

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

*Développement d'une nouvelle méthodologie d'oléfinat  
catalysée par les complexes de cuivre*

*Applications dans des réactions en tandem*

par

Michaël Davi

Département de chimie

Facultés des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

*Philosophiæ Doctor* (PhD)

en chimie

Novembre 2008

©Michaël Davi, 2008



Université de Montréal  
Faculté des Arts et des sciences

Cette thèse intitulée

*Développement d'une nouvelle méthodologie d'oléfinat  
catalysée par les complexes de cuivre*

*Applications dans des réactions en tandem*

Présentée par  
Michaël Davi

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : Prof. Shawn K. Collins

Directrice de recherche : Prof. Hélène Lebel

Membre du jury : Prof. Stephen Hanessian

Examineur externe : Prof. Claude Legault

Représentant du doyen de la FES : Prof. Andrea Bianchi

Thèse acceptée le : \_\_\_\_\_

*À Benoit*

## *Résumé*

Cette thèse présente les travaux réalisés pour le développement d'une nouvelle méthodologie catalytique d'oléfination des composés carbonylés ainsi que son application dans la mise au point de réactions en tandem.

La réaction entre la triphénylphosphine et un composé diazoïque en présence d'un complexe de cuivre permet la génération catalytique in situ d'un ylure de phosphore. Cette approche se distingue de la réaction de Wittig classique par des conditions douces, non-basiques et sans sels permettant la réaction avec les aldéhydes et les cétones. Ces conditions neutres sont notamment compatibles avec des substrats énolisables et/ou sensibles aux bases. Pour la première fois, l'utilisation de divers composés diazoïques est possible dans les mêmes conditions réactionnelles donnant accès à des alcènes terminaux ainsi qu'à des cétones, des esters, des amides ou des phosphonates insaturés. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse de la Scutifoliamide A, une molécule naturelle présentant des propriétés antifongiques.

Une étude de la chimiosélectivité de cette transformation a démontré une parfaite différenciation entre les aldéhydes et les cétones dans nos conditions réactionnelles contrairement à la réaction de Wittig classique, bien que l'espèce active, l'ylure de phosphore, soit la même dans les deux cas. L'origine de cette discrimination est attribuée à l'absence de sels dans le milieu réactionnel.

Basé sur cette méthode, de nouvelles réactions en tandem ont été mises au point permettant ainsi de diversifier la gamme des produits accessibles avec cette transformation. Notamment, nous avons mis au point un procédé mono-catalytique d'oxydation-oléfination permettant la conversion de toutes les classes d'alcools en alcènes correspondant. Les possibilités synthétiques de cette réaction sont importantes et les conditions neutres de cette transformation conduisent à la

formation d'oléfines sans racémisation. Finalement, une réaction multi-catalytique d'oléfination-cyclopropanation a également été développée donnant accès à des cyclopropanes 1,2-disubstitués de stéréosélectivité *trans*. Cette dernière méthodologie permet la formation de trois nouvelles liaisons carbone-carbone en un seul pot et a été appliquée avec succès dans la synthèse de petites molécules agonistes du récepteur GPR40. Ces composés pourraient s'avérer très intéressants dans le traitement du diabète de type 2.

Mots clés : Méthylénation  
Oléfination  
Cuivre  
Ylure de phosphore  
Chimiosélectivité  
Réaction en tandem  
Réaction de Wittig  
Alcènes

## ***Abstract***

In this thesis, the development of a new catalytic methodology of olefination of the carbonyl compounds is described, as well as its application in tandem reactions.

The reaction between triphenylphosphine and a diazo compound in the presence of a copper complex allows the catalytic generation of a phosphorus ylide. This approach distinguishes itself from the classical Wittig reaction by its mild, non-basic and salt-free conditions allowing the reaction with sensitive aldehydes and ketones. These neutral reaction conditions are notably compatible with enolisable and/or base-sensitive substrates. Moreover, the use of various diazo compounds is now possible under the same reaction conditions giving access to terminal alkenes as well as unsaturated ketones, esters, amides or phosphonates. This methodology was successfully applied to the synthesis of Scutifoliamide A, a natural product with antifungal properties.

This catalytic olefination reaction demonstrated a perfect chemoselectivity between aldehydes and ketones under our reaction conditions. Although the phosphorus ylide is the active species in both our catalytic olefination reaction and the standard Wittig reaction, the absence of salts strongly influenced the chemical behavior of this reagent and thus led to highly chemoselective reactions.

Based on this new methodology, new tandem reactions were developed to diversify the range of possible products for this transformation. Notably, we worked out a mono-catalytic oxidation-olefination process allowing the conversion of all classes of alcohols to the corresponding alkenes. The synthetic possibilities of this reaction are important and the non-basic reaction conditions led to the formation of alkenes without racemization. Finally, a multi-catalytic olefination-cyclopropanation reaction was also developed, giving access to *trans* 1,2-disubstituted cyclopropanes. This last methodology allows the formation of

three new carbon-carbon bonds in a one-pot process and was successfully applied to the synthesis of small agonist molecules of the GPR40 receptor. These compounds may prove useful in unraveling the therapeutic potential for the treatment of Type 2 diabetes.

Keywords : Methylenation  
Olefination  
Copper  
Phosphorus Ylides  
Chemoselectivity  
Tandem Reactions  
Wittig Reactions  
Alkenes



## *Table des matières*

|                        |      |
|------------------------|------|
| RÉSUMÉ                 | II   |
| ABSTRACT               | IV   |
| TABLE DES MATIÈRES     | VI   |
| Liste des figures      | IX   |
| Liste des schémas      | X    |
| Liste des tableaux     | XII  |
| Liste des abréviations | XV   |
| REMERCIEMENTS          | XXII |

### **CHAPITRE 1. LES RÉACTIONS D'OLÉFINATION AVEC LES YLURES DE PHOSPHORE ..... 1**

|   |    |
|---|----|
| 1.1. LA RÉACTION DE WITTIG ET SES VARIANTES .....                         | 1  |
| 1.1.1. <i>La réaction de Wittig classique</i> .....                       | 1  |
| 1.1.2. <i>La réaction de Horner-Wittig</i> .....                          | 5  |
| 1.1.3. <i>La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons</i> .....                | 7  |
| 1.2. LES RÉACTIONS D'OLÉFINATION CATALYTIQUE .....                        | 10 |
| 1.2.1. <i>Les réactions catalysées par un complexe de molybdène</i> ..... | 11 |
| 1.2.2. <i>Les réactions catalysées par un complexe de cuivre</i> .....    | 13 |
| 1.2.3. <i>Les réactions catalysées par un complexe de rhénium</i> .....   | 14 |
| 1.2.4. <i>Les réactions catalysées par un complexe de ruthénium</i> ..... | 17 |
| 1.2.5. <i>Les réactions catalysées par un complexe de fer</i> .....       | 20 |
| 1.2.6. <i>Les réactions catalysées par un complexe de cobalt</i> .....    | 28 |
| 1.2.7. <i>Les réactions catalysées par un complexe d'iridium</i> .....    | 29 |
| 1.3. LES RÉACTIONS DE MÉTHYLÉNATION CATALYTIQUE.....                      | 31 |
| 1.3.1. <i>Les réactions catalysées par un complexe de ruthénium</i> ..... | 32 |
| 1.3.2. <i>Les réactions catalysées par le rhodium</i> .....               | 33 |
| 1.3.3. <i>Les réactions catalysées par un complexe d'iridium</i> .....    | 36 |
| 1.3.4. <i>Application en synthèse totale</i> .....                        | 37 |
| 1.4. CONCLUSION ET OBJECTIFS DE RECHERCHE. ....                           | 37 |

### **CHAPITRE 2. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION CATALYSÉE PAR UN COMPLEXE DE CUIVRE... 40**

|   |    |
|---|----|
| 2.1. LES ALCÈNES TERMINAUX EN SYNTHÈSE ORGANIQUE..... | 40 |
|---|----|

|  |            |
|--|------------|
| 2.2. LIMITATIONS DE LA RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION EN PRÉSENCE DU CATALYSEUR DE WILKINSON.....                 | 42         |
| 2.3. CHOIX DU CUIVRE POUR LES RÉACTIONS DE MÉTHYLÉNATION CATALYTIQUE .....                                   | 44         |
| 2.4. RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION AVEC LES SELS DE CUIVRE .....   | 45         |
| 2.4.1. <i>Optimisation des conditions réactionnelles</i> .....   | 45         |
| 2.4.2. <i>Étendue de la réaction</i> .....   | 48         |
| 2.5. RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION AVEC LES CARBÈNES <i>N</i> -HÉTÉROCYCLIQUES DE CUIVRE.....                    | 52         |
| 2.5.1. <i>Synthèse des carbènes N-hétérocycliques de cuivre(I)</i> .....                                     | 53         |
| 2.5.2. <i>Optimisation de la réaction de méthylation</i> .....   | 57         |
| 2.5.3. <i>Étendue de la réaction</i> .....   | 59         |
| 2.6. CONCLUSION.....   | 71         |
| <b>CHAPITRE 3. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION D'OLÉFINATION CATALYSÉE AU CUIVRE .....</b>                      | <b>73</b>  |
| 3.1. OLÉFINATION DES ALDÉHYDES AVEC LE DIAZOACÉTATE D'ÉTHYLE. ....   | 75         |
| 3.1.1. <i>Optimisation des conditions réactionnelles</i> .....   | 75         |
| 3.1.2. <i>Oléfination des aldéhydes aliphatiques avec l'EDA</i> .....  | 79         |
| 3.1.3. <i>Oléfination des aldéhydes aromatiques avec l'EDA</i> .....   | 81         |
| 3.2. OLÉFINATION DES ALDÉHYDES AVEC D'AUTRES COMPOSÉS DIAZOÏQUES. ....                                       | 82         |
| 3.3. OLÉFINATION DES CÉTONES AVEC LE DIAZOACÉTATE D'ÉTHYLE .....   | 86         |
| 3.4. VERS DES AMÉLIORATIONS DE LA RÉACTION D'OLÉFINATION CATALYTIQUE.....                                    | 91         |
| 3.4.1. <i>Génération in situ des composés diazoïques</i> .....   | 92         |
| 3.4.2. <i>Oléfination avec de la triphénylphosphine supportée</i> .....                                      | 96         |
| 3.4.3. <i>Oléfination avec la 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilyléthyle (DPPBE) (172)</i> ..... | 97         |
| 3.4.4. <i>Oléfination avec le système catalytique <math>AsPPh_3/Na_2S_2O_4</math></i> .....                  | 98         |
| 3.5. APPLICATION : SYNTHÈSE DE LA SCUTIFOLIAMIDE A (171). ....   | 100        |
| 3.6. CONCLUSION.....   | 104        |
| <b>CHAPITRE 4. CHIMIOSÉLECTIVITÉ DE LA RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION.....</b>                                    | <b>105</b> |
| 4.1. CHIMIOSÉLECTIVITÉ DES RÉACTIONS DE MÉTHYLÉNATION.....   | 106        |
| 4.1.1. <i>Méthylation avec les composés gem-dimétalliques</i> .....  | 106        |
| 4.1.2. <i>Les carbènes de titane</i> .....   | 108        |
| 4.1.3. <i>La réaction de Julia-Kocienski</i> .....   | 110        |
| 4.1.4. <i>La réaction de Wittig</i> .....  | 111        |
| 4.1.5. <i>Réaction de méthylation catalysée par un complexe de rhodium</i> .....                             | 113        |
| 4.2. ÉTUDE DE LA CHIMIOSÉLECTIVITÉ DE LA RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION CATALYSÉE PAR LE CUIVRE .....             | 115        |
| 4.2.1. <i>Synthèse des substrats</i> .....   | 116        |

|   |            |
|---|------------|
| 4.2.2. Méthylénation chimiosélective catalysée par un complexe de cuivre .....    | 118        |
| 4.3. EXTENSION À LA RÉACTION D'OLÉFINATION CATALYTIQUE AVEC UN SEL DE CUIVRE..... | 123        |
| 4.4. CONCLUSION.....  | 124        |
| <b>CHAPITRE 5. LES RÉACTIONS CATALYTIQUES EN TANDEM .....</b>                     | <b>126</b> |
| 5.1. LES RÉACTIONS CATALYTIQUES EN TANDEM .....                                   | 127        |
| 5.2. RÉACTION DE MÉTHYLÉNATION CATALYTIQUE ET PROCÉDÉS EN UN SEUL POT .....       | 131        |
| 5.2.1. Homologation réductrice de chaînes carbonées. ....                         | 132        |
| 5.2.2. Réactions d'addition : procédé méthylation-hydroboration en tandem .....   | 134        |
| 5.2.3. Réactions de formation de liens carbone-carbone. ....                      | 136        |
| 5.3. OBJECTIFS DE RECHERCHE .....   | 139        |
| <b>CHAPITRE 6. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION</b>                                   |            |
| <b>MONO-CATALYTIQUE OXYDATION-OLÉFINATION EN TANDEM. 144</b>                      |            |
| 6.1. MÉTHODES STœCHIOMÉTRIQUES EN UN SEUL-POT D'OXYDATION ET D'OLÉFINATION .....  | 145        |
| 6.2. PROCÉDÉ MULTICATALYTIQUE OXYDATION-MÉTHYLÉNATION .....                       | 149        |
| 6.3. DÉVELOPPEMENT D'UN PROCÉDÉ MONO-CATALYTIQUE D'OXYDATION-OLÉFINATION EN UN    |            |
| SEUL POT CATALYSÉ PAR UN COMPLEXE DE CUIVRE .....                                 | 151        |
| 6.3.1. Oxydation aérobie catalytique avec un complexe de cuivre .....             | 152        |
| 6.3.2. Procédé mono-catalytique en un seul-pot .....                              | 156        |
| 6.4. CONCLUSION.....  | 162        |
| <b>CHAPITRE 7. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION OLÉFINATION-</b>                      |            |
| <b>CYCLOPROPANATION EN TANDEM .....</b>   | <b>163</b> |
| 7.1. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION MÉTHYLÉNATION-CYCLOPROPANATION EN TANDEM ..     | 165        |
| 7.2. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION MÉTHYLÉNATION-CYCLOPROPANATION EN TANDEM ..     | 171        |
| 7.2.1. Synthèse de cyclopropanes 1,2-disubstitués trans .....                     | 172        |
| 7.2.2. Vers des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués .....                           | 177        |
| 7.3. APPLICATION : SYNTHÈSE D'AGONISTES DU RÉCEPTEUR GPR40 .....                  | 180        |
| 7.4. CONCLUSION.....  | 183        |
| <br>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES   | <br>185    |
| <br>PARTIE EXPÉRIMENTALE  | <br>189    |
| <br>NOTES GÉNÉRALES   | <br>190    |
| <br>ANNEXES   | <br>XXIV   |

