

Université de Montréal

***Développement de méthodologies en un seul pot impliquant une réaction
de méthylation.***

Utilisation de complexes d'iridium dans les réactions d'oléfination.

par

Cehla Ladjel

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en chimie

Septembre 2007

© Cehla Ladjel, 2007



QD

3

U54

2008

V.002

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée
***Développement de méthodologies en un seul pot impliquant une réaction
de méthylation.***

Utilisation de complexes d'iridium dans les réactions d'oléfination.

Présentée par
Chehla Ladjel

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : André Charette

Directrice de recherche : Hélène Lebel

Membre du Jury : Stephen Hanessian

Examineur externe : André Beauchemin

Représentant du doyen de la FES : André Charette

Thèse acceptée le : 26 novembre 2007

Résumé

Les projets qui m'ont été confiés dans le cadre de mon Ph.D. portent principalement sur le développement de nouvelles méthodologies utilisant la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition mise au point au sein de notre groupe de recherche. Dans la première partie de cet ouvrage nous exposerons comment cette réaction a pu être utilisée dans la mise au point de séquences synthétiques en un seul pot. Nous démontrerons que le complexe métallique servant à synthétiser les doubles liaisons terminales a pu être engagé dans d'autres transformations en présence des réactifs appropriés. En effet, le catalyseur de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) qui s'est avéré être le complexe le plus efficace pour catalyser la réaction de méthylation est également connu pour réaliser d'autres transformations. C'est pourquoi il a pu être utilisé dans le développement de deux méthodologies en un seul pot : une réaction de méthylation-hydrogénation et une réaction de méthylation-hydroboration. Dans le premier cas, nous exposerons comment ce complexe de Wilkinson a pu servir dans une séquence permettant la transformation de composés carbonyles directement en alcanes terminaux, grâce à deux transformations réalisées successivement dans un même milieu réactionnel sans ajout de catalyseur. Dans un deuxième temps, grâce au même principe utilisant la versatilité du catalyseur de rhodium, nous avons pu mettre au point une séquence permettant de réaliser une homologation oxydative en utilisant la réaction de méthylation suivie d'une hydroboration, simplement par ajout borane au milieu réactionnel. Le développement de ces deux réactions en un seul pot sera traité dans le chapitre II.

Il a également été envisagé d'utiliser la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition dans un procédé multicatalytique. En effet, en considérant le produit d'hydroboration issu du procédé en un seul pot comme le substrat de départ d'une réaction de couplage de Suzuki, nous avons pu mettre au point une séquence utilisant un catalyseur de rhodium ou de cuivre ainsi qu'un catalyseur de palladium introduits successivement dans un même milieu réactionnel. Cette méthodologie permet de former des liaisons carbone-carbone saturées directement à partir de composés carbonyles. Nous avons pu observer que l'utilisation d'une telle méthode permet un gain

de temps, puisque des étapes de parachèvements sont évitées, et que les rendements obtenus sont supérieurs à ceux calculés lors d'une synthèse séquentielle pour laquelle chaque intermédiaire est isolé.

Un autre volet des travaux de cet ouvrage concerne l'étude mécanistique de la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition. Il avait été démontré précédemment, grâce à des études de spectroscopie RMN et des expériences contrôle, que l'espèce carbène ne fait pas partie des intermédiaires de cette réaction. En effet, contrairement aux autres méthodologies basées sur la décomposition d'un composé diazoïque à l'aide d'un catalyseur organométallique, l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire carbène n'était pas viable. Il a été suggéré que l'activation du composé diazoïque se fait *via* une coordination de l'azote sur le métal menant à une espèce de type η^1 ou η^2 . Un cycle catalytique complet que nous détaillerons dans le chapitre V a été proposé en se basant principalement sur un ensemble d'observations. Cependant, l'intermédiaire clé formé entre le métal et le composé diazoïque n'a pu être isolé en utilisant un catalyseur de ruthénium, rhodium ou cuivre. C'est pourquoi des complexes d'iridium ont été utilisés dans le but d'obtenir une structure cristalline de l'intermédiaire postulé et de prouver définitivement sa formation. Bien que nous ayons pu catalyser la réaction de méthylation avec le TMSCHN₂ avec des complexes d'iridium, nous n'avons pas pu obtenir davantage de preuves de structure avec ce système.

Finalement une méthodologie d'oléfination catalytique des aldéhydes en présence de diazoacétate d'éthyle et du catalyseur [IrCl(cod)]₂ efficace à température ambiante a également été développée.

Mots-clés : Méthylation
Hydrogénation
Hydroboration
Couplage de Suzuki
Iridium
Oléfination

Abstract

In this thesis we describe the development of new methodologies using the transition metal-catalyzed methylenation reaction developed in our research group. In the first part of this thesis we explain how we used this methylenation reaction in two one pot processes using the dual catalytic activity of the Wilkinson complex which is the most efficient catalyst for the methylenation reaction. In fact this rhodium complex is also known to catalyze number of transformations such as hydrogenation and hydroboration reactions. So we first developed a methylenation-hydrogenation sequence allowing the formation of terminal alkanes directly from a carbonyl group, without isolation of any intermediate and without addition of catalyst. Then a methylenation-hydroboration sequence, based on the same strategy was also developed in order to synthesis directly from a carbonyl group the corresponding oxidative homologation product. In fact a simple addition of boron hydride when the methylenation reaction is completed leads to the formation of alcohol after an oxidative work-up. The development of these two one pot processes will be exposed in chapter I.

Furthermore we also envisioned to use the metal catalyzed methylenation reaction in a multicatalytic process. If the hydroboration product is considered as a starting material for a Suzuki-Cross-Coupling, it's possible to develop a sequence using a rhodium or copper catalyst and a palladium catalyst introduced sequentially into the same flask. This muticatalytic process leads to the formation of carbon-carbon simple bond directly from an aldehyde avoiding the loss of time and solvent due to the isolation of intermediates. The use of such a methodology allowed the isolation of the Suzuki-Cross-Coupling products with better yields than those obtained in a step by step sequence.

Another part of my project was to complete the mechanistic study concerning the metal-catalyzed methylenation reaction. NMR spectroscopy and control experiments have demonstrated that the formation of a carbene species was not involved in the mechanistic pathway of this reaction. We suggest that the activation of the diazo

compound by metal complexes lead to the formation of a η^1 or η^2 *N*-coordinated intermediate. A complete catalytic cycle was proposed based on the formation of this key intermediate which wasn't isolated but observed by NMR experiments. However the key intermediate formed between the ruthenium, rhodium or copper complexes and trimethylsilyldiazomethane wasn't isolated. In order to prove definitively the formation of this species, we tried to obtain a crystal structure of it. That the reason why we used iridium complexes to perform the methylenation reaction.

Finally an iridium-catalyzed olefination reaction using ethyldiazoacetate was developed. This reaction is efficient on aldehyde substrats at room temperature in the presence of $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ complex.

Keywords : Methylenation
Hydrogenation
Hydroboration
Suzuki-Cross-Coupling
Iridium
Olefination

Table des matières

Résumé	I
Abstract	III
Table des matières	V
Liste des figures	X
Liste des schémas	XI
Liste des tableaux	XIV
Liste des abréviations	XVII
Remerciements	XX

CHAPITRE I : Introduction : Les réactions de méthylation et les réactions en cascade.

1-1 Les réactions de méthylation.	2
1-1-1 La réaction de Wittig.	2
1-1-2 La réaction de méthylation de Peterson.	3
1-1-3 La réaction de d'oléfination de Julia.	3
1-1-4 Les réactions de méthylation avec les carbènes métalliques.	4
1-1-5 Les réactifs <i>gem</i> -dimétalliques.	6
1-2 La réaction de méthylation catalysée par un métal de transition.	7
1-2-1 Méthylation des aldéhydes aliphatiques.	8
1-2-2 Méthylation des aldéhydes aromatiques.	11
1-2-3 Méthylation des fluorométhylcétones et des cétones.	12
1-2-4 La chimiosélectivité de la réaction de méthylation.	14

1-3 La réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre.	15
1-3-1 La réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre : Optimisation.	16
1-3-2 Utilisation de ligands carbène <i>N</i> -hétérocycliques dans la réaction de méthylation.	17
1-3-3 La réaction de méthylation sur des nitrobenzaldéhydes.	20
1-3-4 Réaction de méthylation des cétones catalysée par des complexes de cuivre.	21
1-4 Intérêt de la synthèse de doubles liaisons terminales.	23
1-5 Les réactions en un seul pot dans la littérature.	24

CHAPITRE II : Développement de méthodologies de méthylation-hydrogénation et méthylation-hydroboration.

2-1 Séquence en un seul pot de méthylation-hydrogénation.	33
2-1-1 Les objectifs de recherche.	33
2-1-2 La réaction d'hydrogénation.	33
2-1-3 Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Optimisation.	37
2-1-4 Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Etendu de la réaction.	40
2-1-5 Procédé en un seul pot de méthylation-métathèse-hydrogénation.	42
2-1-6 Conclusion.	43
2-2 Séquence en un seul pot de méthylation-hydroboration.	44
2-2-1 Objectifs de recherche.	44

2-2-2 Les réactions d'hydroboration : Introduction.	47
2-2-3 Procédé en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aliphatiques.	47
2-2-4 Procédé en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des cétones.	53
2-2-5 Procédé en un seul pot de méthylation-hydroboration-homologation.	55
2-2-6 Procédé en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aromatiques.	58
2-2-7 Conclusion.	62
CHAPITRE III : Développement d'une méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.	
3-1 Objectifs de recherche.	63
3-2 La réaction de couplage de Suzuki.	64
3-2-1 Définition.	64
3-2-2 Cycle catalytique.	66
3-2-3 Les alkylboranes.	67
3-3 Méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.	71
3-3-1 Utilisation du catécholborane dans la méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.	71
3-3-2 Utilisation du réactif 9-BBN dans la méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.	74
3-3-3 Procédé multicatalytique en présence du catalyseur de Wilkinson.	78

3-3-4 Procédé multicatalytique avec le cuivre.	83
3-3-5 Procédé multicatalytique avec les chlorures.	89
3-4 Application du procédé multicatalytique en synthèse.	89
3-4-1 Synthèse de l'homophénylalanine.	89
3-4-2 Synthèse de dérivés de stilbène.	91
3-4-3 Synthèse de molécule de la famille des abiétanes.	91
3-5 Conclusion.	97

CHAPITRE IV : Utilisation de complexes d'iridium dans les réactions d'oléfination.

4-1 Les réactions d'oléfination catalysées par un métal de transition dans la littérature.	98
4-1-1 Les réactions d'oléfination catalysées par le molybdène.	98
4-1-2 Les réactions d'oléfination catalysées par le rhénium.	99
4-1-3 Les réactions d'oléfination catalysées par le cuivre.	100
4-1-4 Les réactions d'oléfination catalysées par le fer.	100
4-1-5 Les réactions d'oléfination catalysées par le cobalt.	104
4-1-6 Les réactions d'oléfination catalysées par le ruthénium.	104
4-2 Développement d'une réaction d'oléfination avec des complexes d'iridium.	107
4-2-1 Optimisation des conditions réactionnelles.	108
4-2-2 Etendue de la réaction d'oléfination avec EDA.	110
4-2-3 Utilisation de sels de tétraarylphosphonium dans la réaction d'oléfination.	114
4-2-4 Utilisation d'aryles diazonium dans la réaction d'oléfination.	115
4-3 Conclusion.	115

CHAPITRE V : Etudes mécanistiques de la réaction de méthylation.

5-1 Mécanismes des oléfinations catalysées par un métal de transition dans la littérature.	117
5-1-1 Formation d'un carbène de Schrock.	117
5-1-2 Formation d'un ylure de phosphore.	119
5-2 Etude mécanistique de la réaction de méthylation.	118
5-3 Etude mécanistique de la réaction de méthylation catalysée par des complexes d'iridium.	127
5-3-1 Développement d'une réaction de méthylation catalysée par des complexes d'iridium.	129
5-3-2 Méthylation catalysée par des complexes d'iridium. : Etude mécanistique.	131
5-3-3 Essais de cristallisation.	134
5-3-4 Les ligands N ₂ dans la littérature.	136
5-4 Conclusion.	139
Conclusion et perspectives	140
Partie expérimentale	144
Notes générales	145
Références	147
Annexes	

Liste des figures

Figure 1 : Structure du méthylènetriphénylphosphorane.	3
Figure 2 : Structure des (NHC)CuX.	17
Figure 3 : Réactifs d'hydroboration.	45
Figure 4 : Structure du perborate de sodium hydraté.	49
Figure 5 : Le catalyseur de PdCl ₂ (dppf).	69
Figure 6 : Les abiétanes.	91
Figure 7 : Les furano-terpènes.	92
Figure 8 : Structure de la (+)-7-deoxynimbidiole.	92
Figure 9 : Sélectivités dans les réactions d'oléfination selon Vedejs.	103
Figure 10 : Interactions dipôle-dipôle.	104
Figure 11 : Structures possibles d'un complexe métal-diazo.	124
Figure 12 : Structures proposées du complexe Ruthénium-TMSCHN ₂ .	125
Figure 13 : Structure d'un complexe de rhodium et du triméthylsilyldiazométhane.	127
Figure 14 : Spectres RMN ¹ H du méthylènetriphénylphosphorane.	132
Figure 15 : Spectres RMN ¹ H du TMSCHN ₂ et de TMSCHN ₂ + IrClCO(PPh ₃) ₂ à -40 °C dans THF-d ₈ .	133
Figure 16 : Structure par rayon X du complexe IrCl(cod)(PPh ₃) (189).	135
Figure 17 : Structure présumée du complexe IrCl(CO)(N ₂)(PPh ₃) ₂ (190)	136
Figure 18 : Structure par rayons X du complexe IrCl(CO)(O ₂)(PPh ₃) ₂ (191).	138

Liste des schémas

Schéma 1 : Mécanisme de la réaction de Wittig.	2
Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Wittig en présence ou en absence de sel de lithium.	3
Schéma 3 : Oléfination de Julia.	3
Schéma 4 : Le mécanisme de la réaction de Tebbe.	4
Schéma 5 : Utilisation du réactif de Tebbe dans la synthèse de la (+)-Laurencin.	5
Schéma 6 : Oléfination des chlorures d'acide avec le réactif de Tebbe.	5
Schéma 7 : Méthylénation à l'aide de composés <i>gem</i> -dimétalliques.	6
Schéma 8 : Mécanisme simplifié de la réaction de méthylation.	8
Schéma 9 : Méthylénation de substrats sensibles aux bases.	23
Schéma 10 : Intérêt des fonctions méthylène.	24
Schéma 11 : Procédé en cascade utilisant la réaction de Tebbe pour une métathèse et une méthylation.	26
Schéma 12 : Systèmes monocatalytiques.	26
Schéma 13 : Cascade hydroamination/hydrosilylation catalysée à l'iridium.	27
Schéma 14 : Réaction tandem métathèse-isomérisation.	27
Schéma 15 : Triple cascade : Cycle catalytique.	28
Schéma 16 : Système multicatalytique.	28
Schéma 17 : Synthèse de bicyclopentenone.	29
Schéma 18 : Séquence à plus de deux transformations successives.	29
Schéma 19 : Mise au point de méthodologies en un seul-pot.	32

Schéma 20 : Séquence méthylation-hydrogénation.	33
Schéma 21 : La réaction d'hydrogénation : cycle catalytique.	34
Schéma 22 : Séquence méthylation-hydrogénation.	44
Schéma 23 : Chimiosélectivité de la réaction d'hydroboration.	45
Schéma 24 : La réaction d'hydroboration : cycle catalytique.	46
Schéma 25 : Méthylation-hydroboration-homologation-oxydation.	55
Schéma 26 : Homologation racémique d'alkylboronates.	56
Schéma 27 : Synthèse de l'acide (S)-2-phénylpropanoic à partir du styrène.	56
Schéma 28 : Homologation de l'hydrocinnamaldéhyde.	58
Schéma 29 : Hydroboration des styrènes.	59
Schéma 30 : Mécanisme d'hydroboration des styrènes catalysée par le rhodium.	59
Schéma 31 : Méthodologie multicatalytique.	64
Schéma 32 : Cycle catalytique de la réaction de couplage de Suzuki.	67
Schéma 33 : Réaction de β -élimination d'un hydruure.	69
Schéma 34 : Méthylation-couplage de Heck.	71
Schéma 35 : Stratégie de synthèse d'acides aminés.	75
Schéma 36 : Schéma rétrosynthétique.	93
Schéma 37 : Rétrosynthèse des furano-terpènes.	93
Schéma 38 : Synthèse de la (+)-7-déoxynimbidiol.	94
Schéma 39 : Synthèse de 2-chloro-2-fluorométhylstyrène.	100
Schéma 40 : Oléfination avec les fers porphyrines.	101
Schéma 41 : Activation de l'ylure de phosphore par l'acide benzoïque.	105
Schéma 42 : Mécanisme postulé pour la réaction d'aziridination avec l'iridium.	108
Schéma 43 : Formation catalytique d'un carbène métallique de type Schrock.	118

Schéma 44 : Cycle catalytique proposé par Herrmann.	118
Schéma 45 : Formation catalytique d'un ylure de phosphore.	119
Schéma 46 : Formation catalytique d'un ylure de phosphore selon Chen.	120
Schéma 47 : Cycle catalytique proposé par Kühn.	121
Schéma 48 : Formation d'un carbène de Rhodium.	121
Schéma 49 : Cycle catalytique pour le Ruthénium.	126
Schéma 50 : Décomposition d'un azoture d'acyle par $\text{IrClCO}(\text{PPh}_3)_2$.	128

Liste des tableaux

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de méthylation.	9
Tableau 2 : Méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ des aldéhydes aliphatiques.	10
Tableau 3 : Méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ d'aldéhydes chiraux énantiopures.	11
Tableau 4 : Méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ d'aldéhydes aromatiques.	12
Tableau 5 : Méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ des fluorométhylcétones.	13
Tableau 6 : Méthylation de cétones aliphatiques et aromatiques.	14
Tableau 7 : Réaction de méthylation catalysée par les sels de cuivre.	17
Tableau 8 : Utilisation de $\text{RhCl}(\text{IMes})(\text{PPh}_3)_2$ dans la réaction de méthylation.	18
Tableau 9 : Méthylation du cinnamaldéhyde catalysée par les $(\text{NHC})\text{CuX}$.	19
Tableau 10 : Méthylation catalysée par des complexes de cuivre : Etendue de la réaction.	20
Tableau 11 : Méthylation du 4-nitrobenzaldéhyde.	21
Tableau 12 : Réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre sur les cétones.	22
Tableau 13 : Méthylation-métathèse de fermeture de cycle en un seul pot.	30
Tableau 14 : Etude sur le solvant dans la réaction en un seul pot de méthylation-hydrogénation catalysée par le complexe de Wilkinson.	36
Tableau 15 : Réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium dans différents solvants.	37
Tableau 16 : Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Optimisation.	39

Tableau 17 : Procédé en un seul pot méthylation-hydrogénation : Etendue de la réaction.	41
Tableau 18 : Méthylation-Hydroboration : Optimisation.	48
Tableau 19 : Réaction en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aliphatiques.	50
Tableau 20 : Méthylation des aldéhydes.	51
Tableau 21 : Hydroboration des aldéhydes.	53
Tableau 22 : Réaction en un seul pot de méthylation-hydroboration des cétones.	54
Tableau 23 : Hydroboration des styrènes avec le pinacolborane.	60
Tableau 24 : Réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium cationiques.	61
Tableau 25 : Méthylation-hydroboration des aldéhydes aromatiques.	61
Tableau 26 : Essais de couplage de Suzuki à partir d'alkylboronates.	72
Tableau 27 : Optimisation des conditions en un seul-pot.	73
Tableau 28 : Couplage de Suzuki dans la synthèse de précurseurs d'acides aminés.	76
Tableau 29 : Couplage de Suzuki dans la synthèse de précurseurs d'acides-aminés.	77
Tableau 30 : Procédé multicatalytique : Optimisation.	79
Tableau 31 : Procédé multicatalytique : Etendue de la réaction.	80
Tableau 32 : Rendements de la séquence étape par étape.	82
Tableau 33 : Procédé multicatalytique : Etendu de la réaction.	83
Tableau 34 : Méthylation de l'aldéhyde de Garner avec les sels de cuivre.	84
Tableau 35 : Procédé en un seul pot utilisant un sel de cuivre.	85
Tableau 36 : Etendue de la réaction.	86
Tableau 37 : Séquence multicatalytique : étendue de la réaction.	87

Tableau 38 : Procédé multicatalytique avec le 1-bromo-2-nitrobenzène.	88
Tableau 39 : Synthèse du produit 133 par le procédé multicatalytique.	90
Tableau 40 : Optimisation des conditions réactionnelles.	95
Tableau 41 : Etendue de la réaction.	96
Tableau 42 : Réaction d'oléfination catalysée par le rhénium.	99
Tableau 43 : Réaction catalysée par l'acide benzoïque.	102
Tableau 44 : Réaction d'oléfination avec la génération du composé diazoïque <i>in-situ</i> .	103
Tableau 45 : Réaction d'oléfination avec EDA.	106
Tableau 46 : Optimisation des conditions d'oléfination avec EDA.	109
Tableau 47 : Etendu de la réaction utilisant l'isopropanol.	111
Tableau 48 : Etendue de la réaction utilisant l'acide benzoïque.	112
Tableau 49 : Oléfination catalysée par un métal de transition avec différents composés diazoïques.	113
Tableau 50 : Méthylénation catalysée par des complexes d'iridium : Optimisation.	130
Tableau 51 : Méthylénation catalysée par des complexes d'iridium : étendue de la réaction.	131
Tableau 52 : Modes de coordination du ligand N ₂ dans les complexes mononucléaires et binucléaires.	137

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique ; raie D du sodium
Å	angström
Ac	acétyle
anal.	analyse élémentaire
Ar	aryle
atm	atmosphère
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
°C	degré Celsius
calc.	calculé
cat	catécholborane
CCM	chromatographie sur couche mince
cod	1,4-cyclooctadiène
conv.	conversion
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
Diazald	<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluènesulfonamide
diazo	composé diazoïque
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde

dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
<i>E</i>	entgegen
ee	excès énantiomériques
EDA	diazoacétate d'éthyle
équiv.	équivalents
Et	éthyle
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse à haute performance
GC/MS	chromatographie en phase gazeuse à haute performance couplée à la spectrométrie de masse
h	heure
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IPr	bis(1,3-(2,6-di-isopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IMes	bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
ICy	bis(1,3-cyclohexyl)imidazol-2-ylidène
IR	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
LiAlH ₄	hydrure de lithium et d'aluminium
m	multiplet
M	molaire
Me	méthyle
MHz	mégahertz
mL	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
MTO	méthyltrioxorhénium

η	hapticité
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocycliques
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
ppm	partie par million
PTC	catalyseur de transfert de phase
q	quadruplet
qn	quintuplet
<i>R</i>	rictus
rdt.	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonnance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	sinister
t	triplet
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
UV	ultra-violet
Z	zusammen

Remerciements

Tout d'abord j'aimerais remercier le professeur Hélène Lebel pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de recherche et pour m'avoir transmis des valeurs aussi fondamentales que la rigueur et l'autonomie. Je voudrais lui exprimer ma reconnaissance pour toutes les opportunités qu'elle m'a offertes et pour la confiance qu'elle a su m'accorder en me permettant de mener mon projet avec une totale liberté.

Je voudrais également remercier toutes les personnes qui font ou faisaient partie de ce groupe : mon amie Danielle Guay, Valérie Paquet pour ses enseignements, Grzegorz Stoklosa, mais également Mickael Parmentier pour tout les rires qui ont rempli le labo, Olivier Léogane pour son soutien scientifique, Lyse Bréthous et Mickael Davi pour avoir corrigé les chapitres de cette thèse, ainsi que Kim huard, Alexandre Clavel et Sylvain Lectard.

J'aimerais également exprimer toute ma gratitude à Sylvie Bilodeau, pour les nombreuses heures qu'elle m'a accordé, ainsi qu'à tout le personnel du laboratoire de résonance magnétique nucléaire et du laboratoire de spectroscopie de masse. Je remercie également Francine Bélanger-Gariépy, du service d'analyse par diffraction des rayons X, qui a réalisé les structures présentées dans cette thèse.

Je remercie la fondation Marcel Bleustein-Blanchet pour la bourse qu'elle m'a octroyé.

Merci à ma chère maman ainsi qu'à tous les autres membres de ma famille pour avoir été aussi présent malgré la distance et pour m'avoir apporté le soutien psychologique et affectif sans lequel je n'aurais pu réaliser ce parcours.

Enfin, mille mercis à mon grand amour Benoît, pour sa patience et son soutien sans faille, pour être toujours présent quoi qu'il arrive depuis tellement d'années.

A vous tous, Merci.

CHAPITRE I

Introduction : Les réactions de méthylation et les réactions en un seul pot

Ces dernières années, notre groupe de recherche s'est intéressé au développement d'une méthodologie de méthylation de composés carbonyles.¹⁻⁴ Cette réaction est basée sur l'interaction entre un complexe organométallique et un composé diazoïque. Une réaction de méthylation consiste à transformer une double liaison carbone-oxygène en une double liaison carbone-carbone.⁵ La méthode la plus connue et la plus utilisée pour effectuer cette transformation est la réaction de Wittig^{6,7} qui consiste en la formation d'un intermédiaire méthylènetriphenylphosphorane réagissant avec le composé carbonyle pour réaliser une homologation et générer l'alcène terminal.

De façon plus générale, de nombreuses méthodes d'oléfination ont été rapportées,⁸⁻¹⁰ comme la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons¹¹ qui est une modification de la réaction de Wittig, permettant l'obtention stéréocontrôlée d'un alcène substitué *E*¹² ou *Z*.^{10,13} En plus des ylures de phosphore, des méthodologies utilisant des ylures de soufre^{14,15} et de silicium¹⁶ ont été développées.

Il existe également des versions utilisant des complexes organométalliques de façon stoechiométrique¹⁷ ou catalytique¹⁸ de ces transformations qui ont apporté des améliorations pour pallier à certaines limites des méthodes déjà connues.

Dans un premier temps, nous exposerons brièvement les méthodes de *méthylation* existantes et nous nous attarderons sur la méthodologie de méthylation catalysée par un métal de transition développée dans notre groupe.^{1-4,19} Puisque les travaux qui seront exposés dans les chapitres II et III portent sur le développement de méthodologies en un seul pot et multicatalytiques, il conviendra de proposer une définition générale de ce type de méthodologie ainsi que quelques exemples rapportés dans la littérature.

1-1 Les réactions de méthylation non catalysées.

Avec le développement de nouvelles méthodes de synthèse qui utilisent fréquemment les alcènes comme précurseurs, les méthodologies efficaces d'oléfination sont devenues de plus en plus importantes. Entre autres, la popularité grandissante des réactions de métathèse pour lesquelles le substrat de départ est généralement un alcène terminal a favorisé le développement des réactions de méthylation.

1-1-1 La réaction de Wittig.

Comme nous venons de le mentionner, la réaction de Wittig est depuis sa découverte en 1953⁶ la méthode de méthylation la plus répandue. Son mode de fonctionnement repose sur la formation d'un ylure de phosphore qui est l'espèce active. Le mécanisme général de cette réaction a été largement étudié.²⁰ Les premières hypothèses avancées décrivent un mécanisme en deux étapes : tout d'abord, une addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur le dérivé carbonyle pour donner une espèce bêtaïne, suivi de la formation d'une espèce 1,2-oxaphosphétane qui décompose pour donner l'alcène et l'oxyde de phosphine (Schéma 1).²¹ Cependant des études réalisées ultérieurement notamment par Vedejs²² et Maryanoff²³⁻²⁵ postulent une autre possibilité qui exclue la formation de l'espèce bêtaïne en l'absence d'un sel de lithium (Schéma 2).²⁶

Schéma 1 : Mécanisme de la réaction de Wittig.

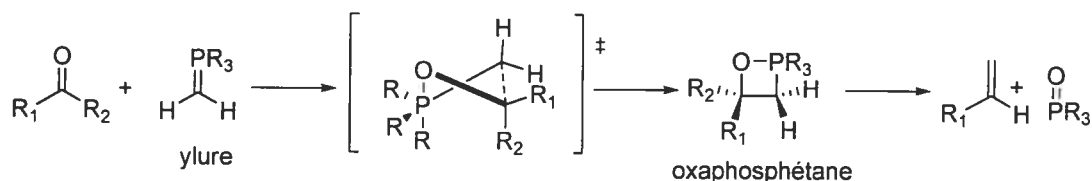
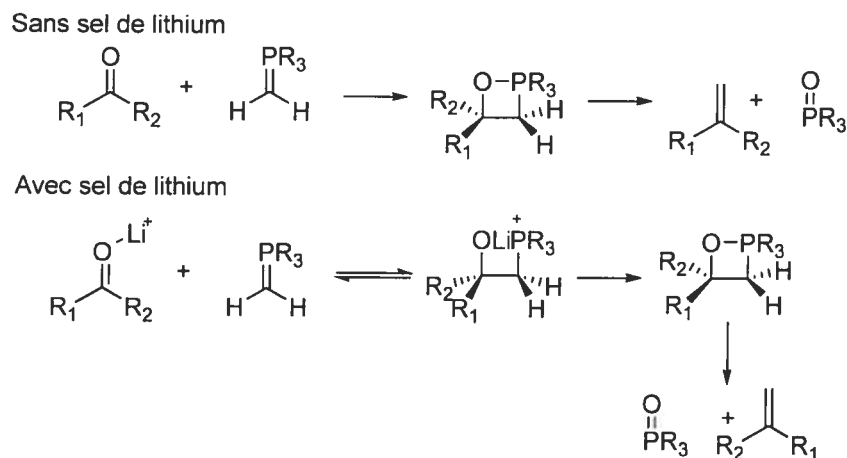


Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Wittig en présence ou en absence de sel de lithium.



L'espèce active dans la réaction de Wittig est donc un ylure de phosphore qui peut être décrit comme un carbanion de géométrie trigonale hybridé sp^2 (Figure 1). Dans le cas précis du méthylénetriphénylphosphorane, la distance phosphore-carbone observée par spectroscopie par rayon X est de 1.697 Å.²⁷

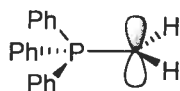
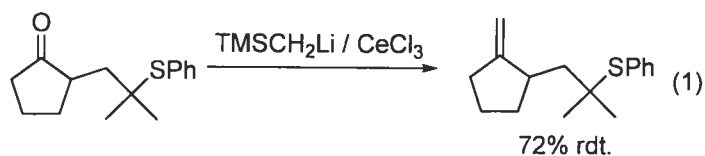


Figure 1 : Structure du méthylénetriphénylphosphorane.

1-1-2 La réaction de méthylation de Peterson.

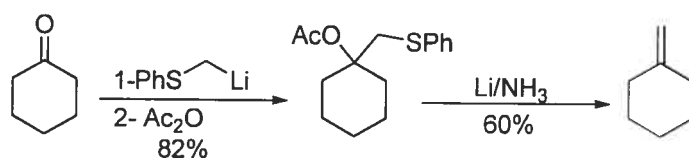
La méthylation de Peterson utilisant des réactifs silylés tels que le $TMSCH_2Li$, n'a pas trouvé beaucoup d'applications en synthèse. En effet, le caractère très basique de ce réactif induit des problèmes de chimiosélectivité.²⁸ C'est pourquoi, Johnson et Tait ont développé une version de cette réaction utilisant des sels de cerium. Ces nouvelles conditions réactionnelles ont notamment permis la méthylation de cyclopenténones énolisables (Equation 1).²⁹



1-1-3 La réaction d'oléfination de Julia.

Parmi les autres réactions permettant de générer des doubles liaisons terminales à partir de carbonyles, on peut citer la réaction de Julia basée sur la condensation d'anions dérivés du soufre qui subissent une élimination réductrice afin de produire un alcène (Schéma 3).³⁰

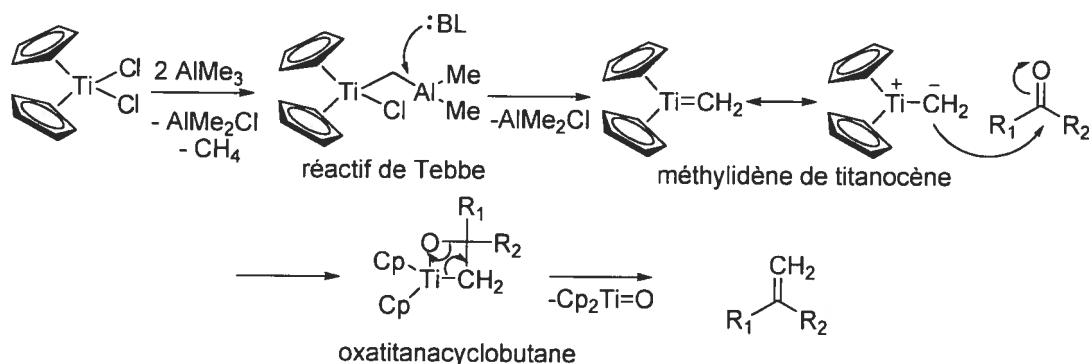
Schéma 3 : La réaction d'oléfination de Julia.



1-1-4 Les réactions de méthylation avec les carbènes métalliques.

Il est également possible de réaliser des réactions de méthylation en utilisant des carbènes métalliques. En effet, en 1978, Tebbe rapporta que le dichlorure de titanocène réagit avec deux équivalents de triméthylaluminium pour produire un réactif de titane-aluminium comportant une unité méthylène pontée : c'est le réactif de Tebbe.³¹ Ce complexe est capable de transférer un groupement CH₂ sur différents composés carbonyles pour générer une oléfine (Schéma 4).

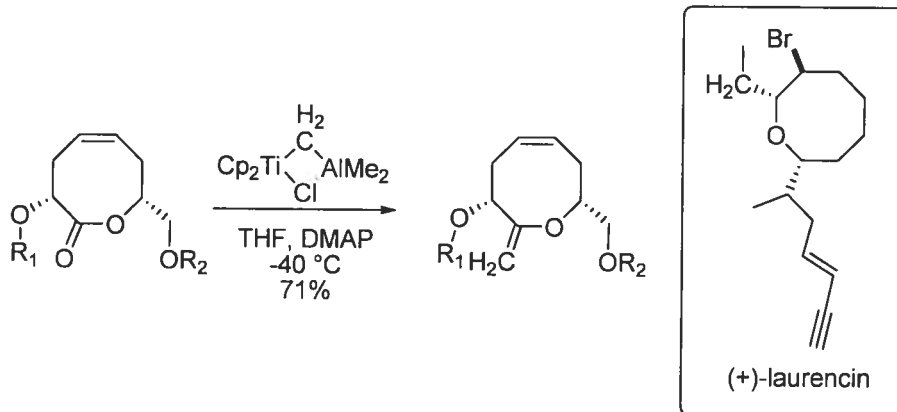
Schéma 4 : Le mécanisme de la réaction de Tebbe.



Il a été démontré que la réaction de Tebbe pouvait transformer efficacement des esters, lactones et amides en éther d'énol et énamines correspondants avec de bons

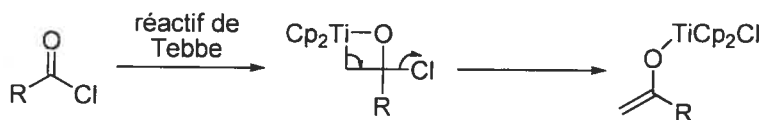
rendements.³² L'espèce méthylidène de titanocène, espèce active, est connue pour être plus nucléophile et moins basique que le réactif de Wittig ; cette réaction est donc plus efficace sur des substrats encombrés ou énolesables. Ainsi le réactif de Tebbe a pu être utilisé dans la synthèse de la (+)-laurencin par Holmes en 1993 (Schéma 5).³³

Schéma 5 : Utilisation du réactif de Tebbe dans la synthèse de la (+)-laurencin.



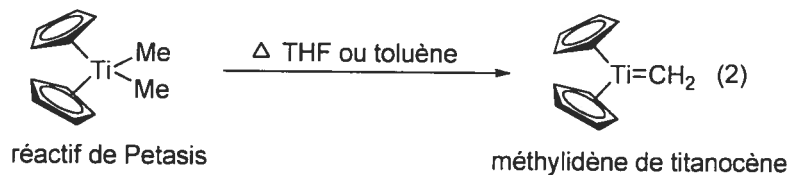
Le principal avantage du réactif de Tebbe est qu'il est généré et réagit à basse température, cependant il est très sensible à l'air et à l'humidité. De plus, ce réactif est inefficace sur les chlorures d'acides et les anhydrides, et conduit à la formation d'énolate de titane sur ces substrats (Schéma 6).

Schéma 6 : Oléfination des chlorures d'acide avec le réactif de Tebbe.



Le réactif de Petasis qui est apparenté au réactif de Tebbe a également été rapporté (Equation 2).^{34,35} Il peut être généré à partir de chlorure de méthylmagnésium³⁶ ou de méthyllithium³⁴ en présence de dichlorure de titane. Il génère *in situ*, à une température de $60\text{ }^\circ\text{C}$ le méthylidène de titanocène par une réaction d'élimination de l'hydrure en position α qui lui, réagit ensuite avec les composés carbonylés. Cette

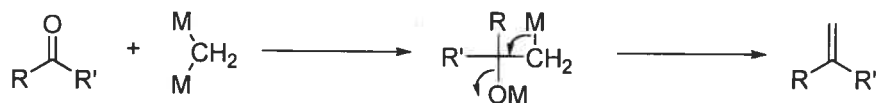
méthode est très efficace sur les esters notamment les silylesters, et les lactones incluant les spirolactones.



1-1-5 Les réactifs *gem*-dimétalliques.

Les réactifs *gem*-dimétalliques possèdent deux liens carbone-métal ; le premier permet une attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle et le second sert à faciliter l'élimination du groupement oxyde de métal (Schéma 7).

Schéma 7 : Méthylénation à l'aide de composés *gem*-dimétalliques.



Les composés *gem*-dizinciques, ont été utilisés dans la méthodologie décrite par Nozaki, Oshima et Takai en 1978.³⁷ Dans cette réaction, un mélange de diiodométhane, de poudre de zinc et de tétrachlorure de titane mène à la formation de l'espèce *gem*-dizincique, laquelle a été employée pour de nombreuses réactions de méthylation. Cependant l'utilisation de ces conditions réactionnelles ne permet d'obtenir que de faibles rendements³⁸ et conduit à la dégradation des lactones en éthers d'énols et cétones et ceci malgré la présence de TMEDA qui stabilise les espèces organométalliques en solution.³⁹ Par la suite, il a été démontré que la présence d'une quantité catalytique de plomb permettait d'augmenter considérablement la réactivité.⁴⁰ Le mode de fonctionnement n'est pas très bien défini, cependant, il est prouvé qu'en l'absence de plomb, le diiodométhane est converti rapidement en carbénoïde de zinc mais la formation du *gem*-dizincique est très lente. Il semblerait que le plomb permet d'accélérer cette deuxième étape.

Comme nous venons de le démontrer, il existe plusieurs méthodes non catalytiques de méthylation de composés carbonylés. Bien que la réaction de Wittig utilisant un ylure de phosphore reste la plus utilisée, elle présente certaines limites notamment au niveau de la chimiosélectivité et de son manque de réactivité envers les esters et les amides. De plus, la réaction de Wittig s'avère très peu efficace sur des substrats très encombrés et peut induire une épimérisation sur des substrats sensibles aux bases. C'est donc pour pallier à ces limites que des méthodes basées sur l'utilisation de réactifs organométalliques comme la réaction de Tebbe ont été développées.

Parallèlement, des méthodes d'oléfination utilisant des complexes de métaux de transition aussi variés que le Mo⁺¹, Re,⁴²⁻⁴⁷ Cu,⁴⁸ Fe,⁴⁹⁻⁵³ Co⁵⁴ ou Ru⁵⁵⁻⁵⁷ permettant d'éviter l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de métal ou de réactifs parfois pyrophoriques, ont été développées. Cependant ces méthodes ne permettent pas de générer des doubles liaisons terminales, mais des doubles liaisons fonctionnalisées et se limitent à l'utilisation de diazocarbonyles tel que le diazoacétate d'éthyle. Nous détaillerons le fonctionnement de ces réactions dans les chapitres IV et V.

1-2 La réaction de méthylation catalysée par un métal de transition.

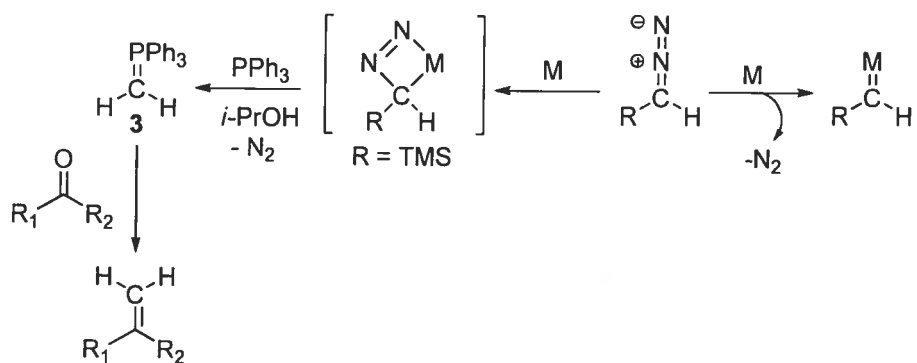
Bien que la méthylation figure parmi les réactions clés en synthèse organique, aucune version catalytique n'était connue avant les travaux réalisés dans notre groupe de recherche.^{1-4,19}

Valérie Paquet a entrepris au début de sa thèse de doctorat, de développer une réaction de méthylation catalysée par un métal de transition à partir d'un composé diazoïque comportant une unité CH₂ et permettant une homologation d'un seul carbone. L'utilisation du diazométhane paraissait de prime abord la voie la plus évidente. Cependant, ce réactif étant toxique et explosif, l'utilisation du triméthylsilyldiazométhane semblait une bonne alternative. Une grande variété de complexes organométalliques a été testée, sur des aldéhydes aliphatiques dans un premier temps. Le complexe de RuCINO(PPh₃)₂ (**1**) a été rapporté comme pouvant former une espèce carbène en présence de diazométhane (Equation 2).⁵⁸ C'est donc ce catalyseur qui a tout d'abord été choisi pour développer la méthode et réaliser les études mécanistiques sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre V.



Brièvement, la nouveauté mécanistique apportée par Valérie sur cette réaction de méthylation est que, contrairement à toutes les autres réactions d'oléfination catalysée par des métaux de transition qui ont été décrites comme passant par la formation d'une espèce carbène, l'intermédiaire formé est une espèce métallodiazocyclobutane. Celle-ci, en présence de triphénylphosphine et d'isopropanol génère l'espèce active, le méthylènetriphenylphosphorane (**3**) qui comme dans la réaction de Wittig réagit avec les composés carbonylés pour générer la double liaison terminale (Schéma 8).⁵⁹

Schéma 8 : Mécanisme simplifié de la réaction de méthylation



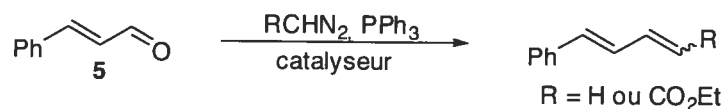
1-2-1 Méthylation des aldéhydes aliphatiques.

Le développement de cette nouvelle méthodologie a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles, en premier lieu sur des substrats aldéhydes qui sont les composés carbonylés les plus réactifs (Tableau 1). Comme nous l'avons mentionné, des catalyseurs de ruthénium ont été testés mais aussi des complexes de rhodium comme le catalyseur de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) (**4**). L'utilisation du triméthylsilyldiazométhane a donné de bien meilleurs résultats à température ambiante que le diazométhane et que le diazoacétate d'éthyle puisque de bonnes conversions ont été obtenues en utilisant 2.5 mol% du catalyseur de rhodium, 1.1 équivalent de triphénylphosphine et 1.4 équivalent de triméthylsilyldiazométhane dans le THF. L'originalité de cette réaction par rapport

aux autres oléfinations catalysées par des métaux de transition est que l'ajout de 2-propanol semble essentiel puisqu'il permet d'augmenter considérablement la vitesse de la réaction (entrées 2 et 3). Le rôle exact de cet alcool a été déterminé lors de l'étude mécanistique réalisée par Valérie Paquet et qui sera détaillée dans le chapitre V.

Afin de déterminer l'efficacité et les limites de ces conditions réactionnelles, elles ont été dans un premier temps appliquées à différents aldéhydes (Tableau 2).⁴ Les produits de méthylation ont été ainsi obtenus avec des rendements de 74 à 98%

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition.⁴



Entrée	Catalyseur	Diazo	Conditions	^a Conv.(%)
1	RuCINO(PPh ₃) ₂	CH ₂ N ₂	THF, 50 °C, 16 h	<5
2	RuCINO(PPh ₃) ₂	TMSCHN ₂	THF, 50 °C, 16 h	>98
3	RuCINO(PPh ₃) ₂	TMSCHN ₂	THF/ <i>i</i> -PrOH, 50 °C, 2 h	>98
4	RhCl(PPh ₃) ₃	CH ₂ N ₂	THF, 25 °C, 16 h	60
5	RhCl(PPh ₃) ₃	EDA	THF, 25 °C, 16 h	60
6	RhCl(PPh ₃) ₃	TMSCHN ₂	THF/ <i>i</i> -PrOH, 25 °C, 0.5 h	>98
7	RhCl(PPh ₃) ₃	TMSCHN ₂	Toluene/ <i>i</i> -PrOH, 25 °C, 16 h	>98

^aConversions par GC/MS

Tableau 2 : Méthylénation catalysée par le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ des aldéhydes aliphatiques.[†]

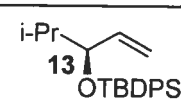
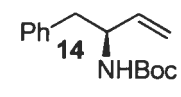
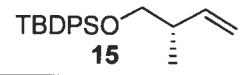
Entrée	Produits	t (h)	^a rdt. (%)
1		0.5	88
2		7	84
3		8	91
4		1	98
5		7	79
6		1.5	79

^aRendements isolés

Ces conditions sont non seulement compatibles avec la présence de groupements protecteurs silylés (entrées 3, 5) mais aussi des éthers benzyls (entrée 4). De plus, certains aldéhydes comportant un centre chiral en α ont pu être efficacement transformés en alcènes sans racémisation (Tableau 3)[†] alors que la réaction de Wittig est connue pour conduire à l'épimérisation partielle des aldéhydes chiraux non racémiques,^{11,21} probablement à cause de la présence de bases ou de sels inorganiques résiduels.

Tableau 3 : Méthylénation catalysée par le complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ d'aldéhydes chiraux énantiopures.⁴

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\substack{\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 \text{ (2.5 mol\%)/THF, 25 }^\circ\text{C} \\ i\text{-PrOH (1.1 \text{ \text{equiv.}}), \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.}})}]}{\substack{\text{TMS}-\text{CH}(\text{N}_2)-\text{H} \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.}})}}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$$

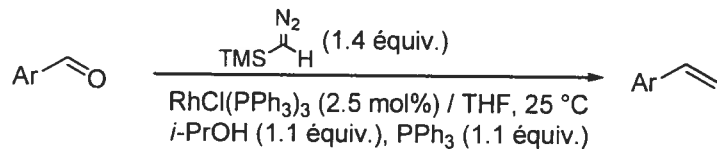
Entrée	Produits	t (h)	^a rdt. (%) (ee)
1		3	89 (95%)
2		16	53 (95%)
3		3	72 (94%)

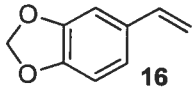
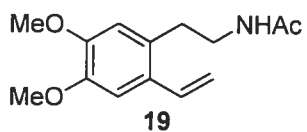
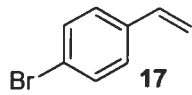
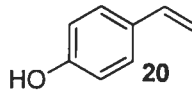
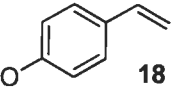
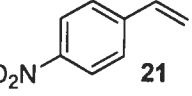
^aRendements isolés

1-2-2 Méthylénation catalysée des aldéhydes aromatiques.

Valérie Paquet a également appliqué la réaction de méthylation utilisant le catalyseur de Wilkinson à des aldéhydes aromatiques avec la même efficacité que pour les aldéhydes aliphatiques. Cependant cette méthode a ainsi montré ses premières limites, puisque la présence d'un phénol ou d'un groupement nitro s'est révélée totalement incompatible avec les conditions de la réaction (Tableau 4, entrées 5 et 6).

Tableau 4 : Méthylénation catalysée par le complexe de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ d'aldéhydes aromatiques.¹



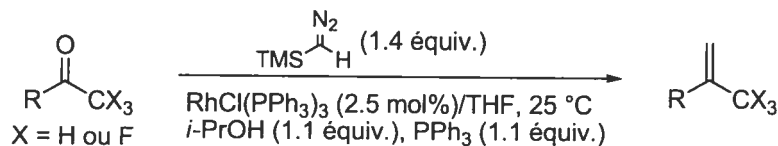
Entrée	Produits	t (h)	^a rdt. (%)	Entrée	Produits	t (h)	^a rdt. (%)
1		1	74	4		0.5	60
2		1	66	5		0.5	0
3		1	93	6		0.5	0

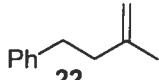
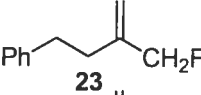
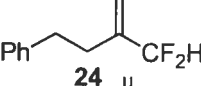
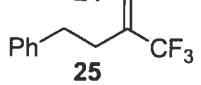
^aRendements isolés

1-2-3 Méthylénation des fluorométhylcétones et des cétones.

Lorsque les conditions de méthylénation précédemment développées pour les aldéhydes ont été appliquées aux méthylcétones, pratiquement aucune réaction n'a été observée (Tableau 5, entrée 1). En présence de triméthylsilyldiazométhane la fonction cétone a été piégée sous forme d'éthers d'énols silylés. Cependant ces mêmes conditions appliquées à des fluorométhylcétones² se sont révélées efficaces. Ceci peut être aisément expliqué par le caractère électroattracteur de l'atome de fluor qui accentue le caractère électrophile du carbone du carbonyle, le rendant plus réactif vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'ylure de phosphore. Des mono-, di- et trifluorométhylcétones ont donc été synthétisées et soumises aux mêmes conditions de méthylénation que celles utilisées avec les aldéhydes (Tableau 5, entrées 2-4).

Tableau 5 : Méthylénation catalysée par le complexe de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ des fluorométhylcétones.²



Entrée	Produits	^a rdt. (%)
1	 22	18
2	 23	61
3	 24	73
4	 25	80

^aRendements isolés

Afin de pouvoir réaliser la réaction de méthylation sur les alkylcétones, qui sont moins réactives que les aldéhydes et sujettes à la formation d'éther d'énol silylé, il a fallu optimiser les conditions réactionnelles, c'est le travail qui a été réalisé par Danielle Guay. Un ajout de 10 équivalents de 2-propanol au lieu de 1.1 équivalent, dans le THF à température ambiante est nécessaire pour que la réaction soit efficace sur les α -acétoxy- et benzyloxyméthylcétones qui sont également des cétones activées (Equation 4). La même réaction de méthylation sur les méthyl- et éthylcétones aliphatiques et aromatiques ainsi que sur les cétones cycliques doit se faire dans le dioxane à 60 °C pour être efficace (Tableau 6, entrées 1-4).³

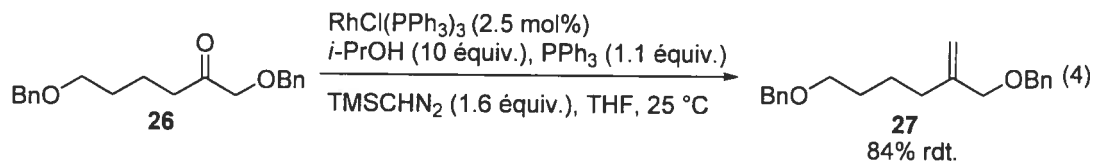
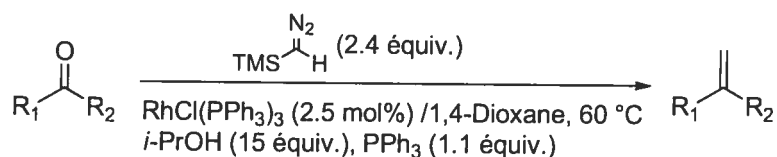
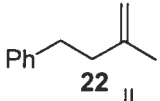
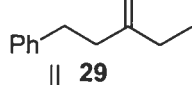
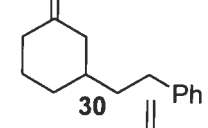
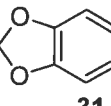


Tableau 6 : Méthylénation de cétones aliphatiques et aromatiques.³

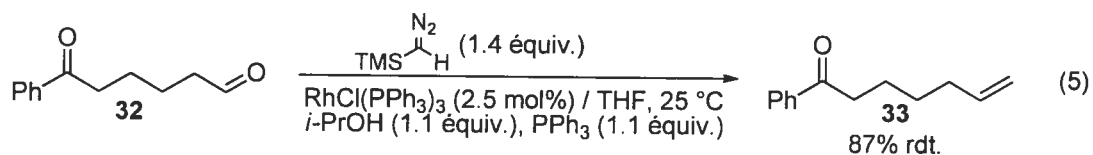


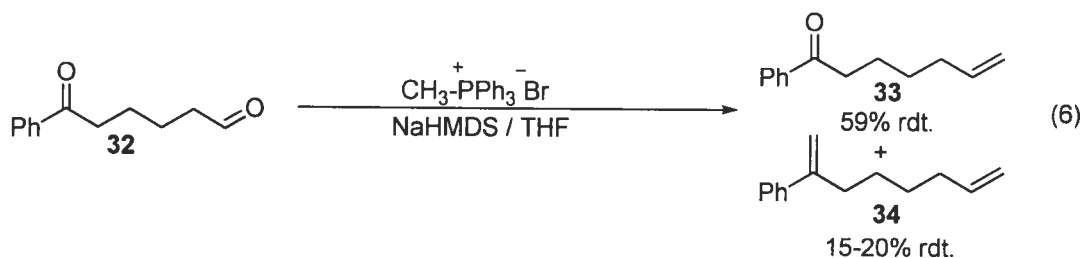
Entrée	Produits	^a rdt. (%)
1	 22	88
2	 29	87
3	 30	93
4	 31	87

^aRendements isolés

1-2-4 La chimiosélectivité de la réaction de méthylation.

Le fait que les conditions de méthylation sur les cétones et α -alkoxycétones protégées sont différentes de celles développées pour les aldéhydes, présente un avantage. En effet, en utilisant les conditions de méthylation des aldéhydes en présence du catalyseur de Wilkinson et 1.1 équivalent de triphénylphosphine et de 2-propanol, il est possible de réaliser la méthylation sélectivement sur la fonction aldéhyde même si le substrat comporte une fonction cétone (Equation 5). Dans ces conditions, il n'y a aucune méthylation de la cétone et aucun éther d'énol silylé n'est observé. Par contre dans les conditions classiques de la réaction de Wittig, on observe la formation de 15 à 20% de diène **34** en plus d'isoler 59% de l'alcène **33** désiré (Equation 6).⁶⁰ Travaux réalisés par Gregory Stoklosa.





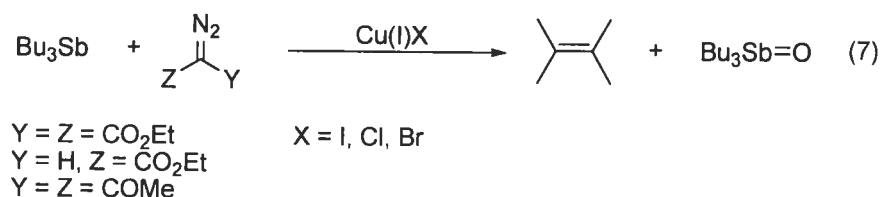
Bien que le même ylure soit formé comme espèce active dans les deux cas, sa réactivité est modifiée, notamment par l'absence de sels inorganiques dans le milieu. En effet, même si la majorité du bromure de sodium formé lors de la déprotonation du sel de phosphonium précipite dans le milieu réactionnel, il est fort possible qu'une faible quantité reste en solution pouvant ainsi favoriser la formation de diène lors de la méthylation des céto-aldéhydes. La complexation du bromure de sodium sur l'alkoxyméthylcétone peut activer ce dernier et donc augmenter considérablement sa réactivité envers l'ylure.

La réaction de méthylation catalysée au rhodium est donc une méthode efficace pour transformer des fonctions carbonyles aldéhydes ou cétone en doubles liaisons terminales. Cette réaction n'occasionne pas de racémisation sur des substrats comportant des centres chiraux puisqu'elle ne nécessite pas de base. De plus, les conditions de méthylation des aldéhydes et des cétones étant différentes, on observe une très bonne chimiosélectivité puisqu'il n'y a aucun sel dans le milieu.

1-3 La réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre.

Bien que la quantité de catalyseur nécessaire pour réaliser la réaction de méthylation soit basse (2.5 mol%), le rhodium est tout de même un métal très onéreux. De plus, la méthylation des composés nitroaromatiques reste problématique en présence de ce catalyseur. Afin de valoriser encore plus la méthode de méthylation, il s'agissait donc de trouver un complexe métallique financièrement plus accessible, ayant la même efficacité catalytique que le catalyseur de Wilkinson mais avec une meilleure compatibilité fonctionnelle.

En 1990, Huang⁴⁸ a décrit une réaction d'oléfination en présence de tributylstibine et de différents diazocarbonyles notamment le diazoacétate d'éthyle catalysé par des sels de cuivres (Equation 7).

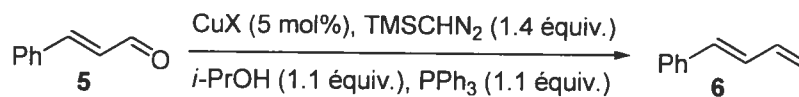


L'utilisation de ce métal semblait donc une bonne alternative, puisqu'il a déjà démontré une réactivité vis-à-vis des composés diazoïques, que les sels de cuivre sont disponibles commercialement et qu'ils sont très peu dispendieux.

1-3-1 La réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre : Optimisation.

De nombreux sels de cuivre ont été testés par Michael Davi¹⁹ dans la réaction de méthylation en utilisant différents solvants et à différentes températures (Tableau 7). Plusieurs conclusions ont été tirées de ces expériences, tout d'abord, en présence de sels de cuivre, tels que CuCl ou CuI, de triphénylphosphine, de 2-propanol et triméthylsilyldiazométhane, la formation de méthylénetriphénylphosphorane est très lente à température ambiante (entrée 1) mais cette réaction se fait bien soit dans le THF à 60 °C (entrée 2) soit dans le dioxane à 80 °C (entrée 3). De plus, les sels de cuivre (II), comme CuCl₂ (entrée 6) ou Cu(OAc)₂ (entrée 8) n'ont donné que des conversions très faibles à température élevée et ne semblent donc pas pouvoir catalyser la réaction de méthylation de manière efficace comparativement aux sels de cuivre (I).

Tableau 7 : Réaction de méthylation catalysée par les sels de cuivre. ¹⁹



Entr\u00e9e	CuX	Conditions	^a Conv.(%)
1	CuCl	THF, 25 \u00b0C, 16 h	80
2	CuCl	THF, 60 \u00b0C, 1 h	>95
3	CuCl	dioxane, 80 \u00b0C, 3 h	>95
4	CuBr	THF, 60 \u00b0C, 2 h	>95
5	CuI	THF, 60 \u00b0C, 3 h	>95
6	CuCl ₂	dioxane, 60 \u00b0C, 16 h	75
7	Cu(OAc) ₂	dioxane, 60 \u00b0C, 24 h	70
8	Cu(OTf) ₂	dioxane, 60 \u00b0C, 16 h	50

^aConversions par GC/MS

1-3-2 Utilisation de ligands carb\u00e8ne N-h\u00e9t\u00e9rocycliques dans la r\u00e9action de m\u00e9thylation.

Afin d'augmenter l'efficacit\u00e9 des catalyseurs de cuivre dans la r\u00e9action de m\u00e9thylation, des complexes comportant des ligands carb\u00e8ne N-h\u00e9t\u00e9rocycliques ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s par Micha\u00ebl Davi (Figure 2).^{61,62} En effet, plusieurs \u00e9tudes ont d\u00e9montr\u00e9 que dans certains cas le remplacement de ligands phosphine par ces carb\u00e8nes permettait d'augmenter l'activit\u00e9 catalytique du catalyseur.^{63,64}

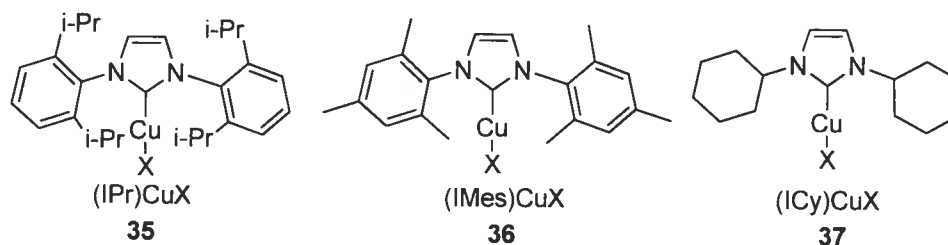
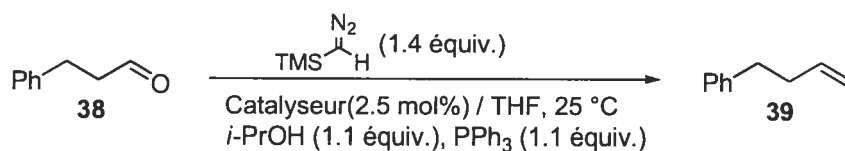


Figure 2 : Structure des complexes (NHC)CuX.

D'ailleurs le ligand bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène, (IMes), a déjà été utilisé par Valérie Paquet dans la réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium (Tableau 8). Cependant l'activité catalytique du complexe $\text{RhCl(IMes)(PPh}_3)_2$,⁶⁵⁻⁶⁷ fut inférieure à celle du catalyseur de Wilkinson à 25 °C (entrée 2) bien que sa stabilité accrue a permis d'observer de bonnes conversions à 50 °C (entrée 3).⁶⁸

Tableau 8 : Utilisation de $\text{RhCl(IMes)(PPh}_3)_2$ dans la réaction de méthylation.



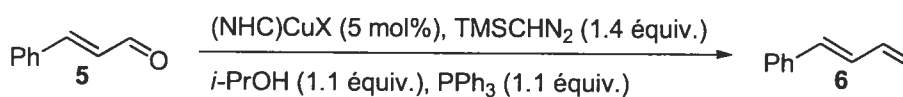
Entrée	Catalyseur	Conditions	^a Conv. (%)
1	$\text{RhCl(PPh}_3)_3$	25 °C, 0.5 h	98
2	$\text{RhCl(IMes)(PPh}_3)_2$	25 °C, 24 h	20
3	$\text{RhCl(IMes)(PPh}_3)_2$	50 °C, 6 h	88

^aConversion GC/MS

Dans le cadre d'une étude concernant la synthèse et la caractérisation de complexes de rhodium comportant des carbènes *N*-Hétérocycliques, Crudden a pu démontré que la dissociation de la phosphine *trans* au ligand IMes est 10 fois plus lente que la dissociation de la triphénylphosphine sur le catalyseur de Wilkinson.⁶⁹ Ceci pourrait donc expliquer le fait que le $\text{RhCl(IMes)(PPh}_3)_2$ requiert une température plus élevée pour être actif.

Toutefois Michaël Davi a observé que le problème de dissociation de ligand ne concerne pas les sels de cuivre, les complexes de $(\text{NHC})\text{CuX}$ se sont avérés plus efficaces pour catalyser la réaction de méthylation dans le THF et le dioxane, que les simples sels de cuivre (Tableau 9), même si les conversions à température ambiante restent très faibles.

Tableau 9 : Méthylénation du cinnamaldéhyde catalysée par les (NHC)CuX.¹⁹



Entrée	(NHC)CuX	Conditions	^a Conv.(%)
1	(IPr)CuCl	THF, 25 °C, 16 h	75
2	(IPr)CuCl	dioxane, 25 °C, 24 h	55
3	(IPr)CuCl	THF, 60 °C, 2 h	>95
4	(IPr)CuCl	dioxane, 60 °C, 2 h	>95
5	(ICy)CuCl	THF, 60 °C, 2 h	>95
6	(ICy)CuCl	dioxane, 60 °C, 1 h	>95
7	(IMes)CuCl	dioxane, 60 °C, 3 h	>95

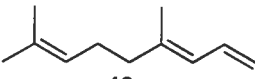
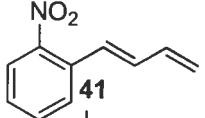
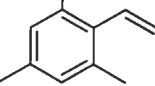
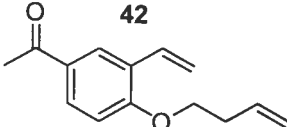
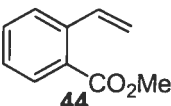
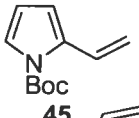
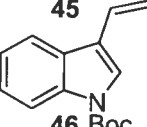
^aConversions déterminées par GC/MS

Plusieurs substrats ont donc été testés dans la réaction de méthylation catalysée par CuCl, CuI ou encore (IPr)CuCl ou (IMes)CuCl (Tableau 10). Les conditions réactionnelles se sont avérées efficaces sur les aldéhydes aliphatiques fonctionnalisés, comme les aldéhydes α,β -insaturés (entrées 1 et 2), les benzaldéhydes (entrées 3-5), et les aldéhydes hétéroaromatiques (entrées 6 et 7). Elles permettent d'obtenir les alcènes correspondants avec de bons rendements. Le catalyseur (IMes)CuCl est plus efficace pour la synthèse des styrènes (entrées 3 à 5) alors que la méthylation des aldéhydes aliphatiques peut se faire indifféremment avec CuCl ou (IMes)CuCl.

Cette étude démontre l'avantage d'une catalyse au cuivre par rapport à une méthylation catalysée par un complexe de rhodium. En effet, les catalyseurs de cuivre testés montrent une meilleure compatibilité avec les groupements fonctionnels tels que les fonctions nitro (entrée 2). Les aldéhydes comportant des fonctions cétone (entrée 4) et ester (entrée 5) ont également pu être oléfinés. Le cuivre présente donc la même chimiosélectivité que le complexe de rhodium.

