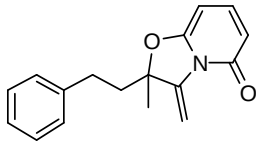
Pyridones :



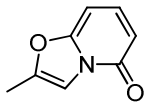
2.166



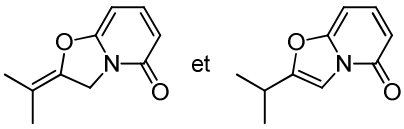
2.167



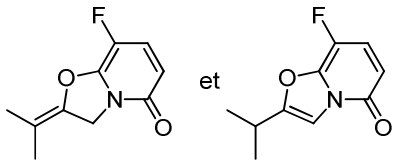
2.169



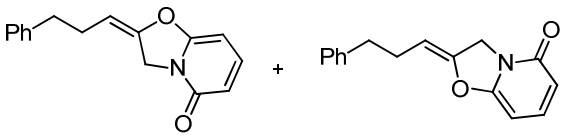
2.174



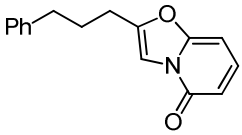
2.179 et **2.180**



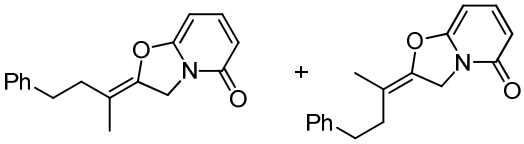
2.183 et **2.184**



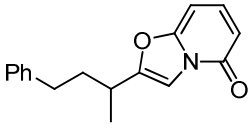
2.175



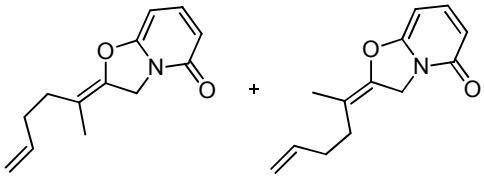
2.176



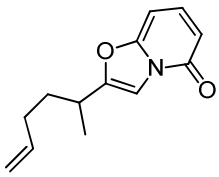
2.177



2.178

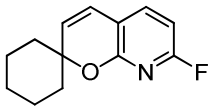


2.181

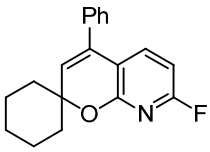


2.182

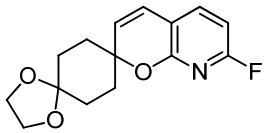
Pyranopyridines:



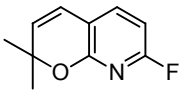
2.185



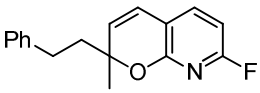
2.188



2.189

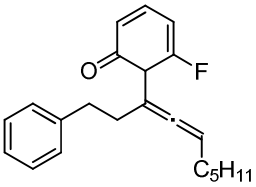


2.190

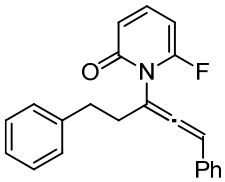


2.191

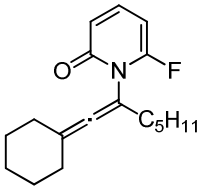
Allenes:



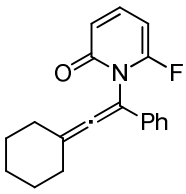
2.71



2.73



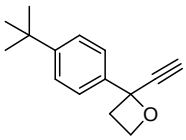
2.123



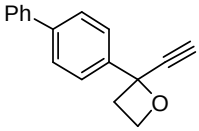
2.125

Chapter 3: Copper-catalyzed oxidative cyclisation of alkynyl oxiranes and oxetanes

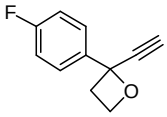
Alkynyl oxetanes



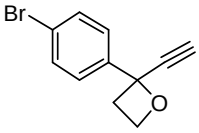
3.65



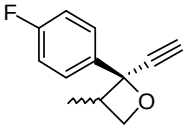
3.69



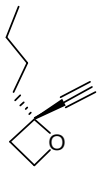
3.71



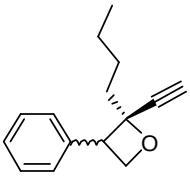
3.73



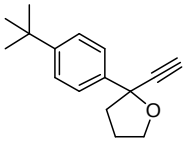
3.75



3.81

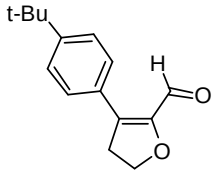


3.83

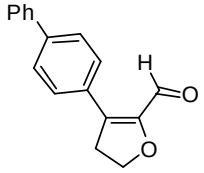


3.85

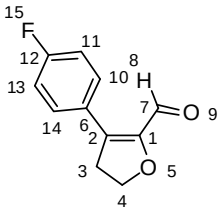
Furanaldehydes



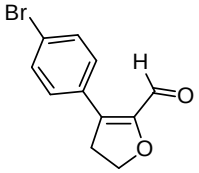
3.67



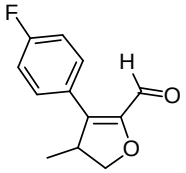
3.77



3.78

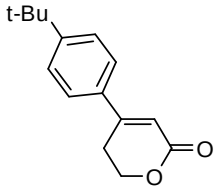


3.79

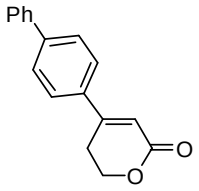


3.80

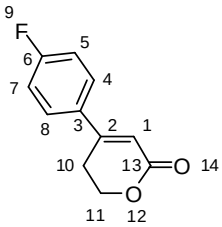
α–β–unsaturated lactones:



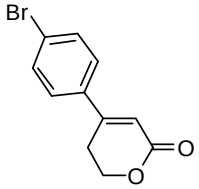
3.66



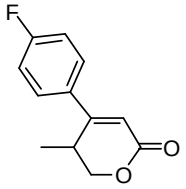
3.70



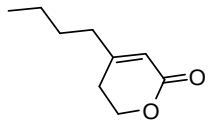
3.72



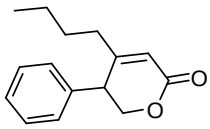
3.74



3.76



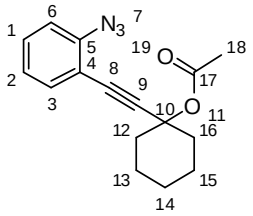
3.82



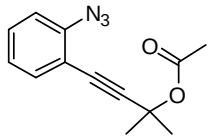
3.84

Chapter 4: Gold-catalyzed formation of quinolines from *ortho*-alkynyl aryl azides

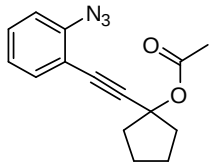
*Ortho*alkynyl aryl azides:



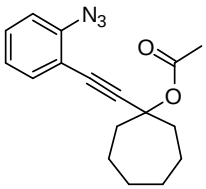
4.23



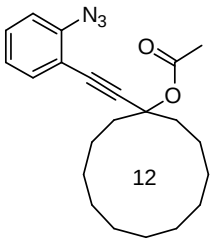
4.29



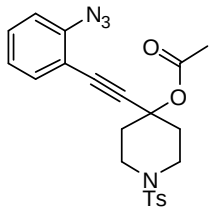
4.33



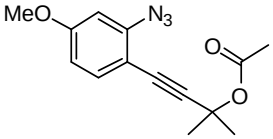
4.35



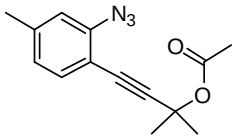
4.37



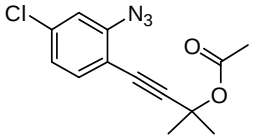
4.42



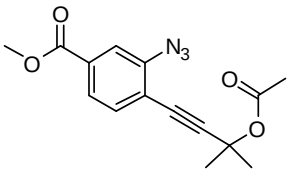
4.48



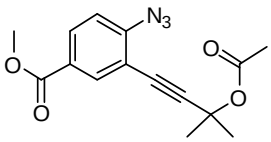
4.50



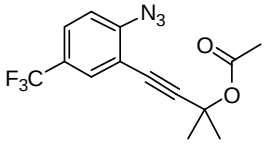
4.52



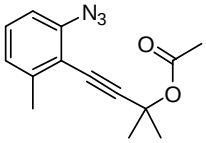
4.54



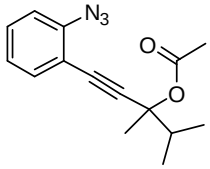
4.56



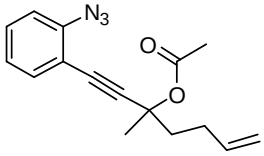
4.58



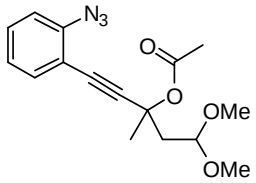
4.60



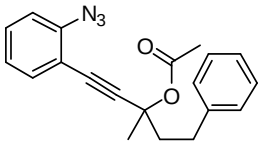
4.62



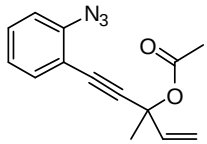
4.63



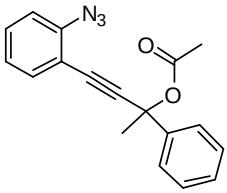
4.66



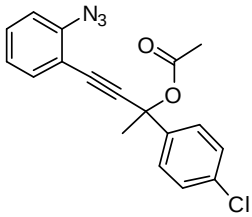
4.68



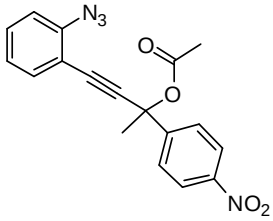
4.71



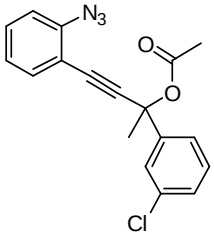
4.74



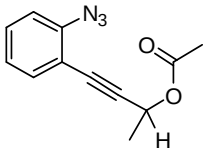
4.78



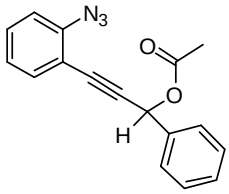
4.82



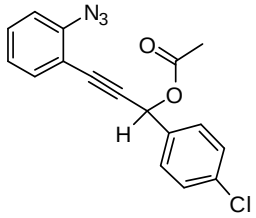
4.86



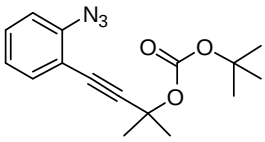
4.96



4.99

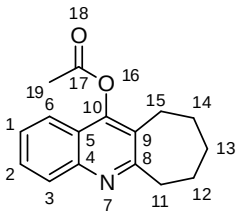


4.102

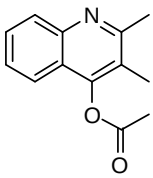


4.105

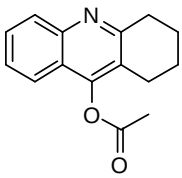
Quinolines



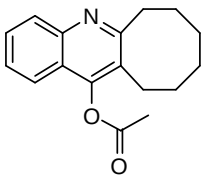
4.24



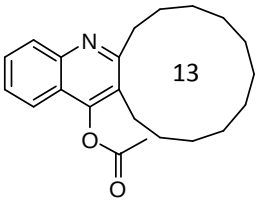
4.30



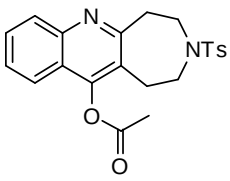
4.34



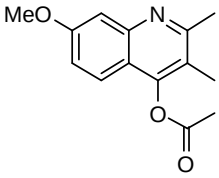
4.36



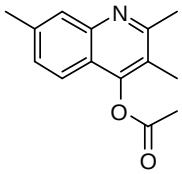
4.38



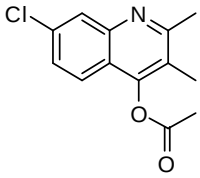
4.43



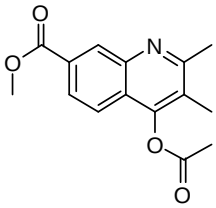
4.49



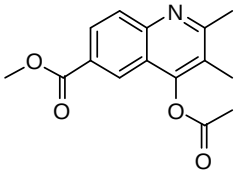
4.51



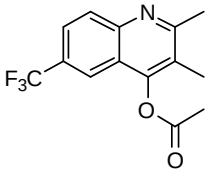
4.53



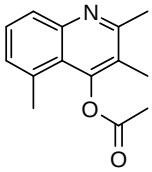
4.55



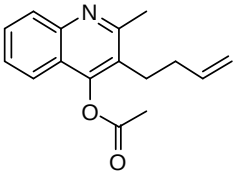
4.57



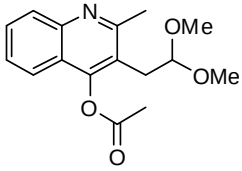
4.59



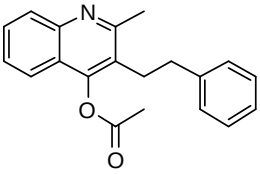
4.61



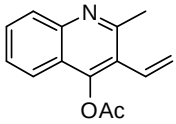
4.64



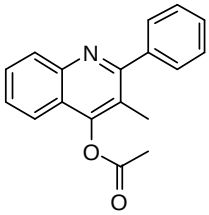
4.67



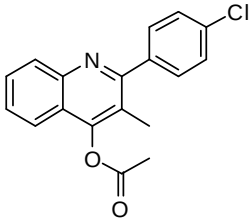
4.70



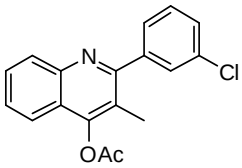
4.73



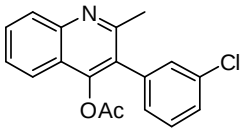
4.75



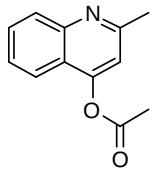
4.79



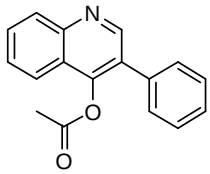
4.87



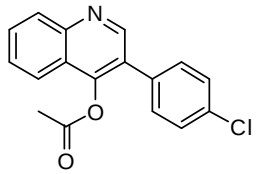
4.88



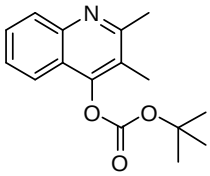
4.97



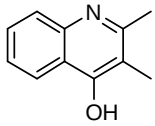
4.100



4.103

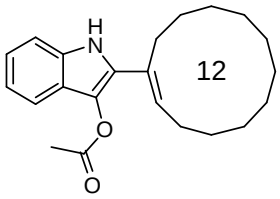


4.106

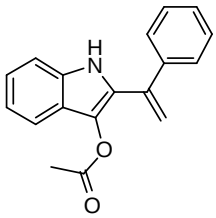


4.107

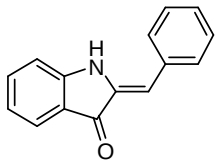
Indoles



4.39



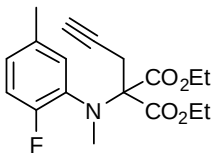
4.77



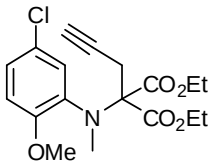
4.101

Chapter 5: Gold-catalyzed formation of dihydroquinolines and indoles from *N*-aminophenyl propargyl malonates

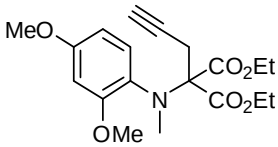
N-aminophenyl propargyl malonates



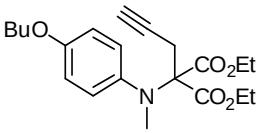
5.39



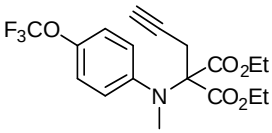
5.41



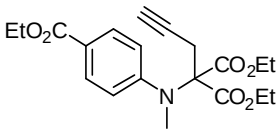
5.42



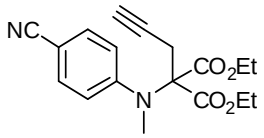
5.49



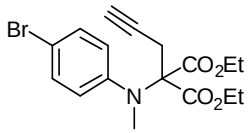
5.51



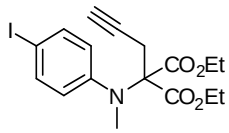
5.53



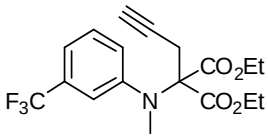
5.55



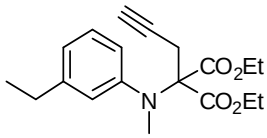
5.61



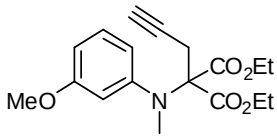
5.63



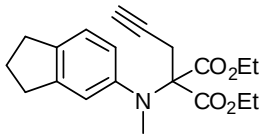
5.65



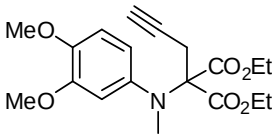
5.68



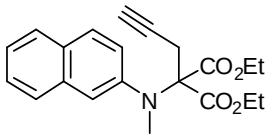
5.71



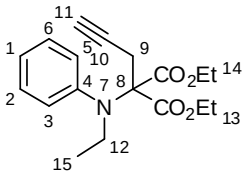
5.74



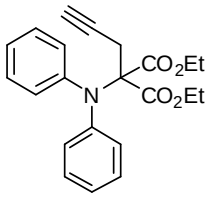
5.77



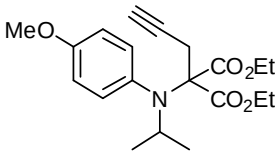
5.80



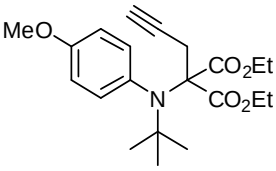
5.87



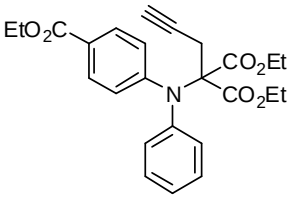
5.89



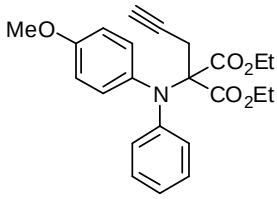
5.92



5.93

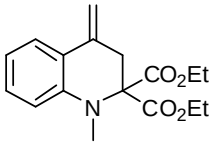


5.94

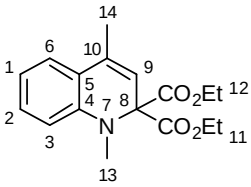


5.97

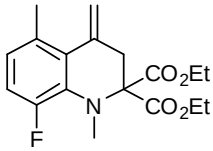
Tetrahydroquinolines and Dihydroquinolines



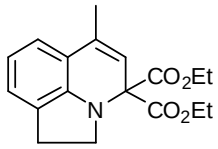
5.28



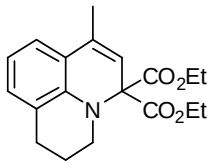
5.29



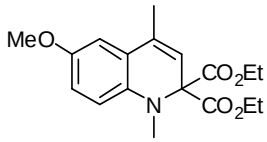
5.40



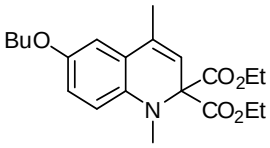
5.44



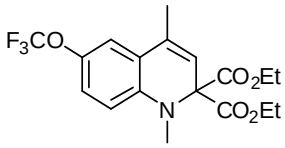
5.46



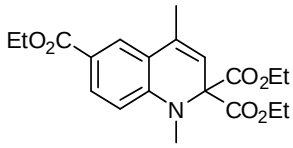
5.48



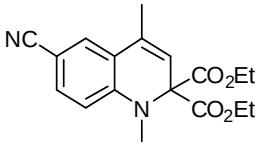
5.50



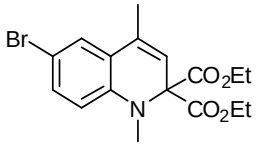
5.52



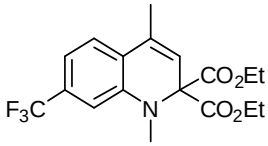
5.54



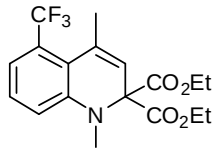
5.56



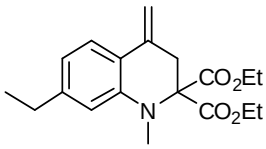
5.62



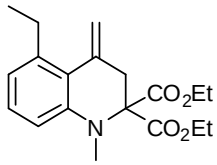
5.66



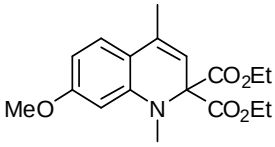
5.67



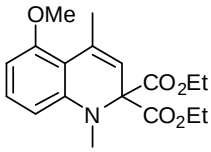
5.69



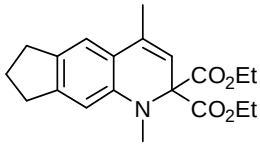
5.70



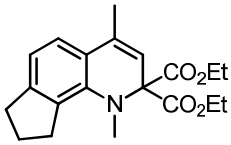
5.72



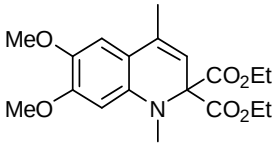
5.73



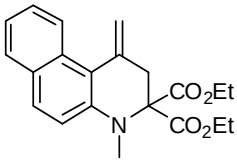
5.75



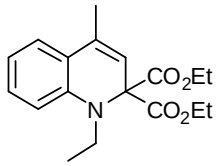
5.76



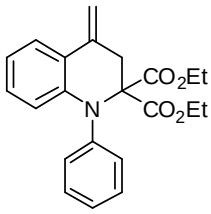
5.78



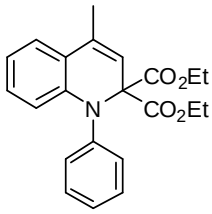
5.81



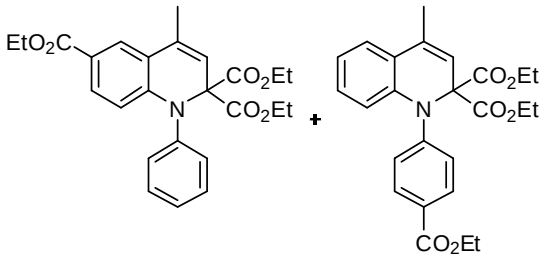
5.88



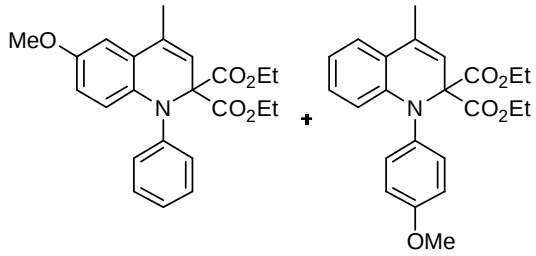
5.90



5.91

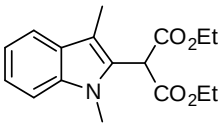


5.95 + 5.96

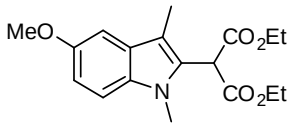


5.98 + 5.99

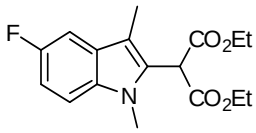
Indoles



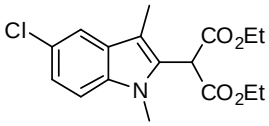
5.107



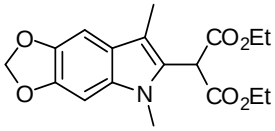
5.112



5.113



5.114



5.115

Généralités

Purification des solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés, de marque SDS, l'ont été directement sauf indication contraire. Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium. L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur, ou purifiés à l'aide d'un appareil MBRAUN SPS-800.

Les réactifs sont généralement utilisés sans purification préalable, leur pureté étant vérifiée par RMN du proton.

Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice 60 F254 (Merck ou SDS). Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline, au *para*-anisaldéhyde, ou au permanganate de potassium, puis chauffées au décapeur thermique.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63 µm).

Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker Avance 400 (400MHz). En RMN du proton (RMN 1H), les déplacements chimiques (d) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme (δ = 7.26 ppm). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz). En RMN du carbone (RMN 13C), les déplacements chimiques (d) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutéré (d = 77.0 ppm) comme référence interne. Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit de protons) et un autre en séquence DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par le carbone. Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC, HMBC, nOeSY).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT-IR 2000 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone, dans une cuve de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde ν des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1}.

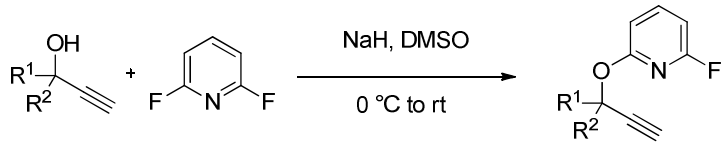
Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMSGCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC générés par REAXYS ou par ChemDraw 12.0.

Chapitre 2 : 2-Propynyloxy-6-Fluoropyridines as a Useful Synthetic Platform to Access Valuable Heterocyclic Compounds - Divergence in Reactivity Between Au Catalysis, Ag Catalysis, and Thermal Conditions

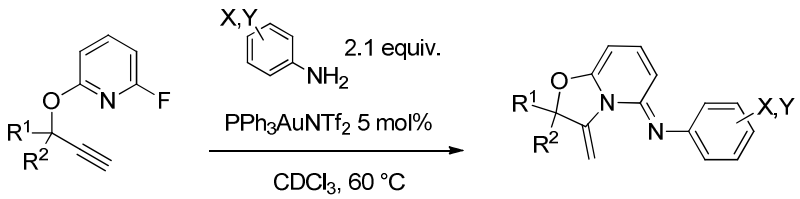
1. General procedures

General procedure 2.1:



To a round-bottomed flask were added, in the following order, dimethylsulfoxide (0.8 M compared to pyridine), propargyl alcohol (1.2 equiv.) and difluoropyridine (1.0 equiv.). Sodium hydride (1.2 equiv.) was then added portionwise over 30 minutes. The reaction was then put under nitrogen and stirred at room temperature under nitrogen atmosphere until completion was indicated by TLC analysis. The excess reagents were then quenched with water. The mixture was extracted three times with diethyl ether. The organic phases were combined and washed with water and brine and then dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel chromatography (98 : 2 petroleum ether : ethyl acetate)

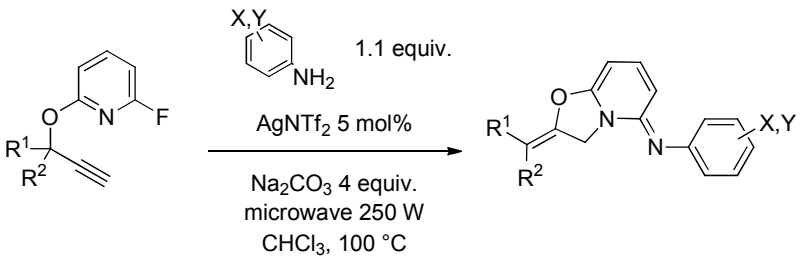
General procedure 2.2:



To a NMR tube containing 0.1 mmol of fluoropropynyloxypyridine in deuterated chloroform were added 0.21 mmol (2.1 equiv.) of aniline and 0.005 mmol (5 mol%) of gold catalyst (PPh_3AuNTf_2).

The NMR tube was then heated to 60 °C in an oil bath. After ^{1}H NMR showed no starting material remaining, the reaction mixture was filtered on a pad of silica and washed with ethyl acetate. The crude was then purified by silica gel chromatography (95 : 5 petroleum ether : ethyl acetate) leading to the pure compound.

General procedure 2.3:

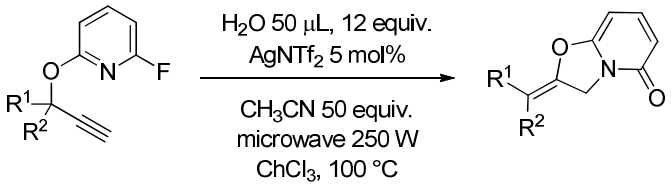


To a microwave vial (from 2 mL to 5 mL) were added 0.1 mmol of fluoropropynyloxypyridine, 0.11 mmol (1.1 equiv.) of aniline, 0.4 mmol (4.0 equiv.) of sodium carbonate, 2.5 mL of chloroform and 0.01 equiv. (10 mol%) of silver salt ($AgNTf_2$).

The vial was then heated for 2 hours at 100 °C in the microwave.

The reaction mixture was then filtered on a pad of silica and washed with ethyl acetate. The crude was then purified by silica gel chromatography (90 : 10 petroleum ether : ethyl acetate) leading to the pure compound.

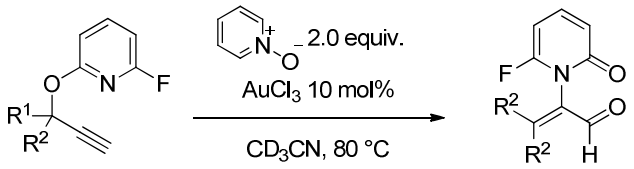
General procedure 2.4:



To a microwave vial (from 2 mL to 5 mL) were added 0.1 mmol of fluoropropynyloxypyridine, 0.05 mL of water (27.5 equiv.) and 0.05 mL (12 equiv.) of acetonitrile, 2.5 mL of chloroform and 0.01 mmol (10 mol%) of silver salt ($AgNTf_2$). The vial was then heated for 1 hour at 100 °C in the microwave.

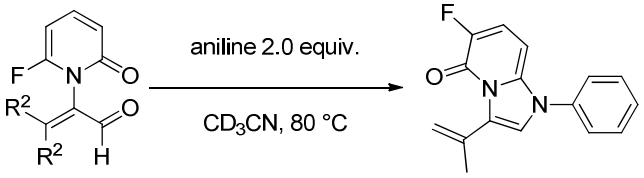
The reaction mixture was then filtered on a pad of silica washed with dichloromethane : methanol (95 : 5). The crude was then purified by silica gel chromatography (99 : 1 dichloromethane:methanol) leading to the pure compound.

General procedure 2.5:



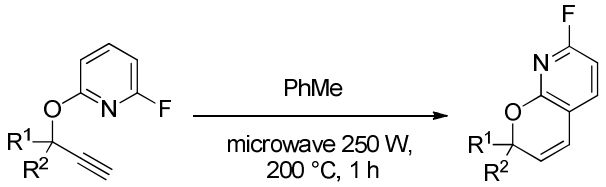
To a NMR tube was added 0.1mmol of fluoropropynyloxypyridine followed by 0.2 mmol of pyridine oxide in 0.5 mL deuterated acetonitrile. Gold trichloride (10 mol%) was then added to the reaction mixture and the tube was heated to reflux in an oil bath. The reaction is monitored by ^1H NMR. When no starting material remains, the reaction mixture is filtered through a pad of silica with ethyl acetate as the eluent. The crude product was then purified by silica gel chromatography (60 : 40 petroleum ether : ethyl acetate) leading to the pure aldehyde (notably unstable).

General procedure 2.6:



To a NMR tube were added 1 equiv. of the aldehyde, anilin (2 equiv.) and deuterated acetonitrile (500 µL). The reaction mixture was heated to reflux and the reaction was followed by NMR. When no aldehyde remained, the crude was purified by silica gel chromatography (99 : 1 dichloromethane : methanol) leading to the pure compound.

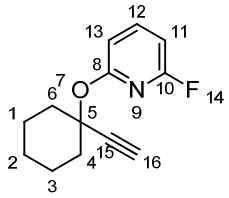
General procedure 2.7:



In a microwave vial (from 2 mL to 5 mL), 0.1 mmol of fluoropropynyloxypyridine was dissolved in 2.0 mL of toluene. The vial was sealed and heated in the microwave to 200 °C for 2 hours. The solvent was then evaporated and the product purified by silica gel chromatography using petroleum ether : ethyl acetate as the eluent (90 : 10).

2. Preparation of propynyloxy-6-fluoropyridines

2-((1-Ethynylcyclohexyl)oxy)-6-fluoropyridine (2.53)	$C_{13}H_{14}FNO$	**MW = 219.3 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 2.1

Product: colorless oil.

Yield: 60%.

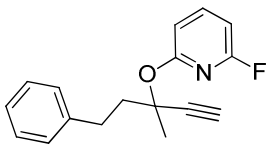
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.69 (q app, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H12**), 6.76 (qd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H13**), 6.54 (qd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H11**), 2.64 (s, 1H, **H16**), 2.37-2.30 (m, 2H, **H4 and H6**), 2.10-2.02 (m, 2H, **H4 and H6**), 1.78-1.56 (m, 5H, **H1, H2 and H3**), 1.47-1.36 (m, 1H, **H3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.6 (d, *J* = 238.2 Hz, **C10**), 161.4 (d, *J* = 14.3 Hz, **C8**), 142.3 (d, *J* = 7.9 Hz, **C12**), 108.8 (d, *J* = 5.1 Hz, **C13**), 100.9 (d, *J* = 35.8 Hz, **C11**), 84.2 (**C15**), 76.3 (**C16**), 75.2 (**C5**), 37.6 (2C, **C6 and C6**), 25.2 (**C2**), 22.6 (2C, **C1 and C3**).

HRMS: $C_{13}H_{14}FNO$ [M+Na^{+}]; was submitted twice with no result .

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3312, 2939, 2863, 1612, 1439, 1329, 1230.