## *Liste des figures*

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figure 1.</b> État de transition de la réaction de Wittig.....  | 4   |
| <b>Figure 2.</b> État de transition de la réaction de Horner-Wittig .....  | 6   |
| <b>Figure 3.</b> Les complexes métalliques pour les réactions d'oléfination catalytique  | 10  |
| <b>Figure 4.</b> Mécanismes proposés de la réaction d'oléfination catalytique.....   | 11  |
| <b>Figure 5.</b> États de transition pour les ylures de phosphore stabilisés en l'absence<br>de bromure de lithium .....                   | 24  |
| <b>Figure 6.</b> Alcènes terminaux en synthèse organique .....   | 41  |
| <b>Figure 7.</b> Produits d'intérêt biologiques contenant une unité méthylène .....  | 41  |
| <b>Figure 8.</b> Les carbènes <i>N</i> -hétérocycliques de cuivre(I) .....   | 55  |
| <b>Figure 9.</b> Structure rayons X de (IPr)CuCl (67) .....  | 56  |
| <b>Figure 10.</b> La 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilyléthyle (DPPBE)<br>.....   | 97  |
| <b>Figure 11.</b> Scutifoliamides A et B et Hoffmannseggimides A et B (173-176) ...  | 100 |
| <b>Figure 12.</b> Réactivité des composés carbonylés vis-à-vis des nucléophiles.....   | 105 |
| <b>Figure 13.</b> Réactifs de titane pour la réaction de méthylation. ....   | 108 |
| <b>Figure 14.</b> Molécules cibles pour l'étude chimiosélective de la réaction de<br>méthylation catalysée avec un complexe au cuivre..... | 116 |
| <b>Figure 15.</b> Molécules agonistes du récepteur GPR40 .....   | 181 |

## *Liste des Schémas*

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schéma 1.</b> Mécanisme de la réaction de Wittig.....  | 2   |
| <b>Schéma 2.</b> Mécanisme révisé de la réaction de Wittig.....   | 3   |
| <b>Schéma 3.</b> Modification de Schlosser.....   | 5   |
| <b>Schéma 4.</b> La réaction de Horner-Wittig.....  | 5   |
| <b>Schéma 5.</b> Modification de la réaction de Horner-Wittig par Warren.....   | 7   |
| <b>Schéma 6.</b> Mécanisme de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.....   | 8   |
| <b>Schéma 7.</b> Réaction de méthylation catalytique.....   | 31  |
| <b>Schéma 8.</b> Mécanisme postulé de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium.....  | 32  |
| <b>Schéma 9.</b> Problématique de la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson.....  | 43  |
| <b>Schéma 10.</b> Synthèse des carbènes <i>N</i> -hétérocyclique de cuivre(I).....  | 53  |
| <b>Schéma 11.</b> Méthylation des cétones aromatiques catalysée par le complexe (IPr)CuCl.....  | 69  |
| <b>Schéma 12.</b> Méthylation des cétones sensibles aux bases.....  | 70  |
| <b>Schéma 13.</b> Méthylation des substrats sensibles aux bases.....  | 71  |
| <b>Schéma 14.</b> Oléfination catalytique d'aldéhydes aromatiques avec l'EDA.....   | 82  |
| <b>Schéma 15.</b> Les composés diazoïques.....  | 83  |
| <b>Schéma 16.</b> Oléfination catalytique des $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylcétones.....   | 90  |
| <b>Schéma 17.</b> Activation des ylures de phosphore par l'acide benzoïque.....   | 92  |
| <b>Schéma 18.</b> Estérification des acides carboxyliques par génération <i>in situ</i> de composés diazoïques.....   | 95  |
| <b>Schéma 19.</b> Oléfination catalytique par génération <i>in situ</i> des composés diazoïques à partir des <i>N-tert</i> -butyldiméthylsilylhydrazones..... | 95  |
| <b>Schéma 20.</b> Oléfination catalytique des aldéhydes en présence de AsPPh <sub>3</sub> /Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .....                | 99  |
| <b>Schéma 21.</b> Rétrosynthèse de la Scutifoliamides A (173).....  | 101 |
| <b>Schéma 22.</b> Synthèse totale de la Scutifoliamides A (173).....  | 103 |
| <b>Schéma 23.</b> Méthylation chimiosélective de Julia-Kocienski.....   | 111 |
| <b>Schéma 24.</b> Synthèse des cétoaldéhydes 194-196.....   | 117 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Schéma 25.</b> Synthèse des $\alpha$ -alcoxyméthylcétaldéhydes 197-198.....                       | 118 |
| <b>Schéma 26.</b> Réaction de méthylation catalytique compétitive .....                              | 121 |
| <b>Schéma 27.</b> Réactions mono-catalytiques en tandem.....   | 127 |
| <b>Schéma 28.</b> Approche mono-catalytique vers des cyclohexèncarboxaldéhydes tétrasubstitués ..... | 129 |
| <b>Schéma 29.</b> Réactions en tandem avec deux catalyseurs. ....                                    | 130 |
| <b>Schéma 30.</b> Réaction multi-catalytique allylation-Pauson-Khand .....                           | 130 |
| <b>Schéma 31.</b> Réactions multi-catalytiques en tandem .....                                       | 131 |
| <b>Schéma 32.</b> Résumé des possibilités d'homologation du cinnamaldéhyde en un seul pot .....      | 135 |
| <b>Schéma 33.</b> Réactions en tandem <i>via</i> le motif cyclopropane .....                         | 141 |
| <b>Schéma 34.</b> Molécules bioactives présentant le motif cyclopropane .....                        | 142 |
| <b>Schéma 35.</b> Séquence oxydation-oléfination.....  | 144 |
| <b>Schéma 36.</b> Mécanisme proposé pour l'oxydation aérobie catalysée avec CuCl/TEMPO.....          | 153 |
| <b>Schéma 37.</b> Mécanisme proposé pour l'oxydation aérobie catalysée avec CuCl/Phen/DBAD .....     | 155 |
| <b>Schéma 38.</b> Principe du procédé d'oxydation-oléfination.....                                   | 155 |
| <b>Schéma 39.</b> Voies vers le motif cyclopropane.....  | 163 |
| <b>Schéma 40.</b> Réactions oléfination-cyclopropanation catalytique en tandem .....                 | 164 |
| <b>Schéma 41.</b> Schéma mécanistique de la réaction méthylation-cyclopropanation en tandem .....    | 166 |
| <b>Schéma 42.</b> Schéma mécanistique de la réaction oléfination-cyclopropanation en tandem .....    | 171 |
| <b>Schéma 43.</b> Synthèse d'agonistes du récepteur GPR40 .....                                      | 182 |

## *Liste des tableaux*

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1.</b> Oléfination des aldéhydes catalysée par $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$ ( <b>9</b> ) .....                        | 12 |
| <b>Tableau 2.</b> Oléfination des aldéhydes catalysée par le MTO ( <b>12</b> ) .....  | 15 |
| <b>Tableau 3.</b> Oléfination catalytique du benzaldéhyde par les complexes de ruthénium $\text{Ru(II)(salen)(PPh}_3)_2$ <sup>42c</sup> ..... | 19 |
| <b>Tableau 4.</b> Oléfination des aldéhydes avec la triméthylphosphite .....  | 23 |
| <b>Tableau 5.</b> Réaction d'oléfination avec la génération du composé diazoïque <i>in-situ</i> .....   | 25 |
| <b>Tableau 6.</b> Synthèse énantiosélective d'allènes catalysée par $\text{Fe(TCP)Cl}$ ( <b>25</b> ) ....                                     | 27 |
| <b>Tableau 7.</b> Oléfination des aldéhydes catalysée par des métaux de transition.....   | 30 |
| <b>Tableau 8.</b> Oléfination des cétones catalysée par des métaux de transition.....   | 30 |
| <b>Tableau 9.</b> Méthylénation catalysée par le complexe de Wilkinson .....  | 34 |
| <b>Tableau 10.</b> Méthylénation des aldéhydes catalysée par des complexes de rhodium .....   | 35 |
| <b>Tableau 11.</b> Réaction de méthylénation catalysée par un complexe d'iridium.....   | 36 |
| <b>Tableau 12.</b> Optimisation de la réaction de méthylénation catalysée avec les sels de cuivre .....                                       | 46 |
| <b>Tableau 13.</b> Méthylénation du cinnamaldéhyde catalysée par les sels de cuivre(I) .....  | 47 |
| <b>Tableau 14.</b> Méthylénation des aldéhydes aliphatiques catalysés par $\text{CuX}$ .....  | 49 |
| <b>Tableau 15.</b> Méthylénation des aldéhydes aromatiques catalysés par $\text{CuX}$ .....   | 50 |
| <b>Tableau 16.</b> Méthylénation des aldéhydes aromatiques électroniquement pauvres catalysés par $\text{CuX}$ .....                          | 51 |
| <b>Tableau 17.</b> Synthèse du chlorure de 1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium ( $\text{IMes}\bullet\text{HCl}$ ).....                 | 54 |
| <b>Tableau 18.</b> Optimisation de la réaction de méthylénation catalysée par les $(\text{NHC})\text{CuX}$ .....                              | 57 |
| <b>Tableau 19.</b> Influence de l'alcool dans la réaction de méthylénation. ....  | 58 |
| <b>Tableau 20.</b> Influence de la phosphine dans la réaction de méthylénation. ....  | 59 |
| <b>Tableau 21.</b> Méthylénation des aldéhydes catalysée par $(\text{NHC})\text{CuCl}$ .....  | 60 |
| <b>Tableau 22.</b> Méthylénation catalytique du pipéronal sur large échelle.....  | 62 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 23.</b> Méthylénation catalytique du 4-nitrobenzaldéhyde .....   | 63  |
| <b>Tableau 24.</b> Réaction de méthylénation des aldéhydes aromatiques électroniquement pauvres catalysée par les (NHC)CuCl .....             | 64  |
| <b>Tableau 25.</b> Méthylénation catalytique de la <i>tert</i> -butylcyclohexanone .....  | 66  |
| <b>Tableau 26.</b> Méthylénation des cétones catalysée par un complexe de cuivre .....  | 68  |
| <b>Tableau 27.</b> Réaction d'oléfination catalytique.....  | 74  |
| <b>Tableau 28.</b> Oléfination du benzaldéhyde avec l'EDA en présence de sels de cuivre .....   | 76  |
| <b>Tableau 29.</b> Oléfination du benzaldéhyde catalysée par l'iodure de cuivre.....  | 77  |
| <b>Tableau 30.</b> Influence du diazoacétate d'alkyle sur la stéréochimie de la réaction d'oléfination .....                                  | 79  |
| <b>Tableau 31.</b> Oléfination catalytique des aldéhydes aliphatiques avec l'EDA.....   | 80  |
| <b>Tableau 32.</b> Oléfination catalytique de benzaldéhydes avec l'EDA .....  | 81  |
| <b>Tableau 33.</b> Oléfination des aldéhydes avec des composés diazoïques accepteurs .....  | 84  |
| <b>Tableau 34.</b> Oléfination catalytique de la <i>tert</i> -butylcyclohexanone ( <b>68</b> ).....   | 87  |
| <b>Tableau 35.</b> Oléfination catalytique des cétones avec l'EDA. ....   | 89  |
| <b>Tableau 36.</b> Oléfination catalytique par génération <i>in situ</i> des composés diazoïques à partir des <i>N</i> -tosylhydrazones ..... | 94  |
| <b>Tableau 37.</b> Oléfination catalytique des aldéhydes avec la DPPBE (172).....   | 98  |
| <b>Tableau 38.</b> Réaction de couplage de Sonogashira .....  | 101 |
| <b>Tableau 39.</b> Réduction de la triple liaison par le palladium de Lindlar .....   | 103 |
| <b>Tableau 40.</b> Méthylénation compétitive dans la réaction d'Oshima-Lombardo. 107  |     |
| <b>Tableau 41.</b> Méthylénation chimiosélective des fluorométhylcétones .....  | 115 |
| <b>Tableau 42.</b> Méthylénation chimiosélective des substrats dicarbonylés.....  | 119 |
| <b>Tableau 43.</b> Méthylénation chimiosélective des cétoaldéhydes catalysée par un complexe de cuivre.....                                   | 120 |
| <b>Tableau 44.</b> Méthylénation de Wittig chimiosélective avec diverses bases .....  | 122 |
| <b>Tableau 45.</b> Oléfination chimiosélective des cétoaldéhydes catalysée par un complexe de cuivre.....                                     | 124 |
| <b>Tableau 46.</b> Procédé catalytique de méthylénation-hydrogénation .....   | 133 |
| <b>Tableau 47.</b> Réaction méthylénation-hydroboration en tandem .....   | 135 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 48.</b> Procédé multi-catalytique méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki.....          | 137 |
| <b>Tableau 49.</b> Tandems stœchiométriques oxydation-oléfination en un seul pot..                      | 146 |
| <b>Tableau 50.</b> Oxydation-oléfination en un seul pot avec MnO <sub>2</sub> comme oxydant             | 147 |
| <b>Tableau 51.</b> Oxydation-Oléfination en un seul pot avec TPAP/NMO.....                              | 148 |
| <b>Tableau 52.</b> Procédé multicatalytique oxydation-méthylation.....                                  | 150 |
| <b>Tableau 53.</b> Méthylation du <i>p</i> -anisaldéhyde catalysée par le complexe CuCl/Phen .....      | 156 |
| <b>Tableau 54.</b> Procédé d'oxydation-méthylation du 4-méthoxybenzylalcool....                         | 157 |
| <b>Tableau 55.</b> Procédé mono-catalytique oxydation-méthylation pour les alcools primaires.....       | 158 |
| <b>Tableau 56.</b> Procédé mono-catalytique oxydation-méthylation des alcools secondaires .....         | 160 |
| <b>Tableau 57.</b> Procédé mono-catalytique oxydation-oléfination .....                                 | 161 |
| <b>Tableau 58.</b> Cyclopropanation du styrène.....   | 167 |
| <b>Tableau 59.</b> Réaction méthylation-cyclopropanation en tandem du <i>p</i> -anisaldéhyde.....       | 169 |
| <b>Tableau 60.</b> Réaction méthylation-cyclopropanation en tandem .....                                | 170 |
| <b>Tableau 61.</b> Oléfination-cyclopropanation des aldéhydes aromatiques.....                          | 173 |
| <b>Tableau 62.</b> Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec le benzaldéhyde .....           | 175 |
| <b>Tableau 63.</b> Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec les aldéhydes aliphatiques..... | 176 |
| <b>Tableau 64.</b> Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec le TMSCHN <sub>2</sub> .....    | 177 |
| <b>Tableau 65.</b> Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec le TMSCHN <sub>2</sub> .          | 178 |
| <b>Tableau 66.</b> Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec l'EDA .....                       | 179 |
| <b>Tableau 67.</b> Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem sur les cétones .                    | 180 |