Tableau 10 : Méthylénation catalysée par des complexes de cuivre : Etendue de la réaction.¹⁹

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF, 60}^\circ\text{C}]{\text{CuX (5 mol\%), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.})}} \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.})}, \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.})}} \text{R}-\text{CH=CH}_2$$

Entrée	Produits	^a rdt. (%)			
		CuCl	CuI	(IPr)CuCl	(IMes)CuCl
1	 40	70	57	49	72
2	 41	61	83	27	52
3	 42	67	–	54	74
4	 43	54	–	66	75
5	 44	79	73	58	92
6	 45	82	74	83	88
7	 46	83	59	87	73

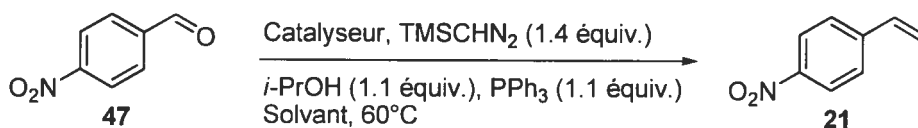
^aRendements isolés

1-3-3 La réaction de méthylation sur des nitrobenzaldéhydes.

Les nitrobenzaldéhydes, qui sont problématiques dans la réaction de méthylation catalysées par le complexe de Wilkinson sont également connus pour être des substrats peu réactifs dans la réaction de Wittig puisqu'ils nécessitent l'utilisation de bases de type guanidine.^{70,71}

Comme il a été démontré dans le tableau 11, l'utilisation du complexe (IMes)CuCl et (IPr)CuCl a permis d'obtenir le 4-nitrostyrène avec des rendements de 77 et 91% à 60 °C dans le dioxane (entrée 3) ou le THF (entrée 2) en présence de 10 équivalents de 2-propanol. Une dilution du milieu réactionnel a également contribué à l'obtention de ces bons résultats.

Tableau 11 : Méthylénation du 4-nitrobenzaldéhyde.¹⁹



Entr\u00e9e	Catalyseur	^a <i>i</i> -PrOH (1.1 \u00e9quiv.) (0.1 M)	^a <i>i</i> -PrOH (10 \u00e9quiv.) (0.1 M)	^a <i>i</i> -PrOH (10 \u00e9quiv.) (0.05 M)
1	RhCl(PPh ₃) ₃ (THF, 2.5 mol%)	<5% ^b	17%	28%
2	(IPr)CuCl (THF, 5 mol%)	43%	48%	91%
3	(IMes)CuCl (dioxane, 5 mol%)	29%	41%	77%

^aRendements isol\u00e9s

^bR\u00e9action \u00e0 25 °C

1-3-4 R\u00e9action de m\u00e9thyl\u00e9nation des c\u00e9tones catalys\u00e9e par des complexes de cuivre.

Des conditions de m\u00e9thyl\u00e9nation catalys\u00e9e par des complexes de cuivre ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es par Micha\u00e9l Davi pour les c\u00e9tones aliphatiques et aromatiques en utilisant soit le CuCl soit le (IPr)CuCl, 2 \u00e9quivalents de trim\u00e9thylsilyldiazom\u00e9thane, 12 \u00e9quivalents de 2-propanol dans le THF \u00e0 reflux (Tableau 12). Les rendements d\u00e9montrent encore une fois, une plus grande efficacit\u00e9 des (NHC)CuCl par rapport aux simples sels de cuivre, ainsi qu'une meilleure compatibilit\u00e9 fonctionnelle (esters, nitro, m\u00e9thoxy,...).

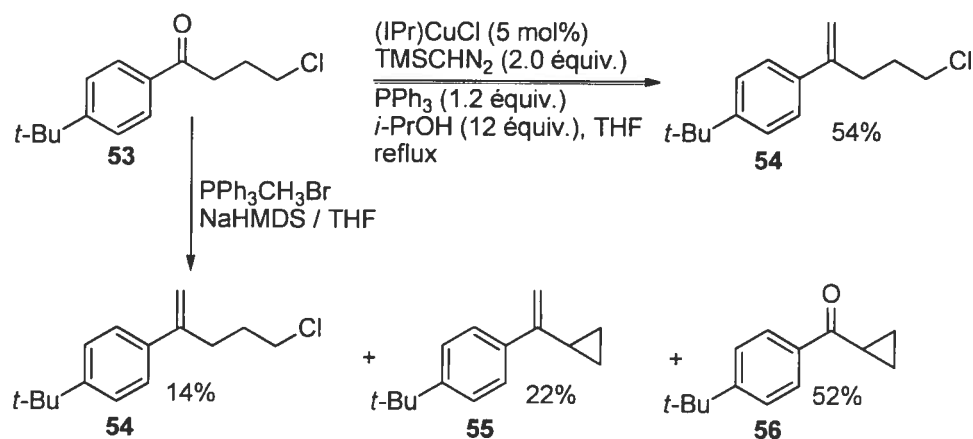
Tableau 12 : Réaction de méthylation catalysée par des complexes de cuivre sur les cétones.¹⁹

Entrée	Produits	^a rdt. (%)	
		CuCl	(IPr)CuCl
1	 48	82	92
2	 49	75	93
3	 50	<5	75
4	 51	43	73
5	 52	73	75

^aRendements isolés

Finalement, la méthylation catalysée par des sels de cuivre a montré une grande efficacité sur des substrats chlorés sensible aux bases (Schéma 9). En effet, en utilisant les conditions de Wittig sur la molécule **53**, le produit de fermeture de cycle a été obtenu de façon majoritaire alors que le produit de méthylation a pu être isolé avec 54% de rendement en utilisant les conditions catalytiques.

Schéma 9 : Méthylénation de substrats sensibles aux bases.¹⁹



Michael Davi a donc démontré que les complexes de cuivre sont donc des catalyseurs efficaces dans la réaction de méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane, de triphénylphosphine et d'isopropanol. Non seulement ils sont plus accessibles que les catalyseurs de rhodium mais ils présentent une meilleure compatibilité envers les groupes fonctionnels en particulier avec les substrats comportant des fonctions nitro. De plus, ils sont également efficaces sur des substrats sensibles aux bases.

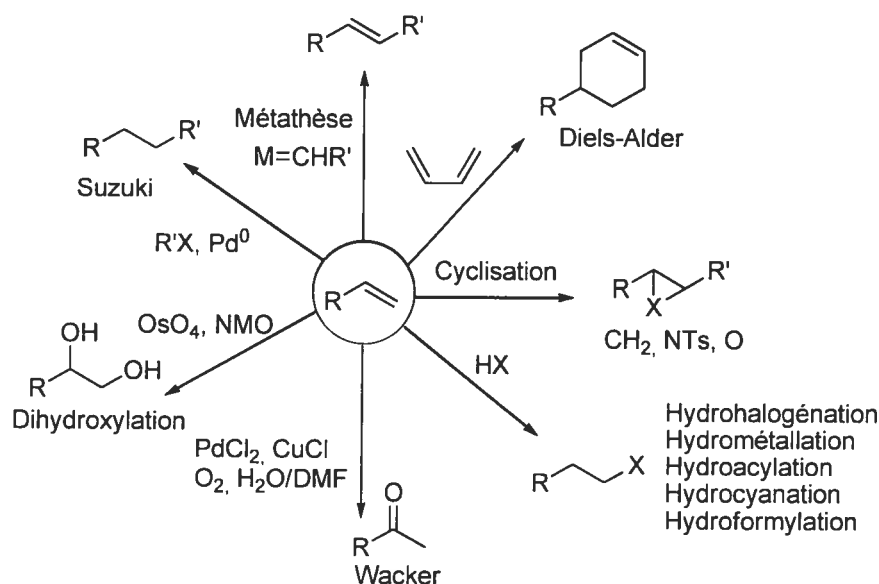
1-4 Intérêt de la synthèse de doubles liaisons terminales.

Ainsi les différents travaux réalisés au sein du groupe Lebel ont donc menés au développement de la première réaction de méthylation catalysée par un métal de transition. Cette méthode permet d'accéder à des alcènes terminaux de manière efficace en utilisant notamment un simple sel de cuivre comme catalyseur.

Le fait de pouvoir synthétiser aisément ce type de fonctionnalité sur une molécule, présente un intérêt certain en synthèse. En effet, les unités méthylène sont le point de départ de nombreuses réactions, telles que des réactions de cyclisation (Diels-Alder, cyclopropanation, aziridination), ou des réactions d'oxydation (dihydroxylation, procédé Wacker). Des réactions d'homologation catalytique sont également possible à

partir de doubles liaisons terminales comme par exemple, les métathèses ou les couplages au palladium (Schéma 10).

Schéma 10 : Intérêt des fonctions méthylène.



Traditionnellement deux opérations synthétiques successives se font en deux étapes distinctes, par exemple nous pouvons réaliser une réaction de méthylation, isoler le produit formé et l'engager dans une réaction de métathèse en présence du catalyseur approprié. Toutefois il est possible d'envisager de réaliser ces mêmes transformations successives en une seule opération synthétique sans isoler l'intermédiaire. De nombreux exemples d'utilisation de ce type de stratégie, qui consiste à réaliser plusieurs transformations en un seul pot, ont déjà été rapportés.

Le fait que les doubles liaisons terminales peuvent être le point de départ d'autres transformations nous a fait penser que la réaction de méthylation pouvait être engagée dans une méthodologie en un seul pot. Cependant avant d'exposer les travaux propres de cette thèse, il convient de proposer une définition des multiples méthodes existantes.

1-5 Les réactions en un seul pot dans la littérature.

Les séquences réactionnelles en un seul pot ont été largement développées ces dernières années.⁷² Elles consistent à réaliser plusieurs transformations, catalysées ou non, dans un même contenant sans isolement des produits intermédiaires. Les réactions dites "tandem" dans lesquelles plusieurs réactions sont combinées pour effectuer une opération synthétique ont été largement rapportées dans la littérature.⁷²⁻⁷⁶

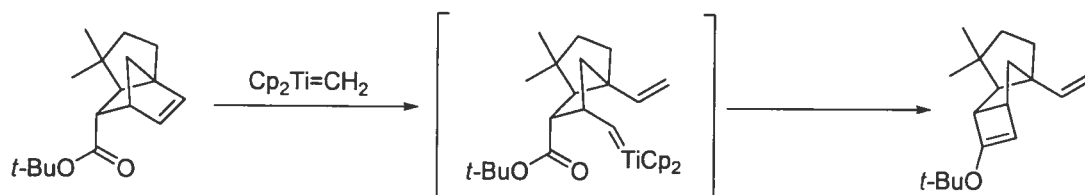
Des termes plus spécifiques comme domino ou cascade ont été utilisés et définis de la manière suivante par Tietze⁷⁶ : "une réaction domino est un procédé impliquant la formation d'un minimum de deux liens dans les mêmes conditions réactionnelles sans ajout de réactifs ou de catalyseur. Dans ce procédé la seconde transformation résulte de la formation d'une fonctionnalité dans l'étape précédente". Dans la définition de Denmark,⁷⁷ une réaction en tandem diffère d'une réaction en cascade par le fait que le ou les intermédiaires sont des entités isolables. Cependant la définition de la "catalyse en tandem" a été étendue aux stratégies utilisant de manière séquentielle des réactions catalysées, impliquant un minimum de parachèvement ou de changements de conditions. Le développement de telles méthodologies implique donc de considérer les compatibilités entre les différents catalyseurs, ou encore entre les catalyseurs et les sous-produits des réactions précédentes.

Ce sont probablement les systèmes multienzymatiques dans la Nature, comme les biosynthèses en milieu aqueux,⁷⁸⁻⁸¹ qui ont inspiré les réactions en tandem "artificiel". Il est en effet fréquent que, dans une même cellule, des enzymes réagissent de façon spécifique sur un substrat bien que celui-ci soit mélangé à d'autres métabolites de structure similaires. Cette spécificité transposée à des cascades de réactions chimiques, parfois multicatalytique offre donc un important potentiel synthétique et de nombreux avantages.

Les réactions en un seul pot sont donc faites de façon à effectuer plusieurs réactions, catalytiques⁸² ou non, sans isoler le ou les intermédiaires formés. Les procédés en cascade peuvent donc impliquer l'utilisation d'un seul catalyseur qui génère un intermédiaire qui sera spontanément transformé en un autre produit, comme lors d'une oléfination classique suivie d'une réaction de Diels-Alder ou d'un réarrangement

sigmatropique. Par exemple, Grubbs a utilisé de façon stœchiométrique le réactif de Tebbe pour une réaction d'ouverture de cycle par métathèse suivie d'une méthylation intramoléculaire (Schéma 11).^{83,84}

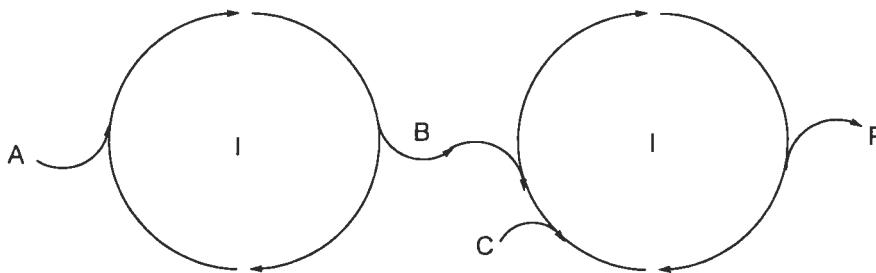
Schéma 11 : Procédé en cascade utilisant la réaction de Tebbe pour une métathèse et une méthylation.



Cependant nous nous intéresserons, dans ce chapitre, aux réactions en un seul pot catalysées par un ou plusieurs catalyseurs, pouvant réaliser des transformations successives sans isolement des intermédiaires. Il convient donc de proposer une classification simplifiée de tous les systèmes existants qui présentent ces caractéristiques.

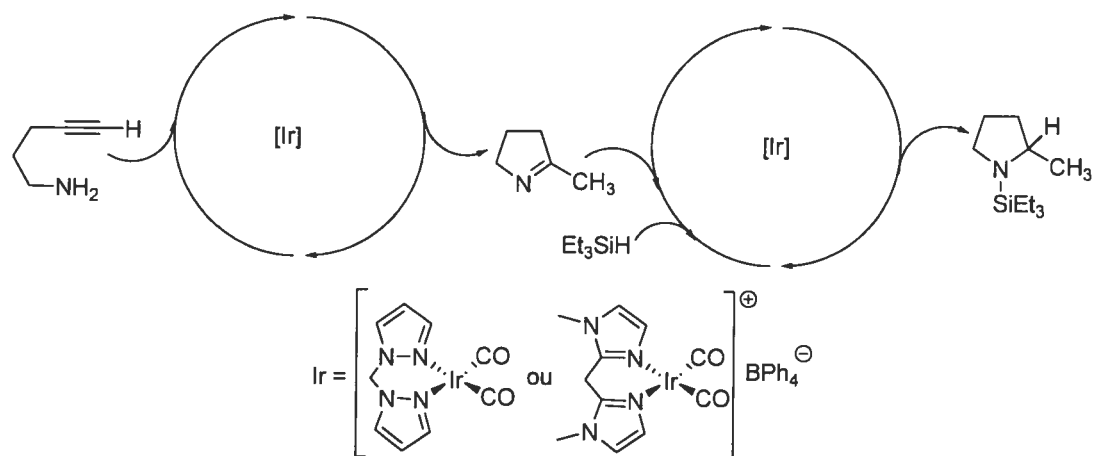
Dans le cas le plus simple (Schéma 12), un ensemble de produits de départ **A** réagissent avec un catalyseur **I** pour donner un produit **B**. Dans **A** nous incorporerons tous les réactifs nécessaires à la première transformation. Dans la seconde étape le même catalyseur **I** facilite la réaction entre un produit **B** et un réactif **C** pour donner un produit **P**. Ce type de procédés sera appelé des systèmes monocatalytiques.

Schéma 12 : Systèmes monocatalytiques.



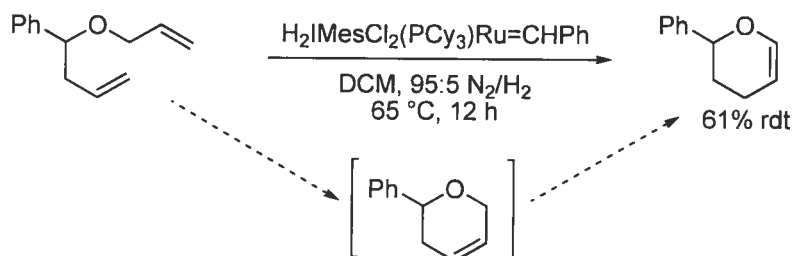
Un exemple simple de ce système a été rapporté en 2003.⁸⁵ un seul catalyseur d'iridium est utilisé pour réaliser une hydroamination suivie d'une hydrosilylation de la 4-pentyne-1-amine (Schéma 13).

Schéma 13 : Cascade hydroamination/hydrosilylation catalysée à l'iridium.



Cette stratégie a également été utilisée dans des réactions impliquant des doubles liaisons terminales. Par exemple, le catalyseur de Grubbs a permis des réactions en tandem de métathèse-isomérisation (Schéma 14).⁸⁶

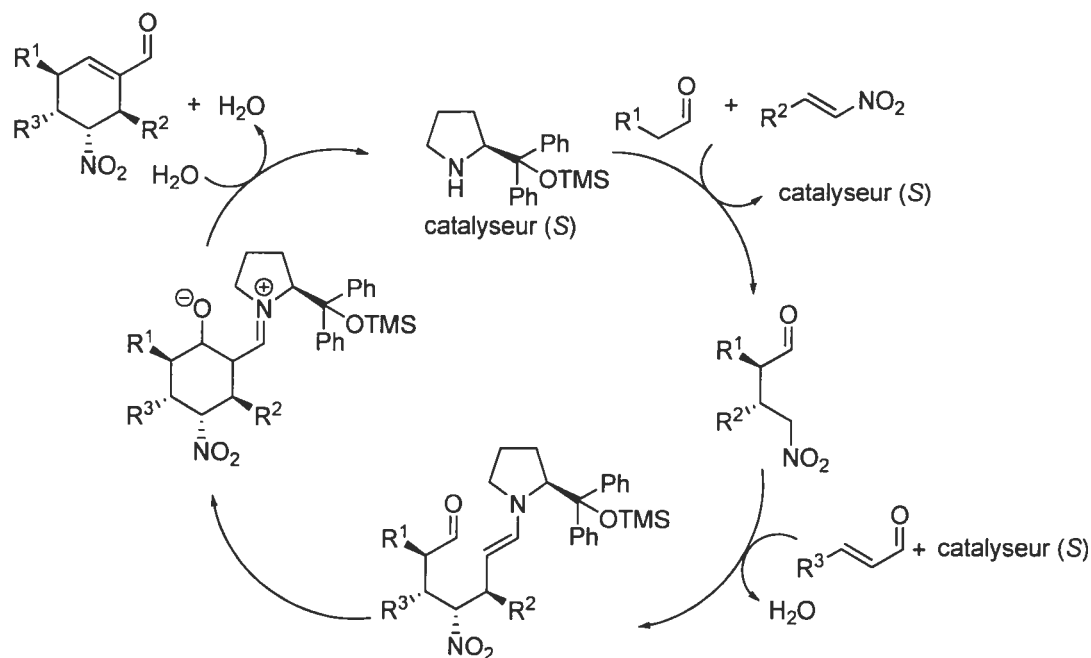
Schéma 14 : Réaction tandem métathèse-isomérisation.



Un autre exemple extrêmement intéressant a été rapporté en 2006 dans un article de la revue «Nature».⁸⁷ Il décrit une triple cascade asymétrique et organocatalytique pour la synthèse de cyclohexènes carboxaldéhydes tétrasubstitués. Cette réaction domino met en jeu une séquence addition de Michael/addition de Michael/condensation

aldolique. Pendant cette séquence, quatre centres stéréogènes sont générés avec de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (Schéma 15).

Schéma 15 : Triple cascade : Cycle catalytique



La deuxième classe de réaction en cascade rapportée utilise deux catalyseurs différents (Schéma 16). Le premier catalyseur **I** mis en jeu permet la transformation du réactif **A** en intermédiaire **B**, puis un autre réactif **C** et le catalyseur **II** sont introduit dans le milieu pour induire la transformation de **B**+**C** en produit **P**. Jeong et *al.* ont ainsi décrit une séquence allylation/réaction de Pauson-Khand pour former des bicyclopentanones (Schéma 17).⁸⁸

Schéma 16 : Système multicatalytique.

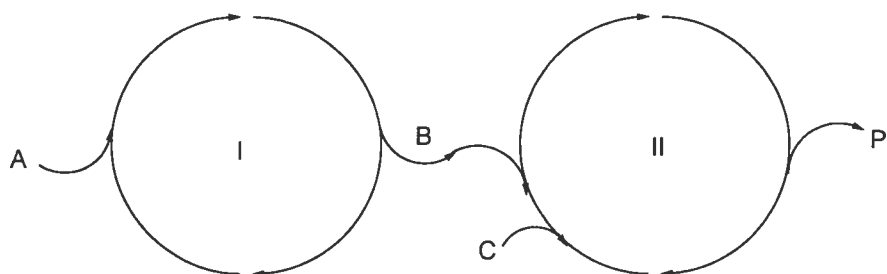
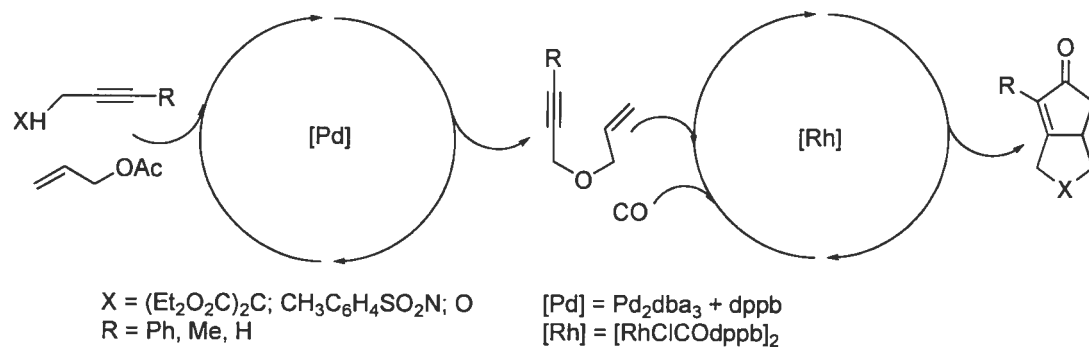
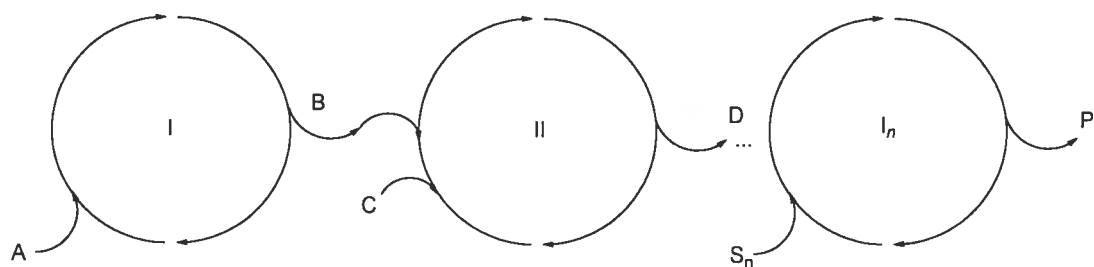


Schéma 17 : Synthèse de bicyclopentenone.



Ce cycle peut être étendu en ajoutant des étapes si le produit **P** est le substrat de départ d'autres transformations. Le système sera alors représenté tel que sur le schéma 18 avec I_n le nième catalyseur et S_n le nième réactif.

Schéma 18 : Séquence à plus de deux transformations successives.



Une partie des travaux de thèse de Valérie Paquet a porté sur le développement d'une méthodologie de méthylation-métathèse de fermeture de cycle visant à

synthétiser des composés cycliques en utilisant la méthylation catalysée par des complexes de ruthénium ou de rhodium.¹ La première approche qui a été envisagée consistait à utiliser le même complexe afin de réaliser les deux transformations successives. Cependant aucun catalyseur n'a pu être efficace pour atteindre ce but, étant donné que les carbènes de ruthénium ne catalysent pas la réaction de méthylation et que les complexes efficaces dans la métathèse sont inhibés par la présence de triphénylphosphine. C'est pourquoi il a fallu envisager l'utilisation de deux catalyseurs différents ajoutés de manière séquentielle pour réaliser les deux transformations (Tableau 13). Il a également été nécessaire d'ajouter un agent pour complexer la triphénylphosphine afin d'éviter que le catalyseur de métathèse ne soit inhibé. Toutefois, de bons rendements ont été obtenus et de façon générale, cette stratégie en un seul pot donne de meilleurs rendements que lorsque les étapes sont réalisées de façon individuelle, en isolant chacun des intermédiaires.

Tableau 13 : Méthylation-métathèse de fermeture de cycle en un seul pot.⁸⁹

1- RhCl(PPh₃)₃ (2.5 mol%)
i-PrOH, TMSCHN₂, PR₃
 2- Additif
 3- PCy₃(IMes)Cl₂Ru=CHPh

X = O ou CH₂

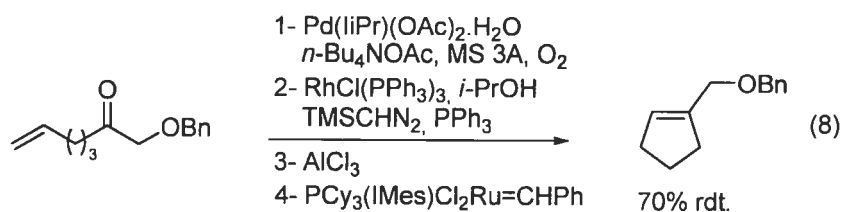
Entrée	Substrats	^a Conditions	Produit	^b Rdt (%)
1		A		83
2		B		85
3		A		62
4		B		66
5		A		93
6		B		88
7		A		79
8		B		80

^aConditions A: PPh₃, additif = AlCl₃.

B: approche étape par étape.

^bRendements isolés

Une séquence en un seul pot impliquant trois transformations successives a également été développée en utilisant une réaction d'oxydation au palladium. Cette séquence, bien qu'elle implique trois catalyseurs différents, a permis d'obtenir le produit final avec 70% de rendement (Equation 8).⁸⁹



Finalement, il est également possible d'envisager que le catalyseur servant à la première transformation soit également un co-catalyseur dans la seconde. Ce genre de procédés est plus rare, mais certains systèmes utilisant le palladium et le cuivre tel que le couplage de Sonogashira, peuvent être considéré comme en faisant partie.⁹⁰

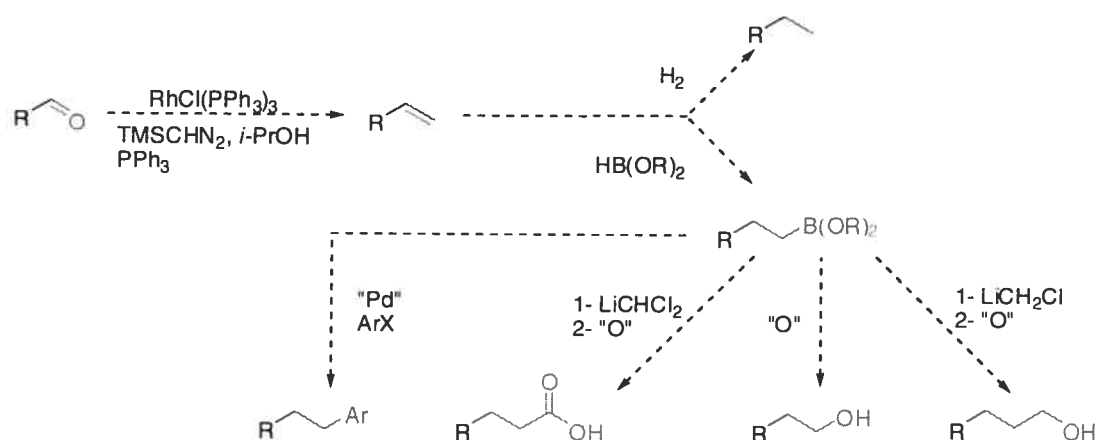
La première partie de mes travaux porte sur la mise au point de procédés en cascade ou multicatalytiques utilisant la réaction de méthylation catalysée au rhodium ou au cuivre. Dans un premier temps, nous démontrerons que la versatilité du catalyseur de Wilkinson a permis de mettre au point deux procédés en un seul pot, une séquence de méthylation-hydrogénation, et une séquence de méthylation-hydroboration. La première méthode permet d'accéder à des alcanes terminaux, directement à partir de composés carbonylés sans isolement des alcènes intermédiaires et en utilisant le même catalyseur pour effectuer deux transformations successives.

La seconde méthodologie mise au point, consiste à former, toujours à partir de composés carbonylés, le produit d'homologation oxydative correspondant. Ce produit est issu d'une méthylation puis d'hydroboration en présence de catécholborane ou de pinacolborane. Nous démontrerons qu'il est possible d'effectuer les deux étapes successivement à température ambiante, sans ajout de catalyseur et d'obtenir après un parachèvement approprié l'alcool primaire. Au cours de nos travaux sur ce second sujet,

nous avons également ajouté des étapes d'homologation supplémentaires, qui ont permis d'ajouter deux carbones sur l'hydrocinnamaldéhyde de départ.

Par la suite, nous nous sommes demandés s'il serait possible d'utiliser le produit d'hydroboration provenant de la séquence en un seul pot, afin de l'engager dans une réaction de couplage de Suzuki, et ce selon un procédé multicatalytique sans isolement d'aucun intermédiaire. Dans cette partie de nos travaux, nous avons été confrontés à des problèmes de compatibilité entre le catalyseur de rhodium et le catalyseur de palladium, l'une des solutions a été d'utiliser le cuivre dans l'étape de méthylation. Le Schéma 19 représente un résumé de l'ensemble des travaux réalisés dans cette première partie.

Schéma 19 : Mise au point de méthodologies en un seul-pot.



CHAPITRE II

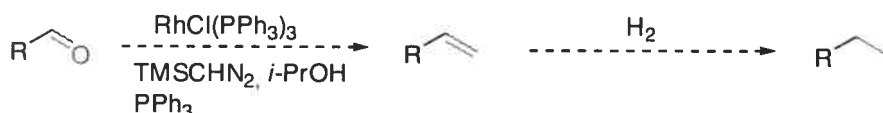
Développement de méthodologies de méthylation-hydrogénation et méthylation-hydroboration.

2-1 Séquence en un seul pot de méthylation-hydrogénation.

2-1-1 Les objectifs de recherche.

Dans la première partie de ce chapitre, nous exposerons les résultats obtenus dans le développement d'une méthodologie en un seul pot de méthylation-hydrogénation en présence du catalyseur de Wilkinson. L'objectif de ces travaux est de mettre au point une méthode permettant d'accéder à des alcanes terminaux directement à partir de composés carbonylés. Après chaque étape, aucun intermédiaire ne sera isolé ce qui permettra un gain de temps, de solvants et donc d'argent. De plus, les deux étapes successives seront catalysées par le même complexe, introduit dans le milieu avant l'étape de méthylation et permettant de générer dans un premier temps la double liaison terminale puis de réaliser la réduction sous une atmosphère d'hydrogène (Schéma 20).

Schéma 20 : Séquence méthylation-hydrogénation.

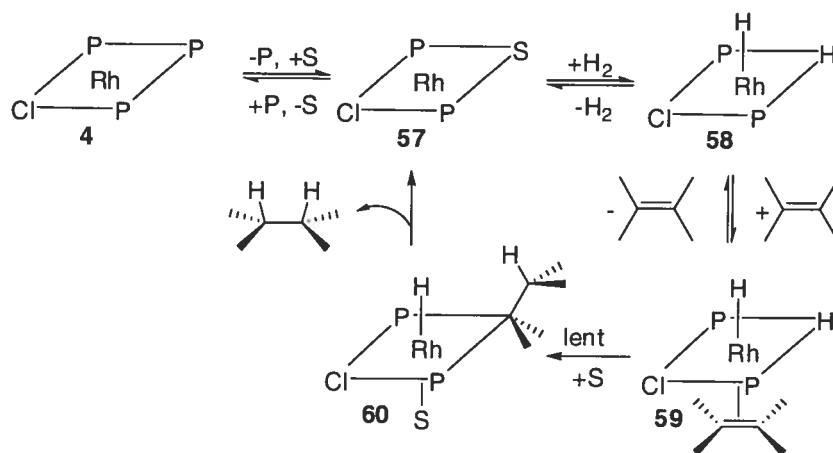


2-1-2 La réaction d'hydrogénation.

Il a donc été démontré que le catalyseur de Wilkinson est le complexe le plus efficace dans la réaction de méthylation à température ambiante.¹ De plus, il est connu pour être extrêmement versatile et il peut catalyser toutes sortes de transformations sur des alcènes, telles que des réactions d'hydroboration,⁹¹⁻⁹³ d'hydrosilylation⁹⁴ et également des réactions d'hydrogénation.

La réaction d'hydrogénation de doubles liaisons par le catalyseur de Wilkinson a été très largement étudiée depuis 1966.⁹⁵⁻¹⁰⁰ Le cycle catalytique de cette transformation a fait l'objet de nombreuses études cinétiques⁹⁵⁻¹⁰² et spectroscopiques^{103,104} et peut être résumé de la manière suivante (Schéma 21) : une dissociation d'un ligand phosphine du catalyseur conduit à la formation d'une espèce $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**57**) qui permet l'addition d'une molécule d'hydrogène. Une coordination puis insertion de la double liaison donne une espèce $\text{HRhCl}(\text{PPh}_3)_2(\text{alkyle})$ (**60**), et finalement une élimination réductrice permet de générer l'alcane.¹⁰⁵ Il a été également démontré que le solvant peut jouer un rôle dans ce cycle en occupant le site de coordination lors de la libération initiale d'un ligand triphénylphosphine. Le mécanisme représenté sur le schéma 21¹⁰⁶ est l'une des voies possibles parmi toutes celles qui ont été proposées. Dans tous les cas, l'étape cinétiquement déterminante est l'addition-insertion de la double liaison sur le catalyseur, les autres étapes étant toutes en équilibre très rapide.

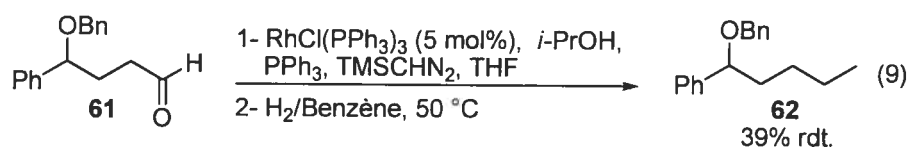
Schéma 21 : La réaction d'hydrogénation : cycle catalytique.



Il était logique de penser que ce catalyseur de rhodium pourrait, une fois la réaction de méthylation complétée, transformer l'alcène terminal en alcane. Cette méthode en un seul pot, permettant une homologation réductrice à partir de composés carbonylés, devrait être efficace sans ajout de catalyseur entre les deux transformations et sans isolement de l'alcène intermédiaire. De plus, ce processus devrait permettre

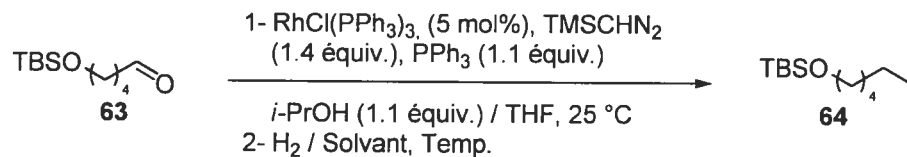
l'obtention du produit final en utilisant un minimum de différents solvants, en limitant le nombre de manipulations et donc en augmentant le rendement global. Nous anticipions que par un simple échange de l'atmosphère d'argon par une atmosphère d'hydrogène, entre les deux étapes, l'alcane terminal pourrait être généré *in situ* à partir de l'alcène.

Les travaux sur le développement de cette méthodologie en un seul pot avaient tout d'abord été confiés à Simon Surprenant pendant son stage d'été au sein de notre groupe. Celui-ci avait démontré que l'alcène issu de l'hydrocinnamaldéhyde pouvait être hydrogéné dans un mélange THF/Benzène (1/20) en présence du catalyseur de Wilkinson à 50 °C. La réaction a nécessité 22 heures pour atteindre 100% de conversion par GC/MS. Ces conditions ont par la suite été appliquées dans le procédé en un seul pot sur le substrat **61** qui, soumis aux conditions de méthylation des aldéhydes, puis à un échange de l'atmosphère d'argon par une atmosphère d'hydrogène a permis d'obtenir l'alcane correspondant avec 39% de rendement (Equation 9).



Ces résultats n'étaient pas satisfaisants pour deux raisons, tout d'abord, le rendement obtenu pour le produit **62** était très bas. De plus le benzène bien qu'il soit efficace dans les réactions d'hydrogénation est l'un des solvants les plus toxique, dont nous voulions éviter son utilisation. D'autres solvants ont donc été testés (Tableau 14). Tout d'abord, le toluène qui est proche du benzène tout en étant moins toxique n'a pas permis d'obtenir le produit de réduction même après 12 heures de réaction à 100 °C (entrée 2). Ensuite nous avons tenté de réaliser l'étape d'hydrogénation dans un mélange 1 pour 1 de THF/dioxane, toujours sans résultat.

Tableau 14 : Etude sur le solvant dans la réaction en un seul pot de méthylation-hydrogénation catalysée par le complexe de Wilkinson.

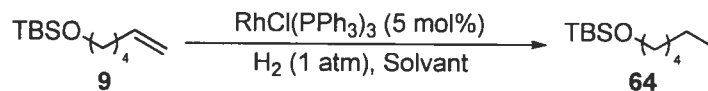


Entr\u00e9e	Solvant	Temp. ($^\circ\text{C}$)	^a Conv.(%)
1	Tolu\u00e8ne	25	<5
2	Tolu\u00e8ne	100	<5
3	Dioxane	50	<5

^aConversions d\u00e9termin\u00e9es par GC/MS

Il fallait donc d\u00e9terminer si l'\u00e9tape d'hydrog\u00e9nation \u00e9tait tout simplement inefficace dans les solvants autres que le benz\u00e8ne, ou si elle \u00e9tait inhib\u00e9e par la pr\u00e9sence des r\u00e9sidus de la m\u00e9thylation. En tentant de r\u00e9aliser la r\u00e9action d'hydrog\u00e9nation dans diff\u00e9rents solvants (Tableau 15) nous nous sommes rendu compte que cette \u00e9tape se faisait tr\u00e8s ais\u00e9ment dans des solvants aussi vari\u00e9s que le dioxane (entr\u00e9e 2) ou le m\u00e9thanol (entr\u00e9e 3) et qu'il \u00e9tait m\u00eame possible de r\u00e9duire l'alc\u00e8ne terminal dans le THF qui est un solvant de choix pour l'\u00e9tape de m\u00e9thylation.

Tableau 15 : Réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium dans différents solvants.



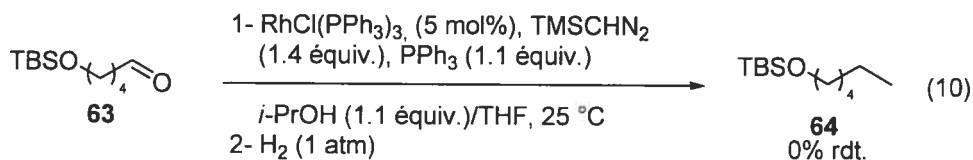
Entrée	Solvant	^a Conv.(%)
1	THF	98
2	Dioxane	98
3	MeOH	98
4	THF / <i>t</i> -Butanol	98

^a Conversions déterminées par GC / MS

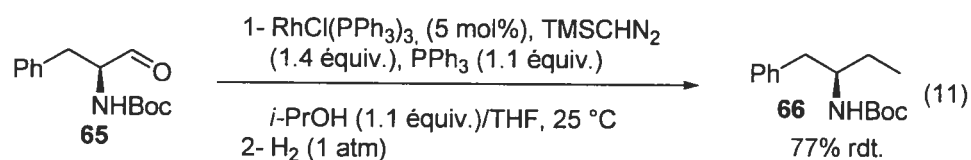
En se basant sur ces résultats, nous nous sommes fixé comme objectif de développer un procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation sans isolement de l'alcène intermédiaire, sans ajout de catalyseur entre les deux étapes mais aussi sans addition de solvant, les étapes étant toutes les deux efficace dans le THF.

2-1-3 Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Optimisation

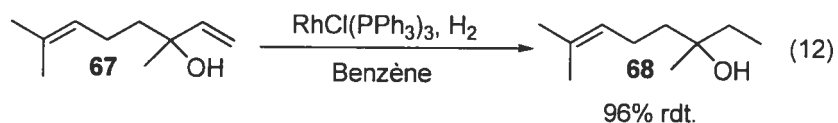
Nous avons donc par la suite tenté de réaliser le procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation afin de former un alcane directement à partir d'un composé carbonylé. En changeant simplement l'atmosphère d'argon par de l'hydrogène à température ambiante dans le THF, la réaction d'hydrogénation à pression atmosphérique s'est avérée inefficace et l'alcane **64** n'a pu être isolé directement à partir de l'aldéhyde (Equation 10).



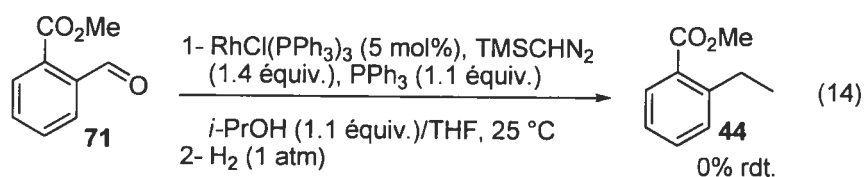
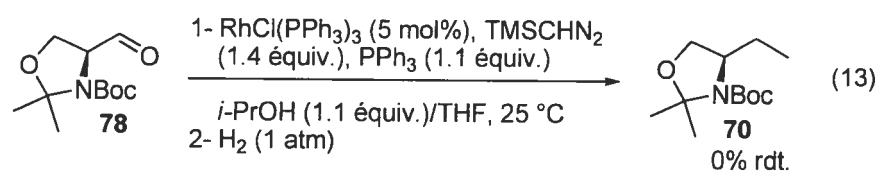
Cependant lorsque le substrat **65** a été engagé dans ce procédé de méthylation-hydrogénation dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment, le produit **66** a été obtenu avec 77% de rendement isolé (Equation 11).



D'après ce résultat, nous avons pu conclure que la présence d'un atome d'azote sur le substrat **65** pouvait activer le catalyseur dans la réaction d'hydrogénation en agissant comme base de Lewis. Il est connu que dans certains cas, un hétéroatome se trouvant à proximité d'une double liaison peut diriger la réaction d'hydrogénation en se chélatant sur le métal.¹⁰⁷ Les exemples de ce type d'activation sont extrêmement nombreux. Dans l'équation 12 l'hydrogénation de la double liaison terminale est favorisé dû à la présence d'un alcool en position α .¹⁰⁶

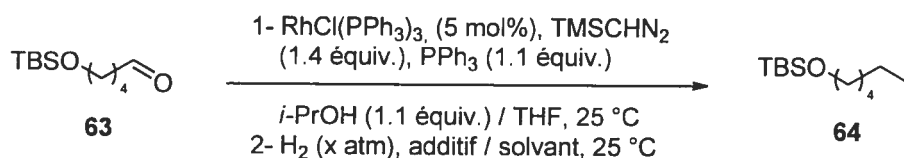


Les mêmes conditions réactionnelles que celles décrites dans l'équation 9 ont été appliquées sur l'aldéhyde de Garner **78** (Equation 13) ainsi que sur le substrat **71** (Equation 14), afin de déterminer si le catalyseur était activé par le carbonyle du carbamate ou par l'atome d'azote. Le manque de réactivité de ce dernier substrat porte à croire que la présence du carbonyle ne suffisait pas pour activer le catalyseur et seule la présence d'un atome d'azote secondaire pouvait rendre la séquence efficace en un seul pot.



Pour les substrats non fonctionnalisés, les résidus de la méthylation comme l'excès de triphénylphosphine ou l'oxyde de triphénylphosphine pouvait inhiber le catalyseur en agissant comme ligand, empêchant ainsi la coordination de la double liaison. C'est pourquoi nous avons testé d'autres conditions réactionnelles (Tableau 16).

Tableau 16: Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Optimisation.



Entrée	Conditions d'hydrogénation	^{a,b} Conv.
1	1 atm d'hydrogène / Dioxane	< 5
2	1 atm d'hydrogène, AlCl ₃ / THF	< 5
3	1 atm d'hydrogène, H ₂ O ₂ / THF	< 5
4	1 atm d'hydrogène / hexane	< 5
5	7 atm d'hydrogène / THF	98 (91)

^a Conversions par GC / MS après 12 h de réaction sous H₂
^b Rendements isolés entre parenthèses

Tout d'abord, l'étape de méthylation est effectuée dans le THF à température ambiante. Après complétion nous avons ajouté le même volume de dioxane (entrée 1)

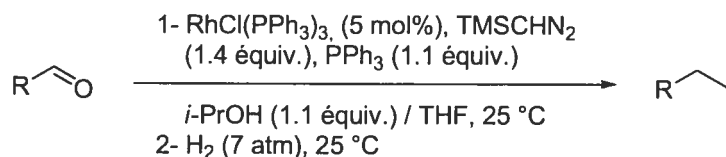
pour réaliser la réaction d'hydrogénation sous 1 atmosphère d'hydrogène. Le but de cet essai était de diluer le milieu réactionnel afin d'augmenter la surface de contact entre le milieu réactionnel et l'atmosphère d'hydrogène. Malheureusement aucun produit de réduction n'a pu être observé par GC/MS. Nous avons également tenté d'ajouter du trichlorure d'aluminium (entrée 2) afin de complexer les résidus de phosphine de la réaction de méthylation, toujours sans succès. Une addition de H₂O₂, (entrée 3) afin d'oxyder l'excès de triphénylphosphine a mené à une dégradation du catalyseur qui a changé progressivement de couleur pour passer du rouge au jaune. Un ajout d'hexane afin de faire précipiter l'oxyde de triphénylphosphine a également mené à la précipitation du catalyseur (entrée 4).

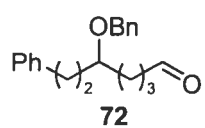
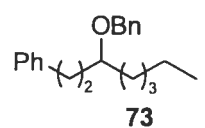
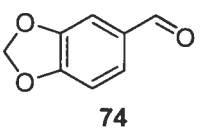
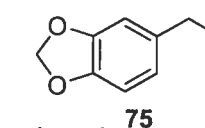
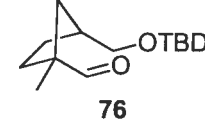
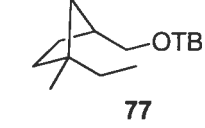
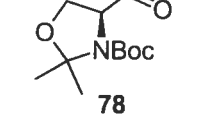
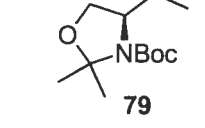
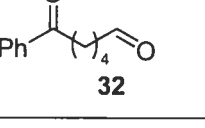
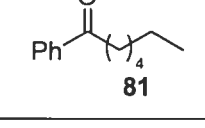
Finalement, ce n'est qu'en augmentant la pression d'hydrogène que le produit d'homologation réductrice issu du substrat **63** a pu être isolé avec un rendement de 91%.

2-1-4 Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Etendue de la réaction.

Ces conditions ont donc été par la suite appliquées à plusieurs aldéhydes afin de tester la compatibilité fonctionnelle de ce procédé (Tableau 17).

Tableau 17 : Procédé en un seul pot de méthylation-hydrogénation : Etendue de la réaction.

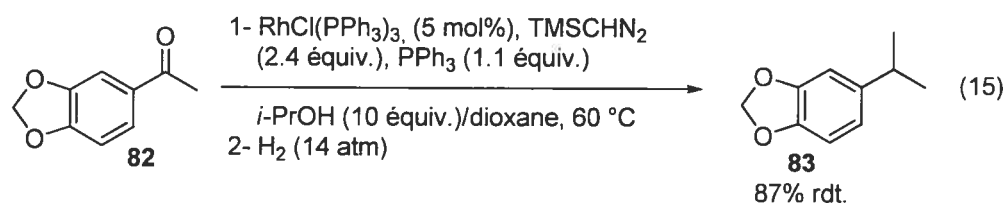


Entrée	Substrat	Produit	^a Rdt (%)
1	 72	 73	77
2	 74	 75	85
3	 76	 77	85
4	 78	 79	89
5	 32	 81	78

^aRendements isolés

Ce protocole s'est avéré être très efficace non seulement sur les aldéhydes aliphatiques et aromatiques (entrées 1-5), mais aussi en présence de groupements d'éther silylés (entrée 3), de carbamates (entrée 4) mais aussi de groupements protecteurs benzylés (entrée 1). Les conditions sont donc suffisamment douces pour ne pas déprotéger l'éther benzylé. La présence d'une fonction cétone est également tolérée sur la molécule (entrée 5). En effet, nous avons présenté dans le chapitre I que la méthylation catalysé par le complexe de Wilkinson est chimiosélective et donc permet l'oléfinatation d'un aldéhyde en présence d'une cétone.

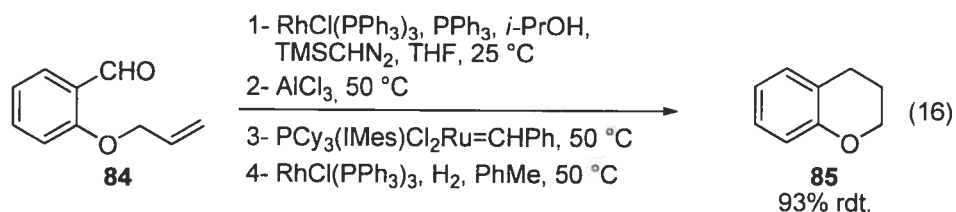
Toutefois lorsque ces mêmes conditions de réaction en un seul pot ont été appliquées sur une méthylcétone aromatique, comme la molécule **82** (Equation 13), en utilisant les conditions classiques de méthylation des cétones (dioxane à 60 °C en présence de 10 équivalents d'isopropanol), une augmentation de la pression d'hydrogène jusqu'à 14 atmosphères a été nécessaire pour obtenir l'alcane correspondant avec 87% de rendement isolé.



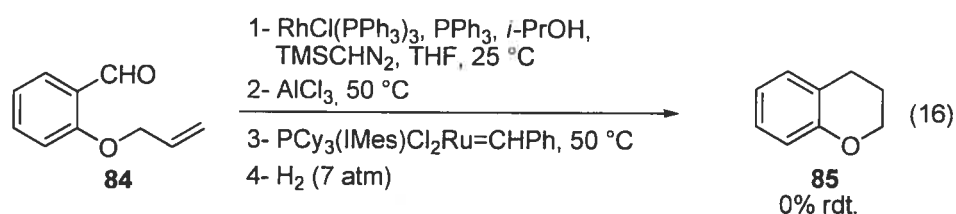
Cette nouvelle méthodologie en un seul pot de méthylation-hydrogénation a donc permis de réaliser une homologation réductrice à partir de composés carbonylés tels que des aldéhydes ou des cétones aromatiques. Par la suite nous avons tenté d'utiliser la réaction d'hydrogénation sous pression dans un procédé multicatalytique plus complexe.

2-1-5 Réaction en un seul pot de méthylation-métathèse-hydrogénation.

Valérie Paquet dans le cadre de ses recherches sur les procédés multicatalytiques a réalisé une réaction en un seul pot de méthylation-métathèse-hydrogénation sur le substrat aromatique **84** (Equation 16). La séquence est réalisée de la manière suivante : dans un premier temps les conditions de méthylation des aldéhydes sont appliquées en utilisant le catalyseur de rhodium, puis, un ajout de trichlorure d'aluminium afin de complexer les résidus de phosphine précède l'ajout du catalyseur de métathèse et finalement un second ajout de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ permet de réaliser la dernière étape d'hydrogénation.



Lors du développement de cette méthodologie, il n'avait pas été envisagé d'augmenter la pression d'hydrogène pour effectuer la réduction. Nous avons donc tenté l'expérience afin de déterminer si le catalyseur de rhodium pouvait encore être actif à la fin de la séquence. Cependant, même en augmentant la pression d'hydrogène à 7 atmosphères, le catalyseur de rhodium s'est avéré complètement inactif dans l'étape d'hydrogénation et ce probablement à cause du traitement avec le trichlorure d'aluminium (Equation 17).



2-1-6 Conclusion

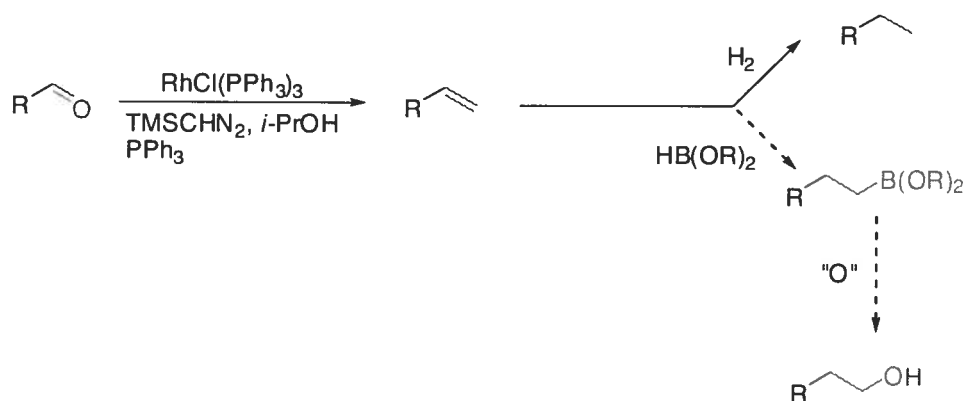
Nous avons donc atteint notre objectif qui était de mettre au point une méthode d'homologation réductrice en un seul pot de méthylation-hydrogénation.¹⁰⁸ Dans un premier temps, effectuer l'étape d'hydrogénation sous une pression de 1 atmosphère n'a pas été possible probablement à cause de la présence de triphénylphosphine résiduelle. Cependant en augmentant légèrement la pression, nous sommes parvenus à réaliser l'ensemble de la séquence dans un même solvant sans ajout de catalyseur entre les deux étapes et à isoler les produits finaux avec des rendements allant de 77 à 89%.

2-2 Séquence en un seul pot de méthylation-hydroboration.

2-2-1 Objectifs de recherche.

Suite au développement de la première méthodologie de méthylation-hydrogénation, nous pouvons conclure que le catalyseur de Wilkinson est toujours actif après la réaction de méthylation et peut servir dans une seconde étape. Utiliser la réaction d'hydrogénation mène à la synthèse de produits non-fonctionnalisés. Afin de rendre les procédés en un seul pot plus intéressants du point de vue synthétique, nous avons eu l'idée de développer une séquence de méthylation-hydroboration en un seul pot (Schéma 22). En effet, le complexe de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ est aussi connu pour catalyser l'addition de boranes sur des liaisons carbone-carbone insaturés.⁹¹⁻⁹³ L'intermédiaire organoboré qui en résulte peut être alors oxydé de différentes façons afin de générer des produits d'homologation oxydative tels que des alcools primaires. Cette méthodologie de méthylation-hydroboration devra être efficace sans ajout de catalyseur entre les deux étapes, en utilisant un minimum de solvants différents. Après chaque étape, aucun intermédiaire ne doit être isolé pour permettre un gain de temps.

Schéma 22 : Séquence méthylation-hydrogénation.



2-2-2 Les réactions d'hydroboration : Introduction.

L'addition d'un lien B-H sur une liaison multiple carbone-carbone a été rapporté pour la première fois par Brown en 1956.¹⁰⁹ Bien qu'il existe une multitude de réactifs

d'hydroboration, nous nous contenterons dans ce chapitre de citer les plus couramment utilisés. Certains de ces réactifs d'hydroboration comme le $\text{BH}_3 \cdot \text{X}$ ($\text{X} = \text{THF}, \text{SMe}_2$) et le 9-(BBN) (9-borabicyclo[3.3.1]nonane)¹¹⁰ (Figure 3) peuvent réagir spontanément avec les composés insaturés et dans certaines conditions il peut être nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour obtenir le produit désiré. D'autres réactifs comme le catécholborane¹¹¹ et le pinacolborane¹¹² (Figure 3), sont inactifs à température ambiante, et requièrent des températures plus élevées ou bien la présence d'un catalyseur.

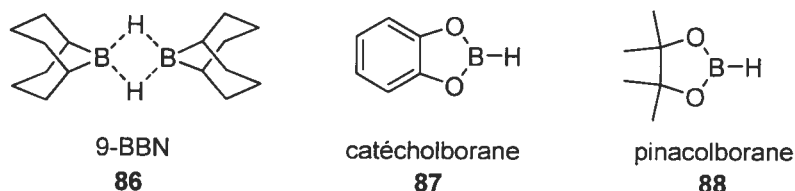
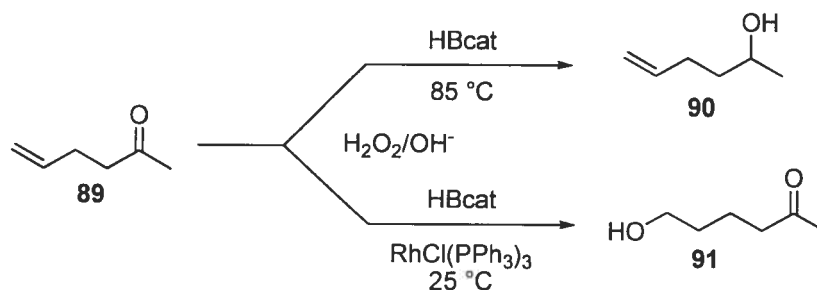


Figure 3 : Réactifs d'hydroboration.

Le fait de réaliser une réaction d'hydroboration en présence d'un catalyseur présente de nombreux avantages comme une plus grande réactivité à température ambiante ainsi qu'une meilleure chimiosélectivité. Männig et Nöth⁹¹ ont démontré que le catalyseur $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ pouvait accélérer l'addition du catécholborane sur les alcènes et les alcynes. Cette addition se fait de manière chimiosélective contrairement aux cas de l'hydroboration non catalysée (Schéma 23).¹¹³ En effet, en présence du complexe de Wilkinson, le borane réagit préférentiellement sur la double liaison du substrat **89** alors que l'hydroboration sans ce catalyseur conduit à la réduction de la fonction cétone en alcool.

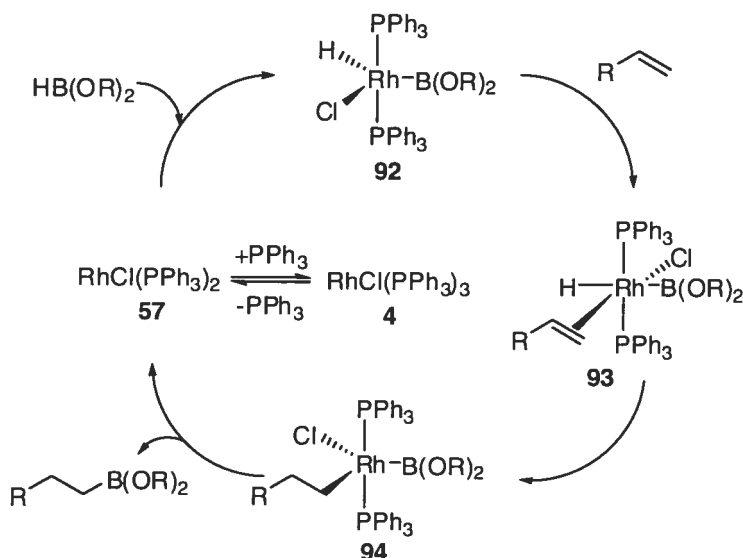
Schéma 23 : Chimiosélectivité de la réaction d'hydroboration.



Les réactifs d'hydroboration qui ont été utilisés pour la suite de ces travaux sont donc le catécholborane et le pinacolborane. Ces deux réactifs peuvent être aisément synthétisés à partir des diols correspondants en présence de BH_3 .

Le cycle catalytique de cette réaction d'hydroboration a été décrit plusieurs fois.^{109,113,114} Il procède, de manière simplifiée, par l'addition oxydante du $\text{HB}(\text{OR})_2$ sur le métal, pour donner l'espèce pentacoordonnée $[\text{RhHCl}(\text{B}(\text{OR})_2)(\text{PPh}_3)_2]$ **92** suivie d'une insertion de la liaison double dans le lien Rh-H en terminant par une élimination réductrice du lien B-C (Schéma 24).¹¹⁵

Schéma 24 : La réaction d'hydroboration : cycle catalytique.



L'hydroboration catalytique est donc une réaction qui permet, après un parachèvement oxydatif, d'obtenir un alcool à partir d'une double liaison, terminale ou non. Le $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, qui est très efficace dans la réaction de méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane, peut également catalyser des réactions d'hydroboration.

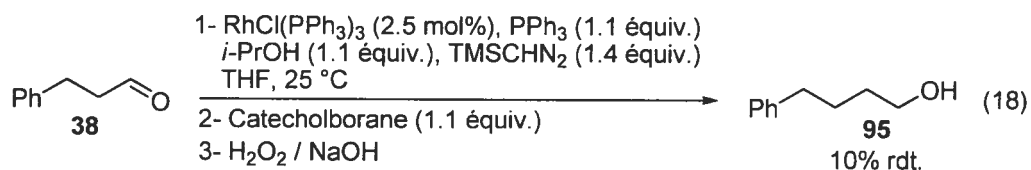
L'idée est donc de développer un procédé en un seul pot qui permettrait de transformer des aldéhydes et des cétones pour donner l'alcool homologué correspondant par une séquence de méthylation-hydroboration-oxydation en un seul pot. Le

catalyseur de Wilkinson serait utilisé pour réaliser les deux transformations, et la séquence se ferait sans isolement de l'alcène intermédiaire.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le catécholborane est l'un des réactifs d'hydroboration les plus utilisés,¹¹³ la présence d'un catalyseur permet de réaliser cette transformation à température ambiante et d'avoir une meilleure régiosélectivité. C'est donc ce réactif qui a tout d'abord été testé dans le développement de cette méthodologie sur les aldéhydes aliphatiques.

2-2-3 Réaction en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aliphatiques.

La réaction de méthylation sur l'hydrocinnamaldéhyde a d'abord été réalisée dans les conditions classiques, c'est-à-dire en présence de 2.5 mol% du catalyseur de Wilkinson, 1.1 équivalent de triphénylphosphine et d'isopropanol ainsi que 1.4 équivalent de triméthylsilyldiazométhane dans le THF à température ambiante. Après disparition de l'aldéhyde **38**, la réaction étant suivie par chromatographie sur couche mince, 1.1 équivalent de catécholborane ont été ajoutés au milieu réactionnel (Equation 18).



Nous avons constaté, immédiatement après l'ajout du réactif d'hydroboration, un léger dégagement gazeux, signe de la dégradation du catécholborane par les résidus de la méthylation, probablement l'oxyde de triphénylphosphine.

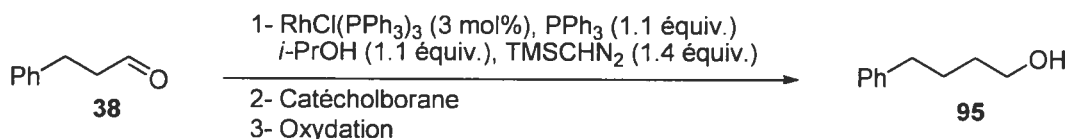
Il a donc fallu augmenter la quantité de réactif jusqu'à 2 équivalents, pour obtenir une conversion complète de l'alcène en 3 heures. Nous avons procédé ensuite à un ajout des réactifs d'oxydation pour pouvoir isoler le produit d'homologation avec 62% de rendement à partir de l'hydrocinnamaldéhyde (Tableau 18, entrée 1). L'ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium suivi de peroxyde d'hydrogène est la méthode classique d'oxydation des organoboranes (entrées 1-6).¹¹⁶ En effet une déprotonation de H₂O₂ par NaOH produit un anion qui se coordonne à l'atome de bore pour former un

complexe "ate", puis après migration du groupement alkyle et hydrolyse du lien oxygène-bore, l'alcool est généré.

L'ensemble de la séquence a pu être réalisée dans un même ballon simplement par ajout des différents réactifs de manière séquentielle. Le fait d'ajouter du dioxane avant l'étape d'hydroboration (entrée 4) ou encore lors de l'étape d'oxydation (entrée 5) a permis d'augmenter le rendement isolé d'environ 10% ce qui est probablement dû aux différences de solubilité des sous-produits dans ce solvant.

La séquence en un seul pot peut aussi être réalisée entièrement dans le dioxane en donnant une conversion totale, cependant l'étape de méthylation nécessite alors un chauffage à 60 °C (entrée 6).

Tableau 18 : Méthylation-Hydroboration : Optimisation.



Entrée	Méthylation (solvant, temp.)	Hydroboration (HB(OR) ₂ (équiv.) / solvant)	Oxydation	^a Conv. (rdt.)
1	THF, 25 °C	2 équiv. / THF	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq}	>98% (62%)
2	THF, 25 °C	1.1 équiv. / Dioxane	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq}	<10%
3	THF, 25 °C	1.5 équiv. / Dioxane	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq}	40%
4	THF, 25 °C	2 équiv. / Dioxane	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq}	>98% (79%)
5	THF, 25 °C	2 équiv. / THF	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq} Dioxane	>98% (75%)
6	Dioxane, 60 °C	2 équiv. / Dioxane	H ₂ O ₂ / NaOH _{aq}	>98%
7	THF, 25 °C	2 équiv. / Dioxane	NaBO _{3aq}	>98% (55%)
8	THF, 25 °C	2 équiv. / THF	NaBO _{3aq} / dioxane	>98% (70%)

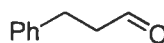
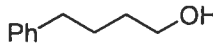
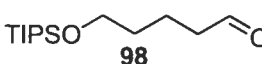
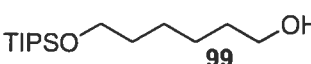
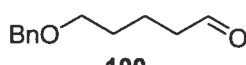
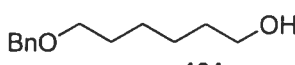
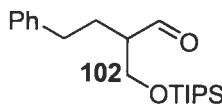
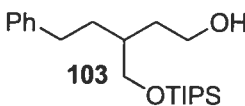
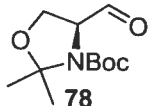
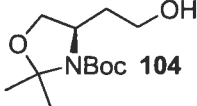
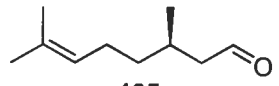
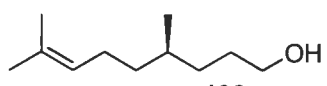
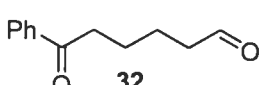
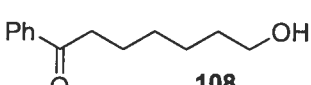
^aConversions déterminées par GC / MS
Rendements isolés entre parenthèses

Kabalka¹¹⁷ a rapporté une autre méthode d'oxydation des organoboranes avec le sodium perborate qui serait plus efficace que celle précédemment décrite. Le sodium

Tableau 19 : Réaction en un seul pot de méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aliphatiques.