2-fluoro-6-[(3-methyl-5-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy]pyridine (2.60)	$C_{17}H_{16}FNO$	**MW = 269.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 64 % (m = 516 mg, n = 1.92 mmol)

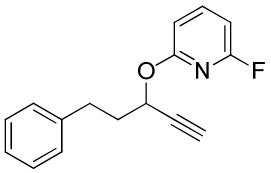
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.66 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.71 (dd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 11.4 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 11.7 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 161.5 (d, *J* = 238 Hz), 142.4 (d, *J* = 10.5 Hz), 141.7, 128.5 (3C), 125.9 (2C), 108.9 (d, *J* = 21.6 Hz), 101.3, 100.9 (d, *J* = 19.3 Hz), 84.1, 75.7, 74.4 (d, *J* = 11.5 Hz), 44.2, 30.6, 27.0.

HRMS: $C_{17}H_{16}FNO$ [M^{+}]; calculated: 269.1216, found 269.1219.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 3029, 2939, 1614, 1575, 1441, 1327, 1232, 1171, 1089, 1017.

2-fluoro-6-[(5-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy]pyridine (2.62) $C_{16}H_{14}FNO$ **MW = 255.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 72 % (m = 551 mg, n = 2.16 mmol)

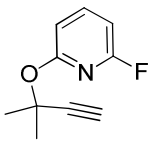
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.69 (q app, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.67 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (dt, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.0 (d, *J* = 239.9 Hz), 161.5 (d, *J* = 13.3 Hz), 142.9 (d, *J* = 7.9 Hz), 141.0, 128.6, 128.5, 126.2, 107.6, 107.5, 101.1, 100.8, 81.8, 73.9, 65.1, 36.6, 31.3.

HRMS: $C_{16}H_{14}FNO$ [M^+]; calculated: 255.1059; found: 255.1069.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2940, 1656, 1567, 1537, 1480, 1242, 1165.

2-fluoro-6-[(2-methylbut-3-yn-2-yl)oxy]pyridine (2.64) $C_{10}H_{10}FNO$ **MW = 179.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: volatile colorless oil

Yield: 57 % (m = 304 mg, n = 1.7 mmol)

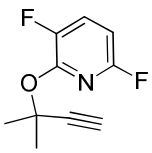
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.61 (q app, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.78 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 161.2 (d, *J* = 238.3 Hz), 161.2 (d, *J* = 14.2 Hz), 142.3, 108.6 (d, *J* = 9.6 Hz), 100.6 (d, *J* = 13.4 Hz), 85.1, 73.0 (d, *J* = 6.6 Hz), 72.6, 29.5 (2C).

HRMS: $C_{10}H_{10}FNO$ [M^+]; calculated: 179.0746, found 179.0741.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3310, 2940, 2870, 1608, 1577, 1439, 1328, 1233, 1140, 1047, 1013.

2,4-difluoro-6-[(2-methylbut-3-yn-2-yl)oxy]pyridine (2.66) $C_{10}H_9F_2NO$ **MW = 197.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1 replacing 2,6-difluoropyridine by 2,3,6-trifluoropyridine

Product: volatile colorless oil

Yield: 21 % (m = 125 mg, n = 0.063 mmol)

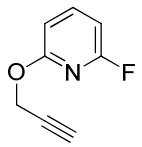
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.42 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.87 (s, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.5 (d, *J* = 238.0 Hz), 145.3 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 251.3 Hz), 127.4 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 19.3 Hz), 127.3 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 19.4 Hz), 100.6 (d, *J* = 40.2 Hz), 84.5, 74.2, 73.4, 29.6 (2C).

HRMS: $C_{10}H_9F_2NO$ [M^+]; calculated: 197.0652, not found.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3308, 2938, 2870, 1610, 1576, 1439, 1328, 1228, 1142, 1047.

2-fluoro-6-(prop-2-yn-1-yloxy)pyridine (2.68) C_8H_6FNO **MW = 151.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: volatile colorless oil

Yield: 30 % (m = 135 mg, n = 0.89 mmol)

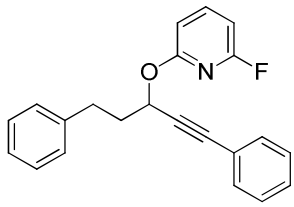
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.68 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 162.3 (d, *J* = 277.6 Hz), 160.9, 142.9 (d, *J* = 7.9 Hz), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz), 100.9 (d, *J* = 34.9 Hz), 78.5, 74.8, 54.1.

HRMS: C_8H_6FNO [M^+]; calculated: 151.0433, found 151.0430.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2947, 2865, 1609, 1575, 1328, 1233, 1140, 1015.

2-[(1,5-diphenylpent-1-yn-3-yl)oxy]-6-fluoropyridine (2.72) $C_{22}H_{18}FNO$ **MW = 331.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 48 % (m = 475 mg, n = 1.44 mmol)

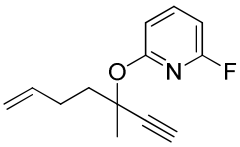
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.68 (q app, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 162.0 (d, *J* = 239.6 Hz), 161.7 (d, *J* = 13.5 Hz), 142.8 (d, *J* = 7.9 Hz), 141.2, 132.0 (2C), 128.6, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.1, 122.5, 107.5 (d, *J* = 5.1 Hz), 100.7 (d, *J* = 35.2 Hz), 87.1, 85.7, 65.9, 36.8, 31.5.

HRMS: $C_{22}H_{18}FNO$ [M^+]; calculated: 331.1372, found 331.1386.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2942, 1656, 1570, 1536, 1480, 1242, 1160.

2-fluoro-6-[(3-methylhept-6-en-1-yn-3-yl)oxy]pyridine (2.100) $C_{13}H_{14}FNO$ **MW = 219.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 47 % (m = 306 mg, n = 1.4 mmol)

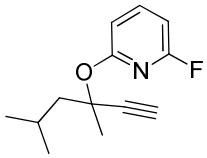
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.64 (q app, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (tdd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.19 (ddd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 11.6 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.6 (d, *J* = 238.4 Hz), 161.4 (d, *J* = 14.3 Hz), 142.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 137.9, 114.8, 108.8 (d, *J* = 5.2 Hz), 101.1 (d, *J* = 35.7 Hz), 84.2, 75.7, 74.3, 41.5, 28.6, 27.0.

HRMS: $C_{13}H_{14}FNO$ [M^+]; calculated: 219.1059, found 219.1056.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3309, 2942, 1650, 1570, 1536, 1480, 1159, 1012.

2-[(3,5-dimethylhex-1-yn-3-yl)oxy]-6-fluoropyridine (2.104) $C_{13}H_{16}FNO$ **MW = 221.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 43 % (m = 287 mg, n = 1.29 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.63 (q app, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.88 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.01 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 14.9 Hz, 6H).

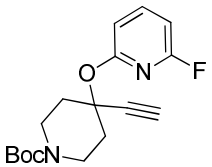
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.5 (d, *J* = 238.1 Hz), 161.4 (d, *J* = 14.4 Hz), 142.2 (d, *J* = 7.9 Hz), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz), 100.8 (d, *J* = 25.8 Hz), 84.7, 76.2, 74.4, 50.4, 27.7, 25.0, 24.2, 24.0.

HRMS: $C_{13}H_{16}FNO$ [M^+]; calculated: 221.1216, found 221.1224. .

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 2958, 2872, 1611, 1575, 1440, 1328, 1232, 1140, 1047, 1015.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3312, 2958, 2880, 1615, 1577, 1440, 1372, 1325, 1231, 1161, 1107, 1020.

tert-butyl 4-ethynyl-4-[(6-fluoropyridin-2-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate (2.106) $C_{17}H_{21}FN_2O_3$ **MW = 320.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: white solid

Yield: 48 % (m = 464 mg, n = 1.45 mmol)

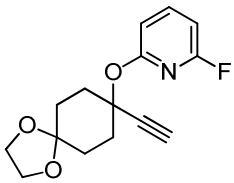
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.66 (q app, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.42 (ddd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.13 (ddd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.2 (d, *J* = 240.0 Hz), 161.0 (d, *J* = 14.8 Hz), 154.7, 142.6 (d, *J* = 7.9 Hz), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz), 101.5, 101.2, 82.7, 79.8, 76.1 (2C), 74.3, 37.1 (2C), 28.5 (3C).

HRMS: $C_{17}H_{21}FN_2O_3$ [M^+]; calculated: 320.1536, found 320.1527.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3331, 2978, 2935, 1698, 1610, 1578, 1451, 1422, 326, 1246, 1231, 1176, 1149, 1038.

2-({8-ethynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl}oxy)-6-fluoropyridine (2.108) $C_{15}H_{16}FNO_3$ **MW = 277.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

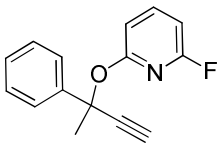
Yield: 69 % (m = 576 mg, n = 2.08 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.64 (q app, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 2.58 (s, 1H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 161.5 (d, *J* = 238.5 Hz), 161.3 (d, *J* = 24.3 Hz), 142.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 108.9, 108.8, 107.7, 101.0 (d, *J* = 25.6 Hz), 83.5, 74.8 (d, *J* = 38.9 Hz), 64.5, 64.4, 35.0 (2C), 31.0 (2C).

HRMS: $C_{15}H_{16}FNO_3$ [M^+]; calculated: 277.1114, found: 277.1107.

2-fluoro-6-[(2-phenylbut-3-yn-2-yl)oxy]pyridine (2.114) C15H12FNO **MW = 241.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 35 % (m = 253 mg, n = 1.05 mmol)

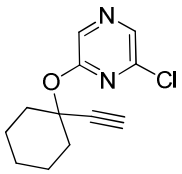
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.65-7.62 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.56 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.6 (d, *J* = 239.0 Hz), 160.6 (d, *J* = 14.6 Hz), 142.3 (d, *J* = 7.9 Hz), 142.1, 128.5 (2C), 128.0, 125.3 (2C), 108.0 (d, *J* = 5.0 Hz), 101.4 (d, 32.5 Hz), 83.0, 76.8, 76.7, 34.3.

HRMS: $C_{13}H_{12}FNO$ [M^+]; calculated: 241.6903, found 241.6910.

IR (CCl_4): ν(cm^{-1}) 3308, 2941, 2860, 1637, 1478, 1084, 1012.

2-[(1-ethynylcyclohexyl)oxy]-6-fluoropyrazine (2.119)	$C_{12}H_{13}ClN_2O$	**MW = 220.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1 replacing 2,6-difluoropyridine by 2,6-dichloropyrimidine

Product: colorless oil

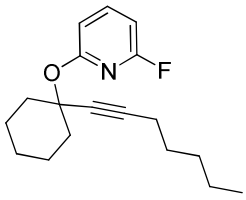
Yield: 12 % (m = 79 mg, n = 0.36 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.11 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.72-1.48 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 157.8, 144.8, 135.8, 133.9, 83.0, 77.8, 76.0, 34.4 (2C), 25.1 (2C), 22.6.

HRMS: $C_{12}H_{13}ClN_2O$ [M^+]; calculated: 236.0716, found 236.0726.

2-fluoro-6-{[1-(hept-1-yn-1-yl)cyclohexyl]oxy}pyridine (2.122)	$C_{18}H_{24}FNO$	**MW = 289.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 47 % (m = 407 mg, n = 1.41 mmol)

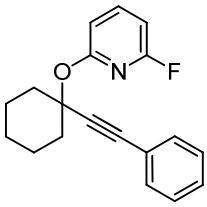
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.62 (dd, 7.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 6H), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.7 (d, *J* = 237.7 Hz), 161.6 (d, *J* = 14.1 Hz), 142.0 (d, *J* = 8.0 Hz), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz), 100.7 (d, *J* = 36.1 Hz), 88.2, 80.5, 77.3, 38.1 (2C), 30.9, 28.3, 25.3, 22.9 (2C), 22.2, 18.8, 14.0.

HRMS: $C_{18}H_{24}FNO$ [M^+]; calculated: 289.1842, found 289.1847.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2937, 2861, 1614, 1574, 1439, 1329, 1230, 1017.

2-fluoro-6-{[1-(2-phenylethynyl)cyclohexyl]oxy}pyridine (2.124) $C_{19}H_{18}FNO$ **MW = 295.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1

Product: colorless oil

Yield: 61 % (m = 540 mg, n = 1.83 mmol)

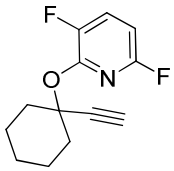
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.65 (q app, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 6.79 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.81-1.56 (m, 5H), 1.46-1.36 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 161.6 (d, $^1J_{CF}$ = 237.9 Hz), 161.5 (d, $^2J_{CF}$ = 14.5 Hz), 160.5, 142.2 (d, $^3J_{CF}$ = 7.9 Hz), 131.7 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 123.0, 108.9 (d, $^3J_{CF}$ = 5.2 Hz), 101.0, 100.7, 89.7, 87.3, 37.9 (2C), 25.3, 22.9.

HRMS: $C_{19}H_{18}FNO$ [M^+]; calculated: 295.1372, found 295.1358.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3064, 2938, 2861, 1946, 1611, 1575, 1490, 1452, 1327, 1230, 1139.

2-[(1-ethynylcyclohexyl)oxy]-3,6-difluoropyridine (2.165) $C_{13}H_{13}F_2NO$ **MW = 237.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.1 replacing 2,6-difluoropyridine by 2,3,5-trifluoropyridine

Product: colorless oil

Yield: 40 % (m = 284 mg, n = 1.20 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.41 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.44 (ddd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 155.5 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 237.4 Hz), 149.2 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 15.3 Hz), 145.5 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 251.2 Hz), 127.4 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 19.4 Hz), 100.6 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 40.3 Hz), 83.6, 77.9, 75.4, 37.7, 25.1, 22.6.

HRMS: $C_{13}H_{13}F_2NO$ [M^+]; calculated: 237.0965, found 237.0965.

IR (CCl_4): ν(cm^{-1}) 3311, 2940, 2863, 1619, 1468, 1431, 1336, 1238, 1191, 1091, 1022.

3. Catalysis and preparation of the products

- *Preparation of the aldehydes via gold catalysis*

2-cyclohexylidene-2-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)acetaldehyde (2.55)	$C_{13}H_{14}FNO_2$	**MW = 235.3 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.5

Product: colorless oil (product unstable that degrades rapidly when exposed to light or heat)

Yield: 47 % (m = 11.1 mg, n = 0.472 mmol)

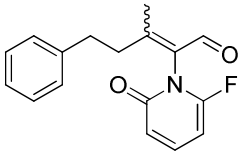
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.07 (s, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 182.6, 166.5, 160.9 (d, *J* = 6.7 Hz), 155.2 (d, *J* = 267.4 Hz), 140.9 (d, *J* = 11.9 Hz), 126.6, 116.0 (d, *J* = 4.7 Hz), 86.9 (d, *J* = 20.8 Hz), 32.5, 29.6, 28.2, 27.5, 25.9.

HRMS: $C_{13}H_{14}FNO_2$ [M^+]; calculated: 235.1009, found 235.1009.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2949, 2923, 1690, 1617, 1533, 1435, 1380, 1138, 1059, 1030.

***(2Z)*-2-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-3-methyl-5-phenylpent-2-enal and *(2E)*-2-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-3-methyl-5-phenylpent-2-enal (2.61)**	$C_{17}H_{16}FNO_2$	**MW = 285.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.5

Product: colorless oil (product unstable that degrades rapidly when exposed to light or heat)

Yield: 84 % (*Z/E* 1 : 1.4) (m = 24.0 mg, n = 0.0842 mmol)

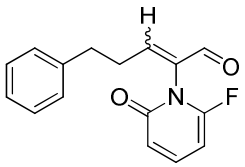
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.05 (s, 1H *E* isomer), 9.62 (s, 1H *Z* isomer), 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 9.2 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H both isomers), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 7H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H *Z* isomer), 6.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H *E* isomer), 5.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H *Z* isomer), 5.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H *E* isomer), 3.26-3.19 (m, 1H *E* isomer), 3.09-2.71 (m, 7H), 2.46 (s, 3H *E* isomer), 1.90 (s, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) *E* isomer: 182.7, 161.5, 160.5, 154.9, 141.0 (d, *J* = 11.8 Hz), 139.3, 130.3, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 116.1 (d, *J* = 1.6 Hz), 87.0 (d, *J* = 20.7 Hz), 35.0, 20.9. *Z* isomer: 183.6, 161.8, 160.6, 155.1 (d, *J* = 268.1 Hz), 141.1 (d, *J* = 11.9 Hz), 140.2, 129.3, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 126.6, 116.1 (d, *J* = 1.8 Hz), 87.1 (d, *J* = 20.9 Hz), 38.2, 34.9, 32.9, 17.6.

HRMS: $C_{17}H_{16}FNO_2$ [M^+]; calculated: 285.1165, found 285.1158.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2928, 1693, 1619, 1536, 1533, 1433, 1292, 1263, 1137, 1032, 1013.

2-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-5-phenylpent-2-enal (2.63)	$C_{16}H_{14}FNO_2$	**MW = 271.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.5

Product: colorless oil (product unstable that degrades rapidly when exposed to light or heat)

Yield: 40 % (m = 10.8 mg, n = 0.039 mmol)

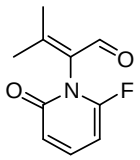
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.49 (s, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19-7.17(m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.88 (ddd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.67 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.54 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 186.3, 154.5, 141.2 (d, *J* = 11.6 Hz), 139.7, 141.2 (d, *J* = 11.6 Hz), 139.7, 134.5 (2C), 128.8, 128.4 (2C), 126.7, 116.1 (d, *J* = 4.7 Hz), 87.1 (d, *J* = 19.9 Hz), 33.4, 30.5.

HRMS: $C_{16}H_{14}FNO_2$ [M^+]; calculated: 271.1009, found 271.1008.

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 3030, 1702, 1621, 1533, 1434, 1264, 1137

2-(6-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-3-methylbut-2-enal (2.65)	$C_{10}H_{10}FNO_2$	**MW = 195.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.5

Product: colorless oil (product unstable that degrades rapidly when exposed to light or heat)

Yield: 64 % (m = 12.5 mg, n = 0.0640 mmol)

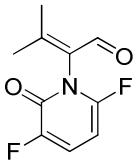
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.88 (ddd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 183.1, 160.7, 159.6, 154.9 (d, *J* = 266.3 Hz), 141.0 (d, *J* = 11.6 Hz), 129.4, 116.1 (d, *J* = 4.6 Hz), 87.0 (d, *J* = 20.5 Hz), 22.7, 19.4.

HRMS: $C_{10}H_{10}FNO_2$ [M^+]; calculated: 195.0696, found 195.0698.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2959, 2927, 1693, 1620, 1536, 1433, 1373, 1294, 1263, 1138, 1070, 1032, 1015.

2-(3,6-difluoro-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-3-methylbut-2-enal (2.67)	$C_{10}H_9F_2NO_2$	**MW = 213.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.5

Product: colorless oil (product unstable that degrades rapidly when exposed to light or heat)

Yield: 75 % (15.9 mg, n = 0.0749 mmol)

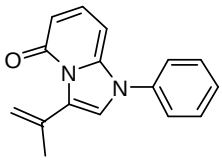
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 10.02 (s, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 182.7, 160.5, 153.7 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 27.0 Hz), 150.6 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 264.0 Hz), 149.3 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 245.6 Hz), 129.0, 121.0 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 19.3 Hz), 84.2 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 23.7 Hz), 22.7, 19.5.

HRMS: $C_{10}H_9F_2NO_2$ [M^+]; calculated: 213.0601, found 213.0598.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 1707, 1692, 1641, 1571, 1554, 1427, 1371, 1297, 1256, 1239.

1-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-one (2.74)	$C_{16}H_{14}N_2O$	**MW = 250.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.6

Product: pale yellow oil

Yield: 35 %

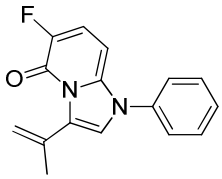
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.57-7.54 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 158.7, 142.9, 137.7, 136.5, 135.6, 130.2 (2C), 129.3, 128.5, 124.6 (2C), 117.8, 117.5, 102.8, 83.9, 25.1.

HRMS: $C_{16}H_{14}N_2O$ [M^+]; calculated: 250.1106, found 250.1102.

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 2961, 1671, 1574, 1525, 1503, 1421, 1296, 1161, 1073.

6-fluoro-1-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1H,5H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-one (2.75)	$C_{16}H_{13}FN_2O$	**MW = 268.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.6

Product: pale yellow oil

Yield: 36 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.95 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 2.32-2.31 (m, 3H).

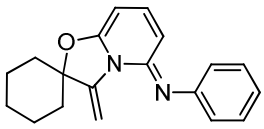
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.0 (d, *J* = 226.0 Hz), 139.2, 136.3, 135.0, 130.3 (2C), 129.6 (d, *J* = 4.7 Hz), 128.6, 124.5 (2C), 124.4, 122.0 (d, *J* = 20.1 Hz), 118.5 (d, *J* = 16.6 Hz), 79.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 77.3, 25.2.

HRMS: $C_{16}H_{13}FN_2O$ [M^+]; calculated: 268.1012, found 268.1004.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2961, 1926, 1683, 1596, 1545, 1501, 1433, 1206.

- *Preparation of the [1,3]oxazolopyridine-5-imines via gold catalysis*

3-methylidene-*N*-phenyl-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.76)	$C_{19}H_{20}N_2O$	**MW = 292.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 97 % (m = 28.3 mg, n = 0.0968 mmol)

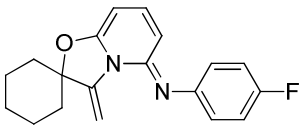
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.0, 152.4, 150.7, 146.7, 136.3, 129.2 (2C), 122.1 (2C), 121.8, 105.2, 95.5, 87.5, 79.5, 37.3 (2C), 24.8, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{20}N_2O$ [M^+]; calculated: 292.1576, found: 292.1574.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3029, 2940, 2857, 1656, 1573, 1538.

***N*-(4-fluorophenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.85)** $C_{19}H_{19}FN_2O$ **MW = 310.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 79 % (m = 24.5 mg, n = 0.0790 mmol)

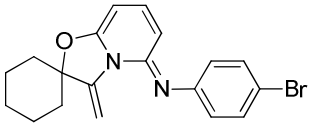
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.03-6.97 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.03 (bd, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.83-1.71 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.5 (d, *J* = 237.7 Hz), 156.0, 153.0, 146.7, 136.6, 123.0 (2C), 122.9, 115.7 (d, *J* = 1.9 Hz, 2C), 104.9, 95.6, 87.6, 79.6, 37.3 (2C), 24.8, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{19}FN_2O$ [M^+]; calculated: 310.1481, found: 310.1478.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3032, 2945, 2856, 1650, 1573, 1535, 1241, 1153.

***N*-(4-bromophenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.86)** $C_{19}H_{19}BrN_2O$ **MW = 371.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 84 % (m = 31.1 mg, n = 0.084 mmol)

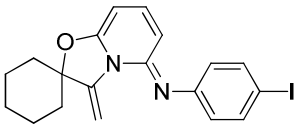
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41-7.37 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 4H), 5.93 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 7H), 1.40-1.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.0, 152.5, 149.7, 146.6, 136.9, 132.1 (2C), 123.9 (2C), 114.3, 104.8, 95.8, 87.7, 80.0, 37.3 (2C), 24.7, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{19}BrN_2O$ [M^+]; calculated: 370.0681, found: 370.0683.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2939, 1656, 1567, 1537, 1480, 1242, 1165.

***N*-(4-iodophenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.87)** $C_{19}H_{19}IN_3O$ **MW = 418.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 95 % (m = 39.7 mg, n = 0.0949 mmol)

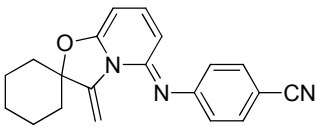
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.59-7.56 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.93 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 7H), 1.37-1.25 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 152.4, 150.5, 146.6, 138.1 (2C), 136.9, 124.5 (2C), 104.8, 95.9, 87.7, 84.6, 80.0, 37.3 (2C), 24.7, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{19}IN_3O$ [M^+]; calculated: 418.0542, found: 418.0539.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 2857, 1655, 1567, 1535, 1477, 1242, 1166, 1119.

4-({3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-ylidene}amino)benzonitrile (2.88) $C_{20}H_{19}N_3O$ **MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 55 % (m = 16.1 mg, n = 0.0552 mmol)

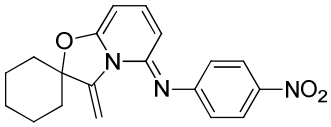
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.04 (bd, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.84-1.60 (m, 7H), 1.40-1.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 155.2, 152.1, 146.5, 138.0, 133.5 (2C), 122.8 (2C), 120.1, 104.3, 104.2, 96.7, 88.0, 81.2, 37.3 (2C), 24.7, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{20}H_{19}N_3O$ [M^+]; calculated: 292.1576, found: 292.1577.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 2225, 1656, 1566, 1534, 1497, 1246, 1166

3-methylidene-*N*-(4-nitrophenyl)-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.89) $C_{19}H_{19}N_3O_3$ **MW = 337.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 45 % (m = 15.2 mg, n = 0.0449 mmol, 85% conversion)

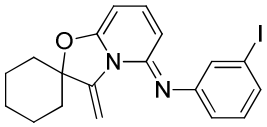
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.19-8.15 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 7H), 1.40-1.27 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.5, 156.2, 152.1, 146.5, 142.0, 138.5, 125.5 (2C), 122.1 (2C), 104.3, 97.1, 88.1, 81.9, 37.3 (2C), 24.7, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{19}N_3O_3$ [M^+]; calculated: 337.1426, found 337.1427.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 1782, 1656, 1531, 1486, 1337, 1245, 1166, 1119.

***N*-(3-iodophenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.90)** $C_{19}H_{19}IN_2O$ **MW = 418.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 84 % (m = 35.1 mg, n = 0.0840 mmol)

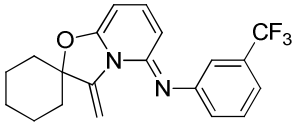
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32-7.30 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.1 Hz, 9.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.03 (bd, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.83-1.58 (m, 7H), 1.40-1.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.0, 152.5, 152.2, 146.6, 137.1, 131.0, 130.7, 130.6, 121.6, 104.8, 96.0, 94.8, 87.7, 80.2, 37.3 (2C), 24.7, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{19}IN_2O$ [M^+]; calculated: 418.0542; found: 418.0539.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3025, 2942, 2850, 1656, 1563, 1538, 1240.

***N*-(3-trifluoromethylphenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.91)** $C_{20}H_{19}F_3N_2O$ **MW = 360.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 75 % (m = 27.0 mg, n = 0.075 mmol)

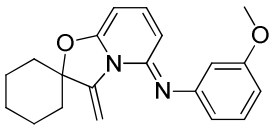
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.04 (bd, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.0, 151.7, 150.1, 145.5, 136.2, 130.5 (q, *J* = 31.5 Hz), 128.6, 124.7, 123.2 (q, *J* = 244.1 Hz), 117.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 117.3 (q, *J* = 3.9 Hz), 103.5, 95.0, 86.7, 79.3, 36.2 (2C), 23.7, 20.8 (2C).

HRMS: $C_{20}H_{19}F_3N_2O$ [M^+]; calculated: 360.1449; found: 360.1431.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 1656, 1572, 1537, 1326, 1168, 1130.

N-(3-methoxyphenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.92) $C_{20}H_{22}N_2O_2$ **MW = 322.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 74 % (m = 23.8 mg, n = 0.0738 mmol)

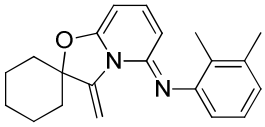
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.04 (bd, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 160.7, 156.0, 152.4, 152.1, 146.6, 136.4, 129.9, 114.5, 107.9, 107.4, 105.3, 95.6, 87.6, 79.6, 55.2, 37.3 (2C), 24.8, 21.8 (2C).

HRMS: $C_{20}H_{22}N_2O_2$ [M^+]; calculated: 322.1681; found: 322.1683.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2940, 1656, 1574, 1537, 1478, 1156.

_N_-(2,3-dimethylphenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[_[1,3]_oxazolo_[3,2-a]_pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.93) $C_{21}H_{24}N_2O$ **MW = 320.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 80 % (m = 25.6 mg, n = 0.0799 mmol)

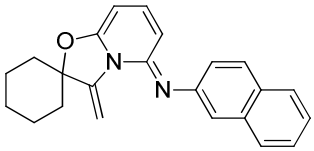
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (bd, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.0, 151.4, 149.0, 146.7, 137.5, 135.8, 128.3, 125.8, 123.7, 119.0, 105.5, 95.1, 87.5, 78.9, 37.3 (2C), 24.8, 21.9 (2C), 20.6, 13.8.

HRMS: $C_{21}H_{24}N_2O$ [M^+]; calculated: 320.1889; found: 320.1888.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 1656, 1531, 1337, 1245, 1166.

3-methylidene-_N_-(naphthalen-2-yl)-3,5-dihydrospiro[_[1,3]_oxazolo_[3,2-a]_pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-imine (2.95) $C_{23}H_{22}N_2O$ **MW = 342.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 81 % (m = 27.8 mg, n = 0.0812 mmol)

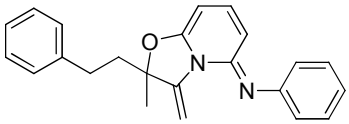
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 7H), 1.40-1.30 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) 156.1, 152.7, 148.4, 146.7, 136.6, 134.9, 129.9, 128.9, 127.6, 126.9, 125.8, 123.9, 123.6, 117.4, 105.3, 95.7, 87.7, 79.8, 37.3 (2C), 24.8, 21.9 (2C).

HRMS: $C_{23}H_{22}N_2O$[M^+]; calculated: 342.1730; found: 342.1732.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2930, 2856, 1656, 1575, 1538, 1503, 1450, 1437, 1330, 1165, 1029.

2-methyl-3-methylidene-*N*-phenyl-2-(2-phenylethyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.97) $C_{23}H_{22}N_2O$ **MW = 342.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: pale yellow oil

Yield: 82 % (28.1 mg, n = 0.0822 mmol)

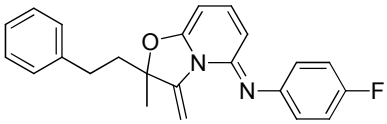
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.35-7.29 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 0.58 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.26(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.1, 152.1, 150.4, 144.9, 141.0, 136.3, 129.3 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 122.1 (2C), 122.0, 105.4, 95.8, 88.2, 79.2, 43.3, 29.7, 27.5.

HRMS: $C_{23}H_{22}N_2O$ [M$^+$]; calculated: 342.1732, found 342.1724.

IR (CCl_4): ν(cm^{-1}) 3030, 1933, 1659, 1571, 1534, 1486, 1423, 1234, 1182, 1091, 1039.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-methylidene-2-(2-phenylethyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.98)** $C_{23}H_{21}FN_2O$ **MW = 360.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: pale yellow oil

Yield: 81 % (m = 29.3 mg, n = 0.0814 mmol)

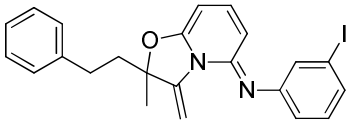
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 13.7 Hz, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 13.5 Hz, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158.6 (d, *J* = 237.7 Hz), 156.2, 152.7, 146.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 144.9, 141.0, 136.6, 128.4 (d, *J* = 17.1 Hz, 2C), 126.2 (2C), 123.1 (2C), 123.0, 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 105.2, 95.9, 88.2, 79.3, 43.3, 29.7, 27.5.

HRMS: $C_{23}H_{21}FN_2O$ [M$^+$]; calculated: 360.1638, found 360.1643.

IR (CCl_4): ν(cm^{-1}) 3030, 1659, 1571, 1537, 1497, 1212, 1181, 1090, 1039.

***N*-(3-iodophenyl)-2-methyl-3-methylidene-2-(2-phenylethyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.99)** $C_{23}H_{21}IN_2O$ **MW = 468.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: pale yellow oil

Yield: 55 % (m = 25.8 mg, n = 0.0552 mmol)

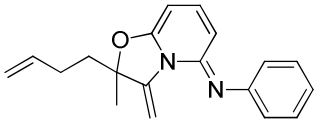
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 5.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.1, 152.3, 152.1, 144.8, 140.9, 137.06, 131.0, 130.8, 130.8, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 121.6, 105.1, 96.3, 94.9, 88.3, 79.8, 43.3, 29.7, 27.5.

HRMS: $C_{23}H_{21}IN_2O$ [M^+]; calculated: 468.0699, found 468.0699.

IR (CCl_4)**:** ν(cm^{-1}) 3030, 2984, 1659, 1570, 1546, 1464, 1398, 1181, 1041.

2-(but-3-en-1-yl)-2-methyl-3-methylidene-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.101) $C_{19}H_{20}N_2O$ **MW = 292.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 75 % (m = 21.8 mg, n = 0.0748 mmol)

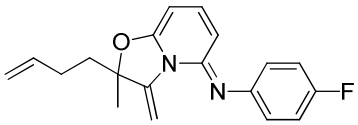
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.81 (tdd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.99 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.1, 152.1, 150.6, 145.0, 137.3, 136.3, 129.2 (2C), 122.0 (2C), 121.9, 115.2, 105.4, 95.8, 88.1, 79.1, 40.6, 27.6, 27.4.

HRMS: $C_{19}H_{20}N_2O$ [M^+]; calculated: 292.1576, found 292.1577.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 2931, 1659, 1572, 1538, 1485, 1365, 1264, 1233, 1186.

2-(but-3-en-1-yl)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-methylidene-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.102) $C_{19}H_{19}FN_2O$ **MW = 310.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 85 % (m = 26.3 mg, n = 0.0848 mmol)

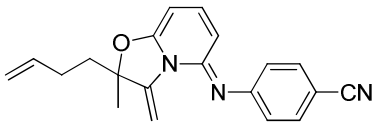
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86-6.83 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.80 (tdd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (dd; *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.98 (ddd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 9.7 Hz, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158.5 (d, *J* = 237.8 Hz), 156.2, 152.6, 146.6 (d, *J* = 2.5 Hz), 145.0, 137.2, 136.5 (2C), 123.0 (d, *J* = 8.7 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz), 115.2 (2C), 105.1, 95.9, 88.2, 79.2, 40.6, 27.6, 27.4.