## *Liste des abréviations*

|                 |  |
|-----------------|--|
| $\alpha_{25}^D$ | rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) |
| Å               | angström   |
| Ac              | acétyle  |
| acac            | acétylacétonate  |
| AcCl            | chlorure d'acétyle   |
| Ad              | adamantyle   |
| Alk             | groupement alkyle  |
| aq              | aqueux   |
| Ar              | groupement aryle   |
| arom            | aromatique   |
| atm             | atmosphère(s)  |
| BAIB            | bis(acétoxy)iodobenzène  |
| BHT             | 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol                          |
| BINAP           | 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl                        |
| BINOL           | 1,1'-bi-2-naphtol  |
| Bipy            | 2,2'-bipyridine  |
| Bn              | benzyle  |
| Boc             | <i>tert</i> -butoxycarbone   |
| BozPhos         | (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1-1-2,5-diméthylphospholane 1-oxide      |
| bp              | point d'ébullition ( <i>boiling point</i> )                        |
| br              | large ( <i>broad</i> )   |
| Bu              | butyle   |
| Bz              | benzoyle   |
| c               | concentration en g/100 mL  |
| °C              | degré Celsius  |
| C               | concentration (M)  |
| calc.           | calculé ( <i>calculated</i> )                                      |
| CAM             | molybdate d'ammonium et de sulfate cérique                         |

|          |   |
|----------|---|
| cat.     | catalytique   |
| Cbz      | benzyloxycarbonyl   |
| CCM      | chromatographie sur couche mince                          |
| CDI      | carbonyle diimidazole                                     |
| cm       | centimètre(s)   |
| Conv.    | conversion (%)  |
| COSY     | acronyme de COrrélation SpectroscopY (RMN 2D 1H-1H)       |
| CTP      | catalyseur de transfert de phase                          |
| d        | doublet   |
| dba      | ( <i>E,E</i> )-dibenzylidène acétone                      |
| DBAD     | di- <i>tert</i> -butyle azodicarboxylate                  |
| DBU      | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène                        |
| DCE      | 1,2-dichloroéthane  |
| DCM      | dichlorométhane   |
| DEAD     | diéthyle azodicarboxylate                                 |
| déc      | décomposition   |
| DIB      | (diacétoxyiodo)benzène                                    |
| DIBAL-H  | hydrure de diisobutylaluminium                            |
| DIC      | diisopropylcarbodiimide                                   |
| DMAP     | 4-diméthylaminopyridine                                   |
| DME      | 1,2-diméthoxyéthane                                       |
| DMF      | <i>N,N</i> -diméthylformamide                             |
| DMP      | Dess-Martin periodinane                                   |
| DMS      | sulfure de diméthyle                                      |
| DMSO     | diméthylsulfoxyde   |
| DPPA     | azoture de diphenylphosphonate (diphenylphosphoryl azide) |
| DPPBE    | 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilanyléthyle  |
| dppf     | diphénylphosphinoferrocène                                |
| dppp     | 1,3-bis(diphénylphosphino)propane                         |
| <i>E</i> | entgegen (opposé)   |
| E        | électrophile  |
| ed       | excès diastéréoisomérique                                 |
| EDA      | diazoacétate d'éthyle                                     |

|                  |  |
|------------------|--|
| ee               | excès énantiomérique   |
| EI               | impacte électronique (Electron Impact)                                   |
| équiv.           | équivalent(s)  |
| ESI              | <i>Electron Spray Ionization</i>   |
| et al.           | et autres (et alii)  |
| Et               | éthyle   |
| éter             | diéthyléter  |
| FTIR             | spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier                        |
| g                | gramme(s)  |
| GC               | chromatographie en phase gazeuse   |
| GC/MS            | chromatographie en phase gazeuse (détection masse)                       |
| gem              | géminal  |
| GP               | groupement partant   |
| h                | heure(s)   |
| HMDS             | hexaméthylidisilyle  |
| HMPA             | hexaméthylphosphoramide  |
| HoBt             | N-hydroxybenzotriazole   |
| HPLC             | chromatographie en phase liquide de haute performance                    |
| HRMS             | spectre de masse de haute résolution (high-resolution mass spectrum)     |
| Hz               | hertz  |
| h $\nu$          | irradiation lumineuse (ultraviolet)                                      |
| <i>i</i>         | iso  |
| IBX              | acide 2-iodoxybenzoïque  |
| IMes             | bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène                        |
| IPr              | bis(1,3-(1,3-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène                        |
| IR               | spectroscopie infrarouge ( <i>infrared</i> )                             |
| <i>J</i>         | constante de couplage (Hz)   |
| L                | Ligand ou litre(s)   |
| LC <sub>50</sub> | concentration tuant 50% d'une population ( <i>lethal concentration</i> ) |
| LDA              | diisopropylamidure de lithium  |
| LG               | groupement partant (leaving group)                                       |

|                |  |
|----------------|--|
| <i>m</i>       | méta   |
| M              | molaire ou métal   |
| m              | multiplet  |
| m.p.           | point de fusion ( <i>melting point</i> )   |
| <i>m</i> -CPBA | acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque  |
| Me             | méthyle  |
| MeCN           | acétonitrile   |
| Mes            | 2,3,5-triméthylbenzènesulfonyle (mésityle)   |
| mg             | milligramme(s)   |
| MHz            | mégahertz  |
| min            | minute(s)  |
| mL             | millilitre(s)  |
| mmHg           | millimètre de mercure  |
| mmol           | millimole(s)   |
| mol%           | pourcentage molaire  |
| MOM            | méthoxy méthyle  |
| MTBD           | 1,5,7-triaza-bicyclo[4.4.0]déc-5-ène   |
| MTO            | méthyltrioxorhénium  |
| Ms             | méthanesulfonyle (mésyle)  |
| n              | normal   |
| naph           | naphtyle   |
| NBS            | <i>N</i> -bromosuccinimide   |
| n.d.           | non déterminé  |
| nm             | nanomètre  |
| NMI            | <i>N</i> -Méthylimidazole  |
| NMM            | <i>N</i> -méthylmorpholine   |
| NMO            | oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine ( <i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -Oxide) |
| NMP            | <i>N</i> -méthylpyrolidinone   |
| NMR            | nuclear magnetic resonance (résonance magnétique nucléaire)                        |
| NOE            | effet Overhauser nucléaire   |
| Nu             | nucléophile  |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <i>o</i>        | ortho  |
| [O]             | oxydation  |
| <i>p</i>        | para   |
| p-ABSA          | azoture de para-acétamidobenzènesulfonyle                  |
| Pd/C            | palladium sur charbon activé                               |
| PCC             | pyridinium chlorochromate                                  |
| PDC             | pyridinium dichromate                                      |
| PG              | groupement protecteur ( <i>protecting group</i> )          |
| Ph              | phényle  |
| Phen            | 1,10-phénanthroline  |
| Piv             | pivaloate  |
| PMB             | <i>p</i> -méthoxybenzyle                                   |
| ppm             | partie par million   |
| Pr              | propyle  |
| Pyr             | pyridine   |
| q               | quadruplet   |
| quant.          | quantitatif  |
| R               | groupement général   |
| R               | rictus   |
| rac             | racémique  |
| RCM             | fermeture de cycle par métathèse (Ring-Closing Metathesis) |
| $R_f$           | mobilité relative sur CCM                                  |
| RMN             | résonance magnétique nucléaire                             |
| RMN ou NMR      | résonance magnétique nucléaire                             |
| S               | sinister   |
| s               | singulet   |
| sec             | seconde  |
| ses             | 2-(triméthylsilyl)éthanesulfonyle                          |
| SFC             | Supercritical Fluid Chromatography                         |
| SN <sub>2</sub> | substitution nucléophile d'ordre 2                         |
| T               | température  |
| t               | triplet ou <i>tert</i>                                     |
| t.a.            | température ambiante                                       |

|               |   |
|---------------|---|
| t.p.          | température de la pièce                                     |
| TBABr         | bromure de tétrabutylammonium                               |
| TBAF          | fluorure de tétrabutylammonium                              |
| TBDPS         | <i>tert</i> -butyldiphénylesilyle                           |
| TBHP          | <i>tert</i> -butylhydroperoxyde                             |
| TBME          | <i>tert</i> -butylméthyléther                               |
| TBS           | <i>tert</i> -butyldiméthylesilyle                           |
| <i>t</i> -Bu  | <i>tert</i> -butyle   |
| TC            | thiophène carboxylate                                       |
| TEMPO         | 2,2,6,6-Tetraméthyl-1-piperidinyloxy, free radical          |
| TES           | triéthylesilyle   |
| TFA           | acide trifluoroacétique                                     |
| THF           | tétrahydrofurane  |
| THP           | tétrahydropyrane  |
| TIPS          | triisopropylesilyle   |
| TM            | tamis moléculaire   |
| TMEDA         | <i>N,N,N',N'</i> -tetraméthyléthylène diamine               |
| TMS           | triméthylesilyle  |
| Tol           | toluène   |
| TPAP          | tétrapropylammonium perruthénate                            |
| TPP           | 5,10,15,20-tetraphényl-21 <i>H</i> ,23 <i>H</i> -porphyrine |
| $t_R$         | temps de rétention  |
| Ts            | <i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle (tosyle)                   |
| Z             | zusammen (ensemble)   |
| $\Delta$      | chauffage   |
| $\delta$      | déplacement chimique  |
| $\mu\text{L}$ | microlitre(s)   |

*«Toutes les fois que les conditions d'un phénomène se trouvent réalisées,  
il ne manque jamais de se produire.»*

*Marcelin Berthelot*



## ***Remerciements***

Le chemin menant vers un doctorat est long et difficile à arpenter. Cette thèse ne serait pas ce qu'elle est sans la contribution de nombreuses personnes. Je profite de ces quelques lignes pour leur adresser de sincères remerciements.

Avant toute chose, j'adresse mes remerciements à la professeure Hélène Lebel pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche. Tout au long de ces quatre années, elle a su me faire découvrir les émotions qui accompagnent la recherche scientifique... du doute au succès.

Je voudrais également exprimer ma gratitude à tous les membres du groupe qui ont croisés ma route durant ces quatre dernières années. Me supporter tous les jours relève parfois du défi, mais ils l'ont relevé avec succès. Je tiens donc à remercier Mikaël Berthod, Lise Bréthous, Alexandre Clavel, Steve Dierick, Kim Huard, Olivier Leogane, Sylvain Lectard, Nicolas Lévaray, Benjamin Matt, Valérie Paquet, Michaël Parmentier, Karen Ross, Grzegorz T. Stokłosa et Carl Trudel.

*Alex, sais-tu pourquoi j'ai voulu faire une thèse?*

Je remercie également les membres des autres groupes de recherches avec qui j'ai pu interagir professionnellement et/ou personnellement. Je pense plus particulièrement à Alexandre Côté, David Marcoux, Fabien Lecomte,... pour ne citer qu'eux.

Je tiens aussi à souligner le soutien apportée par l'ensemble du personnel du département de chimie de l'université de Montréal et en particulier par les services connexes : l'atelier mécanique, le personnel de la RMN, de la spectroscopie de masse et de rayons X,... J'ai été particulièrement sensible à la gentillesse et l'aide apportée par Barbara Bessis, secrétaire du groupe du professeure Charette et par Line Laurin, technicienne en gestion des dossiers étudiants. J'espère qu'elle sera bientôt de retour. Merci à Jad Tannous pour les analyses SFC. Un merci tout

particulier et cordial à la professeure Andreea Schmitzer pour sa confiance, ses conseils et sa disponibilité. Huguette, Gaetan vous allez me manquer!

Je tiens également à consacrer un petit paragraphe pour remercier ma famille et mes amis que j'ai égoïstement laissé en France. Leurs encouragements et leurs soutiens a été sincèrement apprécié. Merci à Mya, ma petite boule de poils! ;-)

Les voyages sont faits de rencontres. Je voudrais ici remercier les anonymes qui ont fait parti de cette aventure et qui ont enrichi à leur manière mon séjour dans la belle province. Merci à tous!

Finalement, j'adresse des remerciements tout particuliers à Coraline qui m'a accompagné durant mes derniers mois de thèse avec patience, gentillesse et compréhension. Ces encouragements quotidiens m'ont été d'un grand réconfort.