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{THF, tp}]{\begin{array}{l} \text{1- RhCl(PPh}_3\text{)}_3 \text{ (3 mol\%), PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \u00e9quiv.})} \\ \text{\textit{i}-PrOH (1.1 \text{ \u00e9quiv.}), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \u00e9quiv.})} \end{array}} \text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$$

2- Cat\u00e9cholborane (2 \u00e9quiv.)
3- Oxydation

Entr\u00e9e	Substrats	Produits	^a Conditions	Rdt. (%)
1			A	79
2	38	97	B	70
3			A	72
4	98	99	B	83
5			A	61
6	100	101	B	68
7			A	55
8	102	103	B	63
9			A	75
10	78	104	B	71
11			A	70
12	105	106	B	84
13			A	65
14	32	108	B	57

^aConditions A : cat\u00e9cholborane / dioxane; H₂O₂, NaOH_{aq}
Conditions B : cat\u00e9cholborane / THF; NaBO_{3aq}, dioxane

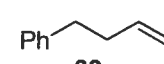
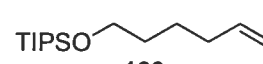

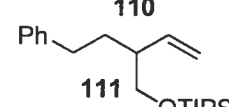
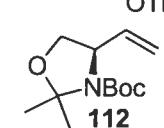
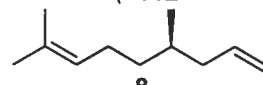
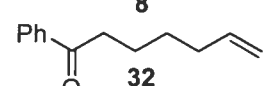
En utilisant la m\u00e9thodologie en un seul pot de m\u00e9thylation-hydroboration, nous avons donc obtenu les alcools primaires \u00e0 partir d'ald\u00e9hydes avec de bons rendements. Cette r\u00e9action est tr\u00e8s avantageuse car elle permet de r\u00e9aliser deux transformations

successives en une seule étape, sans ajout de catalyseur, qui est dans notre cas le réactif le plus onéreux. Cette séquence permet également un gain de temps puisqu' elle évite les étapes de purification des intermédiaires. Cependant nous voulions vérifier si cette méthode permettait également d'isoler les produits avec des rendements supérieurs à ceux qui seraient obtenus dans une séquence étape par étape.

C'est pourquoi, à des fins de comparaison, les différentes étapes ont été effectuées séparément. Tout d'abord les réactions de méthylation des différents substrats aldéhydes en présence de 2.5 mol% du catalyseur de Wilkinson, de 1.1 équivalents de triphénylphosphine et d'isopropanol et de 1.4 équivalents de triméthylsilyldiazométhane ont été réalisées (Tableau 20).

Tableau 20 : Méthylation des aldéhydes.

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF, 25 } ^\circ\text{C}]{\text{RhCl(PPh}_3)_3 \text{ (2.5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.})}} \text{ } i\text{-PrOH (1.1 \text{ \text{equiv.})}, \text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.})}} \text{ } \text{R}-\text{CH=CH}_2$$

Entrée	Produits	^a Rdt (%)
1	 39	^a 88
2	 109	72
3	 110	^a 75
4	 111	70
5	 112	^a 86
6	 8	^a 84
7	 32	^a 87

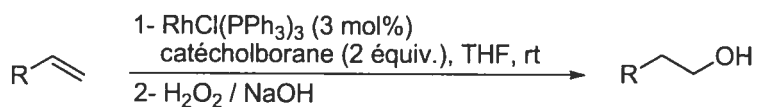
^aRendement rapportés par Valérie Paquet

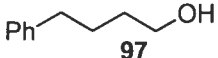
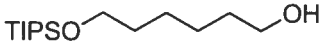
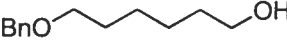
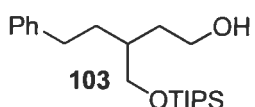
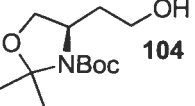
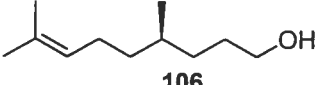
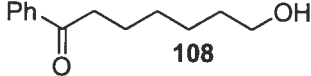
Par la suite, ayant les alcènes en main, nous les avons soumis aux conditions classiques d'hydroboration, toujours en présence du catalyseur de Wilkinson (3 mol%) et de deux équivalents de catécholborane dans le THF à température ambiante. Après un parachèvement oxydatif au peroxyde d'hydrogène et hydroxyde de sodium, les alcools correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de 54 à 95% (Tableau 21).

Les rendements obtenus dans une séquence étape par étape ont donc pu être calculés. La séquence en un seul pot permet de réaliser un gain de temps et de solvants, mais elle fait preuve également d'une efficacité améliorée puisque les rendements obtenus sont supérieurs (entrées 1, 2, 4, 5) ou égaux (entrée 7) à ceux d'une synthèse étape par étape où tous les intermédiaires sont isolés et purifiés.

La méthodologie en un seul pot est donc efficace sur les aldéhydes. Pour ce type de substrats, les conditions de méthylation qui ont été développées sont parfaitement compatibles avec les réactifs d'hydroboration. Cependant étendre la méthode aux cétones s'est avéré un peu plus complexe.

Tableau 21 : Hydroboration des alcènes.



Entrée	Produits	^a rdt. (%)	^c rdt. étape par étape (%)	^b rdt. en un seul pot (%)
1	 97	86	76	79
2	 99	75	54	72
3	 101	95	71	61
4	 103	65	46	55
5	 104	54	53	75
6	 106	89	74	70
7	 108	76	66	65

^arendement isolés

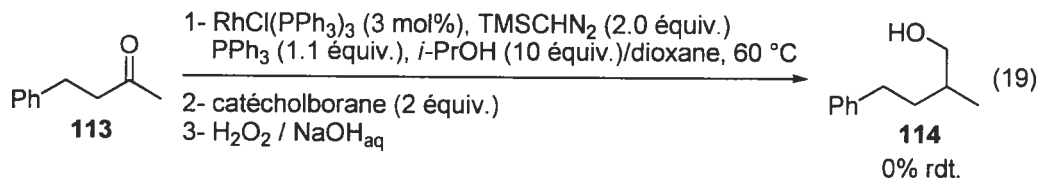
^bcf tableau 18

^crendements calculés de la façon suivante: (rdt de l'étape de méthylation) x (rdt de l'étape d'hydroboration)/100

2-2-4 Réaction en un seul pot de méthylation–hydroboration sur des cétones.

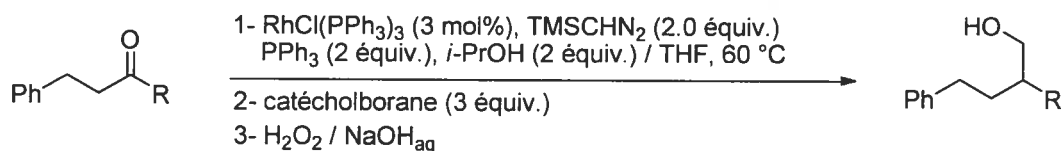
Les conditions de méthylation des cétones rapportées par Danielle Guay, nécessitent l'utilisation d'un très fort excès de 2-propanol dans le dioxane à 60 °C.³ Le choix d'utiliser plus d'alcool au lieu d'un excès de triphénylphosphine a été fait en partie pour faciliter l'isolement des alcènes terminaux générés dans la réaction. En effet, la polarité de la triphénylphosphine est très similaire à celle des alcènes ce qui rend plus

difficile leur séparation. Cependant l'utilisation de 10 équivalents d'isopropanol s'est avérée complètement incompatible avec la réaction d'hydroboration (Equation 19).



Il a donc fallu trouver d'autres conditions de méthylation des cétones tout aussi efficaces mais en évitant d'utiliser un trop large excès d'isopropanol. Etant donné que les produits isolés à la fin de ce procédé sont des alcools primaires, leurs polarités sont totalement différente de celle de la triphénylphosphine. Utiliser un excès de ce réactif n'était donc plus gênant dans notre cas. Après optimisation, l'utilisation de 2 équivalents de triphénylphosphine, de triméthylsilyldiazométhane et d'isopropanol dans le THF à 60 °C, suivie d'un ajout de 3 équivalents de catécholborane a permis d'isoler les alcools **114** et **115** avec 81 et 80% de rendement respectivement (Tableau 22).

Tableau 22 : Réaction en un sel pot de méthylation-hydroboration des cétones.



Entrée	R	^a Rdt (%)
1	Me 114	81
2	Et 115	80

^aRendements isolés

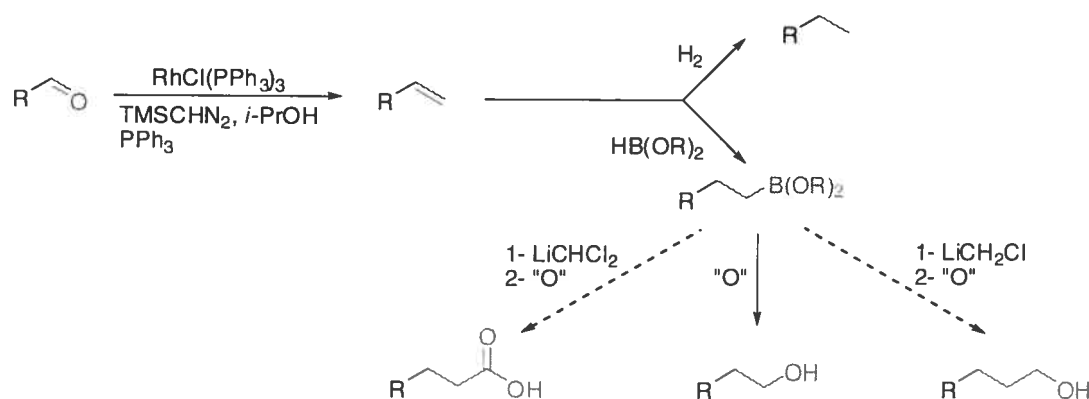
Une méthodologie efficace a donc été mise au point afin de synthétiser des alcools primaires à partir de composés carbonylés, soit des aldéhydes aliphatiques et des méthylcétones. Nous avons ensuite voulu savoir s'il serait possible d'homologuer

d'avantage la chaîne carbonée après l'étape d'hydroboration mais avant l'étape d'oxydation.

2-2-5 Réaction en un seul pot méthylation-hydroboration-homologation.

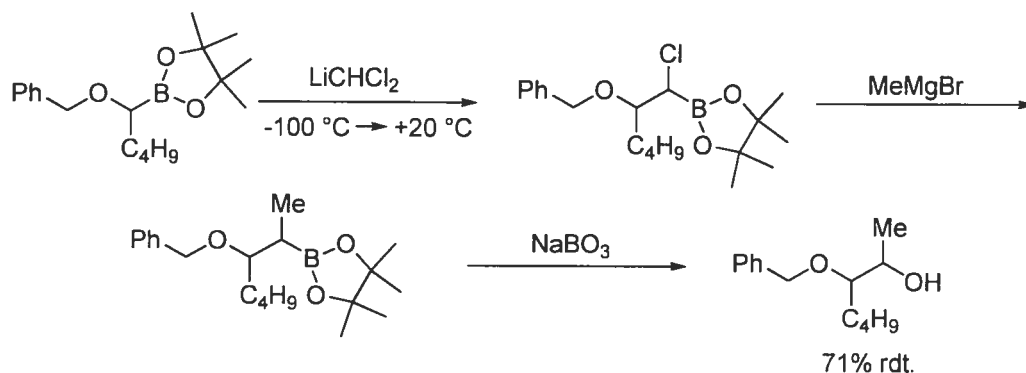
Une fois l'étape d'hydroboration complétée et que l'alkylboronate est formé, ce dernier peut générer un alcool après un parachèvement oxydatif comme nous l'avons décrit précédemment. Il peut également être mis en présence d'une espèce anionique et permettre, après un parachèvement approprié, d'obtenir un produit d'homologation de 1 carbone supplémentaire à différents degrés d'oxydation (Schéma 25).

Schéma 25 : Méthylation-hydroboration-homologation-oxydation.



Les réactions d'homologation sur les esters boroniques ont été largement rapportées notamment par Brown¹¹⁸⁻¹²² et Matteson.¹²³⁻¹²⁷ Cette transformation consiste entre autre à générer à partir d'alkylboronates des α -chloroboronates en présence de dichlorométhyllithium.¹²⁸ Ces intermédiaires, s'ils sont mis en présence de différents nucléophiles tels que des lithiens ou des réactifs de Grignard, peuvent réagir pour former des liens carbone-carbone (Schéma 26). Le dichlorométhyllithium, espèce active dans le procédé d'homologation est généré à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ par déprotonation du dichlorométhane par le butyllithium. Ce réactif permet l'homologation par formation du complexe "ate" et migration du groupement alkyle.

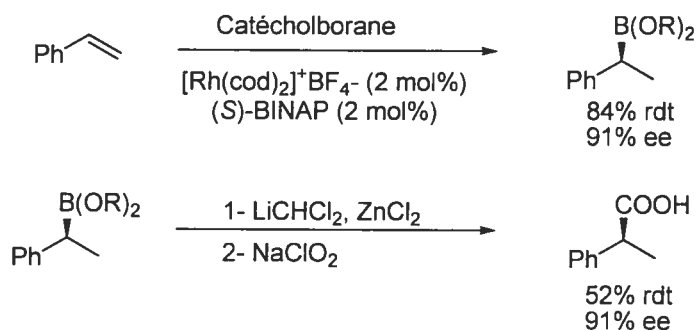
Schéma 26 : Homologation d'alkylboronates.



Matteson a rapporté l'utilisation de ZnCl_2 ¹²⁹ pour catalyser le réarrangement, et Crudden, quelques années plus tard reprend la même réaction d'homologation, pour développer une version chirale catalytique.¹³⁰

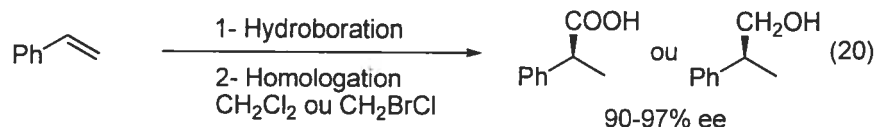
Comme nous allons le détailler dans les pages suivantes, l'hydroboration catalysée sur les styrènes favorise la substitution en position 2 ce qui crée un centre stéréogénique. L'utilisation d'un ligand chiral sur le catalyseur permet donc de contrôler ce centre et la chiralité du lien carbone-bore peut ensuite être transférée au lien carbone-carbone lors de l'étape d'homologation (Schéma 27).

Schéma 27 : Synthèse de l'acide (*S*)-2-phénylpropanoïque à partir du styrène.



En utilisant le bromochlorométhane à la place du dichlorométhane il est possible de générer l'anion LiCH_2Cl par échange halogène-métal. Cet anion peut aussi être utilisé

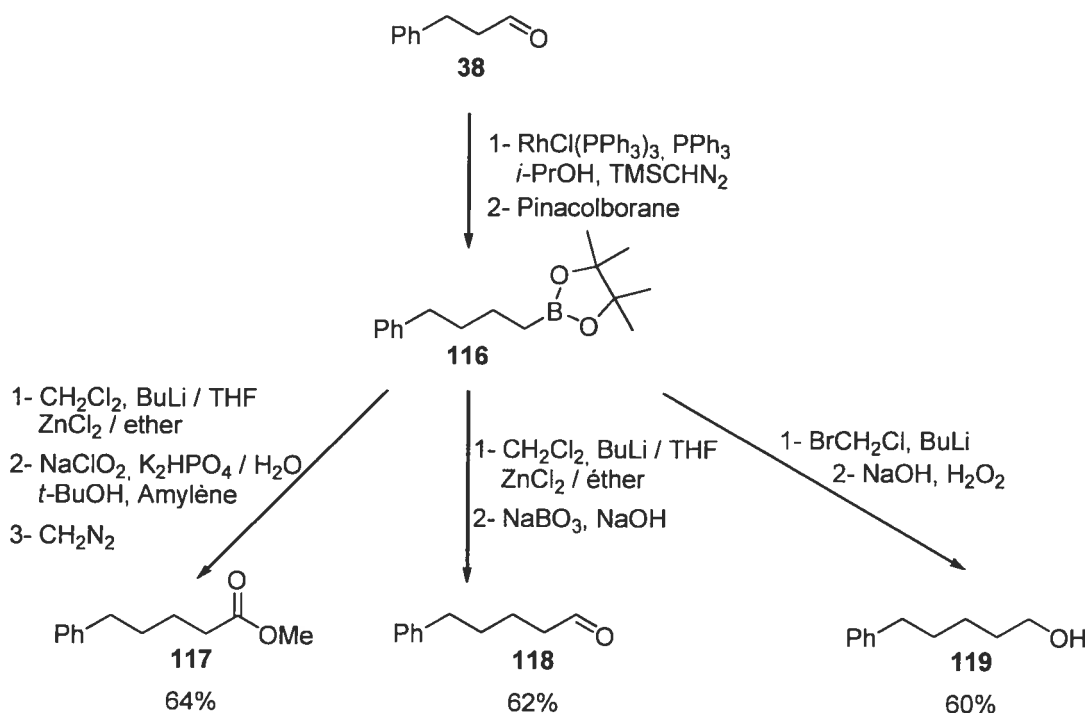
dans des réactions d'homologation. Une oxydation au perborate de sodium permet alors d'obtenir directement l'alcool homologué (Equation 20).



L'idée était donc d'utiliser ces réactions dans un procédé en un seul pot permettant de réaliser une homologation de 2 carbones à partir d'un aldéhyde. Les produits pourraient être obtenus à différents degrés d'oxydation en changeant le parachèvement, donnant accès à l'alcool, l'aldéhyde ou l'acide.

Ces essais ont été réalisés à partir de l'hydrocinnamaldéhyde. Celui-ci a été soumis aux conditions de la méthodologie en un seul pot de méthylation-hydroboration, en utilisant le pinacolborane comme réactif d'hydroboration (Schéma 28). L'intermédiaire organoborane a ensuite été ajouté goutte à goutte au dichlorométhyllithium, préformé à -100 °C par déprotonation du dichlorométhane. En utilisant la méthode d'oxydation au NaClO₂, suivi d'une estérification avec le diazométhane, l'ester **117** a pu être isolé avec 64% de rendement. L'oxydation avec le sodium perborate a conduit à l'aldéhyde **118** avec 62% de rendement, et finalement l'alcool correspondant **119**, après oxydation au peroxyde d'hydrogène a pu être obtenu avec 60% de rendement. Puisqu'aucun des intermédiaires n'a été purifié, on peut considérer que ces produits ont été synthétisés en une seule étape à partir de l'hydrocinnaldéhyde qui a subi cinq transformations successives.

Schéma 28 : Homologation de l'hydrocinnamaldéhyde.



Il est donc possible de réaliser une homologation oxydative d'un ou deux carbones par un procédé en un seul pot de méthylation-hydroboration-homologation et oxydation, à partir d'aldéhydes aliphatiques.

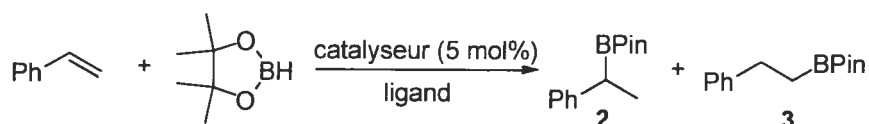
Les aldéhydes aromatiques sont un cas particulier dans la réaction d'hydroboration, étant donné que cette transformation en présence d'un catalyseur conduit majoritairement à une addition du boronate en position 2.

2-2-6 Réaction en un seul pot méthylation-hydroboration sur des aldéhydes aromatiques.

L'application du procédé en un seul pot sur des aldéhydes aromatiques s'est avérée plus problématique que pour les aldéhydes aliphatiques ou même sur cétones. En effet, l'utilisation d'un catalyseur dans la réaction d'hydroboration favorise sur les styrènes la formation du produit Markovnikov alors que la même réaction non catalysée donne le produit anti-Markovnikov (Schéma 29).¹³¹

Crudden a rapporté le développement d'une méthode d'hydroboration des styrènes utilisant un complexe de rhodium cationique¹³¹ et le pinacolborane.¹³⁴ Ce réactif d'hydroboration est plus stable à l'air que le catécholborane et moins sensible à l'attaque des nucléophiles. Il permet donc d'isoler beaucoup plus facilement les produits d'hydroboration. Elle a également remarqué que les sélectivités branché/linéaire sont bien meilleures avec le $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ en présence d'un ligand bidentate tel que le ligand diphenylphosphinobutane (Tableau 23), observations qu'avait déjà faites Hayashi en 1991.¹³³

Tableau 23 : Hydroboration des styrènes avec le pinacolborane.



Entrée	Catalyseur	Ligand	(L/C) ^a	2/3	rdt. (%) ^b
1	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	dppb	1/1	98/2	72
2	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	dppb	1/1	84/16	63
3	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	dppp	2/1	98/2	56
4	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$			67/33	68 ^c
5	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{dppe}]\text{BF}_4$		1/1	65/35	99 ^c

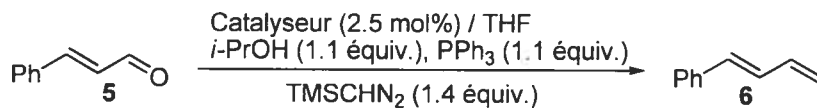
^aRatio molaire

^bRendements isolés

^cRendements RMN

Malheureusement, dans notre cas il n'est pas possible d'utiliser un ligand bidentate dans la réaction en un seul pot puisque la triphénylphosphine est la seule phosphine efficace dans la réaction de méthylation. Par contre, Valérie Paquet a démontré que la réaction de méthylation pouvait être catalysée par des complexes de rhodium cationiques comme le $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (Tableau 24).

Tableau 24 : Réaction de méthylation catalysée par des complexes de rhodium cationiques.

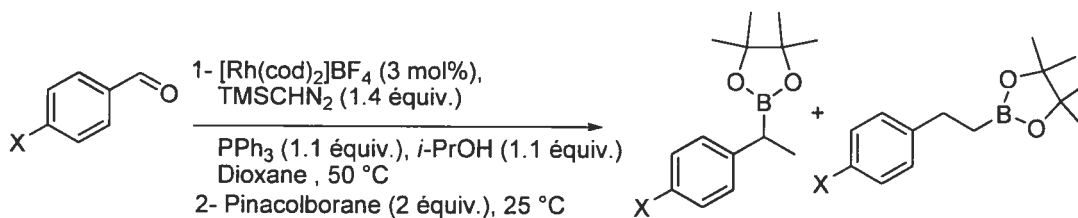


Entrée	Catalyseur	Conditions	^a Conv.(%)
1	[Rh(cod) ₂] ⁺ BF ₄ ⁻	25 °C, 16 h	<5
2	[Rh(cod) ₂] ⁺ BF ₄ ⁻	50 °C, 0.3 h	>98
3	[Rh(cod) ₂] ⁺ BPh ₄ ⁻	50 °C, 3 h	>98

^aconversions déterminées par GC / MS

Il a donc été décidé que le catalyseur de [Rh(cod)₂]⁺BF₄⁻ était le complexe le plus approprié pour réaliser la méthodologie de méthylation-hydroboration avec les aldéhydes aromatiques (Tableau 25).

Tableau 25 : Méthylation-hydroboration des aldéhydes aromatiques.



Entrée	X	^b Rdt. (%)	Ratio B / L
^a 1	Br	- 120	4 / 1
2	Br	62 120	8 / 1
3	H	67 121	9 / 1
4	Me	61 122	5 / 1
5	OMe	65 123	1.5 / 1

^aRéaction catalysée par RhCl(PPh₃)₃

^bRendements isolés

Le seul essai réalisé avec le catalyseur de Wilkinson fut sur le 4-bromobenzaldéhyde. Après l'étape de méthylation 2 équivalents de pinacolborane sont ajoutés dans le même ballon (entrée 1). Le ratio de 4/1 en faveur du produit branché est très inférieur à celui obtenu en utilisant le catalyseur de rhodium cationique dans les mêmes conditions (entrée 2). La nature du complexe actif que nous supposons être $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)(\text{cod})]^+$ influence donc la régiosélectivité dans l'étape d'hydroboration. La nature du substituant en position para sur le cycle aromatique a également une influence. La présence d'un groupement électrodonneur comme le groupement méthoxy- (entrée 5) diminue dramatiquement la régiosélectivité ce qui peut être attribué à une déstabilisation de l'espèce η^3 -benzyle.

Dans tous les cas, les résultats obtenus ne sont pas suffisamment bons pour avoir un quelconque intérêt synthétique. En effet, non seulement les régiosélectivités dépendent des substrats mais la présence de la triphénylphosphine résiduelle dans le milieu exclu d'incorporer un second ligand en vue de développer une version énantiosélective.

2-2-7 Conclusion.

Une méthodologie en un seul pot de méthylation-hydroboration a été développée afin de donner accès à des produits d'homologation oxydative directement à partir d'aldéhydes ou de cétones.¹³⁵ Cette séquence ne nécessite pas l'ajout d'un catalyseur entre les deux étapes et les réactifs sont ajoutés séquentiellement dans un même milieu réactionnel. Des étapes d'homologation ont été ajoutées dans le cas de l'hydrocinnamaldéhyde. Des conditions réactionnelles différentes ont été développées pour les aldéhydes aromatiques étant donné le problème de régiosélectivité, mais les résultats obtenus ont été décevants aussi bien au niveau des rendements que des régiosélectivités.

CHAPITRE III

Développement d'une méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.

3-1 Objectifs de recherche.

Dans le chapitre précédent, nous avons démontré que la séquence en un seul pot de méthylation-hydroboration permet d'accéder à des produits d'homologation oxydative à partir de fonctions carbonyles comme des aldéhydes. L'utilisation de parachèvements oxydatifs ont donné accès à des alcools terminaux dans un premier temps. Il a également été démontré que le produit d'hydroboration pouvait avant le parachèvement être soumis à des conditions d'homologation d'un carbone supplémentaire pour donner des acides, des aldéhydes et des alcools homologués.¹³⁵ Cependant ce type de procédé ne permet d'allonger la chaîne que d'un seul carbone à la fois. Nous avons donc voulu savoir s'il serait possible de créer des liens carbone-carbone à partir de dérivés organoborés afin de synthétiser des produits plus complexes. Une façon très efficace de former des liaisons carbone-carbone^{136,137} est d'utiliser les réactions de couplage catalysées par des métaux,^{138,139} comme par exemple, les couplages de type Heck,¹⁴⁰ Stille,¹⁴¹⁻¹⁴³ ou les couplages de Suzuki.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Dans ce chapitre nous nous intéresserons uniquement à ce dernier type de couplage car il permet notamment de former des liens entre des alkylboranes et des halogénures d'aryle ou de vinyle.

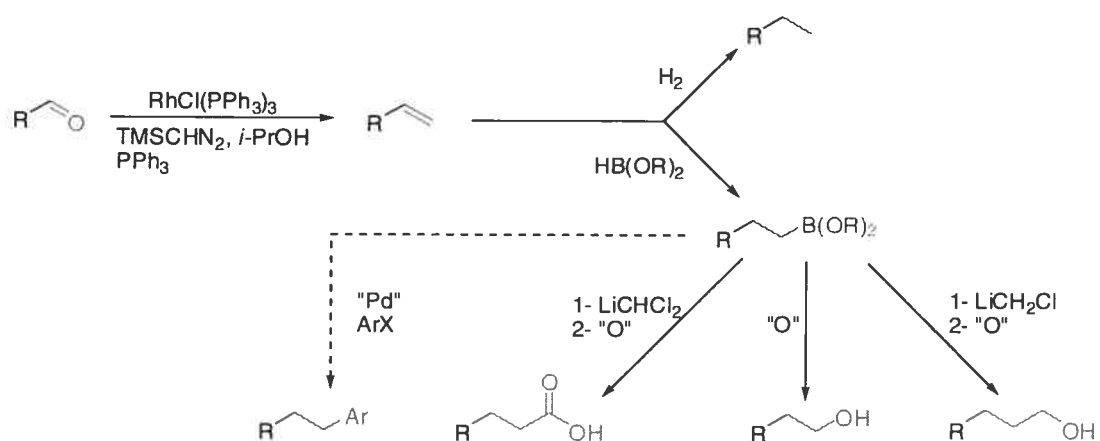
Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre I, que l'utilisation de procédés multicatalytiques permettant plusieurs transformations successives dans un même milieu réactionnel a déjà été rapportée, notamment au sein de notre groupe. La difficulté dans le développement de ces procédés est que la compatibilité entre les différents catalyseurs n'est pas toujours évidente et que parfois les résidus des premières étapes peuvent poser un problème quant à l'efficacité des étapes suivantes.

Nous voulions donc savoir s'il serait possible d'utiliser la réaction de couplage de Suzuki dans un procédé en un seul pot mettant en jeu un catalyseur de rhodium ou de

cuivre ainsi qu'un catalyseur de palladium introduits successivement dans un même milieu réactionnel afin de former des liaisons carbone-carbone saturées à partir de composés carbonylés (Schéma 31).

Les travaux exposés dans ce chapitre portent donc sur le développement d'une nouvelle méthodologie multicatalytique, de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki, ainsi que de l'application de cette méthode à la synthèse d'acides aminés non naturels et de molécules d'intérêt biologique. Avant d'entrer dans le vif du sujet, nous allons décrire les différentes possibilités de créer des liaisons C-C en utilisant le couplage de Suzuki.

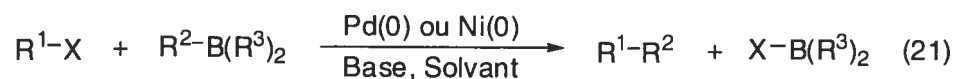
Schéma 31 : Méthodologie multicatalytique.



3-2 La réaction de couplage de Suzuki.

3-2-1 Définition.

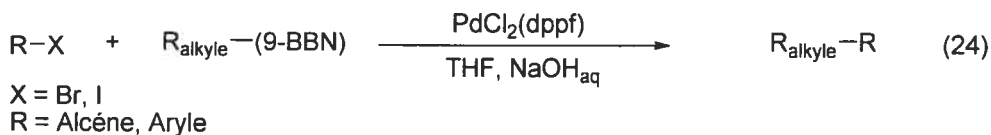
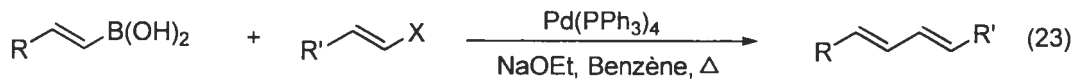
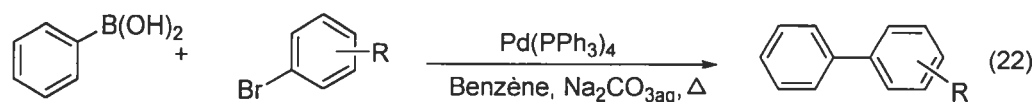
La réaction de couplage de Suzuki est un processus catalytique qui permet de former des liens carbone-carbone saturés de type $C(sp^2)-C(sp^2)$, $C(sp^3)-C(sp^2)$, ou $C(sp^3)-C(sp^3)$, à partir d'une espèce $R-X$ (R pouvant être un aryle, un vinyle ou un alkyle ; X pouvant être un halogène, un groupement trifluorométhanesulfonate, ou un diazonium) et d'une espèce $R-BR_2$. Cette réaction nécessite la présence d'un catalyseur de palladium ou de nickel et d'une base (Equation 21).¹⁴⁴



Le catalyseur de palladium ou de nickel peut être au degré d'oxydation (II) et sera réduit *in situ*, ou au degré d'oxydation (0). Les complexes les plus utilisés sont le palladium tétrakistriphénylphosphine (Pd(PPh₃)₄), le palladium dichlorodiphénylphosphinoférocène (PdCl₂(dppf)), le dimère de palladium dibenzylidèneacétone (Pd₂(dba)₃), ou encore l'acétate de palladium (Pd(OAc)₂). Dans certains cas, des complexes de nickel comme le nickel dichlorodiphénylphosphinoférocène (NiCl₂(dppf)) peuvent également être utilisés.¹⁴⁸ Une base est également nécessaire (nous en détaillerons le rôle un peu plus loin). Parmi les plus courantes nous pouvons citer les carbonates comme Na₂CO₃ ou K₂CO₃ ou des bases plus fortes telles que NaOH ou encore TIOH,¹⁴⁹ entre autres. Les solvants les plus usités sont le toluène, le dioxane, le THF ou encore les milieux biphasiques.

La réaction de Suzuki peut servir à coupler un acide phénylboronique et un halogénure d'aryle comme rapporté dans l'exemple de l'équation 22,^{150,151} où le palladium tétrakistriphénylphosphine sert de catalyseur de couplage. Les couplages aryle-aryle sont les plus simples à réaliser et les acides boroniques sont les réactifs de couplage les plus courants. Un acide vinylboronique et un halogénure de vinyle peuvent également servir de substrats de départ à une réaction de couplage de Suzuki (Equation 23),¹⁵² ainsi qu'un alkyle borane et un halogénure d'alkyle ou d'aryle (Equation 24).¹⁵³

C'est à ce dernier type de couplage que nous nous intéresserons dans ce chapitre puisque le réactif engagé dans le processus multicatalytique provient d'une étape d'hydroboration d'un alcène.

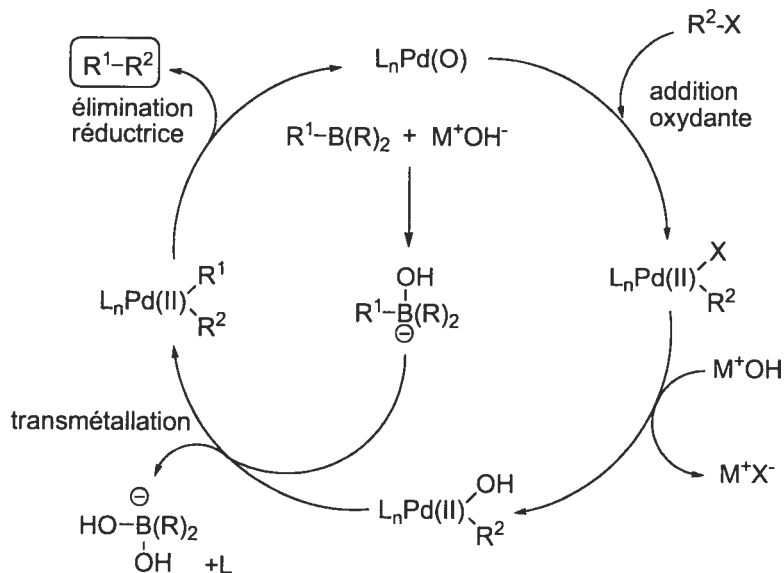


3-2-2 Cycle catalytique.

Le cycle catalytique de la réaction de couplage de Suzuki est relativement classique. Il met en jeu une étape d'addition oxydante sur un complexe de degré d'oxydation 0 qui peut provenir d'une étape de réduction *in situ*. Il s'en suit une *trans*-métallation et une élimination réductrice, la première étape étant cinétiquement déterminante (Schéma 32).^{144,154}

Dans ce cycle catalytique, la base joue un double rôle, elle permet tout d'abord de former un complexe "ate" sur le produit de départ pour faciliter la *trans*-métallation et permet également un échange avec l'halogène sur le palladium après l'addition oxydante.

Schéma 32 : Cycle catalytique de la réaction de couplage de Suzuki.



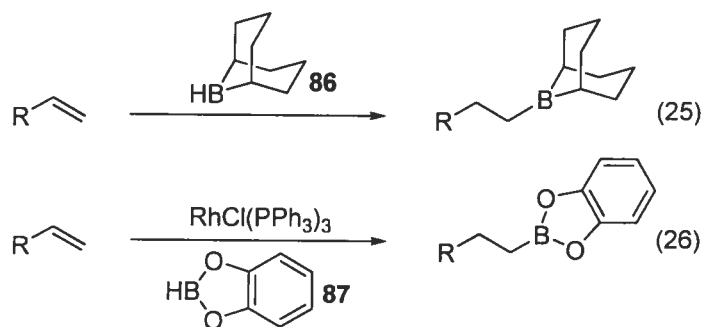
Les halogénures d'alkyles ou d'aryles activés par des groupements électroattracteurs sont plus réactifs vis-à-vis de l'étape d'addition oxydante que leurs équivalents comportant des groupements électrodonneurs. L'ordre de réactivité des partenaires électrophiles a été établie comme suit : $I \gg Br > OTf > Cl$.¹⁵⁵

Comme nous l'avons mentionné le réactif nucléophile qui sera engagé dans l'étape de couplage de la séquence multicatalytique est un alkylborane puisqu'il provient de l'hydroboration de l'alcène terminal généré par la réaction de méthylation.

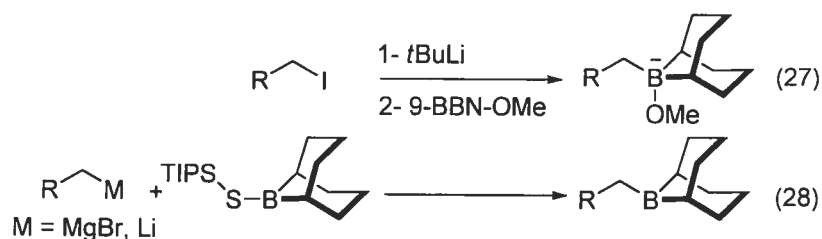
3-2-3 Les alkylboranes.

Les *B*-alkylboranes proviennent essentiellement d'une réaction d'hydroboration de l'alcène correspondant en utilisant des réactifs d'hydroboration comme le pinacolborane, le catécholborane (Equation 25), ou encore le 9-BBN (Equation 26).¹⁵⁶ L'avantage d'utiliser cette méthode est que les réactions d'hydroboration sont régio- et chimiosélectives. Sur les alcènes terminaux, l'hydroboration catalysée ou non mène majoritairement au produit anti-Markovnikov alors que sur les alcènes plus substitués l'addition bien que sensible aux effets stériques et électroniques sera davantage

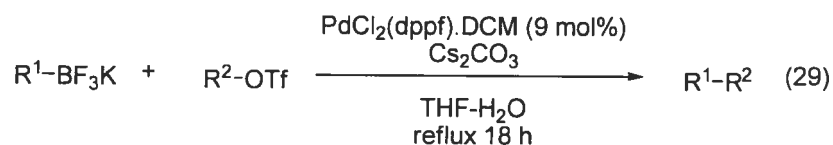
influencée par l'effet stérique. Ainsi sur des substrats comportant plus d'une double liaison, l'hydroboration se fera majoritairement sur l'alcène le moins substitué.^{157,158}



Moins fréquemment, les *B*-alkylboranes peuvent résulter de l'attaque nucléophile d'un alkyllithien ou d'un alkylmagnésien sur un dérivé organoboré (Equations 27 et 28).¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Toutefois cette approche nécessite une étape supplémentaire dans la préparation du réactif.



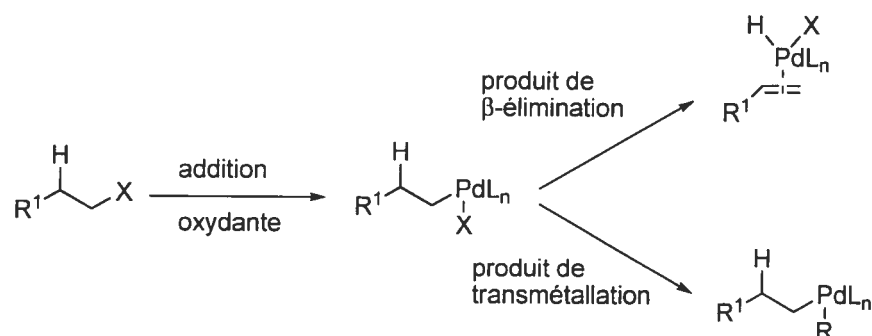
Les produits d'hydroboration sur les alcènes sont donc de bons substrats pour les couplages de Suzuki, mais nous pouvons noter qu'il en existe d'autres comme les trifluoroborates d'alkyle rapportés par Molander qui ont l'avantage d'être facilement isolables et très stables à l'air (Equation 27).¹⁶²



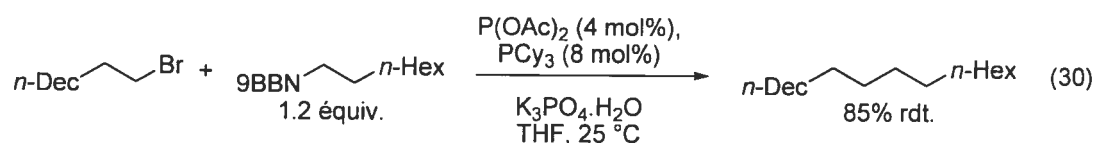
Bien que les halogénures d'alkyles, qui possèdent un atome d'hydrogène en position β , soient considérés comme problématiques du fait de la possibilité d'élimination d'un hydrure (Schéma 33), de nombreux exemples de couplage alkyle-

alkyle ont été rapportés tout d'abord par Miyaura et Suzuki,¹⁶³ mais surtout par Fu, qui a démontré que l'utilisation de ligands encombrés et riches en électrons pouvait permettre d'éviter la β -élimination (Equation 30).¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Schéma 33 : Réaction de β -élimination d'un hydrure.



Cependant, les conditions rapportées dans ces exemples ne seront pas tentées dans la séquence multicatalytique étant donné qu'elles nécessitent l'utilisation d'un excès de réactif organoboré et ne seraient donc pas avantageuses dans notre cas.



Le complexe organométallique qui illustre très bien l'influence du ligand sur la β -élimination est le catalyseur de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. En effet, la présence d'un ligand bidentate favorise une géométrie cis entre les deux groupements R (Figure 5) et donc accélère l'élimination réductrice. De plus le "bite angle" étant important, il favorise un rapprochement dans l'espace des groupements R et donc l'élimination réductrice.¹⁶⁷

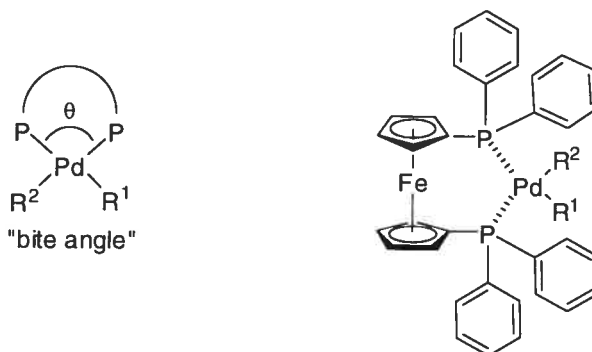
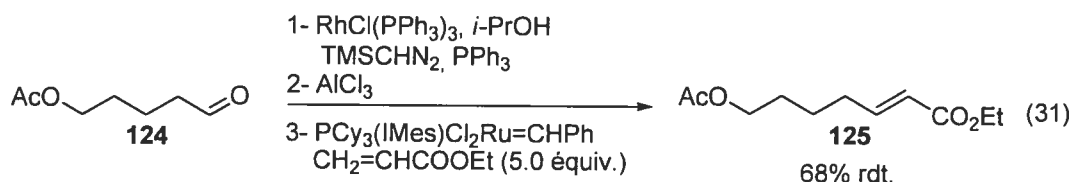


Figure 5 : Le catalyseur de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.

Après avoir mis au point la méthodologie de méthylation-hydroboration suivie ou non d'une homologation, nous avons donc choisi d'utiliser l'organoborane produit de la méthylation-hydroboration dans une réaction de couplage de Suzuki afin de former des liaisons simples carbone-carbone directement à partir d'un composé carbonylé. Cette méthode devrait permettre d'accéder au produit désiré sans changement de milieu réactionnel simplement par ajout des différents réactifs dans un même ballon, de manière séquentielle.

La possibilité d'utiliser la réaction de méthylation dans des méthodologies multicatalytiques a déjà été démontrée au sein de notre groupe. En effet, Valérie Paquet avait mis au point la séquence de méthylation-métathèse de fermeture de cycle⁸⁹ mais aussi de méthylation-métathèse croisée qui permet de former des esters α,β -insaturés directement à partir d'un aldéhyde (Equation 31).¹⁶⁸

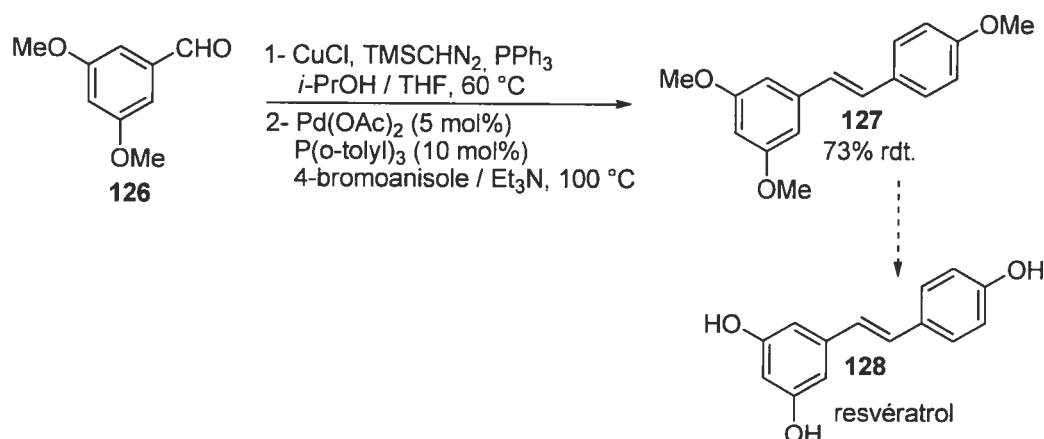


Cependant l'étendue de la réaction était limitée à la formation d'ester α,β insaturés et il était nécessaire d'utiliser un excès de réactif acrylate (5 équivalents) pour que la réaction soit efficace.

C'est pourquoi Lise Bréthous, dans notre groupe s'est intéressée au développement d'une méthodologie de méthylation-couplage de Heck afin de permettre la synthèse de composés de la famille des stilbènes. Nombre de ces produits possèdent une activité thérapeutique,¹⁶⁹⁻¹⁷¹ et c'est pourquoi de nombreux essais ont été réalisés afin de trouver les conditions de couplage de Heck qui seraient compatibles avec les résidus de méthylation au rhodium mais aussi et surtout au cuivre, puisque les sels de cuivre sont connus pour agir comme co-catalyseurs dans les réactions de couplage au palladium.¹⁷¹⁻¹⁸⁷

L'idée est donc ici que le catalyseur servant à la réaction de méthylation ait une double utilité dans le processus en un seul pot. Cette méthodologie a entre autres été utilisée pour accéder à un précurseur du resvératrole qui est connu pour ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (Schéma 34).^{188,189}

Schéma 34 : Méthylation-couplage de Heck.



Il est donc possible d'utiliser la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition notamment pour accéder à la formation de stilbènes en un seul pot et synthétiser des molécules d'intérêt biologique.

3-3 Méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.

3-3-1 Utilisation du catécholborane dans la méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.

L'idée d'utiliser les réactions de couplage de Suzuki dans une méthodologie multicatalytique permettant une homologation en formant des liens carbone-carbone saturés, provient du développement de la méthodologie en un seul pot de méthylation-hydroboration-oxydation. En effet le produit d'hydroboration pourrait constituer un substrat de choix dans ce type de couplage. Bien que les exemples de couplage de Suzuki utilisant des alkylboronates soient minoritaires par rapport aux alkylboranes,

nous avons d'abord tenté d'engager le produit d'hydroboration entre l'alcène et le catécholborane dans des réactions de couplage de Suzuki (Tableau 26). L'avantage de cette stratégie est que le catalyseur de rhodium peut effectuer les deux étapes méthylation et hydroboration, à température ambiante.

Tableau 26 : Essais de couplage de Suzuki à partir d'alkylboronates.

Entrée	"Pd" (5 mol%)	HB(OR) ₂	Base (équiv.)	Ar-X (2 équiv.)	PPh ₃ (équiv.)	^a Conv (%), Temps (h)
1	Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	cat	Cs ₂ CO ₃ (2)	3-bromo anisole		50, 48
2	Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	cat	KOH (6)	3-bromo anisole	0.1	30, 24
3	Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	cat	KOH (6)	Iodobenzène	0.1	40, 24
4	Pd(OAc) ₂	cat	KOH (6)	Iodobenzène	0.1	30, 24
5	Pd(dppf)Cl ₂ . DCM	pin	KOH (6)	Iodobenzène	0.1	
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	pin	KOH (6)	Iodobenzène	0.1	
7	Pd ₂ (dba) ₃ IMes	cat	Cs ₂ CO ₃ (2)	3-bromo anisole	0.1	98, 24

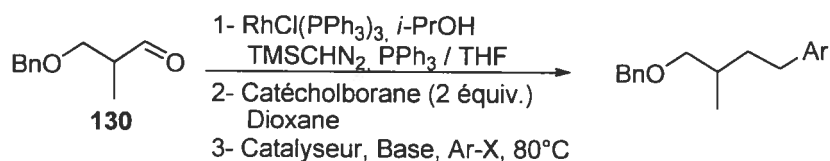
^aConversions par GC / MS

Plusieurs sources de palladium ont donc été testées dans la réaction de couplage à partir de l'alcène **129**. Ce dernier a été mis dans un premier temps en présence de catécholborane ou de pinacolborane afin de former l'alkylboronate correspondant. Un ajout de 0.1 équivalent de triphénylphosphine a été effectué (entrée 2-7) afin de se rapprocher le plus possible des conditions en un seul pot où la triphénylphosphine résiduelle provenant de la réaction de méthylation est toujours présente. Les complexes de palladium au degré d'oxydation (II) comme le dichlorodiphénylphosphinoférocène de palladium (PdCl₂dppf), se sont montrés moins réactifs, mais le produit de couplage a tout de même été observé par GC /

MS après plusieurs heures (entrée 1-3). Lorsque l'iodobenzène est utilisé comme réactif de couplage (entrées 3-6), le produit d'homocouplage est majoritaire dans le milieu réactionnel, ce qui tend à prouver le manque de réactivité des alkylboronates générés. Le meilleur résultat fut finalement obtenu en utilisant un complexe de palladium au degré d'oxydation 0, le Pd₂(dba)₃, pré-mélangé avec un ligand carbène-*N*-hétérocyclique (connu pour être un meilleur ligand que la triphénylphosphine voir chapitre I) en présence de deux équivalents de césium carbonate. Dans ces conditions, une conversion de 98% a été obtenue par GC/MS après 24 heures.

Cependant lorsque ces dernières conditions d'hydroboration-couplage de Suzuki ont été appliquées dans une séquence en un seul-pot, c'est-à-dire en ajoutant les réactifs de méthylation, hydroboration et couplage de manière séquentielle dans le même ballon, aucun produit de couplage n'a été observé par analyse GC/MS (Tableau 27, entrée 1).

Tableau 27 : Optimisation des conditions en un seul-pot.

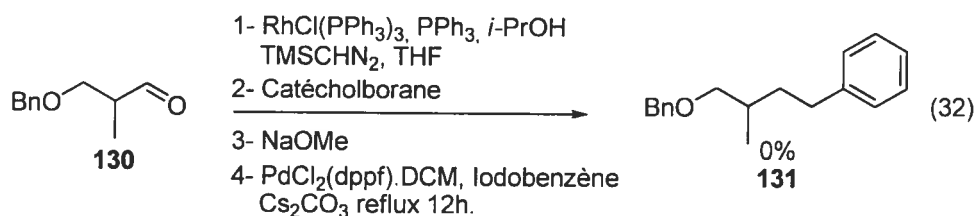


Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Base (2 équiv.)	Ar-X (2 équiv.)	^a Conv. (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ / IMes	Cs ₂ CO ₃	3-bromoanisole	0
2	Pd ₂ (dba) ₃ / IMes	AgOTf / KOtBu	3-bromoanisole	0
3	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂ / 2PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	Iodobenzène	0
4	NiCl ₂ (dppp) / 2PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	Iodobenzène	0

^aconversions déterminées par GC/MS

Certains systèmes catalytiques au nickel ont également été testés (entrées 3-4) en présence de carbonate de césium et d'iodobenzène, mais toujours sans résultat. Par la suite, nous avons tenté d'activer l'alkylcatécholborane, par différentes méthodes en les

intégrant dans le processus en un seul pot. Tout d'abord, la formation *in situ* d'un complexe "ate" en additionnant un ion méthanoate a été tentée (Equation 32). En effet, un tel intermédiaire aurait dû faciliter l'étape d'addition oxydante sur le catalyseur. Malheureusement, aucun produit de couplage n'a pu être observé par GC/MS.

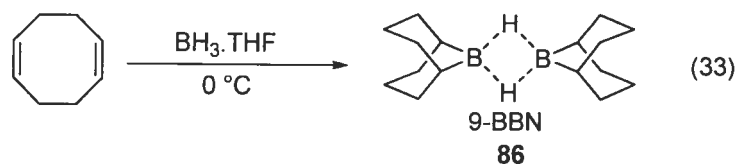


Une autre possibilité aurait été de former un alkyltrifluoroborate selon la méthode rapportées par Molander,¹⁶² cependant étant donné que le but de cette méthode est de pouvoir isoler l'intermédiaire, elle n'aurait pas eu grand intérêt dans le développement d'une méthodologie en un seul-pot. Finalement nous avons également tenté de réaliser l'étape de couplage en activant l'intermédiaire organoboré par les micro-ondes à 160 °C dans un mélange THF/Toluène, toujours sans résultats.

En conclusion, les alkylboronates issus du catécholborane et du pinacolborane sont effectivement peu réactifs dans les réactions de couplage de Suzuki mais peuvent donner de bons résultats lorsqu'ils sont utilisés avec le catalyseur et la base appropriée. Cependant en condition multicatalytique la réaction est complètement inhibée par les résidus de méthylation. Nous nous sommes donc par la suite tournés vers l'utilisation des alkylboranes.

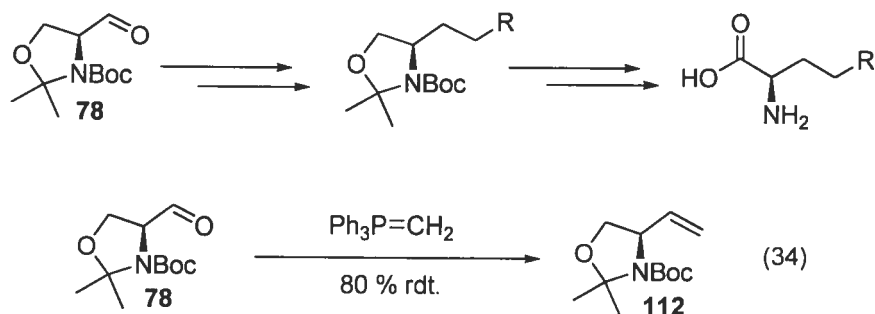
3-3-2 Utilisation du réactif 9-BBN dans la méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.

Le réactif d'hydroboration 9-BBN (9-borabicyclononane) est certainement le plus utilisé pour générer des alkylboranes à partir d'alcènes.¹⁹⁰ Il permet d'obtenir des substrats de départ stables pour les réactions de couplage de Suzuki. Ce réactif ne nécessite pas la présence d'un catalyseur pour être actif, il est disponible commercialement, mais peut être synthétisé par une simple réaction du BH₃ sur le cyclooctadiène (Equation 33).



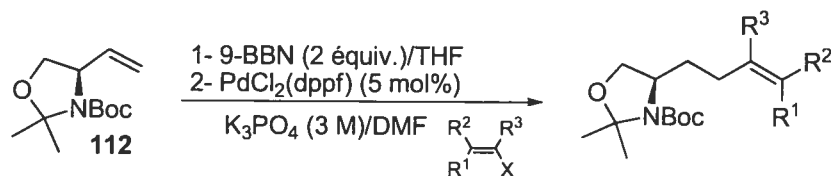
Taylor et *coll.*¹⁹¹ ont démontré que la réaction de couplage de Suzuki pouvait servir à la synthèse de molécules précurseurs d'acides-aminés non-naturels (Schéma 35). Dans cette méthodologie, l'aldéhyde de Garner **78** est utilisé comme substrat de départ. Il a été soumis aux conditions de méthylation de Wittig pour générer l'alcène avec un rendement isolé de 80% (Equation 33).

Schéma 35 : Stratégie de synthèse d'acides aminés non naturels.



L'hydroboration de l'alcène **112** avec le 9-BBN suivie d'une réaction de couplage de Suzuki avec différents bromures ou iodures de vinyles et d'aryles ont permis d'accéder à des synthons servant de précurseurs à la synthèse d'acides aminés non-naturels (Tableau 28). Les auteurs rapportent que l'utilisation du PdCl₂(dppf) en présence de phosphate de potassium dans un mélange THF/DMF permet d'obtenir les produits de couplage avec des rendements de 11 à 79%. Les réactifs de couplages utilisés sont principalement des iodures qui sont rapportés comme étant les halogénures les plus réactifs dans les réactions de couplage de Suzuki. Les aryltriflates sont pratiquement inactifs sous ces conditions (entrée 8), alors que les bromures d'acrylate (entrée 1) sont couplés avec de bons rendements. Par ailleurs, la présence de plusieurs groupements fonctionnels tels que les nitro et les amines aromatiques protégées est tolérée (entrée 4-6).

Tableau 28 : Couplage de Suzuki dans la synthèse de précurseurs d'acides aminés non naturels.¹⁹¹

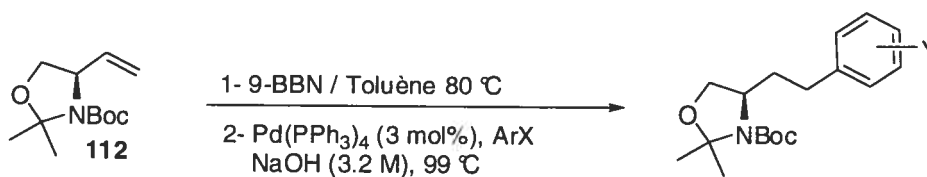


Entrée	Substrat	Produit	^a Rdt. (%)
1		132	70
2 3		133	79 (X = I) 72 (X = Br)
4		134	69
5		135	76
6		136	70
7 8		137	72 (X = I) 11 (X = OTf)

^aRendements isolés

En 2000 Sabat et Jonhson¹⁹² ont rapporté le développement de la même méthodologie mais en utilisant des conditions différentes (Tableau 29). Ils ont démontré dans cette étude que l'utilisation du 9-BBN dans le toluène à 80 °C et du palladium tetrakis(triphényl)phosphine en présence d'hydroxyde de sodium en milieu biphasique donne des rendements pouvant aller jusqu'à 94% dans le cas du 4-bromoanisole (entrée 1). Ils démontrent également que les aryles triflates peuvent être utilisés ainsi que les nitroaromatiques bien que les rendements soient faibles (entrée 6).

Tableau 29 : Couplage de Suzuki dans la synthèse de précurseurs d'acides aminés non naturels.¹⁹²



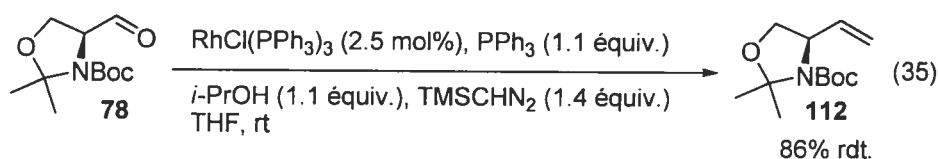
Entrée	Substrat	Produits	^a Rdt (%)
1		137	94
2		138	85
4		137	85
5		139	77
6		140	36

^aRendements isolés

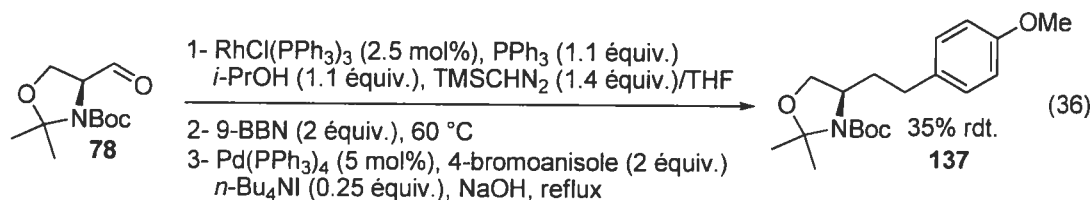
L'utilisation de ces conditions dans un processus en un seul pot permettrait donc d'accéder à des précurseurs d'acides-aminés non-naturels directement à partir de l'aldéhyde de Garner sans avoir à utiliser la réaction de Wittig. Ceci permettrait d'éviter, les pertes de rendements dûes à l'isolement de l'alcène, les pertes de temps et de solvant lors de la purification, ainsi que de réaliser toute la séquence dans un même milieu réactionnel, idéalement dans le même solvant. Le procédé multicatalytique sera tout d'abord réalisé en utilisant le catalyseur de Wilkinson lors de l'étape de méthylation, puis dans un second temps, le système sera développé avec les sels de cuivre comme catalyseur de méthylation.

3-3-3 Procédé multicatalytique en présence du catalyseur de Wilkinson.

La première étape fut de réaliser la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition sur l'aldéhyde de Garner selon les conditions standards de méthylation des aldéhydes, c'est-à-dire en présence de 2.5 mol% de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, 1.1 équivalent de triphénylphosphine et d'isopropanol et 1.4 équivalents de triméthylsilyldiazométhane dans le THF à température ambiante. L'alcène correspondant a été obtenu avec 86% de rendement isolé (Equation 35).



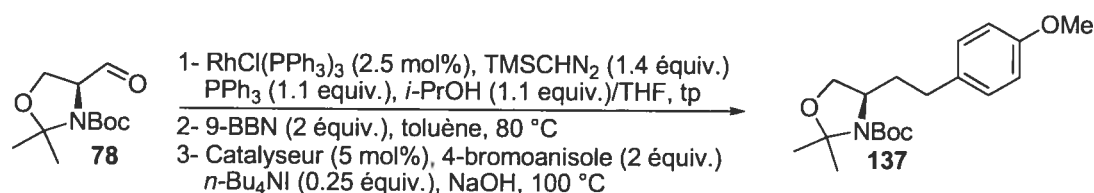
Dans un deuxième temps, nous avons réalisé la réaction de couplage de Suzuki, en additionnant les réactifs, une fois la réaction de méthylation terminée (après disparition de l'aldéhyde par chromatographie sur couche mince) (Equation 35). En utilisant les conditions de couplage décrites dans la littérature, c'est-à-dire en 2 équivalents de 9-BBN pour l'hydroboration et 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ pour le couplage croisé, nous avons tenté de réaliser l'ensemble de la séquence dans le THF. Le produit de couplage entre l'aldéhyde de Garner et le 4-bromoanisole fut obtenu avec seulement 35% de rendement. Ce manque de réactivité étant probablement dû au fait que la température lors de l'étape de couplage était limitée au reflux du THF.



Nous avons donc tenté de réaliser les étapes d'hydroboration et couplage de Suzuki dans un mélange de THF et de toluène afin de pouvoir augmenter la température de réaction. La réaction en un seul pot de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki entre l'aldéhyde de Garner et le 4-bromoanisole nous a permis d'obtenir le

produit **137** avec 77% de rendement isolé dès le premier essai (Tableau 29, entrée 1). Comme la réaction de méthylation se fait difficilement à température ambiante dans le toluène, nous l'avons réalisé dans le THF, de sorte que l'étape d'hydroboration se fait dans un milieu THF/toluène et l'étape de couplage dans un milieu THF/toluène/eau. Comme l'utilisation du 9-BBN s'est avérée très efficace par rapport au catécholborane, nous avons réalisé une série d'essais supplémentaires en testant d'autres catalyseurs dans le but d'augmenter quelque peu les rendements (Tableau 30).

Tableau 30 : Procédé multicatalytique : Optimisation.



Entrée	Catalyseur	^a Rdt. (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	77
2	Pd ₂ (dba) ₃	10
3	NiCl ₂ (dppp)	10
4	PdCl ₂ (dppf)	53

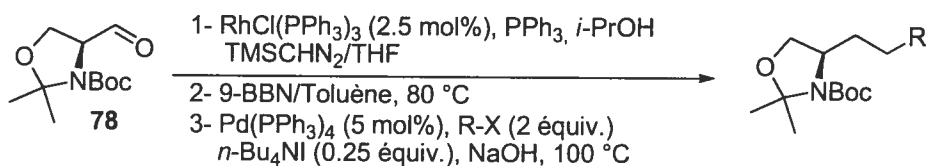
^arendements isolés

Nous avons donc testé le procédé multicatalytique en utilisant d'autres complexes de palladium au degré d'oxydation 0 comme le dimère de palladium dibenzylidèneacétone (entrée 2) des complexes de nickel(II) (entrée 3) et de palladium(II) (entrée 4). Cependant aucun de ces catalyseurs n'a donné de meilleurs résultats que le tetrakis(triphényl)phosphine de palladium (entrée 1).

Par la suite, ces conditions optimisées ont été étendus à d'autres réactifs de couplage, principalement des dérivés aromatiques (Tableau 31). Les iodures tels que l'iodobenzène (entrée 1) et le 3-iodoanisole (entrée 2) ont conduit à l'obtention des produits de couplage correspondants avec respectivement 69% et 79% de rendements isolés. Les aryles substitués par des groupements électroattracteurs comme le 4-

bromoacétophénone (entrée 6), ont donné les plus faibles rendements (48%), alors que le produit de couplage entre l'aldéhyde de Garner et le 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline a été isolé avec un rendement de 73% (entrée 4). L'iodométhane a également été testé, étant donné que c'est l'un des seuls halogénures d'alkyle qui ne pose pas de problème de β -élimination d'un hydrure, il a pu être couplé avec un rendement de 65% (entrée 8).

Tableau 31 : Procédé multicatalytique : Etendue de la réaction.



Entrée	R-X	Produits	^a Rdt. (%)
1		133	69
2		X = I	75
3		X = Br	79
4		138	73
5		139	62
6		142	48
7		143	52
8	Me-I	144	65
9		145	73

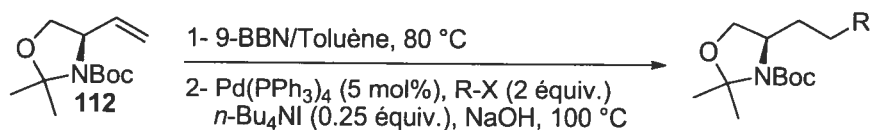
^aRendements isolés

La méthodologie multicatalytique est avantageuse, car elle permet, comme nous l'avons déjà mentionné, d'éviter les parachèvements et purifications des intermédiaires et d'économiser du temps et des solvants. Nous avons voulu savoir si elle permettait

également d'augmenter les rendements de manière significative. Certes, cette séquence permet d'éviter les pertes dues aux étapes de purification, mais est-ce que l'effet des sous-produits de méthylation sur l'étape de couplage n'induit pas une perte de rendement plus importante que ne le ferait une purification des intermédiaires ?