HRMS: $C_{19}H_{19}FN_2O$ [M^+]; calculated: 310.1481, found 310.1477.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 1658, 1570, 1542, 1497, 1212, 1186.

4-{[2-(but-3-en-1-yl)-2-methyl-3-methylidene-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-ylidene]amino}benzonitrile (2.103) $C_{20}H_{19}N_3O$ **MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 84 % (m = 26.7 mg, n = 0.0843 mmol)

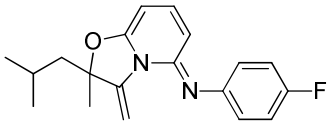
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.79 (tdd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.3, 155.1, 151.8, 144.9, 137.9, 137.0, 133.5 (2C), 122.8 (2C), 120.1, 115.3, 104.5, 104.3, 96.9, 88.5, 80.8, 40.6, 27.6, 27.4.

HRMS: $C_{20}H_{19}N_3O$ [M^+]; calculated: 317.1528, found 317.1523.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2981, 1931, 2225, 1698, 1659, 1571, 1526, 1493, 1425, 1366, 1246, 1186, 1167, 1039.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3-methylidene-2-(2-methylpropyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.105)** $C_{19}H_{21}FN_2O$ **MW = 312.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 92 % (m = 28.7 mg, n = 0.0921 mmol)

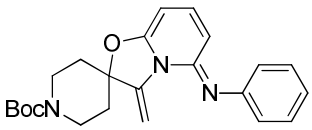
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.95 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.6 (d, *J* = 237.6 Hz), 156.1, 152.7, 146.6, 145.9, 136.6, 123.0 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 104.9, 95.8, 88.9, 79.3, 49.6, 28.0, 24.2 (2C), 24.1.

HRMS: $C_{19}H_{21}FN_2O$ [M^+]; calculated: 312.1638, found: 312.1640.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2960, 1657, 1570, 1537, 1497, 1212, 1187, 1036.

***tert*-butyl 5-[phenylimino]-3-methylidene-3,5-dihydrospiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (2.107)** $C_{23}H_{26}FN_3O_3$ **MW = 393.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 39 % (m = 16.1 mg, n = 0.0393 mmol)

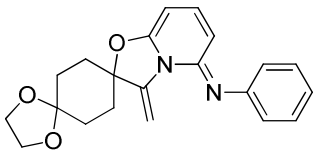
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.99 (tt, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.84 (dt, *J* = 4.8 Hz, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 155.4, 154.7, 152.2, 150.4, 145.1, 136.1, 129.3, 122.1, 122.0, 105.9, 96.3, 85.3, 80.1, 79.7, 77.3, 36.6, 28.5.

HRMS: $C_{23}H_{26}FN_3O_3$ [M^+]; calculated: 411.1958, found 411.1964.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2979, 1698, 1657, 1569, 1533, 1421, 1365, 1235, 1168, 1012

***N*-phenyl-3-methylidene-3,5-dihydrodispiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane-4',2''-*[1,3]*dioxolane]-5-imine (2.109)** $C_{21}H_{22}N_2O_3$ **MW = 350.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 73 % (m = 25.6 mg, n = 0.0731 mmol)

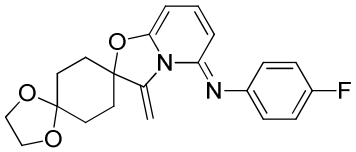
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.79-1.76 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.7, 152.3, 150.4, 145.2, 136.2, 129.2 (2C), 121.9 (2C), 121.9, 107.4, 105.4, 95.8, 86.3, 79.6, 64.5, 64.4, 35.0 (2C), 30.5 (2C).

HRMS: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ [M$^+$]; calculated: 350.1630, found 350.1628.

IR (CCl_4): *ν*(cm^{-1}) 2927, 2855, 1558, 1542, 1465, 1377, 1264.

***N*-(4-fluorophenyl)-3-methylidene-3,5-dihydrodispiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane-4',2''-[1,3]dioxolane]-5-imine (2.110)** $C_{21}H_{21}FN_2O_3$ **MW = 368.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 58 % (m = 21.4 mg, n = 0.0582 mmol)

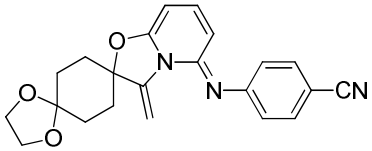
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.01-6.95 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.78-1.76 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.5 (d, $^1J_{CF}$ = 237.8 Hz), 155.8, 152.9, 146.5 (d, *J* = 3.3 Hz), 145.3, 136.5, 123.0 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 107.5, 105.1, 95.9, 86.4, 79.8, 64.6, 64.4, 35.1 (2C), 30.6 (2C).

HRMS: $C_{21}H_{21}FN_2O_3$ [M$^+$]; calculated: 368.1536, found: 368.1527.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2933, 1657, 1571, 1542, 1497, 1211, 1167, 1104.

4-({3-methylidene-3,5-dihydrodispiro[*[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridine-2,1'-cyclohexane-4',2''-*[1,3]*dioxolane]-5-ylidene}amino)benzonitrile (2.111) $C_{22}H_{21}N_3O_3$ **MW = 375.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: bright yellow oil

Yield: 66 % (m = 24.9 mg, n = 0.0663 mmol)

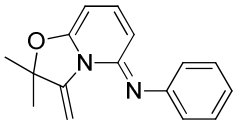
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (d, 1.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 6H), 1.80-1.76 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.9, 155.1, 152.0, 145.3, 137.9, 133.5 (2C), 122.8 (2C), 120.0, 107.3, 104.6, 104.3, 96.9, 86.8, 81.3, 64.6, 64.5, 35.2 (2C), 30.6 (2C).

HRMS: $C_{22}H_{21}N_3O_3$ [M^+]; calculated: 375.1583, found: 375.1595.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2953, 2931, 2225, 1658, 1563, 1533, 1497, 1492, 1245, 1165, 1104, 1036.

2,2-dimethyl-3-methylidene-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.112) $C_{16}H_{16}N_2O$ **MW = 252.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: pale yellow oil

Yield: 94 % (m = 23.7 mg, n = 0.0940 mmol)

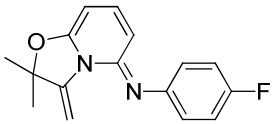
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 155.7, 152.2, 150.5, 146.3, 136.3, 136.2, 129.2, 122.0, 121.8, 105.3, 95.3, 95.2, 86.0, 79.4, 79.3, 28.4 (2C).

HRMS: $C_{16}H_{16}N_2O$ [M^+]; calculated: 252.1263, found 252.1266.

IR (CCl_4): *v*(cm^{-1}) 2956, 2927, 2856, 1659, 1570, 1538, 1484, 1463, 1186.

***N*-(4-fluorophenyl)-2,2-dimethyl-3-methylidene-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.113)**	$C_{16}H_{15}FN_2O$	**MW = 270.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.2

Product: pale yellow oil

Yield: 98 % (m = 26.4 mg, n = 0.0977 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H).

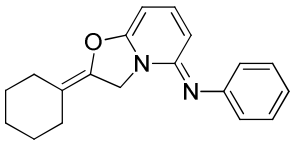
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158.5 (d, *J* = 237.8 Hz), 155.8, 152.8, 146.6 (d, *J* = 2.5 Hz), 146.4, 136.6, 123.0 (d, *J* = 5.6 Hz, 2C), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 105.1, 95.4, 86.1, 79.5, 28.4 (2C).

HRMS: $C_{16}H_{15}FN_2O$ [M^+]; calculated: 270.1168, found 270.1168.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2986, 1659, 1571, 1497, 1212, 1185.

- *Preparation of the [1,3]-oxazolopyridinimines via silver catalysis*

2-cyclohexylidene-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.83)	$C_{19}H_{20}N_2O$	**MW = 292.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 91 % (m = 26.6 mg, n = 0.0912 mmol)

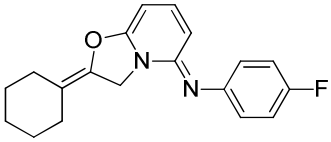
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 730-7.26 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.1, 150.8, 150.8, 138.1, 137.4, 129.2 (2C), 122.8 (2C), 121.9, 114.2, 104.7, 79.8, 45.6, 29.1, 27.1, 26.8, 26.6, 26.2.

HRMS: $C_{19}H_{20}N_2O$ [M^+]; calculated: 292.1576; found: 292.1568.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2934, 1656, 1565, 1532, 1478, 1256, 1233, 1164.

2-cyclohexylidene-*N*-(4-bromophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.135) $C_{19}H_{19}FN_2O$ **MW = 310.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 98 % (m = 30.3 mg, n = 0.0979 mmol).

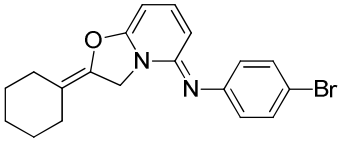
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.99-691 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159.5 (d, *J* = 237.8 Hz), 156.2, 151.2, 138.3, 137.4, 123.7 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C), 115.7 (d, *J* = 12.8 Hz, 2C), 114.4, 104.4, 80.0, 45.6, 29.1, 27.1, 26.8, 26.6, 26.5, 26.2.

HRMS: $C_{19}H_{19}FN_2O$ [M$^+$]; calculated: 310.1481; found: 310.1477.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2931, 2856, 1656, 1570, 1538, 1496, 1475, 1286, 1212, 1169.

2-cyclohexylidene-*N*-(4-bromophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.136) $C_{19}H_{19}BrN_2O$ **MW = 371.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 36 % (13.5 mg, n = 0.0364 mmol)

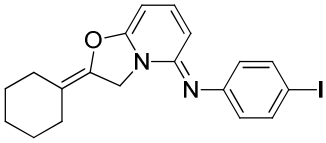
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.39-7.36 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.2, 150.9, 150.0, 138.6, 137.3, 132.2 (2C), 124.6 (2C), 114.5, 114.4, 104.3, 80.2, 45.6, 29.1, 27.1, 26.8, 26.6, 26.2.

HRMS: $C_{19}H_{19}BrN_2O$ [M$^+$]; calculated: 370.0681; found: 370.0684.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2933, 1656, 1567, 1534, 1475, 1263,1234, 1165.

2-cyclohexylidene-*N*-(4-iodophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.137) $C_{19}H_{19}IN_2O$ **MW = 418.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 50 % (m = 20.9 mg, n = 0.0500 mmol)

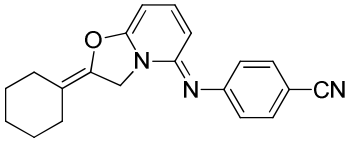
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.58-7.54 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.2, 150.9, 150.7, 138.6, 138.2 (2C), 137.3, 125.2 (2C), 114.5, 104.3, 84.7, 80.3, 45.7, 29.1, 27.1, 26.8, 26.6, 26.2.

HRMS: $C_{19}H_{19}IN_2O$ [M^+]; calculated: 418.0542; found: 418.0549.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2931, 2856, 1656, 1566, 1533, 1475, 1235, 1166.

4-({2-cyclohexylidene-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-ylidene}amino)benzonitrile (2.138) $C_{20}H_{19}N_3O$ **MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 56 % (m = 17.7 mg, n = 0.0559 mmol).

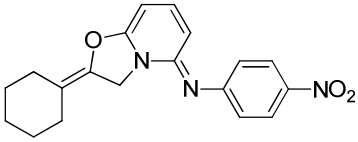
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56-7.52 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.06 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.3, 155.6, 150.8, 139.6, 137.0, 133.5 (2C), 123.3 (2C), 120.1, 115.0, 104.1, 103.9, 81.6, 45.8, 29.1, 27.0, 26.7, 26.6, 26.1.

HRMS: $C_{20}H_{19}N_3O$ [M^+]; calculated: 317.1528; found: 317.1536.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2934, 2223, 1655, 1555, 1534, 1492, 1264, 1164.

2-cyclohexylidene-*N*-(4-nitrophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.139) $C_{19}H_{19}N_3O_3$ **MW = 337.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 60 % (m = 18.8 mg, n = 0.0598 mmol)

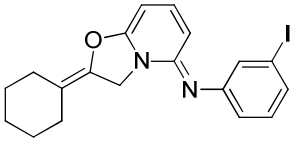
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.18-8.14 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.0, 156.4, 150.9, 141.9, 140.0, 136.9, 125.5 (2C), 122.5 (2C), 115.2, 104.0, 82.3, 46.0, 29.2, 27.0, 26.7, 26.6, 26.1.

HRMS: $C_{19}H_{19}N_3O_3$ [M^+]; calculated: 337.1426; found: 337.1425.

R (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2927, 2855, 1732, 1655, 1563, 1555, 1465, 1334, 1289, 1110.

2-cyclohexylidene-*N*-(3-iodophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.140) $C_{19}H_{19}IN_2O$ **MW = 418.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 43 % (m = 18.0 mg, n = 0.0431 mmol)

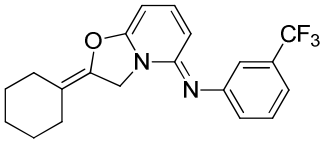
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.31-7.29 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.1, 152.5, 151.0, 138.7, 137.3, 131.7, 130.7 (2C), 122.2, 114.5, 104.4, 94.8, 80.5, 45.6, 29.1, 27.0, 26.8, 26.6, 26.2.

HRMS: $C_{19}H_{19}IN_2O$ [M^+]; calculated: 418.0542; found: 418.0538

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2932, 2856, 1656, 1566, 1531, 1463, 1286, 1231, 1170, 1112.

2-cyclohexylidene-*N*-(3-trifluoromethylphenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.141) $C_{20}H_{19}F_3N_2O$ **MW = 360.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 39 % (m = 14.6 mg, n = 0.0388 mmol).

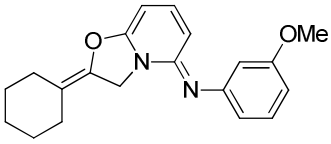
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.2, 151.5, 151.2, 138.9, 137.2, 131.6 (q, *J* = 31.4 Hz), 129.6, 126.1, 125.4 (q, *J* = 270.6 Hz), 119.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 118.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 114.6, 104.1, 80.5, 45.7, 29.1, 27.0, 26.8, 26.5, 26.2.

HRMS: $C_{20}H_{19}F_3N_2O$ [M^+]; calculated: 376.1399; found: 376.1432.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2933, 2852, 1658, 1560, 1531, 1461, 1286, 1229, 1170.

2-cyclohexylidene-*N*-(3-methoxyphenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.142) $C_{20}H_{22}N_2O_2$ **MW = 322.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil rapidly turning dark green

Yield: 64 % (m = 20.7 mg, n = 0.0642 mmol).

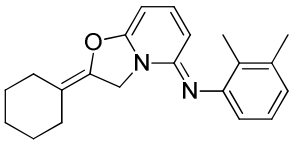
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57-6.51 (m, 3H), 6.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78-4.75 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158.4, 153.8, 148.5, 135.9, 135.1, 127.5, 112.9, 112.0, 105.8, 105.7 (2C), 102.5, 77.7, 52.9, 43.4, 26.8, 24.7, 24.5, 24.2, 23.9.

HRMS: $C_{20}H_{22}N_2O_2$ [M^+]; calculated: 322.1681; found: 322.1677.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2930, 1654, 1568, 1529, 1463, 1282, 1222, 1162, 1115.

2-cyclohexylidene-*N*-(2,3-dimethylphenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.144) $C_{21}H_{24}N_2O$ **MW = 320.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 46 % (14.8 mg, n = 0.0462 mmol)

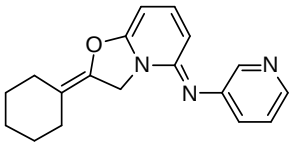
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.60-7.56 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 6.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.5, 149.9, 144.1, 137.8, 134.1, 132.9, 129.0, 125.8, 124.2, 117.6, 101.9, 90.2, 49.7, 28.6, 28.2, 25.8, 25.6, 25.5, 24.8, 19.4, 13.4.

HRMS: $C_{21}H_{24}N_2O$ [M^+]; calculated: 320.1889; found: 320.1885.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2935, 1652, 1560, 1530, 1477, 1263, 1231, 1167.

***N*-{2-cyclohexylidene-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-ylidene}pyridin-3-amine (2.146)**	$C_{18}H_{19}N_3O$	**MW = 293.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 2.3

Product: brown oil.

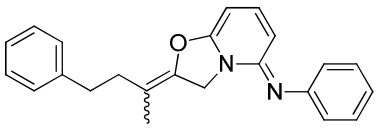
Yield: 50 % (m = 14.7 mg, n = 0.05 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.3, 151.4, 145.7, 145.1, 143.5, 139.8, 136.9, 130.2, 123.9, 115.2, 103.8, 82.1, 46.0, 29.1, 27.0, 26.7, 26.6, 26.1.

HRMS: $C_{18}H_{19}N_3O$ [M+Na$^+$]; calculated: 293.3630; found:

***(2Z)*- and *(2E)-N*-phenyl-2-(4-phenylbutan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.149)**	$C_{23}H_{22}N_2O$	**MW = 342.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 79 % (*Z/E* 1 : 1.6) (m = 27.1 mg, n = 0.0793 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.34-7.20 (m, 7H both isomers), 7.04-7.00 (m, 1H both isomers), 6.97-6.92 (m, 3H both isomers), 6.06 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H *Z* isomer), 6.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H *E* isomer), 5.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H *Z* isomer), 5.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H *E* isomer), 4.77 (s, 2H *Z* isomer), 4.60 (s, 2H *E* isomer), 2.82-2.76 (m, 2H both isomers), 2.57-2.54 (m, 2H *Z* isomer), 2.34-2.30 (m, 2H *E* isomer), 1.86 (s, 3H *E* isomer), 1.71 (s, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm)

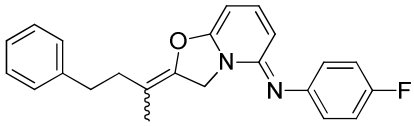
E isomer 155.8, 150.6, 150.3, 141.2, 141.0, 138.1, 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 122.7 (2C), 122.1, 109.5, 104.8, 79.9, 45.7, 35.0, 33.2, 14.2.

Z isomer 156.0, 150.7, 150.2, 141.5, 140.5, 138.2, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.0, 122.7 (2C), 122.1, 109.8, 104.8, 80.2, 46.1, 33.7, 32.2, 16.4.

HRMS: $C_{23}H_{22}N_2O$ [M$^+$]; calculated: 342.1732, found 342.1735.

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 3029, 2927, 2858, 1732, 1656, 1571, 1534, 1476, 1288, 1234, 1172, 1135, 1057, 1032.

***(2Z)- and (2E)-N*-(4-fluorophenyl)-2-(4-phenylbutan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.150)** $C_{23}H_{21}FN_2O$ **MW = 360.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 93 % (*Z/E* 1 : 1.2) (m = 33.5 mg, n = 0.0930 mmol)

The two isomers are partially separable and a 1:6 mixture is obtained.

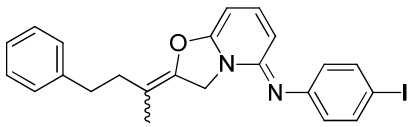
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.31-7.27 (m, 2H both isomers), 7.24-7.17 (m, 3H both isomers), 7.01-6.95 (m, 3H both isomers), 6.92-6.85 (m, 2H both isomers), 6.01 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H *Z* isomer), 5.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H *E* isomer), 5.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H *E* isomer), 4.80 (bs, 2H *Z* isomer), 4.61 (bs, 2H *E* isomer), 2.79-2.74 (m, 2H both isomers), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H *Z* isomer), 2.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H *E* isomer), 1.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H *E* isomer), 1.69-1.68 (m, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) (only the *E* isomer is visible in 13C NMR) 156.0, 151.1 (2C), 141.0, 141.0, 138.8, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 124.0, 123.9, 116.0 (2C), 115.8 (2C), 110.0, 104.5, 46.0, 35.0, 33.6, 14.2.

HRMS: $C_{23}H_{21}FN_2O$ [M^+]; calculated: 360.1638, found 360.1627.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2927, 2856, 1657, 1570, 1537, 1497, 1212, 1171.

***(2Z)*- and *(2E)-N*-(4-iodophenyl)-2-(4-phenylbutan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.151)** $C_{23}H_{21}IN_2O$ **MW = 468.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 82 % (m = 38.4 mg, n = 0.0820 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.57-7.52 (m, 2H both isomers), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H both isomers), 6.70-6.67 (m, 2H both isomers), 6.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H *Z* isomer), 5.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H *E* isomer), 5.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H both isomers), 4.70-4.67 (bs, 2H *Z* isomer), 4.53-4.50 (bs, 1H *E* isomer), 2.79-2.73 (m, 2H *E* isomer +1 H *Z* isomer), 2.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H *Z* isomer), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H *E* isomer), 1.83 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H *E* isomer), 1.68-1.66 (m, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)

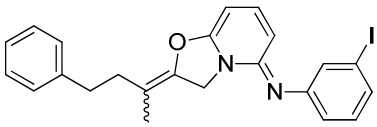
E isomer 155.9, 150.8, 150.6, 141.0, 141.0, 138.5, 138.2 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 125.2 (2C), 109.8, 104.5, 84.8, 80.3, 45.8, 35.0, 33.6, 14.2.

Z isomer 156.1, 150.9, 150.6, 141.5, 140.5, 138.6, 138.2 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 125.2 (2C), 110.0, 104.5, 84.8, 80.4, 46.1, 33.8, 32.3, 16.5.

HRMS: $C_{23}H_{21}IN_2O$ [M^+]; calculated: 468.0699, found 468.0684.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2927, 2857, 1656, 1563, 1534, 1475, 1289, 1235, 1167, 1135, 1054, 1034.

***(2Z)- and (2E)-N*-(3-iodophenyl)-2-(4-phenylbutan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.152)**	$C_{23}H_{21}IN_2O$	**MW = 468.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 55 % (*Z/E* 1 : 1.3) (m = 25.6 mg, n = 0.0448 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.31-7.27 (m, 4H both isomers), 7.22-7.16 (m, 3H both isomers), 7.01-6.94 (m, 2H both isomers), 6.88-6.86 (m, 1H both isomers), 6.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H *Z* isomer), 5.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H *E* isomer), 5.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H both isomers), 4.69-4.66 (bs, 2H Z isomer), 4.52-4.49 (m, 2H *E* isomer), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H *Z* isomer), 2.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H *E* isomer), 2.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *E* isomer), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H *Z* isomer), 1.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H *E* isomer), 1.68-1.67 (m, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm)

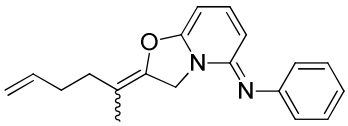
E isomer 156.0, 150.9, 141.5, 140.4, 138.8, 131.7, 130.8 (2C), 130.8, 128.4 (2C), 128.3, 126.1, 122.2 , 114.3, 110.1, 104.5, 94.8, 80.6, 46.1, 33.7, 32.3, 16.5.

Z isomer 155.9, 152.3, 150.8, 141.0, 141.0, 138.7, 131.7, 130.8 (2C), 130.7, 128.6, 128.4 (2C), 126.3, 122.2, 109.8, 104.5, 94.8, 80.5, 45.7, 35.1, 33.6, 14.2.

HRMS: $C_{23}H_{21}IN_2O$ [M^+]; calculated: 468.0699, found 468.0702.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2927, 1656, 1566, 1531, 1464, 1293, 1173, 1133, 1034.

***(2Z)*- and *(2E)*-2-(hex-5-en-2-ylidene)-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.153)**	$C_{19}H_{20}N_2O$	**MW = 292.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 47 % (*Z/E* 1 : 1.3) (m = 13.8 mg, n = 0.0822 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H both isomers), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H both isomers), 6.94-6.90 (m, 3H both isomers), 6.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H both isomers), 5.88-5.73 (m, 1H both isomers), 5.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H both isomers), 5.07 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H major isomer), 5.03 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H minor isomer), 4.99 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1H both isomers), 4.76-4.71 (m, 2H both isomers), 2.33-2.30 (m, 2H minor isomer), 2.23-2.18 (2H minor isomer + 2H major

isomer), 2.10-2.06 (2H major isomer), 1.80-1.78 (m, 3H major isomer), 1.67-1.65 (m, 3H minor isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)

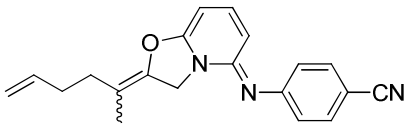
E isomer 156.0, 150.8, 140.9, 138.0, 137.3, 129.3 (2C), 122.7 (2C), 122.0, 115.8, 109.7, 104.9, 104.8, 79.8, 45.9, 32.4, 31.5, 14.1.

Z isomer 156.1, 150.7, 140.5, 138.0, 137.9, 129.3 (2C), 122.7 (2C), 122.0, 115.1, 109.7, 104.9, 104.8, 79.8, 46.0, 31.5, 29.7, 16.2.

HRMS: $C_{19}H_{20}N_2O$ [M^+]; calculated: 292.1576, found 292.1570.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3076, 2926, 2857, 1656, 1567, 1530, 1288, 1264, 1235, 1166, 1124, 1057, 1032.

***(2Z)*- and 4-{[*(2E)*-2-(hex-5-en-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-ylidene]amino}benzonitrile (2.155)**	$C_{20}H_{19}N_3O$	**MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 45 % (*Z/E* 1 : 1.6) (m = 14.4 mg, n = 0.0454 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56-7.52 (m, 2H both isomers), 7.06 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H both isomers), 7.00-6.97 (m, 2H both isomers), 6.06 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H both isomers), 5.87-5.73 (m, 1H both isomers), 5.51 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H both isomers), 5.05 (dddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H both isomers), 4.99 (dddd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H both isomers), 4.75-4.71 (m, 2H both isomers), 2.34-2.30 (m, 2H *Z* isomer), 2.24-2.18 (m, 2H *E* isomer + 2H *Z* isomer), 2.10-2.06 (m, 2H *E* isomer), 1.79 (t, *J* = 2.16 Hz, 3H *E* isomer), 1.67 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H *Z* isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)

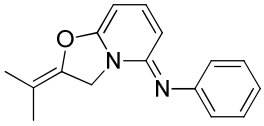
E isomer 156.0, 155.4, 150.7, 140.3, 139.5 (2C), 137.0, 133.5 (2C), 123.3 (2C), 120.0, 115.8, 104.0, 81.7, 46.0, 32.3, 31.3, 14.0.

Z isomer 156.1, 155.4, 150.7, 139.9, 139.5 (2C), 137.7, 133.5 (2C), 123.3 (2C), 115.1, 110.4, 104.1, 81.7, 46.1, 31.4, 29.6, 16.2.

HRMS: $C_{20}H_{19}N_3O$ [M^+]; calculated: 317.1528, not found (twice).

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 2927, 2223, 1656, 1545, 1534, 1492, 1292, 1263, 1164, 1036.

***N*-phenyl-2-(propan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.162)**	$C_{16}H_{16}N_2O$	**MW = 252.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 59 % (m = 14.8 mg, n = 0.0589 mmol)

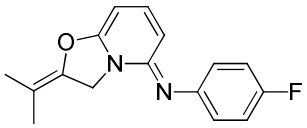
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 156.1, 150.8, 150.8, 140.0, 138.1, 129.3 (2C), 122.7 (2C), 122.0, 106.3, 104.8, 79.7, 45.9, 18.4, 16.4.

HRMS: $C_{16}H_{16}N_2O$ [M$^+$]; calculated: 252.1253, found 252.1248.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2923, 1656, 1573, 1532, 1489, 1285, 1211, 1161.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-(propan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.163)**	$C_{16}H_{15}FN_2O$	**MW = 270.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 78 % (m = 21.1 mg, n = 0.0781 mmol)

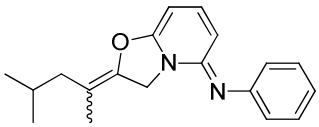
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.99-6.92 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.95 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158.4 (d, *J* = 238.7 Hz), 156.1, 151.2, 146.7 (d, *J* = 2.2 Hz), 139.9, 138.3, 123.7 (d, *J* = 8.7 Hz, 2C), 115.7 (d, *J* = 21.8 Hz, 2C), 106.5, 104.5, 79.3, 45.9, 18.4, 16.4.

HRMS: $C_{16}H_{15}FN_2O$ [M$^+$]; calculated: 270.1168, found 270.1168.

IR (CCl_4): *v*(cm^{-1}) 2925, 1657, 1570, 1567, 1535, 1497, 1476, 1289, 1212, 1169, 1117.

***(2Z)*- and *(2E)*-2-(4-methylpentan-2-ylidene)-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.156)**	$C_{19}H_{20}N_3O$	**MW = 294.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 58 % (*Z/E* 1 : 1.6) (m = 17.0 mg, n = 0.0581 mmol)

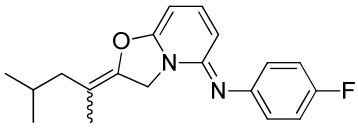
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 6.99-6.92 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H major isomer), 5.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H minor isomer), 4.74-4.70 (bs, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H minor isomer), 1.87-1.84 (m, 3H major isomer + 1H minor isomer), 1.76 (s, 3H major isomer), 1.64 (s, 3H minor isomer), 0.92-0.89 (m, 7H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) (only the *E* isomer can be described in ^{13}C NMR) 156.0, 150.7, 149.6, 138.6, 138.1, 129.3 (2C), 122.9 (2C), 122.4, 111.8, 108.3, 104.9, 80.7, 64.5, 45.9, 34.7, 26.0, 23.5.

HRMS: $C_{19}H_{20}N_3O$ [M^+]; calculated: 294.1732, found 294.1721

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 3075, 2958, 2925, 2870, 1731, 1656, 1571, 1547, 1485, 1476, 1290, 1249, 1166, 1125, 1057, 1029. 1721

***(2Z)*- and (2E)-N-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylpentan-2-ylidene)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.157)**	$C_{19}H_{21}FN_2O$	**MW = 312.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 69 % (Z/E 1 : 1.5) (m = 21.5 mg, n = 0.0688 mmol)

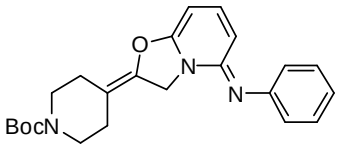
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H major isomer), 7.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H minor isomer), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95-6.30 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.73 (bs, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H minor isomer), 1.87-1.80 (2H major isomer + 1H minor isomer), 1.77-1.75 (m, 4H major isomer + 2H minor isomer), 1.66-1.64 (m, 2H major isomer), 0.94-0.89 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) (only the major isomer can be described in ^{13}C NMR) 158.6 (d, *J* = 237.6 Hz), 156.2 (d, *J* = 11.1 Hz), 151.3, 146.7, 143.9 (d, *J* = 25.7 Hz), 138.4, 123.8 (d, *J* = 5.7 Hz, 2C), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 110.1, 110.0, 104.5 (d, *J* = 6.8 Hz), 80.0, 79.9, 46.1, 42.1, 26.5, 22.4, 22.3, 16.6, 14.3.

HRMS: $C_{19}H_{21}FN_2O$ [M^+]; calculated: 312.1638, found 312.1644.

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 2958, 2925, 2870, 1656, 1574, 1547, 1495, 1475, 1290, 1212, 1169, 1125, 1057, 1030.

***tert*-butyl 4-[5-(phenylimino)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-2-ylidene]piperidine-1-carboxylate (2.158)**	$C_{23}H_{27}N_3O_3$	**MW = 393.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 78 % (m = 30.6 mg, n = 0.0778 mmol)

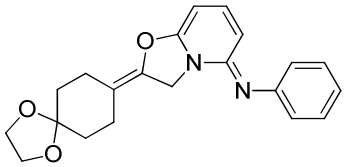
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.14 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 153.9, 152.9, 148.8, 148.6, 137.6, 136.2, 127.4 (3C), 120.8 (2C), 120.3, 108.0, 103.4, 78.0 (2C), 43.9 (2C), 26.7 (3C), 26.5, 24.2.

HRMS: $C_{23}H_{27}N_3O_3$ [M^+]; calculated: 393.2052, found 393.2056.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2928, 2856, 1698, 1659, 1571, 535, 1476, 1423, 1366, 1233, 1168, 1135, 1012.

2-{1,4-dioxaspiro*[4.5]*decan-8-ylidene}-*N*-phenyl-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.159)	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	**MW = 350.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 45 % (m = 15.8 mg, n = 0.0482 mmol)

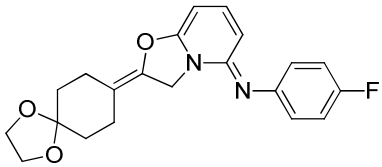
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.80-4.78 (bs, 2H), 3.98 (s, 4H), 2.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 155.9, 150.8, 149.8, 138.4, 138.1, 129.2 (2C), 122.8 (2C), 122.2, 111.5, 108.3, 104.8, 80.4, 64.4 (2C), 45.8, 34.6, 34.5, 25.9, 23.4.

HRMS: $C_{21}H_{22}N_2O_3$ [M^+]; calculated: 350.1630, found 350.1622.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2928, 1656, 1555, 1532, 1495, 1475, 1209, 1170, 1053.

2-{1,4-dioxaspiro*[4.5]*decan-8-ylidene}-*N*-(4-fluorophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.160)	$C_{21}H_{21}FN_2O_3$	**MW = 368.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 66 % (m = 24.3 mg, n = 0.0660 mmol)

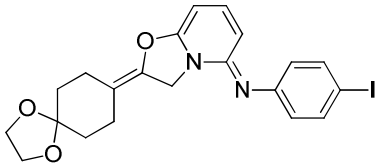
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.99-6.94 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 2.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 158.6 (d, *J* = 237.8 Hz), 156.0, 151.1, 138.3, 138.3, 123.7 (d, *J* = 8.7 Hz, 2C), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, 2C), 111.5, 108.3, 104.7, 80.0, 64.5 (2C), 45.7, 34.8, 34.6, 26.1, 23.5 (2C).