Merci à tous...

# **Chapitre 1. Les réactions d'oléfination avec les ylures de phosphore**

## **1.1. La réaction de Wittig et ses variantes**

La formation de doubles liaisons carbone-carbone à partir de dérivés carbonyles est une des transformations majeures de la chimie organique.<sup>1</sup> L'une des méthodes les plus populaires consiste à utiliser un ylure de phosphore. Depuis les premiers travaux de Wittig en 1953 sur ces réactifs,<sup>2</sup> de nombreuses variantes ont fait leur apparition utilisant des phosphines, des oxydes de phosphine ou des phosphonates.<sup>3</sup> Ces réactions présentent de nombreux avantages et notamment la possibilité de former une très grande variété d'alcènes avec un bon contrôle de la stéréosélectivité *E/Z*, par un choix approprié des conditions réactionnelles. En outre, ces réactions sont très efficaces et sont communément utilisées en synthèse totale.<sup>4</sup>

### **1.1.1. La réaction de Wittig classique**

En réalité, la découverte de la réaction de Wittig est attribuée à Staudinger et ses collaborateurs, qui ont observé en 1919 la formation d'une double liaison

---

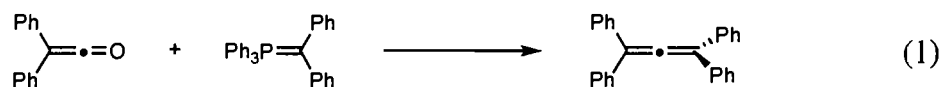
<sup>1</sup> (a) Kelly, S. E. In *Alkene Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, p 729. (b) Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1996. (c) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*, Takeshi, T., Ed. 2004. (d) Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; Shastin, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 957-989.

<sup>2</sup> (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.

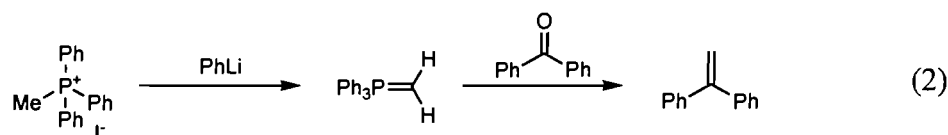
<sup>3</sup> (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. (b) Johnson, A. W.; Kaska, W. C.; Starzewski, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines of Phosphorus*; Wiley: New York, NY, 1993. (c) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157.

<sup>4</sup> Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1283-1301.

carbone-carbone à partir du diphenylméthylène de triphénylphosphine avec le diphenylcétène (Équation (1)).<sup>5</sup>



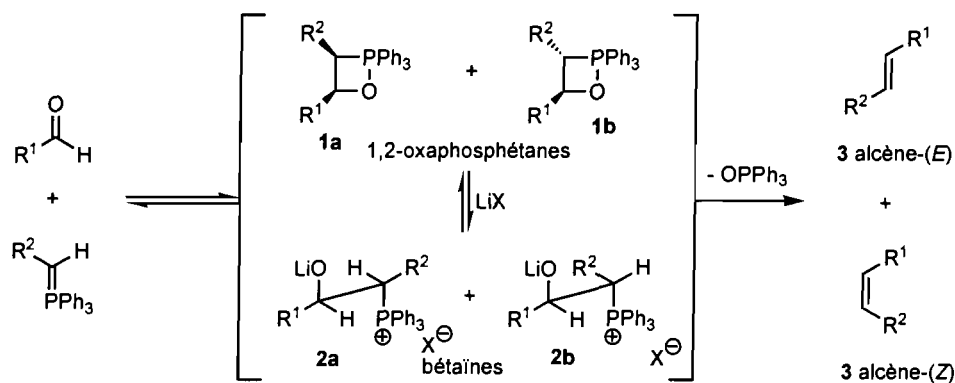
En 1953, Wittig et Geissler ont, quant à eux, constaté la formation du 1,1-diphényléthylène après traitement de l'iodure de méthyltriphénylphosphonium avec du phényllithium en présence de benzophénone (Équation (2)).<sup>2</sup>



Par la suite, Wittig a activement participé à la popularisation de cette réaction qui prendra son nom et pour laquelle il recevra le prix Nobel en 1979.<sup>6</sup>

Dans les années 70, le mécanisme de la réaction de Wittig était considéré comme un mécanisme en deux étapes. L'addition nucléophile de l'ylure de phosphore sur le dérivé carbonyle conduit à une espèce bêtaïne **2** qui se décompose irréversiblement en alcène et l'oxyde de phosphine *via* une espèce 1,2-oxaphosphétane **1** (Schéma 1).

### Schéma 1. Mécanisme de la réaction de Wittig

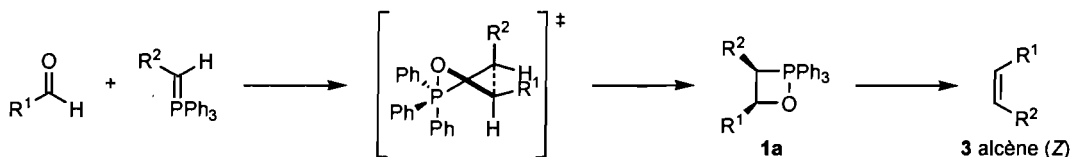


<sup>5</sup> Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chem. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

<sup>6</sup> Herbert C. Brown et Georg Wittig ont reçu le prix Nobel de chimie en 1979 "for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis". Voir: Wittig, G. *Science*, **1980**, *210*, 600-604.

La formation d'adduits stables entre les bétaïnes et les sels de lithium, la formation de sels de  $\beta$ -hydroxyphosphonium par addition d'acide à basse température ou encore l'effet des sels de lithium sur la stéréochimie de la double liaison carbone-carbone sont autant d'éléments expérimentaux qui appuyaient ce mécanisme.<sup>2b,7</sup> Cependant, Vedejs et ses collaborateurs ont montrés en 1973 que les 1,2-oxaphosphétanes sont les seuls intermédiaires observables par RMN du  $^{31}\text{P}$  pour les réactions des ylures de phosphore non-stabilisés à basse température.<sup>8</sup> Finalement, les travaux conjoints de Vedejs<sup>3c,9</sup> et Maryanoff<sup>10</sup> dans les années 80 ont montré que les 1,2-oxaphosphétanes étaient les intermédiaires principaux dans de nombreuses réactions impliquant les ylures de phosphores non-stabilisés et les aldéhydes ou les cétones. Ainsi, une version révisée du mécanisme de la réaction de Wittig a été proposée (Schéma 2).

**Schéma 2.** Mécanisme révisé de la réaction de Wittig.



En l'absence de sels de lithium, l'ylure de phosphore et l'aldéhyde réagissent ensemble en une seule étape pour former le 1,2-oxaphosphétane **1a** via un état de transition cyclique similaire à celui des réactions de cycloaddition thermique [2+2]. Si l'ylure de phosphore n'est pas stabilisé par un groupement électro-attracteur en position  $\alpha$  (ester, phosphonate, nitrile,...), il s'additionne sur l'aldéhyde suivant un

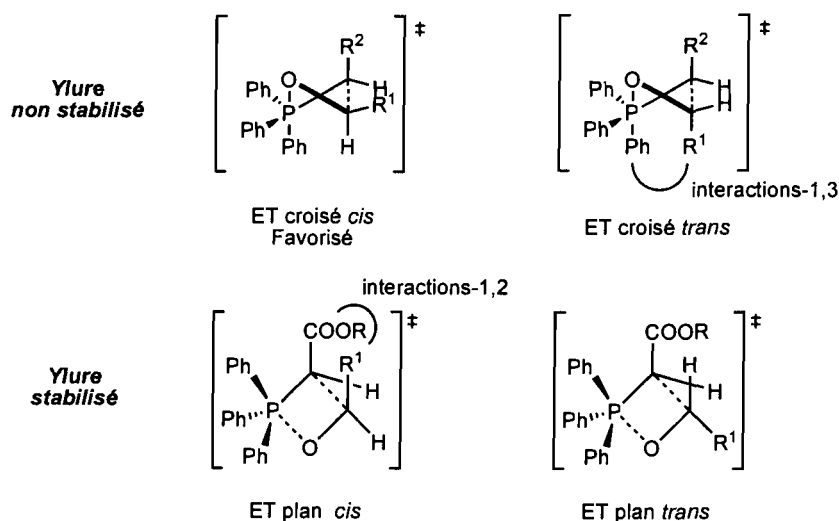
<sup>7</sup> (a) Schlosser, M.; Thristmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1-35. (b) Jones, M. E.; Trippett, S. *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 1090-1094. (c) Wittig, G.; Weigmann, H.-D.; Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 676. (d) Schneider, W. P. *Chem. Commun.* **1969**, 785-786.

<sup>8</sup> Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778-5779.

<sup>9</sup> (a) Vedejs, E.; Fleck, T.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4637-4639. (b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948-3958. (c) Vedejs, E.; Fleck, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861-5871.

<sup>10</sup> (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217-226. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1068-1070. (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664-7678.

état de transition *tôt* qui minimise les interactions stériques 1,2 et 1,3 (état de transition croisé *cis*) (Figure 1). Les substituants R<sup>1</sup> de l'aldéhyde et R<sup>2</sup> de l'ylure de phosphore occupent respectivement des positions pseudo-équatoriale et pseudo-axiale pour minimiser les interactions-1,2. Cependant, si l'ylure de phosphore est stabilisé, l'état de transition est plutôt *tard* et la géométrie planaire est favorisée. Dans les deux cas, *cis* ou *trans*, les interactions-1,3 sont sensiblement les mêmes tandis que l'interaction-1,2 est importante dans l'état de transition planaire *cis*. C'est cet élément qui détermine la géométrie de la double liaison dans le cas des ylures de phosphore stabilisés. En présence de sels de lithium, l'espèce bétaïne **2** est formée de façon réversible et le produit thermodynamiquement stable est obtenu préférentiellement.<sup>11</sup>



**Figure 1.** État de transition de la réaction de Wittig

À ce jour, les espèces bétaïnes n'ont toujours pas été observées directement dans aucune réaction de Wittig et de nombreuses études théoriques ont fortement favorisé les 1,2-oxaphosphétanes.<sup>12</sup>

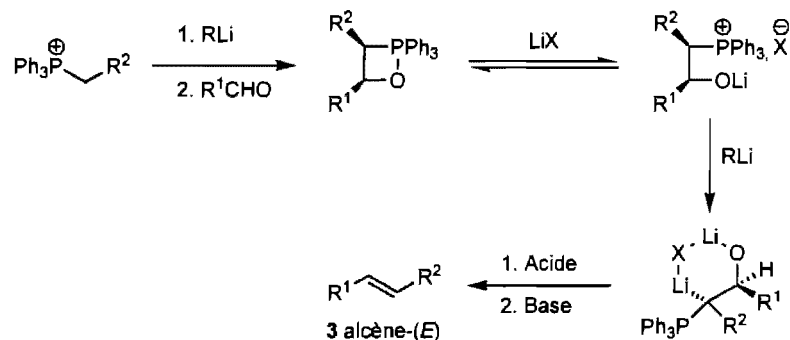
Bien que les ylures de phosphore non-stabilisés conduisent préférentiellement aux alcènes (*Z*), une inversion de configuration de la double liaison peut être obtenue par

<sup>11</sup> (a) Wittig, G. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 245-254. (b) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490.

<sup>12</sup> (a) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 771. (b) Holler, R.; Lischka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4632-4635. (c) Volatron, F.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6117-6119. (d) Volatron, F.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1-14.

traitement de l'ylure de phosphore par un second équivalent de base en présence de sel de lithium. Ceci est connu sous le nom de modification de Schlosser (Schéma 3).<sup>7,13</sup>

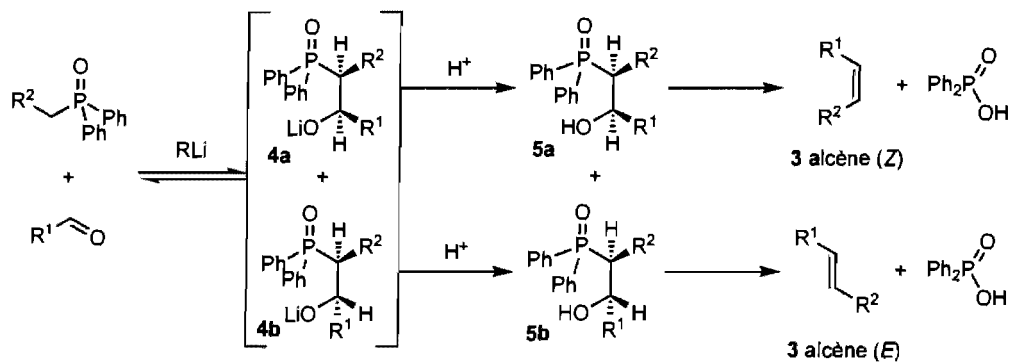
**Schéma 3.** Modification de Schlosser



### 1.1.2. La réaction de Horner-Wittig

En 1959, Horner et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois la préparation d'alcènes à partir d'ylures d'oxyde de phosphine (Schéma 4).<sup>14</sup>

**Schéma 4.** La réaction de Horner-Wittig



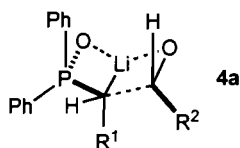
Sans base lithiée, les alcènes **3** sont directement produits. À l'inverse, en présence de sels de lithium, les oxydes de  $\beta$ -hydroxyphosphine **5** peuvent être isolés et séparés par

<sup>13</sup> (a) Schlosser, M.; Christmann, K.F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126.

<sup>14</sup> (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H.G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Klink, W.; Ertel, H.; Toscano, V.G. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 581-601. (c) Horner, L. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 225-244.

chromatographie ou recristallisation. Contrairement à la réaction de Wittig, le sous-produit phosphoré de la réaction, l'acide phosphinique est soluble dans l'eau, ce qui facilite considérablement le parachèvement de la réaction.