Afin de vérifier cela, nous avons réalisé la réaction de couplage de Suzuki à partir de l'alcène de Garner et des différents réactifs de couplage utilisés précédemment (Tableau 32). Les rendements correspondants à une synthèse étape par étape ont également été calculés afin de pouvoir les comparer avec les rendements de la séquence multicatalytique rapportés dans le tableau 31. La conclusion générale que l'on peut tirer de ces résultats est qu'il n'y a pas d'avantage significatif en termes de rendement à utiliser la méthodologie en un seul pot. En effet, pour les substrats très réactifs comme le 4-bromoanisole ou l'iodobenzène, le rendement obtenu dans le processus multicatalytique est supérieur au rendement obtenu dans une synthèse étape par étape (entrée 1 et 2). Cependant plus le rendement de couplage diminue, plus la méthode étape par étape devient avantageuse par rapport à la séquence multicatalytique (entrées 7 et 8).

Tableau 32 : Rendements de la séquence étape par étape.



Entrée	R-X	Produits	^a Rdt. (%)	^b Rdt. étape par étape.
1		137	85	73
2		133	83	71
3		141	83	71
4			71	61
5		138	86	73
6		139	72	61
7		142	62	53
8		143	68	58
9	Me-I	144	71	61
10		145	88	75

^arendements isolés

^brendements calculés : (rdt méthylation x rdt couplage)/100

La méthode a tout de même été étendue à d'autres substrats aliphatiques dans les mêmes conditions que précédemment mais en changeant l'aldéhyde de départ (Tableau 33). Le 1-bromo-2-méthylpropène a été choisi comme réactif de couplage car les produits obtenus pourraient éventuellement après une réaction d'ozonolyse régénérer un

aldéhyde qui pourrait être soumis une seconde fois aux conditions de la séquence multicatalytique.

Tableau 33 : Procédé multicatalytique : Etendue de la réaction.

Entrée	Produits	^a Rdt. (%)
1	 146	43
2	 147	62
3	 148	49

^arendements isolés

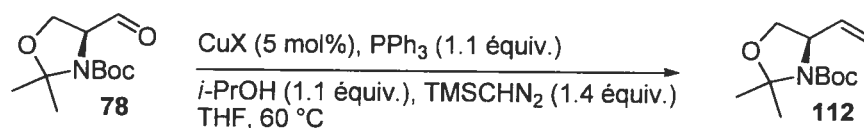
Parallèlement aux travaux que nous venons d'exposer, la réaction de méthylation catalysée par les sels de cuivre a été développée au sein de notre groupe. Comme nous l'avons déjà mentionné, les sels de cuivre sont connus pour co-catalyser les réactions de couplage.^{174-176,181,183-185,187} Leur mode de fonctionnement est dépendant de la réaction elle-même et ne peut donc pas être généralisé. Cependant nous avons présumé que l'utilisation du cuivre dans la séquence multicatalytique pouvait aider à améliorer les rendements.

3-3-4 Procédé multicatalytique avec le cuivre.

Dans la réaction de méthylation, le cuivre présente un avantage certain par rapport au rhodium : il est moins onéreux. Plusieurs complexes ont donc été testés, notamment pour la méthylation de l'aldéhyde de Garner, afin de déterminer le plus efficace (Tableau 34).¹⁹ Comme nous l'avons développé dans le chapitre I, les complexes de cuivre contenant des ligands carbènes *N*-hétérocycliques améliorent

l'efficacité du catalyseur dans la réaction de méthylation mais ils présentent l'inconvénient de devoir être synthétisés. Le rendement de la méthylation en présence de chlorure de cuivre est de 73% (entrée 3). C'est pourquoi il a été décidé de l'utiliser dans le développement d'une méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.

Tableau 34 : Méthylation de l'aldéhyde de Garner avec les sels de cuivre.



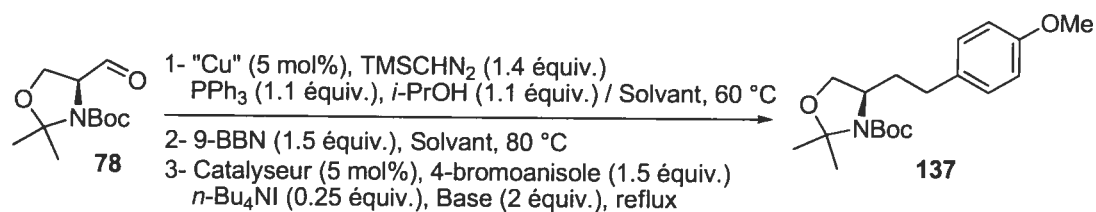
Entrée	CuX	^a Rdt. (%)
1	CuCl	73
2	CuI	63
3	(IPr)CuCl	80
4	(IMes)CuCl	72

^aRendements isolés

La réaction de couplage de Suzuki s'est avérée beaucoup plus compatible avec les résidus de la réaction de méthylation catalysée par un sel de cuivre comparativement à la réaction de méthylation catalysée par un complexe de rhodium. En effet en utilisant le palladium tétrakistriphénylphosphine et soit l'iodure de cuivre soit le chlorure de cuivre dans un mélange THF/toluène, le produit de couplage entre l'aldéhyde de Garner et le 4-bromoanisole a été isolé avec respectivement 81% (entrée 1) et 83% (entrée 3) de rendements (Tableau 35) alors que l'utilisation du catalyseur de Wilkinson dans l'étape de méthylation avait conduit à un rendement global de 77%. Toute la séquence multicatalytique peut aussi être réalisée dans un seul solvant comme le dioxane (entrée 2). Il est également possible de faire la réaction dans le THF à reflux (entrée 5) il est toutefois nécessaire alors d'utiliser le PdCl₂(dppf) comme catalyseur de couplage et le carbonate de césium comme base pour obtenir un rendement isolé de

75%. Les autres catalyseurs testés comme les complexes de nickel (II) (entrée 10 et 11) et le Pd₂(dba)₃ se sont révélés inefficaces dans les conditions en un seul pot.

Tableau 35 : Procédé en un seul pot utilisant un sel de cuivre.



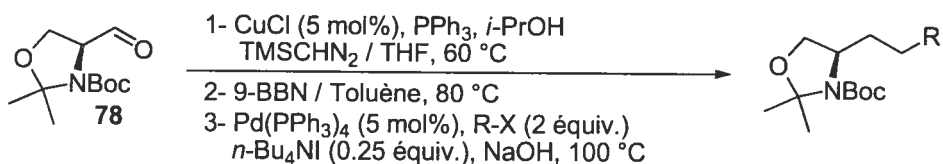
Entrée	"Cu"	Solvant de méthylation	Solvant de couplage	Catalyseur de couplage	Base	^a Rdt (%)
1	CuI	THF	Toluène	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH	81
2	CuCl	Dioxane	Dioxane	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH	78
3	CuCl	THF	Toluène	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH	83
4	CuCl	THF	Toluène	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	77
5	CuCl	THF	THF	PdCl ₂ (dppf)	Cs ₂ CO ₃	75
6	CuCl	THF	Toluène	PdCl ₂ (dppf)	NaOH	63
7	CuCl	THF	THF	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH	52
8	CuCl	THF	Toluène	PdCl ₂ (dppf)	Cs ₂ CO ₃	45
9	CuCl	THF	Toluène	Pd ₂ (dba) ₃	NaOH	10
10	CuCl	THF	Toluène	NiCl ₂ (dppp)	NaOH	10
11	CuCl	THF	Toluène	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	NaOH	0

^arendements isolés

Comme pour la méthodologie multicatalytique utilisant un catalyseur de rhodium, plusieurs réactifs de couplage ont été testés (Tableau 35), toujours en utilisant l'aldéhyde de Garner comme substrat de départ. Les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements allant de 59 à 83%. Les iodures d'aryles, les bromures d'aryles mais aussi l'iodométhane et le 1-bromo-2-méthylpropène, ont été couplés avec de bons rendements.

Les rendements obtenus dans une séquence étape par étape ont également été calculés et rapportés dans le Tableau 36 à des fins de comparaison. Globalement, les conclusions que l'on a pu tirer sont que les rendements obtenus dans une séquence multicatalytique utilisant le cuivre sont toujours supérieurs à ceux obtenus dans une synthèse séquentielle.

Tableau 36 : Etendue de la réaction.



Entrée	R-X	Produits	^a Rdt. (%)	^b Rdt. étape par étape (%)
1		137	83	62
2		133	76	60
3	 X = I X = Br	141	81	51
4			75	60
5		138	79	63
6		139	68	53
7		142	59	45
8		143	62	50
9	Me-I	144	64	52
10		145	80	64

^arendements isolés

^brendements calculés : (rdt méthylation x rdt couplage)/100

De plus, les rendements obtenus lors de l'utilisation du chlorure de cuivre comme catalyseur de méthylation sont supérieurs à ceux obtenus avec le catalyseur de rhodium. Il y a plusieurs explications possibles, soit le cuivre sert de co-catalyseur dans la réaction de couplage, soit cette dernière étape est quelque peu inhibé par la présence du $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.

Par la suite, d'autres aldéhydes ont été homologués en utilisant la méthodologie multicatalytique catalysée au cuivre (Tableau 37). Des sels de cuivre autre que CuCl ont alors été utilisés, par exemple le catalyseur IMesCuCl efficace dans le dioxane à 60 °C (entrée 1).

Tableau 37 : Séquence multicatalytique : étendue de la réaction.

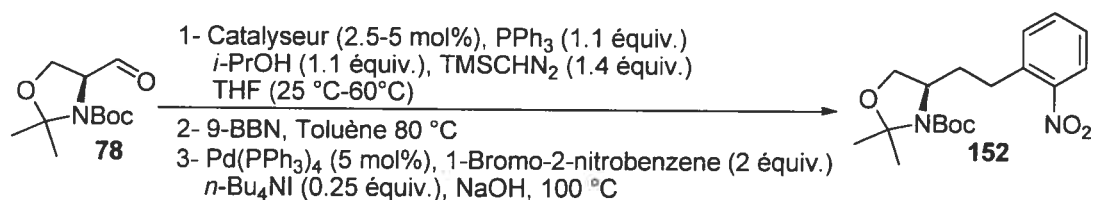
Entrée	CuX/Solvant	Produits	^a Rdt. (%)
1	IMesCuCl/Dioxane	 149	57
2	CuCl/THF	 150	62
3	CuI/Dioxane	 151	75

^arendements isolés

Dans le cas des réactifs de couplage comportant des groupements nitro, il a fallu trouver une combinaison différente de catalyseurs. En effet l'utilisation du $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ avec le palladium tetrakis(triphényl)phosphine (conditions standard développés précédemment) a conduit à l'isolement du produit de couplage entre l'aldéhyde de Garner et le 1-bromo-2-nitrobenzène avec un rendement de 25% (Tableau 38, entrée 1).

Nous avons donc tenté d'utiliser le PdCl₂(dppf) comme catalyseur de couplage (entrée 2), mais celui-ci n'a permis d'obtenir un rendement convenable qu'en combinaison avec un catalyseur de cuivre (entrée 3). Ainsi, le produit **152** a été obtenu avec 78% de rendement à partir de l'aldéhyde de Garner, en utilisant CuCl et PdCl₂(dppf) pour catalyser respectivement l'étape de méthylation et l'étape de couplage.

Tableau 38 : Procédé multicatalytique avec le 1-bromo-2-nitrobenzène.



Entrée	Catalyseur de méthylation	Catalyseur de couplage	^a Rdt. (%)
1	RhCl(PPh ₃) ₃	Pd(PPh ₃) ₄	25
2	RhCl(PPh ₃) ₃	PdCl ₂ (dppf)	32
3	CuCl	PdCl ₂ (dppf)	78

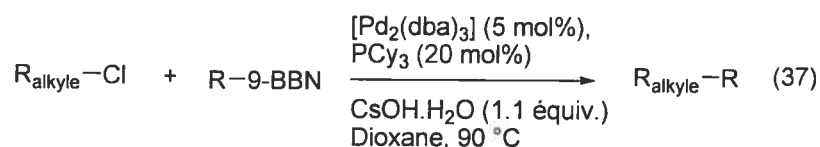
^arendements isolés

L'utilisation de l'iodobutane comme réactif de couplage a également été tenté. Cependant en utilisant les conditions développées pour la réaction multicatalytique, aucun produit de couplage n'a été observé. Ce résultat n'est pas surprenant car, comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, les couplages alkyles-alkyles demandent des conditions particulières : soit un excès du réactif organoboré, soit l'utilisation d'une phosphine autre que la triphénylphosphine.

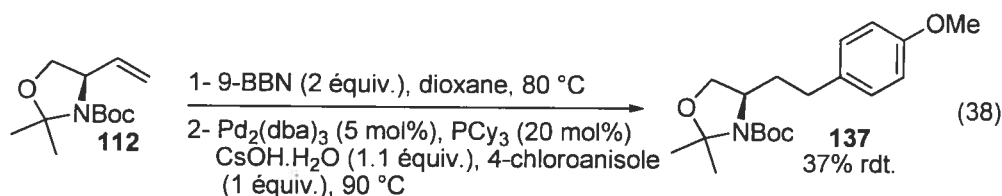
Le procédé multicatalytique est donc efficace avec les bromures et les iodures d'aryle ou de vinyle, pour lesquels l'étape d'addition oxydante est facilitée. Ces halogénures sont beaucoup plus réactifs que les chlorures, ces derniers sont par conséquent très peu utilisés et nécessitent des conditions réactionnelles particulières.

3-3-5 Procédé multicatalytique avec les chlorures.

Le problème de l'utilisation des chlorures dans les réactions de couplage est que l'étape d'addition oxydante pour ces électrophiles est considérablement ralentie. En effet le groupement chlorure est un très mauvais groupement partant du fait que la force de la liaison C-Cl est supérieure à celle des autres liens halogénures-carbone.¹⁹³ Fu a tout de même rapporté¹⁹⁴ l'utilisation de chlorure d'alkyles dans des réactions de couplage de Suzuki alkyle-alkyle, en utilisant un dimère de palladium, en présence de tricyclohexylphosphine (Equation 37).



Notons que cette méthode nécessite l'utilisation de 1.2 équivalent du nucléophile organoboré. Ce qui dans le cas de notre méthodologie multicatalytique, ne serait pas très avantageux puisque les rendements sont calculés à partir de l'aldéhyde. Nous avons tout de même tenté de reproduire ces résultats en utilisant un chlorure d'aryle et une quantité équimolaire de chaque réactif (Equation 38). Etant donné le faible rendement obtenu dans l'étape de couplage seule, la méthodologie multicatalytique n'a pas été tentée.



3-4 Application du procédé multicatalytique en synthèse.

3-4-1 Synthèse de l'homophénylalanine.

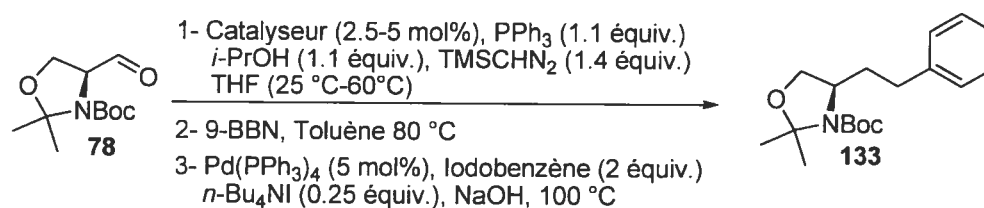
La méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki a été optimisée en utilisant l'aldéhyde de Garner comme substrat de départ, car

les produits de couplage issus de ce substrat peuvent servir à la synthèse d'acide aminés non naturels.

Afin de démontrer les applications synthétiques du procédé multicatalytique, nous avons donc réalisé la synthèse de l'homophénylalanine hydrochlorée à partir du produit de couplage entre l'aldéhyde de Garner et l'iodobenzène. Comme nous l'avons démontré dans ce chapitre, il existe plusieurs conditions efficaces pour réaliser le processus en un seul pot et dans le cas du produit **138** le meilleur rendement a pu être obtenu en utilisant CuCl comme catalyseur de méthylation et le PdCl₂(dppf) comme catalyseur de couplage (Tableau 38, entrée 3).

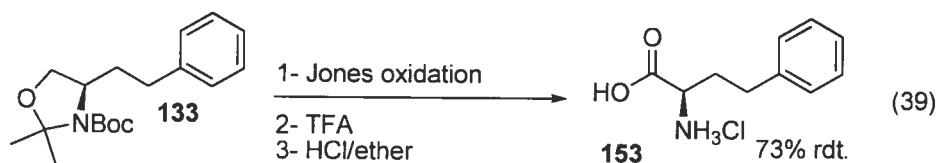
Le produit **133** a été ensuite soumis à une oxydation en présence du réactif de Jones, puis à une déprotection du groupement Boc pour donner le produit **153** avec 73% de rendement isolé (Equation 39).

Tableau 39 : Synthèse du produit **133** par le procédé multicatalytique.



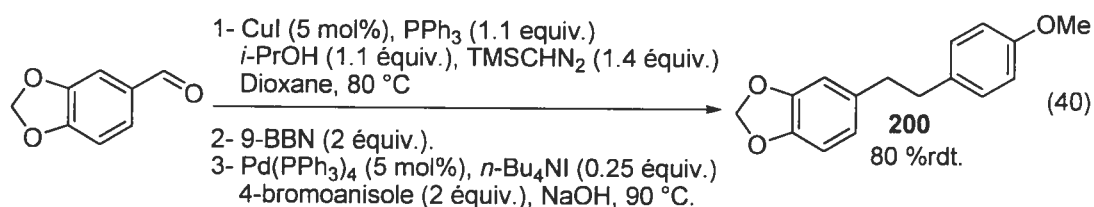
Entrée	Catalyseur de méthylation	Catalyseur de couplage	^a Rdt. (%)
1	RhCl(PPh ₃) ₃	Pd(PPh ₃) ₄	69
2	RhCl(PPh ₃) ₃	PdCl ₂ (dppf)	73
3	CuCl	PdCl ₂ (dppf)	75

^arendements isolés



3-4-2 Synthèse de dérivés de stilbène.

Les styrènes sont des produits légers, difficilement isolables, susceptibles de polymériser, et pas toujours disponibles commercialement. L'utilisation de la séquence multicatalytique serait donc une bonne alternative comparée aux méthodes classiques pour la synthétiser des dérivés de stilbènes. Nous avons donc synthétisé le produit **200** à partir du pipéronal et du 4-bromoanisole avec un rendement de 80% (Equation 40).



3-4-3 Synthèse de molécules de la famille des abiétanes.

Les terpènes tricycliques sont des composés très importants dans la nature car ils jouent un rôle au niveau biologique et possèdent des propriétés physiologiques.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Les abiétanes sont des molécules qui font partie de cette famille ; ce sont des terpènes tricycliques qui possèdent un groupement isopropyle (Figure 6). Le féruginol est un important membre de cette famille car c'est à partir de lui que sont synthétisées quelques unes des structures les plus biologiquement actives. Par exemple, la molécule **155** possède une activité contre les *enterococcus* résistant à la vancomycin et le *staphylococcus aureus* résistants à la méthicillin.¹⁹⁸

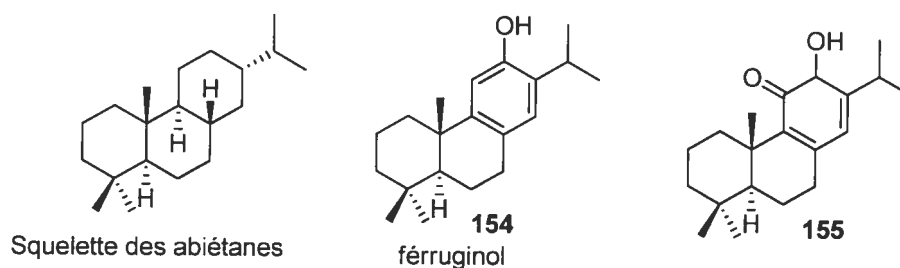


Figure 6 : Les abiétanes.

Il existe d'autres terpènes ayant des structures similaires qui possèdent une activité biologique *in vitro*: les furano-terpènes (Figure 7). Il a notamment été démontré que cette famille de molécules est impliquée dans le processus de défense chez les mollusques nudibranches,^{195.199-201} et que leur structure sert de base à la synthèse de diterpènes plus élaborés.²⁰²

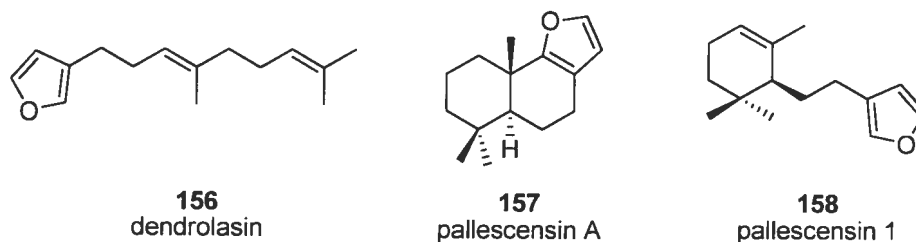


Figure 7 : Les furano-terpènes.

Finalement, la (+)-7-déoxynimbidiole est un terpène isolé de la tige de *Celatrus hypoleucus*, testée pour ces activités antiprolifératives sur certaines cellules tumorales humaines (Figure 8).²⁰³

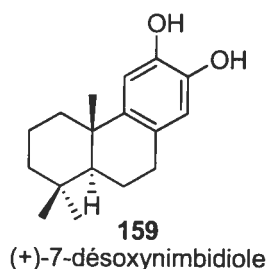
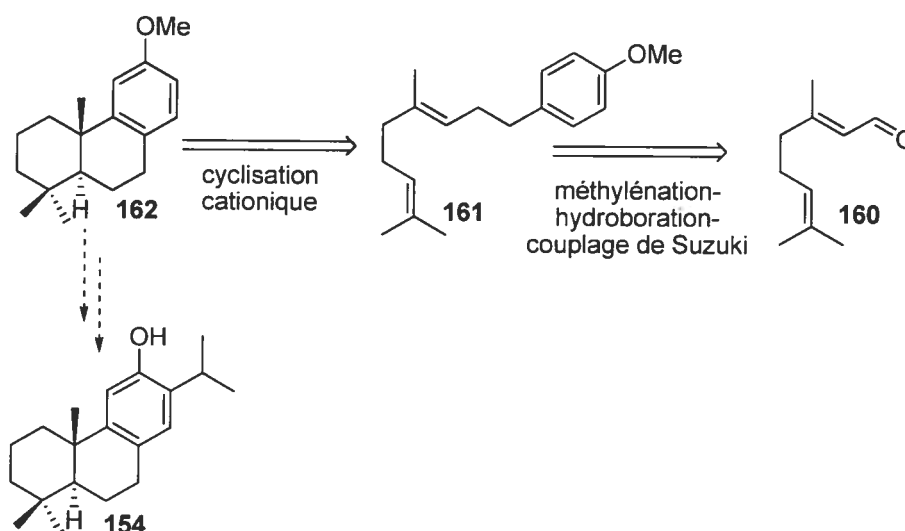


Figure 8 : Structure de la (+)-7-déoxynimbidiole.

Toutes ces molécules biologiquement actives possèdent une structure cyclique très proche et nous pouvons aisément envisager accéder à chacune d'entre elles en utilisant la même stratégie synthétique. En effet si l'on prend comme exemple le feruginol, nous pourrions envisager de le synthétiser à partir du citral (**160**) en utilisant la méthodologie multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki en présence du 4-bromoanisole. Nous obtiendrions alors le produit **161** qui pourrait être

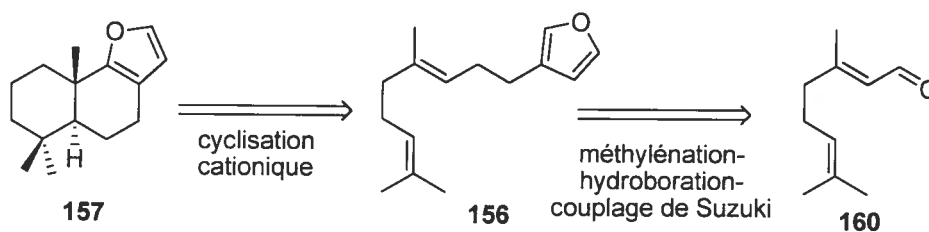
soumis à des conditions de cyclisation cationique pour accéder à la molécule **162** précurseur du feruginol (**154**) (Schéma 36).

Schéma 36 : Schéma rétrosynthétique.



De plus, en ce qui concerne les molécules de la famille des furano-terpènes, cette stratégie pourrait permettre d'accéder aux molécules **156** et **157** en une seule opération synthétique puisque la première donnerait accès à la seconde (Schéma 37).

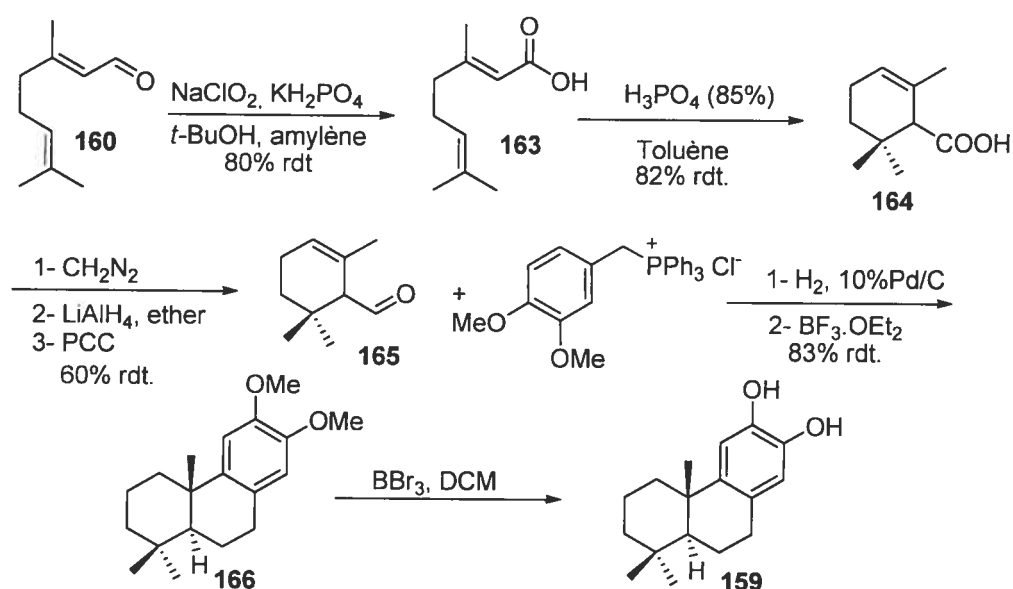
Schéma 37 : Rétrosynthèse des furano-terpènes.



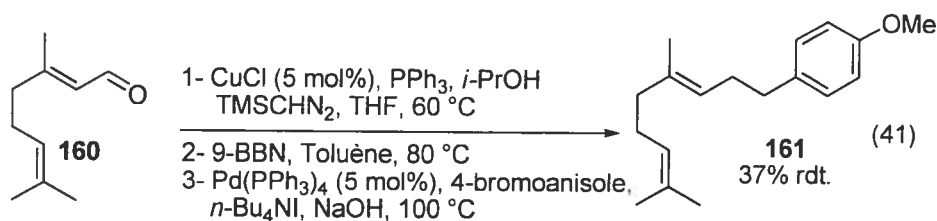
Cette séquence permettrait de donner accès à tous les terpènes ayant la même structure tricyclique en réduisant considérablement le nombre d'étapes comparativement aux synthèses qui ont déjà été rapportées dans la littérature. Par exemple la (+)-7-

déoxynimbidiole à déjà été synthétisée à partir du citral (Schéma 38).²⁰³ Une oxydation puis cyclisation permet d'obtenir le cyclocitral **164** qui est ensuite réduit en aldéhyde puis couplé avec le cycle aromatique par réaction de Wittig. Une cyclisation en présence d'un acide de Lewis donne accès à la structure **166** qui est un précurseur direct de la (+)-7-déoxynimbidiole (**159**). Cette synthèse comporte 8 étapes avec un rendement global de 32%.

Schéma 38 : Synthèse de la (+)-7-déoxynimbidiole

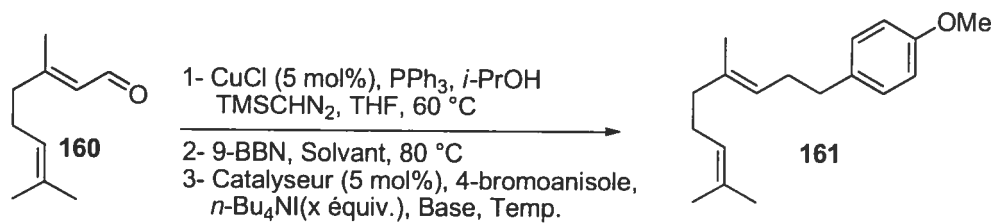


L'utilisation des sels de cuivre dans la méthodologie multicatalytique a déjà démontré sa supériorité par rapport au complexe de rhodium, c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser le chlorure de cuivre pour réaliser l'étape de méthylation dans cette application synthétique (Equation 39). La séquence en un seul pot de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki entre le citral et le 4-bromoanisole catalysée par le CuCl et Pd(PPh₃)₄ a permis d'obtenir le produit de couplage **161** avec un très faible rendement de 37%. De plus un sous-produit, provenant d'une isomérisation de la double liaison a été observé par GC/MS dans une proportion de 1 pour 4.



Il a donc fallu trouver d'autres conditions réactionnelles pour réaliser la séquence multicatalytique. Le catalyseur de PdCl₂(dppf) avait déjà démontré une activité en présence de sels de cuivre. C'est donc ce complexe qui a été testé en priorité (Tableau 40, entrées 2 à 5).

Tableau 40 : Optimisation des conditions réactionnelles.



Entrée	Catalyseur	Base	<i>n</i> -Bu ₄ NI (x équiv.)	Solvant	Temp. (°C)	^a rdt. (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH	0.25	toluène	100 °C	37
2	PdCl ₂ (dppf)	Cs ₂ CO ₃	0.25	THF	65 °C	45
3	PdCl ₂ (dppf)	K ₃ PO ₄	-	DMF	25 °C	<5
4	PdCl ₂ (dppf)	K ₃ PO ₄	-	DMF	100 °C	52%
5	PdCl ₂ (dppf)	K ₃ PO ₄	0.25	DMF	100 °C	58%

^aRendements isolés

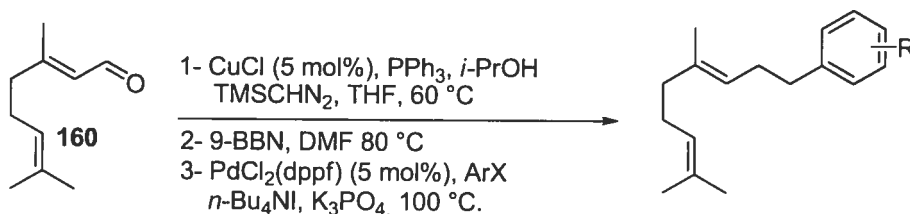
D'autres bases comme le carbonate de césium (entrée 2) ou le phosphate de potassium (entrées 3 à 5) ont également été testées, ainsi que différents solvants comme le DMF (entrées 3 à 5). Les rendements ont pu ainsi être augmentés cependant la formation du produit d'isomérisation n'a pu être évitée. La polarité des produits désirés

et des sous-produits étant très semblable ils n'ont pas pu être séparés même en utilisant un appareil de type "combi-flash".

D'autres réactifs de couplage ont tout de même été testés, en utilisant les conditions optimisées précédemment (Tableau 41). Cependant aucun des produits obtenu n'a pu être isolé correctement puisque le produit d'isomérisation correspondant était toujours présent par GC/MS et n'a jamais pu être séparé des produits **166** à **169**. D'après la fragmentation par MS et le spectre RMN réalisé sur le mélange d'isomères **161**, le produit d'isomérisation pourrait provenir d'une migration de la double liaison de part et d'autre du substituant méthyle. De plus, le produit de couplage du citral avec le 4-bromovératrole (entrée 4) précurseur de la (+)-7-déoxynimbidiole a été isolé avec un rendement très faible de 38%.

Etant donné le manque d'efficacité de cette méthode, le projet n'a pas été poursuivi davantage.

Tableau 41 : Etendue de la réaction.



Entrée	ArX	Produit	^a rdt. (%)	^b isomère (%)
1		166	66	26
2		167	52	32
3		168	69	25
4		169	38	35

^aRendements du mélange d'isomères

^bDéterminé par GC/MS

3-5 Conclusion.

La réaction de couplage de Suzuki a pu être utilisée dans le développement d'une méthodologie multicatalytique qui a permis la synthèse de molécules complexes par formation de liens carbone-carbone à partir de composés carbonyles.²⁰⁴ L'utilisation du catécholborane dans l'étape d'hydroboration a généré des alkylboronates qui ont été inefficaces dans la réaction de couplage de Suzuki. Cependant l'utilisation du 9-BBN a été une très bonne alternative puisqu'il a permis de générer des intermédiaires beaucoup plus réactifs. De plus, l'étape d'hydroboration ne nécessitant plus la présence du catalyseur de rhodium, il a été possible d'utiliser le cuivre dans la réaction de méthylation ce qui a permis de valoriser encore plus la méthode. En effet, les sels de cuivre présentent plusieurs avantages, ils sont moins dispendieux que les catalyseurs de rhodium, ils ont démontré une bien meilleure compatibilité avec les catalyseurs de palladium, et finalement ils peuvent éventuellement servir de co-catalyseurs dans l'étape de couplage de Suzuki.

Cette séquence multicatalytique a, par la suite, servi à la synthèse d'un acide aminé non-naturel la homophénylalanine. Une stratégie, permettant un accès direct à des précurseurs de terpènes en une seule étape à partir du citral, a également été envisagée. Cependant bien que la réaction semblait fonctionner nous n'avons pu éviter la formation d'un sous-produit d'isomérisation non séparable de la molécule cible.

CHAPITRE IV

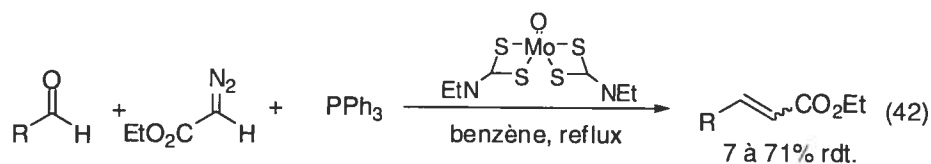
Utilisation de l'iridium dans les réactions d'oléfination.

Comme mentionné dans le chapitre I, les réactions d'oléfination catalysée par des métaux de transition utilisant les composés diazoïques ont été largement rapportées dans la littérature.¹⁸ La plupart des méthodes qui ont été développées fonctionnent avec des diazocarbonyles tels que le diazoacétate d'éthyle (EDA) ou des aryles diazoniums, mais très peu rapportent l'utilisation de diazoalkanes. Les complexes métalliques utilisés sont nombreux et variés, le molybdène, le rhénium, le cuivre, le fer et enfin cobalt ont été rapportés comme ayant une activité catalytique dans les réactions d'oléfination. Dans ce chapitre, nous allons exposer le développement d'une réaction d'oléfination catalysée par un métal de transition utilisant un complexe d'iridium. A notre connaissance, ce métal n'avait encore jamais été testé dans ce type de réaction. Le dimère $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$, en particulier s'est avéré extrêmement efficace et a démontré une réactivité supérieure à tous les systèmes déjà connus. Il peut non seulement catalyser les oléfinations d'aldéhydes en présence de diazocarbonyles à température ambiante, mais il a également démontré une activité dans la réaction de méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane.

4-1 Les réactions d'oléfination catalysées par un métal de transition dans la littérature.

4-1-1 Les réactions d'oléfination catalysées par le molybdène.

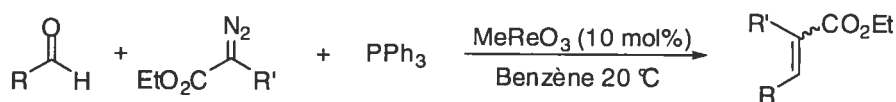
La première réaction d'oléfination catalysée par un métal a été rapporté en 1989 par Lu *et al.*,⁴¹ qui ont utilisé un complexe de molybdène afin de catalyser la réaction entre EDA et un aldéhyde en présence de triphénylphosphine. Les auteurs rapportent la formation d'un ylure de phosphore à partir d'une azine (Equation 42) en présence de l'espèce active du catalyseur qui est une forme réduite du complexe de départ $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$.



4-1-2 Les réactions d'oléfination catalysées par le rhénium

En 1991 Herrmann²⁰⁵ a rapporté une réaction efficace d'oléfination en présence de diazoacétate d'éthyle catalysée par le méthyltrioxorhénium (MeReO₃). Ce système permet la conversion d'aldéhydes en esters α,β -insaturés à température ambiante avec de bons rendements (Tableau 42). Cette méthodologie a été élargie à l'utilisation du diazomalonate à la place du diazoacétate d'éthyle ainsi que de la tributylphosphine à la place de la triphénylphosphine. Cependant la sélectivité *E/Z* est relativement faible, pouvant aller jusqu'à la formation majoritaire de l'alcène *Z* (entrée 3).

Tableau 42 : Réaction d'oléfination catalysée par le rhénium.²⁰⁶

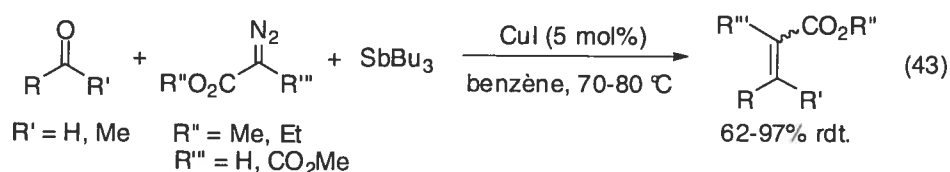


Entrée	Aldéhyde	R'	Rdt(%)	E/Z
1		H	82%	85/15
2		H	97%	60/40
3		H	96%	42/58
4		H	93%	92/8
5		H	98% ^a	97/3
6		CO ₂ Et	87%	

^a réaction avec PBu₃

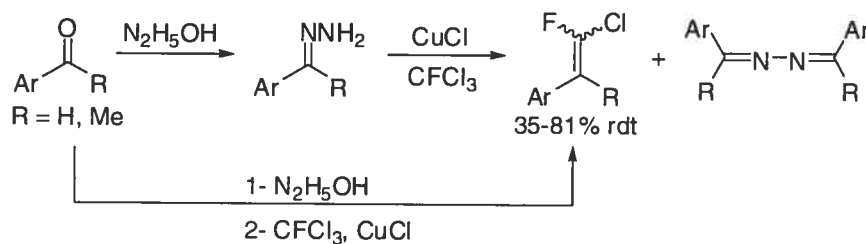
4-1-3 Les réactions d'oléfination catalysées par le cuivre.

Huang a rapporté en 1990²⁰⁶ une réaction d'oléfination catalysée par des complexes de cuivre avec des composés diazoïques. Malheureusement cette réaction n'est efficace qu'en présence de tributylstibine et ni la tributylarsine ni la tributylphosphine ne permettent de générer l'ylure. Plusieurs sources de cuivre (I) et (II) ont été testées et c'est l'iodure de cuivre qui a donné les meilleurs résultats. Ces conditions réactionnelles sont efficaces sur les aldéhydes et les cétones et permettent l'utilisation des diazomalonates (Equation 43).



Nenajdenko²⁰⁷ a décrit un système catalysé par le CuCl (10 mol%) pour l'oléfination des aldéhydes et cétones aromatiques. Dans ce cas, le dérivé diazoïque est généré *in situ* à partir d'hydrazones afin de produire un carbène de cuivre. Celui-ci peut réagir avec des composés du type C(Hal)₂XY tels que CBr₄, CF₃CCl₃ et CHBr₃ afin de produire des alcènes halogénés (Schéma 39), comme dans le cas de la réaction de Corey-Fuchs.²⁰⁸

Schéma 39 : Synthèse de 2-chloro-2-fluorométhylstyrène.



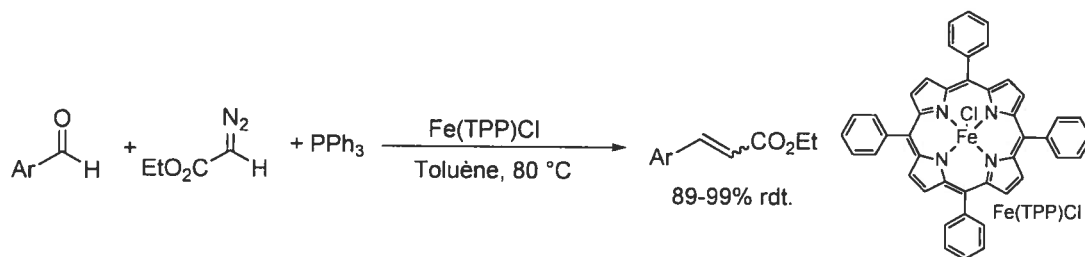
4-1-4 Les réactions d'oléfination catalysées par le fer.

L'utilisation de complexes de porphyrines de fer pour catalyser l'oléfination d'aldéhydes avec EDA a d'abord été décrite par Woo en 2002.²⁰⁹ Il utilise le Fe(TPP) qui est une source de fer (II) permettant la conversion d'aldéhydes en esters conjugués.

Les sélectivités et les rendements obtenus sont excellents, mais ce système est limité aux aldéhydes aromatiques et benzyliques.

Par la suite Zhang,⁴² a démontré qu'il est possible d'utiliser le Fe(TPP)Cl comme catalyseur pour cette réaction. Cette source commerciale de Fe(III) donne également de bonnes sélectivités (plus de 9/1) et de bons rendements (plus de 90 %), mais la réaction doit être effectuée à 80 °C plutôt qu'à la température de la pièce (Schéma 40).

Schéma 40 : Oléfination avec les fers porphyrines.

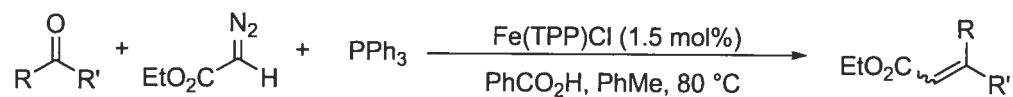


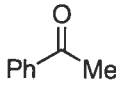
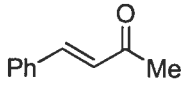
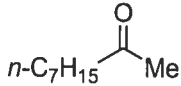
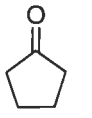
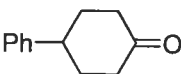
En 2003, cette méthodologie a été étendue aux trifluorométhylcétone²¹⁰ qui sont plus réactives que les alkyles cétones car activé par un groupement électroattacteur ce qui rend le carbone du carbonyle plus électrophile. Le complexe le plus actif dans cette réaction était le même catalyseur de fer, le Fe(TPP)Cl.

Afin de remédier au problème de réactivité de ces systèmes avec les cétones, Zhang²¹¹ a mis au point une réaction co-catalysée par un acide. En effet, il a observé que l'addition d'acide benzoïque menait à la conversion complète de l'acétophénone en ester α,β -insaturés. Les rendements obtenus sont bons, bien que la réaction prenne généralement plus de deux jours à 80 °C dans le toluène (Tableau 44), mais les sélectivités *E/Z* restent modestes puisqu'elles n'excèdent pas 73/27. L'effet de l'acide reste incertain dans ce cas, l'auteur suppose que l'acide joue un rôle d'acide de Lewis pour activer le carbonyle.

Cependant, Kühn a rapporté très récemment une étude détaillée de la réaction catalysée par des complexes de ruthénium et utilisant une quantité catalytique d'acide benzoïque. Il donne dans cet article une explication plus plausible du rôle que peut jouer l'acide dans la réaction d'oléfination, dont nous exposerons les détails sous peu.

Tableau 43 : Réaction catalysée par l'acide benzoïque.



Entrée	Cétones	Temps (h)	Rdt (%)	E / Z
1		50	84	59 / 41
2		50	92	72 / 28
3		50	54	58 / 42
4		48	51	
5		24	89	

Aggarwal a utilisé le même complexe de fer pour développer une réaction d'oléfine en utilisant des hydrazones afin de générer *in situ* différents composés diazoïques.²¹² Cette stratégie lui permet non seulement d'éviter la manipulation de ces composés, mais également de pouvoir utiliser des composés diazoïques substitués avec un groupement autre qu'un ester. Dans ce système, l'hydrazone est d'abord déprotonée par le *tert*-butoxyde de potassium, ce qui mène à la formation du composé diazoïque en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Ce diazoïque forme un carbène avec le Fe(PPP)Cl, qui est par la suite transformé en ylure. Cette méthodologie offre également la possibilité d'utiliser la triméthylphosphite comme source de phosphore, ce qui a l'avantage de permettre d'enlever les sous-produits en milieux aqueux à la fin de la réaction. Bien que les conditions soient douces et les rendements élevés (84 à 95%), les temps de réaction sont toutefois relativement longs (48 h) (Tableau 45).

Tableau 44 : Réaction d'oléfination avec la génération du composé diazoïque *in-situ*.

$$\text{R}'\text{-CH=CH-NH-Ts} \xrightarrow[\text{40 }^\circ\text{C, 48 h}]{\begin{array}{l} \text{1- KOtBu, PhMe} \\ \text{2- RCHO, ClFe(TPP) (1 mol\%)} \\ \text{PTC (10 mol\%), P(OMe)}_3 \end{array}} \text{R}'\text{-CH=CH-R}$$

Entrée	R	R'	Rdt (%)	E/Z
1	4-(Cl)C ₆ H ₄	Ph	92	97/3
2	4-(MeO)C ₆ H ₄	Ph	95	97/3
3	2,6-(Me)C ₆ H ₃	Ph	86	97/3
4	(E)-PhCH=CH	Ph	88	86/14
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Ph	91	93/7
6	Ph	4-(Cl)C ₆ H ₄	88	96/4
7	Ph	4-(MeO)C ₆ H ₄	84	98/2
8	Ph	4-(CN)C ₆ H ₄	79	84/16

Dans ce même article, une méthodologie utilisant le diazoacétate d'éthyle, le Fe(TPP)Cl et la triméthylphosphite a été rapportée. On observe une bonne efficacité de cette réaction puisque les rendements peuvent aller jusqu'à 90%, cependant les sélectivités *E/Z* sont inférieures à celles attendues. Ce n'est qu'en 2005 qu'Aggarwal apportera une explication à ces observations.²¹³ Il ajoute un paramètre important à la théorie de Vedejs²¹⁴⁻²¹⁸ selon laquelle les sélectivités *E/Z* sur les produits d'oléfination ne seraient influencées que par la minimisation des interactions 1,3 et 1,2 dans les états de transition (Figure 9).

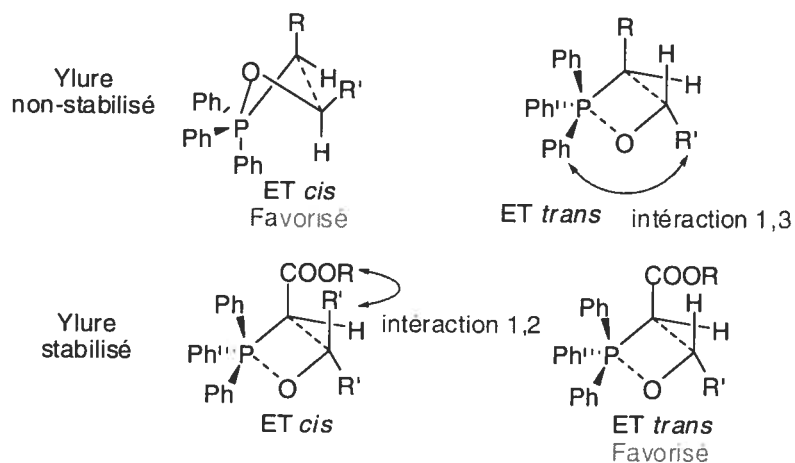


Figure 9 : Sélectivités dans les réactions d'oléfination selon Vedejs.

Grâce à des calculs théoriques, il met en évidence l'importance des interactions dipôles-dipôles dans le cas des ylures stabilisés. De plus, dans le cas de l'ylure de triphénylphosphine, la polarité du lien C(ylure)-C(ester) est plus importante que dans le cas de l'ylure de triméthylphosphite (Figure 10). Ainsi cette interaction qui permet d'accentuer la sélectivité *trans* dans les deux cas, est plus importante pour les ylure de triphénylphosphine.

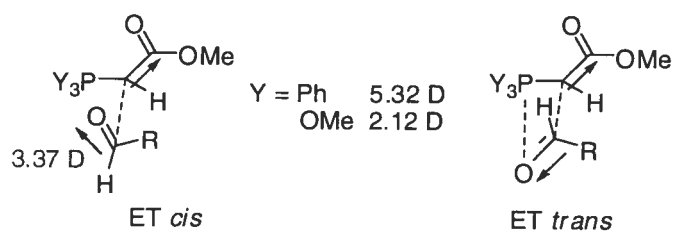


Figure 10 : Interactions dipôle-dipôle.

4-1-5 Les réactions d'oléfination catalysées par le cobalt

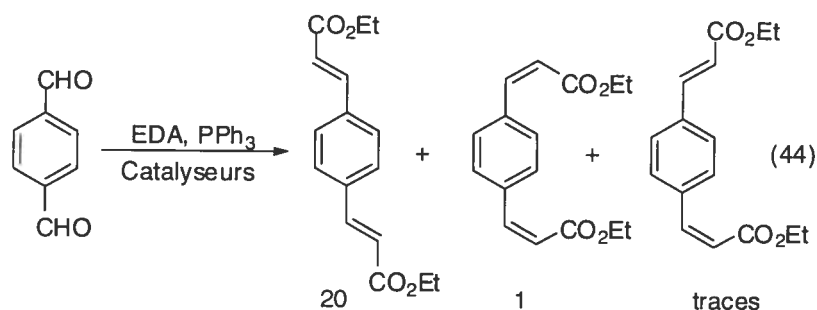
Suite à ces travaux sur les oléfination catalysées par le fer, Zhang a rapporté l'utilisation d'un complexe de cobalt (II), le Co(TPP), permettant la conversion des aldéhydes en esters.⁵⁴ Ce catalyseur est efficace dans le toluène à 80 °C, et permet l'isolement des esters avec 62 à 99% de rendements et des sélectivités supérieures à 9/1. Cependant aucune autre phosphine que la triphénylphosphine et aucun autre diazo que le diazoacétate d'éthyle n'ont été utilisés dans cette étude. Par contre, cette réaction est efficace sur les cétones non-activées.

4-1-6 Les réactions d'oléfination catalysées par le Ruthénium.

Par la suite, Zhang²¹⁰ a démontré qu'un complexe de ruthénium pouvait aussi catalyser la réaction de EDA avec les aldéhydes en présence de triphénylphosphine. En fait, il utilise le complexe de Ru(TPP)Cl sur les aldéhydes aromatiques afin d'obtenir les cinnamates d'éthyle correspondants entre 81 et 97% de rendements.

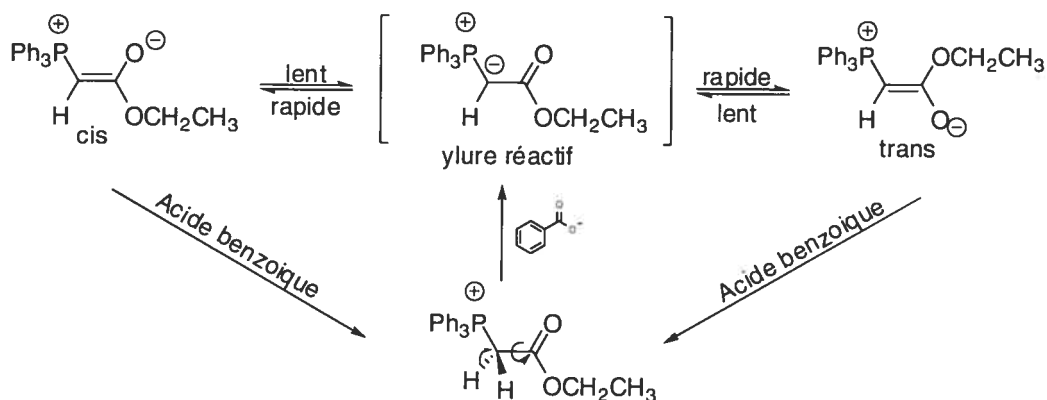
Très récemment, Kühn²¹⁹ a rapporté l'utilisation de plusieurs complexes Ru(II)salen dans la réaction l'oléfination d'aldéhydes avec le diazoacétate d'éthyle. Cette méthodologie nécessite un chauffage à 80 °C dans le toluène mais donne des conversions totales en moins de deux heures. L'étendue de la réaction est limitée aux

benzaldéhydes dont des dialdéhydes avec des sélectivités *E/E* : *Z/Z* de 20:1 (Equation 44).



Finalement en 2007,²²⁰ Kühn, dans un article où il décrit l'étude mécanistique d'une réaction d'oléfination catalysée par des complexes de ruthénium de formule générale $CpRuX(PR_2R')_2$, donne une explication plausible au rôle que peut jouer l'acide benzoïque dans la réaction d'oléfination. Par des analyses RMN, il démontre que la présence de l'acide augmente la concentration de la forme active de l'ylure de phosphore en solution (Schéma 41) et donc permet d'augmenter la réactivité.

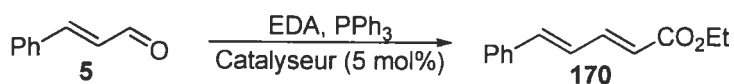
Schéma 41 : Activation de l'ylure de phosphore par l'acide benzoïque.



Lors du développement de la méthylation par Valérie Paquet, utilisant des complexes de rhodium ou de ruthénium, différents composés diazoïques ont été testés : le diazométhane, pour lequel les conversions étaient très basses, le triméthylsilyldiazométhane, mais aussi le diazoacétate d'éthyle (Tableau 46).²²¹ La

plupart des catalyseurs choisis pour leur efficacité dans la réaction de méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane, se sont révélés très peu efficaces en présence d'EDA. Par exemple, seulement 60% de conversion ont été obtenus avec le catalyseur de Wilkinson (entrée 5) et 45% avec $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2$ (entrée 1) après 16 heures de réaction.

Tableau 45 : Réaction d'oléfination avec EDA.



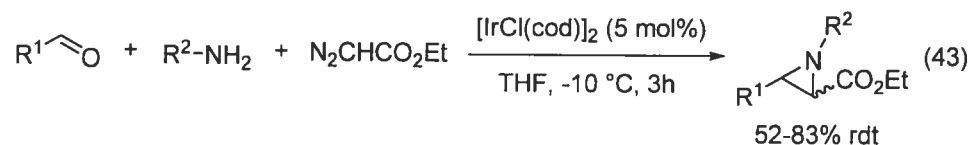
Entrée	Catalyseur	Conditions	^a Conv. (%)
1	$\text{RuCl}(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2$	THF, 50 °C, 16 h	45
2	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	THF, 50 °C, 8 h	92
3	$\text{Ru}(\text{NO})_2(\text{PPh}_3)_2$	THF, 50 °C, 16 h	<5
4	$\text{RuClCp}(\text{PPh}_3)_2$	THF, 50 °C, 16 h	40
5	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	THF, 25 °C, 16 h	60
6	$[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$	THF, 25 °C, 16 h	<5

^aConversions déterminées par GC/MS

Les méthodologies d'oléfination catalysées par un métal de transitions sont donc aussi nombreuses que les métaux capables de catalyser cette transformation. Cependant, toutes ces méthodes restent limitées à l'utilisation de diazocarbonyles même si le système d'Aggarwal utilise les hydrazones comme précurseurs de dérivés aryldiazoïques.²¹² C'est en ce sens que la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition a été réellement innovante car ce fut la première à permettre la synthèse de doubles liaisons terminales. Cependant les métaux les plus efficaces avec le triméthylsilyldiazométhane se sont montrés inactifs avec les diazocarbonyles. C'est pourquoi nous avons développé une méthode utilisant des complexes d'iridium qui montrent une activité avec les diazocarbonyles et avec les diazoalkanes.

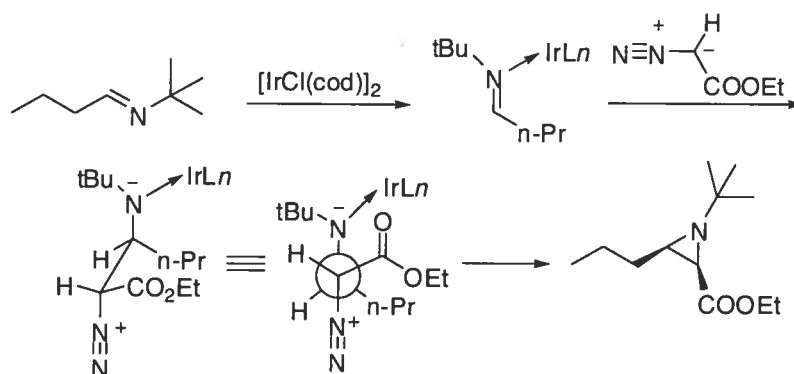
4-2 Développement d'une réaction d'oléfination avec des complexes d'iridium.

L'idée originale était d'utiliser les complexes d'iridium dans l'étude mécanistique concernant la réaction de méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane. Durant notre étude nous nous sommes rendus compte que les complexes d'iridium, et plus spécialement le dimère $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ pouvaient catalyser de manière efficace la réaction d'oléfination avec le diazoacétate d'éthyle et la triphénylphosphine. Le seul exemple que nous avons pu trouver dans la littérature de réaction utilisant l'EDA en présence de ce catalyseur d'iridium, est une réaction de formation d'aziridines à partir d'un aldéhyde et d'une amine aliphatique (Equation 45).



Les auteurs rapportent des sélectivités *cis/trans* pour le produit d'aziridination allant de 52/48 lorsque le butyraldéhyde et la butylamine sont utilisés comme substrats de départ à 96/4 lorsque la *tert*-butylamine est utilisé en présence du même aldéhyde. Les sélectivités *cis/trans* sont donc très dépendantes de l'encombrement stérique sur l'amine. Les auteurs ont également observé que les rendements de la réaction sont très dépendants de l'ordre d'ajout des réactifs. En effet lorsque l'EDA est mis en présence du catalyseur en premier, le produit de dimérisation est observé et le rendement de l'aziridination est significativement plus bas. Les conclusions sont donc que le mécanisme de la réaction ne semble pas passer par un carbène mais par une coordination de l'imine sur le métal, suivie d'une attaque nucléophile de l'EDA sur cette imine activée (Schéma 42). La sélectivité *cis* dans ce cas est expliquée par la répulsion stérique entre le groupement *tert*-butyle de l'amine et le groupement ester du diazo.

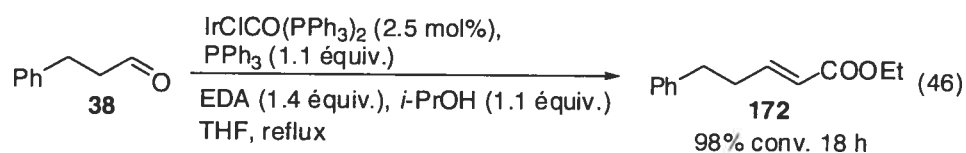
Schéma 42 : Mécanisme postulé pour la réaction d'aziridination avec l'iridium.



Les catalyseurs d'iridium ont donc une réactivité vis-à-vis des diazocarbonylés puisqu'ils peuvent catalyser la dimérisation de l'EDA. Nous avons voulu savoir s'ils étaient aussi capables de catalyser la formation d'oléfines à partir de composés carbonylés.

4-2-1 Optimisation des conditions réactionnelles.

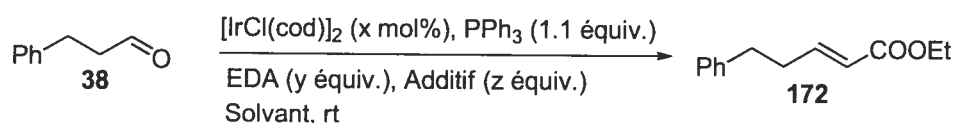
La réaction d'oléfination avec l'EDA a tout d'abord été tentée en utilisant le complexe de Vaska (Equation 46). Cependant ce catalyseur qui semblait être le plus efficace pour catalyser la méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane (voir chapitre V), s'est avéré moins réactif avec le diazoacétate d'éthyle. En effet, un chauffage à reflux a été nécessaire pour obtenir l'ester α,β -insaturé à partir de l'hydrocinnamaldéhyde.



Il nous a donc semblé intéressant de déterminer les conditions optimales d'oléfination des aldéhydes en présence de diazoacétate d'éthyle et du dimère d'iridium $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (Tableau 45). Dans un premier temps les conditions classiques de méthylation ont été appliqués (entrée 1 et 2) à l'oléfination de l'hydrocinnamaldéhyde

en présence de 1.1 équivalent de triphénylphosphine et de 2-propanol. La réaction fut très rapide et très efficace à température ambiante en présence de 1.4 équivalent de diazoacétate d'éthyle. Nous avons également mis en évidence le fait que le 2-propanol peut avoir un effet catalytique (entrée 11) puisque son absence diminue la vitesse de réaction. Cette transformation peut s'effectuer dans plusieurs solvants différents, comme le dioxane (entrée 7), le toluène (entrée 9) ou même l'éther (entrée 8). Nous avons également testé la possibilité de co-catalyser la réaction avec de l'acide benzoïque comme rapporté par Kuhn. En effet, en présence de 0.1 équivalent de cet acide, la quantité de catalyseur a pu être abaissée à 1 mol% pour obtenir une conversion totale de l'hydrocinnamaldéhyde en ester α,β -insaturé en 2 heures.

Tableau 46 : Optimisation des conditions d'oléfination avec EDA.



Entrée	[IrCl(cod)] ₂ (x mol%)	EDA (y équiv.)	Additif (z équiv.)	Solvant	Temps (h)	^a Conv (%)
1	5	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	THF	0.5	98
2	2.5	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	THF	1	98
3	1.2	1.0	<i>i</i> -PrOH (1.1)	THF	3	75
4	1.2	1.2	<i>i</i> -PrOH (1.1)	THF	3	88
5	1.2	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	THF	3	98
6	1.2	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	DCM	3	95
7	1.2	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	Dioxane	3	92
8	1.2	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	Ether	3	98
9	1.2	1.4	<i>i</i> -PrOH (1.1)	Toluène	3	95
11	1.2	1.4	–	THF	3	65
12	1	1.4	PhCO ₂ H (0.1)	THF	2	98

^aConversions déterminées par GC / MS

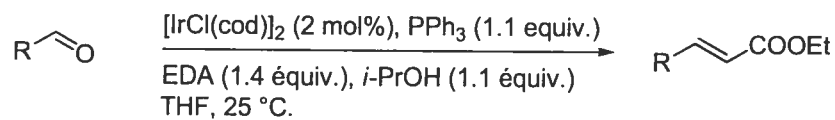
Les conditions optimales (tableau 45, entrées 5 et 12) pour la réaction d'oléfination avec EDA ont été ensuite testées sur différents substrats aldéhydes.

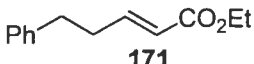
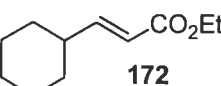
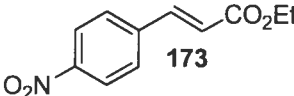
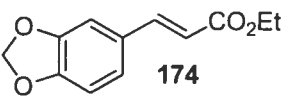
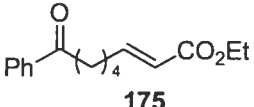
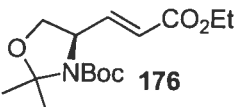
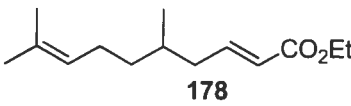
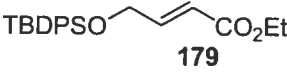
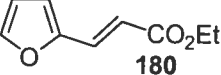
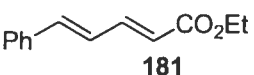
4-2-2 Etendue de la réaction d'oléfination avec EDA.

Dans un premier temps, différents substrats aldéhyde ont été testés dans la réaction d'oléfination utilisant 2 mol% du dimère d'iridium, 1.1 équivalent de triphénylphosphine, 1.4 équivalent de diazoacétate d'éthyle et 1.1 équivalent d'isopropanol dans le THF à température ambiante (Tableau 48). Ces conditions se sont révélés compatibles avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques comportant différentes fonctionnalités telles que des groupements nitro (entrée 3), des cétones (entrée 5) et des doubles liaisons conjugués (entrées 10). Les rendements obtenus pour les esters α,β -insaturés correspondants vont de 32 à 89%.

L'utilisation de l'acide benzoïque comme dans cette réaction d'oléfination s'était également avéré efficace et permettait de diminuer la quantité de catalyseur nécessaire. Ces conditions alternatives ont donc aussi été testées sur les mêmes substrats aldéhydes. Tous les substrats testés, aliphatiques ou aromatiques ont pu être transformés en l'ester α,β -insaturé correspondant avec de bons rendements (de 58 à 86%) (Tableau 49). De plus, la formation de l'alcène *E* est fortement favorisée puisque les sélectivités vont de 97/3 à 99/1. Pour les substrats les plus réactifs comme le 4-nitrobenzaldéhyde (entrée 3) ou l'hydrocinnamaldéhyde (entrée 1), la conversion est complète en 2 heures à température ambiante. Le substrat **175**, comportant une fonction cétone en plus de l'aldéhyde, a également été oléfiné dans ces conditions (entrée 5) ce qui prouve la chimiosélectivité de la réaction.

Tableau 47 : Etendue de la réaction utilisant l'isopropanol.

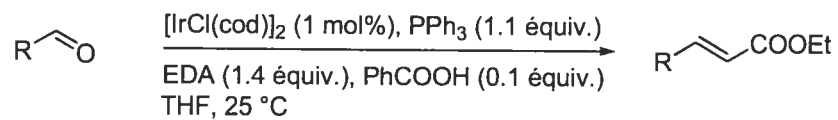


Entr\u00e9e	Produit	^a Rdt (%)	^b E/Z ratio
1	 171	75	98/2
2	 172	59	95/5
3	 173	81	99/1
4	 174	63	99/1
5	 175	54	97/3
6	 176	81	99/1
7	 178	89	96/4
8	 179	32	95/5
9	 180	71	99/1
10	 181	72	99/1

^aRendements isol\u00e9s

^bD\u00e9termin\u00e9s par analyse GC/MS

Tableau 48 : Etendue de la réaction utilisant l'acide benzoïque.