HRMS: $C_{21}H_{21}FN_2O_3$ [M^+]; calculated: 368.1536, found 368.1546.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2929, 1656, 1570, 1537, 1497, 1475, 1212, 1170, 1092, 1056, 1035.

2-{1,4-dioxaspiro*[4.5]*decan-8-ylidene}-*N*-(4-iodophenyl)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-imine (2.161)	$C_{21}H_{21}IN_2O_3$	**MW = 476.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.3

Product: pale yellow oil

Yield: 44 % (m = 20.9 mg, n = 0.0440 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.99 (dd, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.74-4.72 (bs, 2H), 3.97 (s, 4H), 2.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H).

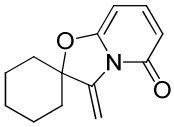
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 155.9, 150.7, 150.4, 138.5, 138.1 (2C), 125.0 (2C), 111.6, 108.2, 104.5, 84.7, 80.4, 80.3, 64.4 (2C), 45.7, 34.7, 34.5, 26.0, 23.4.

HRMS: $C_{21}H_{21}IN_2O_3$ [M^+]; calculated: 476.0597, found 476.0598.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2954, 1656, 1567, 1533, 1475, 1289, 1244, 1229, 1168, 1133, 1093, 1054, 1036, 938.

- *Preparation of the oxazolopyridones*

3-methylidene-3,5-dihydrospiro[[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridine-2,1'-cyclohexane]-5-one (2.166)	$C_{13}H_{15}NO_2$	**MW = 217.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.4

Product: colorless oil

Yield: 80 % (m = 17.4 mg, n = 0.08 mmol)

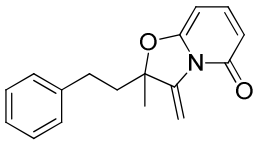
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.86-1.53 (m, 7H), 1.35-1.26 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161.8, 156.0, 146.4, 141.6, 110.9, 96.8, 88.0, 83.3, 37.0, 24.6, 21.7.

HRMS: $C_{13}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 217.1103, found 217.1108.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2941, 2858, 1686, 1604, 1537, 1448, 1401, 1375, 1278, 1154, 1122.

2-methyl-3-methylidene-2-(2-phenylethyl)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.169)	$C_{17}H_{17}NO_2$	**MW = 267.3 g.mol^{-1}**



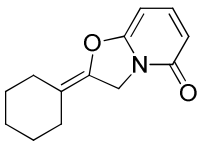
Procedure: see general procedure 2.4

Product: colorless oil

Yield: 75 % (m = 20.1 mg, n = 0.075 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.57-7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.27 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

2-cyclohexylidene-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-one (2.167)	$C_{13}H_{15}NO_2$	**MW = 217.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.4

Product: pale yellow oil

Yield: 98 % (*exo : endo* 20 : 1) (m = 21.3 mg, n = 0.0980 mmol) (only the major isomer is described)

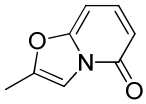
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.34 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (bs, 2H), 2.32-2.27 (bs, 2H), 2.04-1.99 (bs, 2H), 1.59-1.52 (bs, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 160.7, 155.9, 142.2, 136.7, 115.3, 110.8, 83.5, 44.9, 29.2, 27.0, 26.6, 26.5, 26.1.

HRMS: $C_{13}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 217.1103, found 217.1101.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2935, 2857, 1685, 1610, 1596, 1529, 1449, 1237, 1160, 1111, 1062.

2-methyl-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.174)	$C_8H_7NO_2$	**MW = 149.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.4

Product: volatile colorless oil

Yield: 45 % (m = 6.7 mg, n = 0.0450 mmol 50% conv)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.54-7.52 (bs, 1H), 7.49 (t app, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 157.1, 153.5, 146.4, 139.2, 107.2, 106.7, 84.9, 11.5.

HRMS: $C_8H_7NO_2$ [M^+]; calculated: 149.0477, not found (submitted twice).

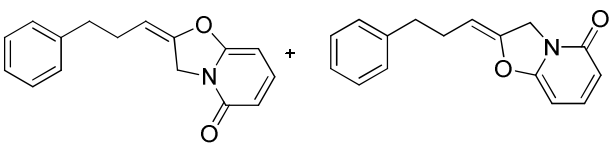
IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2929, 1690, 1607, 1558, 1554, 1545, 1541, 1260, 1089.

(2E)- and (2Z)-2-(3-phenylpropylidene)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.175 et 2.176)	$C_{16}H_{15}NO_2$	**MW = 253.3 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.4

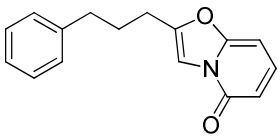
Product: pale yellow oil

Yield: 78 % (*exo*$_{Z:E:}$:*endo* $1_{1:1}$: 2) (m = 19.8 mg, n = 0.0782 mmol)



Major isomers:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.38-7.33 (m, 1H both isomers), 7.32-7.26 (m, 2H both isomers), 7.23-7.16 (m, 3H both isomers), 6.13 (t app, *J* = 8.9 Hz, 1H both isomers), 5.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H one isomer), 5.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H one isomer), 5.32 (tt, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H one isomer), 4.87 (tt, *J* = 2.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H one isomer), 4.75-4.72 (m, 2H one isomer), 4.59-4.54 (m, 2H one isomer), 2.76-2.68 (m, 2H both isomers), 2.59-2.50 (m, 2H one isomer), 2.32-2.29 (m, 2H one isomer).



Minor isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56-7.54 (bs, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.05 (quintuplet app, *J* = 7.4Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) (the mixture of isomers is described) 160.5, 157.1, 155.5, 155.4, 153.5, 150.0, 146.2, 144.9, 142.2, 142.1, 141.1, 140.7, 139.3, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 126.4, 126.3, 126.2, 111.6, 111.3, 107.2, 106.5, 103.5, 103.3, 85.0 (1C isom + 1C normal), 83.7, 83.6, 46.0, 44.7, 35.5, 35.4, 34.9, 28.9, 28.1, 26.6, 25.1

for the mixture of isomers:

HRMS: $C_{16}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 253.1103, found 253.1096.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2923, 1685, 1612, 1531, 1503, 1403, 1137, 1060, 1015.

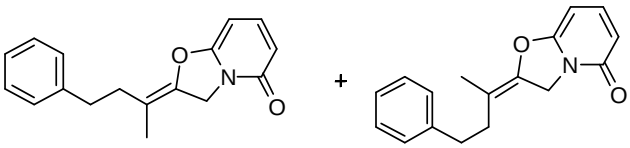
(2E)- and (2Z)-2-(4-phenylbutan-2-ylidene)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one and 2-(4-phenylbutan-2-yl)-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.177 et 2.178)	$C_{17}H_{17}NO_2$	**MW = 267.3 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.4

Product: pale yellow oil

Yield: 87 % (*exo*$_{Z:E:}$*:endo* $1_{1:1}$: 0.2) (m = 23.2 mg, n = 0.0868 mmol)

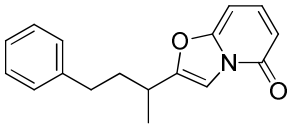
Major isomers:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H both isomers), 6.13 (dd, *J* = 0.8, *J* = 9.0 Hz, 1H Z isomer), 6.10 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H E isomer), 5.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H both isomers), 4.75-4.72 (m, 2H E isomer), 4.49-4.46 (m, 2H Z isomer), 2.77-2.73 (m, 2H both isomers), 2.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H Z isomer), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H E isomer), 1.83 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H E isomer), 1.66 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H Z isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) E isomer: 160.5, 155.7, 142.2, 140.9, 140.6, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.4 (2C), 110.9, 83.6, 45.0, 35.3, 33.4, 16.6. Z isomer: 160.6, 155.8, 142.2, 141.4, 139.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.1 (2C), 110.8, 83.6, 45.3, 33.7, 32.3, 14.4.

Minor isomer:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56-7.55 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.26 (dd, *J* = 0.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C NMR is impossible to get.**

for the mixture of isomers:

HRMS: $C_{17}H_{17}NO_2$ [M^+]; calculated: 267.1259, found 267.1251.

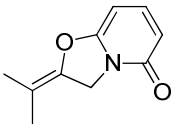
IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2928, 1682, 1610, 1530, 1497, 1406, 1160, 1133, 1063, 1031.

2-(propan-2-ylidene)-*2H,3H,5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-one and **2-(propan-2-yl)-*5H-[1,3]*oxazolo*[3,2-a]*pyridin-5-one (2.179 et 2.180)**	$C_{10}H_{11}NO_2$	**MW = 177.2 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.4

Product: colorless oil

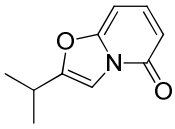
Yield: 98 % (*exo:endo* 10:1) (m = 17.4 mg, n = 0.0981 mmol)



Major isomer

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.35 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 160.7, 155.9, 142.3, 139.2, 110.8, 107.5, 83.6, 45.2, 18.5, 16.5.



Minor isomer

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.52 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.99 (dqq, *J* = 1.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 160.7, 155.9, 142.3, 107.0, 104.9, 85.0, 77.3, 26.3, 20.0 (2C).

for the mixture of the two isomers:

HRMS: $C_{10}H_{11}NO_2$ [M^+]; calculated: 177.0790, found 177.0794.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2920, 1680, 1614, 1601, 1532, 1474, 1406, 1235, 1159, 1114, 1063, 1031.

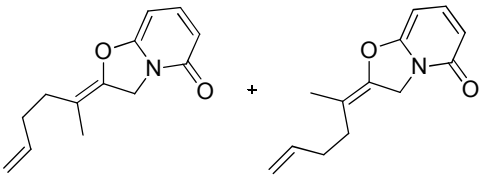
(2E)- and (2Z)-2-(hex-5-en-2-ylidene)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one and 2-(hex-5-en-2-yl)-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.181 et 2.182)	**$C_{13}H_{15}NO_2$**	**MW = 217.3 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.4

Product: pale yellow oil

Yield: 83 % (*exo*$_{Z:E:}$*:endo* $1_{1:1}$: 0.2) (m = 18.03 mg, n = 0.0831 mmol)

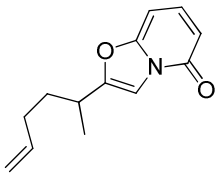
The product is obtained as a mixture of 3 isomers: the Z and E isomers and the regioisomer bearing the double bond inside the 5-membered ring cycle in a 1 : 1 : 0.2 ratio.



Major isomers:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H both isomers), 6.14 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H both isomers), 5.79 (m, 1H both isomers), 5.86-5.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H both isomers), 5.09-4.96 (m, 2H both isomers), 4.80-4.75 (m, 2H both isomers), 2.33-2.29 (m, 2H E isomer), 2.24-2.18 (m, 2H Z isomer + 1H E isomer), 2.15-2.04 (m, 1H E isomer + 1H Z isomer), 1.90-1.86 (m, 1H Z isomer), 1.78 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H E isomer), 1.67 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H Z isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 160.7 (2C), 155.9, 155.8, 142.3, 142.2, 139.7, 139.3, 137.8, 137.0, 116.0 (2C), 115.2 (2C), 110.9 (2C), 83.7, 83.7, 45.3, 45.2, 32.5, 31.4, 31.3, 29.7, 16.3, 14.1.



Minor isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.55-7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.95-5.70 (m, 1H), 5.09-4.96 (m, 2H), 2.92 (q app, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

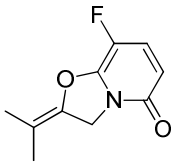
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 160.7, 157.2, 140.2, 137.3, 115.7, 110.8, 107.1, 105.6, 85.1, 33.4, 30.9, 30.7, 17.9.

8-fluoro-2-(propan-2-ylidene)-2H,3H,5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one and 8-fluoro-2-(propan-2-yl)-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one (2.183 et 2.184) $C_{10}H_{10}FNO_2$ **MW = 195.2 g.mol^{-1}**

Procedure: see general procedure 2.4

Product: pale yellow oil

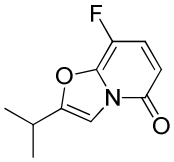
Yield: 99 % (*exo:endo* 15:1) (19.2 mg, n = 0.0989 mmol)



Major isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.35 (t app, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.77 (bs, 2H), 1.81 (bs, 3H), 1.67 (bs, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 158.2, 143.4 (d, *J* = 22.3 Hz), 139.6, 133.3 (d, *J* = 18.1 Hz), 129.0 (d, *J* = 223.4 Hz), 109.9 (d, *J* = 4.1 Hz), 109.0, 45.8, 18.6, 16.5.



minor isomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.22-7.16 (m, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 2.84 (septuplet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). **^{13}C NMR is impossible to get.**

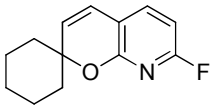
for the mixture of the two isomers:

HRMS: $C_{10}H_{10}FNO_2$ [M^+]; calculated: 195.0696, found 195.0702.

IR (CCl_4): *ν* (cm^{-1}) 2920, 1703, 1625, 1603, 1545, 1537, 1471, 1285, 1230, 1153, 1112, 1056, 1001.

- *Preparation of the pyranopyridines*

7'-fluorospiro[cyclohexane-1,2'-pyrano*[2,3-b]*pyridine] (2.185) $C_{13}H_{14}FNO$ **MW = 219.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.7

Product: colorless oil

Yield: 70 % (m = 15.4 mg, n = 0.0702 mmol)

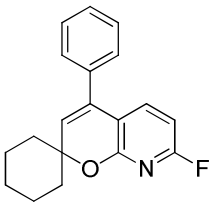
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.1 (d, *J* = 239.5 Hz), 158.9 (d, *J* = 15.2 Hz), 138.4 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 120.5, 113.4 (d, *J* = 5.2 Hz), 101.0 (d, *J* = 35.9 Hz), 80.8, 36.9 (2C), 25.0, 21.0 (2C).

HRMS: $C_{13}H_{14}FNO$ [M^+]; calculated: 219.1059, found: 219.1049.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2938, 2866, 1643, 1596, 1582, 1464, 1420, 1308, 1214, 1168.

7'-fluoro-4'-phenylspiro[cyclohexane-1,2'-pyrano*[2,3-b]*pyridine (2.188)	$C_{19}H_{18}FNO$	**MW = 295.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.7

Product: colorless oil

Yield: 60 % (m = 17.7 mg, n = 0.0599 mmol, 91% brsm)

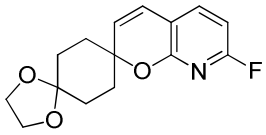
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43-7.38 (m, 4H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.44-1.35 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.2 (d, *J* = 238.6 Hz), 159.3 (d, *J* = 24.2 Hz), 138.0 (d, *J* = 8.1 Hz), 137.3, 133.6, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 127.8, 114.5 (d, *J* = 5.2 Hz), 100.9 (d, *J* = 35.6 Hz), 80.3, 36.6 (2C), 25.1, 21.2 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{18}FNO$ [M^+]; calculated: 295.1372; found: 295.1369.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2942, 2865, 1643, 1596, 1467, 1418, 1300, 1212.

7''-fluorodispiro[1,3-dioxolane-2,1'-cyclohexane-4',2''-pyrano*[2,3-b]*pyridine] (2.189)	$C_{15}H_{16}FNO_3$	**MW = 277.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.7

Product: white solid

Yield: 65 % (m = 18.0 mg, n = 0.0649 mmol)

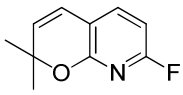
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.2 (d, *J* = 230.0 Hz), 158.6 (d, *J* = 26.1 Hz), 138.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 121.1, 113.2 (d, *J* = 5.3 Hz), 108.0, 101.3 (d, *J* = 35.9 Hz), 79.6, 64.5, 64.3, 34.5 (2C), 29.5 (2C).

HRMS: $C_{15}H_{16}FNO_3$ [M^+]; calculated: 277.1114; found: 277.1111.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 2938, 2881, 1582, 1558, 1551, 1547, 1543, 1465, 1420, 1306, 1214, 1104, 1030.

7-fluoro-2,2-dimethyl-*2H*-pyrano*[2,3-b]*pyridine (2.190)	$C_{10}H_{10}FNO$	**MW = 179.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.7

Product: colorless oil

Yield: 79 % (m = 14.2 mg, n = 0.0792 mmol)

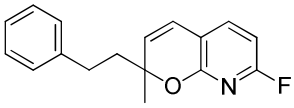
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 (t app, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.5ç (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.1 (d, *J* = 239.5 Hz), 158.8 (d, *J* = 15.1 Hz), 138.4 (d, *J* = 8.2 Hz), 130.1 (d, *J* = 2.8 Hz), 120.1, 112.5 (d, *J* = 5.2 Hz), 101.1 (d, *J* = 36.0 Hz) 80.0, 28.8 (2C).

HRMS: $C_{10}H_{10}FNO$ [M^+]; calculated: 179.0646; found: 179.0646.

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 3049, 2983, 2930, 1647, 1596, 1583, 1467, 1419, 1375, 1311, 1289, 1264, 1199, 1115, 1028.

7-fluoro-2-methyl-2-(2-phenylethyl)-*2H*-pyrano*[2,3-b]*pyridine (2.191)	$C_{17}H_{16}FNO$	**MW = 269.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 2.7

Product: colorless oil

Yield: 65 % (m = 17.6 mg, n = 0.0654 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.42 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 13.5 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 13.5 Hz, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 12.2 Hz, *J* = 13.9Hz, 1H), 1.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.2 (d, *J* = 230.2 Hz), 159.0 (d, *J* = 16.3 Hz), 141.7, 138.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.7 (d, *J* = 2.7 Hz), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.0, 121.2, 112.4 (d, *J* = 5.2 Hz), 101.0 (d, *J* = 35.9 Hz), 82.4, 44.0, 30.4, 27.9.

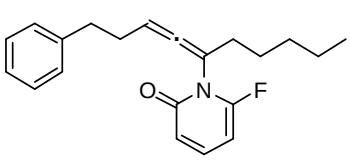
HRMS: $C_{17}H_{16}FNO$ [M^+]; calculated: 269.1216; found: 269.1218 .

IR (CCl_4): *v* (cm^{-1}) 3065, 2977, 2929, 1647, 1597, 1583, 1559, 1551, 1547, 1465, 1419, 1384, 1312, 1232, 1193, 1100, 1030.

- *Preparation of allenes*

Allenes could only be isolated in very little quantity as side products from various reactions. No isolated yields or procedure are therefore given for those compounds.

6-fluoro-1-(1-phenyldeca-3,4-dien-5-yl)-1,2-dihydropyridin-2-one (2.71)	$C_{20}H_{24}FNO$	**MW = 313.4 g.mol^{-1}**



Product: colorless oil

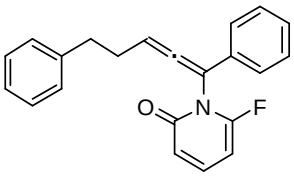
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.40 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.34-1.25(m, 4H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 194.4, 160.8 (d, *J* = 6.4 Hz), 154.9 (d, *J* = 266.4 Hz), 144.1, 141.0 (d, *J* = 11.5 Hz), 140.1, 133.0, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.5, 116.1 (d, *J* = 4.6 Hz), 87.9 (d, *J* = 20.5 Hz), 37.3, 33.8, 31.3, 30.4, 23.9, 22.5, 14.0.

HRMS: $C_{20}H_{24}FNO$ [M^+]; calculated: 313.1842, not found.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2959, 2931, 2873, 1697, 1619, 1536, 1533, 1497, 1434, 1403, 1264, 1134, 1032.

1-(1,5-diphenylpenta-1,2-dien-1-yl)-6-fluoro-1,2-dihydropyridin-2-one (2.73)	$C_{21}H_{18}FNO$	**MW = 319.4 g.mol^{-1}**



Product: colorless oil

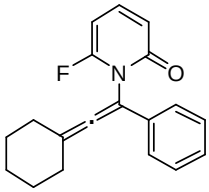
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.40 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.34-1.25(m, 4H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 191.0, 161.0 (d, *J* = 6.4 Hz), 155.1 (d, *J* = 267.2 Hz), 146.8, 141.1 (d, *J* = 11.7 Hz), 140.1, 136.9, 132.6, 132.5, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (4C), 126.6, 116.2, 116.1, 87.0 (d, *J* = 20.3 Hz), 33.8, 30.5.

HRMS: $C_{21}H_{18}FNO$ [M^+]; calculated: 319.1372, not found.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3066, 3030, 1695, 1671, 1618, 1533, 1434, 1268, 1139.

1-(2-cyclohexylidene-1-phenylethenyl)-6-fluoro-1,2-dihydropyridin-2-one (2.123) $C_{19}H_{18}NFO$ **MW = 295.4 g.mol^{-1}**



Product: colorless oil

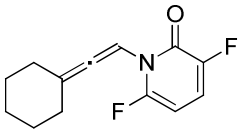
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.3à (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.48 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.90 (tdd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.60-1.51 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 196.9, 161.5 (d, J_{CF} = 6.6 Hz), 156.1 (d, J_{CF} = 266.3 Hz), 140.2 (d, J_{CF} = 11.6 Hz), 133.5, 128.7 (2C), 127.5, 124.6 (d, J_{CF} = 8.6 Hz, 2C), 116.3 (d, J_{CF} = 4.7 Hz), 114.5, 102.7 (d, J_{CF} = 2.2 Hz), 87.2, 86.9, 30.9, 27.4 (2C), 25.8 (2C).).

HRMS: $C_{19}H_{18}NFO$ [M^+]; calculated: 295.1372, found 295.1371.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2933, 2856, 1694, 1619, 1533, 1432, 1132

1-(2-cyclohexylideneethenyl)-3,6-difluoro-1,2-dihydropyridin-2-one $C_{13}H_{13}F_2NO$ **MW = 237.2 g.mol^{-1}**

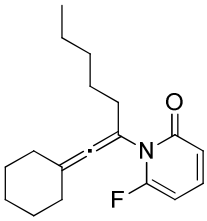


Product: colorless oil

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.07 (dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.57-1.54 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 193.8, 153.0 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 27.2 Hz), 150.1 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 267.5 Hz), 147.4 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 242.8 Hz), 118.3 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 19.2 Hz), 112.2, 86.7 (d, *J* = 4.6 Hz), 83.6 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 23.7 Hz), 30.1 (2C), 25.6 (2C), 24.5.

1-(1-cyclohexylidenehept-1-en-2-yl)-6-fluoro-1,2-dihydropyridin-2-one (2.123) $C_{18}H_{24}FNO$ **MW = 289.4 g.mol^{-1}**



Product: colorless oil

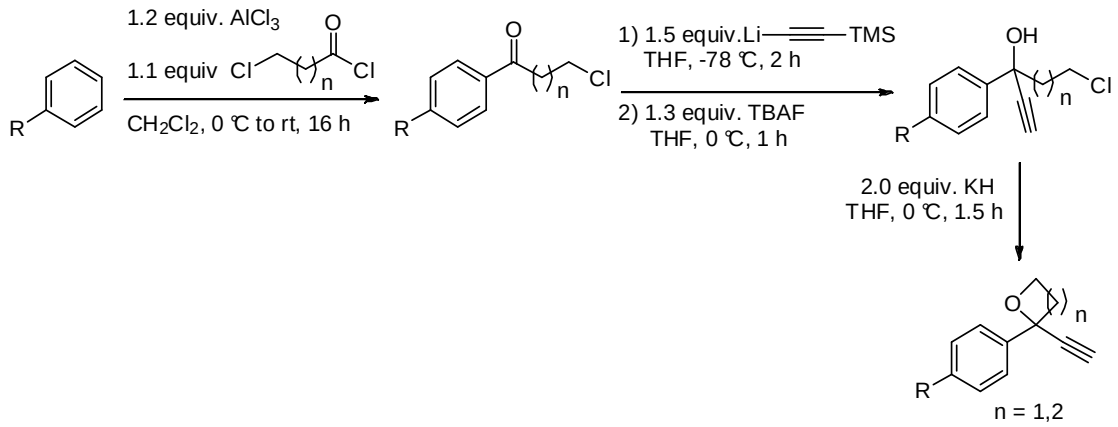
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 7.29 (td, *J* = 7.6 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.35 (d, 9.3 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 4H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.70-1.28 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* (ppm) 195.2, 161.5 (d, *J* = 6.5 Hz), 155.9 (d, *J* = 266.2 Hz), 139.7 (d, *J* = 21.8 Hz), 116.0 (d, *J* = 4.6 Hz), 111.9, 101.8 (d, *J* = 1.7 Hz), 86.9 (d, *J* = 21.8 Hz), 31.7, 31.2 (2C), 31.1, 27.3 (2C), 26.5, 25.9, 22.6, 14.1.

Chapitre 3 : Copper-catalyzed oxidative cyclisation of alkynyl oxetanes

1. General procedures

General Procedure 3.1:[1]



To a dry flask under argon atmosphere were added $AlCl_3$ (1.2 equiv) and dichloromethane (0.75 M compared to arene). The mixture was cooled to 0 °C. Then the acyl chloride (1.1 equiv) was added followed by addition of the arene. The reaction was stirred 30 minutes at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction stirred for a total of 16 hours. After cooling to 0 °C, the reaction was slowly quenched with water. The mixture was poured into a separatory funnel containing water and dichloromethane. The phases were separated and the aqueous extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and sat. $NaHCO_3$ (aq.), then dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (Diethyl ether in petroleum ether) yielding the ketone.

To a dry flask under argon atmosphere were added THF (0.4 M compared to ketone) and TMS-acetylene (1.5 equiv) and the mixture cooled to -78 °C. Then *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 1.5 equiv) was added and the reaction stirred for 30 minutes. To this mixture was slowly added the ketone and the reaction left stirring for 2 hours at -78 °C. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl (aq.), then allowed to heat to room temperature before it was transferred to a separatory funnel containing water and Diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with Diethyl ether. The combined organic phases were washed with water and brine, then dried over Magnesium sulfate. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product carried forward without further purification.

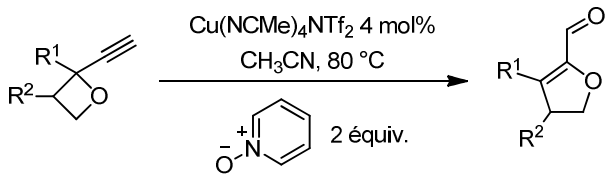
A flask containing the alcohol and THF (0.2 M compared to alcohol) was cooled to 0 °C. Then TBAF (1 M in THF, 1.3 equiv) was added and the reaction stirred 1 hour at 0 °C. The reaction mixture was poured into a separatory funnel containing water and Diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with Diethyl ether. The combined organic phases were washed with

[1] Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2621.

water and brine, then dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (Diethyl ether in petroleum ether) yielding the propargylic alcohol.

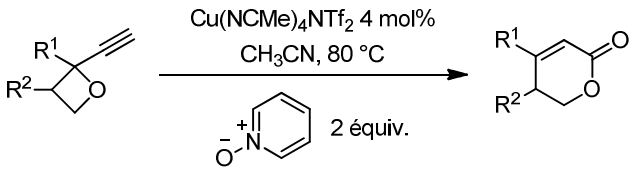
To a dry flask were added KH (30% weight dispersion in mineral oil, 2.0 equiv.) and THF (0.1 M compared to alcohol) and the mixture cooled to 0 °C. Then the alcohol was slowly added. The reaction was stirred 10 minutes at 0 °C, then allowed to heat to room temperature. The reaction was stirred for a total of 2 hours after which TLC showed full conversion of the alcohol. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel containing water and Diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with Diethyl ether. The combined organic phases were washed with sat. $NaHCO_3$ (aq.), water, and brine, then dried over Magnesium sulfate. The solvents were removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (Diethyl ether in petroleum ether) yielding the oxetane.

General procedure 3.2: oxidative cyclisation and preparation of furanaldehydes



To a dry flask was added the oxetane (0.2 mmol), acetonitrile (0.2 M compared to the oxetane) and 3-bromopyridine oxide (0.4 mmol). $Cu(MeCN)_4NTf_2$ (0.004 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to reflux (82 °C). The reaction was followed by TLC until no starting material remained. The reaction mixture was then filtered through a silica gel pad which was rinced with ethyl acetate (final volume 10 mL). Solvent was removed *in vacuo*. NMR analysis of the crude mixture gave the ratio of oxidised product. 4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde was purified by flash chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (90:10) as eluent.

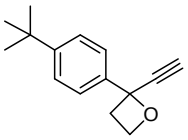
General procedure 3.3: oxidative cyclisation and preparation of α–β-unsaturated lactones



To a dry flask was added the oxetane (0.2 mmol), acetonitrile (0.2 M compared to the oxetane) and 4-methoxypyridine oxide (0.4 mmol). $Cu(MeCN)_4NTf_2$ (0.004 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to reflux (82 °C). The reaction was followed by TLC until no starting material remained. The reaction mixture was then filtered through a silica gel pad which was rinced with ethyl acetate (final volume 10 mL). Solvent was removed *in vacuo*. NMR analysis of the crude mixture gave the ratio of oxidised product. 4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde was purified by flash chromatography using ethyl acetate : petroleum ether (10 : 90) as eluent.

2. *Preparation of alkynyl oxetanes*

2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-2-ethynyloxetane (3.65) $C_{15}H_{18}O$ **MW = 214.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.1

Product: white solid

Yield: 14 % over 4 steps (m = 362 mg, n = 1.69 mmol)

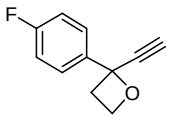
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.66 (dt, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 11.2, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 11.2, 8.4, 7.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 151.2, 140.2, 125.4 (2C), 124.4 (2C), 85.5, 80.3, 76.5, 66.1, 38.1, 34.6, 31.4 (3C).

HRMS: $C_{15}H_{18}O$ [M^+]; calculated: 214.1358, found: 214.1356.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 2966, 2890, 1508, 1463, 1399, 1267.

2-Ethynyl-2-(4-fluorophenyl)oxetane (3.71) $C_{11}H_9FO$ **MW = 176.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.1 from commercially available 3-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1-propanone

Product: colorless oil

Yield: 24 % over 3 steps (m = 128 mg, n = 0.72 mmol)

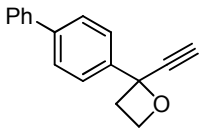
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.70-7.65 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.91 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 6.0 Hz, 1H)4.65 (dt, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 7.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.6 (d, $^1J_{CF}$ = 245.2 Hz), 139.1 (d, $^4J_{CF}$ = 3.1 Hz), 126.6 (d, $^3J_{CF}$ = 8.3 Hz, 2C), 115.3 (d, $^2J_{CF}$ = 21.5 Hz, 2C), 85.0, 80.0, 76.9, 66.0, 38.4.

HRMS: $C_{11}H_9FO$ [M^+]; calculated: 176.0637, found: 176.0638.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3310, 3013, 2970, 2892, 1603, 1509, 1234, 1157.

2-ethynyl-2-(4-phenylphenyl)oxetane (3.69) $C_{17}H_{14}O$ **MW = 234.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 3.1

Product: yellow solid

Yield: 7 % over 4 steps (m = 160 mg, n = 0.68 mmol)

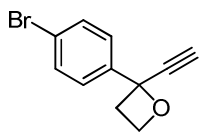
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 7.77-7.75 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (tt, *J* = 2.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 142.3, 141.1, 140.7, 128.9 (2C), 127.5, 127.3 (2C), 127.2 (2C), 125.2 (2C), 85.3, 80.3, 76.8, 66.2, 38.3.

HRMS: $C_{17}H_{14}O$ [M^+]; calculated: 234.1045, found: 234.1044.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 3032, 2958, 2923, 2891, 1487, 1259.

2-(4-bromophenyl)-2-ethynyloxetane (3.73)	$C_{11}H_9BrO$	**MW = 237.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.1

Product: yellow solid

Yield: 4 % over 4 steps (m = 72 mg, n = 0.30 mmol)

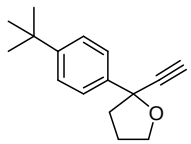
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 7.55-7.50 (m, 4H), 4.85 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 142.3, 131.5, 126.4, 122.1, 84.7, 79.8, 76.9, 66.0, 38.2.

HRMS: $C_{11}H_9BrO$ [M^+]; calculated: 235.9837, found: 235.9840.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3308, 2927, 2855, 1732, 1488, 1465, 1377, 1264.

2-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-ethynyltetrahydrofuran	$C_{16}H_{20}O$	**MW = 228.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.1

Product: white solid

Yield: 39 % over 4 steps (m = 665 mg, n = 2.91 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.42 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 4.26-4.14 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H),2.13-2.04 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

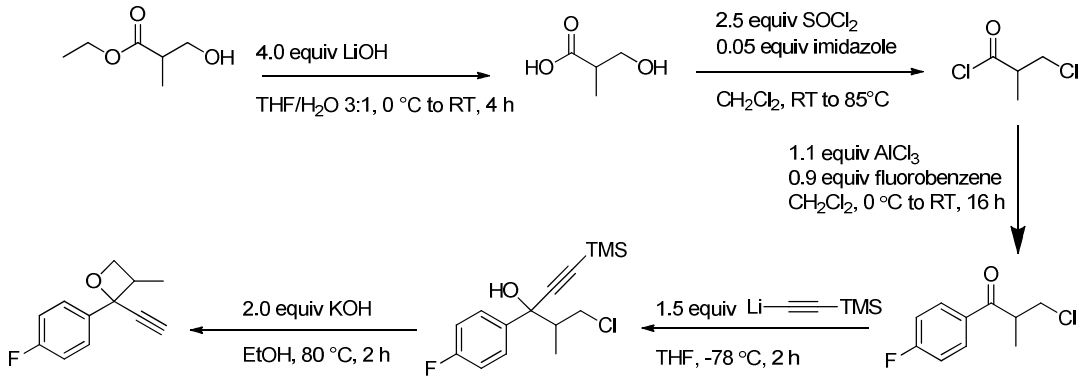
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 150.5, 140.1, 125.2 (2C), 124.9 (2C), 86.3, 80.2, 72.9, 68.4, 42.5, 34.5, 31.4 (3C), 25.8.