En présence de bases lithiées et à basse température, c'est-à-dire, sous contrôle cinétique, l'intermédiaire *erythro* **4a** prédomine sur l'intermédiaire *threo* **4b** conduisant à l'alcène (*Z*) préférentiellement. Clayden et Warren ont ainsi proposé un état de transition pour expliquer cette stéréochimie (Figure 2).<sup>15</sup>



**Figure 2.** État de transition de la réaction de Horner-Wittig

Selon ce dernier, la taille des groupements  $R^1$  et  $R^2$  contrôle la stéréochimie de l'alcène finale. Les groupements  $R^1$  et  $R^2$  occupent les positions les moins encombrées, c'est-à-dire pseudo-axiale pour le groupement  $R^1$  et pseudo-équatoriale pour  $R^2$  afin de minimiser les interactions-1,3 avec le groupement phényle du phosphore. Cependant, si  $R^1$  devient très volumineux, la sélectivité *Z* diminuera car le groupement préférera adopter une position pseudo-équatoriale. Si le groupement  $R^1$  est capable de coordonner l'ion lithium, ce modèle n'est plus valide et une sélectivité *E* est alors observée.<sup>16</sup>

Par contre, pour obtenir une stéréochimie *E* dans la réaction de Horner-Wittig, Warren *et al.* ont développé une méthode alternative (Schéma 5).<sup>17</sup> L'acylation de l'oxyde de phosphine ou l'oxydation du composé *erythro* **5a**, obtenu par réaction de Horner-Wittig classique, conduit à l'oxyde de  $\beta$ -cétophosphine **6**. La réduction avec

<sup>15</sup> Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241–270.

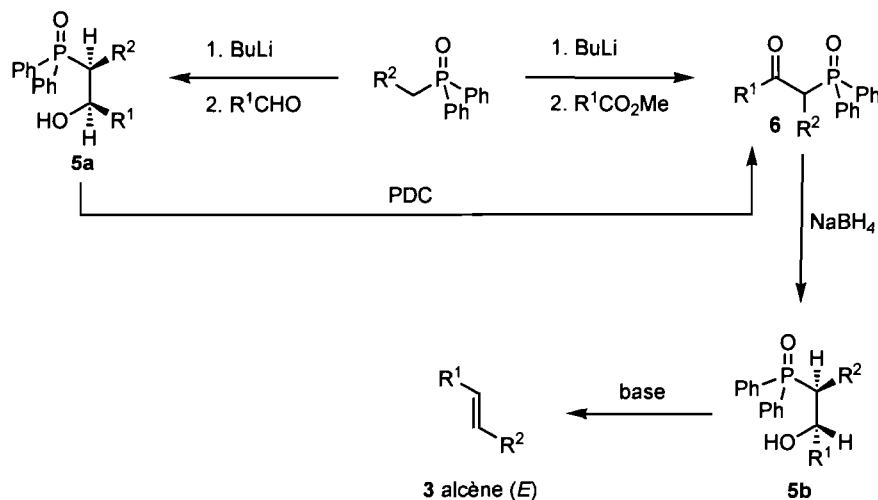
<sup>16</sup> Cavalla, D.; Cruse, W. B.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1987**, 1883-1898.

<sup>17</sup> (a) Buss, A. D.; Mason, R.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5293-5296. (b) Buss, A. D.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2307-2325.



NaBH<sub>4</sub> donne le composé *threo* **5b** qui, traité par une base, fournit donc l'alcène **3** avec une sélectivité *E*.

**Schéma 5.** Modification de la réaction de Horner-Wittig par Warren



### 1.1.3. La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

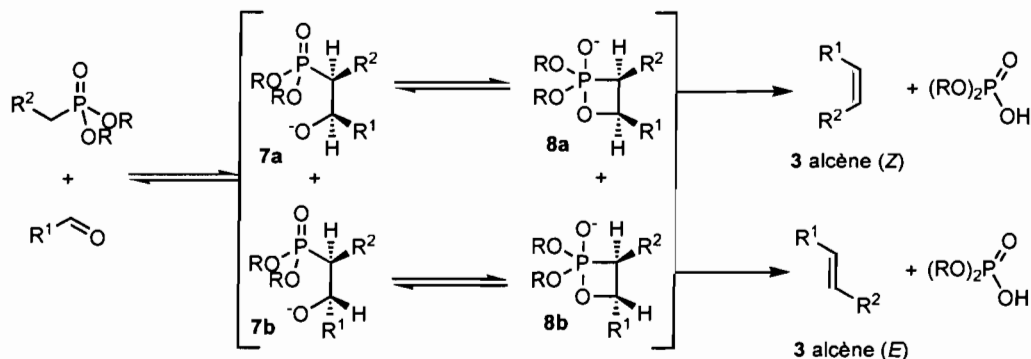
La réaction des composés carbonyles avec les anions phosphonates stabilisés est appelée réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.<sup>18</sup> Les carbanions dérivés des phosphonates sont, en effet, plus basiques et plus nucléophiles et par conséquent plus réactifs que leurs analogues phosphoniums de la réaction de Wittig classique. De plus, comme pour la réaction de Horner-Wittig, les phosphates de dialkyle sont solubles dans l'eau ce qui facilite le parachèvement de la réaction et la purification des produits.

Le mécanisme communément admis pour la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est représenté au Schéma 6. La formation des oxyanions intermédiaires **7**, via la réaction entre un anion phosphonate stabilisé et un aldéhyde, est une étape réversible. Ces bétaines **7** se décomposent irréversiblement en alcènes **3** via un intermédiaire cyclique à quatre centres **8**. La vitesse de réaction est sous contrôle cinétique et la

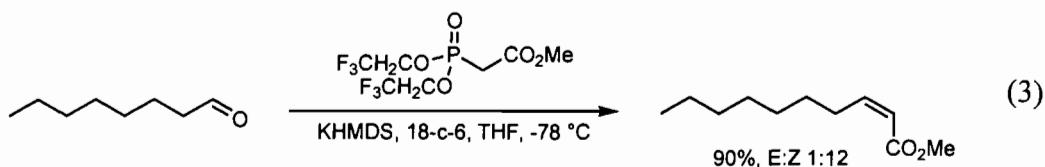
<sup>18</sup> (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63. (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (c) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *83*, 1733-1738.

vitesse de formation de l'alcène **3** est approximativement égale à la vitesse de disparition de l'aldéhyde.<sup>19</sup>

**Schéma 6.** Mécanisme de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons



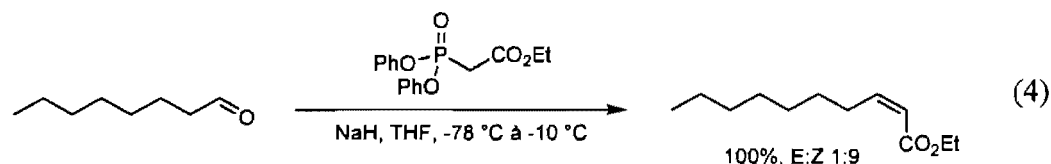
La sélectivité de la réaction peut être rationalisée en termes de minimisation de l'encombrement stérique. Ainsi des groupements encombrés sur le phosphore ou en position  $\alpha$  de celui-ci favorise la formation de l'alcène (*E*) **3**, la réaction étant sous contrôle thermodynamique. Toutefois, la stéréochimie *Z* peut être obtenue en favorisant les conditions cinétiques. C'est la modification apportée par Still-Gennari qui utilise des phosphonates électrophiles, des conditions fortement dissociantes (l'utilisation de l'éther couronne 18-crown-6 est indispensable à la sélectivité) ainsi que des basses températures et permet ainsi l'obtention d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés avec une stéréochimie *Z* jusqu'à 50:1 (Équation (3)).<sup>20</sup> En effet, ces conditions favorisent une élimination rapide de l'anion phosphate de dialcyle dans l'équilibre des intermédiaires oxaphosphétane **8**.



<sup>19</sup> Larsen, R. O.; Aksnes, G. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 219-228.

<sup>20</sup> Still, W.C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.

Par analogie à la modification de Still-Gennari, le caractère électro-attracteur des groupements phénol permet aussi d'obtenir une sélectivité Z (Équation (4)). C'est la réaction de Ando.<sup>21</sup> De plus, la substitution en *ortho* des aryles, par des groupements méthyle par exemple, permet d'augmenter davantage la sélectivité pour l'oléfine Z.



En 1984, Masamune et Roush ont rapporté des conditions d'oléfination très douces (LiCl, base aminée, température ambiante) permettant la transformation d'aldéhydes sensibles aux bases.<sup>22</sup> Cette modification s'applique aussi aux conditions de Still-Gennari et d'Ando pour la sélectivité Z.

La réaction de Wittig et ses variantes, comme les réactions de Horner-Wittig et Horner-Wadsworth-Emmons sont devenues des outils indispensables du chimiste organicien pour synthétiser des doubles liaisons carbone-carbone. Ces méthodes sont efficaces et générales mais souffrent encore de quelques inconvénients. Parmi ceux-ci, on retrouve le manque de réactivité des composés carbonyles encombrés,<sup>23</sup> la faible sélectivité observée avec certains types d'ylure,<sup>3a,c</sup> les conditions basiques de la réaction<sup>3a,11b</sup> et la difficulté à synthétiser des liaisons doubles tétrasubstituées.<sup>24</sup>

Pour palier à certaines de ces limitations, des méthodes catalysées par des métaux de transition impliquant la décomposition de composés diazoïques en présence de phosphine ou de phosphite ont été mises au point. Celles-ci permettent notamment la génération d'ylures de phosphore en milieu neutre et sans sels.

<sup>21</sup> (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408. (d) Ando, K.; Oishi, T.; Hiram, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745-4749. (e) Ando, K. *J. Synth. Org. Chem. Jap.* **2000**, *58*, 869-876.

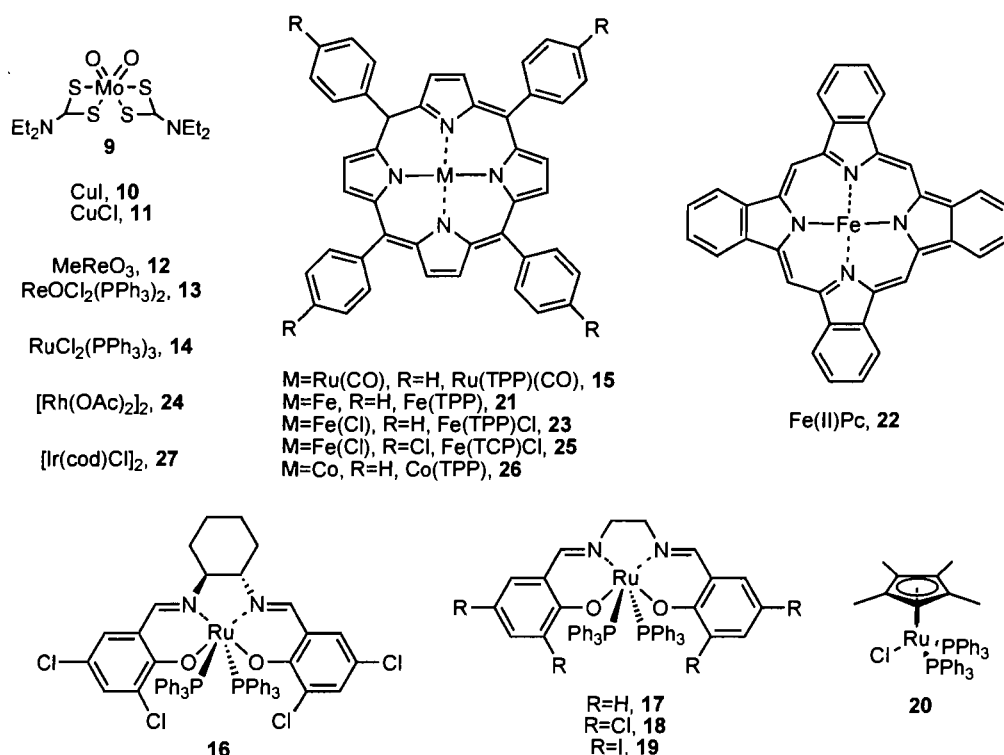
<sup>22</sup> Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.

<sup>23</sup> Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4758-4759.

<sup>24</sup> Pour de rares exemples de formation de doubles liaisons carbone-carbone tétrasubstituées, voir : (a) Scherer, K. V.; Lunt, R. S. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3215-3216. (b) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654-5656. (c) Utimoto, K.; Tamura, M.; Sisido, K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1169-1171.

## 1.2. Les réactions d'oléfination catalytique

Depuis une vingtaine d'années, les réactions d'oléfination catalysées par des métaux de transition utilisant les composés diazoïques et une source de phosphore ont largement été rapportées dans la littérature.<sup>25</sup> Dans la majorité des cas, la triphénylphosphine est associée au diazoacétate d'éthyle (EDA) pour générer un ylure de phosphore en présence d'un complexe métallique. Ces derniers sont nombreux et incluent des complexes de molybdène, de cuivre, de rhénium, de ruthénium, de fer, de rhodium, de cobalt et enfin d'iridium (Figure 3).