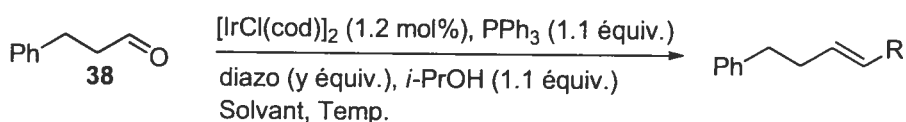
Entrée	Produit	^a Rdt (%)	^b E/Z ratio
1	171	67	98/2
2	172	80	95/5
3	173	83	99/1
4	174	86	99/1
5	175	58	97/3
6	176	79	99/1
7	178	53	96/4
8	180	75	99/1
9	181	69	99/1

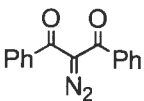
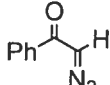
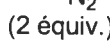
^aRendements isolés

^bDéterminés par analyse GC/MS

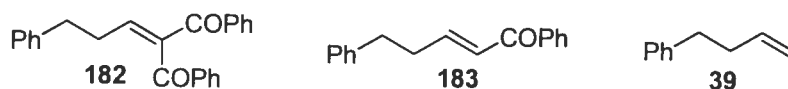
D'autres diazocarbonyles ont également été testés (Tableau 50) dans la réaction d'oléfination catalysée par le dimère d'iridium. Le 2-diazo-1,3-diphénylpropane-1,3-dione (entrée 1) n'a pas permis d'obtenir l'alcène correspondant même au reflux du dioxane, probablement à cause du manque de réactivité de l'ylure de phosphore. En effet, celui-ci est extrêmement encombré et donc très peu réactif. Le 2-diazo-1-phényléthanone est un composé diazoïque moins encombré comparativement au précédent, l'alcène correspondant a été obtenu à partir de l'hydrocinnamaldéhyde après 8 heures de réaction dans le dioxane à reflux. Finalement, le catalyseur d'iridium, a également permis de réaliser la réaction de méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane, cependant, contrairement au cas du rhodium, un chauffage au reflux du THF a été nécessaire.

Tableau 49 : Oléfination catalysée par un métal de transition avec différents composés diazoïques.



Entrée	Diazo	Produit	Solvant	Temp. (°C)	^a Conv. (%)	t. (h)
1	 (2 équiv.)	182	Dioxane	reflux	0	18
2		183	THF	25	0	8
3	 (2 équiv.)		Dioxane	reflux	95	8
4	TMSCHN ₂ (1.8 équiv.)	39	THF	reflux	98	4

^aConversions déterminées par GC / MS.

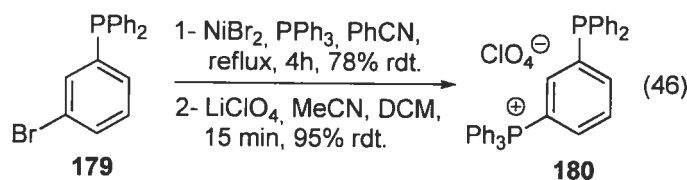


La triphénylphosphine et l'oxyde de triphénylphosphine étant les sous-produits majoritaires dans cette réaction, nous avons tenté d'utiliser un sel de phosphonium pour

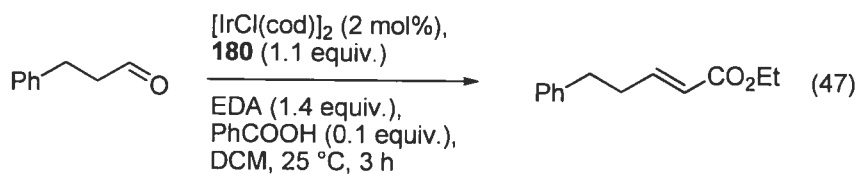
réaliser cette transformation. En effet cette option offre la possibilité de faire précipiter les résidus de phosphine à la fin de la réaction.

4-2-3 Utilisation de sels de tétraarylphosphonium dans la réaction d'oléfination.

En 2006, Charette *et al.* ont rapportés la synthèse et l'utilisation de phosphoniums soluble dans le dichlorométhane et insoluble dans l'éther éthylique.²²² Utiliser ce réactif dans la réaction d'oléfination peut permettre de simplifier le parachèvement en faisant précipiter la phosphine à la fin de la réaction dans un solvant approprié. La phosphine en question est synthétisée par une réaction de couplage de Horner²²³ d'une bromophosphine avec la triphénylphosphine. Un échange d'anion permet ensuite d'obtenir le produit désiré avec un rendement global de 74% (Equation 47). Le fait que cette phosphine puisse être réduite pour être réutilisée rend son utilisation d'autant plus intéressante.



Cette phosphine a été utilisée dans la réaction d'oléfination catalysée par le complexe $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$. Comme nous l'avons mentionné précédemment cette réaction peut être réalisée dans différents solvants dont le dichlorométhane. L'utilisation du sel de tétraarylphosphonium **180** est donc possible. En utilisant les conditions d'oléfination développées précédemment, l'ester α,β -insaturé issue de l'hydrocinnamaldéhyde, a pu être isolé avec 63% de rendement (Equation 48) ce qui est relativement similaire au rendement obtenu dans la même réaction utilisant la triphénylphosphine.

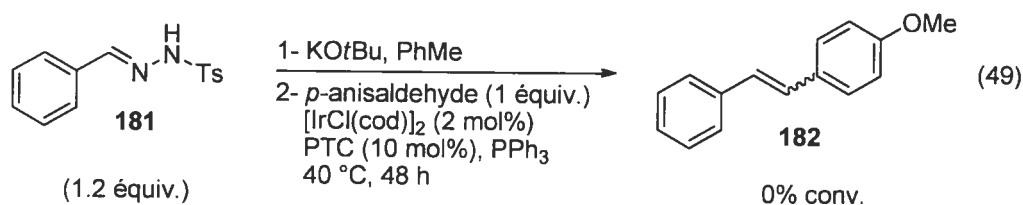
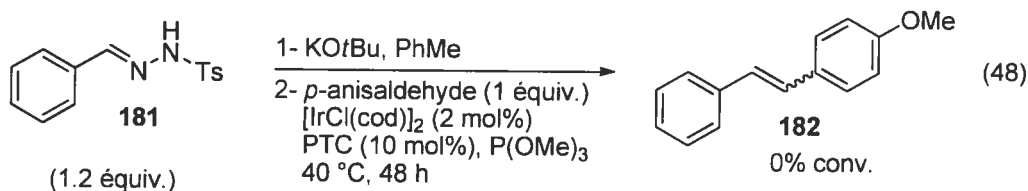


Finalement, nous avons voulu savoir si cette méthode pouvait être efficace en présence de sels de diazonium dans les conditions développées par Aggarwal. Ceci pourrait permettre notamment d'étendre la méthodologie à la formation de stylobène dans le cas de l'utilisation d'aldéhydes aromatiques comme substrats de départ.

4-2-4 Utilisation d'aryles diazonium dans la réaction d'oléfination.

Comme nous l'avons développé précédemment, certains composés diazoïques peuvent être générés par déprotonation *in situ* à partir d'hydrazones. Des complexes de fer peuvent alors catalyser une réaction d'oléfination sur des substrats aldéhydes.

Cette stratégie a été tentée dans la réaction de d'oléfination avec des complexes d'iridium, en utilisant tout d'abord les mêmes conditions que celles décrites par Aggarwal²¹² mais en remplaçant le complexe de fer par le catalyseur d'iridium. La réaction a dans un premier temps été réalisée en présence de triméthylphosphite, cependant aucun produit d'oléfination n'a pu être observé par GC/MS après 48 h (Equation 48). L'utilisation de triphénylphosphine à la place de la triméthylphosphite, n'a pas rendu la réaction plus efficace et le *para*-anisaldéhyde n'a pas pu être couplé avec la phényltsylhydrazone (Equation 49).



4-3 Conclusion.

Nous avons donc pu démontrer que les complexes d'iridium sont très réactifs avec les composés diazoïques et peuvent ainsi, en présence de triphénylphosphine, catalyser des

réactions d'oléfination de composés carbonylés. Une méthode d'oléfination à température ambiante utilisant le dimère $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ a donc été développée. Le diazoacétate d'éthyle peut être utilisé afin de générer des ester α,β -insaturés, à partir d'aldéhydes avec de bons rendements et de bonnes sélectivités *E/Z*. L'isopropanol et l'acide benzoïque ont été utilisés comme co-catalyseurs dans cette réaction ce qui a permis d'augmenter la vitesse de réaction et de diminuer la quantité de catalyseur. L'utilisation de sels de tétraarylposphonium est compatible avec les conditions réactionnelles et peut remplacer efficacement la triphénylphosphine, l'avantage étant que cette phosphine peut être réutilisée après réduction.

CHAPITRE V

Etudes mécanistiques de la réaction de méthylation.

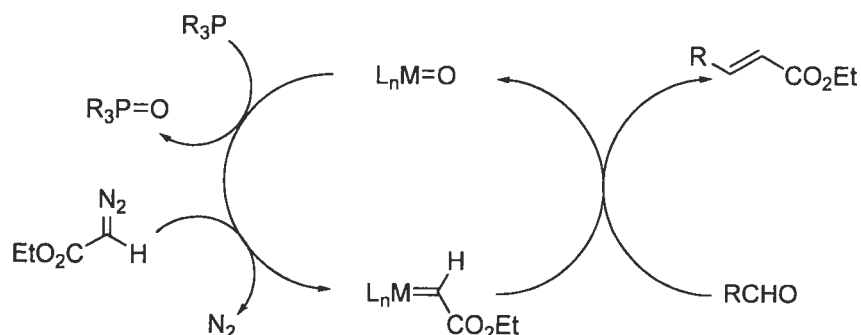
Comme il a été démontré dans le chapitre précédent, il existe de nombreux systèmes catalytiques permettant de réaliser des réactions d'oléfination à l'aide de composés diazoïques. Il existe également plusieurs théories quant au fonctionnement de ces systèmes; certains postulent la formation d'un carbène métallique de type Schrock (carbène métallique nucléophile) qui serait l'espèce active alors que d'autres démontrent la formation d'ylures de phosphore issus d'un carbène métallique de type Fischer (carbène métallique électrophile). L'idée récurrente est que ces cycles catalytiques passent forcément par la formation d'un carbène métallique^{224,225} or, lors du développement de la réaction de méthylation catalysée par un métal de transition, il a été démontré qu'il est possible que ce ne soit pas toujours le cas. En effet l'étude réalisée tend à prouver que l'utilisation du triméthylsilyldiazométhane induit la formation d'une espèce *N*-coordonnée au métal et non d'un carbène, nous discuterons des détails de cette étude par la suite. Cependant cette intermédiaire n'a pu qu'être observée par des expériences RMN ¹H et ³¹P et le cycle catalytique postulé repose sur une série d'expériences contrôles. Les travaux qui vont être exposés dans ce chapitre ont donc été effectués dans le but de d'apporter des éléments nouveaux à cette étude.

5-1 Mécanismes des oléfinations catalysées dans la littérature.

5-1-1 Formation d'un carbène de Schrock.

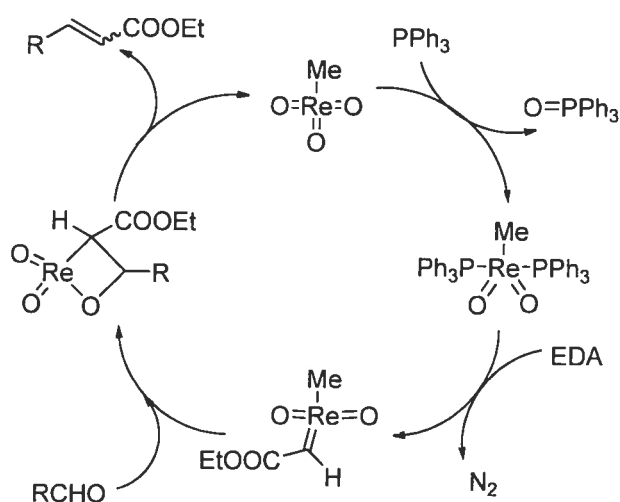
La première hypothèse portant sur le fonctionnement des réactions d'oléfination catalysées avec le diazoacétate d'éthyle, postule la formation d'un carbène nucléophile résultant d'une réaction entre le métal et le composé diazoïque. Cet intermédiaire, réagit ensuite avec le composé carbonyle, pour former l'alcène correspondant se faisant ainsi oxyder. La phosphine présente dans le milieu a pour rôle de réduire le complexe métallique pour que celui-ci puisse être réengagé dans le cycle catalytique (Schéma 43).

Schéma 43 : Formation catalytique d'un carbène de type Schrock.



Les systèmes catalytiques utilisant le diazoacétate d'éthyle et les complexes de rhénium ont été les premiers développés c'est pourquoi leur mécanisme a été le plus étudié. Dans le cas du catalyseur de méthyltrioxorhénium (MTO), Herrmann propose la formation d'un carbène de rhénium (VII), nucléophile de type Schrock, dans son cycle catalytique (Schéma 44).^{205,226,227} Sa théorie repose sur le fait qu'il observe, en l'absence de phosphine et en présence de MTO, la dimérisation du diazoacétate d'éthyle en fumarate et maléate. Le cycle catalytique proposé ne passe pas par la formation d'un ylure, et la phosphine sert uniquement à réduire le catalyseur.

Schéma 44 : Cycle catalytique proposé par Herrmann.

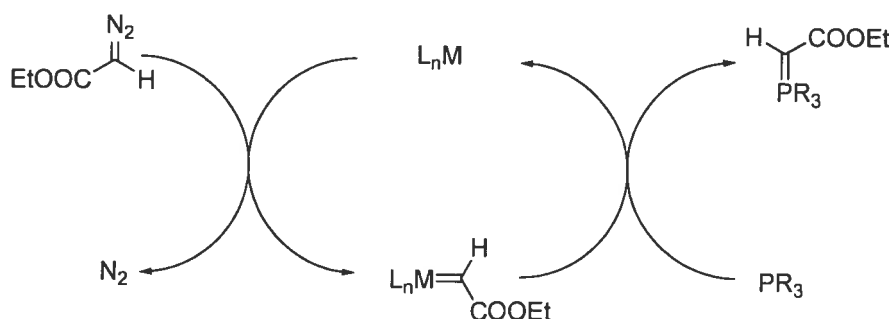


D'autres études indépendantes sur les oléfination avec le rhénium ont prouvé l'existence d'un carbène de rhénium en utilisant des techniques de spectre de masse et de RMN.²²⁸

5-1-2 Formation d'un ylure de phosphore.

La seconde hypothèse concernant le mécanisme de l'oléfination est la formation d'un ylure à partir de la phosphine via la formation d'un carbène électrophile de type Fisher. Le schéma 45 illustre de façon générale la formation de cette ylure à partir du diazoacétate d'éthyle, proposé dans le cas de complexes de fer, ruthénium, cobalt et même rhénium.

Schéma 45 : Formation catalytique d'un ylure de phosphore.

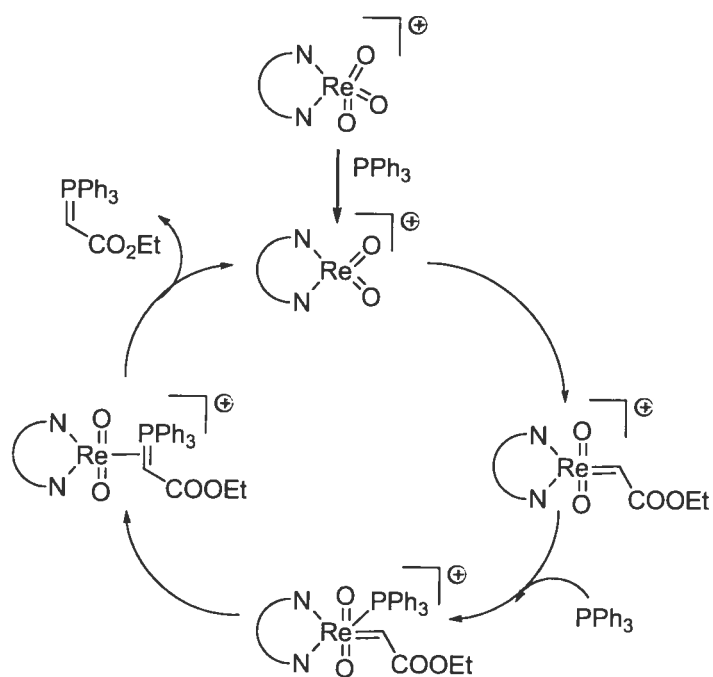


Fujimura a été le premier à proposer ce type de mécanisme.²²⁹ Ce dernier a observé la formation d'un ylure de phosphore dans une réaction catalysée par le ruthénium. Ses conclusions reposent sur le fait que la triphénylphosphine et le catalyseur sont essentiels pour la réaction et que les carbènes de ruthénium sont déjà connus. Dans le cas des complexes porphyrines de Fe, de Ru, et de Co, Zhang propose la formation d'un carbène électrophile, qui est ensuite attaqué par la phosphine pour donner l'ylure.^{42,54,230,231}

Les réactions catalysées par les complexes de porphyrine de fer (II) ont également été étudiées en détail par Woo, qui a observé par RMN la formation de l'ylure de phosphore dans ce système.⁵¹ Bien que le carbène de fer n'ait pu être isolé ou détecté dans la réaction, les auteurs suggèrent que l'ylure provient de l'attaque de la phosphine

sur un carbène de fer (II). Les travaux de Chen basés sur l'étude d'un catalyseur de rhénium cationique ont ensuite véritablement apporté une nouvelle vision quant au mécanisme de formation de l'ylure dans les réactions d'oléfination.^{232,233} Chen a d'abord étudié la réaction d'oléfination avec la triphénylphosphine et le diazoacétate d'éthyle catalysée par un complexe formé à partir du Re_2O_7 et de bipyridine. La méthodologie développée a permis d'observer la formation d'un carbène de rhénium mais aussi de détecter la présence de l'ylure de phosphore. Selon l'auteur, l'ylure ne serait pas formé suite à une attaque nucléophile de la phosphine, mais plutôt après la coordination de la phosphine sur le carbène. L'intermédiaire ainsi formé, se réarrange de façon à former un ylure de phosphore complexé au rhénium. Chen propose donc un cycle catalytique (Schéma 46) où l'ylure est formé suite au réarrangement d'un complexe de rhénium (VII).

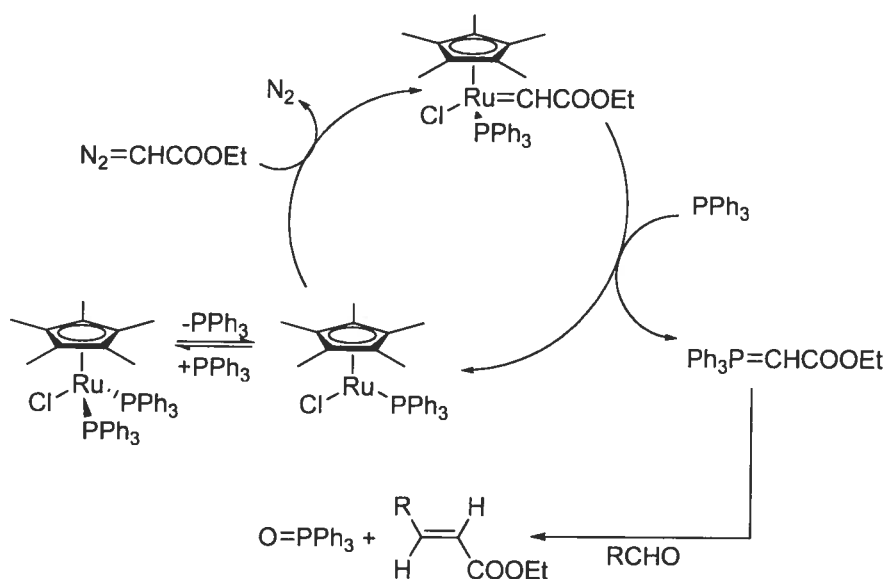
Schéma 46 : Formation catalytique d'un ylure de phosphore selon Chen.



Très récemment, Kühn a rapporté²²⁰ une étude mécanistique de la réaction d'oléfination avec le diazoacétate d'éthyle catalysée par des complexes de ruthénium.²³⁴

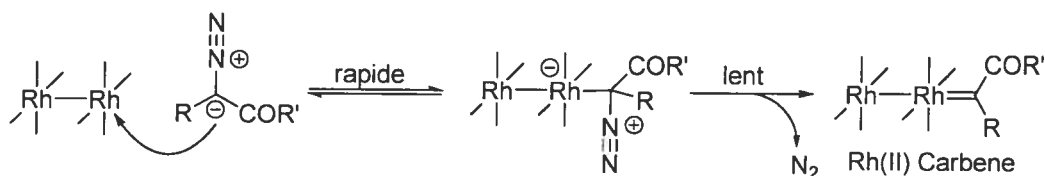
Il observe la formation du carbène $\text{CpRuCl(=CHCOOEt)(PPh}_3\text{)}$ par RMN du proton ($\delta_{\text{H}} = 14.88 \text{ ppm}$) et du phosphore ($\delta_{\text{P}} = 50.3 \text{ ppm}$) à $-15 \text{ }^\circ\text{C}$. Le cycle catalytique proposé passe donc par une attaque de la triphénylphosphine sur ce carbène afin de former l'ylure qui réagit sur le composé carbonyle et forme l'ester α,β -insaturé (Schéma 47).

Schéma 47 : Cycle catalytique proposé par Kühn.



Une très récente étude portant plus spécifiquement sur la décomposition de l'espèce diazoïque par le métal a été réalisée par Wong *et. al.*²³⁵ Grâce à des expériences de cinétique et à l'observation d'un effet isotopique, ils concluent que l'extrusion de la molécule d'azote est bien l'étape cinétiquement déterminante lors de la formation du carbène de rhodium (Schéma 48).

Schéma 48 : Formation d'un carbène de rhodium.



La formation d'un carbène métallique comme intermédiaire réactionnel dans les réactions d'oléfination en présence de diazocarbonyles semble donc plausible. Cependant dans le cas de la réaction de méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane, les observations ont conduit à une autre hypothèse.

5-2 Etude mécanistique de la réaction de méthylation.

Les études dont nous venons de discuter semblent donc toutes corroborer l'idée de la formation d'un carbène métallique dans les réactions d'oléfination catalysées par des métaux de transition. Cependant lorsque l'étude mécanistique de la méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane a été réalisée, Valérie Paquet a mis en évidence un cycle catalytique différent de tous ceux déjà rapportés. Bien que la formation de l'ylure de phosphore soit observée, il ne semble pas provenir d'un carbène métallique.

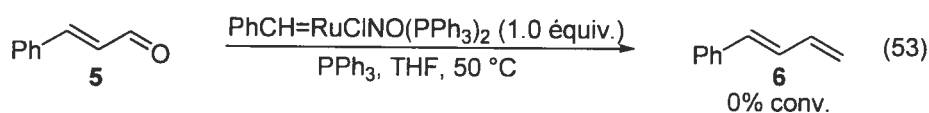
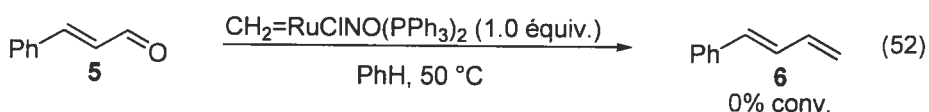
C'est le catalyseur de $\text{RuClNO}(\text{PPh}_3)_2$ que Valérie Paquet avait choisi pour réaliser l'étude mécanistique de la réaction de méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane, et ce pour des raisons pratiques. En effet, contrairement au catalyseur de Wilkinson, ce catalyseur de ruthénium nécessite un chauffage à $50\text{ }^\circ\text{C}$ pour être efficace. Ceci laisse supposer que les intermédiaires sont plus stables à basse température et sont donc plus faciles à observer. De plus le fait que le carbène de ruthénium issu de la réaction entre ce complexe et le diazométhane soit stable, a rendu cette étude plus simple. Une série de réactions de contrôle a donc été réalisée pour déterminer le mécanisme de cette réaction.

Tout d'abord il a été démontré que les réactifs ne réagissaient pas entre eux avant la réaction. Premièrement le triméthylsilyldiazométhane ne réagit pas avec l'isopropanol afin de générer du diazométhane. Ensuite la formation de la phosphazine entre la triphénylphosphine et le triméthylsilyldiazométhane est extrêmement lente contrairement à la réaction avec EDA qui est pratiquement instantanée (Equation 51).

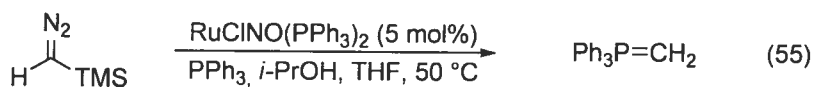
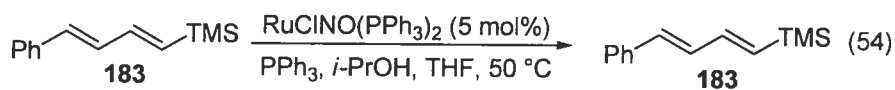


En l'absence de catalyseur, il n'y a aucune réaction entre le composé diazo et l'aldéhyde, et finalement, la réaction sans alcool est très lente, et l'omission de phosphine inhibe complètement la réaction.²²

Afin de vérifier la possibilité de la formation d'un carbène dans le milieu, Valérie a effectué la réaction avec un équivalent du carbène de ruthénium (Equations 52 et 53). Le fait que les carbènes testés ne mènent pas à la formation de l'alcène terminal à partir du *trans*-cinnamaldéhyde laisse penser que ce n'est pas cette espèce qui est formée lors de la réaction de méthylation.



Par ailleurs, le vinylsilane issu du *trans*-cinnamaldéhyde n'est pas désilylé dans le milieu ce qui suggère que la réaction de désilylation se produit avant la formation de l'alcène (Equation 54). L'hypothèse de la formation d'un ylure de phosphore comme espèce active a été confirmée par l'observation de cet intermédiaire par RMN ¹H (Equation 55).²²



Il a fallu par la suite déterminer la nature de l'espèce formée lorsque le catalyseur réagit avec le triméthylsilyldiazométhane. Cet intermédiaire a été observé par RMN du proton et RMN du phosphore à basse température (-40 °C) en ajoutant le triméthylsilyldiazométhane à une solution du complexe RuClNO(PPh₃)₂ dans le THF-*d*. Cette expérience a montré que le proton méthyne du diazo passe d'un singulet à 2.78

ppm à un doublet de doublet centré à 3.50 ppm avec des constantes de couplage de $^1J_{HP} = 20.4$ Hz.²³⁶ Cette nouvelle espèce formée ne possède pas du tout les caractéristiques d'un carbène, qui dans le cas du $\text{CH}_2=\text{RuClNO}(\text{PPh}_3)_2$ donne un triplet à 13.2 ppm.

Les spectres RMN ^{13}C de ce mélange ruthénium-diazo révèle également des caractéristiques différentes de celles d'un carbène, car le singulet du composé diazoïque devient un doublet de doublet à 9.4 ppm ($^1J_{CP} = 57.26$ Hz). Le couplage qui semble apparaître entre le proton du composé diazoïque et les atomes de phosphore sur le complexe métallique à également été observé par RMN ^{31}P puisque deux doublets apparaissent à 33.7 et 42.9 ppm ($^1J_{HP} = 12$ Hz).

C'est en se basant sur ces résultats RMN et sur la série d'expériences contrôles qu'une hypothèse a été émise par Valérie Paquet quant à la nature de l'intermédiaire formé. En effet, toutes les tentatives de cristallisation de cet intermédiaire se sont révélées infructueuses et aucun résultat n'a été obtenu lors de l'utilisation de triméthylsilyldiazométhane marqué avec ^{15}N .

La complexation des espèces diazoïques sur un métal peut se faire de plusieurs façons puisque leur structure particulière permet la coordination soit du carbone soit de l'azote voir des deux (Figure 11).

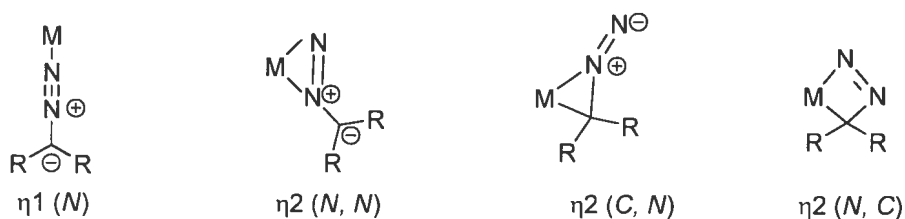


Figure 11 : Structures possibles d'un complexe métal-diazo.

A partir des observations expérimentales de couplage RMN ^1H - ^{31}P et ^{13}C - ^{31}P combinés aux divers complexes métal-diazo déjà rapportés dans la littérature, les structures représentées à la figure 12 ont été proposées comme intermédiaires possibles dans la réaction de méthylation.

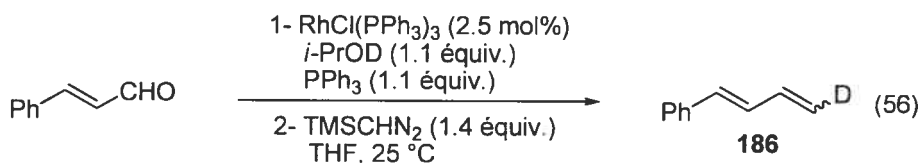


Figure 12 : Structures proposées du complexe Ruthénium-TMSCHN₂.

Ces structures permettent d'expliquer les résultats obtenus par RMN, c'est-à-dire les couplages entre le proton du triméthylsilyldiazométhane et les atomes de phosphore du complexe. Cependant ces observations n'ont pas permis de statuer sur un de ces intermédiaires. Ce complexe, stable à -40 °C, se décompose lorsqu'il est chauffé à 50 °C avec un dégagement gazeux. L'analyse GC/MS de la solution résultante révèle la formation de TMSCH=CHTMS produit de la dimérisation du TMSCHN₂.

Ces expériences ont donc permis d'affirmer que l'espèce active ne présente aucune caractéristique d'un carbène et est très probablement une espèce *N*-coordonnée au métal. Des expériences complémentaires ont permis de déterminer le rôle de l'alcool dans la réaction.

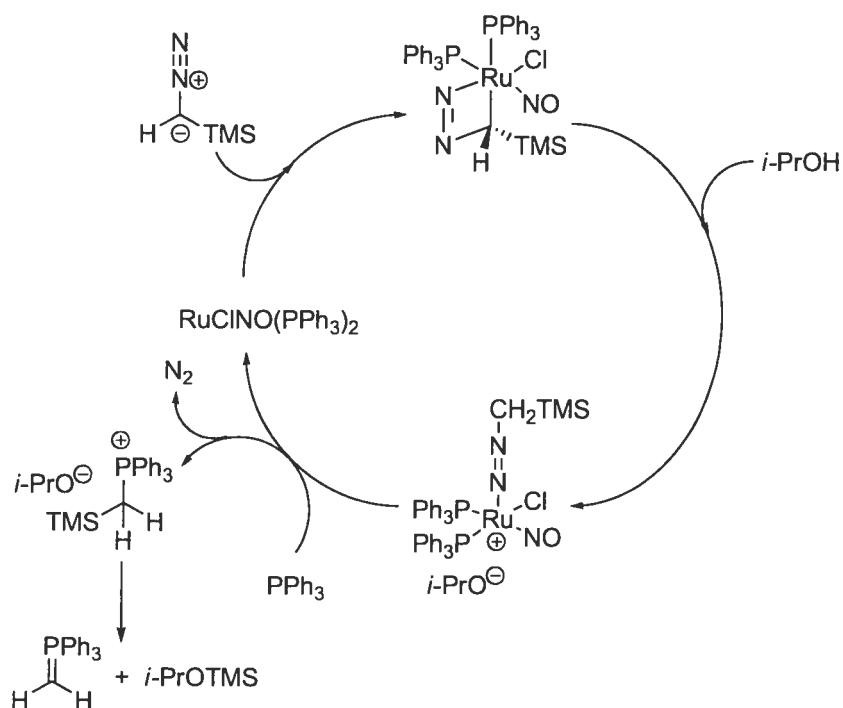
L'ylure formé n'est pas un ylure silylé mais un ylure protoné. Comme nous l'avons mentionné précédemment, le vinylsilane ne désilyle pas dans les conditions de la réaction, donc la désilylation se fait à une étape antérieure à la formation de l'ylure. Une expérience de deutération a permis de déterminer que le proton présent sur l'isopropanol se retrouve sur l'alcène produit dans la réaction (Equation 56).²²



En se basant sur l'ensemble de ces observations, une hypothèse a été émise quant au déroulement du cycle catalytique (Schéma 49). L'intermédiaire cyclique proposé précédemment est d'abord formé entre le métal et le triméthylsilyldiazométhane, il s'en

suit une protonation de ce complexe par l'isopropanol qui génère un intermédiaire cationique. L'attaque de cet intermédiaire par la triphénylphosphine permet de libérer une molécule d'azote et de générer un phosphonium silylé qui sera désilylé par l'anion isopropoxyde. Le méthylénetriphénylphosphorane, ainsi libéré, sera l'espèce active dans la réaction de méthylation.

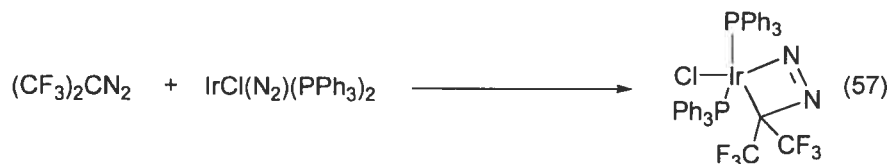
Schéma 49 : Cycle catalytique pour le Ruthénium.



Bien que les preuves expérimentales appuient fortement l'hypothèse que la réaction de méthylation avec triméthylsilyldiazométhane passe par ce cycle, l'intermédiaire postulé n'a pu être observé que par des analyses RMN. En effet cette structure clé dans le cycle catalytique est extrêmement instable et n'a jamais pu être isolée. Toutes les tentatives pour obtenir une structure cristalline analysable par rayons-X ont abouti à de la décomposition.

Dans la littérature les structures $\eta^2(C, N)$ et $\eta^2(N, C)$ n'ont jamais été isolées ni complètement caractérisées, mais elles ont déjà été proposées comme intermédiaire pour la décomposition des composés diazoïques. Par exemple, dans le cas de complexes

d'iridium (Equation 57),^{237,238} l'observation d'un couplage ^{19}F - ^{31}P par RMN, suite à la complexation du $(\text{CF}_3)_2\text{CN}_2$ sur le métal tend à confirmer l'existence d'une structure cyclique.



Le rhodium est également connu pour interagir avec des composés diazo et former des complexes linéaires. Dans le cas précis du triméthylsilyldiazométhane, Brookhart²³⁹ a isolé une structure dans laquelle l'azote terminal est lié au métal (Figure 10). L'obtention d'une structure rayons-X de cette espèce tend à prouver leur stabilité dans certains cas.

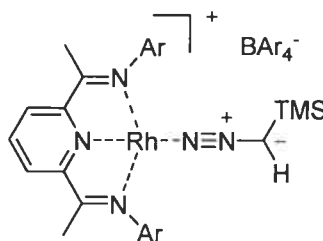


Figure 13 : Structure d'un complexe de rhodium et du triméthylsilyldiazométhane.

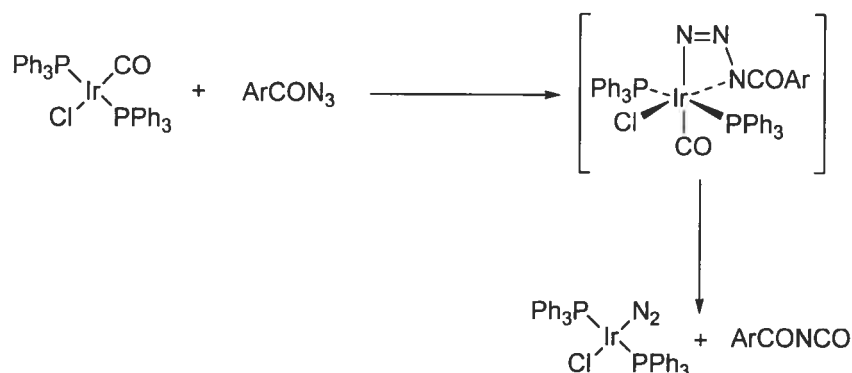
Etant donné que ni les complexes de rhodium ni les complexes de ruthénium utilisés dans la réaction de méthylation n'ont permis d'obtenir une structure cristalline de l'intermédiaire proposé, il a donc fallu envisager de changer de complexe métallique.

5-3 Etude mécanistique de la réaction de méthylation catalysée par des complexes d'iridium.

Des structures caractérisées par diffraction des rayons X de complexes iridium-diazo ont déjà été rapportées dans la littérature, c'est pourquoi nous avons entrepris dans un premier temps d'utiliser un complexe d'iridium commercial, le *trans*-

chlorocarbonylbis(triphénylphosphine)iridium ou complexe de Vaska²⁴⁰ pour entreprendre nos études mécanistiques. Ce catalyseur est connu pour décomposer des azotures d'acyles en se coordonnant à l'azote terminal. Dans cette réaction, le métal réagit *in situ* avec l'azoture d'acyle pour former un complexe stable ayant comme ligand une molécule d'azote tout en libérant un isocyanate (Schéma 50).²⁴¹

Schéma 50 : Décomposition d'un azoture d'acyle par IrClCO(PPh₃)₂.



C'est à partir de l'espèce IrCl(PPh₃)₂N₂ généré par cette réaction que sont synthétisés des complexes d'iridium chélatés à des diazocarbonyles du type [IrCl(N₂C(C(O)Ph)₂(PPh₃)₂].²⁴² ou encore [IrCl(N₂C₅Cl₄)(PPh₃)₂].²⁴³

Comme pour le complexe de ruthénium, le carbène d'iridium issu de la réaction entre IrClCO(PPh₃)₂ et le diazométhane est connu dans la littérature.²⁴⁴ En effet la géométrie plan carré du complexe de Vaska permet de coordonner une molécule de CH₂ via une attaque électrophile suivie d'une extrusion d'une molécule d'azote (Equation 58). La facile décomposition d'un excès de diazométhane par cet intermédiaire carbène en éthylène ainsi que la formation de méthylstyrène et de phénylcyclopropane à partir de styrènes, tend à démontrer le caractère électrophile de ce carbène.



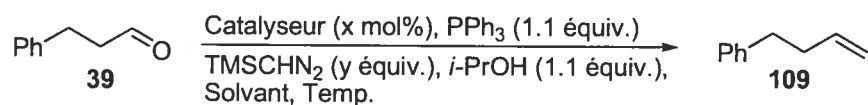
Les travaux que nous allons exposer ont donc pour but d'apporter des éléments nouveaux dans les études mécanistiques sur la méthylation en essayant d'isoler et de caractériser l'intermédiaire réactionnel par analyse de diffraction des rayons X de cristaux. Utiliser des complexes d'iridium pour atteindre ce but semblait être le choix le plus judicieux étant donné le caractère apparemment azotophile de ce métal.

Avant de se lancer dans des études mécanistiques il a fallu tout d'abord démontrer la réactivité des complexes d'iridium dans la réaction de méthylation en présence de triméthylsilyldiazométhane.

5-3-1 Développement de la méthylation catalysée par des complexes d'iridium.

Nous avons testé l'efficacité de différents complexes d'iridium dans la réaction de méthylation (Tableau 51). Le trichlorure d'iridium a montré une efficacité relative dans le dioxane à 60 °C (entrée 2), mais aucune réactivité dans le THF à température ambiante (entrée 1). D'ailleurs, aucun des catalyseurs testés n'a montré de réelle efficacité à 25 °C, l'iridium est donc moins réactif que le rhodium. Le complexe de Vaska a catalysé la réaction de méthylation sur l'hydrocinnamaldéhyde dans le THF à reflux, mais la quantité de triméthylsilyldiazométhane a dû être augmentée à 1.8 équivalent pour obtenir une conversion complète en 6 h (entrée 5). Le dimère $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ a démontré la plus grande efficacité puisqu'il a permis, dans les mêmes conditions, une conversion complète en 4 h (entrée 6). La présence d'isopropanol est nécessaire puisque son absence diminue grandement la réactivité (entrée 8) alors qu'un excès de cet alcool inhibe la réaction (entrée 7).

Tableau 50 : Méthylénation catalysée par des complexes d'iridium : Optimisation.



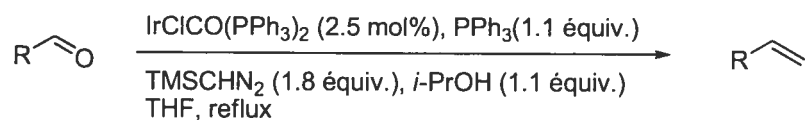
Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant	TMSCHN ₂ (équiv.)	Temp. (°C)	Conv. (%)	t. (h)
1	IrCl ₃ (2.5)	THF	1.4	25	0	3
2	IrCl ₃ (2.5)	dioxane	1.4	60	25	2
3	IrClCO(PPh ₃) ₂ (2.5)	THF	1.4	25	0	8
4	IrClCO(PPh ₃) ₂ (2.5)	THF	1.4	reflux	75	2
5	IrClCO(PPh ₃) ₂ (2.5)	THF	1.8	reflux	>98	2
6	[IrCl(cod)] ₂ (1.2)	THF	1.8	reflux	>98	4
7		THF	1.8	reflux	37 ^a	18
8		THF	1.8	reflux	50 ^b	6
9		DCM	1.8	25	54	18
10		dioxane	1.8	25	32	18

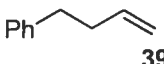
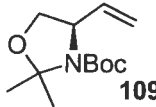
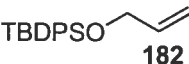
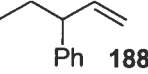
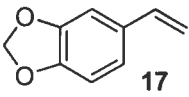
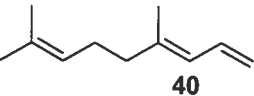
^aRéaction avec 10 équiv. d'isopropanol.

^bRéaction sans isopropanol

Les conditions optimisées ont par la suite été appliquées sur différents substrats aldéhydes (Tableau 52). En présence de 2.5 mol% du complexe IrClCO(PPh₃)₂, 1.1 équivalent de triphénylphosphine et d'isopropanol, 1.8 équivalent de triméthylsilyldiazométhane, dans le THF à reflux, les rendements obtenus pour la formation des alcènes correspondants vont de 57 à 72%.

Tableau 51 : Méthylénation à l'Iridium : Etendue de la réaction.



Entr\u00e9e	Produit	^a Rdt (%)	t. (h)
1	 39	69	2
2	 109	72	3
3	 182	57	3
4	 188	62	2
5	 17	71	2
6	 40	67	2

^arendements isol\u00e9s

Comme l'efficacit\u00e9 des catalyseurs d'iridium dans la r\u00e9action de m\u00e9thyl\u00e9nation \u00e9tait maintenant prouv\u00e9e et que la r\u00e9activit\u00e9 est similaire \u00e0 celle rapport\u00e9e avec les catalyseurs de rhodium et de ruth\u00e9nium, nous pouvions entreprendre une \u00e9tude afin de prouver de mani\u00e8re d\u00e9finitive que le cycle catalytique passe bien par la formation d'un interm\u00e9diaire *N*-coordonn\u00e9 et non d'un carb\u00e8ne m\u00e9tallique.

5-3-2 M\u00e9thyl\u00e9nation catalys\u00e9e par des complexes d'iridium : Etude m\u00e9canistique.

La formation du m\u00e9thyl\u00e9netriph\u00e9nylphosphorane \u00e0 partir du complexe d'iridium, de triph\u00e9nylphosphine et d'isopropanol, a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e par RMN ¹H. Ceci prouve que, comme dans le cas du rhodium, l'esp\u00e8ce obtenue est identique \u00e0 l'ylure g\u00e9n\u00e9r\u00e9 dans les

conditions classiques de la réaction de Wittig, à savoir 1 équivalent de NaHMDS en présence de 1 équivalent de sel de phosphonium (Figure 14). L'ylure de phosphore est donc bien l'espèce active dans la réaction de méthylation catalysée à l'iridium.

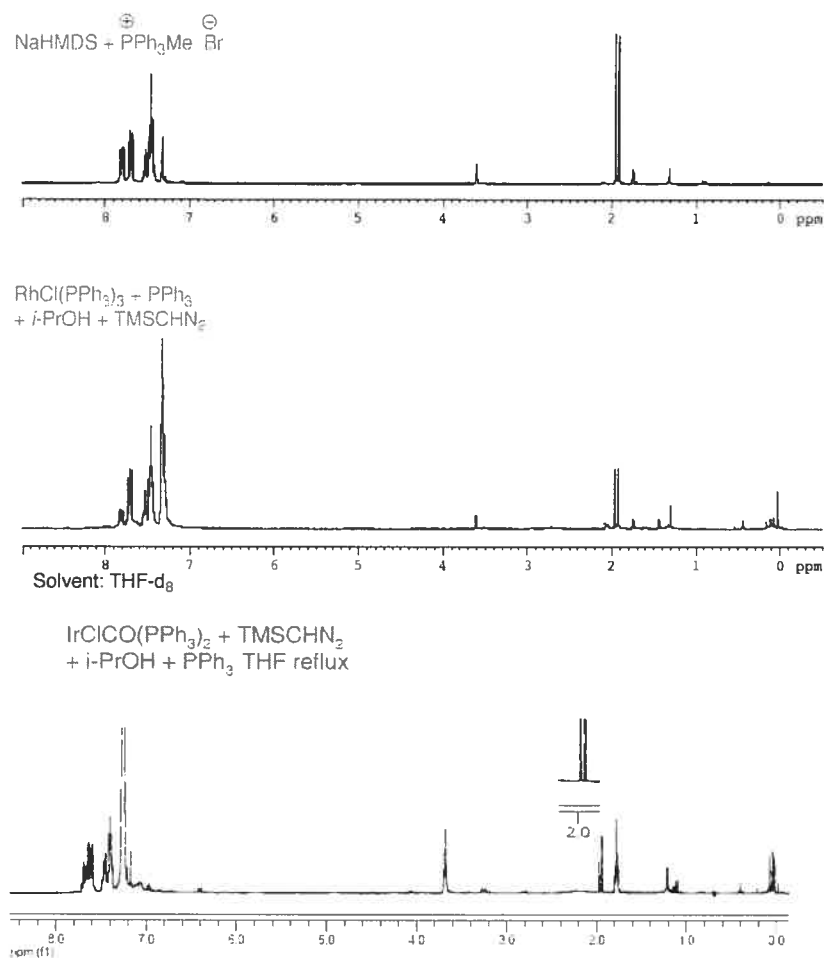


Figure 14 : Spectres RMN ¹H du méthylénetriphénylphosphorane.

D'autres expériences RMN ont été entreprises afin de tenter d'observer les intermédiaires réactionnels formés entre le complexe métallique et le TMSCHN₂, à basse température. Malheureusement, lorsque le triméthylsilyldiazométhane a été mélangé au catalyseur d'iridium dans le THF-d₈, aucune différence significative n'a pu

être observée entre le spectre RMN ^1H du TMSCHN_2 seul et celui du TMSCHN_2 mélangé au complexe d'iridium (Figure 15).

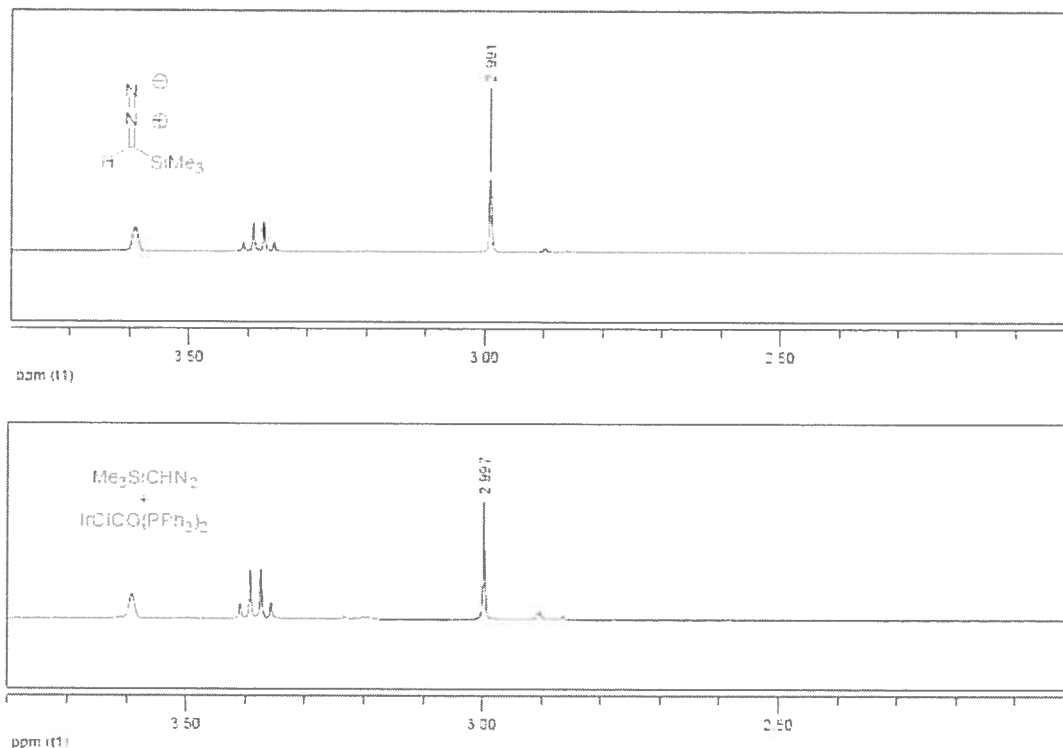


Figure 15 : Spectres RMN ^1H du TMSCHN_2 et de $\text{TMSCHN}_2 + \text{IrClO}_4(\text{PPh}_3)_2$ à -40 °C dans THF-*d*.

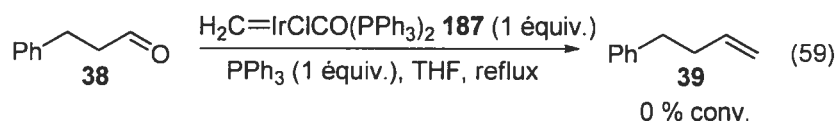
La température de l'expérience a par la suite été augmentée progressivement jusqu'à 20 °C et un spectre RMN ^1H a été pris à chaque 10 °C sans jamais observer de couplage avec les atomes de phosphore et le proton méthyne comme c'était le cas avec le ruthénium. Aucune différence de déplacement chimique entre les deux solutions n'a non plus été observée. Des expériences RMN ^{13}C et ^{31}P ont également été menées sans résultat. Là aussi aucune différence de déplacement chimique ni de couplage entre le proton du TMSCHN_2 et les atomes de phosphore du complexe métallique n'a pu être observée.

La conclusion que nous avons tiré de ce manque de résultat est que contrairement au cas du ruthénium, pour lequel les spectres RMN ^1H et RMN ^{31}P montrent clairement

une coordination entre le carbone du triméthylsilyldiazométhane et le métal, l'intermédiaire réactionnel obtenu avec l'iridium ne se coordonne que par les atomes d'azote du TMSCHN₂. Ceci laisse supposer une coordination du type $\eta^2(N, N)$ ou encore $\eta^1(N)$.

Des expériences de corrélation ¹H-³¹P ont également été tentées afin de visualiser une quelconque proximité dans l'espace du proton du triméthylsilyldiazométhane et des atomes de phosphore des ligands triphénylphosphine. Cependant, une telle expérience ne peut mettre en évidence que des distances interatomiques inférieures à 4 Å et n'a donné aucun résultat dans notre cas.

Le méthylidène d'iridium fut synthétisé à partir du complexe de Vaska et de diazométhane. Nous avons ensuite vérifié que 1 équivalent de cette espèce ne conduisait pas à la formation d'un alcène à partir de l'hydrocinnamaldéhyde en présence de triphénylphosphine (Equation 59).



5-3-3 Essais de cristallisation.

Parallèlement à ces travaux nous avons tenté d'obtenir une structure par rayons-X de l'intermédiaire réactionnel formé entre le triméthylsilyldiazométhane et les complexes d'iridium. De nombreux essais de cristallisation ont donc été entrepris, tout d'abord avec le complexe dimérique [IrCl(cod)]₂. Ce catalyseur est connu pour générer, en présence de 4 équivalents de triphénylphosphine, une espèce IrCl(PPh₃)₂ qui est l'équivalent du catalyseur de Wilkinson ayant perdu un ligand phosphine. Cette espèce possède donc un site de coordination libre et peut lier le triméthylsilyldiazométhane.

Dans un premier temps les essais ont été entrepris, dans des conditions aléatoires. Le dimère d'iridium a été mis en présence de 4 équivalents de triphénylphosphine dans le THF à température ambiante pendant 20 minutes puis a été refroidi à 0 °C avant d'ajouter le triméthylsilyldiazométhane sous argon. La structure cristalline qui a été obtenue suite à cette expérience est représentée sur la figure 16. Le complexe IrCl(cod)(PPh₃) a été obtenu par recristallisation lente dans la boîte à gants.

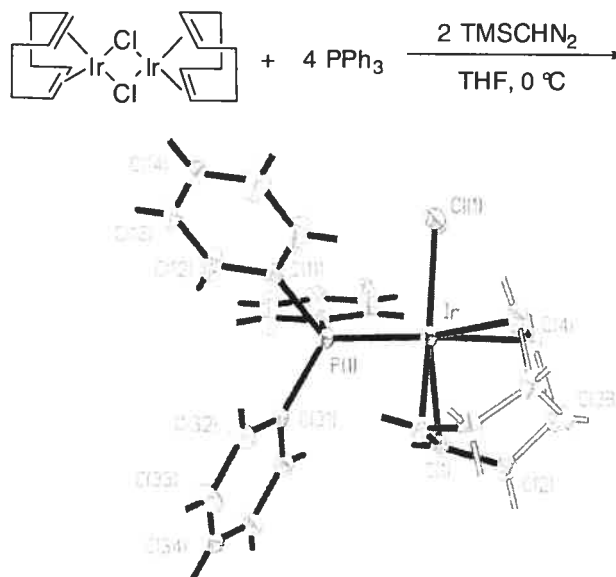


Figure 16 : Structure rayon X du complexe IrCl(cod)(PPh₃) (**189**).

Suite à ces résultats décevants, nous avons continué les essais de cristallisation en utilisant le complexe de Vaska comme réactif de départ. Plusieurs tentatives dans différents solvants de recristallisation ont été réalisées. Tous les essais de synthèse de l'intermédiaire réactionnel effectués à des températures inférieures ou égales à 25 °C, ont abouti à la cristallisation du complexe de départ. Quelque soit le solvant de la réaction (THF ou toluène), le triméthylsilyldiazométhane ne semble pas interagir avec le complexe métallique à ces températures.

Nous avons cru obtenir un résultat partiel lorsque le complexe de Vaska a été mélangé avec 3 équivalents de triméthylsilyldiazométhane à 0 °C dans le THF et que le milieu réactionnel a été chauffé progressivement à 50 °C. Dans ces conditions, et après recristallisation lente dans la boîte à gants, c'est le complexe IrClCON₂(PPh₃)₂ (Figure 17) qui a d'abord été résolu par l'équipe de cristallographie.

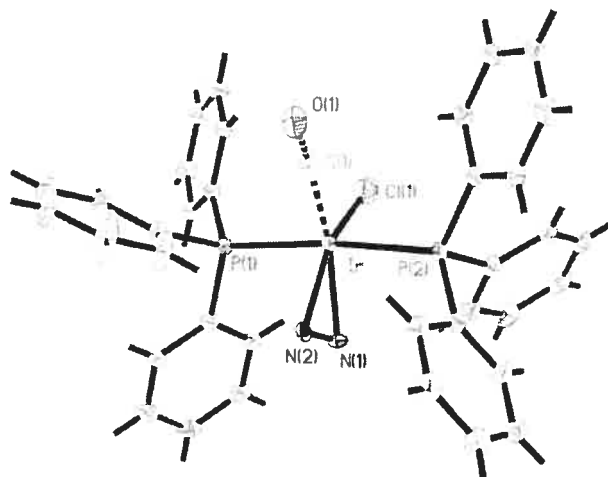
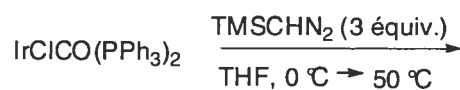


Figure 17 : Structure rayons X pr\u00e9sum\u00e9e du complexe $\text{IrClCON}_2(\text{PPh}_3)_2$ (**190**).

Nous avons suppos\u00e9 avec ces r\u00e9sultats en main que le complexe **190** provenait d'une d\u00e9composition de l'interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel que nous souhaitons isoler, conduisant \u00e0 la formation d'un ligand N_2 sur le complexe m\u00e9tallique. Cependant l'analyse \u00e9l\u00e9mentaire C, N, H, ne permettait pas de confirmer la pr\u00e9sence d'azote dans notre structure.

5-3-4 Les ligand N_2 dans la litt\u00e9rature.

La mol\u00e9cule de N_2 est un ligand stable et pauvre en \u00e9lectrons, ce qui diff\u00e8re du ligand CO qui lui est li\u00e9e beaucoup plus fortement au m\u00e9tal. Le complexe de $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{N}_2]^{2+}$ est le premier catalyseur comportant un ligand N_2 rapport\u00e9 dans la litt\u00e9rature,^{245,246} depuis, de nombreux travaux ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s afin de mieux comprendre le mode de coordination de ce ligand.

Michael D Fryzuk dans une revue en 2006,²⁴⁷ \u00e9tabli une classification des complexes m\u00e9talliques rapport\u00e9s dans la litt\u00e9rature comportant un ligand N_2 (Tableau 53). Les complexes sont class\u00e9s selon le mode de coordination de la mol\u00e9cule d'azote sur le m\u00e9tal (η^2 (N,N), ou η^1 (N))

Tableau 52 : Modes de coordination du ligand N₂ dans les complexes mononucléaires et binucléaires.

M-N≡N		η ¹ (N) Mononucléaire
M-N≡N-M	M=N-N=M	η ¹ (N) binucléaire
		η ² (N, N) binucléaire
		η ² (N, N), η ¹ (N) binucléaire

Le mode de coordination de notre structure qui semble être η² (N, N) mononucléaire ne figure pas dans cette classification; cependant elle a déjà été rapportée.²⁴⁸ En effet le complexe Cp₂ZrR(N₂) avec R = CH(SiMe₃)₂ a été décrit en 1978 cependant aucune structure par rayon-X n'a pu être obtenue.

Étant donné le manque de précédents dans la littérature, la structure proposée a été soumise à une seconde analyse, et une amélioration du facteur d'accord fut observée lorsque les atomes d'azote ont été remplacés par des atomes d'oxygène (Figure 18).

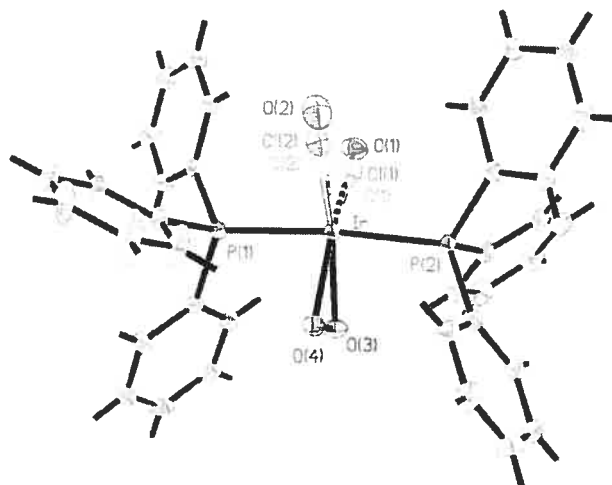


Figure 18 : Structure rayons X du complexe $\text{IrCl}(\text{O}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (**191**).

La structure du complexe $\text{IrCl}(\text{O}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ fut rapportée en 1964 par Ibers, ce fut le premier transporteur synthétique d'oxygène moléculaire caractérisé par diffraction des rayons X.^{249,250} La maille cristalline est donc connue mais les paramètres de maille rapportés ne correspondent pas à notre structure. En effet, la distance O-O mesurée dans ces références est de $1.30 \pm 0.03 \text{ \AA}$, cette distance est donc un intermédiaire entre la distance caractéristique pour une molécule de O_2 (1.21 \AA) et la distance pour un ligand O_2^{2-} (1.48 \AA), elle correspond donc à la distance interatomique pour un ligand O_2^- . Cette même distance sur le complexe **191** est de $1.469(4)$ et se rapproche de celle d'un ligand O_2^{2-} , ce qui signifie que nous sommes en présence d'un Ir(III) et non pas d'un Ir(II). Par contre, toutes les autres distances interatomiques sont similaires à celle de littérature. De plus, l'analyse par infrarouge de la structure **191** a permis d'observer la vibration $\nu(\text{O}-\text{O})$ à 856 cm^{-1} ce qui est plausible étant donné que la vibration $\nu(\text{O}-\text{O})$ pour les ligands peroxydes se situe entre $800\text{-}900 \text{ cm}^{-1}$.²⁵¹⁻²⁵⁴ Cette valeur peut être comparée à celle de 862 cm^{-1} pour la vibration O-O dans le même complexe $\text{IrCl}(\text{O}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ ²⁵⁵ ou encore à celle de 843 cm^{-1} pour le complexe $\text{Ir}_2(\text{CO})_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppp})_2$.²⁵⁶ Les deux ligands triphénylphosphine étant équivalents, un singulet est observé par RMN ^{31}P à 5.34 ppm . C'est donc bien une molécule d'oxygène qui s'est additionnée sur le complexe de départ en provenance probablement du solvant de réaction qui n'a pas été préalablement dégazé. Le fait que la distance O-O de notre structure **191** ne correspond pas à celle

rapportée dans la littérature est probablement dû à l'appareillage utilisé et au fait que les mesures effectuées en 1964 ont été réalisées à la température de la pièce.

5-4 Conclusion.

Les conclusions que nous avons pu tirer des résultats obtenus lors de cette étude sont que le mécanisme réactionnel de la réaction de méthylation catalysée par des complexes d'iridium semble être similaire à celui précédemment rapporté mais nous n'avons pu mettre en évidence, contrairement à ce que nous avons d'abord cru une quelconque coordination entre le métal et l'atome d'azote. L'intermédiaire réactionnel n'a pas non plus pu être observé par des expériences de RMN contrairement au cas de l'étude mécanistique faite avec le ruthénium

Conclusion et perspectives futures

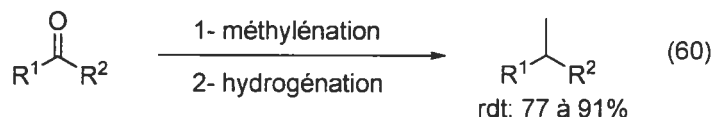
Des travaux antérieurs réalisés au sein de notre groupe de recherche ont permis de développer la première réaction de méthylation catalysée par un métal de transition donnant un accès facile à des alcènes terminaux aussi bien à partir d'aldéhydes, qu'à partir de cétones activées ou non, avec de très bons rendements. Cette méthodologie est basée sur l'interaction entre un composé diazoïque, à savoir le triméthylsilyldiazométhane, et un complexe métallique de ruthénium, rhodium ou cuivre. En plus d'être originale et efficace, cette méthode a démontré une compatibilité fonctionnelle et une chimiosélectivité supérieures à celles de méthodes déjà connues.

Le fait de pouvoir synthétiser aisément ce type de fonctionnalité sur une molécule présente un intérêt certain en synthèse. En effet, les unités méthylènes sont le point de départ de nombreuses réactions telles que des réactions de cyclisation de type Diels-Alder ou des réactions d'oxydation (dihydroxylation, procédé Wacker). Des réactions d'homologation catalytique sont également possibles à partir de doubles liaisons terminales comme, par exemple, les métathèses ou les couplages au palladium.

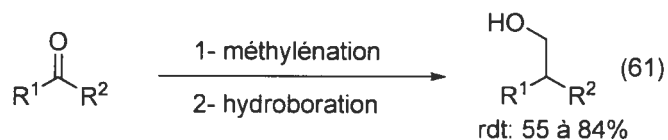
Le complexe métallique qui s'est avéré le plus efficace pour catalyser la réaction de méthylation est le $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$; il s'agit en effet du seul catalyseur à permettre une réactivité à température ambiante. Ce complexe est également utilisé dans de nombreuses autres transformations. C'est pourquoi, afin d'élargir la gamme des produits accessibles grâce à la réaction de méthylation, nous avons développé deux nouvelles méthodologies basées sur une double utilité du catalyseur.

Une séquence en un seul pot de méthylation-hydrogénation a tout d'abord été développée, le but étant de générer des alcanes à partir de composés carbonylés (aldéhydes) ou cétones sans isolement de l'alcène intermédiaire, sans ajout de catalyseur entre les deux étapes et simplement par échange de l'atmosphère d'argon par une atmosphère d'hydrogène lorsque l'étape de méthylation est complétée. Les conditions optimales pour cette séquence réactionnelle nécessitent l'utilisation de 3 mol% de

RhCl(PPh₃)₃, 1.1 équivalent de triphénylphosphine et d'isopropanol ainsi que 1.4 équivalent de triméthylsilyldiazométhane; une pression de 7 atm d'hydrogène fut nécessaire pour obtenir la réduction des alcènes issus d'aldéhydes ou de 14 atm pour réduire les alcènes issus des cétones. Les rendements obtenus, calculés à partir des composés carbonylés de départ, sont compris entre 77 et 91% (Equation 60)



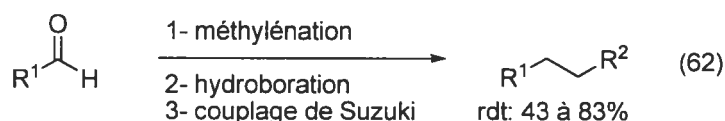
En se basant sur le même principe que celui décrit précédemment, une méthodologie d'homologation oxydative a été développée en utilisant la capacité du complexe de rhodium à catalyser des réactions d'hydroboration. Pour que cette séquence de méthylation-hydroboration soit efficace, il a été nécessaire d'utiliser un excès de réactif d'hydroboration. Ceci révèle l'une des difficultés dans la mise au point des méthodologies en un seul pot, à savoir la compatibilité fonctionnelle entre les réactifs nécessaires à la seconde étape avec les sous-produits de la première étape. Les conditions optimisées ont permis d'obtenir, à partir d'aldéhydes et après un parachèvement oxydatif, les alcools primaires correspondants en utilisant les conditions de méthylation avec le catalyseur de Wilkinson et 2 équivalents de catécholborane. Ces conditions réactionnelles ont ensuite été adaptées à des aldéhydes aromatiques ainsi qu'à des cétones. Les produits ont pu être isolés avec des rendements allant de 55 à 84% pour les aldéhydes aliphatiques, de 80 à 81% pour les cétones et de 62 à 67% pour les aldéhydes aromatiques (Equation 61).