HRMS: $C_{16}H_{20}O$ [M^+]; calculated: 228.1514, found: 228.1517.

IR ($CHCl_3$): ν (cm^{-1}) 3311, 2966, 2871, 1461, 1363, 1268, 1052.

2-ethynyl-2-(4-fluorophenyl)-3-methyloxetane (3.75)	$C_{12}H_{11}FO$	**MW = 190.2 g.mol^{-1}**

Procedure:



To a dry flask under nitrogen atmosphere containing ethyl 3-hydroxybutyrate in THf/H_2O (75/25) at 0°C was added LiOH. The mixture was stirred 30 min at 0°C then 4h at room temperature. The organic solvents were then removed *in vacuo*. The aqueous phase was diluted with water, acidified to pH 1 with HCl 37% and then extracted three times woth ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After filtration, the solvent were removed *in vacuo*. Crude 3-hydroxybutyric acid was obtained as a pale yellow oil that was furthered used without purification.

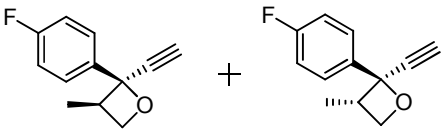
To the crude mixture obtained, dichloromethane and imidazole (0.05 equiv) were added and the mixture stirred at 0°C under nitrogen atmosphere. Then thionyl chloride (2.5 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then heated at 85°C for 2h until no gas emission was observed. Excess $SOCl_2$ was removed *in vacuo*. The crude 3-chlorobutyryl chloride was then used without further purification.

To a dry flask under nitrogen atmosphere were added $AlCl_3$ (1.2 equiv) and CH_2Cl_2 (0.75 M compared to fluorobenzene). The mixture was cooled to 0 °C. Then the 3-chlorobutyryl chloride (1.1 equiv) was added followed by addition of fluorobenzene. The reaction was stirred 30 minutes at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction stirred for 30 more minutes. After cooling to 0 °C, the reaction was slowly quenched with water. The mixture was poured into a separatory funnel containing H_2O and CH_2Cl_2. The phases were separated and the aqueous extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with water and sat. NaCl (aq.), then dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (EtOAc in petroleum ether) yielding the ketone.

To a dry flask under nitrogen atmosphere were added THF (0.25 M compared to ketone) and TMS-acetylene (1.5 equiv) and the mixture cooled to -78 °C. Then *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 1.5 equiv) was added and the reaction stirred for 30 minutes. To this mixture was slowly added the ketone. The reaction was left stirring at -78 °C until no starting material remained in TLC (2h). The reaction was quenched with sat. NH_4Cl (aq.), then allowed to heat to room temperature before it was transferred

to a separatory funnel containing H_2O and Diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with Diethyl ether. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, then dried over Magnesium sulfate. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product carried forward without further purification.

The crude alcohol was dissolved in EtOH (0.25M) and KOH in pellets (2eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then, the reaction mixture was heated at 80°C and stirred for 2 hours. The ethanol was then removed in vacuo. The mixture was dissolved in Diethyl ether and poured in a separatory funnel containing Diethyl ether and H_2O. The phases were separated and the aqueous phase extracted twice with Diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine and dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography yielding the final oxetane in a 8.5% yield over 5 steps.



Product: pale yellow oil

Yield: 8.5 % over 5 steps (m = 174 mg, n = 0.91 mmol). Product obtained as a mixture of diastereoisomers in a 1:1.33 ratio.

Major diastereoisomer: **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7.63-7.59 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.92 (qdd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* =7.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (*J* = 6.5 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.4 (d, $^1J_{CF}$ = 244.7Hz), 139.5 (d, $^4J_{CF}$ = 3.2 Hz), 126.5 (d, $^3J_{CF}$ = 8.2 Hz, 2C), 115.3 (d, $^2J_{CF}$ = 21.5 Hz, 2C), 86.1, 76.0, 75.5, 73.4, 44.6, 24.0.

Minor diastereoisomer: **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7.63-7.59 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 5.21 (qdd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* =7.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.60 (*J* = 7.9 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 162.5 (d, $^1J_{CF}$ = 245.0 Hz), 139.6 (d, $^4J_{CF}$ = 3.2 Hz), 126.8 (d, $^3J_{CF}$ = 8.3 Hz, 2C), 115.2 (d, $^2J_{CF}$ = 21.5 Hz, 2C), 85.6, 75.9, 75.8, 73.3, 45.8, 23.6.

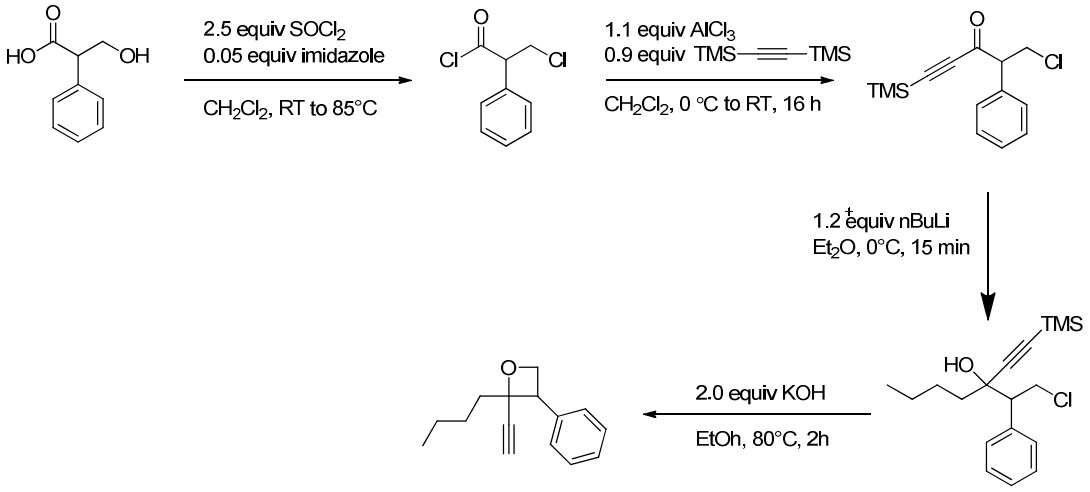
For both diastereoisomers:

HRMS: $C_{12}H_{11}FO$ [M^+]; calculated: 190.0794, found: 190.0794.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 3005, 2971, 2925, 1603, 1546, 1509, 1440, 1380, 1253, 1234, 1156.

2-butyl-2-ethynyl-3-phenyloxetane (3.83) $C_{15}H_{18}O$ **MW = 214.3 g.mol^{-1}**

Procedure:



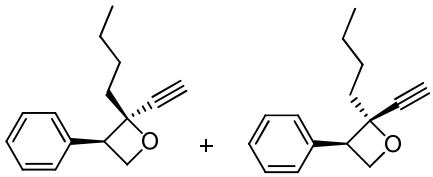
To tropic acid (10 mmol, 1.0 equiv) in a dry flask under nitrogen atmosphere were added dry dichloromethane (1 mL) and imidazole (0.05 equiv). The mixture was cooled to 0°C and then thionyl chloride (2.5 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then heated at 85°C for 2h until no gas emission was observed. Excess thionyl chloride was removed *in vacuo*. 3-chloro-2-phenylpropanoyl chloride was then used without further purification.

To a dry flask under nitrogen atmosphere were added $AlCl_3$ (1.2 equiv) and dichloromethane (0.75 M compared to bis(trimethylsilyl)acetylene). The mixture was cooled to 0 °C. Then the 3-chloro-2-phenylpropanoyl chloride (1.1 equiv) was added followed by addition of bis(trimethylsilyl)acetylene. The reaction was stirred 30 minutes at 0 °C and TLC showed no remaining starting materialThe reaction was slowly quenched carefully with water at 0 °C. The mixture was then poured into a separatory funnel containing water and dichloromethane. The phases were separated and the aqueous extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine then dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (ethyl acetate in petroleum ether) yielding the ketone.

A dry flask under nitrogen atmosphere containing dry diethyl ether (0.25M compared to ketone) was cooled to 0°C and *n*-butyllithium (1.2 equiv) was added. Ketone in solution in THF (1M) was then added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture was then stirred at 0°C for 15 minutes until TLC showed no remaining strating material. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl (aq.), then allowed to heat to room temperature before it was transferred to a separatory funnel containing water and diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, then dried over Magnesium sulfate. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product carried forward without further purification.

The crude alcohol was dissolved in ethanol (0.25M) and KOH in pellets (2eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then, the reaction mixture was heated at

80°C and stirred for 2 hours. The ethanol was then removed in vacuo. The mixture was dissolved in diethyl ether and poured in a separatory funnel containing diethyl ether and water. The phases were separated and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine and dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography yielding the final oxetane.



Product: yellow oil, mixture of diastereoisomers in a 1:2.85 ratio

Yield: 12 % over 4 steps (m = 255 mg)

Major diastereoisomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41-7.35 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.87 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.60-1.34 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.4, 128.5 (2C), 128.2 (2C), 127.4, 86.3, 82.6, 79.3, 71.2, 50.4, 42.9, 25.7, 22.8, 14.0.

Minor diastereoisomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41-7.35 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.93 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.60-1.34 (m, 4H), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 136.0, 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.5, 86.2, 83.7, 75.8, 69.8, 50.8, 36.3, 25.1, 22.6, 13.8.

For both diastereoisomers

HRMS: $C_{15}H_{18}O$ [M^+]; calculated: 214.1358, found: 214.1354.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3311, 3032, 2959, 2936, 2887, 2875, 1558, 1545, 1455, 1257.

2-butyl-2-ethynyloxetane (3.81)	$C_9H_{14}O$	**MW = 138.2 g.mol^{-1}**

Procedure :

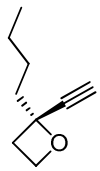
To a dry flask under argon atmosphere were added $AlCl_3$ (1.2 equiv) and dichloromethane (0.75 M compared to arene). The mixture was cooled to 0 °C. Then the acyl chloride (1.1 equiv) was added followed by addition of the bis(trimethylsilyl)acetylene. The reaction was stirred 30 minutes at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction stirred for another hour until TLC showed no remaining starting material. After cooling to 0 °C, the reaction was slowly quenched with water. The mixture was poured into a separatory funnel containing water and dichloromethane. The phases were separated and the aqueous extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were washed with H_2O and brine then dried over Magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography (ethyl acetate in petroleum ether) yielding the ketone.

A dry flask under nitrogen atmosphere containing dry diethyl ether (0.25M compared to ketone) was cooled to 0 °C and *n*-BuLi (2.5M in hexanes) (1.2 equiv) was added. Ketone in solution in THF (1M) was then added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture was then stirred at 0 °C for 15 minutes until TLC showed no remaining strating material. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl (aq.), then allowed to heat to room temperature before it was transferred to a separatory funnel containing water and diethyl ether. The phases were separated and the aqueous extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, and then dried over Magnesium sulfate. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product carried forward without further purification.

The crude alcohol was dissolved in ethanol (0.25M) and KOH in pellets (2eq) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then, the reaction mixture was heated at 80 °C and stirred for 2 hours. The ethanol was then removed in vacuo. The mixture was dissolved in diethyl ether and poured in a separatory funnel containing diethyl ether and water. The phases were separated and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine and dried over Magnesium sulfate. The solvent was carefully removed *in vacuo* and the crude purified by flash chromatography yielding the final oxetane.

Product: colorless oil.

Yield: 30% over 3 steps (m = 207mg)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.66 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.3 hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 6.3 hz, *J* = 8.6 hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 7.4 hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 85.6, 80.5, 75.2, 65.9, 41.7, 34.2, 25.7, 22.7, 14.0.

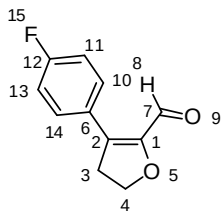
HRMS: $C_{15}H_{18}O_2$ [M^+]; calculated: 138.1045, found: 138.1040

HRMS: $C_9H_{14}O$ [$M+Na^+$]; calculated: 138.1045; not found

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3310, 2960, 2933, 2874, 2889, 1467, 1230, 968.

3. Preparation of furanaldehydes

3-(4-Fluorophenyl)-4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (3.78) $C_{11}H_9FO_2$ **MW = 192.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 3.2

Product: colorless solid

Yield: 80 % (m = 15.4 mg)

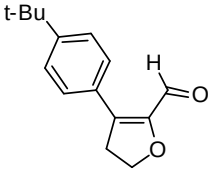
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.67 (s, 1H, **H8**), 7.44-7.39 (m, 2H, **H11 and H13**), 7.19-7.13 (m, 2H, **H10 and H14**), 4.59 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H, **H4**), 3.32 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H, **H3**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 181.7 (**C7**), 163.1 (d, $^1J_{CF}$ = 248.7 Hz, **C12**), 149.9 (**C1**), 132.8 (**C2**), 130.0 (d, $^3J_{CF}$ = 8.1 Hz, 2C, **C10 and C14**), 128.0 (d, $^4J_{CF}$ = 3.3 Hz, **C6**), 116.1 (d, $^2J_{CF}$ = 21.7 Hz, 2C, **C11 and C13**), 68.5 (**C4**), 35.6 (**C3**).

HRMS: $C_{11}H_9FO_2$ [M^+]; calculated: 192.0587, found: 192.0590.

IR ($CHCl_3$): ν (cm^{-1}) 3054, 2964, 2857, 1750, 1671, 1602, 1510, 1239, 1159, 1097.

3-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (3.67) $C_{15}H_{18}O_2$ **MW = 230.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.2

Product: white solid

Yield: 85 % (m = 19.6 mg)

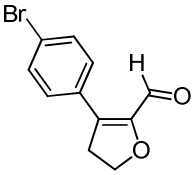
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.73 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 4.57 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 182.0, 152.5, 149.8, 134.3, 129.0, 128.0 (2C), 125.9 (2C), 68.5, 35.5, 34.8, 31.2 (3C).

HRMS: $C_{15}H_{18}O_2$ [M^+]; calculated: 230.1307, found: 230.1307.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2966, 2869, 1734, 1681, 1607, 1243.

3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (3.79) $C_{11}H_9BrO_2$ **MW = 253.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.2

Product: colorless oil

Yield: 79 % (m = 20.0 mg)

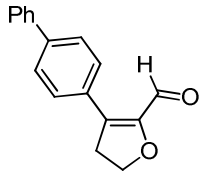
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.64 (s 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 181.5, 150.2, 132.2, 132.1 (2C), 130.9 (2C), 129.6, 123.2, 68.6, 35.4.

HRMS: $C_{11}H_9BrO_2$ [M^+]; calculated: 251.9786, found: 251.9789.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2964, 2925, 2899, 2850, 1686, 1587, 1487, 1244, 1167.

3-(4-phenylphenyl)-4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (3.77) $C_{17}H_{14}O_2$ **MW = 250.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.2

Product: colorless oil

Yield: 88 % (m = 22.0 mg)

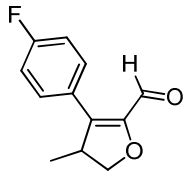
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.74 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)181.8, 150.1, 142.0, 140.1, 133.5, 130.9, 129.0 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.5 (2C), 127.0 (2C), 68.6, 35.5.

HRMS: $C_{17}H_{14}O_2$ [M^+]; calculated: 250.0994, found: 250.0986.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3033, 2850, 1682, 1558, 1488, 1374, 1264, 1244, 1164.

3-(4-fluorophenyl)-4-methyl-4,5-dihydrofuran-2-carbaldehyde (3.80) $C_{12}H_{11}FO_2$ **MW = 206.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.2

Product: pale yellow oil

Yield: 72 % (m = 14.8 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.60 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.89 (qdd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 17;4 Hz, 1H), 2.88 (*J* = 8.5 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

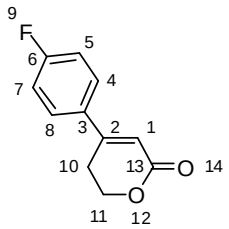
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8, 181.8, 162.9 (d, $^1J_{CF}$ = 248.4 Hz), 149.2, 132.2, 129.9 (d, $^3J_{CF}$ = 8.1 Hz, 2C), 128.2 (d, $^4J_{CF}$ = 3.5 Hz), 115.9 (d, $^2J_{CF}$ = 21.7 Hz, 2C), 76.9, 42.6, 21.7.

HRMS: $C_{12}H_{11}FO_2$ [M^+]; calculated: 206.0743, found: 206.0738.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2980, 2845, 1686, 1603, 1509, 1263, 1240, 1160.

4. Preparation of α–β-unsaturated lactones

4-(4-Fluorophenyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (3.72) $C_{11}H_9FO_2$ **MW = 192.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: colorless oil

Yield: 83 % (m = 15.9 mg)

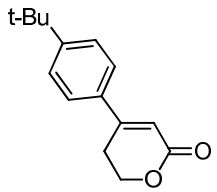
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.61-7.56 (m, 2H, **H5 and H7**), 7.22-7.16 (m, 2H, **H4 and H8**), 6.38 (s, 1H, **H1**), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H11**), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H10**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 164.9 (**C13**), 164.2 (d, $^1J_{CF}$ = 250.7 Hz, **C6**), 154.0, 132.2 (d, $^4J_{CF}$ = 3.4 Hz, **C2**), 128.0 (d, $^3J_{CF}$ = 8.5 Hz, 2C, **C4 and C8**), 116.2 (d, $^2J_{CF}$ = 21.7 Hz, 2C, **C5 and C7**), 114.9 (**C1**), 65.9 (**C11**), 26.4 (**C10**).

HRMS:$C_{11}H_9FO_2$ [M$^+$]; calculated: 192.0587, found: 192.0586.

IR (CCl_4):ν(cm^{-1}) 3054, 2954, 2905, 1720, 1703, 1602, 1510, 1226, 1163, 1090.

4-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (3.66) $C_{15}H_{18}O_2$ **MW = 230.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: yellow solid

Yield: 74 % (m = 17.0 mg)

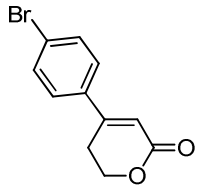
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 165.3, 155.1, 154.4, 133.0, 126.0 (2C), 125.9 (2C), 114.2, 66.1, 34.9, 31.2 (3C), 26.3.

HRMS: $C_{15}H_{18}O_2$ [M$^+$]; calculated: 230.1307, found: 230.1302.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2966, 2870, 1731, 1363, 1218, 1091.

4-(4-bromophenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (3.74) $C_{11}H_9BrO_2$ **MW = 253.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: light pink solid

Yield: 73 % (m = 18.5 mg)

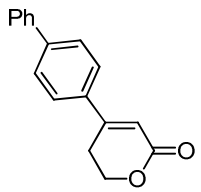
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.6 hz, 2H), 6.35 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 164.6, 154.0, 134.9, 132.3 (2C), 127.5 (2C), 125.2, 115.6, 66.0, 26.3.

HRMS: $C_{11}H_9BrO_2$ [M^+]; calculated: 251.9786, found: 251.9790.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2987, 2897, 1735, 1588, 1491, 1397, 1264, 1217.

4-(4-phenylphenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (3.70) $C_{17}H_{14}O_2$ **MW = 250.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: light yellow solid

Yield: 71 % (m = 17.8 mg)

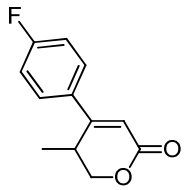
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.69-7.67 (m, 2H), 7.64-7.61 (m ,4H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.43 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.04 (dt, *J* = 1.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 165.0, 154.7, 143.6, 139.8, 134.8, 129.0 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 127.1 (2C), 126.5 (2C), 114.8, 66.0, 26.3.

HRMS: $C_{17}H_{14}O_2$ [M^+]; calculated: 250.0994, found: 250.0994.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3033, 2927, 2855, 1732, 1558, 1544, 1275, 1263, 1217, 1091.

4-(4-fluorophenyl)-5-methyl-5,6-dihydropyran-2-one (3.76) $C_{12}H_{11}FO_2$ **MW = 206.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: pale yellow oil

Yield: 89 % (m = 18.3 mg)

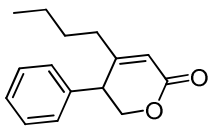
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.54-7.51 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.66 (qdd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 17.5 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 165.6, 164.1 (d, $^{1}J_{CF}$ = 250.5 Hz), 153.4, 132.3 (d, $^{4}J_{CF}$ = 3.1 Hz), 128.0 (d, $^{3}J_{CF}$ = 8.5 Hz, 2C) 116.2 (d, $^{2}J_{CF}$ = 21.7 Hz, 2C), 114.7 (d, $^{5}J_{CF}$ = 1.6 Hz), 73.7, 33.5, 20.8.

HRMS: $C_{12}H_{11}FO_2$ [M^+]; calculated: 206.0743, found: 206.0737.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2981, 2845, 1723, 1604, 1513, 1375, 1262, 1240, 1162, 1061.

4-butyl-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (3.84) $C_{15}H_{18}O_2$ **MW = 230.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: yellow oil

Yield: 67 % (m = 15.4 mg)

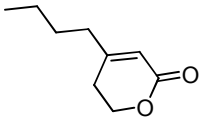
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37-7.29 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.59 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 164.6, 163.0, 137.3, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 116.6, 72.0, 44.2, 34.6, 28.7, 22.2, 13.8.

HRMS: $C_{15}H_{18}O_2$ [M^+]; calculated: 230.1307, found: 230.1300.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3066, 3030, 2961, 2933, 2895, 2875, 1736, 1465, 1242, 1214.

4-butyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (3.82) $C_9H_{14}O_2$ **MW = 154.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 3.3

Product: yellow oil

Yield: 74 % (m = 11.4 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.81-5.79 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 164.9, 161.8, 115.7, 66.0, 36.4, 28.5, 28.0, 22.3, 13.8.

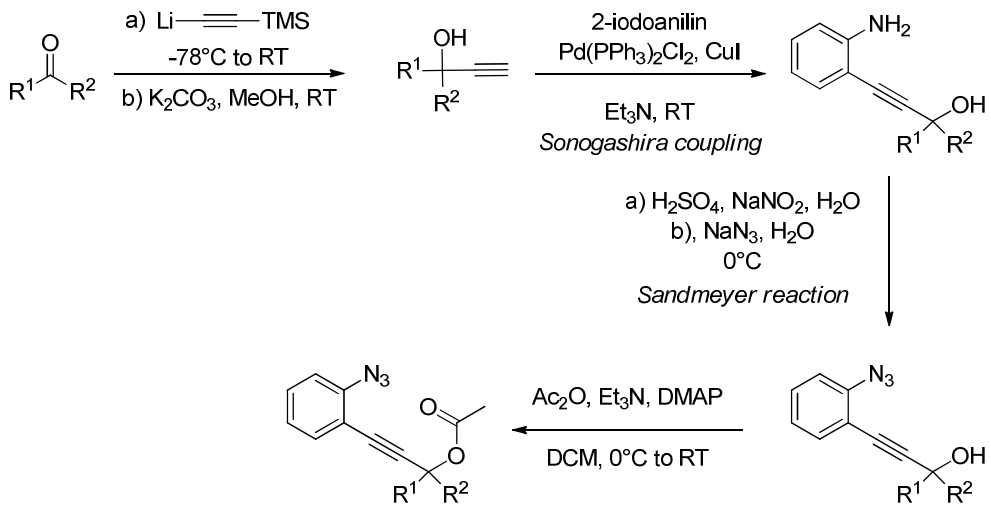
HRMS: $C_9H_{14}O_2$ [M^+]; calculated: 154.0994, found: 154.0988.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2960, 2933, 2899, 2875, 2863, 1732, 1468, 1396, 1266, 1219, 1150, 1081.

Chapitre 4 : Quinolines synthesis from azidophenylalkynyl acetates

1. General procedures

General procedure 4.1:



Preparation:

Addition on the ketone

1.0 equiv. of a solution of butyllithium in hexanes is added to a solution of 1.1 equiv. of ethynyltrimethylsilane in THF at -78°C. The mixture is stirred at -78°C for 30 minutes. 1.0 equiv. of the ketone is then added and the resulting mixture stirred at -78°C and monitored by TLC. (The mixture's temperature can be raised to 0°C or RT depending on the duration of the addition). When the reaction is complete, $NH_4Cl_{(sat)}$ is added to the solution and the temperature is allowed to raise to RT. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR.

The crude can be used in the second step without further purification.

Deprotection of the silyl group

The substrate is dissolved in MeOH (0.5M) and 0.3 equiv. of K_2CO_3 is added. The mixture is stirred at RT until TLC shows no remaining starting material. The solvent is then evaporated under low pressure. $NH_4Cl_{(sat)}$ and diethyl ether are added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR. The product is purified by column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (80:20) as eluent.

Sonogashira coupling

1.0 equiv. of 2-iodoanilin is dissolved in triethylamine (0.3 M) and the solution is degased by bubbling N_2 for one hour. 0.02 equiv. of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ and 0.04 equiv. of copper iodide are then added and the mixture stirred for 5 minutes. 1.0 equiv. of the alkyne obtained in the previous step is then added pure or in a 1M solution in triethylamine (if solid). The reaction mixture is stirred at RT until TLC shows no starting alkyne remaining (2h to overnight). $NH_4Cl_{(sat)}$ and diethyl ether are added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR. The product is then purified by column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (85:15) as eluent.

Sandmeyer reaction

The anilin obtained in the previous step is dissolved in a sulphuric acid solution (10% in water). Acetonitrile can be added when the substrate is not soluble in the aqueous phase (up to 5mL). The mixture is stirred at 0°C and a 1.5M solution of 1.2 equiv. of sodium nitrite in water is added dropwise over 15 minutes. The resulting mixture is stirred at 0°C for 30 minutes. Then, 1.2 equiv. of a 1.5M solution of sodium azide in water is added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes starting when no nitrogen degasing can be seen anymore.

The reaction is quenched by $Na_2S_2O_{3(sat)}$ and diethyl ether is added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR.

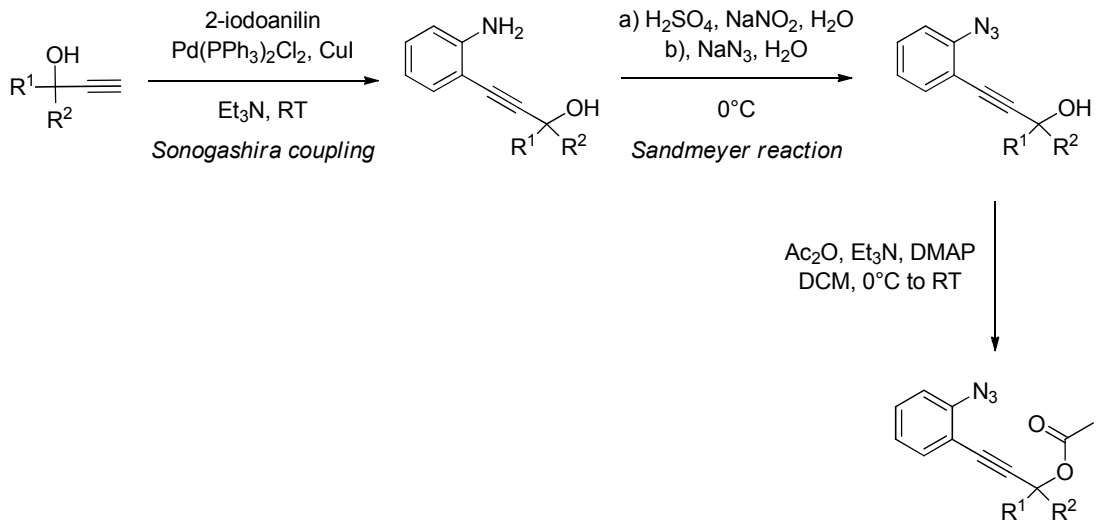
In most cases the next step can be carried out without further purification.

Acetylation

1.0 equiv. of the substrate is dissolved in dichloromethane (0.25M) and the solution is stirred under N_2 atmosphere at 0°C. 1.5 equiv. of triethylamine, 0.1 equiv. of DMAP and 1.5 equiv. of acetic anhydride are added. The reaction mixture is then heated to 40°C and stirred at this temperature until completion. $NH_4Cl_{(sat)}$ is then added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvent is evaporated and the crude is analyzed by NMR.

The product is then purified on column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (98:2) as eluent.

General procedure 4.2 (when the propargyl alcohol is comercially available)



Sonogashira coupling

1.0 equiv. of 2-iodoanilin is dissolved in triethylamine (0.3 M) and the solution is degased by bubbling N_2 for one hour. 0.02 equiv. of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ and 0.04 equiv. of copper iodide are then added and the mixture stirred for 5 minutes. 1.0 equiv. of the alkyne obtained in the previous step is then added pure or in a 1M solution in triethylamine (if solid). The reaction mixture is stirred at RT until TLC shows no starting alkyne remaining (2h to overnight). $NH_4Cl_{(sat)}$ and diethyl ether are added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR. The product is then purified by column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (85:15) as eluent.

Sandmeyer reaction

The anilin obtained in the previous step is dissolved in a sulphuric acid solution (10% in water). Acetonitrile can be added when the substrate is not soluble in the aqueous phase (up to 5mL). The mixture is stirred at 0°C and a 1.5M solution of 1.2 equiv. of sodium nitrite in water is added dropwise over 15 minutes. The resulting mixture is stirred at 0°C for 30 minutes. Then, 1.2 equiv. of a 1.5M solution of sodium azide in water is added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes starting when no nitrogen degasing can be seen anymore.

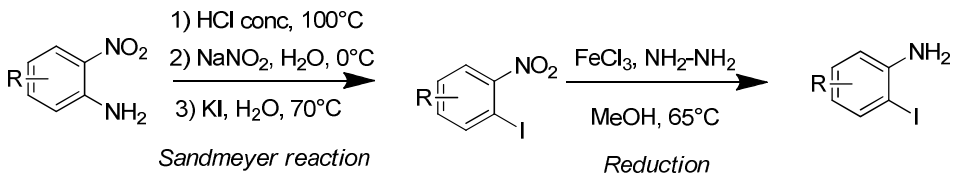
The reaction is quenched by $Na_2S_2O_{3(sat)}$ and diethyl ether is added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvents are evaporated and the crude is analyzed by NMR. In most cases the next step can be carried out without further purification.

Acetylation

1.0 equiv. of the substrate is dissolved in dichloromethane (0.25M) and the solution is stirred under N_2 atmosphere at 0°C. 1.5 equiv. of triethylamine, 0.1 equiv. of DMAP and 1.5 equiv. of acetic anhydride are added. The reaction mixture is then heated to 40°C and stirred at this temperature until completion. $NH_4Cl_{(sat)}$ is then added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases are washed with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvent is evaporated and the crude is analyzed by NMR.

The product is then purified on column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (98:2) as eluent.

General procedure 4.3 (starting from the 2-nitroanilin)



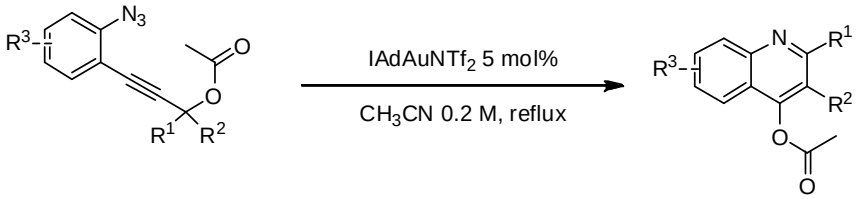
Sandmeyer reaction (iodation)

A suspension of 2-nitroaniline (6.0 mmol) in concentrated HCl (1.5 mL) was heated to 100 °C for 10 minutes. Then the solution was cooled to 0 °C and $NaNO_2$ (7.2 mmol, 497 mg) in 1.5 mL H_2O was added dropwise with a syringe at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C. Afterwards the solution was added slowly to an aqueous solution of KI (9.0 mmol, 1.5 g in 1.5 mL H2O) at 0 °C. The resulting mixture was heated to 70 °C for 2 hours. After cooling to rt, H_2O (10 mL) was added and the crude product was extracted with EtOAc (2×15.0 mL). The combined organic phases were washed with aqueous HCl (10%), aqueous NaOH (1 N), saturated aqueous $NaSO_3$-solution and brine. After drying over Magnesium sulfate, the organic solvent was evaporated under reduced pressure and the desired compounds were obtained as brown or light-yellow solids.

Reduction of the nitro group

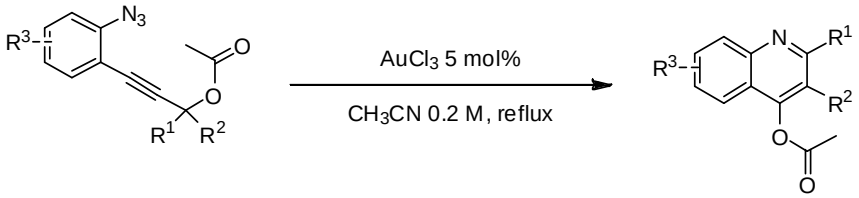
To a solution of FeCl3×6 H2O (4.0 mg, 15.0 μmol, 1.5 mol%) in 5.0 mL MeOH were added 1-iodo-2-nitrobenzene (1.0 mmol) and active carbon (4.0 mg, 0.2 mmol, 20 mol%). The mixture was heated to reflux and hydrazin monohydrate (100.0 mg, 0.1 mL, 2.0 mmol) was added dropwise by a syringe. Stirring at reflux was continued for further 2 h and monitored byTLC-analysis. After all starting material has been consumed the reaction mixture was cooled to rt and the solvent was removed *in vacuo*. The aniline was purified by column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate as eluent (90:10)

General procedure 4.4



In an NMR tube, 1.0 equiv. (0.1 mmol) of the subtrate is dissolved in 0.5mL of acetonitrile-d^3. 5 mol% of $IAdAuNTf_2$ (0.005 mmol) is then added to the solution and the reaction mixture is heated at reflux. The reaction is monitored by 1H NMR until completion. The solvent is evaporated and the product purified by column chromatography on silica using petroleum ether:ethyl acetate (80:20) as the eluent.