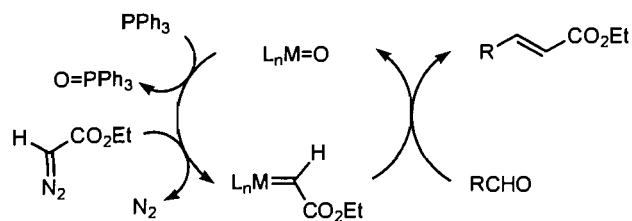


**Figure 3.** Les complexes métalliques pour les réactions d'oléfination catalytique

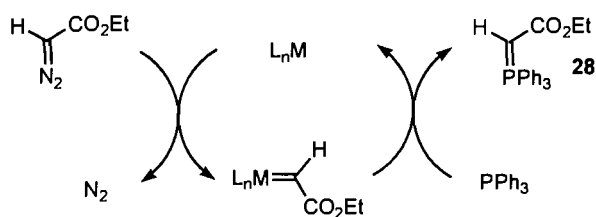
Ces variantes permettent la formation d'alcènes dans des conditions douces, neutres et sans sels. Deux mécanismes différents ont été proposés pour ces réactions (Figure 4). Dans le premier, un carbène métallique nucléophile réagit avec le dérivé

<sup>25</sup> Pour une revue récente, voir : Kühn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 55-64.

carbonylé conduisant à l'alcène désiré et une espèce métal-oxo, espèce réduite par la suite par le réactif phosphoré (Figure 4a). L'autre mécanisme fait intervenir une attaque nucléophile du réactif phosphoré sur le carbène métallique formant ainsi un ylure de phosphore qui s'additionne sur le dérivé carbonylé comme dans la réaction de Wittig classique (Figure 4b).<sup>25,26,27</sup>



(a). Mécanisme via un carbène de type Schrock.

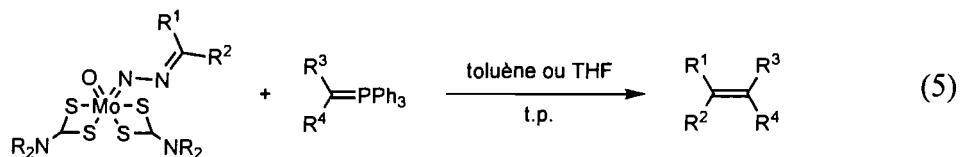


(b). Mécanisme via un carbène de type Fisher.

**Figure 4.** Mécanismes proposés de la réaction d'oléfination catalytique

### 1.2.1. Les réactions catalysées par un complexe de molybdène

En 1986, Schwartz a démontré que des complexes de molybdène pouvaient mener à des mélanges d'alcène et d'azine *via* la réaction d'un intermédiaire métalloazine et d'un ylure de phosphore (Équation (5)).<sup>28</sup>



<sup>26</sup> (a) Mirafzal, G. A.; Cheng, G.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176-177. (b) Cheng, G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468-1474.

<sup>27</sup> Pour quelques études mécanistiques, voir : (a) Zhang, X.; Chen, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1852-1859. (b) Chen, X.; Zhang, X.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3798-3801. (c) Santos, A. M.; Romao, C. C.; Kühn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2414-2415.

<sup>28</sup> (a) Smegal, J. A.; Meier, I. K.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1322-1323. (b) Arvanitis, G. A.; Schwartz, J.; Van Engen, D. *Organometallics* **1986**, *5*, 2157-2159.

Suite aux travaux de Schwartz, Lu *et al.* ont rapporté la synthèse d'alcènes à partir d'aldéhydes traités en présence du complexe de molybdène  $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$  (**9**), de triphénylphosphine et de diazoacétate d'éthyle. Les aldéhydes sont ainsi convertis en esters  $\alpha,\beta$ -insaturés avec des rendements de 7 à 83% et des sélectivités  $E/Z > 93:7$  (Tableau 1).<sup>29</sup>

**Tableau 1.** Oléfination des aldéhydes catalysée par  $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$  (**9**)

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{benzène, } 80\text{ }^\circ\text{C}]{\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2 \text{ (9) (10 mol\%)} \\ \text{PPh}_3 \text{ (1.2 \text{ \u00e9quiv.}), EDA \text{ (1.3 \u00e9quiv.)}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$$

| Entr\u00e9e | Groupement R   | Temps (h) | Rdt (%) <sup>a</sup> | $E/Z$ <sup>b</sup> |
|-------------|--|-----------|----------------------|--------------------|
| 1           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                      | 5         | 71                   | 93:7               |
| 2           | 4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -  | 8         | 7                    | ---                |
| 3           | 4-(MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -               | 5         | 83                   | 93:7               |
| 4           | 4-(Me <sub>2</sub> N)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 9.5       | 62                   | 100:0              |
| 5           | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 10        | 57                   | 93:7               |
| 6           | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                  | 6.5       | 20                   | ---                |
| 7           | CH <sub>3</sub> CH=CH-                               | 6.5       | 48                   | 85(E,E):15(E,Z)    |
| 8           | Ph-CH=CH-  | 7         | 64                   | 100 (E,E)          |
| 9           | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -    | 12        | 25                   | ---                |
| 10          | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -    | 12.5      | 17                   | ---                |

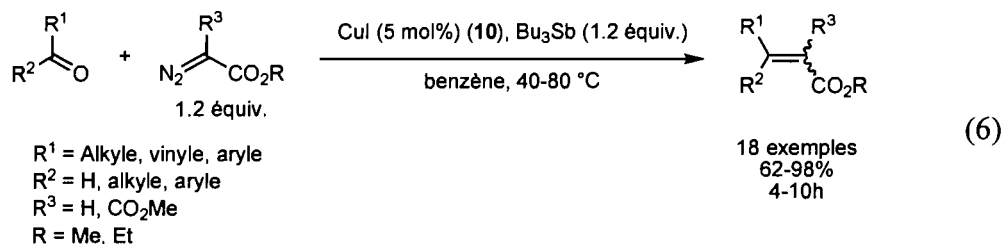
(a) Rendement isol\u00e9. (b) D\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H.

Dans ces conditions, les ald\u00e9hydes aromatiques sont plus r\u00e9actifs que les ald\u00e9hydes aliphatiques. Contrairement \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9 observ\u00e9e dans la r\u00e9action classique de Wittig, la pr\u00e9sence de groupements \u00e9lectro-donneurs sur le cycle aromatique influe favorablement sur le rendement. Ceci est d'autant plus surprenant que les auteurs rapportent la formation de la m\u00eame esp\u00e8ce r\u00e9active que dans la r\u00e9action de Wittig : l'yliure de phosphore,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  **28**.

<sup>29</sup> Lu, X.; Fang, H.; Ni, Z. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 77-84.

### 1.2.2. Les réactions catalysées par un complexe de cuivre

L'année suivante, le groupe de Huang a décrit une réaction d'oléfination catalysée par l'iodure de cuivre(I).<sup>30</sup> Une grande variété d'esters insaturés est obtenue en présence de diazoacétate d'éthyle, de diazomalonate de diméthyle ou de diazoacétylacétone à partir de composés carbonylés avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Équation (6)).



Plusieurs sources de cuivre (I) et (II) ont été testées, mais l'iodure de cuivre(I) a donné les meilleurs résultats. La réaction est efficace lorsque le tributylstibine ou un tellure de dialkyle sont utilisés afin de générer l'ylure en présence de composés diazoïques, tandis qu'aucune conversion n'est observée en utilisant la tributylphosphine.

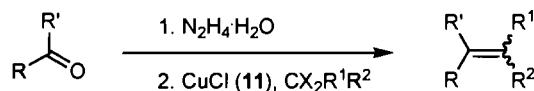
Cette méthode présente le désavantage d'utiliser des ylures marginaux et le benzène comme solvant.

Plus récemment, Nenajdenko et ses collaborateurs<sup>31</sup> ont décrit un système catalysé par le chlorure de cuivre(I) pour l'oléfination en présence de composés de type

<sup>30</sup> (a) Liao, Y.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5897-5900. (b) Zhou, Z. L.; Huang, Y. Z.; Shi, L. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6821-6830.

<sup>31</sup> (a) Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6557-6563. (b) Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2001**, 2081-2084. (c) Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 883-887. (d) Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1906-1908. (e) Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Varseev, G. N.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302-308. (f) Nenajdenko, V. G.; Varseev, G. N.; Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 115-118. (g) Nenajdenko, V. G.; Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1034-1064. (h) Nenajdenko, V. G.; Lenkova, O. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2004**, 573-577. (i) Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Golubinskii, I. V.; Lenkova, O. N.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 228-232. (j) Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Muzalevskii, V. M.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2647-2649. (k) Nenajdenko, V. G.; Golubinskii, I. V.; Lenkova, O. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 255-256. (l) Nenajdenko, V. G.; Golubinskii, I. V.; Lenkova, O. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.

$CX_2R^1R^2$  via la formation du composé diazoïque généré *in situ* à partir d'une hydrazone (Équation (7)).



R = Alkyle, aryle  
 R' = H, alkyle  
 X = Cl, Br  
 R<sup>1</sup> = F, Cl, Br  
 R<sup>2</sup> = F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, acétal, CO<sub>2</sub>Et

(7)

En particulier, par variation du réactif  $CX_2R^1R^2$ , le groupe de Nenajdenko a ainsi rapporté la synthèse d'une variété impressionnante d'oléfines différemment substituées. De plus, lorsque le tétrabromure de carbone est utilisé dans cette réaction, des alcènes 1,1-dibromosubstitués identiques à ceux de la réaction de Corey-Fuchs sont isolés.<sup>31d,32</sup>

### 1.2.3. Les réactions catalysées par un complexe de rhénium

En 1991, Herrmann *et al.* ont rapporté l'oléfination d'aldéhydes catalysée par le méthyltrioxorhénium (MTO) (12),<sup>33</sup> un catalyseur couramment employé dans des réactions d'oxydation ou de métathèse.<sup>34</sup> La réaction d'oléfination des aldéhydes est ainsi effectuée pour la première fois à température ambiante dans le benzène en présence de triphénylphosphine, de diazoacétate d'éthyle ou de diazomalonate d'éthyle et d'une quantité catalytique de MTO (12) (1-10 mol%) (Tableau 2).

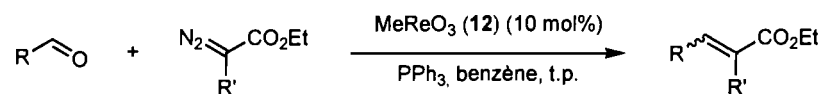
*Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 252-254. (m) Nenajdenko, V. G.; Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Brinner, K.; Ellman, J. A. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 93-98. (n) Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Lenkova, O. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2005**, 605-609. (o) Nenajdenko, V. G.; Varseev, G. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 907-913.


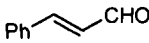
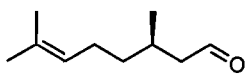
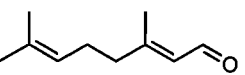
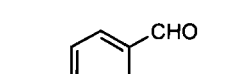
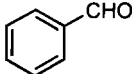
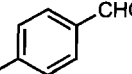
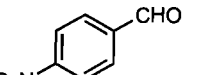
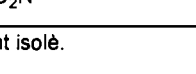

<sup>32</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

<sup>33</sup> (a) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1641-1643. (b) Herrmann, W. A.; Roesky, P. W.; Wang, M.; Scherer, W. *Organometallics* **1994**, *13*, 4531-4535.

<sup>34</sup> Kühn, F. E.; Scherbaum, A.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4149-4164.



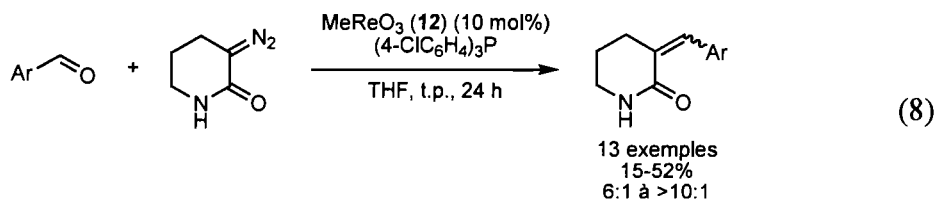
**Tableau 2.** Oléfination des aldéhydes catalysée par le MTO (12)

| Entrée | Aldéhyde  | R'                 | Rdt(%) <sup>a</sup> | E/Z   |
|--------|---|--------------------|---------------------|-------|
| 1      |    | H                  | 82                  | 85/15 |
| 2      |    | H                  | 97                  | 60/40 |
| 3      |    | H                  | 89                  | 45:55 |
| 4      |    | H                  | 91                  | 43:57 |
| 5      |    | CO <sub>2</sub> Et | 75                  | ---   |
| 6      |    | H                  | 80                  | 89:11 |
| 7      |    | CO <sub>2</sub> Et | 90                  | ---   |
| 8      |    | H                  | 96                  | 42/58 |
| 9      |  | H                  | 93                  | 92/8  |
| 10     |  | CO <sub>2</sub> Et | 87                  | ---   |

(a) Rendement isolé.

Des rendements allant de 75 à 97% et des sélectivités jusqu'à 97:3 ont été obtenus selon l'aldéhyde de départ. La triphénylphosphine et la tributylphosphine peuvent être utilisées dans ce système et contrairement au système catalytique au molybdène, les aldéhydes présentant des groupements électro-attracteurs sont de meilleurs substrats. Contrairement à ce qui a été postulé pour le complexe de molybdène **9** où un ylure de phosphore  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  **28** est obtenu *via* la formation d'un carbène de type Fisher (Figure 4b), Herrmann propose un mécanisme sensiblement différent. L'espèce active de ce système est un carbène nucléophile de rhénium, de type Schrock, résultant de la réaction entre le composé diazoïque et une forme réduite du MTO (**12**) (Figure 4a). Ce mécanisme repose sur plusieurs observations expérimentales, et en particulier, sur le fait que l'ylure  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$  ne réagit pas avec les aldéhydes, alors que la réaction est possible avec le diazomalonate de diéthyle (entrées 5, 7 et 10).

Par la suite, Harrison *et al.* ont utilisé cette méthodologie pour accéder à des pipéridin-2-ones substitués en position 3 (Équation (8)).<sup>35</sup>



Sous les conditions développées par Herrmann *et al.*, les pipéridinones ont été obtenus avec des rendements modérés (< 40%) et de faibles sélectivités (*E:Z* ~3:1). En optimisant le système, les auteurs ont montré que si la réaction était réalisée dans le THF en présence de (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P, de meilleures sélectivités (6:1 à > 10:1) pouvaient être obtenues mais toujours avec des rendements modérés (15-52%).