Par la suite nous avons intégré des méthodes d'homologation de boronates dans un procédé en un seul pot afin de pouvoir accéder, dépendamment du parachèvement

utilisé, à des aldéhydes, des alcools ou des acides en une seule étape directement à partir d'aldéhydes.

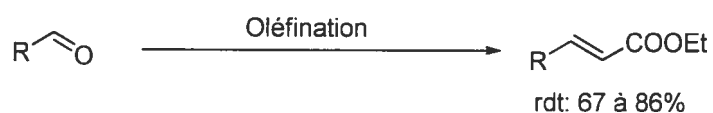
L'utilisation d'un même catalyseur pour réaliser deux transformations successives a donc été rendu possible. Nous avons ensuite tenté de faire fonctionner deux catalyseurs différents introduits dans un même milieu réactionnel afin de réaliser deux transformations successives. La difficulté dans le développement de ces procédés est que la compatibilité entre les différents catalyseurs n'est pas toujours évidente et que parfois les résidus des premières étapes peuvent poser un problème quant à l'efficacité des étapes suivantes. Un procédé multicatalytique de méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki a été mis au point afin de former des liaisons carbone-carbone saturés à partir de composés carbonylés. Le substrat qui a été choisi pour développer cette méthode est l'aldéhyde de Garner car les produits obtenus par cette méthode permettent de synthétiser des précurseurs d'acides aminés non naturels. L'utilisation du rhodium pour catalyser l'étape de méthylation et du Pd(PPh₃)₄ a donné des résultats satisfaisants mais c'est finalement l'utilisation des sels de cuivre qui a rendu la méthode beaucoup plus intéressante. En effet, les complexes de cuivre, connus pour co-catalyser les réactions de couplage, ont permis d'augmenter significativement les rendements (Equation 62)



Les études mécanistiques concernant la méthodologie de méthylation catalysée par un métal de transition ont démontré un mode de fonctionnement différent des autres méthodes déjà connues. En effet, l'utilisation du triméthylsilyldiazométhane, et non des diazoesters habituellement rapportés dans les réactions d'oléfination catalysées par un métal de transition, semble induire une différence dans le déroulement du cycle catalytique. Aucun carbène métallique n'est formé au cours de cette réaction et dans le cas du catalyseur de ruthénium, des expériences RMN ont permis d'identifier un complexe intermédiaire de type métallacycle. Afin de confirmer cette hypothèse, nous

avons utilisé des complexes d'iridium connus pour former des espèces *N*-coordonnées en présence de composés diazoïques dans la réaction de méthylation.

Les catalyseurs d'iridium et plus particulièrement le dimère $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ s'est montré très efficace pour catalyser les réactions d'oléfination des aldéhydes en présence de diazoacétate d'éthyle. En effet en utilisant l'acide benzoïque en quantité catalytique, les esters α,β -insaturés synthétisés dans le THF à température ambiante à partir des aldéhydes correspondant ont pu être isolés avec des rendements allant de 67 à 86%.



Finalement, les complexes d'iridium catalysent également la réaction de méthylation des aldéhydes avec le triméthylsilyldiazométhane. La formation d'un ylure de phosphore a été également observée par spectroscopie RMN ^1H ; cet ylure fut formé à partir de triphénylphosphine mis en présence d'isopropanol et du catalyseur $\text{IrClCO}(\text{PPh}_3)_2$. Les essais de cristallisation d'une espèce intermédiaire *N*-coordonnée n'ont pas permis l'isolement de la structure désirée. Pour permettre l'élucidation complète du mécanisme, d'autres essais pourraient donc être entrepris afin d'isoler cet intermédiaire réactionnel, notamment en utilisant des catalyseurs d'iridium ayant des ligands différents.

En conclusion, les différentes méthodologies en un seul pot et multicatalytiques développées ont prouvé leur efficacité et leurs avantages au niveau de la synthèse de petites molécules. Toutefois, leur utilisation dans le contexte d'une synthèse totale n'a pu être effectuée faute de temps.

Partie expérimentale

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type Glasscontour (THF, éther éthylique, DCM, DMF, CH₃CN, toluène, hexane, méthanol). Toute la verrerie a été séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon. Tous les produits utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc. et sont utilisés sans purification à moins d'avis contraire. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (EM GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse d'acide phosphomolibdique. Les chromatographies éclairées sur silice utilisent un gel EM Silica Gel 60 (230-400 mesh). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H ont été enregistrés dans le CDCl₃ ou DMSO-*d* sur les appareils de 600 MHz, 400 MHz, ou 300 MHz. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré (7.27 ppm pour CDCl₃ et 2.54 ppm pour DMSO). Les données sont rapportées en spécifiant le déplacement chimique suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de la constante de couplage ou des constantes de couplage en Hz, de l'intégration et de l'assignation. Les spectres ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃ ou DMSO-*d* sur les appareils de 400 MHz, ou 300 MHz. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré (76.9 ppm pour CDCl₃ et 40.4 ppm pour DMSO).

Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante et sont reportés comme suit : $[\alpha]_1^{\text{temp}}$, concentration (g/100 mL), solvant.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance (GC/MS) sont effectués à l'aide d'un GC Hewlett Packard 6890 équipé avec détecteur de masse «Electron Impact». Les produits ont été injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS ; la température des injecteurs et des détecteurs étaient à 250 °C et le débit total d'hydrogène est ajusté à 2 mL/mn.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un ATR Golden Gate Diamond. Seules les bandes d'absorption importantes sont reportés en cm^{-1} . Les spectres de masse à haute résolution sont obtenus sur un appareil LC/MSD TOF Time-of-Flight Mass Spectrometer System de chez Agilent Technology par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

References

- (1) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320.
- (2) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671.
- (3) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047.
- (4) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887.
- (5) Kelly, S. E., *Alkene Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, p 729.
- (6) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580.
- (7) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.
- (8) Takeda, T., *Modern Carbonyl Olefination*, Wiley-VCH, UK, 2004.
- (9) Williams, J. M. J., *Preparation of Alkenes: A Practical Approach.*; Oxford University Press: Oxford, U. K., 1996.
- (10) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- (11) Maercker, A. *Org React.* **1965**, *14*, 270.
- (12) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfled, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- (13) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- (14) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341.
- (15) Kocienski, P. J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985**, *24*, 97.
- (16) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195.
- (17) Stille, J. R., *Transition Metal Carbene Complexes: Tebbe's Reagent and Related Nucleophilic Alkylidenes*, in Comprehensive Organometallic Chemistry II; Abel, E.W., Stone, F. G. A. and Wilkinson, G., Ed.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; Vol.12, pp 577.
- (18) Kühn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 55.
- (19) Lebel, H.; Davi, M.; Dièz-Gonzales, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144.
- (20) Présentation des différents mécanismes de la réaction de Wittig. Johnson, A. W. *Ylides and Imines of Phosphorus*, John Wiley and Sons, Inc. NY, 1993.

- (21) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- (22) Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2823.
- (23) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1068.
- (24) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhlemwiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217.
- (25) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664.
- (26) Pour une discussion mécanistique détaillée: Vedejs, E. Peterson, M. J. *Topics in Stereochemistry*, 1994; *21*, 1-157
- (27) Schmidbaur, H.; Jeong, J.; Schier, A.; Graf, W.; Wilkinson, D. L.; Muller, G. *New J. Chem* **1989**, *13*, 341.
- (28) Johnson, C. R.; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281.
- (29) Mudryk, B.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3856.
- (30) Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4758.
- (31) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
- (32) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212.
- (33) Robinson, R. A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10400.
- (34) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- (35) Petasis, N. A.; Lu, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393.
- (36) Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19.
- (37) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417.
- (38) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410.

- (39) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okazoe, T.; Oshima, K.; Utimito, K. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 73.
- (40) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimito, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668.
- (41) Lu, X. Y.; Fang, H.; Ni, Z. J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 77.
- (42) Chen, Y.; Huang, L.; Ranade, M. A.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3714.
- (43) Herrmann, W. A.; Roesky, P. W.; Wang, M.; Scherer, W. *Organometallics* **1994**, *13*, 4531.
- (44) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem. Intern. Ed.* **1991**, *30*, 1641.
- (45) Ledford, B. E.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8125.
- (46) Santos, A. M.; Pedro, F. M.; Yogalekar, A. A.; Lucas, I. S.; Romao, C. C.; Kuhn, F. E. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6313.
- (47) Santos, A. M.; Romao, C. C.; Kuhn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2414.
- (48) Liao, Y.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5897
- (49) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034.
- (50) Cheng, G. L.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468.
- (51) Mirafzal, G. A.; Chen, G. L.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176.
- (52) Sharma, V. B.; Jain, S. L.; Sain, B. *Catal. Lett.* **2004**, *98*, 141.
- (53) Sun, W.; Kuhn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7415.
- (54) Lee, M.-Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4905.
- (55) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625.
- (56) Sun, W.; Kuhn, F. E. *Appl. Catal. A Gen.* **2005**, *285*, 163.
- (57) Sun, W.; Yu, B. S.; Kuhn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1993.
- (58) Burrell, A. K.; Clark, G. R.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R.; Wright, A. *H. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, 609.

- (59) Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187.
- (60) Travaux réalisés par Gregory Stoklosa
- (61) Parshall, G. W.; Ittel, S., *Homogeneous Catalysis*, John Wiley and Sons, New York, 1992.
- (62) Pignolet, L. H., *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum, New York, 1983.
- (63) Schanz, H.-J.; Jafarpour, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5187.
- (64) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.
- (65) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- (66) Herrmann, W. A.; Kocher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2163.
- (67) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- (68) Grasa, G. A.; Moore, Z.; Martin, K. L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Paquet, V.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 126.
- (69) Allen, D. P.; Crudden, C. M.; Calhoun, L. A.; Wang, R. Y.; Decken, A. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5736.
- (70) Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Mazzali, A.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Roberti, M.; Invidiata, F. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3765.
- (71) Okuma, K.; Sakai, O.; Shioji, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2003**, *76*, 1675.
- (72) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- (73) Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831.
- (74) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley-Interscience: New-York, 1992.
- (75) Hall, N. *Science* **1994**, *266*, 32.
- (76) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- (77) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.
- (78) Townsend, C. A. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 721.

- (79) Leadlay, P. F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 162.
- (80) Staunton, J.; Wilkinson, B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2611.
- (81) Khosla, C. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577.
- (82) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M., *Domino Reaction in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2006.
- (83) Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855.
- (84) Stille, J. R.; Santarsiero, B. D.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 843.
- (85) Field, L. D.; Messerle, B. A.; Wren, S. L. *Organometallics* **2003**, *22*, 4393.
- (86) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390.
- (87) Enders, D.; Huttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861.
- (88) Jeong, N.; Seo, S. D.; Shin, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10220.
- (89) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152.
- (90) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302.
- (91) Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878.
- (92) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671.
- (93) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.
- (94) Haszeldine, R. N.; Parish, R. V.; Parry, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 13.
- (95) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- (96) Jardine, F. H.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1574.
- (97) Montelatici, S.; van der Ent, A.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1054.
- (98) Halpern, J. *Organotransition Metal Chemistry*, Ishii, Y., Tsutsui, M., Eds.; Plenum: New York, 1975, p 109.

- (99) Halpern, J.; Wong, C. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 629.
- (100) Halpern, J.; Okamoto, T.; Zakhariev, A. *J. Mol. Catal.* **1976**, 2, 65.
- (101) Halpern, J. *Inorg. Chim. Acta* **1981**, 50, 11.
- (102) Halpern, J.; Okamoto, T. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 89, L53-L54.
- (103) Meakin, P.; Jesson, J. P.; Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3240.
- (104) Tolman, C. A.; Meakin, P. Z.; Lindner, D. L.; Jesson, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2762.
- (105) Daniel, C.; Koga, N.; Han, J.; Fu, X. Y.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3773.
- (106) Nelson, D. J.; Li, R.; Brammer, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 761.
- (107) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.
- (108) Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10159.
- (109) Brown, H. C. *Hydroboration*; Wiley-Interscience: New-York, 1962.
- (110) Soderquist, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4599.
- (111) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249.
- (112) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482.
- (113) Lane, C. F.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron* **1976**, 32, 981.
- (114) Kono, H.; Ito, K.; Nakai, Y. *Chem. Lett.* **1975**, 1095.
- (115) Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9350.
- (116) Burgess, K.; Vanderdonk, W. A.; Jarstfer, M. B.; Ohlmeyer, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6139.
- (117) Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5930.
- (118) Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*, John Wiley and Sons, London, 1975.
- (119) Brown, H. C.; Singh, S. M.; Rangaishenvi, M. V. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3150.
- (120) Brown, H. C.; Joshi, N. N.; Pyun, C.; Signaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1754.

- (121) Rangaishenvi, M. V.; Singaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286.
- (122) Brown, H. C.; Phadke, A. S.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7845.
- (123) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590.
- (124) Matteson, D. S.; Ray, R.; Rocks, R. R.; Tsai, D. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1083.
- (125) Matteson, D. S.; Erdlik, E. *Organometallics* **1983**, 1083.
- (126) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810.
- (127) Matteson, D. S.; Singh, R. P.; Schafman, B.; Yang, J.-J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4466.
- (128) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7588.
- (129) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810.
- (130) Chen, A. C.; Ren, L.; Crudden, C. M. *Chem. Comm.* **1999**, 611.
- (131) Crudden, C. M.; Hleba, Y. B.; Chen, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200.
- (132) Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T. *Organometallics* **1993**, *12*, 975.
- (133) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601.
- (134) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482.
- (135) Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5198.
- (136) Brill, W. K.-D.; Papeo, G., *C-C Bond-Forming Reaction*, Wiley-VCH, 2006, p143.
- (137) Luh, T.-Y.; Leung, M.-k.; Wong, K.-T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187.
- (138) Farina, V., *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon Oxford, U. K., 1995, *12*, 161.
- (139) Leong, W. W.; Larock, R. C., *In Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon, Oxford, U. K., 1995, *12*, 131.

- (140) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VHC, Weinheim, 1998.*
- (141) Still, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504.
- (142) Still, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- (143) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803.
- (144) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (145) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- (146) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4544.
- (147) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- (148) Saito, S.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024.
- (149) Uenishi, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.
- (150) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- (151) Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszack, M. A. *Org. Synth.* **1997**, *75*, 53.
- (152) Miyaura, N.; Suginome, H.; Suzuki, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3271.
- (153) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369.
- (154) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Organic Reactions*, Wiley, New-York, 1997.
- (155) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- (156) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.
- (157) Boger, D. L. *Modern Organic Synthesis*, TSIR Press, La Jolla, 1999.
- (158) Nelson, D. J.; Cooper, P. J.; Sounddararajan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1414.
- (159) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885.
- (160) Matteson, D. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859.
- (161) Soderquist, J. A.; Justo de Pomar, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3537.

- (162) Molander, G. A.; Yun, C. S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534.
- (163) Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.
- (164) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910.
- (165) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hillis, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- (166) Netherton, M. R.; Neuschutz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
- (167) Marcone, J. E.; Moloy, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8527.
- (168) Lebel, H.; Paquet, V. *Resultats non-publiés*.
- (169) Delmas, D.; Lancon, A.; Colin, D.; Jannin, B.; Latruffe, N. *Current Drug Targets* **2006**, *7*, 423.
- (170) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W.; Fong, H. H.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218.
- (171) Savouret, J. F.; Quesne, M. *Biomed. Pharmacotherapy* **2002**, *56*, 84.
- (172) Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett* **2002**, 447.
- (173) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305.
- (174) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3649.
- (175) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C. J.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
- (176) Ghosh, S. K.; Singh, R.; Singh, G. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4141.
- (177) Han, X. J.; Stolz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.
- (178) Hanamoto, T.; Kobayashi, T.; Kondo, M. *Synlett* **2001**, 281.
- (179) Liu, X. X.; Deng, M. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 622.
- (180) Mee, S. P. H.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J* **2005**, *11*, 3294.
- (181) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.
- (182) Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149.

- (183) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.
- (184) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11858.
- (185) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 979.
- (186) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554.
- (187) Zhang, Z. H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4331.
- (188) Botella, L.; Najera, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1833.
- (189) Ferre-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323.
- (190) Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4599.
- (191) Collier, P. N.; Campbell, A. D.; Patel, I.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802.
- (192) Sabat, M.; Johnson, C. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1089.
- (193) March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New-York, **1992**, p. 24.
- (194) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945.
- (195) Fontana, A.; Muniain, C.; Cimino, G. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1027.
- (196) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 465.
- (197) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 594.
- (198) Tada, M.; Yang, Y.; Arakawa, Y. *Preparation of abietane diterpenes as antibacterial agents against vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) and/or methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2003267910, 2003.
- (199) Cimino, G.; Derosa, S.; Destefano, S.; Morrone, R.; Sodano, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1093.
- (200) Fontana, A.; Avila, C.; Martinez, E.; Ortea, J.; Trivellone, E.; Cimino, G. *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 339.
- (201) Fontana, A.; Gimenez, F.; Marin, A.; Mollo, E.; Cimino, G. *Experientia* **1994**, *50*, 510.
- (202) Lange, U.; Plitzko, W.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5781.

- (203) Xiong, Y.; Wang, K.; Pan, Y.; Sun, H.; Tu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 786.
- (204) Lebel, H.; Ladjel, C.; Bréthous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321.
- (205) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1641.
- (206) Liao, Y.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5897.
- (207) Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Varseef, G. N.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302.
- (208) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- (209) Mirafzal, G. A.; Cheng, G. L.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176.
- (210) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925.
- (211) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493.
- (212) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034.
- (213) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13468.
- (214) Vedejs, E.; Peterson, M. J. I., *Advances in Carbanion Chemistry*, Snieckus, V., Ed.; JAI Press: Greenwich, CN, 1996; Vol. 2.
- (215) Vedejs, E.; Fleck, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861.
- (216) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948.
- (217) Vedejs, E.; Fleck, T. J.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4637.
- (218) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157.
- (219) Pedro, F. M.; Hirner, S.; Kühn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7777.
- (220) Pedro, F. M.; Santos, A. M.; Baratta, W.; Kühn, F. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 302.
- (221) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887.
- (222) Poupon, J.-C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415.
- (223) Horner, L.; Mumenthey, G.; Moses, H.; Beck, P. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2782.
- (224) Gallop, M. A.; Ropper, W. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1986**, *25*, 121.

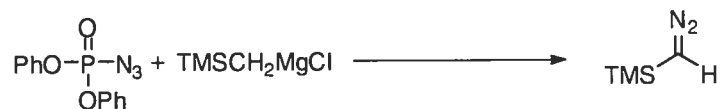
- (225) Nagashima, H.; Kondo, H.; Hayashida, T.; Yamaguchi, Y.; Gondo, M.; Masuda, K.; Miyazaki, K.; Matsubara, K.; Kirchner, K. *Coord. Chem. Chem.* **2003**, *245*, 177.
- (226) Herrmann, W. A.; Roesky, P. W.; Wang, M.; Scherer, W. *Organometallics* **1994**, *13*, 4531.
- (227) Herrmann, W. A.; Roesky, P. W.; Scherer, W.; Kleine, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 4536.
- (228) Santos, A. M.; Romao, C. C.; Kühn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2414.
- (229) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625.
- (230) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925.
- (231) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493.
- (232) Zhang, X. P.; Chen, P. *Chem. Eur.* **2003**, *9*, 1852.
- (233) Chen, X.; Zhang, X. P.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3798.
- (234) Formation et réactivité des carbènes de ruthénium: Doyle, M. P.; McKerver, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley: New York, 1998.
- (235) Wong, F. M.; Wang, J.; Hengge, A. C.; Wu, W. *Org. Lett.* **2007**, ASAP.
- (236) Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187.
- (237) Clemens, J.; Green, M.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 1620.
- (238) Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 514.
- (239) Diaz, E. L.; Brookhart, M.; White, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2442.
- (240) Vaska, L.; DiLuzio, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2784.
- (241) Collman, J. P.; Kubota, M.; Vastine, F. D.; Sun, J. Y.; Kang, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5430-5437.
- (242) Cowie, M.; Loeb, S. J.; McKeer, I. R. *Organometallics* **1986**, *5*, 854.
- (243) Schramm, K. D.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2932.
- (244) Mango, F. D.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1654.

- (245) Allen, A. D.; Senoff, C. V. *Chem. Commun.* **1965**, 621.
- (246) Leigh, G. J. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 277.
- (247) MacLachlan, E. A.; Fryzuk, M. D. *Organometallics* **2006**, *25*, 1530.
- (248) Gynane, M. J. S.; Jeffery, J.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 34.
- (249) Ibers, J. A.; La Placa, S. J. *Science* **1964**, *145*, 920.
- (250) La Placa, S. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2581.
- (251) Feig, A. L.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 759-805.
- (252) Karlin, K. D.; Kaderli, S.; Zuberbuhler, A. D. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139-147.
- (253) Solomon, E. I.; Sundaram, U. M.; Machonkin, T. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563-2605.
- (254) Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841-2887.
- (255) McGinney, J. A.; Doedens, R. J.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 2243.
- (256) Wang, H. H.; Pignolet, L. H.; Reedy, P. E.; Olmstead, M. M.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 377-383.

Annexes

General Procedures.

Synthesis of trimethylsilyldiazomethane.¹

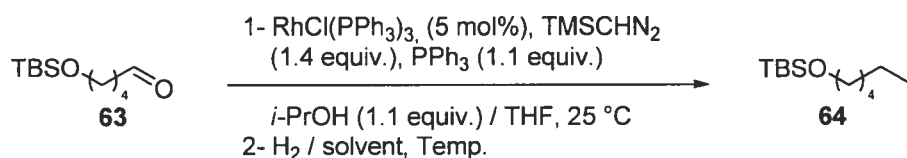


A three-necked round bottom flask was equipped with a 250 ml pressure-equalizing dropping funnel capped with a rubber septum. The apparatus is flushed with argon and an argon atmosphere was maintained throughout the reaction. A solution of diphenylphosphorazidate (46.0 g, 167 mmol) in ethyl ether (200 mL) is placed in the flask with a syringe. The Grignard reagent (200 mL, 200 mmol) is transferred to the dropping funnel, the flask is cooled at -10 °C and the stirring is started. The Grignard reagent is added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C. After the addition is complete the flask is placed in an ice bath and the mixture is stirred for 2 hours. Then the flask is stored in a fridge overnight. The reaction mixture is cooled again to -15 °C with vigorous stirring water (50 mL) is carefully added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below 0 °C and the stirring is continue for 30 minutes. The reaction mixture is then filtered by suction using a Buchner. The white solid is thoroughly washed with three 50 mL portion of diethyl ether. The combined filtrate is washed with two 50 mL portions of water and dried over sodium sulfate. After the sodium sulfate is removed by filtration, the filtrate is placed in a 1 L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, the solution is slowly concentrated by distillation at atmospheric pressure. The remaining deep yellow solution is distilled through a "U" tube under reduced pressure (0.1 mmHg). The distillate is then dried over sodium sulfate. The drying agent is removed by filtration and the solution is concentrated by distillation until the temperature reaches 80 °C. The resulting product is stored in a fridge with protection from light.

The concentration of trimethylsilyldiazomethane was determined by ^1H NMR analysis: 46 mg of dibenzyl was dissolved in 0.5 mL of trimethylsilyldiazomethane and 0.5 mL of CDCl_3 . The concentration was determined as follow:

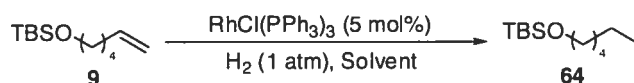
$$[\text{D}] = 2 \times \text{dibenzyl integration (2.99 ppm)} / \text{diazo integration (2.58 ppm)}.$$

Table 14: Tandem reaction using differents solvents.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.0 mL) in an hydrogenation pressure vessel, was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde **63** (0.108 g, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL, 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the indicated solvent (5 mL) was added and the reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under 1 atm pressure of hydrogen. After 12 h the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

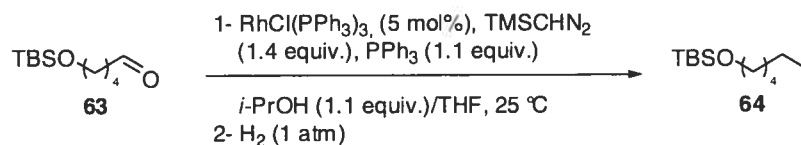
Table 15: Hydrogenation reaction using differents solvents.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) in the appropriate solvent (5 ml) was added alkene **9** (0.500 mmol). The resulting red mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a 1 atm pressure of hydrogen. When the reaction was completed by TLC analysis, a conversion

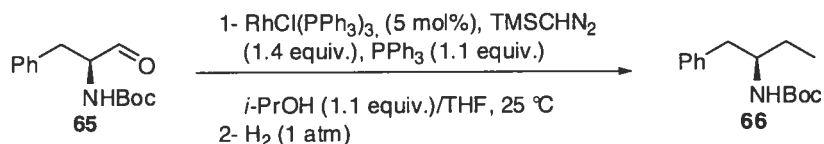
(product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

Equation 10: One-pot methylenation-hydrogenation under 1 atm pressure.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.0 mL) in an hydrogenation pressure vessel, was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde **63** (0.108 g 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL, 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under 1 atm pressure of hydrogen. After 12 h the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

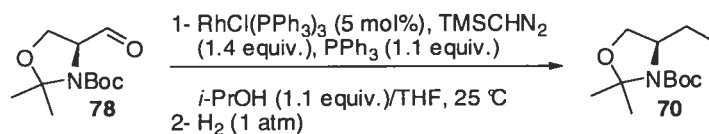
Equation 11: One-pot sequence on aldehyde **65**.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.046 g, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL), was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by *tert*-butyl (*S*)-1-Formyl-2-phenylethylcarbamate **65** (0.249 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL, 7.10 M, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the

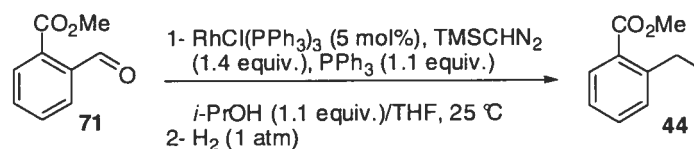
methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a 1 atm pressure of hydrogen, (*R*)-*tert*-butyl 1-phenylbutan-2-ylcarbamate **66** (0.184 g, 77% y.) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane): R_f 0.36 (5% ethyl acetate/hexane); $[\alpha]_D^{25} = +5.00$ (c 1.8, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.24-7.19 (m, 3H, Ar), 4.33 (s, 1H, NH), 3.77 (s (br), 1H, CHN), 2.83-2.75 (m, 2H, ArCH₂), 1.58-1.50 (m, 1H, CH-CH₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36-1.28 (m, 2H, CH-CH₂), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO, 120°C) δ 156.2, 140.5, 130.0, 128.9, 126.7, 78.6, 54.6, 41.7, 29.3, 28.1, 10.9. IR 3343, 2926, 1683, 1364, 1167, 698 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for C₁₅H₂₃NO₂Na [M]⁺: 272.16297. Found: 272.16210.

Equation 13: One-pot sequence under 1 atm hydrogen pressure.



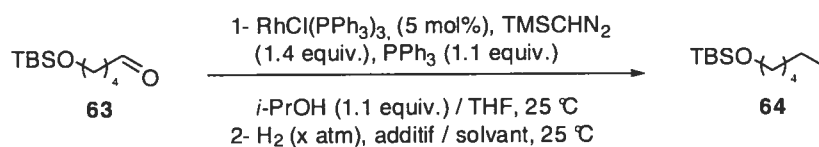
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.0 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylate **78** (0.114 g, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL, 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a 1 atm pressure of hydrogen. After 12 h the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

Equation 14: One-pot sequence under 1 atm hydrogen pressure



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.0 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by methyl 2-Formylbenzoate **71** (0.082 g, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL, 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a 1 atm pressure of hydrogen. After 12 h the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

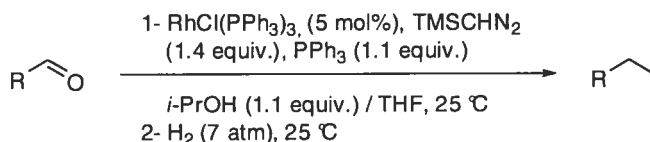
Table 16: One-pot methylenation-hydrogenation: Optimisation



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.023 g, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.0 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by aldehyde **63** (0.108 g, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL, 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis; for entry 1, dioxane (5 mL) was added, for entry 2 tricholoaluminium (0.066 g, 0.500 mmol) was added, for entry 3 H₂O₂ (drops, 30% in water) was added for entry 4 hexane (5 mL) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature

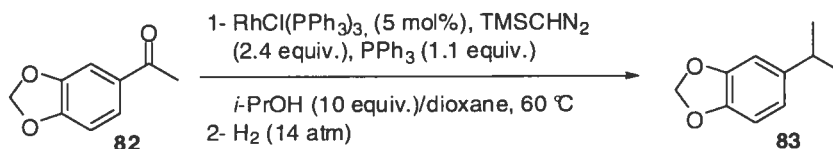
under a 1 atm pressure of hydrogen. After 12 h the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

Table 17: Typical Experimental Procedure for the Rhodium-Catalyzed Methylenation-Hydrogenation of Aldehydes.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.046 g, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) in an hydrogenation pressure vessel, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL, 7.10 M, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was purged with hydrogen then pressurized at 100 psi (7 atm) of hydrogen and stirred 12 h. After this time the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude alkane was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

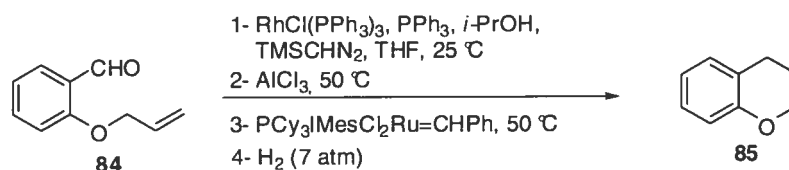
Equation 15: Typical Experimental Procedure for the Rhodium-Catalyzed Methylenation-Hydrogenation of Ketones.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.046 g, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in dioxane (10.0 mL), was added 2-propanol (0.924 mL, 10.0 mmol) followed by 1-(Benzo-[1,3]dioxol-6-yl)ethanone **82** (0.164 g,

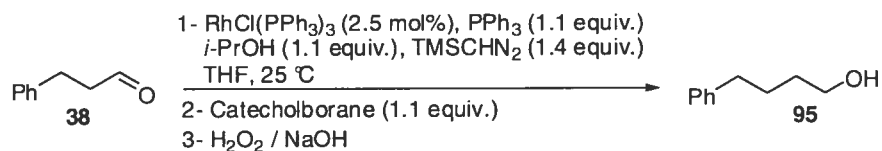
1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.337 mL, 7.10 M, 2.40 mmol). The reaction mixture was then heated at 60 °C. When the methylenation was completed by TLC analysis, the reaction mixture was cooled at room temperature, then transferred in a hydrogenation pressure vessel. The reaction mixture was purged with hydrogen then pressurized at 200 psi (14 atm) of hydrogen and then stirred 12 h. After this time the solvent was evaporated under reduced pressure. The product was purified using the indicated solvent.

Equation 16: One-pot Methylenation-Ring-Closing-Metathesis-Hydrogenation.

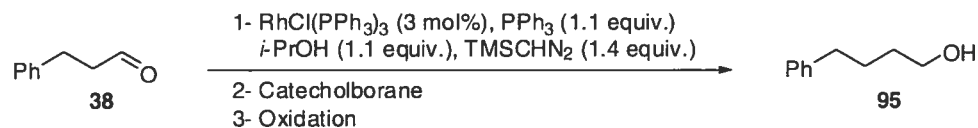


To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.046 g, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) in an hydrogenation pressure vessel, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by 2-(Allyloxy)benzaldehyde **84** (0.162 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL, 7.10 M, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, AlCl₃ (0.135 g, 1.00 mmol) was added and the resulting mixture was heated 2 h at 50 °C. PCy₃IMesCl₂Ru=CHPh (0.085 g, 0.100 mmol) was then added and the solution was heated 5 h at 50 °C. The mixture was cooled to room temperature, purged with hydrogen, pressurized at 100 psi (7 atm) of hydrogen and then stirred 12 h. After this time the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the reaction mixture.

Equation 18: One-pot methylenation-hydroboration.

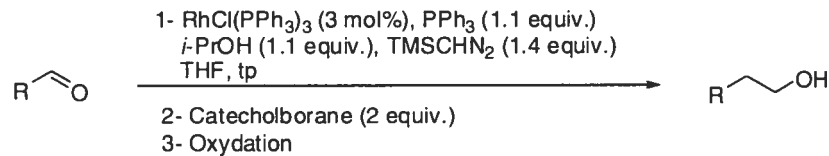


To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by hydrocinnamaldehyde (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL of a 7.10 M solution, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation is completed by TLC analysis, catecholborane (0.115 mL, 1.10 mmol) was slowly added and the reaction was stirred 3 hours at room temperature. The flask was opened to air and the reaction mixture was cooled to 0 °C. A solution of NaOH (3.0 mL of a 2.0 M solution, 6.00 mmol) was added followed by H₂O₂ (3.00 mL of a 35% solution, 36.0 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred under air atmosphere for another 3 hours. The mixture was then extracted with ethyl ether (2 x 10 ml), and the combined organic layers were washed with saturated solutions of NH₄Cl_{sat} (10 mL), NaHCO_{3sat} (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Table 18: Catalytic Methylenation-Hydroboration of Aliphatic Aldehydes: Optimisation

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the hydrocinnamaldehyde (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL of a 7.10 M solution, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. For entry 6 this first step was performed in dioxane at 60 °C. When the methylenation was completed by TLC analysis, the indicated quantity of catecholborane (0.210 mL, 2.00 mmol for entry 1 and 5 to 8, 0.115 mL, 1.10 mmol for entry 2, 0.157 mL, 1.50 mmol for entry 3). For entry 2, 3, 4 and 7 dioxane (3 mL) was added. The reaction was stirred 3 hours at room temperature. the flask was opened to air and the reaction mixture was cooled to 0 °C. For entry 1, 2, 3, 4, 6 a solution of NaOH (3.0 mL of a 2.0 M solution, 6.00 mmol) was added followed by H₂O₂ (3.00 mL of a 35% solution, 36.0 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred under air atmosphere for another 3 hours. For entry 5, dioxane (3 mL) was also added. For entry 7 water (3.0 mL) and sodium perborate (0.240 g, 3.00 mmol) were added sequentially to the flask. The reaction mixture was then maintained at room temperature for 3 h with vigorous stirring under air atmosphere. For entry 8, dioxane (3 mL) was also added. The mixture was then extracted with ethyl ether (2 x 10 ml), and the combined organic layers were washed with solutions of NH₄Cl_{sat} (10 mL), NaHCO_{3sat} (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture. For entry 1, 4, 5, 7, 8 the crude alcohol (0.093 g, 0.620 mmol for entry 1, (0.118 g, 0.790 mmol) for entry 4, (0.112 g, 0.750 mmol), for entry 5, (0.082 mL, 0.550 mmol), for entry 7, (0.105, 0.700 mmol), for entry 8) was obtained after purification by flash chromatography on silica gel. (30% ethyl acetate/hexane).

Table 19: Typical Experimental Procedure for Methylenation-Hydroboration of Aliphatic Aldehydes



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL of a 7.10 M solution, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation is completed by TLC analysis, catecholborane (0.210 mL, 2.00 mmol) was slowly added and the reaction was stirred at room temperature. When the hydroboration was completed by TLC analysis, the resulting organoborane was oxidized following method A or B.

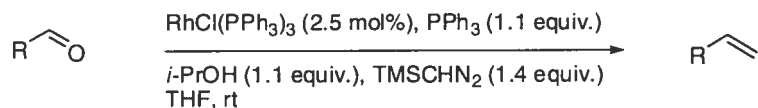
Oxidation method A. H₂O₂/NaOH.

When the hydroboration is completed by TLC analysis, the flask was opened to air and dioxane (3.0 mL) was added; the reaction mixture was then cooled to 0 °C. A solution of NaOH (3.0 mL of a 2.0 M solution, 6.00 mmol) was added followed by H₂O₂ (3.00 mL of a 35% solution, 36.0 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred under air atmosphere for another 3 hours. The mixture was then extracted with ethyl ether (2 x 10 ml), and the combined organic layers were washed with a solutions of NH₄Cl_{sat} (10 mL), NaHCO_{3sat} (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude alcohol was purified by flash chromatography on silica gel using the indicated solvent.

Oxidation method B. NaBO₃.

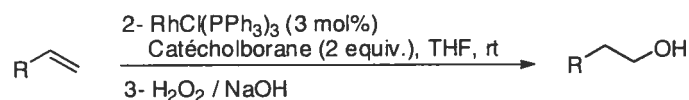
When the hydroboration is completed by TLC analysis, the flask was opened to air and dioxane (3.0 mL) followed by water (3.0 mL) and sodium perborate (0.240 g, 3.00 mmol) were added sequentially to the flask; The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h with vigorous stirring under air atmosphere. The two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The crude alcohol was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 20: Methylenation Reaction on Aliphatic Aldehydes.



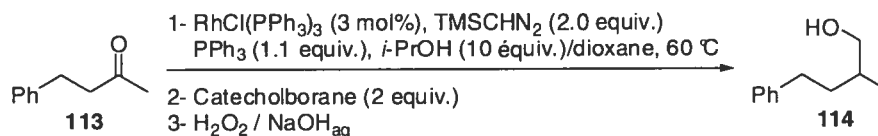
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL of a 7.10 M solution, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation was completed by TLC analysis, the crude alcohol was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 21: Hydroboration Reaction of Aliphatic Alkenes.



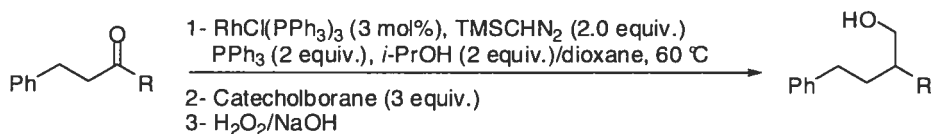
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) in THF was slowly added catecholborane (0.210 mL, 2.00 mmol). The reaction mixture was maintained at room temperature for 3 h with vigorous stirring under air atmosphere. The intermediate was oxidized using method A. The two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried with MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The crude alcohol was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Equation 19: Catalytic Methylenation-Hydroboration of methylketones, first try.



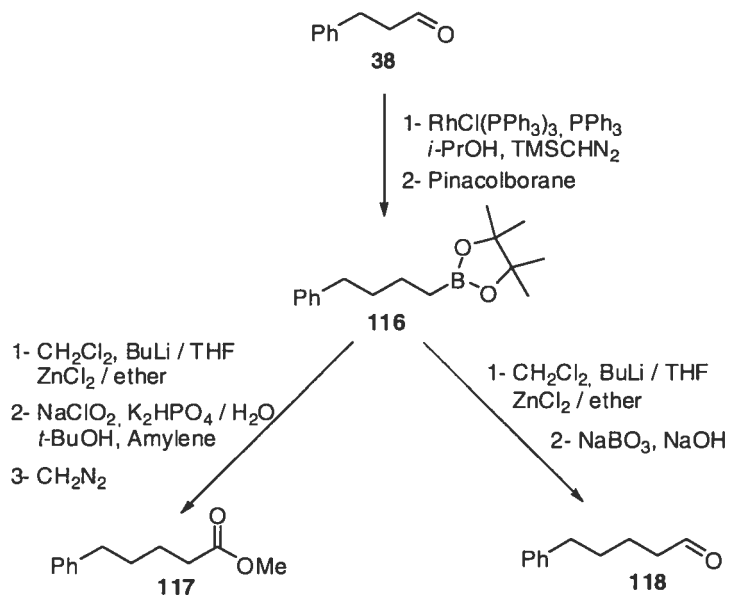
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, were added 2-propanol (0.150 mL, 2.00 mmol) followed by 4-phenylbutan-2-one (0.148 g, 1.00 mmol). The resulting mixture was heated at 60 °C and trimethylsilyldiazomethane (0.280 mL of a 7.10 M solution, 2.00 mmol) was added dropwise. When the reaction is completed by TLC analysis, the mixture is allowed to cool to room temperature and catecholborane (0.212 mL, 2.00 mmol) was added and the mixture was stirred 3 hours at room temperature. The resulting organoborane was oxidized following method A. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Table 22: Catalytic Methylenation-Hydroboration of Ketones.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.027 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.520 g, 2.00 mmol) in THF (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.150 mL, 2.00 mmol) followed by the ketone (1.00 mmol). The resulting mixture was heated at 60 °C and trimethylsilyldiazomethane (0.280 mL of a 7.10 M solution, 2.00 mmol) was added dropwise. When the reaction is completed by TLC analysis, the mixture is allowed to cool to room temperature and catecholborane (0.319 mL, 3.00 mmol) was added. When the hydroboration is completed by TLC, the resulting organoborane was oxidized following method A.

Schéma 28: Catalytic Methylenation-Hydroboration-Homologation of Hydrocinnamaldehyde.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.013 g, 0.015 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.00 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.042 mL, 0.55 mmol) followed by the hydrocinnamaldehyde (0.670 mg, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL of a 7.10 M solution, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the reaction is completed by TLC analysis, pinacolborane (0.145 mL, 1.00 mmol) was slowly added and the reaction was stirred at room temperature. When the hydroboration was completed by TLC analysis, the volume was reduced to roughly 2 mL under reduced pressure. LiCHCl_2 (1.00 mmol) was generated by the dropwise addition of *n*-BuLi (0.470 mL of a 2.10 M solution in hexane, 1.00 mmol) to a mixture of dichloromethane (0.500 mL, 7.80 mmol) in THF (3.50 mL) at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 10 min before the addition of the organoborane. ZnCl_2 (0.50 mL of a 1.0 M solution in Et_2O , 0.50 mmol) was then added. The reaction was warm up to room temperature overnight. The volatiles were then removed under a vigorous flow of argon. The residue was quenched with 2 mL of saturated NH_4Cl solution, extracted with light petroleum ether (4 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was then oxidized following method C or D.

*Oxidation method C: Synthesis of 5-phenylpentanoic acid methyl ester (117).*²

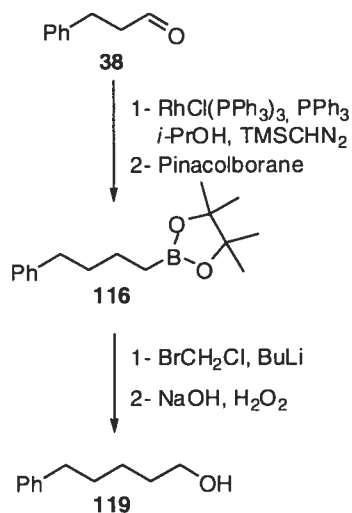
The residue obtained from 4.7 was dissolved in *t*-BuOH (10 mL) and amylene (2.0 mL). A solution (20 mL) of NaClO_2 (0.600 g, 6.00 mmol) and K_2HPO_4 (0.920 g, 7.20 mmol) was prepared; 10 mL of this solution were added and the reaction was stirred for 24 h, under air atmosphere. The other 10 mL were added and the reaction was stirred for another 72 h. The volatiles were removed in vacuo, and the resulting aqueous residue was extracted with ether (3 x 10 mL) and ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 15 mL) and then extracted with saturated aqueous NaHCO_3 (2 x 15 mL). The combined basic aqueous layers were then slowly acidified to pH 2 with concentrated HCl. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (4 x 25 mL). The organic extracts were then combined, washed with water (10

mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting white solid was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL) and diazomethane (1.07 mL of a 0.70 M solution in ether, 0.75 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography using the indicated solvent

Oxidation method D: Synthesis of 5-phenylpentanal (118).³

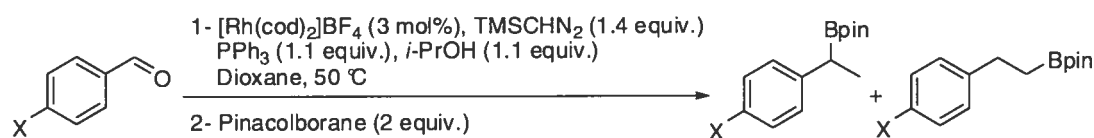
The residue obtained from 4.7 was then dissolved in THF (5 mL). Sodium perborate (0.120 g, 1.50 mmol) was added to the flask followed by 5 mL of water and a solution of NaOH (0.25 ml of a 2 M solution, 0.50 mmol). The mixture was stirred at room temperature, under air atmosphere, over night. The mixture was then extracted with ethyl ether (4 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Catalytic methylenation-hydroboration-homologation: Synthesis of 5-phenyl-1-pentanol (119).



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.013 g, 0.015 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5.00 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the hydrocinnamaldehyde (0.670 mg, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.098 mL of a solution 7.10 M, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the reaction is completed by TLC analysis, pinacolborane (0.145 mL, 1.00 mmol) was slowly added and the reaction was stirred at room temperature. When the reaction is completed by TLC analysis, the volume was reduced to roughly 2 mL under reduced pressure. Bromochloromethane (0.350 mL, 0.550 mmol) was then added and the reaction solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; *n*-BuLi (0.260 mL of a 2.10 M solution in hexane, 0.55 mmol) was added dropwise. The reaction was warmed to ambient temperature over night. The volatiles were removed under a flow of argon. The residue was quenched with 5 mL of saturated NH_4Cl , extracted with light petroleum (4 x 10 mL) dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was then submitted to oxidation following the method A. The crude alcohol was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

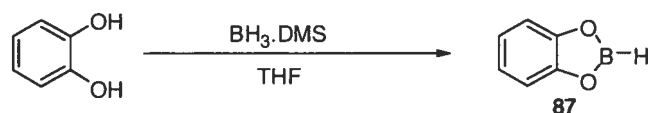
Table 25: Catalytic Methylenation-Hydroboration of Aromatic Aldehydes.



To a solution of $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.012 g, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (0.290 g, 1.10 mmol) in dioxane (10.0 mL) under argon atmosphere, was added 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). The mixture was heated at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and trimethylsilyldiazomethane (0.197 mL of a 7.10 M solution, 1.40 mmol) was added. When the reaction is completed by TLC analysis, the mixture was allowed to cool to room temperature and pinacolborane (0.290 mL, 2.00 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred over night. The solvent was removed

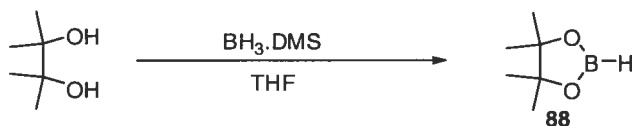
under reduced pressure; the crude organoborane was purified by flash chromatography. The ratio branched/linear of the boronate ester was obtained by GC/MS.

Synthesis of Catecholborane (**87**).⁴



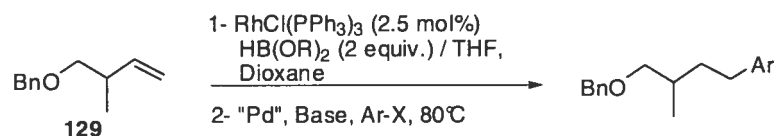
In a dry 250 mL flask was placed $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (7.59 g, 100 mmol) in THF (50 mL) under argon. The flask was immersed in an ice bath, and a solution of 1,2-dihydroxybenzene (11.0 g, 100 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise over 30 minutes with efficient stirring at 0 °C. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 25 °C for an additional 30 minutes. Distillation under argon provided 7.9 g (65.9 mmol, 65% y.) of product **87**: bp 76-77 (100 mmHg).

Synthesis of Pinacolborane (**88**).⁵



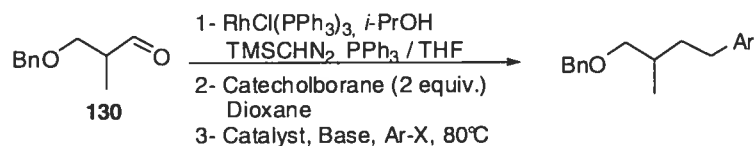
In a dry 25 mL flask was placed 2,3-dimethylbutane-2,3-diol (5.0 g, 42.3 mmol) in dichloromethane (5 mL). The flask was immersed in an ice bath, and $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (3.21 g, 42.3 mmol) was added dropwise at 0 °C. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 0 °C for an additional 1 hour and was then warmed to 25 °C until no further evolution of hydrogen was observed. This solution was then evaporated in vacuo and product **88** was used without further purification.

Table 26: Hydroboration-Suzuki cross-coupling sequence.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) in THF (3 mL) and dioxane (3 mL) was added ((2-Methylbut-3-enyloxy)methyl)benzene (0.088 g, 0.500 mmol) and catecholborane (0.105 mL, 1.00 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature. When the hydroboration reaction was completed by TLC analysis the base (2 mmol) was added followed by palladium catalyst (0.025 mmol) and the arylhalide (1.00 mmol). For entries 2 to 7 triphenylphosphine (0.013 g, 0.050 mmol) was added. The reaction was heated at 80 °C 24 to 48 h. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

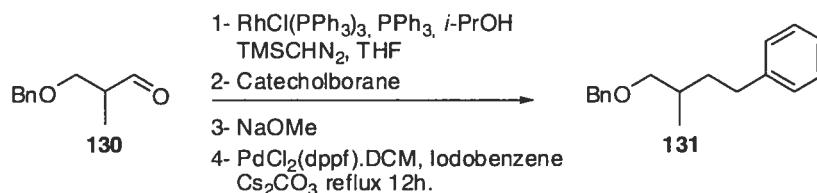
Table 27: Methylenation-Hydroboration-Suzuki cross-coupling sequence.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, dioxane (3 mL) was added followed by catecholborane (0.105 mL, 1.00 mmol). The mixture was stirred at room temperature 3 h. When the hydroboration reaction was completed by TLC analysis the base was added followed by palladium catalyst (0.025 mmol) and the arylhalide

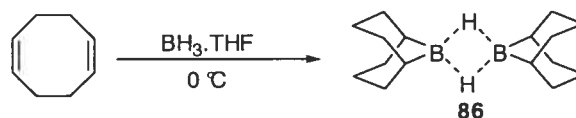
(1.00 mmol). The reaction was heated at 80 °C 24 h. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Equation 32: Formation of a "ate" complex.



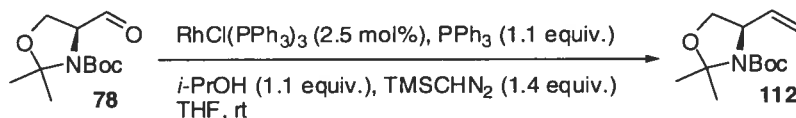
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, dioxane (3 mL) was added followed by catecholborane (0.105 mL, 1.00 mmol). The mixture was stirred at room temperature 3 h. When the hydroboration reaction was completed by TLC analysis, sodium methoxide was added (2.00 mL, 1.00 mmol) and the reaction was stirred 3 h at room temperature. Cesium carbonate (0.325 g, 1.00 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (0.020 g, 0.025 mmol), iodobenzene (0.114 mL, 1.00 mmol), were then added and the mixture was stirred 12 h at 80 °C. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Equation 33: 9-Borabicyclononane synthesis.⁶



A round-bottom flask surmounted by an addition funnel and a distillation assembly was charged with 1,2-dimethoxyethane (1,2-DME)(100 mL) and borane-methyl sulfide complex (30 mL, 0.306 mmol). The addition funnel was charged with 1,5-cyclooctadiene (33.0 g, 0.306 mmol). The borane solution was stirred at 50-60 °C and the 1,5-cod was added drop wise over 1 h during which time dimethylsulfide (DMS) was distillate slowly from the reaction mixture. After the addition was complete, approximately 60 mL, of the solution was distilled to reach a distillation temperature of 83-85 °C which indicated the removal of the DMS from the reaction mixture. The distillation assembly was replaced with a rubber septum and 1,2-DME was added to bring the volume to 250 mL. The mixture was cooled slowly to 0 °C which results in the formation of crystalline 9-BBN. The supernatant liquid was decanted with a double-ended needle and the residue was dissolved in fresh 1,2-DME. (250 mL). After cooling slowly to 0 °C, the supernatant liquid was removed as above, and the 9-BBN was dried in vacuo over night, to give 32.4 g (88% y.).

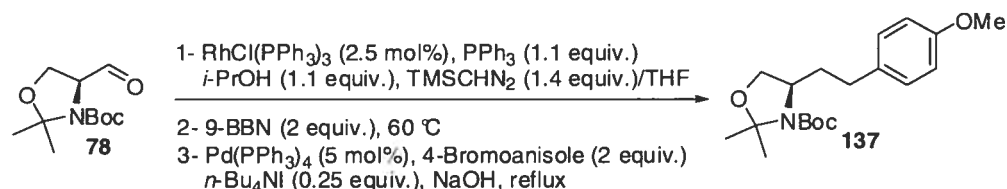
Equation 35: Methylenation reaction on Garner's aldehyde.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and

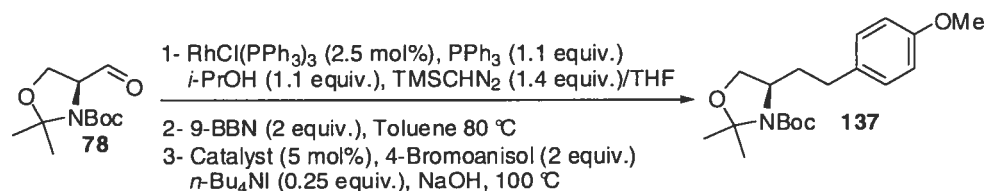
the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, the residue was purified by flash chromatography.

Equation 36: Multicatalytic process in THF.



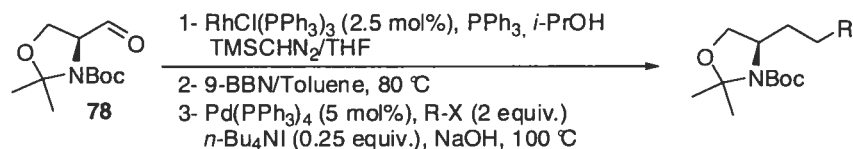
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (5 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde **78** (0.115 g, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol) was added. The mixture was then heated to 60 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL), Pd(PPh₃)₄ (0.028 g, 0.025 mmol) were then added, followed by 4-bromoanisole (0.125 mL, 1.00 mmol). Finally tetrabutylammonium iodide (*n*-Bu₄NI) (0.044 g, 0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at reflux overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 30: Multicatalytic process: Optimisation.



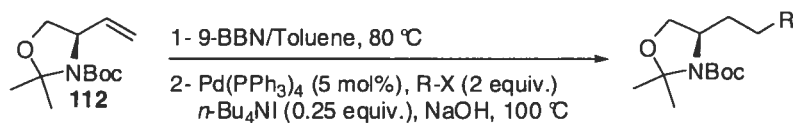
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL) was added, followed by 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated to 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL), the indicated catalyst (0.025 mmol) was added, followed by the 4-bromoanisole (0.125 mL, 1.00 mmol). Finally tetrabutylammonium iodide (*n*-Bu₄NI) (0.044 g, 0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 100 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 31 (*Procedure E*): Rhodium-Catalyzed Methylenation/Suzuki Cross-Coupling
Process: Scope



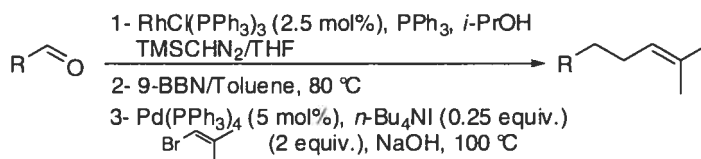
To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL) was added, followed by 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated to 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) was then added and thus quenched the excess of 9-BBN. After the gaz evolution is finished, Pd(PPh₃)₄ (0.028 g, 0.025 mmol) was added, followed by the corresponding alkyl or aryl halide (1.00 mmol). Finally tetrabutylammonium iodide (*n*-Bu₄NI) (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 32: Step by Step Sequence.



To a solution of alkene **112** (0.113 g, 0.500 mmol) in toluene was added 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.122 g, 0.500 mmol). The mixture was then heated to 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) and Pd(PPh₃)₄ (0.028 g, 0.025 mmol) were then added, followed by the corresponding alkyl or aryl halide (1.00 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

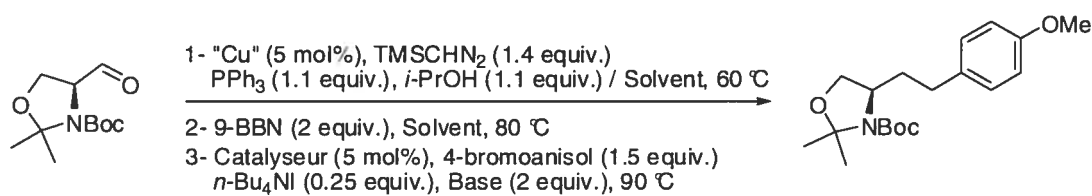
Table 33: Multicatalytic Process: Scope.



To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL) was added, followed by 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated

to 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) and Pd(PPh₃)₄ (0.028 g, 0.025 mmol) were added, followed by 1-bromo-2-methylprop-1-ene (0.102 mL, 1.00 mmol). Finally tetrabutylammonium iodide (*n*-Bu₄NI) (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 35: Copper-Catalysed Multicatalytic Process: Optimisation.

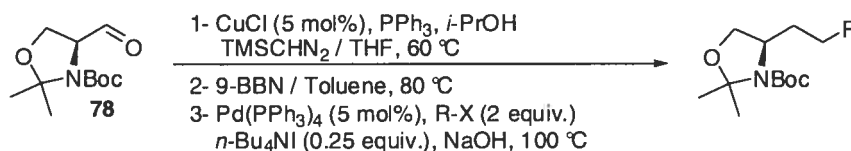


To a solution of copper chloride (2.5 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in the indicated methylation solvent (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.114 g, 0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C. When the methylation reaction was completed by TLC analysis, the indicated coupling solvent (3 mL) was added, followed by 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of the indicated base (1.00 mmol) and the indicated coupling catalyst (0.025 mmol) was added followed by 4-bromoanisole (0.10 mL, 0.750 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced

pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

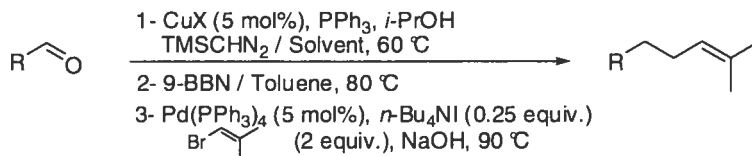
For entry 1 copper iodide (4.8 mg, 0.025 mmol) was used to catalyze the methylenation reaction.

Table 36 (*Procedure F*): Copper-Catalyzed Methylenation-Hydroboration-Suzuki Cross-Coupling Process: Scope



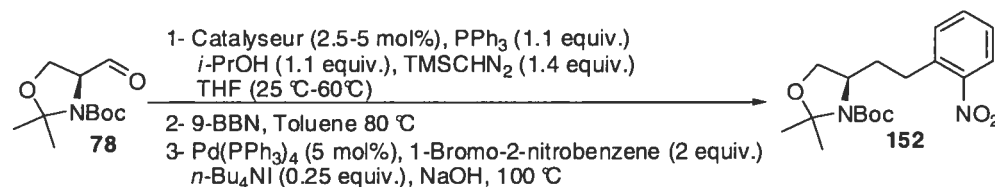
To a solution of copper chloride (2.5 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL) was added, followed by 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) was then added and thus quenched the excess of 9-BBN. After the gaz evolution is finished, Pd(PPh₃)₄ (0.025 mmol, 0.028 g) was added followed by the corresponding alkyl or aryl halide (0.750 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.044 g, 0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 37: Copper-Catalysed Methylenation-Hydroboration-Suzuki Cross Coupling Muticatalytic process: Scope.



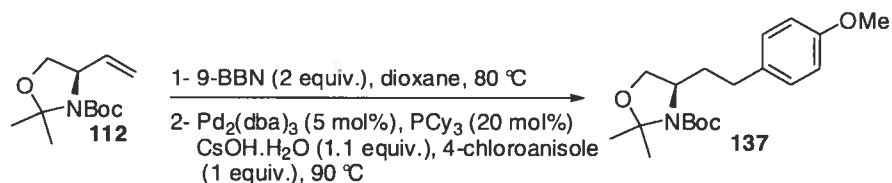
To a solution of the indicated copper catalyst (0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL) or dioxane (6 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde (0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL) was added for entry 1, followed by 9-Borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) was then added and thus quenched the excess of 9-BBN. After the gaz evolution is finished, Pd(PPh₃)₄ (0.025 mmol, 0.028 g) was added followed by 1-bromo-2-methylprop-1-ene (0.102 mL, 1.00 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.044 g, 0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 38: Methylenation-Hydroboration-Suzuki Cross Coupling Muticatalytic process: Nitroaromatic substrates.



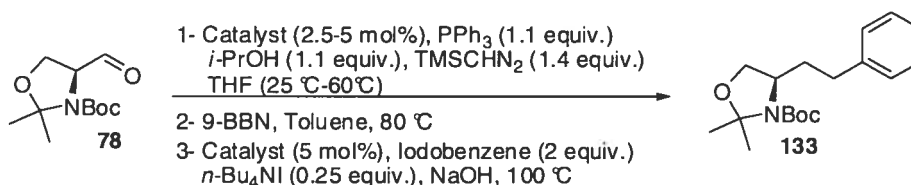
To a solution of copper chloride (entry 3) (2.5 mg, 0.025 mmol) or chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (entry 1, 2) (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde **78** (0.114 g, 0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C (entry 3) or run at room temperature (entries 1, 2). When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL), followed by 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) and the indicated coupling catalyst (0.025 mmol) were added followed by 1-bromo-2-nitrobenzene (0.202 g, 1.00 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.044 g, 0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Equation 38: Methylenation-Hydroboration-Suzuki Cross Coupling Muticatalytic process with arylchloride.



To a solution of alkene **112** (0.113 g, 0.500 mmol) in dioxane was added (9-BBN) (0.122 g, 0.500 mmol). The mixture was then heated to 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. CsOH. H₂O (0.092 g, 0.550 mmol) Pd₂(dba)₃ (0.022 g, 0.025 mmol) and tricyclohexylphosphine (0.028 g, 0.100 mmol) were then added, followed 4-chloroanisole (0.122 mL, 1.00 mmol). the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

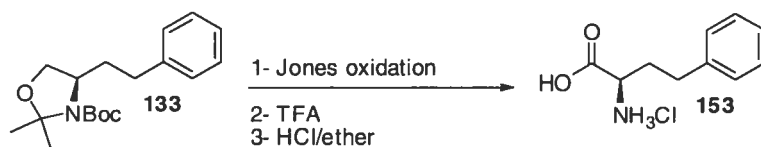
Table 39: Synthesis of product **133**.



To a solution of the copper chloride (entry 3) (2.5 mg, 0.025 mmol) or chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (entry 1, 2) (0.011 g, 0.012 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in THF (3 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the aldehyde **78** (0.114 g, 0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C (entry 3) or run at room temperature (entries 1, 2). When the

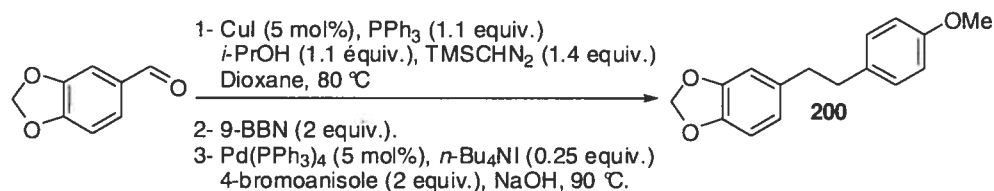
methylation reaction was completed by TLC analysis, toluene (3 mL), followed by 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol). The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of NaOH (1.6 mmol, approx. 0.8 mL) and the indicated coupling catalyst (0.025 mmol) were added followed by iodobenzene (0.111 mL, 1.00 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Equation 39: Synthesis of Homophenylalanine hydrochloride.



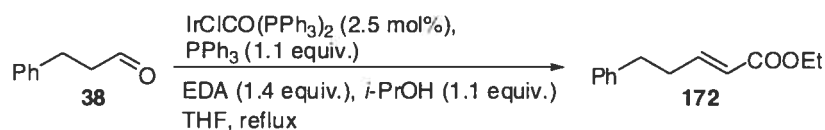
To oxazolidine **133** (100 mg, 0.327 mmol) in acetone (6.0 ml) at 0 °C, was added freshly prepared Jones reagent (2.5 M, 0.78 ml, 1.9 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight under argon. The reaction was quenched with isopropyl alcohol (2 mL) and then diluted with ethyl acetate (50 ml) and saturated aqueous NH₄Cl (20 ml). The layers were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (50 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated in vacuo and diluted in dichloromethane (3.2 ml) at 0 °C. Trifluoroacetic acid (0.32 ml, 4.60 mmol) was added and the mixture was stirred 3 hours at room temperature. The solvent was then evaporated in vacuo. Ethyl acetate (1 ml) and ethyl ether (3 ml) were added and HCl(g) was bubbled in the reaction mixture. The resulting solid was filtered and washed with ethyl ether (3 x 10 ml).

Equation 40: Synthesis of stilbene derivative.



To a solution of copper iodide (4.8 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.144 g, 0.550 mmol) in dioxane (5 mL), was added 2-propanol (0.042 mL, 0.550 mmol) followed by the Piperonal (0.075 g, 0.500 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.700 mmol) and the reaction was heated to 60 °C. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, 9-borabicyclo(3.3.1)nonane (9-BBN) (0.244 g, 1.00 mmol) was added. The mixture was then heated at 80 °C and the disappearance of the alkene was followed by TLC analysis. An aqueous solution of the indicated base (1.00 mmol) and the indicated coupling catalyst (0.025 mmol) was added followed by 4-bromoanisole (0.125 mL, 1.00 mmol). Finally *n*-Bu₄NI (0.12 mmol) was added and the resulting mixture was stirred under argon at 90 °C overnight. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and washed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, then dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using the indicated solvent

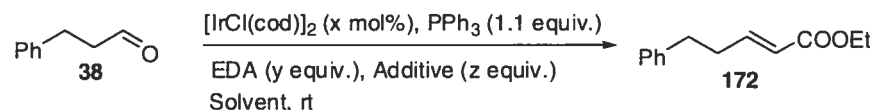
Equation 46: Olefination reaction of hydrocinnamaldehyde using Vaska's complex.