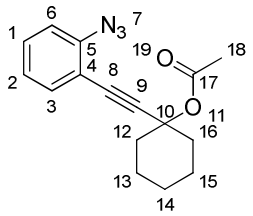
General procedure 4.5



In an NMR tube, 1.0 equiv. (0.1 mmol) of the subtrate is dissolved in 0.5mL of acetonitrile-d^3. 5 mol% of $AuCl_3$ (0.005 mmol) is then added to the solution and the reaction mixture is heated at reflux. The reaction is monitored by 1H NMR until completion. The solvent is evaporated and the product purified by column chromatography on silica using petroleum ether:ethyl acetate (80:20) as the eluent.

2. Preparation of the substrates

1-[2-(2-azidophenyl)ethynyl]cyclohexyl acetate (4.23) $C_{16}H_{17}N_3O_2$ **MW = 283.3g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: yellow oil

Yield: 66 % over 3 steps (m = 563 mg, n = 1.99 mmol)

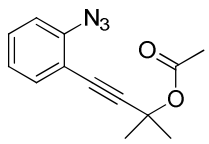
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H3**), 7.30 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H6**), 7.08-7.04 (m, 1H, **H2**), 7.28-7.23 (m, 1H, **H1**), 2.07 (s, 3H, **H18**), 1.95-1.88 (m, 4H, **H12 and H16**), 1.78-1.54 (m, 5H, **H13 to H15**), 1.41-1.32 (m, 1H, **H14**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3 (**C17**), 141.1 (**C5**), 134.0 (**C3**), 129.5 (**C1**), 124.5 (**C6**), 118.8 (**C1**), 115.3 (**C4**), 95.3 (**C8**), 81.9 (**C9**), 75.9 (**C10**), 37.1 (2C, **C12 and C16**), 25.3 (**C14**), 22.8 (2C, **C13 and C15**), 22.0 (**C18**).

HRMS: $C_{16}H_{17}N_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 283.1321, found 283.1313.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2939, 2862, 2118, 1747, 1571, 1489, 1447, 1366, 1297, 1234, 1023.

4-(2-azidophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.29) $C_{13}H_{13}N_3O_2$ **MW = 243.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: yellow oil

Yield: over 3 steps: 49% (m = 359 mg, n = 1.48 mmol)

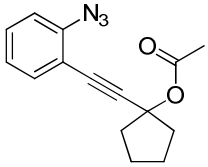
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3, 140.8, 134.0, 129.5, 124.5, 118.9, 115.0, 96.3, 79.5, 72.3, 28.8 (2C), 21.9.

HRMS: $C_{13}H_{13}N_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 243.1008, found 243.1019.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2989, 2940, 2125, 1747, 1572, 1489, 1438, 1366, 1299, 1264, 1242, 1133, 1015.

1-[2-(2-azidophenyl)ethynyl]cyclopentyl acetate (4.33) $C_{15}H_{15}N_3O_2$ **MW = 269.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: yellow oil

Yield: over 5 steps: **56%** (m = 449 mg, n = 1.67 mmol)

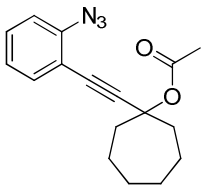
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.5, 140.8, 133.9, 129.4, 124.4, 118.9, 115.2, 95.8, 80.8, 80.1, 40.3 (2C), 23.4 (2C), 21.7.

HRMS: $C_{15}H_{15}N_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 269.1164, found 269.1178.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2963, 2877, 2119, 1747, 1572, 1489, 1446, 1367, 1302, 1238, 1181, 1013.

1-[2-(2-azidophenyl)ethynyl]cycloheptyl acetate (4.35) $C_{17}H_{19}N_3O_2$ **MW = 297.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: **48%** (m = 430 mg, n = 1.45 mmol)

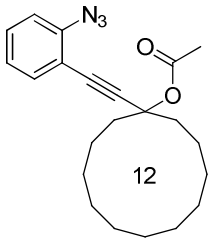
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (*J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H),2.39-2.33 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.72-1.56 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.2, 141.0, 134.0, 129.5, 124.5, 118.9, 115.3, 96.5, 81.1, 79.3, 40.2 (2C), 28.3 (2C), 22.4 (2C), 22.1.

HRMS: $C_{17}H_{19}N_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 297.1477, found 297.1480.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3068, 3037, 2103, 1744, 1571, 1489, 1440, 1369, 1300, 1223, 1014.

1-[2-(2-azidophenyl)ethynyl]cyclododecyl acetate (4.37) $C_{22}H_{29}N_3O_2$ **MW = 367.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: yellow oil

Yield: over 5 steps: 56% (m = 510 mg, n = 1.39 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J*

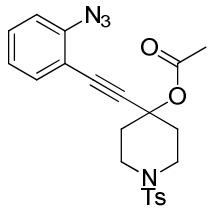
= 8.1 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 16H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.1, 141.0, 134.1, 129.5, 124.5, 118.8, 115.3, 95.7, 81.2, 78.2, 32.9 (2C), 26.1, 25.9 (2C), 22.3 (2C), 22.1 (2C), 21.8, 19.3 (2C).

HRMS: $C_{22}H_{29}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 367.2260, found 367.2250.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2932, 2865, 2854, 2124, 1743, 1558, 1555, 1550, 1546, 1542, 1489, 1471, 1446, 1365, 1304, 1233, 1216, 1013.

4-[2-(2-azidophenyl)ethynyl]-1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]piperidin-4-yl acetate (4.42) $C_{22}H_{22}N_4O_4S$ **MW = 438.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 49% (m = 650 mg, n = 1.48 mmol)

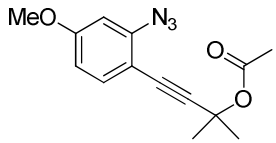
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 3.57 (dt, *J* = 4.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.07 (ddd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.1, 143.7, 141.2, 133.6, 133.4, 129.9, 129.7, 127.7, 124.5, 118.5, 114.2, 92.4, 83.7, 73.0, 43.1, 36.1, 21.8, 21.6.

HRMS: $C_{22}H_{22}N_4O_4S$ [M^+]; calculated: 438.1362, found 428.1348.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2938, 2859, 2119, 2089, 1748, 1490, 1362, 1298, 1226, 1169, 1096, 1018.

4-(2-azido-4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.48) $C_{14}H_{15}N_3O_3$ **MW = 273.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.3 then 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: **62%** (m = 340 mg, n = 1.245 mmol)

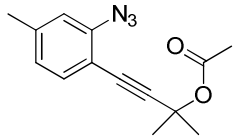
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 160.7, 142.2, 135.1, 110.7, 107.5, 104.8, 94.9, 79.5, 72.6, 55.5, 29.0 (2C), 22.1.

HRMS: $C_{14}H_{15}N_3O_3$ [M^+]; calculated: 273.1113, found 273.1112.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3485, 3387, 2939, 2111, 1747, 1610, 1571, 1488, 1297, 1229, 1213, 1172, 1132, 1048, 1004.

4-(2-azido-4-methylphenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.50) $C_{14}H_{15}N_3O_2$ **MW = 257.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: **74% (**m = 380 mg, n = 1.47 mmol)

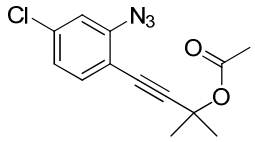
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 140.7, 140.2, 133.8, 125.6, 119.5, 112.1, 95.6, 79.7, 72.6, 29.0, 22.0, 21.5.

HRMS: $C_{14}H_{15}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 257.1164, found 257.1161.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2989, 2924, 2115, 1744, 1609, 1502, 1408, 1294, 1234, 1134, 1015.

4-(2-azido-4-chlorophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.52) $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$ **MW = 277.7 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure **4.3** then **4.2**

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: 90% (m = 500 mg, n = 1.802 mmol)

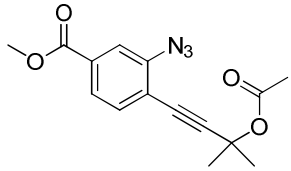
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 142.0, 135.2, 134.8, 124.9, 119.3, 113.7, 97.3, 78.7, 72.3, 28.8 (2C), 22.0.

HRMS: $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$ [M^+]; calculated: 277.0618, found 277.0630.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2990, 2941, 2110, 1748, 1590, 1485, 1398, 1366, 1285, 1238, 1134, 1015

methyl 4-[3-(acetyloxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl]-3-azidobenzoate (4.54) $C_{15}H_{15}N_3O_4$ **MW = 301.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: 40% (m= 235 mg, n= 0.79 mmol)

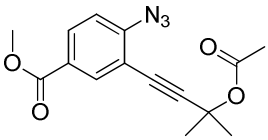
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.71-7.69 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 165.8, 141.3, 134.0, 131.0, 125.4, 119.9, 119.4, 99.2, 79.2, 72.2, 52.5, 28.8, 28.7, 21.9.

HRMS: $C_{15}H_{15}N_3O_4$ [M^+]; calculated: 301.1063, found 301.1055.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2990, 2953, 2847, 2117, 1747, 1603, 1499, 1401, 1366, 1292, 1238, 1133, 1112, 1015.

methyl 3-[3-(acetyloxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl]-4-azidobenzoate (4.56)	$C_{15}H_{15}N_3O_4$	**MW = 301.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: **56%** (m = 335 mg, n = 1.11 mmol)

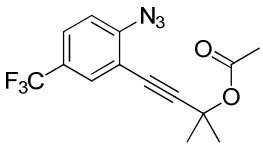
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.6, 165.7, 145.2, 135.5, 130.7, 126.5, 118.9, 115.1, 97.1, 78.8, 72.2, 52.3, 28.9 (2C), 22.0.

HRMS: $C_{15}H_{15}N_3O_4$ [M^+]; calculated: 301.1063, found 301.1063.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2925, 1776, 1632, 1505, 1367, 1199, 1175, 1083.

4-[2-azido-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.58)	$C_{14}H_{12}F_3N_3O_2$	**MW = 311.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.3 then 4.2

Product: colorless oil

Yield: 41 % (m = 382 mg, n = 1.23 mmol)

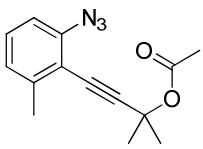
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 144.3, 131.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.9 (q, *J* = 33.3 Hz), 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.5 (q, *J* = 272.0 Hz), 119.3, 115.6, 97.9, 78.4, 72.1, 28.8, 22.0.

HRMS: $C_{14}H_{12}F_3N_3O_2$ [M^+]; calculated: 311.0882, found 311.0866.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2990, 2126, 2097, 1748, 1611, 1336, 1241, 1135.

4-(2-azido-6-methylphenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl acetate (4.60) $C_{14}H_{15}N_3O_2$ **MW = 257.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.3 then 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps 29 % (m = 223 mg, n = 0.87 mmol)

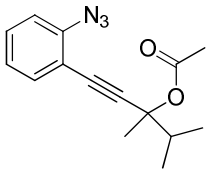
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.19 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3, 143.0, 141.0, 128.9, 125.7, 116.0, 114.8, 100.6, 78.4, 72.4, 29.0, 22.0, 20.8.

HRMS: $C_{14}H_{15}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 257.1164, found 257.1158.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2989, 2941, 2216, 2118, 1744, 1572, 1461, 1367, 1242, 1132.

1-(2-azidophenyl)-3,4-dimethylpent-1-yn-3-yl acetate (4.62) $C_{15}H_{17}N_3O_2$ **MW = 271.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 67% (m = 541 mg, n = 2.00 mmol)

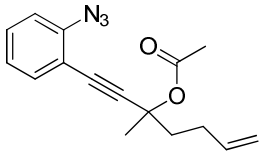
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 2.28 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 141.2, 134.1, 129.5, 124.5, 118.8, 115.2, 94.6, 81.2, 79.4, 37.6, 23.2, 22.0, 17.6, 17.3.

HRMS: $C_{15}H_{17}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 271.1321, found 271.1324.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2973, 2939, 2106, 1748, 1571, 1489, 1442, 1369, 1299, 1242, 1148, 1122, 1049.

1-(2-azidophenyl)-3-methylhept-6-en-1-yn-3-yl acetate (4.63) $C_{16}H_{17}N_3O_2$ **MW = 283.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 17% (m = 95 mg, n = 0.34 mmol)

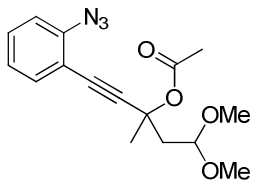
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.42 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.88 (tdd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (ddd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3, 141.1, 137.9, 134.0, 129.7, 124.6, 118.9, 115.0, 114.9, 95.2, 80.9, 75.4, 40.8, 28.8, 26.5, 22.0.

HRMS: $C_{16}H_{17}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 283.1321, found 283.1327.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2981, 2938, 2122, 2093, 1744, 1642, 1489, 1439, 1367, 1301, 1238, 1149, 1013.

1-(2-azidophenyl)-5,5-dimethoxy-3-methylpent-1-yn-3-yl acetate (4.66) $C_{16}H_{19}N_3O_4$ **MW = 317.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 40 % (m = 380 mg, n = 1.2 mmol)

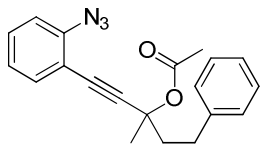
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.82 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.43 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 5.4 *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3, 141.2, 134.0, 129.8, 124.6, 118.8, 114.8, 101.9, 94.8, 81.2, 73.7, 53.1, 52.8, 43.3, 27.2, 22.1.

HRMS: $C_{16}H_{19}N_3O_4$ [M^+]; calculated: 317.1376 (- OAc: 257.1164), found 257.1181.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2941, 2126, 2093, 1748, 1572, 1489, 1366, 1301, 1234, 1122.

1-(2-azidophenyl)-3-methyl-5-phenylpent-1-yn-3-yl acetate (4.68) $C_{20}H_{19}N_3O_2$ **MW = 333.4 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps **78 %** (m = 779 mg, n = 2.34 mmol)

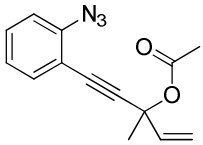
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.46 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.21 (tt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.39 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4, 141.7, 141.3, 134.1, 129.8, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.0, 124.6, 118.9, 115.0, 95.2, 81.1, 75.5, 43.5, 30.9, 26.6, 22.0.

HRMS: $C_{20}H_{19}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 333.1477, found 333.1490.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3029, 2939, 2122, 1745, 1572, 1489, 1367, 1300, 1237, 1170.

5-(2-azidophenyl)-3-methylpent-1-en-4-yn-3-yl acetate (4.71) $C_{14}H_{13}N_3O_2$ **MW = 255.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: yellow oil

Yield: over 3 steps: 34 % (m = 257 mg, n = 1.02 mmol)

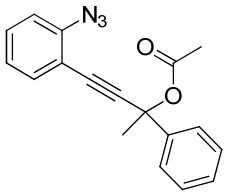
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.45 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.4 hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.08 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.0, 141.2, 138.5, 134.0, 129.8, 124.5, 118.7, 115.9, 114.6, 93.3, 82.2, 74.8, 28.3, 21.9.

HRMS: $C_{14}H_{13}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 255.1008 (- N_3: 195.0796), found 195.0789.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2990, 2121, 1752, 1572, 1489, 1367, 1299, 1234, 1063.

4-(2-azidophenyl)-2-phenylbut-3-yn-2-yl acetate (4.74) $C_{18}H_{15}N_3O_2$ **MW = 305.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: **45%** (m = 410 mg, n = 1.34 mmol)

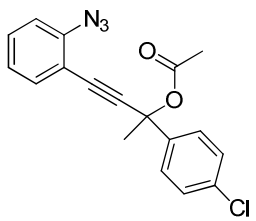
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.14-7.08 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6, 142.6, 141.4, 134.0, 129.9, 128.5 (2C), 127.9, 125.1 (2C), 124.61, 118.8, 114.9, 94.5, 83.0, 76.1, 32.0, 21.9.

HRMS: $C_{18}H_{15}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 305.1164, not found. (carbocation too stable, we must lose the acetate group).

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2131, 2110, 1752, 1541, 1489, 1449, 1366, 1303, 1234, 1218, 1061.

4-(2-azidophenyl)-2-(4-chlorophenyl)but-3-yn-2-yl acetate (4.78) $C_{18}H_{14}ClN_3O_2$ **MW = 339.8 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: **49% (**m = 499 mg, n = 1.47 mmol)

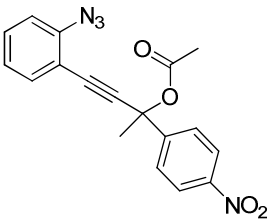
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.65-7.62 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6, 141.5, 141.2, 134.0, 133.8, 130.0, 128.6 (2C), 126.7 (2C), 124.6, 118.8, 114.6, 93.8, 83.3, 75.6, 31.9, 21.8.

HRMS: $C_{18}H_{14}ClN_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 339.0775, found 339.0772.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2994, 2112, 1753, 1489, 1448, 1366, 1299, 1230, 1154, 1095, 1062.

4-(2-azidophenyl)-2-(4-nitrophenyl)but-3-yn-2-yl acetate (4.82) $C_{18}H_{14}N_4O_4$ **MW = 350.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 26% (m = 276 mg, n = 0.79 mmol)

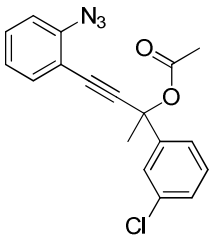
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.26-8.22 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.5, 149.8, 147.5, 141.6, 133.9, 130.3, 126.2 (2C), 124.7, 123.8 (2C), 118.8, 114.1, 92.9, 83.9, 75.3, 31.9, 21.6.

HRMS: $C_{18}H_{14}N_4O_4$ [M$^+$]; calculated: 350.1015, found 350.1010.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2995, 2128, 2109, 1756, 1608, 1529, 1490, 1448, 1351, 1298, 1260, 1229, 1215, 1154, 1064, 1013.

4-(2-azidophenyl)-2-(3-chlorophenyl)but-3-yn-2-yl acetate (4.86) $C_{18}H_{15}ClN_3O_2$ **MW = 339.8 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: 45 % (m = 457 mg, n = 1.35 mmol)

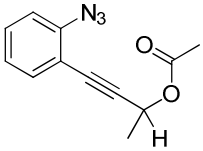
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dtd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.3 H , *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dt, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6, 144.8, 141.7, 134.4, 133.9, 130.0, 129.7, 128.1, 125.8, 124.6, 123.2, 118.7, 114.5, 93.6, 83.4, 75.5, 32.0, 21.8.

HRMS: $C_{18}H_{15}ClN_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 339.0775, found 339.0763.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2994, 2122, 1755, 1597, 1489, 1303, 1215, 1063.

4-(2-azidophenyl)but-3-yn-2-yl acetate (4.96) $C_{12}H_{11}N_3O_2$ **MW = 229.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: colorless oil

Yield: over 3 steps: 85 % (m = 389 mg, n = 1.7 mmol)

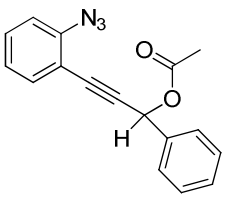
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.09-7.05 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.0, 141.3, 134.0, 129.9, 124.6, 118.9, 114.5, 93.4, 80.2, 60.9, 21.4 (2C), 21.2.

HRMS: $C_{12}H_{11}N_3O_2$ [M$^+$]; calculated: 229.0851, found 229.0854.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2992, 2130, 1747, 1571, 1489, 1448, 1371, 1307, 1230, 1083.

3-(2-azidophenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl acetate (4.99) $C_{17}H_{13}N_3O_2$ **MW = 291.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.2

Product: yellow oil

Yield: over 5 steps: 75% (m = 654 mg, n = 2.24 mmol)

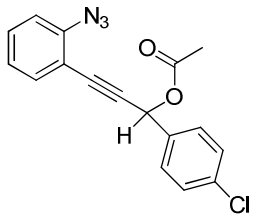
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.64 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.35 (ddd, J=1.6Hz, J=7.5Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.8, 141.6, 136.9, 134.0, 130.1, 129.1, 128.8 (2C), 128.0 (2C), 124.6, 118.7, 114.3, 91.4, 82.8, 66.6, 21.2.

HRMS: $C_{17}H_{13}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 291.1008, found 291.1007.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2934, 2861, 2120, 1744, 1571, 1489, 1446, 1366, 1299, 1238, 1179, 1011.

3-(2-azidophenyl)-1-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl acetate (4.102) $C_{17}H_{12}ClN_3O_2$ **MW = 325.7 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedure 4.1

Product: colorless oil

Yield: over 5 steps: **87%** (m = 570 mg, n = 1.75 mmol)

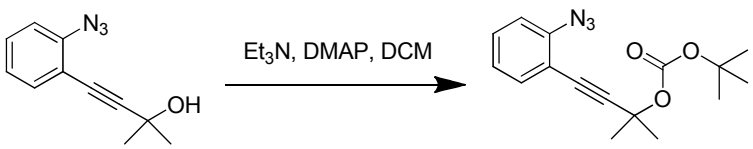
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.60-7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.8, 141.7, 135.5, 135.0, 134.0, 130.3, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 124.6, 118.7, 114.0, 90.8, 83.1, 65.4, 21.1.

HRMS: $C_{17}H_{12}ClN_3O_2$ [M^+]; calculated: 325.0618, found 325.0625.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2936, 2130, 2101, 1745, 1597, 1490, 1448, 1369, 1298, 1222, 1094, 1015.

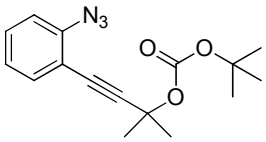
4-(2-azidophenyl)-2-methylbut-3-yn-2-yl *tert*-butyl carbonate (4.105) $C_{16}H_{19}N_3O_2$ **MW = 301.3 g.mol^{-1}**



Procedure: 1.0 equiv. of the starting susbtrate (1mmol) is dissolved in dichloromethane (0.5M) and the solution is stirred under N_2 atmosphere. 1.5 equiv. of triethylamine, 0.1 equiv. of DMAP and 1.5 equiv. of *tert*-Butylcarbamate anhydride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours. $NH_4Cl_{(sat)}$ is then added to the mixture. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases are washed

with water, brine and dried over Magnesium sulfate. After filtration, the solvent is evaporated and the crude is analyzed by NMR.

The product is then purified on column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (98:2) as eluent.



Product: colorless oil

Yield: 90% (m = 272 mg, n = 0.903 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.51 (s, 9H).

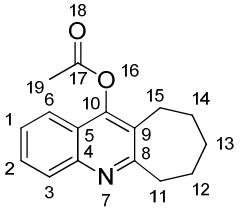
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 151.4, 141.0, 133.8, 129.6, 124.5, 118.9, 96.0, 82.1, 79.8, 73.8, 28.9, 27.8.

HRMS: $C_{16}H_{19}N_3O_2$ [M^+]; calculated: 301.1426, found 301.1433.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 2938, 2124, 2096, 1749, 1489, 1447, 1369, 1301, 1281, 1259, 1176, 1126.

3. Catalysis and preparation of the products

***6H,7H,8H,9H,10H*-cyclohepta*[b]*quinolin-11-yl acetate (4.24)**	$C_{16}H_{17}NO_2$	**MW = 255.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **92%** (m = 23.4 mg, n = 0.0918mmol), general procedure **4.5**: yield = **80%** (m = 20.4 mg, n = 0.0800 mmol)

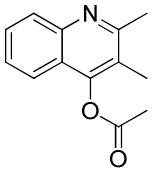
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H **H3**), 7.68 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 8.1 Hz , 1H **H6**), 7.64 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H **H2**), 7.48 (ddd, *J* = 1.1 Hz , *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H **H1**), 3.26-3.23 (batman, 1H **H11**), 2.82-2.79 (batman, 2H **H15**), 2.50 (s, 3H I), 1.91-1.79 (m, 4H **H12-H14**), 1.74-1.68 (m, 2H **H13**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.4 (C **C10**), 166.0 (C=O **C17**), 150.5 (C **C8**), 147.2 (C **C4**), 129.1 (CH **C2**), 128.8,(CH **C3**) 127.6 (C **C5**), 126.3 (CH **C1**), 121.5 (C **C9**), 121.0 (CH **C6**), 40.3 (CH_2 **C11**), 32.1 (CH_2 **C12 ou C14**), 27.5 (CH_2 **C13**), 26.8 (CH_2 **C15+C12 ou C14**), 20.6 (CH_3 **C19**).

HRMS: $C_{16}H_{17}NO_2$ [M^+]; calculated: 255.1259, found 255.1263.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2928, 2855, 1777, 1625, 1605, 1493, 1368, 1208, 1189, 1164, 1044.

2,3-dimethylquinolin-4-yl acetate (4.30) $C_{13}H_{13}NO_2$ **MW = 215.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **90%,** general procedure **4.5**: yield = **79%**

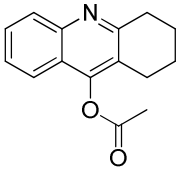
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1, 160.1, 151.6, 147.3, 129.1, 128.7, 126.2, 121.6, 121.4, 120.8, 24.2, 20.6, 12.8.

HRMS: $C_{13}H_{13}NO_2$ [M^+]; calculated: 215.0946, found 215.0940.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3068, 2925, 1775, 1558, 1541, 1494, 1367, 1198, 1171, 1083, 1012.

1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl acetate (4.34) $C_{15}H_{15}NO_2$ **MW = 241.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **93%,** general procedure **4.5**: yield = **82%**

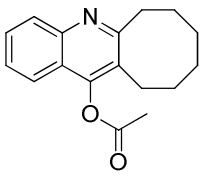
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.9, 160.4, 151.7, 147.5, 129.2, 128.6, 126.1, 122.5, 121.3, 120.6, 33.8, 23.5, 22.8, 22.1, 20.6.

HRMS: $C_{15}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 241.1103, found 241.1106.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3071, 2943, 2866, 1774, 1626, 1558, 1492, 1368, 1348, 1198, 1171, 1063, 1004.

***6H,7H,8H,9H,10H,11H*-cycloocta*[b]*quinolin-12-yl acetate (4.36)** $C_{17}H_{19}NO_2$ **MW = 269.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: orange amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**:, **Yield = 90%** (m = 24.1 mg, n = 0.895 mmol), general procedure **4.5**: yield = **85%**

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 170.1, 165.8, 153.2, 147.7, 130.5, 128.7, 127.7, 127.4, 122.6, 122.4, 36.0, 31.8, 30.5, 26.8, 26.7, 25.6, 20.9.

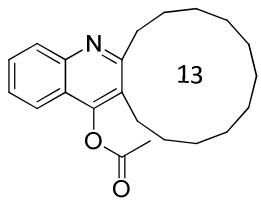
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.05 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.47 (ddd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7, 164.7, 151.5, 147.8, 129.0, 128.8, 126.1, 125.8, 121.5, 120.8, 35.9, 31.0, 29.8, 26.2, 26.0, 25.2, 20.6.

HRMS: $C_{17}H_{19}NO_2$ [M^+]; calculated: 269.1416, found 269.1433.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3070, 2929, 2857, 1774, 1625, 1602, 1494, 4470, 1446, 1368, 1353, 1198, 1168, 1094, 1054, 1038.

6H,7H,8H,9H,10H,11H,12H,13H,14H,15H,16H- **cyclotrideca*[b]*quinolin-17-yl acetate (4.38)** $C_{22}H_{29}NO_2$ **MW = 339.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: pale yellow oil

Yield: general procedure **4.4:**, yield = **71% (indole as a by-product, global yield = 80%)** (m = 24.1 mg, n = 0.071mmol)**,** general procedure **4.5:** yield = **83%** (m = 28.3 mg, n = 0.0834 mmol)**.**

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H) 2.98-2.94 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.67-1.26 (m, 16H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 168.7, 163.3, 152.9, 146.0, 129.3, 127.2, 126.3, 125.9, 121.2, 121.1, 33.9, 26.2, 26.2, 26.1, 25.8, 25.0, 24.1, 23.9, 23.5, 23.1, 22.7, 19.6.

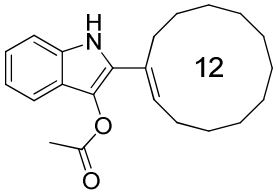
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 6.6 hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 10H), 1.42-1.32 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7, 163.9, 152.4, 147.7, 129.0, 128.8, 126.2, 125.8, 121.5, 120.9, 35.1, 27.1, 26.8, 26.7, 26.5, 25.6, 25.0, 24.4, 24.1, 23.5, 23.2, 20.6.

HRMS: $C_{22}H_{29}NO_2$ [M^+]; calculated: 339.2198, found 339.2198.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2933, 2864, 1775, 1558, 1554, 1550, 1541, 1368, 1198, 1167, 1039.

2-[*(1E)*-cyclododec-1-en-1-yl]-*1H*-indol-3-yl acetate (4.39) $C_{22}H_{29}NO_2$ **MW = 339.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **9% (by-product to the quinoline)**

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.74 (bs, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.59-1.34 (m, 14H).

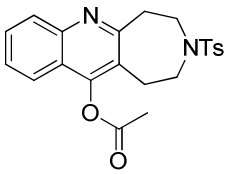
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3, 132.8, 132.4, 130.2, 128.3, 126.4, 122.5, 122.2, 120.1, 117.4, 111.0, 27.2, 25.9, 25.3, 25.1, 25.0, 24.8, 24.5, 24.0, 22.6, 22.3, 20.7.

HRMS: $C_{22}H_{29}NO_2$ [M$^+$]; calculated: 339.2198, found 339.2185.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3477, 2931, 2860, 1767, 1558, 1540, 1468, 1318, 1204, 1009.

.

3-[(4-methylbenzene)sulfonyl]-*1H,2H,3H,4H,5H*-azepino*[4,5-b]*quinolin-11-yl acetate (4.43) $C_{22}H_{22}N_2O_4S$ **MW = 410.5 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: creamy solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **52%** (m = 21.5 mg, n = 0.0524 mmol), general procedure **4.5**: yield = **88%** (m = 36.2 mg, n = 0.0883 mmol)

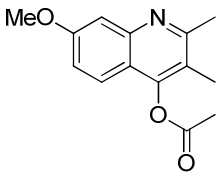
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.51 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.02 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.4, 162.7, 151.2, 147.4, 143.6, 135.0, 129.8 (3C), 128.9, 127.2 (2C), 127.0, 125.0, 121.3, 121.1, 47.582, 46.8, 40.9, 27.7, 21.5, 20.6.

HRMS: $C_{22}H_{22}N_2O_4S$ [M$^+$]; calculated: 410.1300, found 410.1302.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2925, 2856, 1779, 1495, 1360, 1345, 1184, 1167, 1095.

7-methoxy-2,3-dimethylquinolin-4-yl acetate (4.49) $C_{14}H_{15}NO_3$ **MW = 245.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4:** yield = **81%** (m = 19.8 mg, n = 0.0808 mmol)

general procedure **4.5:** yield = **87%** (m = 21.4 mg, n = 0.0873 mmol)

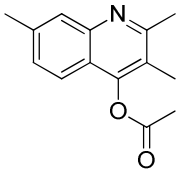
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1, 160.5, 160.5, 151.8, 149.0, 122.0, 119.3, 119.3, 116.3, 106.9, 55.6, 24.1, 20.6, 12.5.

HRMS: $C_{14}H_{15}NO_3$ [M^+]; calculated: 245.1052, found 245.1054.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2957, 1776, 1628, 1505, 1367, 1231, 1198, 1156, 1084.

2,3,6-trimethylquinolin-4-yl acetate (4.51) $C_{14}H_{15}NO_2$ **MW = 229.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: 4.4: yield = **99%** (m = 22.8 mg, n = 0.099 mmol)**, 4.5**: yield = **88%** (m = 20.2 mg, n = 0.088 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 7.73 (bs, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ (ppm) 169.4, 161.1, 152.7, 147.7, 140.6, 129.4, 127.8, 122.1, 121.8, 120.3, 24.0, 21.7, 20.7, 12.5.

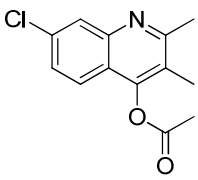
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.80 (s, 1H), 7.57 ((d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1, 160.0, 151.6, 147.5, 139.3, 128.4, 127.7, 120.6, 120.5, 119.4, 24.1, 21.8, 20.6, 12.7.

HRMS: $C_{14}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 229.1103, found 229.1092.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2925, 2859, 1776, 1632, 1504, 1438, 1367, 1199, 1175, 1084, 1022.

7-chloro-2,3-dimethylquinolin-4-yl acetate (4.53) $C_{13}H_{12}ClNO_2$ **MW = 249.7 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **88%**(m = 21.8 mg, n = 0.0876 mmol), general procedure **4.5**: yield = **85%** (m = 21.2 mg, n = 0.0851 mmol)

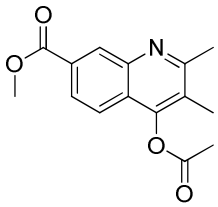
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.9, 161.6, 151.5, 147.7, 134.9, 127.8, 127.2, 122.3, 122.0, 120.0, 24.2, 20.6, 12.8.

HRMS: $C_{13}H_{12}ClNO_2$ [M^+]; calculated: 249.0557, found 249.0556.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2926, 1778, 1624, 1490, 1367, 1195, 1168, 1085, 1071, 1013.

methyl 4-(acetyloxy)-2,3-dimethylquinoline-7-carboxylate (4.55)	$C_{15}H_{15}NO_4$	**MW = 273.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **83%**, general procedure **4.5**: yield = **76%**

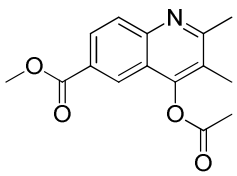
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.9, 166.8, 161.4, 151.3, 146.6, 131.4, 130.6, 125.8, 124.1, 123.8, 121.2, 52.5, 24.2, 20.6, 13.0.