Carreira et Ledford ont, quant à eux, amélioré le système de Herrmann en utilisant une source moins coûteuse et commerciale de rhénium, le ReOCl<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**13**). Différents aldéhydes aromatiques, aliphatiques, insaturés et très fonctionnalisés sont ainsi convertis en oléfines en présence de diazoacétate d'éthyle et de triéthylphosphite à température ambiante dans le THF avec des rendements variant entre 65-95% et des sélectivités supérieures à 20:1 (Équation (9)).<sup>36</sup>



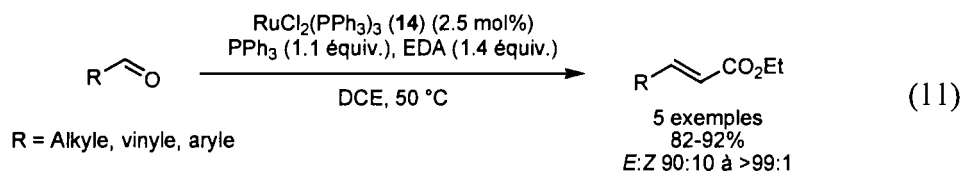
En outre, la substitution de la triphénylphosphine par la triéthylphosphite permet de générer des sous-produits qui sont solubles dans l'eau, ce qui rend la méthodologie plus simple d'un point de vue expérimental.

<sup>35</sup> Harrison, R.; Mete, A.; Wilson, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6621-6624.

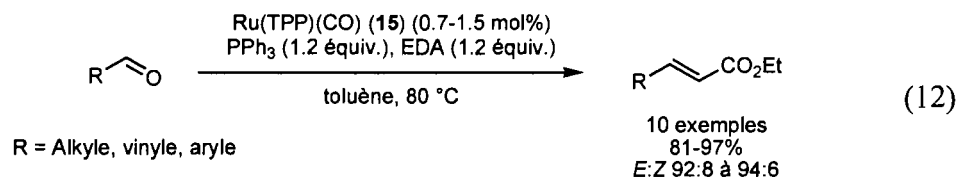
<sup>36</sup> Carreira, E. M.; Ledford, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8125-8128.



l'EDA est cependant nécessaire pour éviter la formation de produits de dimérisation.<sup>40b,c</sup>



Zhang *et al.* ont, quant \u00e0 eux, montr\u00e9 que le complexe de porphyrine de ruth\u00e9nium Ru(TPP)(CO) (15) est \u00e9galement un excellent syst\u00e8me catalytique pour la r\u00e9action d'ol\u00e9fination des ald\u00e9hydes (Equation (12)).<sup>41</sup>



La r\u00e9action proc\u00e8de efficacement sur tous les types d'ald\u00e9hydes avec d'excellents rendements et s\u00e9lectivit\u00e9s en pr\u00e9sence d'une faible quantit\u00e9 de catalyseur \u00e0 80 \u00b0C dans le tolu\u00e8ne.

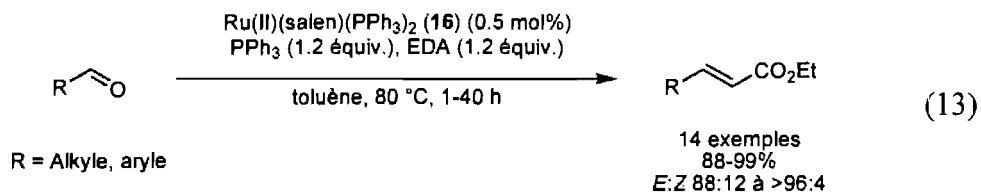
Par la suite, les \u00e9tudes du professeur K\u00fch\u00f1 pour l'ol\u00e9fination des ald\u00e9hydes catalys\u00e9e au ruth\u00e9nium se sont concentr\u00e9es autour de deux familles de complexes : les complexes de type Ru(II)(salen)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (16-19)<sup>42</sup> et les complexes de type Cp'RuCl(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. (Cp' =  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> (Cp),  $\eta^5$ -C<sub>9</sub>H<sub>7</sub> (Ind),  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub> (Cp\*)).<sup>43</sup>

Dans le premier cas, les complexes Ru(II)(salen)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 16-19 ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9s avec succ\u00e8s dans l'ol\u00e9fination catalytique des ald\u00e9hydes. D\u00e9pendamment de l'ald\u00e9hyde, les ol\u00e9fines sont obtenues avec d'excellents rendements et de bonnes s\u00e9lectivit\u00e9s \u00e0 60-80\u00b0C dans le tolu\u00e8ne (Equation (13)).

<sup>41</sup> Chen, Y.; Huang, L.; Ranade, M. A.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3714-3717.

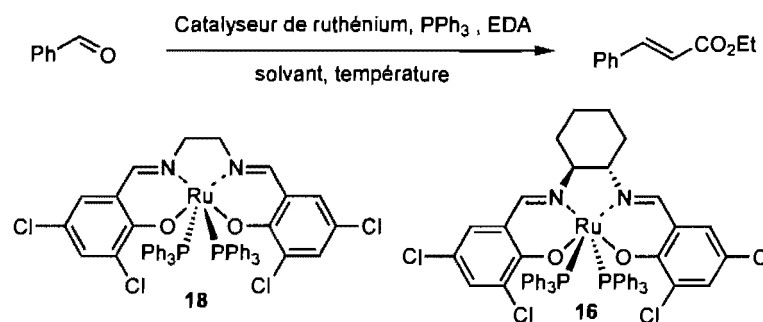
<sup>42</sup> (a) Sun, W.; K\u00fch\u00f1, F. E. *Applied Catalysis, A: General* **2005**, *285*, 163-168. (b) Sun, W.; Yu, B.; K\u00fch\u00f1, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1993-1996. (c) Syukri, S.; Sun, W.; K\u00fch\u00f1, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1613-1617.

<sup>43</sup> (a) K\u00fch\u00f1, F. E.; Santos, A. M.; Jogalekar, A. A.; Pedro, F. M.; Rigo, P.; Baratta, W. *J. Catal.* **2004**, *227*, 253-256. (b) Pedro, F. M.; Santos, A. M.; Baratta, W.; K\u00fch\u00f1, F. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 302-309.



Le diazoacétate d'éthyle est le seul composé diazoïque utilisé dans ces études. Les aldéhydes possédant des groupements électro-attracteurs sont de meilleurs substrats en termes de rendements, de sélectivité et de temps de réaction. De plus, l'immobilisation de ces catalyseurs sur un support polymérique de type poly(4-vinyl)pyridine (P4VP) permet leur recyclage (Tableau 3). En outre, les complexes de ruthénium(II) possédant des ligands Salen plus encombrés ont montré une meilleure sélectivité et reproductibilité après recyclage du catalyseur.

**Tableau 3.** Oléfination catalytique du benzaldéhyde par les complexes de ruthénium Ru(II)(salen)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>42c</sup>

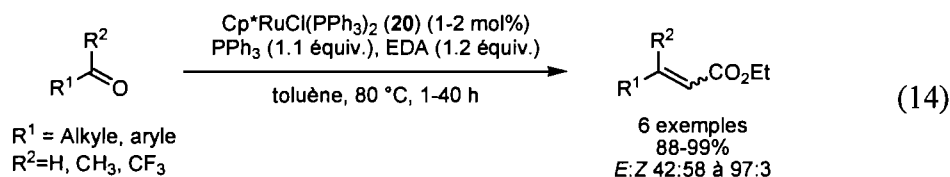


| Entrée | Catalyseur     | Conditions     | Temps(h) | Rdt(%) <sup>a,b</sup> | E/Z  |
|--------|----------------|----------------|----------|-----------------------|------|
| 1      | <b>18</b>      | THF, 60 °C     | 1.5      | 93                    | ---  |
| 2      | <b>18</b>      | Toluène, 80 °C | 3        | 97                    | 92:8 |
| 3      | <b>P4VP-18</b> | THF, 60 °C     | 24       | 84(17)                | 94:6 |
| 4      | <b>16</b>      | Toluène, 80 °C | 3        | 97                    | 91:9 |
| 5      | <b>16</b>      | THF, 60 °C     | 1.5      | 92                    | ---  |
| 6      | <b>P4VP-16</b> | THF, 60 °C     | 24       | 63(45)                | 95:5 |

(a) Rendement isolé. (b) Entre parenthèses, le rendement isolé après 3 réactions.

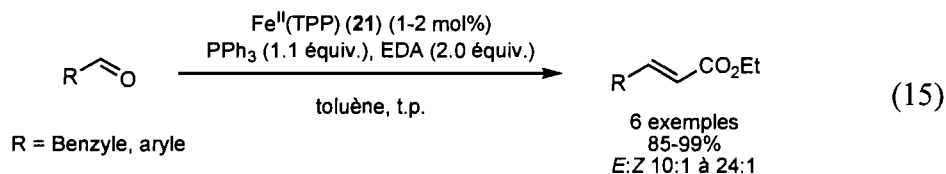
Kühn et ses collaborateurs ont étudié l'activité d'une série de complexes de formule générale Cp'RuCl(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans la réaction d'oléfination.<sup>43</sup> Le complexe

$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  (**20**) s'est montré le plus efficace. Les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés sont formés avec du diazoacétate d'éthyle et de la triphénylphosphine à partir de différents aldéhydes et cétones (Équation (14)). Dans ce dernier cas, l'acide benzoïque est utilisé comme cocatalyseur. Les rendements et les sélectivités vont de bons à excellents.

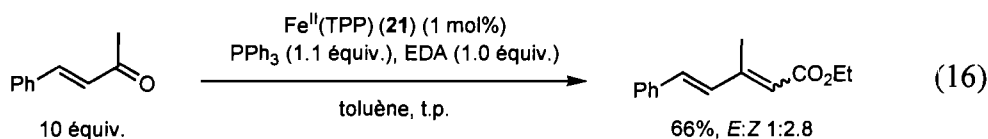


### 1.2.5. Les réactions catalysées par un complexe de fer

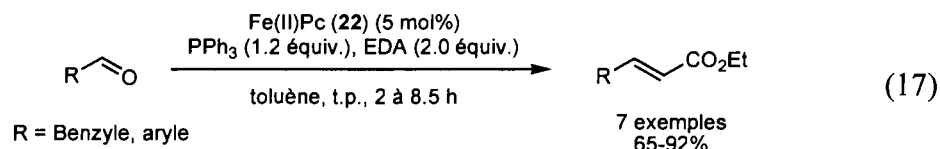
Avec les catalyseurs dérivés du ruthénium, les complexes de fer sont les plus utilisés dans les réactions d'oléfination catalytique. Le groupe de Woo a en effet montré que le complexe de porphyrine de fer(II) :  $\text{Fe}(\text{TPP})$  (**21**) est un catalyseur efficace pour l'oléfination d'aldéhydes en présence de triphénylphosphine et de diazoacétate d'éthyle à température ambiante dans le toluène (Équation (15)).<sup>26</sup>



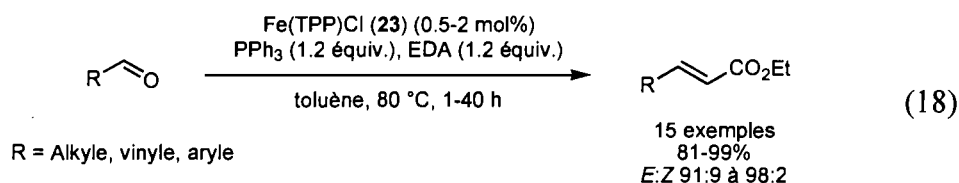
Ces réactions conduisent à des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés avec d'excellents rendements (>85%) et de bonnes sélectivités *E* (>90%) dans le cas des aldéhydes. Cependant, ce système est limité aux aldéhydes insaturés, benzyliques ou aromatiques et l'addition goutte à goutte du composé diazoïque est nécessaire. Par contre, les réactions avec les cétones sont plus lentes, nécessitant l'utilisation de 10 équivalents de cétone par rapport au composé diazoïque et donnent de faibles sélectivités (Équation (16)).<sup>26b</sup>



Sain *et al.* ont, quant à eux, rapporté la même réaction catalysée avec un complexe de fer(II) mais avec un ligand phthalocyanine. Des aldéhydes benzyliques et aromatiques réagissent efficacement avec le diazoacétate d'éthyle, de la triphénylphosphine en présence d'une quantité catalytique du complexe Fe(II)Pc (**22**) pour donner les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés correspondants (Équation (17)).<sup>44</sup>



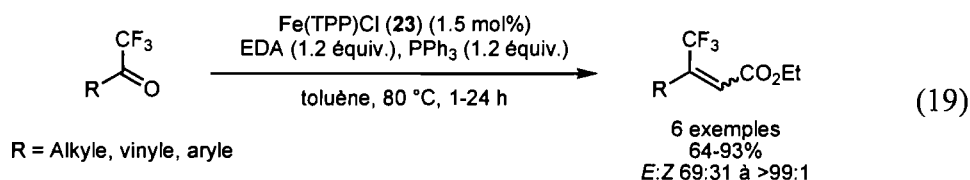
Par la suite, en 2003, le groupe de Zhang a décrit l'utilisation d'un complexe de porphyrine de fer(III), commercial et stable à l'air, le Fe(TPP)Cl (**23**) pour l'oléfination des dérivés carbonyles.<sup>41</sup> Tout comme dans le système développé par Woo, d'excellentes sélectivités (>9:1) et de très bons rendements (>90%) ont été obtenus. Toutefois, il faut noter que la réaction doit être effectuée à 80 °C (Équation (18)). Au cours de la réaction, le complexe de fer(III) est supposément réduit en fer(II) en présence du diazoacétate d'éthyle.<sup>45</sup> D'autres métaux de la première rangée ont été testés sous forme de complexes de porphyrine, tels que V(TPP)O, Cr(TPP)Cl, Mn(TPP)Cl, Co(TPP), Ni(TPP), Cu(TPP), Zn(TPP) et le Ru(TPP)(CO). Le complexe de fer s'est révélé être le plus efficace mais, comme mentionné précédemment, le complexe Ru(TPP)(CO) (**15**) et le complexe de cobalt Co(TPP) (**26**) possèdent une certaine réactivité pour cette transformation.