To a solution of cholocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.019 g, 0.025 mmol) in THF (10 mL) was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) followed by hydrocinnamaldehyde **38** (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting yellow mixture, was added ethyldiazoacetate (0.110 mL, 1.40 mmol). The reaction mixture was then stirred

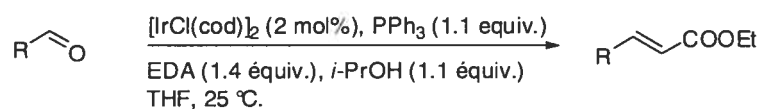
at reflux. When the olefination reaction was completed by TLC analysis, the conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Table 46: Olefination Reaction: Optimisation of the Reaction Conditions.



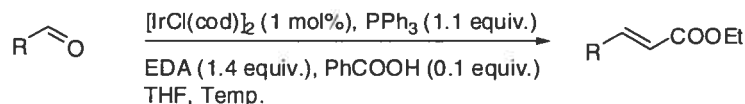
To a solution of the indicated quantity of chloro-1,5-cyclooctadiene iridium in the indicated solvent (10 mL) was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) benzoic acid (0.024 g, 0.100 mmol) for entry 12 or isopropanol (0.084 mL, 1.10 mmol,) for entries 1 to 9 followed by hydrocinnamaldehyde **38** (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added the indicated quantity of ethyldiazoacetate. Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature for the indicated time. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Table 47 (Procedure G): General Experimental Procedure for the Iridium-Catalyzed Olefination of Aldehydes with isopropanol.



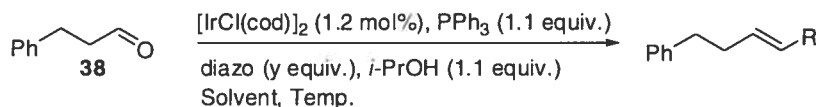
To a solution of chloro-1,5-cyclooctadiene iridium (0.013 g, 0.02 mmol) in THF (10 mL) was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) isopropanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added ethyldiazoacetate (0.141 mL, 1.40 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the olefination reaction was completed by TLC analysis, the product was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 48 (*Procedure H*): General Experimental Procedure for the Iridium-Catalyzed Olefination of Aldehydes with benzoic acid.



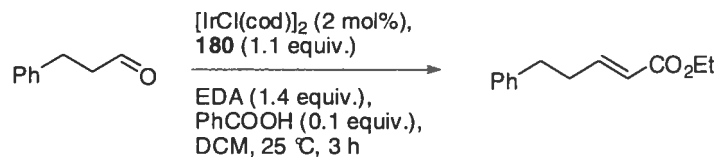
To a solution of Chloro-1,5-cyclooctadiene iridium (0.013 g, 0.02 mmol) in THF (20 mL) was added triphenylphosphine (0.577 g, 2.20 mmol) benzoic acid (0.024 g, 0.2 mmol) followed by the aldehyde (2.00 mmol). To the resulting red mixture, was added ethyldiazoacetate (0.282 mL, 2.80 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the olefination reaction was completed by TLC analysis, the product was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Table 49: Iridium-Catalyzed Olefination of Aldehydes Using different diazo compounds.



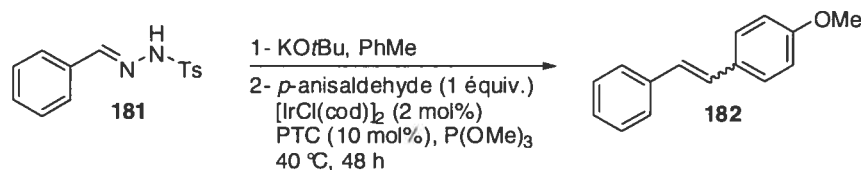
To a solution of chloro-1,5-cyclooctadiene iridium (8 mg, 0.012 mmol) in dioxane (10 mL) for entries 1 and 3 or in THF (10 mL) for entries 2 and 4, was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) followed by hydrocinnamaldehyde **38** (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting red mixture, was added the indicated diazo compound: 2-diazo-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (0.500 g, 2.00 mmol) for enties 1 and 2, 2-diazo-1-phenylethanone (0.292 g, 2.00 mmol) for enties 2 and 3 or triméthylsilyldiazométhane (0.257 mL, 1.80 mmol)for entry 4. The resulting mixture was stirred at the indicated temperature for the indicated time. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Equation 48: Typical Experimental Procedure for the Iridium-Catalyzed Olefination of Hydrocinnamaldehyde using Tetraarylphosphonium perchlorate.



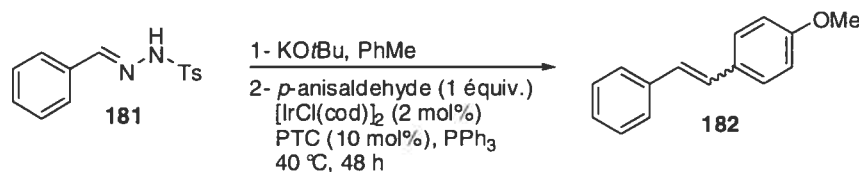
To a solution of Chloro-1,5-cyclooctadiene iridium (7 mg, 0.01 mmol) in DCM (5 mL) was added tetraarylphosphonium perchlorate (0.577 g, 0.550 mmol) benzoic acid (0.345 g, 2.20 mmol) followed by the hydrocinnamaldehyde (0.066 mL, 0.500 mmol). To the resulting red mixture, was added ethyldiazoacetate (0.074 mL, 0.700 mmol). Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the olefination reaction was completed by TLC analysis, the product was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Equation 49: Synthesis of stilbene derivatives using $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ and $\text{P}(\text{OMe})_3$.



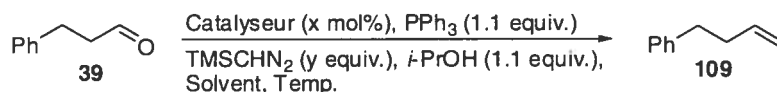
To a solution of potassium *tert*-butoxide (0.134 g, 0.120 mmol) in anhydrous toluene (8 mL) was added benzaldehyde tosylhydrazone (0.329 g, 0.120 mmol) at 0 °C under an argon. The mixture was allowed to warm at room temperature and stirred for one hour. Aliquat 336 (0.027 mL, 0.100 mmol) in toluene (5 mL), $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.013 g, 0.020 mmol), 4-methoxybenzaldehyde (0.136, 1.00 mmol) and trimethylphosphite (0.142 g, 1.20 mmol) were added and the reaction vigorously stirred for 48 hours at 40 °C. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Equation 50: Synthesis of stilbene derivatives using $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ and PPh_3 .



To a solution of potassium *tert*-butoxide (0.134 g, 0.120 mmol) in anhydrous toluene (8 mL) was added benzaldehyde tosylhydrazone (0.329 g, 0.120 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was allowed to warm at room temperature and stirred for one hour. Aliquat 336 (0.027 mL, 0.100 mmol) in toluene (5 mL), $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.013 g, 0.020 mmol), 4-methoxybenzaldehyde (0.136, 1.00 mmol) and triphenylphosphine (0.313 g, 1.20 mmol) were added and the reaction vigorously stirred for 48 hours at 40 °C. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture.

Table 50: Iridium-Catalyzed methylenation reaction: Optimisation of the reaction conditions.

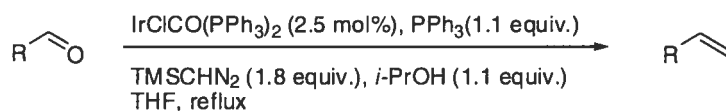


To a solution of Iridium chloride (9 mg, 0.025 mmol) for entries 1 and 2 or chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.019 g, 0.025 mmol) for entries 3 to 6 or chloro-1,5-cyclooctadiene (0.016 g, 0.012 mmol) for entries 6 to 10 in the indicated solvent (10 mL) was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the hydrocinnamaldehyde (0.134 g, 1.00 mmol). To the resulting mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (indicated quantity). The mixture was then stirred at the indicated temperature. The conversions (product/substrate) were determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture after the indicated time.

For entry 7, 2-propanol (0.76 mL, 10.0 mmol) was added.

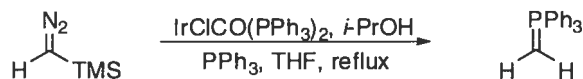
For entry 8 no 2-propanol was added.

Table 51 (*procedure 1*): Typical Experimental Procedure for the Iridium-Catalyzed Methylenation of aldehydes.



To a solution of chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.019 g, 0.025 mmol) in THF (10 mL) was added triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) 2-propanol (0.084 mL, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.0 mmol). To the resulting yellow mixture, was added trimethylsilyldiazomethane (0.026 mL, 1.80 mmol, 6.8 M) Gas evolution was observed and the resulting mixture was stirred at room temperature. When the methylenation reaction was completed by TLC analysis, the product was purified by flash chromatography using the indicated solvent.

Figure 14: Typical Experimental Procedure for the Iridium-Catalyzed Formation of Methylenetriphenylphosphorane.



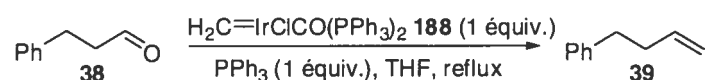
To a solution of chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.010 g, 0.012 mmol) in THF (5 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.073 ml, 0.5 mmol, 6.8 M), 2-propanol (0.038 mL, 0.5 mmol) and triphenylphosphine (0.131 g, 0.5 mmol). The resulting yellow solution was heated at reflux during 10 min and then cooled to room temperature. The solvent was evaporated in vacuo.

Typical Experimental Procedure for the synthesis of complex **188**.⁷



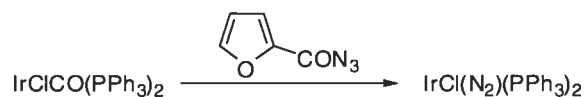
To a solution of chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.050 g, 0.064 mmol) in ethyl ether (5 mL) cooled at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ under argon was added an excess of diazomethane in ethyl ether. The magnetic stirring mixture was maintained at $-30 \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ during 2 hours and the orange product was filtrated in air and washed with ethyl ether. Because of the instability of this product in solution it's not possible to purify it by recrystallization or chromatography.

Equation 59: Methylenation reaction using product **188**.



To a solution of **188** (0.040 g, 0.050 mmol) in THF (0.5 mL) was added triphenylphosphine (14 mg, 0.050 mmol), and hydrocinnamaldehyde (7 mg, 0.050 mmol). The resulting mixture was then stirred at reflux. The conversion (product/substrate) was determined by GC/MS analysis on an aliquot of the resulting mixture after the indicated time.

Typical procedure for the Synthesis of IrCl(N₂)(PPh₃)₂.⁸



To a suspension of chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.100 g, 0.128 mmol) in chloroform (2 mL)(containing at least 0.75% of ethanol) cooled in an ice bath, was added over a 5-10 minutes period a solution of α -fluoroyl azide (0.025 g, 0.182 mmol) in

chloroform (2 mL). The mixture was stirred for 30 minutes under argon at 0 °C. The orange-yellow solution was filtered into 10 mL of cold hexanes with stirring under nitrogen. The resulting yellow precipitate was collected on a filter, washed with hexane and ethyl ether, and sucked dry.

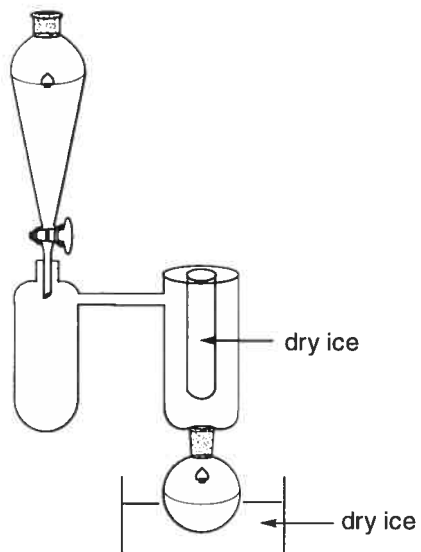
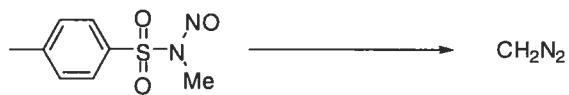
Figure 16: Synthesis of $\text{IrCl}(\text{PPh}_3)(\text{cod})$ complex **189**.

To a solution of chloro-1,5-cyclooctadiene iridium dimer (10 mg, 0.014 mmol) in THF (2 mL) was added triphenylphosphine (0.015 g, 0.056 mmol) under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature 20 minutes and then cooled to 0 °C and stirred one hour. The solvent was evaporated in a vacuum pump and the resulting powder was introduced in a glove box. The product was crystallized from chloroform with hexane.

Figure 17: Typical Experimental Procedure for the synthesis of $\text{IrCl}(\text{O}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ **191**.

To a solution of Chlorocarbonylbis(triphenylphosphine)iridium (0.010 g, 0.028 mmol) in THF (5 mL) was bubbled dioxygen. The resulting mixture was stirred at room temperature during 3 hours. The solvent was evaporated in a vacuum pump and the resulting powder was introduced in a glove box. The product was crystallized from THF with hexane.

Diazomethane synthesis.⁹



In a distillation flask was placed a solution of potassium hydroxide (10 g, 0.25 mmol) in water (10 mL). In the dropping funnel was placed a solution of *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide (Diazald) (21.4 g, 100 mmol) in dry ethyl ether (125 mL). The distillation flask is heated at 70 °C-75 °C and the stirrer is started. The Diazald solution was added slowly.

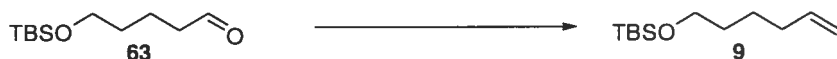
Characterisation.

5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentanal (**63**).



The title compound was prepared according to Swern procedure. To a solution of oxalyl chloride (2.40 mL, 28.0 mmol, 1.20 equiv.) in DCM (100 mL) was added a solution of dimethylsulfoxide (4.0 mL, 56 mmol, 2.4 equiv.) in DCM (70 mL), at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 minutes, a solution of 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (4.79 g, 23.0 mmol, 1.00 equiv.) in 30 mL DCM was added drop by drop. After 1 hour at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, triethylamine (16.0 mL, 115 mmol, 5.00 equiv.) was added. After 1 hour at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (100 mL) was added, and washed with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were then washed with a solution of $\text{NaHCO}_3_{\text{sat}}$ (200 mL), and NaCl_{sat} (200 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated in vacuo and compound **63** was isolated as an oil (3.07 g, 71%) after distillation ($72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 mmHg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H, CHO), 3.63 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.46 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CHO), 1.71 (qt, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.56 (qt, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 203.1, 63.0, 44.0, 32.5, 26.3, 19.0 (3C), 18.7, -4.9 (2C). IR(pur) 2929, 2854, 1726, 1251, 1096, 832, 774 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ [M] $^{+}$: 215.146734. Found: 215.146262.

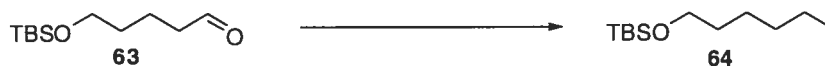
tert-Butyl(hex-5-enyloxy)dimethylsilane (**9**).



The title compound was prepared according to classical procedure for methylenation of aldehydes in THF from compound **63**. To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (0.069 g, 0.075 mmol) and triphenylphosphine

(0.865 g 3.30 mmol) in THF (30.0 mL) was added 2-propanol (0.253 mL, 3.30 mmol) followed by 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentanal (0.649 g, 3.00 mmol). To the resulting red mixture was added trimethylsilyldiazomethane (0.591 mL, 7.10 M, 4.20 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature and followed by TLC analysis. When the reaction was completed the alkene **9** (0.564 g, 87%) was isolated as an oil after flash chromatography (2% EtOAc / hexane); R_f 0.48 (2% EtOAc / hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84-5.78 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.94 (d, $J = 11$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.61 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.09-2.04 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.55-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.47-1.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 114.2, 62.9, 33.4, 32.1, 25.8, 25.0, 18.2; IR (NaCl) 3080, 2935. (br) 1640, 1470, 1390, 1255, 1110, 910, 840, 775, 660 cm^{-1} ; Anal. Calc. for : C, 67.22; 12.22. Found: C, 65.94; H, 12.41.

***tert*-Butyl(hexyloxy)dimethylsilane (**64**).**¹⁰



The title compound was prepared from 5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexanal **63** (0.216 g, 1.00 mmol), according to typical experimental procedure for the rhodium-catalyzed methylenation-hydrogenation of aldehydes. The alkane **64** (0.196 g, 91% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl acetate/hexane): R_f 0.75 (2% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 1.56-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.37-1.27 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.92 (s (br), 12H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, CH_3CH_2), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 63.3, 32.8, 31.6, 25.9, 25.4, 22.6, 18.3, 14.0, -5.26.

(S)-tert-Butyl 1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamate (65).¹¹



The title compound was prepared according to the literature procedure from enantiomerically pure *L*-phenylalanine.¹² Compound **65** (0.60 g, 60% y.) was obtained as colorless oil, and used without purification. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, CHO), 4.43 (dt, *J* = 6, 4 Hz, 1H, CHCHO), 3.12 (d, *J* = 6 Hz, 2 H, PhCH₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃); (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 155.6, 136.2, 129.7, 129.2, 127.5, 79.5, 61.2, 35.9, 28.7.

(R)-tert-Butyl 1-phenylbutan-2-ylcarbamate (66).



The title compound was prepared from *tert*-butyl (*S*)-1-Formyl-2-phenylethylcarbamate **65** (0.240 g, 1.00 mmol), according to the typical experimental procedure using 1 atm of hydrogen. The alkane **66** (0.184 g, 77% y.) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane): *R_f* 0.36 (5% ethyl acetate/hexane); [α]_D²⁵ +5.00 (*c* 1.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.24-7.19 (m, 3H, Ar), 4.33 (s (br), 1H, NHBoc), 3.77 (s (br), 1H, CHNHBoc), 2.83-2.75 (m, 2H, PhCH₂), 1.58-1.50 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36-1.28 (m, 1H, CH₃CH₂), 0.94 (t, *J* = 8 Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, 120 °C) δ 156.2, 140.5, 130.0, 128.9, 126.7, 78.6, 54.6, 41.7, 29.3, 28.1, 10.9. IR (neat) 3343, 2926, 1683, 1364, 1167, 698 cm⁻¹; HMRS (ESI) calcd for C₁₅H₂₃NO₂Na [M+Na]⁺: 272.1630. Found: 272.1621.

(S)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate(78).^{13 14}



The title compound was prepared from *L*-Serine according to the literature. Aldehyde **78** (2.5 g, 72%) was obtained as an oil after distillation (85 °C, 0.5 mmHg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 0.5 H, CHO), 9.19 (s, 0.5 H, CHO), 4.03-4.01 (m, 0.5 H, CHNBoc), 3.72-3.70 (m, 0.5H, CHNBoc), 3.60-3.52 (m, 1H, NCHCH₂O), 3.43-3.34 (m, 1H, NCHCH₂O), 1.63-1.21 (m, 15 H, C(CH₃)₂, COC(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.4, 151.7, 96.0, 81.3, 69.0, 28.2, 26.9, 25.5, 18.1.

(R)-4-Ethyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (70).



The title compound was prepared from (*S*)-4-Formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.220 g, 1.00 mmol), according to the typical experimental procedure. The alkane **70** (0.195 g, 89% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ethyl acetate/hexane): *R_f* 0.73 (1% ethyl acetate/hexane); [α]_D²⁵ +10.5 (*c* 1.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 120 °C) δ 3.93 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H, OCH₂CH), 3.78-3.73 (m, 1H, CH₂CHN), 3.69 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H, OCH₂CH), 1.76-1.66 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.61-1.53 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.51 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.45 (s, 3H, CH₃CCH₃), 0.87 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, 120 °C) δ 152.6, 94.0, 79.9, 67.6, 59.2, 29.2, 27.8, 26.8, 25.1, 10.4; IR 2974, 2934, 1689, 1363, 1086, 857, 732 cm⁻¹; HMRS (ESI) calcd for C₁₂H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺: 252.1570. Found: 252.1573.

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenylheptan-3-ol (**201**).



The title compound was prepared from aldehyde **63** (6.70 g, 31.0 mmol, 1.00 equiv.) in THF was added a solution of Grignard reagent (34.0 mL, 34.0 mmol, 1.1 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then quenched with an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Ethyl ether (200 mL), was then added and the aqueous layer was separated and washed with ethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of $\text{NaHCO}_3_{\text{sat}}$ (2 x 100 mL), then with a solution of NaCl_{sat} (2 x 100 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated in vacuo, the alcohol **201** (8.70 g, 87%) was obtained as an oil after flash chromatography (5% EtOAc / hexane); RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.17 (m, 5H, Ar), 3.63 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 3.61 (t, $J = 6$ Hz, CHOH), 2.84-2.63 (m, 2H, CH_2CHOH), 1.82-1.72 (m, 2H, CH_2CHOH), 1.59-1.40 (m, 6H, PhCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 128.3 (2C), 125.7, 71.1, 63.0, 39.0, 37.1, 32.6, 31.9, 25.9, 21.8, 18.3, -5.4. IR 3345, 2929, 2857, 1455, 1254, 1096, 834, 774 cm^{-1} . HMRS (MAB) calc. For $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 322.232809. Found : 322.232512.

5-(Benzyloxy)-7-phenylheptan-1-ol (**202**).¹⁵



To a solution of alcohol **201** (8.0 g, 25 mmol, 1.0 equiv.) in THF (250 mL) was added NaH (washed with hexane) (1.1 g, 27 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred one hour and benzyl bromide (4.5 mL, 38 mmol, 1.5 equiv.) was added slowly. The solution was stirred over night at room temperature and quenched with an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, ethyl ether (200 mL) was added, the organic layer was

separated and the aqueous phase washed with ethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous solution of NaHCO_3 (2 x 100 mL), and NaCl (2 x 100 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated in vacuo and the resulting oil was dissolved in THF (100 mL). TBAF (25.0 mL, 25 mmol, 1.00 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred overnight at room temperature, and quenched with NH_4Cl (50 mL). Ethyl ether (100 mL) was added, and the organic layer was separated, the aqueous layer washed with ethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous solution of NaHCO_3 (2 x 100 mL), and NaCl (2 x 100 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was then evaporated in vacuo and product **202** (0.41 g, 6%) was obtained as oil after flash chromatography (20 % EtOAc / hexane); RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 7H, Ar), 7.21-7.17 (m, 1H, CHOBn), 2.80-2.60 (m, 2H, CH_2CHOBn), 1.94-1.79 (m, 2H, CH_2CHOBn), 1.68-1.38 (m, 6H, PhCH_2 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.2, 138.7, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.4, 124.6, 78.0, 70.7, 62.7, 35.5, 33.3, 32.7, 31.5, 21.3.

5-(Benzyloxy)-7-phenylheptanal (**203**).



The title compound was prepared from alcohol **202** (3.0 g, 10 mmol, 1.0 equiv.). In DCM were added celite (3 g) 3 Å molecular sieve (3 g) and PDC (5.70 g, 15.0 mmol, 1.50 equiv.). The mixture was stirred over night at room temperature. Ethyl ether was then added and the resulting solution was filtered through Florisil, and then the solvent was evaporated in vacuo. Aldehyde **203** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (15 % EtOAc / hexane); R_f 0.37 (15 % EtOAc / hexane); RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H, CHO), 7.40-7.21 (m, 10H, Ar), 4.55 (s, 2H, PhCH_2O), 3.48 (qt, $J = 6$ Hz, 1H, CHOBn), 2.79-2.70 (m, 2H, CH_2CHOBn), 2.44 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CHO), 1.96-1.63 (m, 6H, $\text{CHO}(\text{CH}_2)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.3, 142.1, 138.7, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 125.7, 77.6, 70.7, 43.7, 35.4, 33.0, 31.5,

17.8. IR (pur) 3024, 2945, 2860, 1723, 1496, 1455, 1064, 910, 734 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 296.177630. Found: 296.177842.

3-Benzyloxy-1-phenyloctane (73).



The title compound was prepared from 5-(Benzyloxy)-7-phenylheptanal **72** (0.290 g, 1.00 mmol), according to the typical experimental procedure for methylenation-hydrogenation of aldehydes. The alkane **73** (0.223 g, 77% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane): R_f 0.36 (5% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.24 (m, 4H, Ar), 7.19-7.15 (m, 3H, Ar), 7.09-7.06 (m, 3H, Ar), 4.43 (d, $J = 6$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.39 (d, $J = 6$ Hz, 1H, PhCH_2O), 3.31 (qn, $J = 6$ Hz, 1H, CHOBn), 2.70-2.62 (m, 1H, CH_2CHOBn), 2.58-2.51 (m, 1H, CH_2CHOBn), 1.81-1.69 (m, 2H, PhCH_2), 1.55-1.41 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CHOBn), 1.29-1.16 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.78 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2, 138.7, 128.1, 128.0 (2C), 127.5, 127.1, 125.4, 78.0, 70.4, 35.4, 33.4, 31.7, 31.4, 24.6, 22.3, 13.8; IR 2930, 2858, 1453, 1066, 696 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{OAg}$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 403.1175. Found: 403.1186.

5-Ethylbenzo[*d*][1,3]dioxole (75).



The title compound was prepared from piperonal **74** (0.150 g, 1.00 mmol), according to the typical experimental procedure for methylenation-hydrogenation of aldehydes. The alkane **75** (0.127 g, 85%, y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl acetate/hexane): R_f 0.46 (2% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74-6.70 (m, 2H, Ar), 6.66-6.63 (m, 1H, Ar), 5.92 (s, 2H, OCH_2O), 2.58 (q, J

= 8 Hz, 2H, CH_3CH_2), 1.20 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 145.2, 138.0, 120.2, 108.2, 107.9, 100.5, 28.5, 15.8; IR 2963, 2873, 1487, 1232, 1037, 694 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 173.0577. Found: 173.0573.

3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbaldehyde (76).¹⁶



The title compound was prepared from (1*R*, 3*S*)-Camphoric acid according to the literature procedure. Aldehyde **76** (0.61 g, 62%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (7% EtOAc / hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H, CHO), 7.73-7.70 (m, 4H, Ar), 7.47-7.39 (m, 6H, Ar), 3.74 (dd, $J = 10, 7$ Hz, CH_2OTBDPS), 3.62 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 2.37-2.14 (m, 2H, CH_2CCHO), 2.03-1.88 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{OTBDPS}$), 1.40-1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTBDPS}$), 1.11 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 3H, CCH_3CHO); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 207.2, 136.0 (4C), 134.2 (4C), 130.1, 128.1, 65.0, 59.5, 50.2, 46.3, 30.7, 27.3, 25.7, 24.4 (3C), 19.7, 19.6, 18.7.

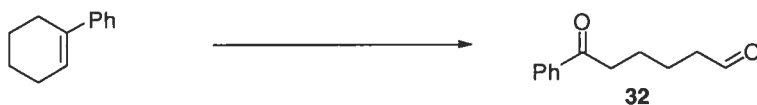
1-[3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-1,2,2-trimethylcyclopentyl]ethane (77).



The title compound was prepared from 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbaldehyde **76** (0.408 g, 1.00 mmol), typical experimental procedure for methylenation-hydrogenation of aldehydes. The alkane **77** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ethyl acetate/hexane): R_f 0.73 (1% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.67 m, 4H, Ar), 7.43-7.36 (m, 6H,

Ar), 3.71-3.68 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 3.55-3.52 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, CH_2OTBDPS), 2.19-2.13 (qn, $J = 9$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 1.84-1.78 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.48-1.43 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.38-1.33 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTBDPS}$), 1.29-1.18 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTBDPS}$), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.81 (s, 3H, CCH_3), 0.66 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.3 (4C), 133.8 (4C), 129.1, 127.2, 65.8, 49.2, 47.1, 44.2, 35.2, 28.5, 26.5, 24.8 (3C), 22.7, 20.6, 18.9, 18.1, 9.3; IR 2961, 1427, 1109, 1067, 700 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{OSi}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 409.29212. Found: 409.29039.

6-Oxo-6-phenylhexanal(32).¹⁷



The title compound was prepared according to the literature. Ceto-aldehyde **32** (1.60 g, 30% y.) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% ethyl acetate / toluene); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H CHO), 7.96-7.92 (m, 2H, Ar), 7.58-7.42 (m, 3H, Ar), 3.02-2.97 (m, 2H, CH_2COPh), 2.52-2.47 (m, 2H, CH_2CHO), 1.83-1.73 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.2, 199.6, 136.7, 132.9, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 43.6, 38.0, 23.4, 21.6.

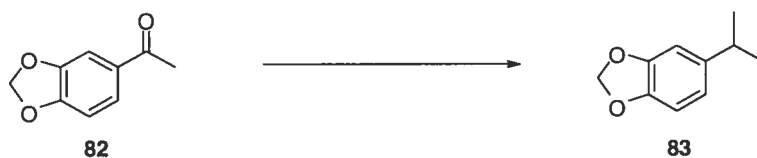
1-Phenylheptan-1-one (81).¹⁸



The title compound was prepared from 6-oxo-6-phenylhexanal (0.190 g, 1.00 mmol), according to the general procedure. The alkane **7** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane): R_f 0.40 (5% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.92 (m, 2H, Ar), 7.53-7.50 (m, 1H, Ar), 7.50-7.46 (m, 2H, Ar), 2.94 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2COPh), 1.68 (qn, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38-1.27 (m, 6H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ 200.4, 136.9, 132.6, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 38.4, 31.5, 28.9, 24.2, 22.3, 13.9.

5-Isopropylbenzo[d][1,3]dioxole (83).¹⁹



The title compound was prepared from 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethanone (0.164 g, 1.00 mmol), according to the general procedure. The alkane **83** (0.142 g, 87%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ether/pentane): R_f 0.68 (2% ether/pentane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74-6.71 (m, 2H), 6.67-6.64 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7$ Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.1, 145.0, 142.6, 118.6, 107.6, 106.5, 100.3, 33.5, 23.8.

Methyl 2-formylbenzoate (44).²⁰



The title compound was prepared from commercially available 2-Carboxybenzaldehyde (0.50 g, 3.33 mmol) according to the literature procedure. Aldehyde **44** (0.41 g, 2.49 mmol, 75% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% ethyl acetate/ hexane). R_f 0.45 (10% ethyl acetate/ hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (s, 1H, CHO), 7.97-7.95 (m, 1H, Ar), 7.93-7.91 (m, 1H, Ar), 7.87-7.85 (m, 2H, Ar), 3.97 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.2, 166.5, 136.4, 134.1, 130.4, 134.1, 130.4, 128.1, 125.1, 123.4, 52.5.

4-Phenyl-1-butanol (**97**).



The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (**38**) (0.670 g, 0.500 mmol), according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **97** was obtained as colorless oil after flash chromatography (30% ethyl acetate/hexane). R_f 0.25 (30% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.29 (m, 2H, Ar), 7.24-7.18 (m, 3H, Ar), 3.69 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.77-1.61 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.7, 128.8, 128.7, 126.2, 63.2, 36.1, 32.8, 28.0.

5-(Triisopropylsilyloxy)pentanal (**98**).²¹



The title compound was prepared according to Swern procedure. To a solution of oxalyl chloride (2.40 mL, 28.0 mmol, 1.20 equiv.) in DCM (100 mL) was added a solution of dimethylsulfoxide (4.0 mL, 56 mmol, 2.4 equiv.) in DCM (70 mL), at -50 °C. After 15 minutes, a solution of 5-(Triisopropylsilyloxy)pentan-1-ol (5.00 g, 19.0 mmol, 1.00 equiv.) in 30 mL DCM was added drop by drop. After 1 hour at -50 °C, triethylamine (16.0 mL, 115 mmol, 5.00 equiv.) was added. After 1 hour at 25 °C, a solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (100 mL) was added, and washed with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were then washed with a solution of $\text{NaHCO}_3_{\text{sat}}$ (200 mL), and NaCl_{sat} (200 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated in vacuo and compound **27** was isolated as an oil (3.07 g, 61% y.) after flash chromatography (30% ethyl acetate/hexane). R_f 0.36 (30% ethyl acetate/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H, CHO), 3.72 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.49 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CHO) 1.79-1.72 (m, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63-1.54 (m, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.07-1.06 (m, 21H, TIPSO) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 202.53, 62.47, 43.3, 40.6, 31.9, 17.7 (6C), 11.9 (3C).

6-Triisopropylsilyloxyhexanal (**98**).²²



The title compound was prepared from 5-Triisopropylsilyloxyhexanal **98** (0.130 g, 0.500 mmol), according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **99** was obtained as colorless oil after flash chromatography (20 % ethyl acetate/hexane). R_f 0.32 (20% ethyl acetate/hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.63 (t, $J = 7$ Hz, 2H, TIPSOCH_2), 1.58-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.41-1.37 (m, 6H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.10-1.04 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 63.8, 63.3, 33.4, 33.2, 26.1, 26.0, 18.4 (6C), 12.4 (3C).

6-Benzyloxyhexanal (**100**).²³



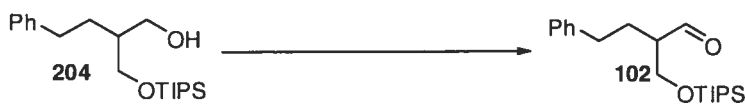
The title compound was prepared from 5-Benzyloxyhexanal **100** (0.090 g, 0.500 mmol), according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **101** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (30% ethyl acetate/hexane). R_f 0.30 (30% ethyl acetate/hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H, Ar), 4.52 (s, 2H, ArCH_2O), 3.59 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.50 (t, $J = 7$ Hz, 2H, BnOCH_2), 1.69-1.63 (m, 2H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$), 1.61-1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.48-1.39 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 128.8, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 73.4, 70.8, 63.0, 33.1, 30.1, 26.4, 26.1.

4-Phenyl-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)butan-1-ol (**204**).



The title compound was prepared from 2-Phenethylpropane-1,3-diol (2 g, 11.1 mmol) dissolved in a DMF/THF mixture (3:1, 100 mL) at 0 °C. NaH (0.143 g, 6.0 mmol) washed with hexane was added slowly to this solution and the triisopropylsilylchloride (1.15 g, 6.0 mmol). The resulting suspension was stirred overnight and then the mixture was dropped in $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (100 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl ether (2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with $\text{NaHCO}_3_{\text{sat}}$ (100 mL) and brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . The desired alcohol **204** (1.49 g, 40% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20 ethyl acetate/hexane). R_f 0.35 (20 ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.22-7.19 (m, 3H, Ar), 3.97-3.72 (m, 4H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$), 2.71-2.66 (m, 2H, PhCH_2), 1.87-1.80 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.70-1.54 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.10-1.08 (m, 21H, TIPS). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 128.0 (2C), 127.9 (2C), 125.5, 67.5, 66.4, 41.2, 33.2, 29.1, 17.6 (6C), 11.4 (3C).

4-(Triisopropylsilyloxy)-3-(phenylethyl)-1-butanal (**102**).



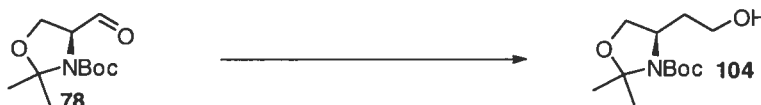
The title compound was prepared according to the classical swern procedure from 4-phenyl-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)butan-1-ol (0.50 g, 1.48 mmol). Aldehyde **102** (0.4 g, 80% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% ethyl acetate / hexane). R_f 0.42 (10% ethyl acetate / hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H, CHO), 7.33-7.28 (m, 2H, Ar), 7.23-7.22 (m, 3H, Ar), 3.96-3.88 (m, 2H, TIPSOCH_2), 2.80-2.62 (m, 3H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.12-1.84 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.11-1.06 (m, 21H, TIPS). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 141.0, 128.1 (2C), 128.1 (2C), 125.7, 63.7, 47.0, 33.0, 29.4, 17.6 (6C), 11.4 (3C)

4-(Triisopropylsilyloxy)-3-(phenylethyl)-1-butanol (103).



The title compound was prepared from 4-(triisopropylsilyloxy)-3-(phenylethyl)-1-butanal **102**, according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **8** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl acetate/hexane). R_f 0.42 (20% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.39 (m, 2H, Ar), 7.34-7.30 (m, 3H, Ar), 3.87-3.78 (m, 4H, TIPSOCH_2 , CH_2OH), 2.79 (t, $J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.86-1.80 (m, 5H, CH_2CHCH_2), 1.25-1.19 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.2, 67.4, 61.6, 39.2, 36.5, 34.1, 33.9, 18.4 (6C), 12.4 (3C). IR 3331, 2940, 2864, 1461, 1060, 882, 681 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.2713. Found: 351.2718.

(4S)-4-(2-Hydroxyethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (104).²⁴



The title compound was prepared from (4S)-4-Formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester, according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **10** was obtained as a white solid after flash chromatography (40% ethyl acetate/hexane). R_f 0.39 (40% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21-4.19 (m, 1H, OCH_2CH), 4.02-3.98 (m, 2H, HOCH_2), 3.70-3.53 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 3H, HOCH_2CH_2), 1.53 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.49 (s, 12H, Boc, CH_3CCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3, 94.1, 81.4, 68.7, 59.1, 54.4, 38.1, 32.0, 28.7, 28.2, 24.8, 23.1, 14.5.

(R)-4,8-Dimethyl-7-nonen-1-ol (106).²⁵



The title compound was prepared from (*R*)-Citronellal **105** according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **106** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl acetate/hexane). R_f 0.32 (20% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13-5.09 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 3.65 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.03-1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.70 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), 1.62 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), 1.60-1.31 (m, 5H, CH_2CHCH_2), 1.21-1.14 (m, 2H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 131.5, 125.3, 63.9, 37.5, 33.3, 32.7, 30.7, 26.1, 26.0, 19.9, 18.0.

7-Hydroxy-1-heptane-1-one (108).²⁶



The title compound was prepared from 6-Oxo-6-phenylhexanal **32** according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **108** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (30% ethyl acetate/hexane). R_f 0.35 (30% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.96 (m, 1H, Ar), 7.58-7.54 (m, 2H, Ar), 7.49-7.42 (m, 2H, Ar), 3.67 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.97 (t, $J = 7$ Hz, 2H, ArCOCH_2), 1.78-1.74 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.62-1.58 (m, 2H, $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_2$), 1.44-1.40 (m, 4H, CH_2CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.6, 136.5, 132.7 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 62.5, 38.1, 32.0, 28.7, 25.2, 23.9.

2-Methyl-4-phenylbutan-1-ol (114).²⁷



The title compound was prepared from 4-Phenylbut-2-one according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **114** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl acetate/hexane). R_f 0.36 (20% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.30 (m, 2H, Ar), 7.24-7.19 (m, 3H, Ar), 3.59-3.46 (m, 2H, CH_2OH), 2.79-2.58 (m, 2H, ArCH_2), 1.85-1.64 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 1.61 (s, 1H, OH), 1.53-1.45 (m, 1H, CH), 1.03 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 128.82 (2C), 128.80 (2C), 126.2, 68.5, 35.8, 35.5, 33.8, 17.0.

1-Phenylpentan-3-one (**205**).²⁸



To a solution of Hydrocinnamaldehyde (1.38 g, 10.3 mmol) in ethyl ether (100 mL) was cooled at -78 °C was added dropwise ethylmagnesium bromide (12.2 mL, 1.2 M, 14.6 mmol). The mixture was stirred 15 minutes at -78 °C and then warmed to room temperature. The mixture was then dropped slowly in an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (150 mL) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with ethyl ether (4 x 100 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo. The resulting alcohol (1.26 g, 7.72 mmol) was obtained as a colorless oil and directly used for the next step. To a solution of oxalylchloride (1.00 mL, 11.6 mmol) in DCM (80 mL) at -50 °C was added a solution of DMSO (1.70 mL, 24.3 mmol) in DCM (10 mL). After 10 minutes the crude alcohol was added. The reaction mixture was stirred 45 minutes at 50 °C, triethylamine (7.10 mL, 50.6 mmol) was added and the mixture was warmed to room temperature. After 2 hours, DCM (20 mL) and cool water (150 mL) were added. The aqueous layer was extracted with DCM (4 x 150 mL). The organic phases were combined and washed successively with an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ (2 x 150 mL), $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ (2 x 150 mL) and NaCl (2 x 150 mL). The organic phases was then dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The desired ketone was obtained as colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.32 (5% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H, Ar), 2.91 (t,

$J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2CH_2), 2.74 (t, $J = 7$ Hz, 2H, ArCH_2CH_2), 2.42 (q, $J = 7$ Hz, OCCH_2CH_3), 1.05 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCCH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 210.5, 141.0, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 125.9, 43.8, 36.0, 29.7, 7.6.

2-Methyl-4-phenylbutan-1-ol (115).²⁹



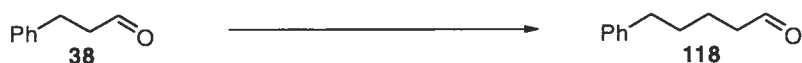
The title compound was prepared from 4-Phenylbut-2-one according to the general methylenation-hydroboration procedure. The alcohol **18** was obtained as colorless oil after flash chromatography (20% ethyl acetate/hexane). R_f 0.36 (20% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.28 (m, 2H, Ar), 7.25-7.21 (m, 3H, Ar), 3.63-3.60 (m, 2H, CH_2OH), 2.66 (t, $J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.72-1.64 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.52-1.43 (m, 5H, CH_2CHCH_2), 0.94 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 142.4, 128.0 (2C), 127.1 (2C), 125.3, 64.7, 41.2, 32.9, 32.0, 22.9, 10.7.

5-Phenylpentanoic acid methyl ester 117.²



The title compound was prepared from Hydrocinnamaldehyde according to the general methylenation-hydroboration-homologation procedure. The title compound **117** was obtained as colorless oil after flash chromatography (10% ethyl acetate/hexane) to produce 0.061 g (64% y.) of the desired ester. R_f 0.32 (10% ethyl acetate/hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.28 (m, 2H, Ar), 7.22-7.19 (m, 3H, Ar), 3.69 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2.36 (t, $J = 10$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.72-1.67 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 142.5, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.5, 51.9, 36.0, 34.4, 31.3, 25.0.

5-Phenylpentanal (118).³



The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde according to the general methylenation-hydroboration-homologation procedure. The title compound **118** was obtained as colorless oil after flash chromatography (10% ethyl acetate/hexane) to produce 0.048 g (62% y.) of the desired aldehyde. R_f 0.27 (10% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H, CHO), 7.32-7.28 (m, 2H, Ar), 7.22-7.18 (m, 3H, Ar), 2.66 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2CHO), 2.48 (t, $J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.79-1.64 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.2, 141.6, 128.03 (2C), 128.0 (2C), 125.5, 43.4, 35.3, 30.5, 21.3.

Synthesis of 5-Phenyl-1-pentanol (119).



The title compound was prepared from Hydrocinnamaldehyde according to the general methylenation-hydroboration-homologation procedure. The title compound **119** was obtained as colorless oil after flash chromatography (30% ethyl acetate/hexane) to give 0.051 g (60% y.). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 2H, Ar), 7.23-7.19 (m, 3H, Ar), 3.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.67 (t, $J = 8$ Hz, 2H, ArCH_2), 1.75-1.59 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.49-1.30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 126.1, 63.3, 36.3, 33.1, 31.7, 25.9.

3-(Benzyloxy)-2-methylpropanal (130).³⁰



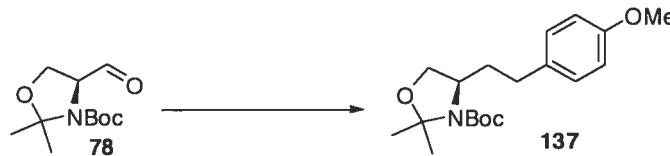
The title compound was prepared according to the literature procedure from 3-(Benzyloxy)-2-methylpropan-1-ol³⁰ (2.0 g, 11.0 mmol). The aldehyde **130** (1.86 g, 10.4 mmol, 95% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.73 (5% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 2$ Hz, CHO), 7.37-7.29 (m, 5H, Ar), 4.53 (s, 2H, PhCH_2), 3.71-3.63 (m, 2H, CH_2OBn), 2.70-2.65 (m, 1H, CHCH_3CHO), 1.14 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.5, 128.9, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 73.7, 70.5, 47.2, 11.2.

((2-Methylbut-3-enyloxy)methyl)benzene (129).³¹



The title compound was prepared according to the general rhodium catalyzed methylenation protocol from 3-(Benzyloxy)-2-methylpropanal (178 mg, 1.00 mmol). Alkene **129** (137 mg, 0.77 mmol, 78% y.) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ethyl acetate/hexane). R_f 0.36 (1% ethyl acetate/hexane). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 5H, Ar), 5.87-5.76 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.11-4.99 (m, 2H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 4.53 (s, 2H, PhCH_2O), 3.42-3.28 (m, 2H, CH_2OBn), 2.56-2.45 (m, 1H, CHCH_3), 1.05 (d, $J = 7, 3$ Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.7, 129.3, 128.8, 128.0 (2C), 127.9 (2C), 114.5, 75.4, 73.4, 38.3, 17.0.

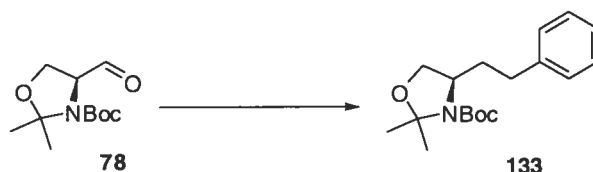
(*R*)-tert-Butyl 4-(4-methoxyphenethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (137).³²



The title compound was prepared from (*S*)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure E or F. 0.128 g (77% y., procedure E) and 0.139 g (83% y., procedure F) of product **137** was obtained as a clear yellow oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane). R_f 0.43 (20% ethyl ether/pentane); $[\alpha]_D -20.7$ (c 1.8, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D -37.0$ (c 0.3, CHCl_3);³² ^1H NMR

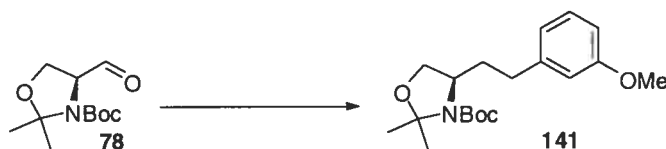
(400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 6.84 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar), 3.92-3.89 (m, 1H, OCH₂CH), 3.81 (s (br), 1H, CH₂CHN), 3.76-3.73 (m, 4H, ArOCH₃, OCH₂CH), 2.60-2.45 (m, 2H, ArCH₂), 1.94 (s (br), 1H, ArCH₂CH₂), 1.75 (s (br), 1H, ArCH₂CH₂), 1.50 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.42 (s, 12H, CH₃CCH₃, Boc); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 158.8, 152.4, 134.6, 130.0, 115.1, 93.9, 80.0, 67.6, 57.8, 56.3, 35.9, 31.9, 29.2, 27.9, 25.0.

(*R*)-*tert*-Butyl 2,2-dimethyl-4-phenethyloxazolidine-3-carboxylate (133).²⁴



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure E or F. 0.104 g (69% y., procedure E) and 0.115 g (76% y., procedure F) of product **133** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane). R_f 0.66 (20% ethyl ether/pentane); $[\alpha]_D -48.9$ (c 1.8, CHCl₃), lit. $[\alpha]_D -40.1$ (c 2.5, CHCl₃) ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 7.29-7.25 (m, 2H, Ar), 7.02-7.14 (m, 3H, Ar), 3.95-3.92 (m, 1H, OCH₂CH), 3.88-3.83 (m, 1H, CH₂CHN), 3.77-3.74 (m, 1H, OCH₂CH), 2.69-2.54 (m, 2H, ArCH₂), 2.05-1.97 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 1.86-1.77 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 1.52 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.44 (s, 12H, CH₃CCH₃, Boc); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 152.5, 142.7, 129.2, 129.1, 126.6, 94.0, 80.1, 67.8, 57.9, 35.7, 32.8, 29.2, 27.9, 25.1.

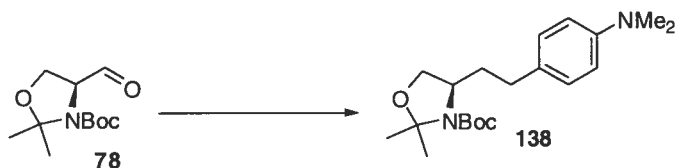
(*R*)-*tert*-Butyl 4-(3-methoxyphenethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (141).



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure E or F. 0.125 g (75% y., procedure E) and 0.135 g (81% y., procedure F) of product **141** was obtained

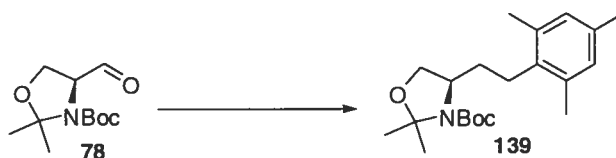
using 1-iodo-3-methoxybenzene as coupling reagent, whereas as 0.131 g (79% y., procedure E) and 0.125 g (75% y., procedure F) was obtained when 1-bromo-3-methoxybenzene was used instead. Product **141** was isolated as a clear yellow oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane). R_f 0.44 (20% ethyl ether/pentane); $[\alpha]_D -26.7$ (c 1.8, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 7.20-7.15 (m, 1H, Ar), 6.78-6.73 (m, 3H, Ar), 3.95-3.91 (m, 1H, OCH_2CH), 3.87-3.82 (m, 1H, CH_2CHN), 3.76-3.74 (m, 4H, ArOCH_3 , OCH_2CH), 2.65-2.53 (m, 2H, ArCH_2), 2.04-1.96 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.86-1.76 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (s, 12H, CH_3CCH_3 , Boc); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 159.0, 150.7, 142.5, 128.4, 119.7, 113.5, 110.8, 92.2, 78.2, 65.9, 56.0, 54.4, 33.7, 31.0, 27.4, 26.1, 23.2; IR (neat) 2934, 1690, 1512, 1364, 1174, 828 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 336.21693. Found: 336.21647.

(*R*)-tert-Butyl-4-(4-(dimethylamino)phenethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (138).³²



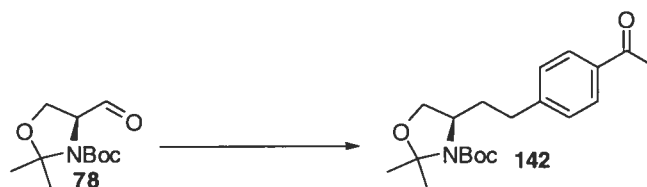
The title compound was prepared from (*S*)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure E or F. 0.126 g (73% y., procedure E) and 0.136g (79% y., procedure F) of product **138** was obtained as an oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane): R_f 0.52 (20% ethyl ether / pentane); $[\alpha]_D -18.4$ (c 1.8, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D -34.9$ (c 0.9, CHCl_3);¹⁷ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.72 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 3.92 (dd, $J = 9$, 6 Hz, 1H, OCH_2CH), 3.85-3.80 (m, 1H, CH_2CHN), 3.73 (dd, $J = 9$, 2 Hz, 1H, OCH_2CH), 2.86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.00-1.91 (m, 1H, OCH_2CH), 1.85-1.66 (m, 3H, ArCH_2 , ArCH_2CH_2), 1.51 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (s, 12H, CH_3CCH_3 , Boc); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 150.8, 134.4, 133.4, 127.8, 92.3, 78.3, 66.1, 56.4, 32.0, 27.4, 26.1, 24.3, 23.1, 19.4, 18.1.

(*R*)-tert-Butyl 2,2-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenethyl)oxazolidine-3-carboxylate (139).³²



The title compound was prepared from (*S*)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure **E** or **F**. 0.107 g (62% y., procedure **E**) and 0.117 g (69% y., procedure **F**) of product **139** was obtained as an oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane): R_f 0.69 (20% ethyl ether/pentane); $[\alpha]_D -23.5$ (c 1.8, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D -49.9$ (c 0.9, CHCl_3);¹⁷ ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 6.78 (s, 2H, Ar), 4.00 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1H, OCH_2CH), 3.93-3.88 (m, 1H, CH_2CHN), 3.80 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.56 (t, $J = 9$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.24 (s, 6H, ArCH_3), 2.18 (s, 3H, ArCH_3), 1.79-1.59 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.44 (s, 9H, Boc). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 152.6, 136.2, 135.2, 129.7, 94.0, 80.1, 67.8, 58.2, 33.8, 29.2, 27.9, 26.1, 24.9, 21.3, 20.0.

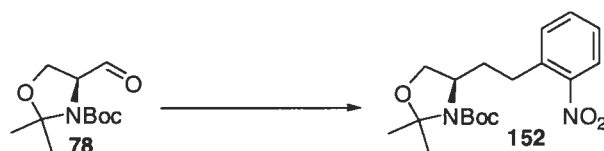
(*R*)-tert-Butyl 4-(4-acetylphenethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (142).



The title compound was prepared from (*S*)-tert-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure **E** or **F**. 0.083 g (48% y., procedure **E**) and 0.102 g (59% y., procedure **F**) of product **142** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane). R_f 0.32 (20% ethyl ether/pentane); $[\alpha]_D -28.9$ (c 1.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 3.97-3.93 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 1H, OCH_2CH), 3.88-3.83 (m, 1H, CH_2CHN), 3.78 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.76-2.61 (m, 2H, ArCH_2), 2.52 (s, 3H, COCH_3), 2.06-1.97 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.89-1.79 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (s, 9H, Boc).

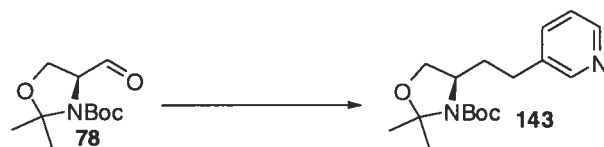
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 196.1, 150.5, 146.3, 134.5, 127.4, 127.2, 92.1, 78.1, 65.7, 55.7, 33.3, 30.7, 27.2, 25.9, 25.2, 23.0. IR 2977, 1681, 1363, 1063 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.19888. Found: 370.19818.

(*R*)-*tert*-Butyl 2,2-dimethyl-4-(2-nitrophenethyl)oxazolidine-3-carboxylate (152).²⁴



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure **E** or **F** using $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.020 g, 0.025 mmol). 0.043 g (25% y., procedure **E**) and 0.136 g (78% y., procedure **F**) of product **152** was obtained as a yellow oil after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane). R_f 0.30 (20% ethyl ether / pentane); $[\alpha]_D -37.5$ (c 1.8, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D -53.6$ (c 0.3, CHCl_3)¹⁹ ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{D}_5$, 80 °C) δ 7.49-7.47 (m, 1H, Ar), 6.95-6.93 (m, 2H, Ar), 6.77-6.72 (m, 1H, Ar), 3.78-3.73 (m, 1H, OCH_2CH), 3.71-3.67 (m, 1H, CH_2CHN), 3.60-3.57 (m, 1H, OCH_2CH), 2.77-2.68 (m, 2H, ArCH_2), 2.05-1.94 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.87-1.77 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.63 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.42 (s, 9H, Boc). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CD}_3\text{C}_6\text{D}_5$, 80 °C) δ 152.6, 138.3, 137.3, 132.7, 132.1, 127.3, 125.0, 101.0, 80.0, 67.7, 58.0, 35.4, 30.0, 29.0, 27.9, 24.6.

(*R*)-*tert*-Butyl 2,2-dimethyl-4-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)oxazolidine-3-carboxylate (143).³²



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure **E** or **F**. 0.079 g (52% y., procedure **E**) and 0.094 g (62% y., procedure **F**) of product **143** was obtained as a solid after flash chromatography (20% ethyl ether/pentane): R_f 0.22 (20% ethyl

ether / pentane); $[\alpha]_D -27.5$ (c 1.8, CHCl_3) lit (*S*) $[\alpha]_D +39.6$ (c 1.6, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 8.44-8.43 (m, 1H, Ar), 8.40-8.38 (m, 1H, Ar), 7.60-7.58 (m, 1H, Ar), 7.28-7.25 (m, 1H, Ar), 3.95 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 1H, OCH_2CH), 3.88-3.84 (m, 1H, CH_2CHN), 3.79 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 2.71-2.55 (m, 2H, ArCH_2), 2.03-1.95 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.88-1.79 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.43 (s, 9H, Boc). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 152.5, 150.5, 148.1, 138.0, 136.4, 124.2, 94.1, 80.2, 67.7, 57.7, 35.3, 29.8, 29.2, 25.0.

(*R*)-*tert*-Butyl 2,2-dimethyl-4-propyloxazolidine-3-carboxylate (144).



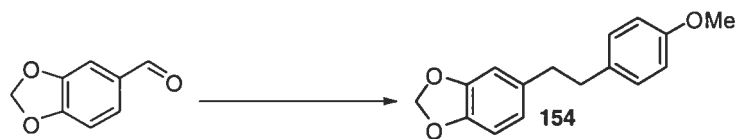
The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the procedure E or F. 0.078 g (65% y., procedure E) and 0.076 g (64% y., procedure F) of product **144** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% ethyl ether / pentane): R_f 0.60 (20% ethyl ether / pentane); $[\alpha]_D -19.0$ (c 1.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 3.94-3.90 (m, 1H, OCH_2CH), 3.82-3.77 (m, 1H, CH_2CHN), 3.67 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H, OCH_2CH), 1.71-1.61 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.52 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.44 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.35-1.23 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CH_3), 0.92 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 150.7, 92.1, 78.1, 66.1, 56.0, 34.6, 27.3, 26.1, 23.3, 17.7, 12.7. IR 2974, 1689, 1363, 1086, 732 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.19072. Found: 244.19052.

(*R*)-2-Amino-4-phenylbutanoic acid hydrochloride (153).³³



To oxazolidine **133** (100 mg, 0.327 mmol) in acetone (6.0 ml) at 0 °C, was added freshly prepared Jones reagent (2.5 M, 0.78 ml, 1.9 mmol). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight under argon. The reaction was quenched with isopropyl alcohol (2 mL) and then diluted with ethyl acetate (50 ml) and saturated aqueous NH₄Cl (20 ml). The layers were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (50 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated in vacuo and diluted in dichloromethane (3.2 ml) at 0 °C. Trifluoroacetic acid (0.32 ml, 4.60 mmol) was added and the mixture was stirred 3 hours at room temperature. The solvent was then evaporated in vacuo. Ethyl acetate (1 ml) and ethyl ether (3 ml) were added and HCl(g) was bubbled in the reaction mixture. The resulting solid was filtered and washed with ethyl ether (3 x 10 ml). 0.147 g (73% y.) of compound **153** was obtained as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.24 (m, 2H, Ar), 7.20-7.14 (m, 3H, Ar), 3.92 (t, *J* = 6 Hz, 1H, HOOCCH), 2.81-2.65 (m, 2H, ArCH₂), 2.24-2.03 (m, 2H, ArCH₂CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 171.7, 141.3, 129.8, 129.4, 127.6, 53.5, 33.7, 32.2.

5-(4-Methoxyphenethyl)benzo(1,3)dioxole (154).³⁴



The title compound was prepared from piperonal (0.075 g, 0.499 mmol), according to the general procedure **C** to afford 0.102 g (80% y.) of product **154**, which was obtained as a white solid after flash chromatography (5% ethyl acetate/ hexane). *R_f* 0.48 (5% ethyl acetate / hexane); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 6.82 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 6.67 (s, 1H, Ar), 6.60 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (s, 4H, ArCH₂CH₂Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 147.4, 145.6, 135.7, 133.7, 129.3, 121.2, 113.7, 108.9, 108.1, 100.7, 55.2, 37.9, 37.3.

(R)-tert-Butyl 2,2-dimethyl-4-(4-methylpent-3-enyl)oxazolidine-3-carboxylate (145).



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylate^{13,14} (0.114 g, 0.497 mmol), according to the general procedure C. 0.103 g (80% y.) of product **145** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% ethyl ether/pentane). R_f 0.50 (10% ethyl ether / pentane); $[\alpha]_D -38.7$ (c 1.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 130 °C) δ 5.16-5.12 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.93-3.90 (m, 1H, OCH_2CH), 3.81-3.77 (m, 1H, CH_2CHN), 3.72-3.69 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2.02-1.92 (m, 2H, $=\text{CHCH}_2$), 1.69-1.67 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.59 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.56-1.50 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.45-1.43 (m, 12H, Boc, CH_3CCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO 130 °C) δ 150.7, 130.3, 123.2, 92.2, 78.3, 66.0, 56.1, 32.6, 27.6, 26.3, 24.5, 23.6, 23.3, 16.7. IR 2974, 1689, 1363, 1086, 732 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.22202. Found: 284.22246.

***tert*-Butyl-3-formyl-1H-carboxylate (207).**³⁵



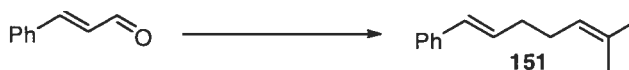
The title compound was prepared according to the literature procedure³⁶ from 1H-Indole-3-carbaldehyde (1 g, 6.88 mmol). Aldehyde **207** (1.52 g, 6.20 mmol) was obtained as a solid without purification. Mp = 123 °C (litt 124-125 °C).); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H, CHO), 8.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (s, 1H, $=\text{CH}$), 8.15 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.44-7.35 (m, 2H, Ar), 1.71 (s, 9H, Boc).

***tert*-Butyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-1H-indole-1-carboxylate (150).**



The title compound was prepared from *tert*-Butyl-3-formyl-1H-carboxylate³⁵ (0.122 g, 0.497 mmol), according to the general procedure F. 0.092 g (62% y.) of the product **150** was obtained as an oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.46 (5% ethyl acetate / hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s (br), 1H, NCH=), 7.52 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 7.35 (s (br), 1H, Ar), 7.30 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.22 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 5.23 (t, $J = 7$ Hz, 1H, =CHCH₂), 2.70 (t, $J = 7$ Hz, 2H, =CHCH₂CH₂), 2.39 (q, $J = 7$ Hz, 2H, =CHCH₂CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.66 (s, 9H, Boc), 1.62 (s, 3H, CH₃CCH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 135.5, 132.2, 130.8, 128.3, 124.1, 123.9, 122.2, 121.1, 118.9, 115.1, 83.1, 28.2, 27.7, 25.7, 25.1, 17.7. IR 2925, 1731, 1376, 1156, 744 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆NO₂ [M + H]⁺: 300.19581. Found: 300.19635.

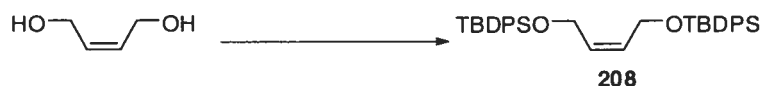
(*E*)-(6-Methylhepta-1,5-dienyl)benzene (151).³⁷



The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (0.066 g, 0.499 mmol), according to the general procedure C using copper iodide in dioxane. 0.071 g (75% y.) of product **151** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.81 (5% ethyl acetate / hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.28 (m, 4H, Ar), 7.24-7.20 (m, 1H, Ar), 6.44-6.40 (m, 1H, ArCH=CH), 6.30-6.23 (m, 1H, ArCH=CH), 5.22-5.19 (m, 1H, CH₂CH=), 2.28-2.21 (m, 4H, =CHCH₂CH₂CH=), 1.76 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃CCH₃); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 137.9, 132.0 (2C), 130.7 (2C), 129.8, 128.4, 126.8, 125.9, 123.7, 33.2, 27.9, 25.7, 17.8.

(Z)-2,2,11,11-Tetramethyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-6-ene(208).³⁸



The title product was synthesized according to the literature procedure.³⁹ The diol (3.52 mg, 40.0 μmol) and imidazole (12.2 g, 180 mmol) were dissolved in DMF (20 mL) and the mixture was cooled to 5 °C, whereupon *tert*-butylchlorodiphenylsilane (21.9 g, 80.0 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was diluted in ethyl ether and washed with NH₄Cl_{sat} (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product **208** (18.05 mg, 32.0 μmol, 80% y.) was obtained after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.32 (5% ethyl acetate/hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (m, 8H, Ar), 7.44-7.34 (m, 12 H, Ar), 5.66 (t, 2H, *J* = 3 Hz, CH=), 4.15 (d, 4H, *J* = 6 Hz, CH₂CH=), 1.04 (s, 18 H, *tert*-Bu). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.2 (8C), 133.3 (2C), 129.6 (2C), 129.3 (4C), 127.3 (8C), 60.2 (2C), 26.5 (6C), 18.8 (2C).

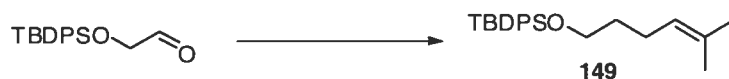
2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxyethanal.⁴⁰



The title product was synthesized according to the literature procedure.³⁹ To a 100 mL flask equipped with a gas inlet were added **209** (2.00 g, 3.54 mmol) and CH₂Cl₂ (50 mL). After the solution was cooled to -78 °C, ozone was bubbled through the solution until a blue coloration appeared. The solution was then purged with oxygen. An excess of dimethylsulfide (10 mL) was then added and the mixture was allowed to warm at

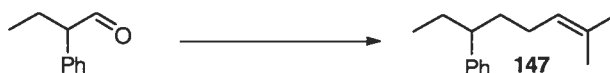
room temperature overnight. The solvent was evaporated in vacuo. The crude product (18.05 mg, 32.0 mmol, 80% y.) was obtained after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.25 (5% ethyl acetate/hexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H, CHO), 7.76-7.73 (m, 4H, Ar), 7.44-7.38 (m, 6H, Ar), 2.62 (s, 2H OCH_2), 1.09 (s, 9H, *tert*-Bu) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.6, 135.2 (4C), 134.6, 129.2 (4C), 127.2, 39.7, 26.3 (3C), 18.7.

6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-methyl-2-hexene (149).



The title compound was prepared from 2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxyethanal⁴⁰ (0.149 g, 0.500 mmol), according to the general procedure C using IMesCuCl (0.010 g, 0.025 mmol). 0.100 g (57% y.) of product **149** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane). R_f 0.47 (5% ethyl acetate/hexane); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 4H, Ar), 7.43-7.35 (m, 6H, Ar), 5.08 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2$), 3.65 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 2.06 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.61-1.55 (m, 2H, $=\text{CHCH}_2$), 1.05 (s, 9H, *t*Bu). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (4C), 134.1, 131.7 (4C), 129.5, 127.5, 124.2, 63.4, 32.7, 26.8 (3C), 25.7, 24.3, 19.2, 17.6. IR 2930, 2857, 1427, 1106, 700, 613 cm^{-1} ; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{OSi}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 353.22952. Found: 353.22943.

(7-Methyloct-6-en-3-yl)benzene (147).