HRMS: $C_{15}H_{15}NO_4$ [M^+]; calculated: 273.1001, found 273.0995.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2953, 1779, 1727, 1614, 1437, 1321, 1278, 1250, 1194, 1086, 1014.

methyl 4-(acetyloxy)-2,3-dimethylquinoline-6-carboxylate (4.57)	$C_{15}H_{15}NO_4$	**MW = 273.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **83%** (m = 22.7 mg, n = 0.0829 mmol), general procedure **4.5**: yield = **76%** (m = 20.8 mg, n = 0.0762 mmol),

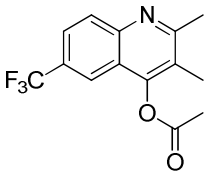
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.73 (s, 3h), 2.53 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.0, 166.6, 162.9, 152.3, 149.1, 129.0, 128.7, 127.7, 124.1, 122.6, 121.0, 52.4, 24.4, 20.7, 12.9.

HRMS: $C_{15}H_{15}NO_4$ [M^+]; calculated: 273.1001, found 273.1005.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2953, 2927, 1179, 1727, 1630, 1459, 1436, 1367, 1273, 1254, 1189, 1102, 1082.

2,3-dimethyl-6-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl acetate (4.59) $C_{14}H_{12}F_3NO_2$ **MW = 283.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: yellow amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **88%** (m = 25.0 mg, n = 0.0883 mmol)**,** general procedure **4.5**: yield = **91%** (m = 25.8 mg, n = 0.091 mmol)

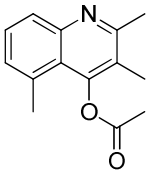
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.9, 162.9, 151.9, 148.2, 129.9, 128.0 (q, *J* = 32.9 Hz), 124.8 (q, *J* = 3.0 Hz), 124.1 (q, *J* = 272.4 Hz), 123.2, 120.8, 119.0 (q, *J* = 4.5 Hz) 24.5, 20.6, 13.0.

HRMS: $C_{14}H_{12}F_3NO_2$ [M$^+$]; calculated: 283.0820, found 283.0823.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2926, 1781, 1638, 1615, 1466, 1369, 1296, 1188, 1134.

2,3,5-trimethylquinolin-4-yl acetate (4.61) $C_{14}H_{15}NO_2$ **MW = 229.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: **72 %** (8 h, 80 % conv, bloqué, m = 16.4 mg, n = 0.0716 mmol)

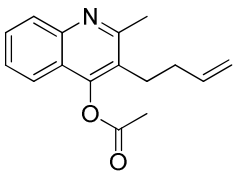
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 159.3, 152.5, 148.8, 132.1, 129.1, 128.6, 127.6, 122.1, 121.1, 24.1, 23.1, 21.3, 12.8.

HRMS: $C_{14}H_{15}NO_2$ [M$^+$]; calculated: 229.1103, found 229.1102.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2930, 1766, 1605, 1400, 1368, 1262, 1199, 1081.

3-(but-3-en-1-yl)-2-methylquinolin-4-yl acetate (4.64) $C_{16}H_{17}NO_2$ **MW = 255.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4:** yield = **40% (67% brsm)** (m = 10.3 mg, n = 0.0404 mmol) (other isomer: yield = **18% (31%brsm)** (m = 4.8 mg, n = 0.0188 mmol))

global **98% brsm**, general procedure **4.5**: m = 16.4 mg, n = 0.0644 mmol, yield = **64%**

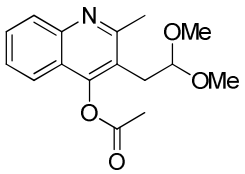
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 5.90 (tdd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.5, 159.7, 152.1, 147.5, 137.4, 129.3, 128.7, 126.3, 125.2, 121.5, 121.0, 115.5, 33.0, 26.8, 23.6, 20.7.

HRMS: $C_{16}H_{17}NO_2$ [M^+]; calculated: 255.1259, found 255.1261.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2927, 1775, 1627, 1494, 1366, 1261, 1197, 1167, 1073, 1012.

3-(2,2-dimethoxyethyl)-2-methylquinolin-4-yl acetate (4.67) $C_{16}H_{19}NO_4$ **MW = 289.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4

Product: yellow oil

Yield: general procedure **4.4**: **89%** (m = 26.0 mg, n = 0.0886 mmol)

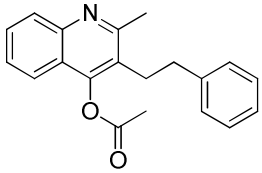
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H)), 7.49 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1, 159.0, 151.8, 147.3, 129.0, 126.5, 122.4, 121.4, 120.8, 105.4, 54.5, 40.5, 20.6, 12.7.

HRMS: $C_{16}H_{19}NO_4$ [M^+]; calculated: 289.1314, found 289.1311.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2935, 2832, 1776, 1604, 1494, 1366, 1197, 1121.

3-methyl-2-(2-phenylethyl)quinolin-4-yl acetate (4.70) $C_{20}H_{19}NO_2$ **MW = 305.4g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: 59 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 3.00 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

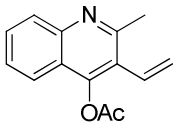
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 159.6, 153.2, 146.3, 140.9, 130.0, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.9, 126.5, 125.5, 121.6, 121.1, 35.2, 29.5, 22.8, 20.7.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3028, 2955, 2360, 1775, 1603, 1494, 1367, 1197, 1163.

HRMS: $C_{20}H_{19}NO_2$ [M^+]; calculated: 305.1416, found 305.1411

The other isomer could not be isolated and therefore is not characterized

3-ethenyl-2-methylquinolin-4-yl acetate (4.73) $C_{14}H_{13}NO_2$ **MW = 227.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: colorless oil

Yield: general procedure **4.4**: yield = **79%** (m = 17.9 mg, n = 0.079 mmol)**,** general procedure **4.5**: yield = **44%** (m = 10.0 mg, n = 0.044 mmol)

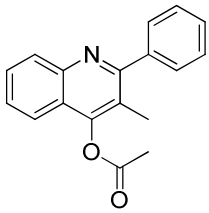
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1, 158.8, 151.0, 147.9, 129.8, 129.8, 128.7, 126.5, 123.7, 121.7, 121.5, 121.3, 24.7, 21.1.

HRMS: $C_{14}H_{13}NO_2$ [M$^+$]; calculated: 227.0946, found 227.0952.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3070, 1777, 1623, 1489, 1366, 1195, 1171, 1052, 908.

3-methyl-2-phenylquinolin-4-yl acetate (4.75) $C_{18}H_{15}NO_2$ **MW = 277.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: yellow oil

Yield: general procedure **4.4**: yield = **39 %,** general procedure **4.5**: yield = **80 %**

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

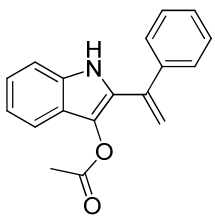
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 159.2, 151.8, 148.3, 134.8, 130.0, 129.4 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.0, 127.7, 126.6, 121.4 (1C+1CH), 24.7, 20.3.

HRMS: $C_{18}H_{15}NO_2$ [M$^+$]; calculated: 277.1103, found 277.1110.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3065, 1777, 1625, 1597, 1541, 1489, 1365, 1193, 1068.

The minor isomer in which the phenyl and the methyl have been exchanged could not be isolated by itself and, thus will not be described.

2-(1-phenylethenyl)-*1H*-indol-3-yl acetate (4.77) $C_{18}H_{15}NO_2$ **MW = 277.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4

Product: bright yellow oil

Yield: general procedure **4.4:** yield = **40%** (m = 11.1 mg, n = 0.040 mmol) (by-product: **4.75**)

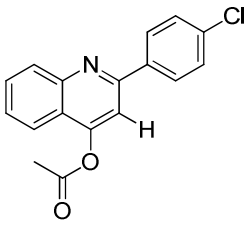
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (bs, 1H), 7.43-7.36 (m, 6H), 7.29 (dt, *J* = 0.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.1, 139.6, 139.3, 133.2, 128.4 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 125.9, 125.1, 123.4, 122.0, 120.4, 117.9, 115.6, 111.3, 20.2.

HRMS: $C_{18}H_{15}NO_2$ [M^+]; calculated: 277.1103, found 277.1091.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3467, 3064, 2928, 2855, 2131, 2106, 1770, 1621, 1492, 1448, 1368, 1344, 1199, 1010.

2-(4-chlorophenyl)-3-methylquinolin-4-yl acetate (4.79) $C_{17}H_{14}ClNO_2$ **MW = 311.8 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **33%,** general procedure **4.5**: yield = **76% (80% brsm)** (m = 23.5 mg, n = 0.0756 mmol)

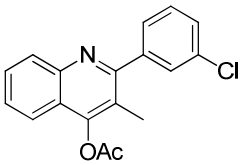
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.2, 158.8, 151.7, 148.5, 134.2, 133.3, 130.9 (2C), 130.2, 128.9 (2C), 126.7, 126.6, 121.4, 121.2, 24.8, 20.4.

HRMS: $C_{17}H_{14}ClNO_2$ [M^+]; calculated: 311.0713, found 311.0728.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2928, 1777, 1600, 1563, 1489, 1366, 1146, 1092, 1006.

2-(3-chlorophenyl)-3-methylquinolin-4-yl acetate (4.87) $C_{18}H_{14}ClNO_2$ **MW = 311.8 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

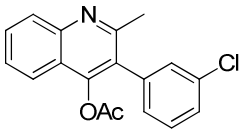
Yield: general procedure **4.4**: yield = **24 %** (m = 7.46 mg, n = 0.024 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166.9, 159.0, 151.9, 146.5, 141.0, 133.4, 128.6, 128.6, 128.6, 128.2, 127.6, 126.2 (2C), 120.7, 120.0, 119.7, 19.6, 13.0.

HRMS: $C_{18}H_{14}ClNO_2$ [M^+]; calculated: 311.0713, found 311.0707.

3-(3-chlorophenyl)-2-methylquinolin-4-yl acetate (4.88) $C_{18}H_{14}ClNO_2$ **MW = 311.8 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: white amorphous solid

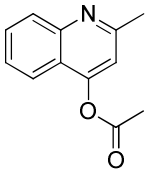
Yield: general procedure **4.4**: yield = **31 %** (m = 9.46 mg, n = 0.031 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 158.6, 151.7, 148.6, 136.7, 134.4, 130.3, 129.9, 129.5, 128.9, 128.3, 127.8, 126.7, 126.3, 121.4, 121.2, 24.8, 20.4.

HRMS: $C_{18}H_{14}ClNO_2$ [M^+]; calculated: 311.0713, found 311.0704.

2-methylquinolin-4-yl acetate (4.97) $C_{12}H_{11}NO_2$ **MW = 201.2 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4

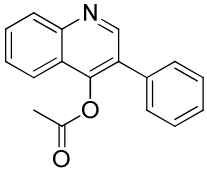
Product: yellow amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **36%** (m = 7.3 mg, n = 0.362 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 159.9, 154.1, 149.5, 130.12, 128.8, 126.1, 121.0, 120.6, 113.7, 25.6, 21.2.

3-phenylquinolin-4-yl acetate (4.100) $C_{17}H_{13}NO_2$ **MW = 263.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: colorless oil

Yield: following general procedure **4.4** (by-product: **co210-2**) **yield = 51%** (m = 13.5 mg, n = 0.0513 mmol)

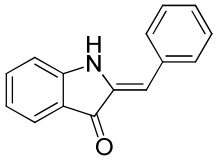
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.45 (m, 4H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 158.3, 154.8, 149.9, 139.2, 130.3, 129.8, 129.7, 128.9 (2C), 127.7 (2C), 126.6, 121.2, 121.1, 111.0, 21.2.

HRMS: $C_{17}H_{13}NO_2$ [M^+]; calculated: 263.0946, found 263.0951.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3067, 2929, 1782, 1603, 1560, 1494, 1369, 1349, 1190, 1153, 1083, 1015.

(*2Z*)-2-(phenylmethylidene)-2,3-dihydro-*1H*-indol-3-one (4.101) $C_{15}H_{11}NO$ **MW = 221.1 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: colorless oil

Yield: following general procedure **4.4** (by-product: **co210-1) yield = 46%** (m = 10.3 mg, n = 0.046 mmol)

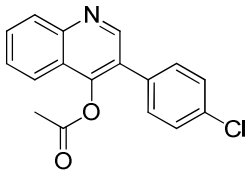
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.34 (dt app, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (bs, 1H).

(No carbon NMR posssible because product degrades rapidly)

HRMS: $C_{15}H_{11}NO$ [M^+]; calculated: 221.0841, found 221.0831.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3447, 2925, 1706, 1614, 1576, 1482, 1470, 1377, 1314, 1191, 1134, 1096

3-(4-chlorophenyl)quinolin-4-yl acetate (4.103) $C_{17}H_{12}ClNO_2$ **MW = 297.7 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4

Product: white amorphous solid

Yield: general procedure **4.4**: yield = **40%** (m = 12.0 mg, n = 0.040 mmol)

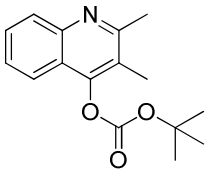
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 0.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.56 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3, 156.9, 154.9, 149.9, 137.6, 135.9, 130.5, 129.8, 129.1, 128.9, 126.8, 121.3, 121.1, 110.6, 21.2.

HRMS: $C_{17}H_{12}ClNO_2$ [M^+]; calculated: 297.0557, found 297.0560.

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3072, 2963, 1782, 1601, 1492, 1421, 1370, 1348, 1261, 1188, 1096, 1083, 1013.

***tert*-butyl 2,3-dimethylquinolin-4-yl carbonate (4.106)**	$C_{16}H_{19}NO_3$	**MW = 273.3 g.mol^{-1}**



Procedure: see general procedures 4.4 and 4.5

Product: colorless oil

Yield: general procedure **4.4 for 15 min**: yield = **38%** (m = 10.4 mg, n = 0.0381 mmol)**,** general procedure **4.5 for 5 min**: yield = **62%** (m = 16.9 mg, n = 0.0618 mmol)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) (13C sur la vieille) 160.1, 151.4, 150.5, 147.2, 129.0, 128.4, 126.2, 121.6 (1C+1C), 120.6, 84.4, 27.6 (3C), 24.0, 12.4.

HRMS: $C_{16}H_{19}NO_3$ [M^+]; calculated: 273.1365, found 273.1367.

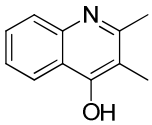
IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2985, 1764, 1629, 1496, 1395, 1371, 1277, 1248, 1152, 1105.

2,3-dimethylquinolin-4-ol (4.107)	$C_{11}H_{11}NO$	**MW = 173.2 g.mol^{-1}**

Procedure:

- procedure 1: In an NMR tube, 1.0 equiv. (0.1 mmol) of the subtrate is dissolved in 0.5mL of acetonitrile-*d*^{3}. 5 mol% of IAdAuNTf$_2$ (0.005 mmol) is then added to the solution and the reaction mixture is heated at reflux. The reaction is monitored by 1H NMR until completion. Internal standard is put to attest of a NMR yield in quinoline. No alcohol can be seen in NMR as it is not soluble in chloroform. The mixture is filtrated using chloroform. The solid proves to be the pure alcohol. The remaining solvents in the filtrate is evapored and the acetylated quinoline purified on column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate as aluent (85:15).
- Procedure 2: In an NMR tube, 1.0 equiv. (0.1 mmol) of the subtrate is dissolved in 0.5mL of acetonitrile-*d*^{3}. 5 mol% of $AuCl_3$ (0.005 mmol) is then added to the solution and the reaction mixture is heated at reflux. The reaction is monitored by 1H NMR until completion. Internal standard is put to attest of a NMR yield in quinoline. No alcohol can be seen in NMR as it is not soluble in chloroform. The mixture is filtrated using chloroform. The solid proves to be the pure alcohol. The remaining solvents in the filtrate is evapored and the acetylated quinoline purified on column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate as aluent (85:15) to dichloromethane:methanol (95:5).

The reaction has been performed one more time and the reaction mixture heated until no quinoline could be seen by NMR. All quinoline $$ had been deprotected to alcohol $$.



Product: gray solid

Yield: general procedure **4.4 for 15 min:** yield = **32%** (m = 5.6 mg, n = 0.0324 mmol) (general procedure **4.4 for 1h**: yield = **82%,** m = 14.1 mg, n = 0.0815 mmol), general procedure **4.4 for 15 min:** yield = **32%** (m = 5.6 mg, n = 0.0324 mmol) (general procedure **4.4 for 1h**: yield = **82%,** m = 14.1 mg, n = 0.0815 mmol)

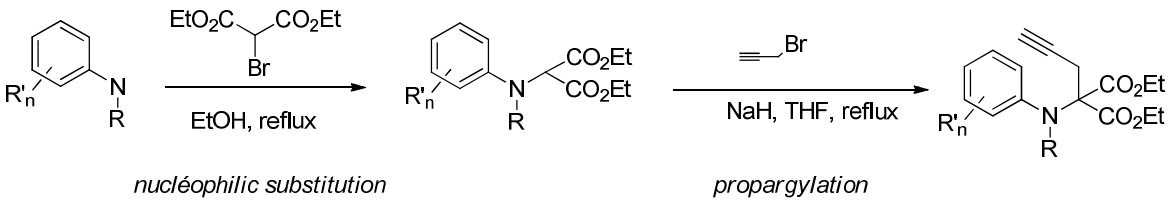
^{1}H NMR (400 MHz, d^{6}-DMSO): δ (ppm) 11.45-11.38 (bs, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, d^{6}-DMSO): δ (ppm) 175.7, 145.8, 139.0, 130.8, 125.0, 123.0, 122.2, 117.4, 114.0, 18.0, 10.4.

Chapitre 5 : Gold-catalyzed formation of dihydroquinolines and indoles from *N*-aminophenyl propargyl malonates

1. General procedures

General procedure 5.1 : Synthesis of substrates from *N*-alkylanilines



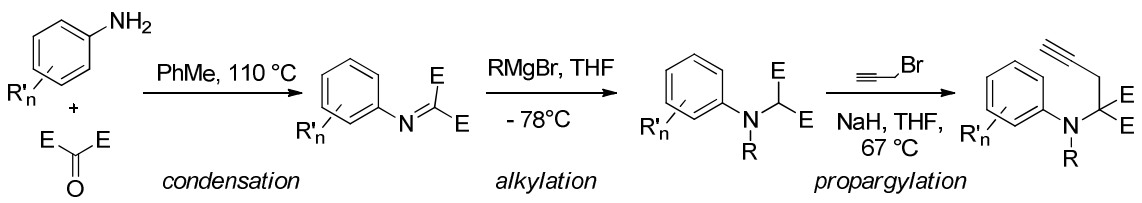
Condensation of N-*methylaniline on diethylbromomalonate :*

To a solution of *N*-methyl aniline (2 eq.) in ethanol (1M) was added diethylbromalonate (1 eq.). The reaction was then heated up to reflux overnight. After the complete consumption of the diethyl malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was dissolved in water and extracted with AcOEt (3x); then washed water (5x); dried over Magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford the pure malonate.

Propargylation of monoalkylated diethyl malonates:

To a solution of diethyl malonate (1 eq.) and propargyl bromide (3 eq.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (2eq) at 0°C. The reaction was then heated up to relux overnight. After the complete consumption of the malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over Magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography generally afforded the pure monoalkylated malonate.

General procedure 5.2 : Synthesis of substrates from anilines



Condensation of aniline on diethylketomalonate[2] *:*

To a solution of diethyl ketomalonate (1 equiv.) in toluene (0.5 M) was added the aniline (1 equiv.). The reaction was heated up to reflux in a Dean-Stark apparatus. After the complete consumption of the aniline (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was used in the next step without further purification.

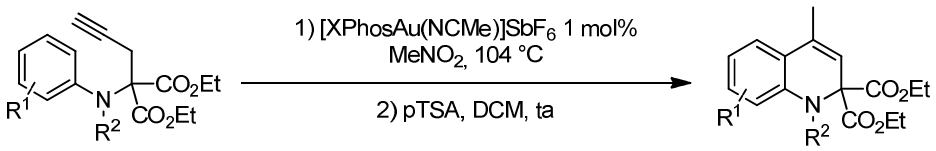
Alkylation of the imine[3] *:*

To a solution of the crude immine (1.0 equiv.) in THF (0.5 M.) at -78°C was added dropwise a solution of RMgBr (1.5 equiv.). After the complete consumption of the immine (TLC), the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (3 times), dried over Magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting malonate was used in the next step without further purification.

propargylation of monoalkylated diethyl malonates:

To a solution of diethyl malonate (1 equiv.) and propargyl bromide (3 equiv.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (2equiv.) at 0°C. The reaction was then heated up to relux overnight. After the complete consumption of the malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over Magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (generally afforded the pure monoalkylated malonate).

General Procedure 5.3: Synthesis of 1,2-dihydroquinolines:



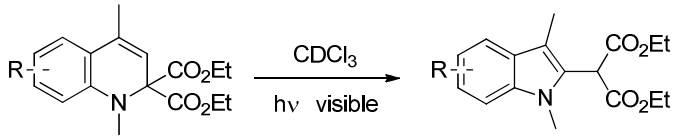
To a solution of the propargyl derivative in nitromethane (500 µl) was added the gold catalyst (0.01 equiv.). After the complete consumption of the starting material, the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was dissolved in CH_2Cl_2 and 5 % of *p*TSA was added to the solution. After the complete consumption of the methylene derivative, a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution was added to the mixture. The solution was extracted with AcOEt (3 times); dried over Magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford the pure dihydroquinoline.

---

[2] Trost, B.M. ; Marrs, C.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6637.

[3] Niwa, Y.; Takayama, K.; Shimizu, M., *Tetrahedron Lett.*. **2001**, *42*,5473.

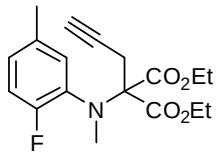
General procedure 5.4 : Isomerisation into indoles :



A solution of 0.1 mmol of dihydroquinoline in 500 ul of $CDCl_3$ in an NMR tube was left under the sunlight until the complete consumption of the dihydroquinoline. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90 : 10 as eluent) to afford the pure indole.

2. Preparation of the starting substrates

2-[(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.39) $C_{18}H_{22}FO_4N$ **MW = 335.4g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

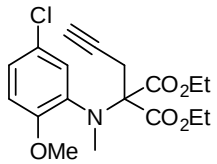
Yield: 11 % (m = 89 mg) over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6 (C x2), 158.6 (C) (d, *J* = 245.6 Hz), 134.3 (C), 133.598 (C) (d, *J* = 1.7 Hz), 131.301 (CH) (d, *J* = 2.2 Hz), 127.826 (CH) (d, *J* = 7.8 Hz), 116.0 (CH) (d, *J* = 21.2 Hz), 79.0 (C), 73.4 (C), 71.6 (CH), 61.7 (CH_2 x2), 40.1 (CH_3) (d, *J* = 3.4 Hz), 26.2 (CH_2), 20.6 (CH_3),14.2 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{22}FO_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 335.1533; found: 335.15

1,3-diethyl 2-[(5-chloro-2-methoxyphenyl)(methyl)amino]-2-(prop-2-yn-1-yl)propanedioate (5.41) $C_{18}H_{22}ClNO_5$ **MW = 367.3 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: brown oil.

Yield: 13 % (m = 117 mg) over 3 steps

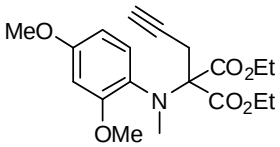
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* =

8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.9 (2C), 156.0, 137.5, 130.7, 126.6, 125.2, 112.8, 79.2, 73.3, 71.5, 61.6 (2C), 55.6, 40.1, 26.0, 14.1 (2C).

HRMS: $C_{18}H_{22}ClNO_45$[M+Na$^+$]; calculated: 367.1187; found: 367.1187.

1,3-diethyl 2-[(2,4-dimethoxyphenyl)(methyl)amino]-2-(prop-2-yn-1-yl)propanedioate (5.42)	$C_{19}H_{25}NO_6$	**MW = 363.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: brown oil.

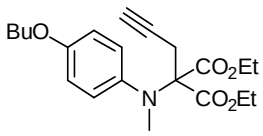
Yield: 46 % (m = 420 mg) over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) 2?98 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.2 (2C), 159.1, 158.6, 132.1, 128.9, 103.9, 99.4, 79.7, 73.4, 71.2, 61.3 (2C), 55.4, 55.2, 40.2, 26.0, 14.2 (2C).

HRMS: $C_{19}H_{25}NO_6$[M+Na$^+$]; calculated: 363.1682; found: 362.1689

2-[(4-Butoxy-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.49)	$C_{21}H_{29}O_5N$	**MW = 375.5 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 37 % (m = 351 mg) over 3 steps

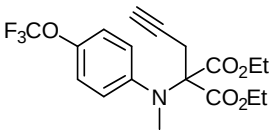
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.49 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.8 (C x2), 157.2 (C), 141.0 (C), 145.7 (C), 128.8 (CH x2), 114.5 (CH x2), 79.3 (C), 74.1 (C), 71.6 (CH), 67.9 (CH_2), 61.6 (CH_2 x2), 41.4 (CH_3), 31.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 19.3 (CH_2), 14.2 (CH_3 x2), 13.9 (CH_3)

HRMS: $C_{21}H_{29}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 375.2046; found: 375.2053

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3315, 2962, 2874, 1732, 1509, 1242, 1064

2-[Methyl-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.51) $C_{18}H_{20}O_5NF_3$ **MW = 387.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.1

Product: yellow oil.

Yield: 31 % (m = 299 mg) over 3 steps

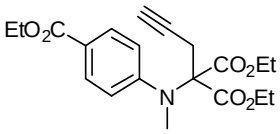
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.5 (C x2), 147.5 (C), 145.7 (C) (q, *J* = 1.9 Hz), 126.8 (CH x2), 121.2 (CH x2), 120.5 (C) (q, *J* = 255.2 Hz), 78.9 (C), 73.9 (C), 71.9 (CH), 62.0 (CH_2 x2), 40.8 (CH_3), 26.5 (CH_2), 14.0 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{20}O_5NF_3$ [M+Na$^+$]; calculated: 387.1294; found: 387.1309

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2983, 2939, 1736, 1510, 1225, 1169, 1063

2-[(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.53) $C_{20}H_{25}O_6N$ **MW = 375.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 39 % (m = 365 mg) over 3 steps

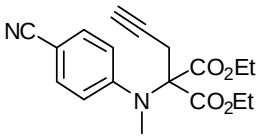
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3 (C x2), 166.5 (C), 153.0 (C), 130.4 (CH), 122.8 (CH), 119.4 (CH), 78.8 (C), 73.8 (C), 92.0 (CH), 62.4 (CH_2 x2), 60.6 (CH_2), 40.0 (CH_3), 26.2 (CH_2), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{20}H_{25}O_6N$ [M+Na$^+$]; calculated: 375.1682; found: 375.1671

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2982, 1963, 1740, 1713, 1607, 1519, 1261, 1190, 105

2-[(4-Cyano-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.55) $C_{18}H_{20}O_4N_2$ **MW = 328.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 25 % (m = 202 mg) over 3 steps

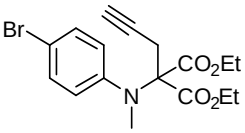
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.9 (C x2), 152.8 (C), 132.7 (CH x2), 119.6 (CH x2), 118.9 (C), 112.7 (C) 78.4 (C), 73.7 (C), 72.3 (CH), 62.6 (CH_2 x2), 39.4 (CH_3), 26.2 (CH_2), 14.2 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{20}O_4N_2$ [M+Na$^+$]; calculated: 328.1423; found: 328.1431

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3313, 2984, 2224, 1743, 1607, 1517, 1232, 1057

2-[(4-Bromo-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.61) $C_{17}H_{20}O_4NBr$ **MW = 382.2 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 27 % (m = 261 mg) over 3 steps

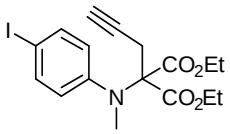
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.5 (C x2), 147.9 (C), 131.7 (CH x2), 127.0 (CH x2), 117.4 (C), 78.9 (C), 73.8 (C), 71.9 (CH), 62.0 (CH_2 x2), 40.7 (CH_3), 26.4 (CH_2), 14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{17}H_{20}O_4NBr$ [M+Na$^+$]; calculated: 381.0576; found: 381.0571

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2983, 1732, 1493, 1187, 1063

2-[(4-Iodo-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.63) $C_{17}H_{20}IO_4N$ **MW = 429.2 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

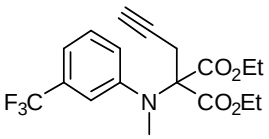
Product: yellow oil.

Yield: 17 % over 3 steps (m = 187 mg) over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.5 (C x2), 148.6 (C), 137.7 (CH x2), 126.9 (CH x2), 87.9 (CH), 78.9 (C), 73.7 (C), 72.0 (CH), 62.0 (CH_2 x2), 40.64 (CH_2), 26.4 (CH_2), 14.9 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2).

2-[Methyl-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.65) $C_{18}H_{20}O_4NF_3$ **MW = 371.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 15 % (m = 151 mg) over 3 steps

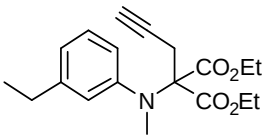
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 4.29 (dq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.4 (C x2), 149.5 (C), 131.2 (q, *J* = 31.8 Hz) (C), 129.1 (CH), 127.5 (CH), 124.1 (C) (q, *J* = 271.1 Hz), 121.1 (CH), 120.1 (CH), 78.7 (C), 73.8 (C), 72.0 (CH), 62.1 (CH_2 x2), 40.3 (CH_3), 26.5 (CH_2),14.0 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{18}H_{20}O_4NF_3$ [M+Na^{+}]; calculated: 371.1344; found: 371.1347

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2983, 2939, 1736, 1586, 1476, 1229, 1063.

2-[(3-Ethyl-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.68) $C_{19}H_{25}NO_4$ **MW = 331.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

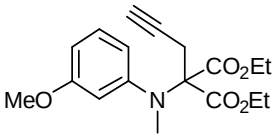
Yield: 27 % (m = 264 mg) over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.8 (C x2), 148.5 (C), 144.8 (C), 128.6 (CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH) 122.9 (CH), 79.3 (C), 74.0 (C), 71.6 (CH), 61.8 (CH_2 x2), 41.0 (CH_3), 28.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 15.4 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2)

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3315, 2967, 2935, 1733, 1602, 1487, 1227, 1186, 1064.

2-[(3-Methoxy-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.71) $C_{18}H_{23}O_5N$ **MW = 333.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 27 % (m = 261 mg) over 3 steps

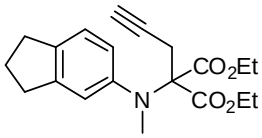
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.15 t, *J* = 8.1Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.3Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.77(s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7 (C x2), 159.9 (C), 149.9 (C), 129.3 (CH), 117.5 (CH), 111.6 (CH) 110.3 (CH), 79.2 (C), 73.2 (C), 71.8 (CH), 61.9 (CH_2 x2), 55.2 (CH_3), 41.0 (CH_3), 26.4 (CH_2),14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{23}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 333.1576; found: 333.1581

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2983, 2939, 1736, 1599, 1488, 1227, 1064

1,3-diethyl 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)(methyl)amino]-2-(prop-2-yn-1-yl)propanedioate (5.74) $C_{20}H_{25}NO_4$ **MW = 343.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: brown oil.

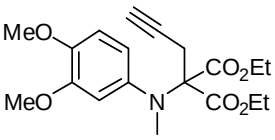
Yield: 20 % (m = 205 mg) over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.12-7.08 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.10-2.03 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.9 (2C), 146.7, 144.9, 141.3, 124.8, 124.3, 122.9, 79.4, 74.1, 71.6, 61.8 (2C), 41.4, 32.9, 32.4, 26.6, 25.6, 14.1 (2C).

HRMS: $C_{20}H_{25}NO_4$ [M+Na$^+$]; calculated: 343.1784; found: 343.1790.

2-[(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.77) $C_{19}H_{25}O_6N$ **MW = 363.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 13 % over 3 steps

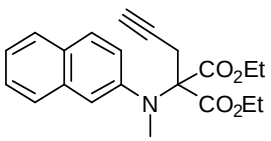
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.96 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7 (C x2), 148.5 (C), 147.2 (C), 141.4 (C), 119.0 (CH), 112.2 (CH), 110.8 (CH), 79.4 (C), 74.1 (C), 71.8 (CH), 61.7 (CH_2 x2), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3), 41.4 (CH_3), 26.5 (CH_2), 14.2 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{19}H_{25}O_6N$ [M+Na$^+$]; calculated: 363.1682; found: 363.1681

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2983, 2957, 1733, 1510, 1239, 1185, 1034.

2-(Methyl-naphthalen-2-yl-amino)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.80)	$C_{21}H_{23}O_4N$	**MW = 353.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 50 % (440 mg) over 3 steps

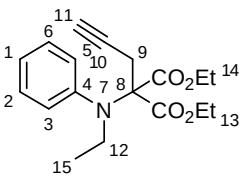
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.79-7.72 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.13 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4 (C x2), 146.7 (C), 134.3 (C), 131.4 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (CH x2), 122.9 (CH), 79.8 (C), 74.6 (C), 72.4 (CH), 62.5 (CH_2 x2), 41.6 (CH_3), 27.0 (CH_2), 14.7 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{21}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 353.1627; found: 353.1625

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 2982, 2926, 1735, 1599, 1231, 1186, 1063.

2-(Ethyl-phenyl-amino)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.87)	$C_{18}H_{23}O_4N$	**MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.1 starting (with) 10 mmol of N-ethylanilin

Product: yellow oil.

Yield: 17 % (m = 540 mg) over 2 steps

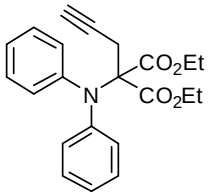
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.35-7.22 (m, 5H **aromatic H**), 4.33 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 4H, **CH_2 esters**), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H12**), 2.70 (d, *J* = 2.7Hz, 2H, **H9**), 2.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H11**), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, **CH_3 esters**), 0.98 (t, *J* = 7.0Hz, 3H, **H15**)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3 (C x2, **C=O esters**), 145.5 (C, **C4**), 129.8 (CH x2, **C3 and C5**), 128.7 (CH x2, **C2 and C6**), 126.3 (CH, **C1**), 79.4 (C, **C5**), 74.6 (C, **C8**), 71.5 (CH, **C11**), 61.6 (CH_2 x2, **esters**), 47.6 (CH_2, **C12**), 26.7 (CH_2, **C19**), 14.9 (CH_3, **C15**), 14.1 (CH_3 x2, **esters**)

HRMS: $C_{18}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 317.1627; found: 317.1627

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3315, 2982, 2936, 1736, 1493, 1231

2-Diphenylamino-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester (5.89)	$C_{22}H_{23}O_4N$	**MW = 365.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Yield: 36 % (m = 341 mg) over 3 steps

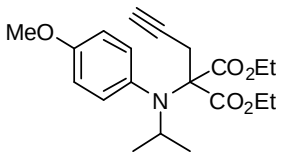
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 6H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.10 (d, *J* = 2.0Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.6 (C x2), 145.8 (C x2), 128.5 (CH x4), 125.0 (CH x4), 123.4 (CH x2), 78.8 (C), 73.0 (C), 71.8 (CH), 62.2 (CH_2 x2), 28.1 (CH_2), 13.9 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{22}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 365.1627; found: 365.1622

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 3314, 3064, 2983, 2938, 1744, 1591, 1499, 1228, 1055

1,3-diethyl 2-[(4-methoxyphenyl)(propan-2-yl)amino]-2-(prop-2-yn-1-yl)propanedioate (5.92)	$C_{20}H_{27}NO_5$	**MW = 361.4g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.1

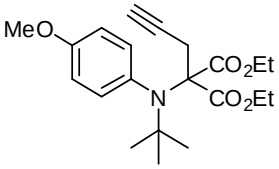
Product: brown oil.

Yield: 21 % (m = 189 mg) over 2 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.33-4.21 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (septuplet, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

HRMS: $C_{20}H_{27}NO_5$ [M+Na$^+$]; calculated: 361.1889; found: 361.1893

1,3-diethyl 2-[tert-butyl(4-methoxyphenyl)amino]-2-(prop-2-yn-1-yl)propanedioate (5.93) $C_{21}H_{29}NO_5$ **MW = 375.5 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.1

Product: brown oil.

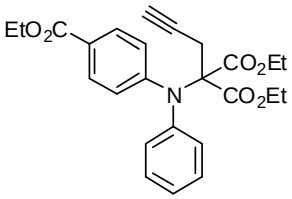
Yield: 12 % (m = 114.3 mg) over 2 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8/.7 Hz, 2H), 4.27-4.23 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.20 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 171.4 (2C), 157.9, 136.8, 135.4 (2C), 112.8 (2C), 79.5, 72.5, 71.4, 61.5 (2C), 57.7, 55.4, 31.1, 30.2 (3C), 14.0 (2C).

HRMS: $C_{21}H_{29}NO_5$ [M+Na$^+$]; calculated: 375.2046; found: 375.2050

Ethyl 4-((1-ethoxy-2-(ethoxycarbonyl)-1-oxopent-4-yn-2-yl)(phenyl)amino)benzoate (5.94) $C_{25}H_{27}NO_6$ **MW = g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

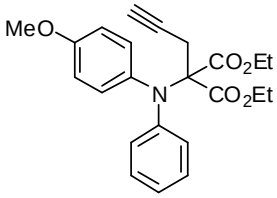
Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 85/15).

Yield: 35 % over 3 steps

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.37(m, 2H), 6.55(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.22(q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.21(t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

HRMS: $C_{25}H_{27}NO_6$[M+Na$^+$]; calculated: 437.1838; found: 437.1840

Diethyl 2-((4-methoxyphenyl)(phenyl)amino)-2-(prop-2-ynyl)malonate (5.97) $C_{18}H_{23}O_5N$ **MW = g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.2

Product: yellow oil.

Purification: Flash chromatography (SiO_2 PE/ AcOEt : 85/15)

Yield: 43 % over 3 steps

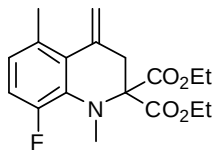
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7 (C x2), 158.1 (C), 147.8(C), 137.0(C x2), 132.0(CH), 128.2 (CH), 120.0(CH), 119.0(CH), 114.4 (CH x2), 78.8 (C), 73.1 (C), 71.7 (CH), 61.2 (CH_2 x2), 55.5 (CH_3), 41.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 13.9 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{23}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 395.1733; found: 395.1736

3. Preparation of dihydroquinolines

8-Fluoro-1,4,5-trimethyl-*1H*-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.40)	$C_{18}H_{22}FNO_4$	**MW = 335.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown solid.

Reaction time: 1.5 h at 100 °C (cyclisation)

Yield: 85 % (m = 57 mg)

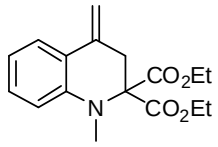
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.87 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.4 (C x2), 149.8 (d, *J* = 240.8 Hz, C), 135.1 (d, *J* = 3.1 Hz, C), 132.9 (d, *J* = 6.7 Hz, C), 128.8 (d, *J* = 2.9 Hz, C), 126.2 (d, *J* = 3.2 Hz, C), 120.5 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 114.9 (d, *J* = 22.1 Hz, CH), 114.8 (CH2), 72.8 (C), 60.9 (CH_2 x2), 40.6 (CH_2), 38.9 (d, *J* = 13.7 Hz, CH_3), 20.2 (CH_3), 13.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{22}FNO_4$ [M+Na$^+$]; calculated: 335.1533; found: 335.1535

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1738, 1490, 1231

1-Methyl-4-methylene-3,4-dihydro-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.28)	$C_{17}H_{21}O_4N$	**MW = 303.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3 without isomerisation

Product: brown solid.

Reaction time: 3 h at 100 °C (cyclisation)

Yield: 99 % (m = 1.19 g)

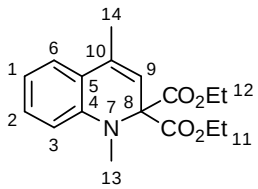
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.32-4.22 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.8 (C x2), 143.9 (C), 136.4 (C), 129.7 (CH), 124.4 (CH), 121.1 (C), 117.5 (CH), 112.3 (CH), 108.8 (CH_2), 73.3 (C), 62.0 (CH_2 x2), 38.4 (CH_2), 37.1 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{17}H_{21}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 303.1471; found: 303.1472

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1740, 1604, 1482, 1265, 1227, 1054.

1,4-Dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.29)	$C_{17}H_{21}O_4N$	**MW = 303.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown solid.

Reaction time: 1.5 h at 100 °C (cyclisation). 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 92 % (m = 139 mg)

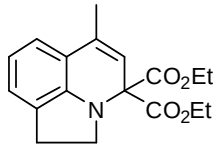
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.23 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, **H1**), 7.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, **H6**), 6.77 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, **H2**), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H3**), 5.61 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H, **H9**), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, **CH_2 esters**), 3.05 (s, 3H, **H13**), 2.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, **H14**), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, **CH_3 esters**).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 169.4 (C x2, **C=O esters**), 143.1 (C, **C4**), 132.2 (C, **C5**), 129.6 (CH, **aromatic**), 123.9 (CH, **aromatic**), 120.9 (C, **C10**), 117.4 (CH, **aromatic**), 116.9 (CH, **aromatic**), 110.5 (CH, **C9**), 73.9 (C, **C8**), 62.0 (CH_2 x2, **esters**), 35.9 (CH_3, **C13**), 18.8 (CH_3, **C14**), 14.1 (CH_3 x2, **esters**).

HRMS: $C_{17}H_{21}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 303.1471; found: 303.1475

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2982, 1737, 1604, 1482, 1227, 1056, 1039

6-Methyl-1,2-dihydro-pyrrolo*[3,2,1-ij]*quinoline-4,4-dicarboxylic acid diethyl ester (5.44)	$C_{18}H_{21}O_4N$	**MW = 315.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 18 h at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 99 %

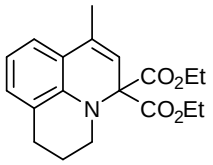
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 4H), 3.80 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.8 (C x2), 146.4 (C), 133.2 (C), 125.8 (CH), 124.8 (CH), 122.4 (C), 120.8 (C), 117.8 (CH), 115.3 (CH), 71.3 (C), 61.7 (CH_2 x2), 49.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 17.6 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{21}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 315.1471; found: 315.1469

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2962, 1739, 1460, 1238, 1031

1-Methyl-6,7-dihydro-*5H*-pyrido*[3,2,1-ij]*quinoline-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester (5.46)	$C_{19}H_{23}O_4N$	**MW = 329.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown powder.

Reaction time: 30 min at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 94 %

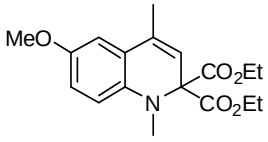
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.39 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.3 (C x2), 139.1 (C), 132.3 (C), 129.9 (CH), 122.4 (CH), 121.6 (C), 120.1 (C), 116.6 (CH), 116.1 (CH), 73.6 (C), 62.0 (CH_2 x2), 47.1 (CH_2), 27.9 (CH_2), 21.4 (CH_2), 19.2 (CH_3), 14.2 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{19}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 329.1627; found: 329.1631

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2982, 2939, 1737, 1475, 1446, 1239

6-Methoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.48)	$C_{18}H_{23}O_5N$	**MW = 333.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown solid.

Reaction time: 50 min. at 100 °C (cyclisation)

Yield: 95 % (m = 159 mg)

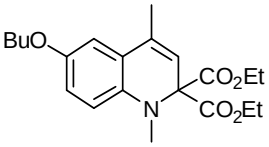
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.79-6.76 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.5 (C x2), 151.9 (C), 137.6 (C), 132.1 (C), 122.4 (C), 118.4 (CH), 114.1 (CH), 111.4 (CH), 110.9 (CH), 73.7 (C), 61.9 (CH_2 x2), 55.9 (CH_3), 35.9 (CH_3), 18.8 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{18}H_{23}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 333.1576; found: 333.1581

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1738, 1492, 1264, 1225, 1039

6-Butoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.50)	$C_{21}H_{29}O_5N$	**MW = 375.5 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 1.5 h at 100 °C (cyclisation), 1 h at 40 °C (isomerisation)

Yield: 99 % (m = 187.0 mg)

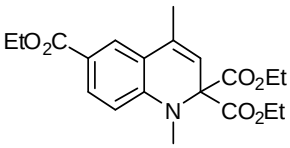
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.91 (t, 6.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.6 (C x2), 151.4 (C), 137.5 (C), 132.1 (C), 122.3 (C), 118.3 (CH), 114.9 (CH), 111.7 (CH) 111.3 (CH), 73.7 (C), 68.4 (CH_2), 62.3 (CH_2 x2), 35.9 (CH_3), 31.6 (CH_2), 19.3 (CH_3), 19.3 (CH_2), 14.1 (CH_3 x2), 13.9 (CH_3).

HRMS: $C_{21}H_{29}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 375.2046; found: 375.2041

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2962, 1736, 1498, 1224, 1036

1,4-Dimethyl-1H-quinoline-2,2,6-tricarboxylic acid triethyl ester (5.54)	$C_{20}H_{25}O_6N$	**MW = 375.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 4 h at 100 °C (cyclisation), 4 h at 40 °C (isomerisation)

Yield: 97 % (m = 181.9 mg)

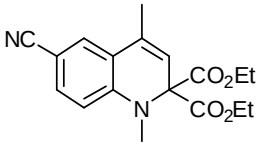
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.88 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.7 (C x2), 166.8 (C), 146.9 (C), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 125.6 (CH), 120.0 (C), 119.0 (C) 117.0 (CH), 109.8 (C), 74.0 (C), 62.3 (CH_2 x2), 60.4 (CH_2), 36.5 (CH_3), 18.9 (CH_3), 14.5 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{20}H_{25}O_6N$ [M+Na$^+$]; calculated: 375.1682; found: 375.1693

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2982, 1739, 1709, 1607, 1499, 1270, 1159, 1046.

6-Cyano-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.56) $C_{18}H_{20}O_4N_2$ **MW = 328.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: at 100 °C (cyclisation), overnight at room temperature (isomerisation)

Yield: 94 % (m = 154.8 mg)

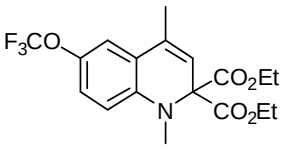
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.44 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.3 (C x2), 146.4 (C), 133.8 (C), 130.9 (C), 127.6 (C), 120.9 (C), 120.1 (CH),118.0 (CH), 110.6 (CH), 99.6 (C), 74.0 (C), 62.5 (CH_2 x2), 36.5 (CH_3), 18.7 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{18}H_{20}O_4N_2$ [M+Na$^+$]; calculated: 328.1423; found: 328.1407

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 2939, 2222, 1740, 1605, 1499, 1227, 1162

1,4-Dimethyl-6-trifluoromethoxy-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.52) $C_{18}H_{20}O_5NF_3$ **MW = 387.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 30 min at 100 °C (cyclisation), 48 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 91 % (m = 175.4 mg)

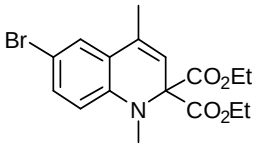
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.04 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.28 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.0 (C x2), 141.8 (C), 140.7 (C) (q, *J* = 2.0 Hz), 131.4 (C), 122.2 (C), 121.8 (CH), 120.7 (C) (q, *J* = 254.0 Hz), 118.4 (CH), 117.2 (CH),110.9 (CH), 73.8 (C), 62.3 (CH_2 x2), 36.2 (CH_3), 18.7 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{18}H_{20}O_5NF_3$ [M+Na$^+$]; calculated: 387.1294; found: 387.1287

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 2927, 1740, 1498, 1223, 1166.

6-Bromo-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.62)	$C_{17}H_{20}O_4NBr$	**MW = 382.2 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown solid.

Reaction time: 30 min at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 97 % (m = 184.4 mg)

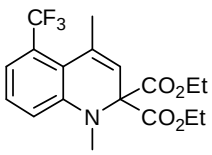
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

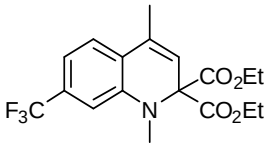
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.0 (C x2), 131.9 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (C), 118.2 (CH), 112.3 (CH), 109.8 (C), 62.2 (CH_2 x2), 36.1 (CH_3), 18.7 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{17}H_{20}O_4NBr$ [M+Na$^+$]; calculated: 381.0576; found: 381.0570

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 2938, 1738, 1489, 1263, 1226, 1046

1,4-Dimethyl-7-trifluoromethyl-*1H*-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester and 1,4-Dimethyl-5-trifluoromethyl-*1H*-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.66 and 5.67)	$C_{18}H_{20}O_4NF_3$	**MW = 371.4 g.mol^{-1}**





Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 5 h at 100 °C (cyclisation), 1.5 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 90 % (m = 83.2 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 8H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.6 (C x2), 168.8 (C x2), 145.5 (C), 143.4 (C), 134.0 (C) (q, *J* = 9.1 Hz), 131.3 (CH) (q, *J* = 31.5 Hz), 129.6 (CH) (q, *J* = 27.6 Hz), 128.5 (CH), 124.9 (C) (q, *J* = 269.1 Hz), 124.4 (C) (q, *J* = 261.9 Hz), 124.1 (CH), 119.0 (CH), 116.3 (CH) (q, *J* = 5.4 Hz), 115.7 (CH) (q, *J* = 5.1 Hz), 114.9 (CH), 114.0 (CH) (q, *J* = 4.0 Hz), 106.9 (CH) (q, *J* = 4.0 Hz), 74.3 (C), 73.8 (C), 62.3 (CH_2 x4), 51.8 (CH_3), 36.9 (CH_3), 36.1 (CH_3), 18.7 (CH_3), 14.2 (CH_3 x2), 14.1 (CH_3 x2), 2 missing C signals.

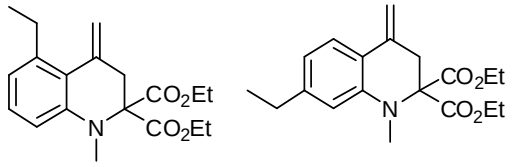
HRMS: $C_{18}H_{20}O_4NF_3$ [M+Na$^+$]; calculated: 371.1344; found: 371.1354

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 2926, 1740, 1594, 1465, 1314, 1231, 1130, 1063

7-Ethyl-1-methyl-4-methylene-3,4-dihydro-*1H*-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester

and 5-Ethyl-1-methyl-4-methylene-3,4-dihydro-*1H*-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.69 and 5.70)

$C_{19}H_{25}NO_4$ **MW = 331.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 15 min at 100 °C (cyclisation)

Yield: 71 % (m = 93.6 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 12H), 3.13 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 6H)

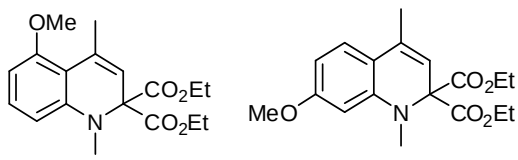
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.1 (C x2), 169.9 (C x2), 146.1 (C), 144.7 (C), 143.8 (C), 140.9 (C), 136.3 (C), 135.8 (C), 128.3 (CH), 124.4 (CH), 118.7 (CH), 117.3 (CH), 115.0 (CH), 111.8 (CH), 109.2 (C), 107.8 (CH_2), 74.0 (C), 73.4 (C), 62.0 (CH_2 x4), 40.1 (CH_2), 38.5 (CH_2), 37.2 (CH_3), 36.9 (CH_3), 29.35 (CH_2), 26.0 (CH_2), 16.1 (CH_3), 15.6 (CH_3), 14.2 (CH_3 x2), 14.1 (CH_3 x2)

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2967, 2935, 1739, 1609, 1464, 1230, 1050

7-Methoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester

and 5-Methoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.72 and 5.73)

$C_{18}H_{23}O_5N$ **MW = 333.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 30 min at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 93 % (m = 176.3 mg)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4 (C x2), 161.2 (C), 144.6 (C), 132.0 (C), 125.0 (CH), 114.8 (C), 114.4 (CH), 101.4 (CH), 97.8 (CH), 73.9 (C), 62.0 (CH_2 x2), 55.2 (CH_3), 36.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 14.2 (CH_3 x2)

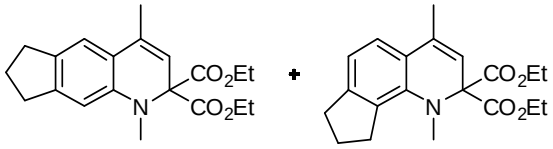
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) δ7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.9 (C x2), 157.7 (C), 145.2 (C), 132.6 (C), 129.7 (CH), 117.2 (CH), 111.0 (C), 105.3 (CH), 102.4 (CH), 73.1 (C), 61.9 (CH_2 x2), 55.4 (CH_3), 36.7 (CH_3), 23.5 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{18}H_{23}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 333.1576; found: 333.1575

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 1737, 1610, 1264, 1233, 1044

2,2-diethyl 1,4-dimethyl-*1H,2H,6H,7H,8H*-cyclopenta*[g]*quinoline-2,2-dicarboxylate and 2,2-diethyl 1,4-dimethyl-*1H,2H,7H,8H,9H*-cyclopenta*[h]*quinoline-2,2-dicarboxylate (5.75 et 5.76) $C_{20}H_{25}O_4N$ **MW = 343.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil

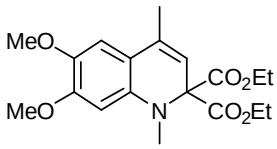
Reaction time: 24 h at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H minor isomer), 7.00 (s, 1H major isomer), 6.59-6.56 (m, 1H minor isomer + 1H major isomer), 5.55 (s, 1H minor isomer), 5.50 (s, 1H major isomer), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 4 H minor isomer + 4H major isomer), 3.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H minor isomer), 3.00 (s, 3H minor isomer), 2.99 (s, 3H major isomer), 2.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H major isomer), 2.82-2.74 (m, 2H minor isomer + 2H major isomer), 2.07-1.97 (m, 5H minor isomer + 5H major isomer), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H minor isomer + 6H major isomer).

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2980, 2960, 2845, 1737, 1480, 1465, 1261, 1223.

6,7-Dimethoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.78) $C_{19}H_{25}O_6N$ **MW = 363.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 30 min at 100 °C (cyclisation), no isomerisation needed

Yield: 36 % (65.5 mg) (75% NMR-yield)

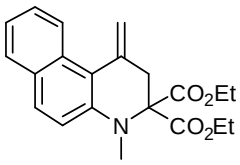
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.26 (dq, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) δ169.7 (C x2), 150.5 (C), 141.0 (C), 138.6 (C), 131.8 (C), 114.9 (CH), 113.6 (C), 109.8 (CH), 96.6 (CH), 73.9 (C), 62.0 (CH_2 x2), 57.2 (CH_3), 56.0 (CH_3), 36.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 14.2 (CH_3 x2).

HRMS: $C_{19}H_{25}O_6N$ [M+Na$^+$]; calculated: 363.1682; found: 363.1674

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 2936, 1737, 1508, 1464, 1232.

4-Methyl-1-methylene-1,4-dihydro-*2H*-benzo*[f]*quinoline-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester (5.81) $C_{21}H_{23}O_4N$ **MW = 353.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: dark green oil.

Reaction time: 15 min at 100 °C (cyclisation)

Yield: 93 % (m = 164.1 mg)

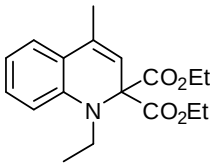
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.40 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.34-4.25 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 170.1 (C x2), 141.7 (C), 135.0 (C), 130.5 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (C), 126.6 (CH), 123.6 (CH), 122.0 (C), 115.9 (CH), 115.0 (C), 114.1 (CH), 74.5 (C), 62.2 (CH_2 x2), 39.7 (CH_3), 37.1 (CH_2), 14.0 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{21}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 353.1627; found: 353.1623

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1739, 1597, 1514, 1364, 1264, 1227, 1048.

1-Ethyl-4-methyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.88) $C_{18}H_{23}O_4N$ **MW = 317.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 20 min at 100 °C (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 97 % (164.3 mg)

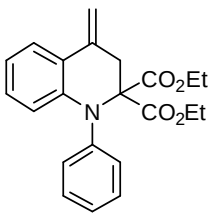
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.19-7.14 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.3 (C x2), 135.9 (C), 128.4 (C), 126.3 (C), 122.0 (CH), 119.1 (CH), 119.0 (CH), 111.0 (C), 109.5 (CH), 62.1 (CH_2 x2), 49.5 (CH_2), 38.8 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2), 9.2 (CH_3).

HRMS: $C_{18}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 317.1627; found: 317.1619

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2982, 1739, 1463, 1203, 1146, 1037

4-Methylene-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.90) $C_{22}H_{23}O_4N$ **MW = 365.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 5 min at 100 °C (cyclisation)

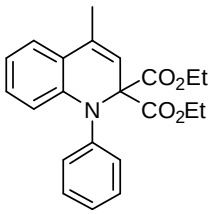
Yield: 59 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.91 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.00 (qq, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.0 (C x2), 144.3 (C), 142.7 (C), 136.9 (C), 131.6 (CH x2), 129.9 (CH x2), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 124.8 (CH), 120.3 (C), 118.1 (CH), 114.9 (CH), 109.3 (CH_2), 74.1 (C), 62.2 (CH_2 x2), 39.4 (CH_3), 14.0 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{22}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 365.1627; found: 365.1624

4-Methyl-1-phenyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester (5.91) $C_{22}H_{23}O_4N$ **MW = 365.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 5 min at 100 °C (cyclisation), 1.5 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 86 % (m = 161.8 mg)

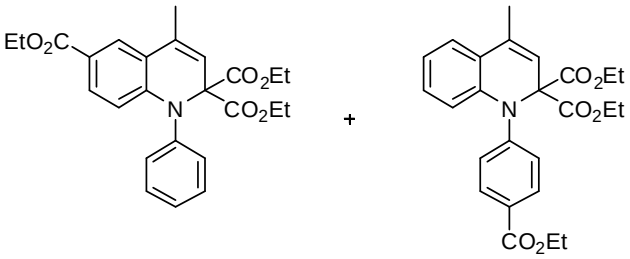
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.49 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.36 (tt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.26 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.5 (C x2), 143.0 (C), 142.9 (C), 131.7 (CH), 130.1 (CH x2), 129.3 (CH x2), 128.9 (CH), 126.9 (CH), 124.0 (CH), 121.9 (C), 118.3 (CH), 117.4 (CH), 115.2 (CH), 73.8 (C), 61.9 (CH_2 x2), 18.9 (CH_3), 13.8 (CH_3 x2)

HRMS: $C_{22}H_{23}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 365.1627; found: 365.1624

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2982, 1742, 1489, 1265, 1225, 1047

2,2,6-triethyl 4-methyl-1-phenyl-1,2-dihydroquinoline-2,2,6-tricarboxylate and 2,2-diethyl 1-[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-4-methyl-1,2-dihydroquinoline-2,2-dicarboxylate (5.95 and 5.96)	$C_{25}H_{27}NO_6$	**MW = 437.5 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

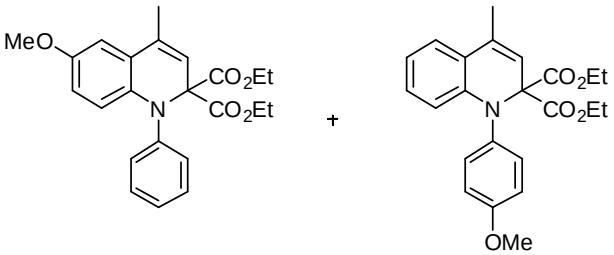
Reaction time: 0.5 h (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

Yield: 95 % (NMR yield)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H Major isomer), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, major isomer), 7.65 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.7 Hz, 2H, minor isomer), 7.61-7.57 (m, 1H major isomer + 1H minor isomer), 7.39 (m, 2H minor isomer), 7.33 (m, 1H major isomer + 1H minor isomer), 7.22 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H minor isomer=, 7.01 (m, 1H major isomer), 6.81 (dt, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H major isomer), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H minor isomer), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H major isomer), 5.74-5.72 (m, 1H major isomer + 1H minor isomer), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H minor isomer), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H major isomer), 4.14-4.02 (m, 4H major isomer + 4H minor isomer), 2.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H major isomer), 2.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H minor isomer), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H minor isomer), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H major isomer), 1.18-1.13 (m, 6H major isomer + 6H minor isomer).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.2 (2C minor isomer), 168.8 (2C, major isomer), 166.7 (major isomer), 166.2 (minor isomer), 147.8 (minor isomer), 147.0 (major isomer), 142.0 (major isomer), 141.8 (minor isomer), 131.8 (major isomer), 131.4 (minor isomer), 130.7 (1C major isomer + 2C minor isomer), 130.3 (2C, major isomer), 129.6 (2C, major isomer), 128.9 (minor isomer), 128.0 (2C, minor isomer), 127.9 (major isomer), 127.7 (minor isomer), 126.0 (major isomer), 124.0 (minor isomer), 123.0 (minor isomer), 121.1 (major isomer), 120.0 (major isomer), 119.6 (minor isomer), 118.2 (minor isomer), 117.7 (major isomer), 116.5 (minor isomer), 114.4 (major isomer), 73.9 (major isomer), 73.5 (minor isomer), 62.2 (2C, minor isomer), 62.1 (2C, major isomer), 61.0 (minor isomer), 60.5 (major isomer), 18.9 (major isomer), 18.7 (minor isomer), 14.5 (major isomer), 14.4 (minor isomer), 13.8 (2C, minor isomer), 13.8 (2C, major isomer).

2,2-diethyl 6-methoxy-4-methyl-1-phenyl-1,2-dihydroquinoline-2,2-dicarboxylate and 2,2-diethyl 1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,2-dihydroquinoline-2,2-dicarboxylate (5.98 and 5.99)	$C_{23}H_{25}NO_5$	**MW = 395.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.3

Product: brown oil.

Reaction time: 0.5 h (cyclisation), 1 h at room temperature (isomerisation)

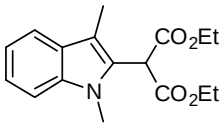
Yield: 96 % (NMR yield)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.45-7.40 (m, 2H both isomers), 7.27-6.51 (m, 5H both isomers), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H minor isomer), 6.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H major isomer), 5.75 (s, 1H minor isomer), 5.68 (s, 1H major isomer), 4.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H both isomers), 3.81 (s, 3H major isomer), 3.74 (s, 3H minor isomer), 2.14 (s, 3H both isomers), 1.09-1.01 (m, 6 H both isomers).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) major isomer only 169.1 (2C), 141.8, 140.7, 140.7, 131.4, 122.2, 121.8, 118.4 (2C), 117.2, 110.9 (2C), 73.8, 62.3 (2C), 36.2, 18.7, 14.1 (2C).

4. Synthesis of indoles

2-(1,3-Dimethyl-1H-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester (5.107)	$C_{17}H_{21}O_4N$	**MW = 303.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.4

Product: pale oil.

Reaction time: 4 days

Yield: 85 % (m = 25 mg)

Purification: Flash Chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 90 : 10)

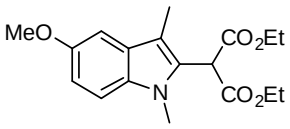
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) *δ* = 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.4 (C x2), 137.4 (C), 127.8 (C), 127.0 (C), 122.2 (CH), 119.0 (CH x2), 110.9 (C), 109.2 (CH), 62.1 (CH_2 x2), 49.6 (CH), 30.9 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2), 9.0 (CH_3)

HRMS: $C_{17}H_{21}O_4N$ [M+Na$^+$]; calculated: 303.1471; found: 303.1468

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1739, 1472, 1206, 1146

2-(5-Methoxy-1,3-dimethyl-1H-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester (5.112)	$C_{18}H_{23}O_5N$	**MW = 333.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.4

Product: brown solid.

Reaction time: 4 weeks

Yield: 88 % (m = 29 mg)

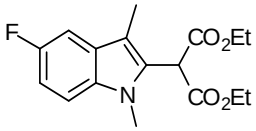
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.4 (C x2), 153.9 (C), 132.8 (C), 128.0 (C), 127.6 (C), 112.4 (CH), 110.4 (C), 110.0 (CH), 100.8 (CH), 62.1 (CH_2 x2), 56.0 (CH_3), 49.7 (CH), 31.1 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2), 9.1 (CH_3).

HRMS: $C_{18}H_{23}O_5N$ [M+Na$^+$]; calculated: 333.1576 ; found: 333.1571

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 2939, 1739, 1490, 1299, 1145

2-(5-Fluoro-1,3-dimethyl-1H-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester (5.113)	$C_{17}H_{20}O_4NF$	**MW = 321.3 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.4

Product: pale oil.

Reaction time: 7 days

Yield: 92 % (m = 29 mg)

Purification: Flash Chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 90 : 10)

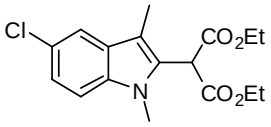
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.26-7.22 (m, 2H), 7.02 (td, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.85-4.27 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.2 (C x2), 157.7 (d, *J* = 157.7 Hz, C), 134.0 (C), 128.7 (C), 128.0 (d, *J* = 10.0 Hz, C), 110.8 (d, *J* = 5.2 Hz, C), 110.5 (d, *J* = 26.3 Hz, CH), 109.8 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 103.8 (d, *J* = 23.2 Hz, CH), 62.2 (CH_2 x2), 49.7 (CH), 31.2 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2), 9.0 (CH_3).

HRMS: $C_{17}H_{20}O_4NF$ [M+Na$^+$]; calculated: 321.1376; found: 321.1394

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 1739, 1488, 1156.

2-(5-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester (5.114)	$C_{17}H_{20}O_4NCl$	**MW = 337.8 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.4

Product: pale oil.

Reaction time: 4 weeks

Yield: 67 % (m = 23 mg)

Purification: Flash Chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 90 : 10)

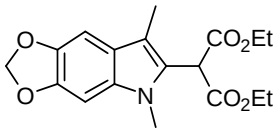
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 167.2 (C x2), 135.8 (C), 128.8 (C), 128.5 (C), 124.8 (CH), 122.4 (C), 118.5 (CH), 110.6 (C), 110.3 (CH), 62.3 (CH_2 x2), 49. 6 (CH), 31.2 (CH_3), 14.1 (CH_3 x2), 9.0 (CH_3).

HRMS: $C_{17}H_{20}O_4NCl$ [M+Na$^+$]; calculated: : 337.1081; found: 337.1086

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2983, 1740, 1475, 1308, 1146

5-Methyl-8-methylene-7,8-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinoline-6,6-dicarboxylic acid diethyl ester (5.115)	$C_{18}H_{21}O_6N$	**MW = 347.4 g.mol^{-1}**



Procedure : see general procedure 5.4

Product: white solid.

Reaction time: 3 weeks

Yield: 88 % (m = 31 mg)

Purification: Flash Chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 80 : 20)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166.6 (C x2), 144.2 (C), 141.5 (C), 131.7 (C), 124.4 (C), 120.6 (C), 109.9 (C), 99.5 (CH_2), 96.6 (CH), 89.3 (CH), 61.1 (CH_2 x2), 48.6 (CH), 30.2 (CH_3), 13.1 (CH_3 x2), 8.1 (CH_3)

HRMS: $C_{18}H_{21}O_6N$ [M+Na$^+$]; calculated: 347.1369; found: 347.1374

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2984, 1737, 1472, 1043