The title compound was prepared from 2-Phenylbutanal⁴¹ (0.074 g, 0.499 mmol), according to the general procedure B. 0.062 g (62% y.) of product **147** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (3% ethyl acetate/hexane). R_f 0.53 (3% ethyl acetate/hexane); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.27 (m, 2H, Ar), 7.20-7.15 (m,

3H, Ar), 5.28-5.25 (m, 1H, =CH), 2.49-2.43 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.00 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.75 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.74-1.57 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 1.54 (s, 3H, CH₃CCH₃), 0.86 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 131.3 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 125.7, 124.6, 47.3, 36.6, 29.7, 26.0, 25.7, 17.6, 12.2. IR 2964, 2921, 1451, 759, 699 cm⁻¹.

9-Methyl-1-phenyldec-8-en-1-one (148).



The title compound was prepared from 6-Oxo-6-phenylhexanal (0.095 g, 0.499 mmol), according to the general procedure **B**. 0.059 g (49% y.) of product **148** was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl acetate/hexane): *R_f* 0.39 (5% ethyl acetate/hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.94 (m, 2H, Ar), 7.56-7.54 (m, 1H, Ar), 7.47-7.44 (m, 2H, Ar), 5.12-5.09 (m, 1H, =CHCH₂), 2.97-2.94 (m, 2H, COCH₂), 1.97-1.95 (m, 2H, COCH₂CH₂), 1.73 (qn, *J* = 7 Hz, 2H, =CHCH₂CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.39-1.32 (m, 6H, COCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.6, 137.0, 132.8 (2C), 131.3 (2C), 128.5, 128.0, 124.7, 38.6, 29.7, 29.3, 29.1, 27.9, 25.7, 24.3, 17.7. IR 2925, 1685, 1448, 1219, 690 cm⁻¹; HMRS (ESI) calcd for C₁₇H₂₅O [M+H]⁺: 245.18999. Found: 245.18903.

Benzaldehyde tosylhydrazone.⁴²



Benzaldehyde (2.36 mL, 23.30 mmol), was added dropwise to a rapidly stirred suspension of p-toluenesulphonyl hydrazide (5.00 g, 26.7 mmol) in anhydrous methanol (10 mL) under argon at room temperature. A mildly exothermic reaction ensued and the hydrazide dissolved. Within 5-10 minutes the tosylhydrazone began to precipitate. After

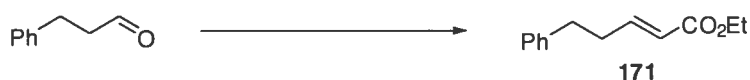
approximately 30 minutes, the mixture was cooled to 0 °C and the product removed by filtration, washed with a small amount of cold methanol and then crystallized from hot methanol to afford the hydrazone as fine white needles (5.91 g, 91% y.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s (br), 1H, NH) 7.94-7.88 (m, 4H, =CH, Ar), 7.64-7.60 (m, 1H, Ar), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 2.44 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 144.3, 134.7, 134.6, 132.0 (2C), 131.0 (2C), 129.5 (2C), 128.8 (2C), 127.7, 21.3.

2-Diazo-1-phenylethanone.⁴³



A solution of diazomethane (18.7 mmol) in diethyl ether (50 mL) is placed in a two-necked flask with equipped with a drying tube and a pressure-equalizing dropping funnel. Triethylamine (2.86 mL, 18.7 mmol) was added and the mixture was cooled to -10 °C to -5 °C. A solution of benzoyl chloride (2.17 mL, 18.7 mL) in dry ethyl ether (15 mL) was added to the stirred mixture over a period of 0.5 hour. An additional 5 mL of ethyl ether was rinsed through the dropping funnel. Stirring was continued for one hour at approximately 0 °C, then overnight at room temperature. The resulting triethylamine hydrochloride precipitate was filtered and washed with ethyl ether (20 mL). The solvent was removed from the combined filtrate by rotary evaporation, and the semi-solid residue crystallized to an orange-red solid after refrigeration for several hours at 5 °C. Crystallisation from mixture of pentane (50 mL) and ethyl ether (30 mL) afforded 2-diazo-1-phenylethanone.

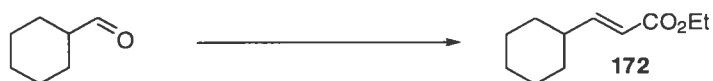
(*E*)-Ethyl 5-phenylpent-2-enoate (**171**).^{44,45}



The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (0.134 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.153 g (75% y., 0.749 mmol) of product **171** was obtained. The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (0.268 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.274 g (67% y., 1.34 mmol) of product

171 was obtained as an oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane): R_f 0.59 (10% ethyl ether/hexane) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 2H, Ar), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar), 7.00 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 5.85 (dt, $J = 16, 2$ Hz 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.18 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.77 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2), 2.55-2.49 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.28 (q, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 147.7, 140.5, 128.1, 128.0, 125.8, 121.5, 59.9, 34.0, 33.6, 13.9.

(E)-Ethyl 3-cyclohexylacrylate (172):⁴⁶



The title compound was prepared from cyclohexanecarbaldehyde (0.112 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.107 g (59% y., 0.587 mmol) of product **172** was obtained. The title compound was prepared from cyclohexanecarbaldehyde (0.224 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.291 g (80% y., 1.60 mmol) of product **172** was obtained as an oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane): R_f 0.64 (10% ethyl ether/hexane) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 5.75 (dd, $J = 15, 2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.17 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.15-2.07 (m, 1H, CH_2CHC), 1.77-1.62 (m, 5H, Cy), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.29-1.09 (m, 5H, Cy). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 154.0, 118.5, 59.8, 40.0, 31.3, 25.6, 25.4, 13.9.

(E)-Ethyl 3-(4-nitrophenyl)acrylate (173):⁴⁷



The title compound was prepared from 4-Nitrobenzaldehyde (0.151 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.179 g (81% y., 0.081 mmol) of product **173** was obtained. The title compound was prepared from 4-Nitrobenzaldehyde (0.302 g, 2.00

mmol), according to the general procedure **H** 0.367 g (83% y., 1.66 mmol) of product **173** was obtained as a solid after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane): R_f 0.64 (10% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.72-7.65 (m, 3H, Ar, $\text{HC}=\text{CH}$), 6.55 (d, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.29 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 148.1, 141.3, 140.2, 128.3, 122.2, 60.7, 13.9.

(E)-Ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylate (174).⁴⁸



The title compound was prepared from Benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (0.150 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.138 g (63% y, 0.62 mmol) of product **174** was obtained. The title compound was prepared from Benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (0.300 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.379 g (86% y, 1.72 mmol) of product **174** was obtained as an oil after flash chromatography (30% ethyl ether/hexane): R_f 0.34 (30% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 15$ Hz, 1H, Ar), 7.03-6.99 (m, 2H, Ar), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 6.28 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 6.00 (s, 2H, OCH_2O), 4.25 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 149.2, 148.0, 143.9, 128.5, 124.0, 115.9, 108.2, 106.1, 101.2, 60.0, 14.0.

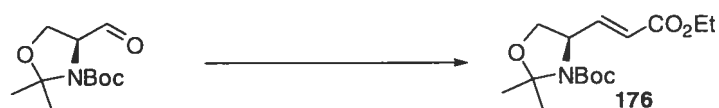
(E)-Ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylate (175).



The title compound was prepared from 6-Oxo-6-phenylhexanal (0.190 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.140 g (54% y., 0.537 mmol) of product **175** was obtained. The title compound was prepared from 6-Oxo-6-phenylhexanal (0.380 g, 2.00

mmol), according to the general procedure **H** 0.301 g (58% y., 1.16 mmol) of product **175** was obtained as an oil after flash chromatography (30% ethyl ether/hexane): R_f 0.37 (30% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H, Ar), 7.57-7.54 (m, 1H, Ar), 7.48-7.44 (m, 2H, Ar), 6.95 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 5.82 (dt, $J = 15, 2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.17 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.98 (t, $J = 7$ Hz, 2H, COCH_2), 2.25 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.77 (qn, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60-1.52 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 166.3, 148.3, 136.6, 132.7, 128.2 (2C), 127.7 (2C), 121.3, 59.8, 37.8, 31.7, 27.3, 23.4, 13.9. ; IR(pur) 2933, 1714, 1683, 1448, 1179, 690; HMRS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.14852. Found: 261.14744.

(*R*, *E*)-*tert*-Butyl 4-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-enyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (**6**).⁴⁹



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (0.229 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.242 g (81% y., 0.809 mmol) of product **176** was obtained. The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (0.458 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.473 g (79% y., 0.790 mmol) of product **176** was obtained as an oil after flash chromatography (30% ethyl ether/hexane): R_f 0.29 (30% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CD_6CD_3 , 80 °C) δ 6.86 (dd, $J = 15, 7$ Hz, 2H, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 5.93 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.18-4.08 (s(br), 1H, NBocCH), 4.02 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.65 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1 H, OCH_2), 3.40 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H, OCH_2), 1.58 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.46 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.36 (s, 9 H, Boc), 1.02 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_6CD_3 , 80 °C) δ 166.0, 152.3, 146.7, 123.5, 95.1, 80.4, 68.0, 60.6, 58.9, 28.9, 27.4, 24.8, 14.7.

(2E,4E)-Ethyl 5-phenylpenta-2,4-dienoate (181).⁵⁰



The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (0.132 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.145 g (72% y., 0.718 mmol) of product **181** was obtained. The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (0.264 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.278 g (69% y., 1.37 mmol) product **181** was obtained as an oil after flash chromatography (20% ethyl ether/hexane): R_f 0.32 (20% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.41 (m, 3H, Ar), 7.38-7.28 (m, 3H, Ar, ArHC=), 6.93-6.83 (m, 2H, =CH-CH=), 5.98 (d, J = 15 Hz, 1H, =CH-COOEt), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 144.2, 140.0, 135.7, 128.4 (2C), 126.8 (2C), 125.9, 121.0, 60.0, 14.0.

(E)-Ethyl 3-(furan-2-yl)acrylate (180).⁵¹



The title compound was prepared from Furaldehyde (0.096 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G** 0.117 g (71% y., 0.070 mmol) of product **180** was obtained. The title compound was prepared from Furaldehyde (0.193 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.249 g (75% y., 1.49 mmol). of product **180** was obtained as an oil after flash chromatography (20% ethyl ether/hexane): R_f 0.25 (20% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, J = 15 Hz, 1H, Ar), 6.60 (d, J = 3 Hz, 1H, HC=), 6.46 (dd, J = 2, 4 Hz, 1H, Ar), 6.31 (d, J = 15 Hz, 1H, =CH), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 139.2, 136.7, 130.5, 128.0, 127.7, 116.7, 60.2, 14.0.

(E)-Ethyl 5,9-dimethyldeca-2,8-dienoate (178).⁵²



The title compound was prepared from citronellal (0.154 g, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** 0.135 g (88% y., 0.879 mmol) of product **178** was obtained. The title compound was prepared from citronellal (0.308 g, 2.00 mmol), according to the general procedure **H** 0.163 g (53% y., 1.06 mmol) of product **178** was obtained as an oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane): R_f 0.31 (10% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dt, $J = 7, 15$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 6.82 (dt, $J = 2, 15$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 5.10 (t, $J = 7$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 4.20 (q, $J = 7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.26-2.20 (m, 1H, CH_3CH), 2.09-1.94 (m, 2H, CH_2CHCH_3), 1.70 (s, 3H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (s, 3H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42-1.34 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.32 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.25-1.16 (m, 1H, $=\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.93 (t, 3H, CH_3CH). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 147.8, 131.1, 124.0, 122.0, 59.7, 39.3, 36.3, 31.7, 25.3, 25.1, 19.1, 17.3, 13.9.

(E)-Ethyl 4-(tert-butyl diphenylsilyloxy)but-2-enoate (179).⁵³



The title compound was prepared from the corresponding aldehyde (0.298 g, 1.00 mmol), according to the general procedure **G**. 0.117 g of product **179** was obtained as an oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane): R_f 0.42 (10% ethyl ether/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.64 (m, 4H, Ar), 7.44-7.37 (m, 6H, Ar), 6.98 (dt, $J = 3, 15$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CHCOOEt}$), 6.27 (dt, $J = 3, 15$ Hz, $\text{HC}=\text{CHCOOEt}$), 4.34 (dd, $J = 3, 4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 4.22 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.08 (s, 9H, *tert*-Bu). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 135.0, 134.4 (2C), 129.3, 127.4 (2C), 26.2 (3C), 18.7, 14.0.

Furan-2-carbonyl azide.⁵⁴

To a solution containing 2-furoic acid (5 g, 44.6 mmol) in benzene (50 mL) was added thionyl chloride (4.8 mL, 67.0 mmol). The mixture was heated at reflux for 18 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was distilled under water aspiration to give furan-2-carbonyl chloride as a colorless oil. To a solution of the above acid chloride (4.0 g, 30.6 mmol) in ethyl ether (30 mL) was added dropwise a solution containing sodium azide (1.98 g, 30.6 mmol) in water (10 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes, then warmed to room temperature and stirred for another 2 hours. After removal of the ethyl ether under reduced pressure, the resulting suspension was filtered and washed with cold water. The resulting white solid was dried under vacuum to give furan-2-carbonyl azide (3.57 g, 26 mmol, 85% y.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.67 (m, 1H, -O-CH=CH-CH), 7.28 (d, *J* = 3 Hz, 1H, -O-CH=CH-CH), 6.57 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1H, -O-CH=CH-CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 147.7, 145.2, 119.7, 112.2.

But-3-enylbenzene (39).⁵⁵

The title compound was prepared from 3-Phenylpropanal (0.134 g, 1.00 mmol), according to the general procedure 0.091 g of product **39** (69% y., 0.688 mmol) was obtained as an oil after flash chromatography (3% ethyl ether / hexane): *R_f* 0.62 (3% ethyl ether / hexane) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.31 (m, 2H, Ar), 7.26-7.21 (m, 3H, Ar), 5.96-5.86 (m, 1H, HC=CH₂), 5.05 (dd, *J* = 30, 18 Hz, 2H, HC=CH₂), 2.76 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂), 2.42 (q, *J* = 7Hz, 2H, PhCH₂CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 138.0, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 125.7, 114.8, 35.4, 35.3.

(R)-tert-Butyl 2,2-dimethyl-4-vinyloxazolidine-3-carboxylate (109).³²



The title compound was prepared from (*S*)-*tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (0.229 g, 1.00 mmol), according to the general procedure 0.163 g of product **109** (72% y., 0.717 mmol) was obtained as an oil after flash chromatography (5% ethyl acetate / hexane): R_f 0.28 (5% ethyl acetate / hexane) ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ 80 °C) δ 5.76-5.67 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.07 (d, $J = 30$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$ -*trans*), 4.96 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$ -*cis*), 4.12 (s (br), 1H, CHNBoc), 3.74-3.70 (m, 1H, CH_2O), 3.50-3.48 (m, 1H, CH_2O), 1.63 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3CCH_3), 1.40 (s, 9H, Boc). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ 80 °C) δ 152.4, 138.9, 115.7, 94.7, 79.7, 68.8, 60.5, 29.0, 27.5, 24.9.

Pent-1-en-3-ylbenzene(183).⁵⁶



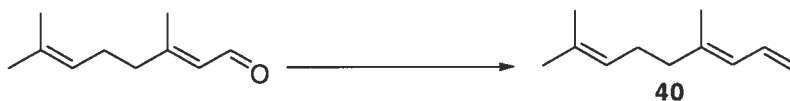
The title compound was prepared from 2-Phenylbutanal (0.148 g, 1.00 mmol), according to the general procedure 0.090 g of product **183** (62% y., 0.615 mmol) was obtained as an oil after flash chromatography (3% ethyl ether / hexane): R_f 0.52 (3% ethyl acetate / hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.29 (m, 2H, Ar), 7.21-7.18 (m, 3H, Ar), 6.00-5.91 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.06-5.04 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.02-5.01 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 3.15 (q, $J = 8$ Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.87 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 125.9, 105.0, 51.6, 28.2, 12.0.

5-Vinylbenzo[d][1,3]dioxole (17).⁵⁷



The title compound was prepared from Benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (0.150 g, 1.00 mmol), according to the general procedure 0.104 g (71% y., 0.708 mmol) of product **17** was obtained as an oil after flash chromatography (2% ethyl acetate / hexane): R_f 0.32 (2% ethyl acetate/hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H, Ar), 6.84 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 6.77 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 6.63 (dd, $J = 18, 10$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 5.58 (d, $J = 18$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$ -*trans*), 5.13 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$ -*cis*). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 147.2, 136.2, 132.0, 120.9, 111.8, 108.0, 105.3, 100.9.

(E)-4,8-dimethylnona-1,3,7-triene (40):⁵⁵



The title compound was prepared from (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienal (0.152 g, 1.00 mmol), according to the general procedure 0.101 g of product **12** (67% y., 0.672 mmol) was obtained as an oil after flash chromatography (2% ethyl acetate / hexane): R_f 0.76 (2% ethyl acetate / hexane) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.63-6.53 (m, 1H), 5.88-5.85 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.99-4.97 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 133.3, 131.6, 125.2, 123.8, 114.4, 39.7, 26.4, 25.6, 17.5, 16.5.

Crystallographic data for product **188**.

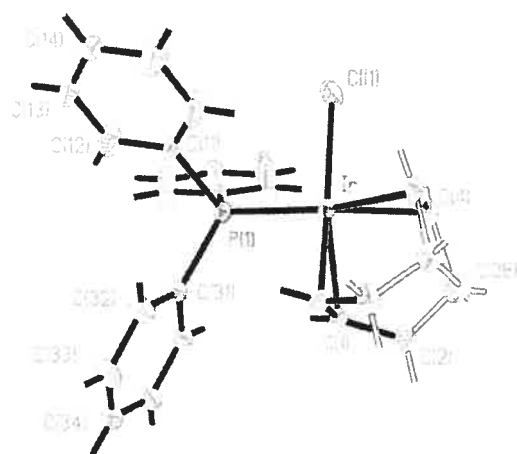


Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₇ H₂₈ Cl₄ Ir P.

Empirical formula	C ₂₇ H ₂₈ Cl ₄ Ir P	
Formula weight	717.46	
Temperature	100(2)K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /m	
Unit cell dimensions	a = 9.7472(3) Å	α = 90°
	b = 12.0024(3) Å	β = 99.2410(10)°
	c = 11.4226(3) Å	γ = 90°
Volume	1318.98(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.807 g/cm ³	
Absorption coefficient	14.206 mm ⁻¹	
F(000)	700	
Crystal size	0.36 x 0.06 x 0.05 mm	
Theta range for data collection	3.92 to 68.73°	
Index ranges	-11 ≤ η ≤ 12, -13 ≤ κ ≤ 13, -12 ≤ λ ≤ 12	
Reflections collected	17980	

Independent reflections	2230 [$R_{\text{int}} = 0.049$]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.1900 and 0.0700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2230 / 180 / 184
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0305$, $wR_2 = 0.0755$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0339$, $wR_2 = 0.0778$
Largest diff. peak and hole	1.210 and $-0.672 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇H₂₈Cl₄IrP.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized

U_{ij} tensor.

	Occ	x	y	z	U_{eq}
Ir	1	-270(1)	2500	7961(1)	30(1)
Cl(1)	1	-714(2)	2500	5878(2)	71(1)
P(1)	1	2088(2)	2500	7893(1)	29(1)
C(1)	1	-58(5)	3088(4)	9733(4)	36(1)
C(2)	1	-1293(5)	3792(4)	9944(5)	46(1)
C(3A)	0.50	-2314(11)	4057(10)	8863(10)	43(2)
C(3B)	0.50	-2619(11)	3488(10)	9185(10)	43(2)
C(4)	1	-2406(5)	1934(5)	7944(5)	52(1)
C(11)	1	2630(4)	1268(4)	7137(4)	30(1)
C(12)	1	3983(5)	1098(4)	6962(6)	56(2)
C(13)	1	4357(5)	157(4)	6402(5)	49(1)
C(14)	1	3408(5)	-632(4)	6029(4)	43(1)
C(15)	1	2081(7)	-489(6)	6208(8)	91(2)
C(16)	1	1696(6)	459(5)	6776(7)	73(2)
C(31)	1	3310(6)	2500	9292(5)	29(1)
C(32)	1	3758(5)	1509(4)	9852(4)	45(1)

C(33)	1	4658(6)	1515(4)	10919(5)	50(1)
C(34)	1	5107(7)	2500	11445(6)	40(2)
C(40)	0.50	1722(8)	2724(8)	3839(8)	47(3)
Cl(41)	0.50	636(3)	1875(2)	2866(2)	62(1)
Cl(42)	0.50	3428(2)	2207(2)	4082(2)	50(1)
Cl(43)	0.50	1704(3)	4097(2)	3307(4)	92(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇H₂₈Cl₄IrP.

	Occ	x	y	z	Ueq
H(1)	1	760	3461	9594	43
H(2AA)	0.50	-1786	3395	10513	56
H(2BA)	0.50	-938	4501	10321	56
H(2AB)	0.50	-1409	3718	10786	56
H(2BB)	0.50	-1087	4584	9802	56
H(3AA)	0.50	-2027	4746	8493	52
H(3BA)	0.50	-3241	4187	9087	52
H(3AB)	0.50	-3237	4147	9088	52
H(3BB)	0.50	-3084	2899	9585	52
H(4A)	0.50	-2484	1656	7157	63
H(4B)	0.50	-2293	1475	7289	63
H(12)	1	4670	1642	7233	67
H(13)	1	5291	64	6278	59
H(14)	1	3666	-1283	5643	52
H(15)	1	1405	-1043	5944	110
H(16)	1	764	538	6911	88
H(32)	1	3444	820	9499	54
H(33)	1	4965	831	11288	60
H(34)	1	5731	2500	12175	48

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C₂₇ H₂₈ Cl₄ Ir P.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Ir	26(1)	32(1)	34(1)	0	7(1)	0
Cl(1)	32(1)	148(2)	32(1)	0	3(1)	0
P(1)	27(1)	29(1)	31(1)	0	7(1)	0
C(1)	34(2)	43(2)	33(2)	-5(2)	12(2)	-4(2)
C(2)	42(3)	44(3)	55(3)	-10(2)	10(2)	3(2)
C(3A)	42(5)	36(5)	54(6)	-1(5)	16(4)	6(4)
C(3B)	43(5)	36(5)	52(6)	-2(5)	14(4)	4(4)
C(4)	28(3)	78(3)	51(3)	12(3)	8(2)	-12(2)
C(11)	29(2)	33(2)	30(2)	1(2)	8(2)	2(2)
C(12)	40(3)	41(3)	90(4)	-20(3)	20(3)	-4(2)
C(13)	39(3)	45(3)	69(3)	-2(3)	22(2)	5(2)
C(14)	44(3)	42(3)	45(3)	-11(2)	8(2)	6(2)
C(15)	49(4)	74(4)	153(6)	-66(4)	23(4)	-15(3)
C(16)	36(3)	61(3)	126(5)	-49(4)	25(3)	-10(3)
C(31)	22(3)	35(3)	31(3)	0	7(2)	0
C(32)	52(3)	38(3)	41(3)	6(2)	-2(2)	-8(2)
C(33)	57(3)	41(3)	48(3)	13(2)	-6(2)	-7(2)
C(34)	36(4)	51(4)	33(3)	0	5(3)	0
C(40)	41(4)	47(9)	53(5)	-5(4)	12(4)	2(4)
Cl(41)	59(2)	67(2)	60(2)	-14(1)	5(1)	-12(1)
Cl(42)	44(1)	54(2)	53(1)	5(1)	8(1)	12(1)
Cl(43)	41(2)	47(2)	182(4)	26(2)	-3(2)	2(1)

Table 5. Bond lengths [Å] C27 H28 Cl4 Ir P

Ir-C(1)	2.122(4)
Ir-C(1)#1	2.122(4)
Ir-C(4)	2.187(5)
Ir-C(4)#1	2.187(5)
Ir-P(1)	2.3114(15)
Ir-Cl(1)	2.3490(18)
P(1)-C(31)	1.833(6)
P(1)-C(11)#1	1.833(4)
P(1)-C(11)	1.833(4)
C(1)-C(1)#1	1.411(9)
C(1)-C(2)	1.521(7)
C(2)-C(3b)	1.482(12)
C(2)-C(3a)	1.491(12)
C(3a)-C(4)#1	1.579(12)
C(3b)-C(4)#1	1.550(12)
C(4)-C(4)#1	1.358(12)
C(4)-C(3b)#1	1.550(12)
C(4)-C(3a)#1	1.579(12)
C(11)-C(16)	1.349(7)
C(11)-C(12)	1.380(7)
C(12)-C(13)	1.376(7)
C(13)-C(14)	1.344(7)
C(14)-C(15)	1.352(8)
C(15)-C(16)	1.392(8)
C(31)-C(32)#1	1.387(6)
C(31)-C(32)	1.387(6)
C(32)-C(33)	1.382(7)
C(33)-C(34)	1.365(6)
C(34)-C(33)#1	1.365(6)

C(40)-Cl(41)	1.737(8)
C(40)-Cl(43)	1.755(9)
C(40)-Cl(42)	1.756(8)
C(1)-IR-C(1)#1	38.8(3)
C(1)-IR-C(4)	93.3(2)
C(1)#1-IR-C(4)	81.48(19)
C(1)-IR-C(4)#1	81.48(19)
C(1)#1-IR-C(4)#1	93.3(2)
C(4)-IR-C(4)#1	36.2(3)
C(1)-IR-P(1)	95.00(13)
C(1)#1-IR-P(1)	95.00(13)
C(4)-IR-P(1)	161.75(16)
C(4)#1-IR-P(1)	161.75(16)
C(1)-IR-Cl1	160.05(13)

angles [°] for C27 H28 Cl4 Ir P

C(1)#1-IR-Cl1	160.05(13)
C(4)-IR-Cl1	88.30(15)
C(4)#1-IR-Cl1	88.29(15)
P(1)-IR-Cl1	89.36(6)
C(31)-P(1)-C(11)#1	102.41(18)
C(31)-P(1)-C(11)	102.40(18)
C(11)#1-P(1)-C(11)	107.5(3)
C(31)-P(1)-IR	118.76(19)
C(11)#1-P(1)-IR	112.29(14)
C(11)-P(1)-IR	112.29(14)
C(1)#1-C(1)-C(2)	123.7(3)
C(1)#1-C(1)-IR	70.58(13)
C(2)-C(1)-IR	112.2(3)
C(3B)-C(2)-C(3A)	33.3(5)
C(3B)-C(2)-C(1)	114.1(5)
C(3A)-C(2)-C(1)	115.3(5)

C(2)-C(3A)-C(4)#1	110.4(7)
C(2)-C(3B)-C(4)#1	112.5(7)
C(4)#1-C(4)-C(3B)#1	109.1(5)
C(4)#1-C(4)-C(3A)#1	138.9(5)
C(3B)#1-C(4)-C(3A)#1	31.6(5)
C(4)#1-C(4)-IR	71.91(16)
C(3B)#1-C(4)-IR	111.1(5)
C(3A)#1-C(4)-IR	106.0(5)
C(16)-C(11)-C(12)	117.6(4)
C(16)-C(11)-P(1)	119.5(4)
C(12)-C(11)-P(1)	122.8(4)
C(13)-C(12)-C(11)	121.3(5)
C(14)-C(13)-C(12)	120.4(5)
C(13)-C(14)-C(15)	119.3(5)
C(14)-C(15)-C(16)	120.7(5)
C(11)-C(16)-C(15)	120.8(5)
C(32)#1-C(31)-C(32)	118.0(6)
C(32)#1-C(31)-P(1)	121.0(3)
C(32)-C(31)-P(1)	121.0(3)
C(33)-C(32)-C(31)	120.7(5)
C(34)-C(33)-C(32)	120.4(5)
C(33)#1-C(34)-C(33)	119.9(6)
CL41-C(40)-CL43	111.0(5)
CL41-C(40)-CL42	111.0(5)
CL43-C(40)-CL42	110.1(5)

Table 6. Torsion angles [°] for C27 H28 Cl4 Ir P.

C(1)-IR-P(1)-C(31)	19.50(13)
C(1)#1-IR-P(1)-C(31)	-19.50(13)
C(4)-IR-P(1)-C(31)	-97.4(5)
C(4)#1-IR-P(1)-C(31)	97.4(5)
CL1-IR-P(1)-C(31)	180.000(1)
C(1)-IR-P(1)-C(11)#1	-99.8(2)
C(1)#1-IR-P(1)-C(11)#1	-138.8(2)
C(4)-IR-P(1)-C(11)#1	143.3(5)
C(4)#1-IR-P(1)-C(11)#1	-21.9(5)
CL1-IR-P(1)-C(11)#1	60.67(15)
C(1)-IR-P(1)-C(11)	138.8(2)
C(1)#1-IR-P(1)-C(11)	99.8(2)
C(4)-IR-P(1)-C(11)	21.9(5)
C(4)#1-IR-P(1)-C(11)	-143.3(5)
CL1-IR-P(1)-C(11)	-60.67(15)
C(4)-IR-C(1)-C(1)#1	71.99(16)
C(4)#1-IR-C(1)-C(1)#1	106.27(17)
P(1)-IR-C(1)-C(1)#1	-91.77(5)
CL1-IR-C(1)-C(1)#1	166.2(4)
C(1)#1-IR-C(1)-C(2)	-119.5(3)
C(4)-IR-C(1)-C(2)	-47.5(4)
C(4)#1-IR-C(1)-C(2)	-13.2(4)
P(1)-IR-C(1)-C(2)	148.7(3)
CL1-IR-C(1)-C(2)	46.7(6)
C(1)#1-C(1)-C(2)-C(3B)	-51.4(7)
IR-C(1)-C(2)-C(3B)	29.4(7)
C(1)#1-C(1)-C(2)-C(3A)	-88.2(7)
IR-C(1)-C(2)-C(3A)	-7.3(8)
C(3B)-C(2)-C(3A)-C(4)#1	-63.0(1)

C(1)-C(2)-C(3A)-C(4)#1	32.9(1)
C(3A)-C(2)-C(3B)-C(4)#1	67.10(11)
C(1)-C(2)-C(3B)-C(4)#1	-32.8(1)
C(1)-IR-C(4)-C(4)#1	70.65(14)
C(1)#1-IR-C(4)-C(4)#1	107.75(14)
P(1)-IR-C(4)-C(4)#1	-172.2(5)
CL1-IR-C(4)-C(4)#1	-89.44(5)
C(1)-IR-C(4)-C(3B)#1	-33.4(6)
C(1)#1-IR-C(4)-C(3B)#1	3.7(6)
C(4)#1-IR-C(4)-C(3B)#1	-104.0(6)
P(1)-IR-C(4)-C(3B)#1	83.8(8)
CL1-IR-C(4)-C(3B)#1	166.5(6)
C(1)-IR-C(4)-C(3A)#1	-66.3(6)
C(1)#1-IR-C(4)-C(3A)#1	-29.2(6)
C(4)#1-IR-C(4)-C(3A)#1	-136.9(6)
P(1)-IR-C(4)-C(3A)#1	50.9(8)
CL1-IR-C(4)-C(3A)#1	133.6(6)
C(31)-P(1)-C(11)-C(16)	123.8(5)
C(11)#1-P(1)-C(11)-C(16)	-128.8(5)
IR-P(1)-C(11)-C(16)	-4.7(5)
C(31)-P(1)-C(11)-C(12)	-53.1(5)
C(11)#1-P(1)-C(11)-C(12)	54.4(5)
IR-P(1)-C(11)-C(12)	178.4(4)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	2.3(9)
P(1)-C(11)-C(12)-C(13)	179.2(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.2(9)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.1(9)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.20(12)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-2.4(1)
P(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.5(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	1.40(13)

C(11)#1-P(1)-C(31)-C(32)#	136.0(5)
C(11)-P(1)-C(31)-C(32)#1	147.3(5)
IR-P(1)-C(31)-C(32)#1	-88.4(5)
C(11)#1-P(1)-C(31)-C(32)	-147.3(5)
C(11)-P(1)-C(31)-C(32)	-36.0(5)
IR-P(1)-C(31)-C(32)	88.4(5)
C(32)#1-C(31)-C(32)-C(33)	-1.9(1)
P(1)-C(31)-C(32)-C(33)	-178.7(4)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	0.7(9)
C(32)-C(33)-C(34)-C(33)#1	0.50(11)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x, -y+1/2, z$

REFERENCES

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data.

Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections.

Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool.

Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version.
University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space
Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Crystallographic data for product **191**.

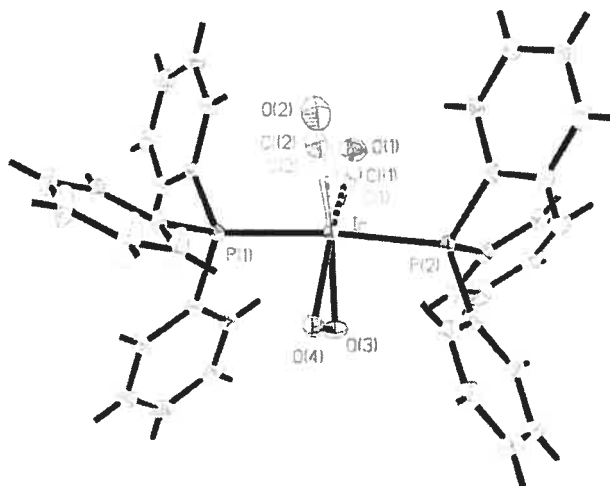


Table 1. Crystal data and structure refinement for
C₃₇ H₃₀ Cl Ir O₃ P₂.

Identification code	hele21	
Empirical formula	C ₃₇ H ₃₀ Cl Ir O ₃ P ₂	
Formula weight	812.20	
Temperature	150(2)K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.7273(5) Å	α = 95.763(3)°
	b = 9.8689(5) Å	β = 90.847(2)°

	$c = 17.0963(8) \text{ \AA}$	$\gamma = 93.367(2)^\circ$
Volume	$1629.74(14) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.655 g/cm^3	
Absorption coefficient	9.898 mm^{-1}	
F(000)	800	
Crystal size	0.12 x 0.07 x 0.04 mm	
Theta range for data collection	2.60 to 71.98°	
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11, -12 \leq k \leq 12, -21 \leq l \leq 20$	
Reflections collected	19631	
Independent reflections	6123 [$R_{\text{int}} = 0.036$]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.6731 and 0.5052	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	6123 / 260 / 425	
Goodness-of-fit on F^2	1.022	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0290, wR_2 = 0.0776$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0306, wR_2 = 0.0785$	
Largest diff. peak and hole	0.959 and -1.156 e/\AA^3	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H30 Cl Ir O3 P2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	Occ	x	y	z	U_{eq}
Ir	1	7081(1)	7369(1)	2342(1)	22(1)
Cl(1)	0.637(7)	6154(2)	9425(2)	2851(1)	30(1)
O(1)	0.363(7)	5778(12)	9986(14)	2899(6)	48(3)
C(1)	0.363(7)	6180(20)	8896(16)	658(11)	47(5)
Cl(2)	0.363(7)	5322(5)	6474(5)	1448(3)	36(1)
O(2)	0.637(7)	4744(10)	6301(9)	1242(5)	61(2)
C(2)	0.637(7)	5613(15)	6828(12)	1696(7)	50(3)
O(3)	1	8939(3)	7237(4)	2891(2)	44(1)
O(4)	1	8693(3)	6097(3)	2274(2)	34(1)
P(1)	1	8193(1)	8434(1)	1329(1)	21(1)
P(2)	1	6198(1)	6327(1)	3430(1)	24(1)
C(11)	1	7524(4)	10052(3)	1117(2)	24(1)
C(12)	1	8354(4)	11244(4)	1118(2)	31(1)
C(13)	1	7794(5)	12463(4)	981(3)	39(1)
C(14)	1	6403(5)	12500(4)	842(3)	42(1)
C(15)	1	5559(4)	11311(5)	830(3)	42(1)
C(16)	1	6111(4)	10097(4)	969(2)	35(1)
C(21)	1	8158(4)	7410(3)	385(2)	24(1)
C(22)	1	8163(7)	6001(4)	365(3)	56(1)
C(23)	1	8115(8)	5204(5)	-353(3)	80(2)
C(24)	1	8092(6)	5779(5)	-1046(3)	54(1)
C(25)	1	8098(4)	7171(4)	-1033(2)	38(1)
C(26)	1	8127(4)	7979(4)	-323(2)	30(1)
C(31)	1	9988(3)	8876(3)	1584(2)	25(1)

C(32)	1	11049(4)	8488(4)	1081(2)	31(1)
C(33)	1	12398(4)	8888(5)	1293(3)	42(1)
C(34)	1	12711(4)	9675(5)	985(3)	45(1)
C(35)	1	11663(4)	10066(4)	2486(3)	43(1)
C(36)	1	10297(4)	9652(4)	2289(2)	32(1)
C(41)	1	4378(4)	5765(4)	3337(2)	28(1)
C(42)	1	3877(4)	4483(4)	3517(2)	35(1)
C(43)	1	2467(4)	4154(4)	3465(3)	42(1)
C(44)	1	1557(4)	5069(5)	3240(2)	40(1)
C(45)	1	2052(4)	6346(4)	3049(2)	36(1)
C(46)	1	3453(4)	6683(4)	3097(2)	31(1)
C(51)	1	6306(4)	7501(4)	4325(2)	29(1)
C(52)	1	7512(4)	8330(4)	4491(2)	39(1)
C(53)	1	7574(5)	9276(5)	5157(3)	49(1)
C(54)	1	6456(5)	9383(5)	5650(2)	46(1)
C(55)	1	5285(5)	8550(4)	5493(2)	41(1)
C(56)	1	5209(4)	7607(4)	4836(2)	34(1)
C(61)	1	7113(4)	4862(4)	3653(2)	30(1)
C(62)	1	7239(4)	3796(4)	3058(2)	36(1)
C(63)	1	7938(5)	2668(4)	3205(3)	45(1)
C(64)	1	8560(5)	2598(5)	3929(3)	48(1)
C(65)	1	8455(5)	3650(5)	519(3)	44(1)
C(66)	1	7737(4)	4779(4)	4383(2)	37(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H30 Cl Ir O3 P2.

	Occ	x	y	z	Ueq
H(12)	1	9317	11226	1213	37
H(13)	1	8374	13272	983	47
H(14)	1	6018	13336	755	51
H(15)	1	4599	11333	726	50
H(16)	1	5528	9290	964	42
H(22)	1	8199	5583	841	67
H(23)	1	8097	4239	-363	95
H(24)	1	8073	5221	-1533	65
H(25)	1	8082	7580	-1512	46
H(26)	1	8126	8942	-321	36
H(32)	1	10842	7952	596	38
H(33)	1	13118	8613	954	51
H(34)	1	13643	9953	2122	54
H(35)	1	11878	10618	2965	51
H(36)	1	9582	9903	2638	38
H(42)	1	4491	3842	3674	42
H(43)	1	2123	3280	3587	50
H(44)	1	596	4830	3215	47
H(45)	1	1432	6979	2889	43
H(46)	1	3793	7551	2964	37
H(52)	1	8278	8250	4155	46
H(53)	1	8385	9849	5274	58
H(54)	1	6502	10037	6098	55
H(55)	1	4527	8621	5835	49
H(56)	1	4400	7026	4732	40
H(62)	1	6842	3849	2552	43
H(63)	1	7990	1933	2805	54

H(64)	1	9059	1829	4022	57
H(65)	1	8877	3599	5019	53
H(66)	1	7670	5500	4791	44

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H30 Cl Ir O3 P2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Ir	23(1)	22(1)	22(1)	2(1)	2(1)	2(1)
Cl(1)	32(1)	29(2)	29(1)	3(1)	1(1)	1(1)
O(1)	41(6)	58(8)	45(6)	-6(5)	1(4)	16(5)
C(1)	69(11)	38(11)	30(9)	0(7)	-12(7)	-26(9)
Cl(2)	39(3)	31(3)	36(3)	-2(2)	6(2)	-7(2)
O(2)	57(5)	72(5)	49(4)	-6(3)	-2(4)	-24(4)
C(2)	73(9)	27(6)	47(7)	-6(4)	17(6)	-8(5)
O(3)	27(1)	64(2)	44(2)	14(2)	-7(1)	7(1)
O(4)	37(2)	30(1)	38(2)	7(1)	9(1)	11(1)
P(1)	22(1)	21(1)	22(1)	2(1)	2(1)	0(1)
P(2)	27(1)	24(1)	22(1)	3(1)	4(1)	1(1)
C(11)	26(2)	23(2)	23(2)	2(1)	1(1)	3(1)
C(12)	32(2)	24(2)	37(2)	6(2)	0(2)	1(1)
C(13)	49(2)	28(2)	43(2)	11(2)	-1(2)	0(2)
C(14)	56(3)	36(2)	38(2)	12(2)	4(2)	18(2)
C(15)	31(2)	49(2)	49(2)	14(2)	0(2)	12(2)
C(16)	29(2)	35(2)	41(2)	10(2)	1(2)	3(2)
C(21)	26(2)	23(2)	24(2)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(22)	113(5)	25(2)	31(2)	1(2)	13(2)	5(2)

C(23)	171(7)	27(2)	38(3)	-6(2)	23(3)	-5(3)
C(24)	90(4)	39(2)	29(2)	-9(2)	8(2)	-12(2)
C(25)	45(2)	44(2)	5(2)	4(2)	2(2)	-3(2)
C(26)	35(2)	29(2)	9(2)	6(2)	3(1)	2(1)
C(31)	22(2)	22(2)	32(2)	7(1)	-1(1)	1(1)
C(32)	28(2)	28(2)	38(2)	4(2)	6(2)	3(1)
C(33)	25(2)	48(2)	58(3)	20(2)	9(2)	4(2)
C(34)	26(2)	48(2)	61(3)	23(2)	-14(2)	-7(2)
C(35)	44(2)	40(2)	43(2)	10(2)	-16(2)	-8(2)
C(36)	33(2)	32(2)	30(2)	5(2)	-3(2)	0(2)
C(41)	28(2)	33(2)	22(2)	0(2)	2(1)	0(1)
C(42)	42(2)	31(2)	33(2)	10(2)	5(2)	-2(2)
C(43)	45(2)	37(2)	41(2)	6(2)	2(2)	-14(2)
C(44)	34(2)	49(2)	34(2)	2(2)	1(2)	-11(2)
C(45)	28(2)	41(2)	38(2)	0(2)	2(2)	2(2)
C(46)	31(2)	27(2)	35(2)	6(2)	6(2)	-1(1)
C(51)	38(2)	23(2)	26(2)	4(1)	1(1)	6(1)
C(52)	42(2)	43(2)	30(2)	3(2)	1(2)	-3(2)
C(53)	59(3)	44(2)	39(2)	-4(2)	-15(2)	-7(2)
C(54)	69(3)	38(2)	29(2)	-6(2)	-9(2)	17(2)
C(55)	54(3)	42(2)	28(2)	3(2)	4(2)	17(2)
C(56)	42(2)	33(2)	28(2)	6(2)	3(2)	7(2)
C(61)	31(2)	27(2)	31(2)	6(2)	3(1)	2(1)
C(62)	46(2)	26(2)	37(2)	3(2)	4(2)	5(2)
C(63)	59(3)	30(2)	45(2)	3(2)	8(2)	6(2)
C(64)	55(3)	36(2)	56(3)	16(2)	8(2)	16(2)
C(65)	50(3)	45(2)	40(2)	13(2)	-2(2)	13(2)
C(66)	44(2)	39(2)	29(2)	6(2)	3(2)	8(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C37 H30 Cl Ir O3 P2

Ir-C(2)	1.814(13)
Ir-C(1)	1.825(16)
Ir-O(3)	2.041(3)
Ir-O(4)	2.063(3)
Ir-Cl(2)	2.349(5)
Ir-P(1)	2.3583(8)
Ir-Cl(1)	2.360(3)
Ir-P(2)	2.3625(9)
O(1)-C(1)	1.204(16)
O(2)-C(2)	1.199(13)
O(3)-O(4)	1.469(4)
P(1)-C(31)	1.811(4)
P(1)-C(21)	1.815(3)
P(1)-C(11)	1.826(4)
P(2)-C(61)	1.811(4)
P(2)-C(51)	1.821(4)
P(2)-C(41)	1.823(4)
C(11)-C(12)	1.387(5)
C(11)-C(16)	1.398(5)
C(12)-C(13)	1.389(5)
C(13)-C(14)	1.374(6)
C(14)-C(15)	1.390(6)
C(15)-C(16)	1.382(5)
C(21)-C(26)	1.385(5)
C(21)-C(22)	1.388(5)
C(22)-C(23)	1.389(6)
C(23)-C(24)	1.364(7)
C(24)-C(25)	1.371(6)
C(25)-C(26)	1.383(5)
C(31)-C(36)	1.380(5)

C(31)-C(32)	1.399(5)
C(32)-C(33)	1.380(6)
C(33)-C(34)	1.368(7)
C(34)-C(35)	1.389(7)
C(35)-C(36)	1.394(6)
C(41)-C(42)	1.394(5)
C(41)-C(46)	1.399(5)
C(42)-C(43)	1.390(6)
C(43)-C(44)	1.379(6)
C(44)-C(45)	1.393(6)
C(45)-C(46)	1.383(5)
C(51)-C(56)	1.391(5)
C(51)-C(52)	1.399(6)
C(52)-C(53)	1.397(6)
C(53)-C(54)	1.387(7)
C(54)-C(55)	1.371(7)
C(55)-C(56)	1.383(5)
C(61)-C(66)	1.392(5)
C(61)-C(62)	1.399(5)
C(62)-C(63)	1.380(6)
C(63)-C(64)	1.380(7)
C(64)-C(65)	1.382(7)
C(65)-C(66)	1.387(6)
C(2)-IR-C(1)	87.6(7)
C(2)-IR-O(3)	157.4(4)
C(1)-IR-O(3)	115.0(6)
C(2)-IR-O(4)	156.6(6)
O(3)-IR-O(4)	41.94(12)
C(2)-IR-CL2	6.2(5)

C(1)-IR-CL2	93.8(6)
O(3)-IR-CL2	151.23(15)
O(4)-IR-CL2	109.42(14)
C(2)-IR-P(1)	90.9(4)
C(1)-IR-P(1)	92.2(6)
O(3)-IR-P(1)	90.04(9)
O(4)-IR-P(1)	85.33(8)
CL2-IR-P(1)	89.79(11)
C(2)-IR-CL1	94.5(4)
C(1)-IR-CL1	6.9(6)
O(3)-IR-CL1	108.04(11)
O(4)-IR-CL1	149.72(10)
CL2-IR-CL1	100.71(13)
P(1)-IR-CL1	92.06(5)
C(2)-IR-P(2)	95.1(4)
C(1)-IR-P(2)	89.6(6)
O(3)-IR-P(2)	83.90(9)
O(4)-IR-P(2)	90.74(8)
CL2-IR-P(2)	95.97(11)
P(1)-IR-P(2)	173.87(3)
CL1-IR-P(2)	88.95(5)
O(1)-C(1)-IR	170.5(16)
O(2)-C(2)-IR	170.4(12)
O(4)-O(3)-IR	69.81(15)
O(3)-O(4)-IR	68.24(15)
C(31)-P(1)-C(21)	106.72(16)
C(31)-P(1)-C(11)	103.71(16)
C(21)-P(1)-C(11)	104.62(16)
C(31)-P(1)-IR	110.87(12)
C(21)-P(1)-IR	114.62(11)
C(11)-P(1)-IR	115.36(11)

C(61)-P(2)-C(51)	105.69(17)
C(61)-P(2)-C(41)	106.64(17)
C(51)-P(2)-C(41)	104.02(17)
C(61)-P(2)-IR	113.41(12)
C(51)-P(2)-IR	111.64(13)
C(41)-P(2)-IR	114.62(12)
C(1)-IR-O(4)	156.6(6)
O(3)-IR-O(4)	41.94(12)
C(2)-IR-CL2	6.2(5)
C(1)-IR-CL2	93.8(6)
O(3)-IR-CL2	151.23(15)
O(4)-IR-CL2	109.42(14)
C(2)-IR-P(1)	90.9(4)
C(1)-IR-P(1)	92.2(6)
O(3)-IR-P(1)	90.04(9)
O(4)-IR-P(1)	85.33(8)
CL2-IR-P(1)	89.79(11)
C(2)-IR-CL1	94.5(4)
C(1)-IR-CL1	6.9(6)
O(3)-IR-CL1	108.04(11)
O(4)-IR-CL1	149.72(10)
CL2-IR-CL1	100.71(13)
P(1)-IR-CL1	92.06(5)
C(2)-IR-P(2)	95.1(4)
C(1)-IR-P(2)	89.6(6)
O(3)-IR-P(2)	83.90(9)
O(4)-IR-P(2)	90.74(8)
CL2-IR-P(2)	95.97(11)
P(1)-IR-P(2)	173.87(3)
CL1-IR-P(2)	88.95(5)
O(1)-C(1)-IR	170.5(16)

O(2)-C(2)-IR	170.4(12)
O(4)-O(3)-IR	69.81(15)
O(3)-O(4)-IR	68.24(15)
C(31)-P(1)-C(21)	106.72(16)
C(31)-P(1)-C(11)	103.71(16)
C(21)-P(1)-C(11)	104.62(16)
C(31)-P(1)-IR	110.87(12)
C(21)-P(1)-IR	114.62(11)
C(11)-P(1)-IR	115.36(11)
C(61)-P(2)-C(51)	105.69(17)
C(61)-P(2)-C(41)	106.64(17)
C(51)-P(2)-C(41)	104.02(17)
C(61)-P(2)-IR	113.41(12)
C(51)-P(2)-IR	111.64(13)
C(41)-P(2)-IR	114.62(12)

C(12)-C(11)-C(16)	118.7(3)
C(12)-C(11)-P(1)	122.7(3)
C(16)-C(11)-P(1)	118.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.8(4)
C(14)-C(13)-C(12)	120.1(4)
C(13)-C(14)-C(15)	119.8(4)
C(16)-C(15)-C(14)	120.3(4)
C(15)-C(16)-C(11)	120.3(4)
C(26)-C(21)-C(22)	118.3(3)
C(26)-C(21)-P(1)	122.5(3)
C(22)-C(21)-P(1)	119.2(3)
C(21)-C(22)-C(23)	119.7(4)
C(24)-C(23)-C(22)	121.3(5)
C(23)-C(24)-C(25)	119.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)	120.1(4)

C(25)-C(26)-C(21)	121.2(4)
C(36)-C(31)-C(32)	119.8(3)
C(36)-C(31)-P(1)	118.2(3)
C(32)-C(31)-P(1)	122.0(3)
C(33)-C(32)-C(31)	119.7(4)
C(34)-C(33)-C(32)	120.8(4)
C(33)-C(34)-C(35)	119.8(4)
C(34)-C(35)-C(36)	120.2(4)
C(31)-C(36)-C(35)	119.6(4)
C(42)-C(41)-C(46)	119.3(3)
C(42)-C(41)-P(2)	122.7(3)
C(46)-C(41)-P(2)	118.0(3)
C(43)-C(42)-C(41)	119.2(4)
C(44)-C(43)-C(42)	121.3(4)
C(43)-C(44)-C(45)	119.8(4)
C(46)-C(45)-C(44)	119.3(4)
C(45)-C(46)-C(41)	121.1(4)
C(56)-C(51)-C(52)	119.5(4)
C(56)-C(51)-P(2)	121.5(3)
C(12)-C(11)-C(16)	118.7(3)
C(12)-C(11)-P(1)	122.7(3)
C(16)-C(11)-P(1)	118.6(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.8(4)
C(14)-C(13)-C(12)	120.1(4)
C(13)-C(14)-C(15)	119.8(4)
C(16)-C(15)-C(14)	120.3(4)
C(15)-C(16)-C(11)	120.3(4)
C(26)-C(21)-C(22)	118.3(3)
C(26)-C(21)-P(1)	122.5(3)
C(22)-C(21)-P(1)	119.2(3)
C(21)-C(22)-C(23)	119.7(4)

C(24)-C(23)-C(22)	121.3(5)
C(23)-C(24)-C(25)	119.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)	120.1(4)
C(25)-C(26)-C(21)	121.2(4)
C(36)-C(31)-C(32)	119.8(3)
C(36)-C(31)-P(1)	118.2(3)
C(32)-C(31)-P(1)	122.0(3)
C(33)-C(32)-C(31)	119.7(4)
C(34)-C(33)-C(32)	120.8(4)
C(33)-C(34)-C(35)	119.8(4)
C(34)-C(35)-C(36)	120.2(4)
C(31)-C(36)-C(35)	119.6(4)
C(42)-C(41)-C(46)	119.3(3)
C(42)-C(41)-P(2)	122.7(3)
C(46)-C(41)-P(2)	118.0(3)
C(43)-C(42)-C(41)	119.2(4)
C(44)-C(43)-C(42)	121.3(4)
C(43)-C(44)-C(45)	119.8(4)
C(46)-C(45)-C(44)	119.3(4)
C(45)-C(46)-C(41)	121.1(4)
C(56)-C(51)-C(52)	119.5(4)
C(56)-C(51)-P(2)	121.5(3)
C(52)-C(51)-P(2)	119.0(3)
C(53)-C(52)-C(51)	119.1(4)
C(54)-C(53)-C(52)	120.3(4)
C(55)-C(54)-C(53)	120.4(4)
C(54)-C(55)-C(56)	120.0(4)
C(55)-C(56)-C(51)	120.7(4)
C(66)-C(61)-C(62)	118.9(4)
C(66)-C(61)-P(2)	122.5(3)
C(62)-C(61)-P(2)	118.6(3)

C(63)-C(62)-C(61)	120.2(4)
C(64)-C(63)-C(62)	120.5(4)
C(63)-C(64)-C(65)	119.8(4)
C(64)-C(65)-C(66)	120.3(4)
C(65)-C(66)-C(61)	120.3(4)

Table 6. Torsion angles [°] for C37 H30 Cl Ir O3 P2.

C(2)-IR-C(1)-O(1)	-159(11)
O(3)-IR-C(1)-O(1)	23(11)
O(4)-IR-C(1)-O(1)	15(12)
CL2-IR-C(1)-O(1)	-158(11)
P(1)-IR-C(1)-O(1)	-68(11)
CL1-IR-C(1)-O(1)	21(6)
P(2)-IR-C(1)-O(1)	106(11)
C(1)-IR-C(2)-O(2)	-177(8)
O(3)-IR-C(2)-O(2)	-2(9)
O(4)-IR-C(2)-O(2)	5(8)
CL2-IR-C(2)-O(2)	11(4)
P(1)-IR-C(2)-O(2)	91(8)
CL1-IR-C(2)-O(2)	-177(8)
P(2)-IR-C(2)-O(2)	-88(8)
C(2)-IR-O(3)-O(4)	9.4(12)
C(1)-IR-O(3)-O(4)	-175.4(7)
CL2-IR-O(3)-O(4)	6.7(4)
P(1)-IR-O(3)-O(4)	-82.96(15)
CL1-IR-O(3)-O(4)	-175.14(14)
P(2)-IR-O(3)-O(4)	97.96(15)
C(2)-IR-O(4)-O(3)	-176.0(5)
C(1)-IR-O(4)-O(3)	10.6(16)
CL2-IR-O(4)-O(3)	-176.60(18)

P(1)-IR-O(4)-O(3)	95.28(16)
CL1-IR-O(4)-O(3)	9.2(3)
P(2)-IR-O(4)-O(3)	-80.01(16)
C(2)-IR-P(1)-C(31)	-167.0(4)
C(1)-IR-P(1)-C(31)	105.3(6)
O(3)-IR-P(1)-C(31)	-9.66(16)
O(4)-IR-P(1)-C(31)	-51.39(15)
CL2-IR-P(1)-C(31)	-160.90(17)
CL1-IR-P(1)-C(31)	98.39(13)
P(2)-IR-P(1)-C(31)	-1.0(3)
C(2)-IR-P(1)-C(21)	-46.2(4)
C(1)-IR-P(1)-C(21)	-133.8(6)
O(3)-IR-P(1)-C(21)	111.23(16)
O(4)-IR-P(1)-C(21)	69.50(15)
CL2-IR-P(1)-C(21)	-40.01(17)
CL1-IR-P(1)-C(21)	-140.72(14)
P(2)-IR-P(1)-C(21)	119.8(3)
C(2)-IR-P(1)-C(11)	75.5(4)
C(1)-IR-P(1)-C(11)	-12.2(6)
O(3)-IR-P(1)-C(11)	-127.14(16)
O(4)-IR-P(1)-C(11)	-168.86(15)
CL2-IR-P(1)-C(11)	81.63(17)
CL1-IR-P(1)-C(11)	-19.08(14)
P(2)-IR-P(1)-C(11)	-118.5(3)
C(2)-IR-P(2)-C(61)	109.8(4)
C(1)-IR-P(2)-C(61)	-162.7(6)
O(3)-IR-P(2)-C(61)	-47.51(17)
O(4)-IR-P(2)-C(61)	-6.05(16)
CL2-IR-P(2)-C(61)	103.56(18)
P(1)-IR-P(2)-C(61)	-56.2(3)
CL1-IR-P(2)-C(61)	-155.78(15)

C(2)-IR-P(2)-C(51)	-131.0(4)
C(1)-IR-P(2)-C(51)	-43.4(6)
O(3)-IR-P(2)-C(51)	71.75(17)
O(4)-IR-P(2)-C(51)	113.21(16)
CL2-IR-P(2)-C(51)	-137.18(18)
P(1)-IR-P(2)-C(51)	63.1(3)
CL1-IR-P(2)-C(51)	-36.52(14)
C(2)-IR-P(2)-C(41)	-13.0(4)
C(1)-IR-P(2)-C(41)	74.5(6)
O(3)-IR-P(2)-C(41)	-170.31(16)
O(4)-IR-P(2)-C(41)	-128.86(15)
CL2-IR-P(2)-C(41)	-19.24(17)
P(1)-IR-P(2)-C(41)	-179.0(3)
CL1-IR-P(2)-C(41)	81.42(14)
C(31)-P(1)-C(11)-C(12)	4.2(4)
C(21)-P(1)-C(11)-C(12)	-107.5(3)
IR-P(1)-C(11)-C(12)	125.7(3)
C(31)-P(1)-C(11)-C(16)	-174.0(3)
C(21)-P(1)-C(11)-C(16)	74.3(3)
IR-P(1)-C(11)-C(16)	-52.6(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.5(6)
P(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-177.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.0(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.8(7)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.0(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.5(6)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.3(6)
P(1)-C(11)-C(16)-C(15)	178.0(3)
C(31)-P(1)-C(21)-C(26)	-88.4(3)
C(11)-P(1)-C(21)-C(26)	21.1(3)
IR-P(1)-C(21)-C(26)	148.4(3)

C(31)-P(1)-C(21)-C(22)	91.5(4)
C(11)-P(1)-C(21)-C(22)	-159.0(4)
IR-P(1)-C(21)-C(22)	-31.7(4)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.1(8)
P(1)-C(21)-C(22)-C(23)	179.0(5)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	1.5(11)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.9(11)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.0(8)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.3(6)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.2(6)
P(1)-C(21)-C(26)-C(25)	-179.9(3)
C(21)-P(1)-C(31)-C(36)	-179.4(3)
C(11)-P(1)-C(31)-C(36)	70.4(3)
IR-P(1)-C(31)-C(36)	-54.0(3)
C(21)-P(1)-C(31)-C(32)	2.4(3)
C(11)-P(1)-C(31)-C(32)	-107.7(3)
IR-P(1)-C(31)-C(32)	127.9(3)
C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	-0.2(6)
P(1)-C(31)-C(32)-C(33)	178.0(3)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.9(6)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	0.7(7)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	0.5(6)
C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	1.3(6)
P(1)-C(31)-C(36)-C(35)	-176.9(3)
C(34)-C(35)-C(36)-C(31)	-1.5(6)
C(61)-P(2)-C(41)-C(42)	7.4(4)
C(51)-P(2)-C(41)-C(42)	-104.0(3)
IR-P(2)-C(41)-C(42)	133.8(3)
C(61)-P(2)-C(41)-C(46)	-174.6(3)
C(51)-P(2)-C(41)-C(46)	74.0(3)
IR-P(2)-C(41)-C(46)	-48.2(3)

C(46)-C(41)-C(42)-C(43)	-0.9(6)
P(2)-C(41)-C(42)-C(43)	177.1(3)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	-0.1(6)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	0.9(6)
C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-0.6(6)
C(44)-C(45)-C(46)-C(41)	-0.3(6)
C(42)-C(41)-C(46)-C(45)	1.1(6)
P(2)-C(41)-C(46)-C(45)	-177.0(3)
C(61)-P(2)-C(51)-C(56)	-100.9(3)
C(41)-P(2)-C(51)-C(56)	11.2(4)
IR-P(2)-C(51)-C(56)	135.3(3)
C(61)-P(2)-C(51)-C(52)	80.3(3)
C(41)-P(2)-C(51)-C(52)	-167.5(3)
IR-P(2)-C(51)-C(52)	-43.4(3)
C(56)-C(51)-C(52)-C(53)	-1.8(6)
P(2)-C(51)-C(52)-C(53)	177.0(3)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	0.5(7)
C(52)-C(53)-C(54)-C(55)	0.8(7)
C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	-0.7(7)
C(54)-C(55)-C(56)-C(51)	-0.7(6)
C(52)-C(51)-C(56)-C(55)	1.9(6)
P(2)-C(51)-C(56)-C(55)	-176.8(3)
C(51)-P(2)-C(61)-C(66)	-0.4(4)
C(41)-P(2)-C(61)-C(66)	-110.6(3)
IR-P(2)-C(61)-C(66)	122.3(3)
C(51)-P(2)-C(61)-C(62)	-178.0(3)
C(41)-P(2)-C(61)-C(62)	71.7(3)
IR-P(2)-C(61)-C(62)	-55.4(3)
C(66)-C(61)-C(62)-C(63)	1.8(6)
P(2)-C(61)-C(62)-C(63)	179.5(3)
C(61)-C(62)-C(63)-C(64)	-2.2(7)

C(62)-C(63)-C(64)-C(65) 1.6(7)
C(63)-C(64)-C(65)-C(66) -0.5(7)
C(64)-C(65)-C(66)-C(61) 0.1(7)
C(62)-C(61)-C(66)-C(65) -0.7(6)
P(2)-C(61)-C(66)-C(65) -178.4(3)

REFERENCES

Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2004). SAINT Release 7.12A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2004). APEX2 Release 1.1.2.2; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.


Sheldrick, G. M. (1986). SHELXS86. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (2004). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure



refinement. University of Göttingen, Germany.

Spek, A. L. (2000). PLATON, 2000 version; Molecular Geometry Program,
University of Utrecht, Utrecht, Holland.

- (1) Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1-7.
- (2) Bhatt, M. V.; Ravindranathan, M.; Somayaji, V.; Rao, G. V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3170.
- (3) Ozaki, S.; Yoshinaga, H.; Matsui, E.; Adachi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2503.
- (4) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249.
- (5) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482.
- (6) Soderquist, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4599.
- (7) Mango, F. D.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1654.
- (8) Collman, J. P.; Kubota, M.; Vastine, F. D.; Sun, J. Y.; Kang, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5430-5437.
- (9) de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 250.
- (10) Davies, J. S.; Higginbotham, C. L.; Tremeer, J.; Brown, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1992**, *22*, 3043.
- (11) Luly, J. R.; Dellaria, J. F.; Plattner, J. J.; Soderquist, J. L.; Yi, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1487.
- (12) Noula, C.; Loukas, V.; Kokotos, G. *Synthesis* **2002**, 1735.
- (13) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.
- (14) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8220.
- (15) Kobayashi, T.; Tamura, K.; Yoshida, M.; Koga, H. *PTC Int. Appl.* **1995**, 102.
- (16) Betancort, J. M.; Rodriguez, C. M.; Martin, V. S. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 9773.
- (17) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.
- (18) Shen, H.; Su, H.; Hsueh,.; Liu, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4332.
- (19) Irino, T.; Otsuki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 646.
- (20) Ye, B.-H.; Naruta, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3593.
- (21) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808.

- (22) Chen, M. Y.; Lee, A. S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1384.
- (23) Shimijo, M.; Martsumoto, K.; Hatanaka, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9281.
- (24) Collier, P. N.; Campbell, A. D.; Patel, I.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. *K. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802.
- (25) Mori, K.; Takikawa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4473.
- (26) Rahim, M. A.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron* **1990**, *56*, 763.
- (27) Hoffmann, R. W.; Haeberlin, E.; Rohde, T. *Synthesis* **2002**, 207.
- (28) Hong, J. E.; Shin, W.-S.; Jang, W. B.; Oh, D. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *61*, 2199.
- (29) Bell, L.; Brookings, D. C.; Dawson, G. J.; Whitby, R. J.; Raymond, V. H.; Mickael, C. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14617.
- (30) Eliel, E. L.; Clawson, L.; Knox, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2707.
- (31) Grandguillot, J. C.; Rouessac, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5133.
- (32) Sabat, M.; Johnson, C. R. *Org. Lett* **2000**, *2*, 1089.
- (33) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.
- (34) Prakash, S.; Khan, K. Z.; Zaman, A. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 622.
- (35) Wackerle, L.; Ugi, I. *Synthesis* **1975**, 598.
- (36) Oliveira, D.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2143.
- (37) Orita, A.; Watanabe, A.; Tsuchiya, H.; Otera, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2889.
- (38) Wilson, L. J.; Choi, W. B.; Spurling, T.; Liotta, D. C.; Schinazi, R.; Cannon, D.; Painter, G. R.; St. Clair, M.; Furman, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 169-174.
- (39) Denmark, S. E.; Seierstad, M.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 884.
- (40) Jarosz, S.; Skora, S.; Szewczyk, K.; Ciunik, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1895.
- (41) Melporter, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265.
- (42) Mc Mahon, R. J.; Abelt, C. J.; Chapman, O. L.; Johnson, J. W.; Kreil, C. L.; LeRoux, J. P.; Mooring, A. M.; West, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4277.
- (43) Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 386.
- (44) Rathke, M. W.; Bouhlel, E. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 869.

- (45) Tanaka, K.; Yamagishi, N.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3619.
- (46) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- (47) Mirafzal, G. A.; Cheng, G. L.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176.
- (48) Galland, J.-C.; Dias, S.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5137.
- (49) Liu, F.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4971.
- (50) Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624.
- (51) Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5320.
- (52) Balu, N.; Thomas, J. V.; Bhat, S. V. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2821.
- (53) Shuto, S.; Sugimoto, I.; Abe, H.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1343.
- (54) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609.
- (55) Lebel, H.; Davi, M.; Díez-Gonzales, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144.
- (56) Yi, C. S.; He, Z.; Lee, D. W. *Organometallics* **2001**, *20*, 802.
- (57) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047.