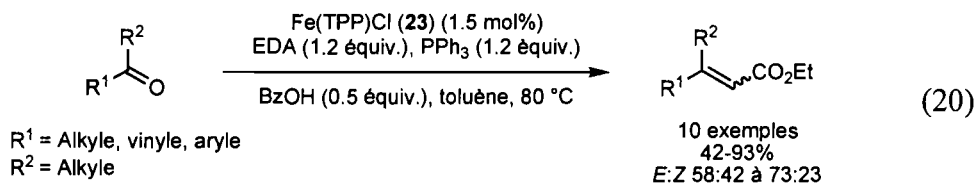
<sup>44</sup> Sharma, V. B.; Jain, S. L.; Sain, B. *Catal. Lett.* **2004**, *98*, 141-143.

<sup>45</sup> Wolf, J. R.; Hamaker, C. G.; Djukic, J.-P.; Kodadek, T.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9194-9199.

La même année, Zhang et ses collaborateurs ont étendu cette méthodologie aux cétones activées et non activées.<sup>46</sup> Des esters de  $\beta$ -trifluorométhyl- $\alpha,\beta$ -insaturés sont ainsi efficacement synthétisés dans le toluène à 80 °C en présence de triphénylphosphine, de diazoacétate d'éthyle et d'une quantité catalytique de Fe(TPP)Cl (**23**) (Équation (19)).<sup>46a</sup> Toutefois, les  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylcétones encombrées sont inertes dans ces conditions réactionnelles. Le diazoacétate de *tert*-butyle a également été utilisé à la place du diazoacétate d'éthyle avec une réactivité identique mais les sélectivités sont légèrement moins bonnes.



Contrairement aux trifluorométhylcétones, les cétones aliphatiques ou aromatiques sont moins réactives et l'emploi d'un cocatalyseur est nécessaire. L'acide benzoïque s'est révélé être efficace pour la transformation des cétones en oléfines; le phénol possède aussi une bonne activité mais nécessite toujours des temps de réaction plus longs. Les acides de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  se sont montrés, quant à eux, inefficaces. Ainsi, en présence d'acide benzoïque, des conversions sont observées pour les cétones aliphatiques, insaturées, cycliques ou aromatiques (Équation (20)). Les rendements sont bons à excellents mais les temps de réaction demeurent longs (plus de deux jours à 80 °C) et les sélectivités très modérées. Zhang a émis l'hypothèse que l'acide sert à activer le dérivé carbonylé. Tout comme dans le cas des trifluorométhylcétones, l'utilisation de diazoacétate de *tert*-butyle ne permet pas d'améliorer ni les rendements ni les sélectivités.



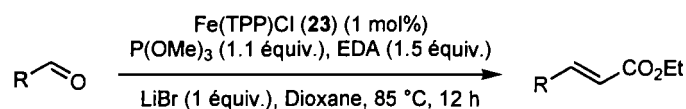
<sup>46</sup> (a) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. (b) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493-2496.



En outre, Kühn et Sun ont montré que ce système catalytique pouvait être utilisé dans les liquides ioniques sans perte d'efficacité.<sup>47</sup> Cette modification permet ainsi le recyclage du catalyseur avec le liquide ionique sans perte de l'activité catalytique.<sup>48</sup>

Récemment, Aggarwal *et al.* ont apporté d'importantes modifications à cette réaction d'oléfination.<sup>49</sup> La première modification consiste à utiliser la triméthylphosphite au lieu de la triphénylphosphine. L'ajout de LiBr (1 équiv.) dans le 1,4-dioxane à 85 °C permettent d'isoler les esters insaturés avec de bons rendements (59-90%) et de bonnes sélectivités (>9:1) (Tableau 4).

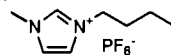
**Tableau 4.** Oléfination des aldéhydes avec la triméthylphosphite



| Entrée | Groupement R  | Rdt(%) <sup>a</sup> | E/Z <sup>b</sup> |
|--------|---|---------------------|------------------|
| 1      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                       | 86                  | 96:4             |
| 2      | 4-(MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                | 59                  | 98:2             |
| 3      | 2,6-(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - | 45                  | 94:6             |
| 4      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-                 | 90                  | 89:11            |
| 5      | 4-(CH <sub>3</sub> CO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 75                  | 95:5             |
| 6      | 4-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                 | 90                  | 96:4             |
| 7      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -       | 92                  | 90:10            |
| 8      | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -                    | 82                  | 94:6             |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par GC/MS.

<sup>47</sup> Le liquide ionique optimal pour cette réaction est l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium (bmim)(PF<sub>6</sub>).

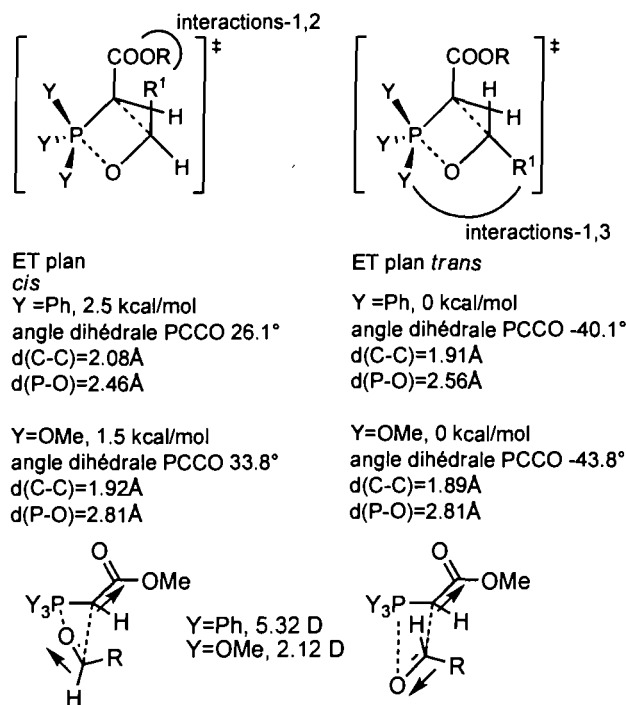


Pour des revues récentes sur l'utilisation des liquide ionique en synthèse organique, voir : (a) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3692. (b) Miao, W.; Chan, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 897-908.

<sup>48</sup> Sun, W.; Kühn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7415-7418.

<sup>49</sup> (a) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034-6035. (b) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13468-13469. (c) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394-2409.

En se basant sur des études RMN, Aggarwal a proposé un mécanisme faisant intervenir l'ion bromure comme nucléophile dans la réaction pour générer un ylure de phosphonate  $(\text{MeO})_2(\text{O})\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  identique à celui utilisé dans une réaction Horner-Wadsworth-Emmons *via* un processus du même type que dans la réaction de Michaelis-Arbusov.<sup>50</sup> En l'absence de bromure de lithium, les sélectivités chutent à 69:31. Aggarwal explique cette différence à l'aide du modèle de Vedejs,<sup>9b</sup> mais aussi de calculs théoriques, en y ajoutant l'influence des interactions dipôle-dipôle (Figure 5). En effet, l'état de transition est contrôlé non seulement par les interactions stériques 1,2 et 1,3 mais aussi par les interactions dipôle-dipôle. Dans le cas d'un ylure stabilisé dérivant de la triméthylphosphite, le moment dipolaire est moins grand de sorte que la différence d'énergie entre les états de transition *cis* et *trans* est moins importante. Conséquemment, bien que le stéréoisomère *E* reste favorisé, il se forme une quantité plus importante du stéréoisomère *Z*.<sup>49b,c</sup>

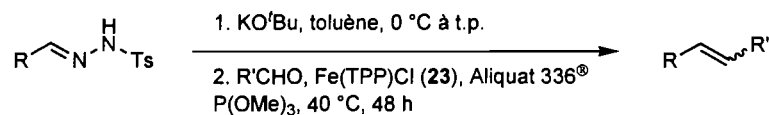


**Figure 5.** États de transition pour les ylures de phosphore stabilisés en l'absence de bromure de lithium

<sup>50</sup> Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber.* **1898**, *31*, 1048-1055. (b) Arbusov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687. (c) Pour une revue : Arbusov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307-335.

L'autre modification d'importance apportée par Aggarwal<sup>49</sup> est l'utilisation d'hydrazones, comme Nenajdenko,<sup>31</sup> permettant la génération *in situ*, en milieu basique, de différents composés diazoïques, évitant ainsi la manipulation de ces composés sensibles. En outre, il est possible d'obtenir des composés diazoïques substitués avec un groupement autre qu'un ester, ce qui représente un avantage certain par rapport aux autres méthodes utilisant exclusivement le diazoacétate d'éthyle. Dans ce système, l'hydrazone est d'abord déprotonée par *t*BuOK menant à un composé diazoïque en présence d'un catalyseur de transfert de phase (CTP), soit l'aliquat 336<sup>®</sup>.<sup>51</sup> En présence de Fe(TPP)Cl (**23**), l'intermédiaire diazoïque forme un carbène, qui par la suite, est transformé en ylure par réaction avec la phosphite. Bien que les temps de réaction soient un peu longs (48 heures), les rendements et les sélectivités sont élevés (Tableau 5).

**Tableau 5.** Réaction d'oléfination avec la génération du composé diazoïque *in-situ*

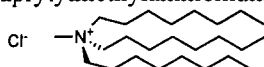


| Entrée | Groupement R                           | Groupement R'   | Rdt (%) <sup>a</sup> | E/Z <sup>b</sup> |
|--------|--|---|----------------------|------------------|
| 1      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -        | 4-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -                 | 92                  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

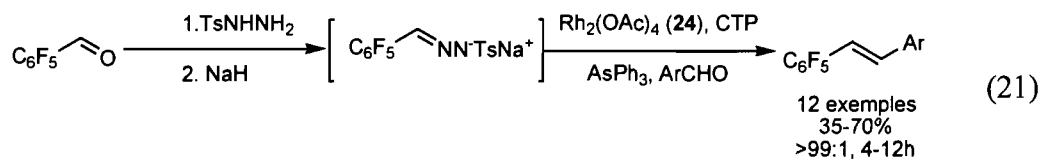
(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par GC/MS.

La même stratégie a aussi été utilisée par Zhu *et al.* pour la formation *exclusive* de *trans*-fluorostilbènes en présence du dimère de rhodium acétate Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (**24**) (Équation (21)).<sup>52</sup>

<sup>51</sup> L'aliquat 336<sup>®</sup> est le chlorure de tricapyrylméthylammonium

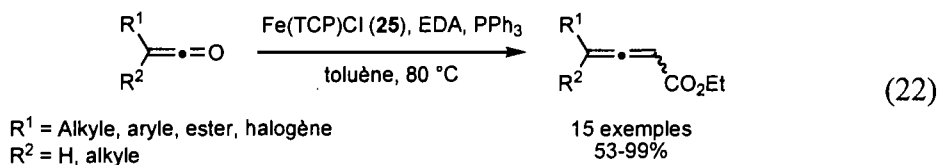


<sup>52</sup> (a) Zhu, S.; Liao, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 377-380. (b) Zhu, S.; Xing, C.; Pang, W.; Zhu, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5897-5900.



Plusieurs stilbènes contenant un groupement aromatique pentafluoré ont ainsi été synthétisés suivant une réaction de Bamford-Stevens<sup>53</sup> en un seul pot avec des rendements modérés à bons (35-70%). La réaction a lieu dans le dioxane à 35 °C en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (**24**) (1 mol%) et d'un catalyseur de transfert de phase ( $\text{BnNEt}_3\text{Cl}$ , 15 mol%). De plus, la triphénylarsine a été utilisée pour générer l'ylure. La triphénylphosphine ou la triméthylphosphite conduisent à des rendements et des sélectivités médiocres.

Plus récemment, le groupe de Tang a apporté d'intéressantes contributions dans le domaine de l'oléfination catalysée par un complexe de porphyrine de fer. En effet, ils ont développé une méthode efficace pour la synthèse d'allènes par oléfination des cétones en présence de diazoacétate d'éthyle, de la triphénylphosphine et d'une quantité catalytique de  $\text{Fe}(\text{TCP})\text{Cl}$  (**25**) (Équation (22)).<sup>54</sup>



Une version asymétrique de cette réaction a également été décrite en employant une phosphine chirale.<sup>55</sup> Des allènes chiraux ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements (72-90%) et d'excellentes énantiosélectivités (93-98%) (Tableau 6). Ils ont montré que le mono-ylure de phosphore est efficace dans le procédé d'oléfination

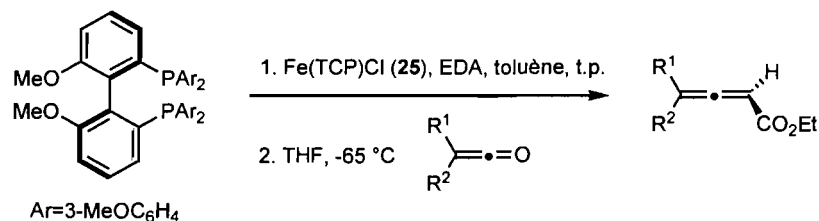
<sup>53</sup> Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.

<sup>54</sup> Li, C. Y.; Wang, X. B.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Zheng, J. C.; Xu, Z. H.; Zhou, Y. G.; Dai, L. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1494-1495.

<sup>55</sup> L'utilisation de phosphines chirales est l'un des moyens les plus efficaces dans les transformations asymétriques de dérivés carbonyles en alcènes : (a) Furuta, T.; Fuji, K. In *Modern Carbonyl Olefination*; Takeshi, T., Ed. 2004, pp 286-342. (b) Rein, T.; Pedersen, T. *Synthesis* **2002**, 579-594.

alors que le di-ylure conduit à l'énantiomère opposé avec une faible énantiosélectivité (-20% ee). La diphosphine mono-oxydée peut ensuite être recyclée, sans perte d'efficacité, par réduction avec  $\text{HSiCl}_3$  au reflux du toluène en présence de *N,N*-diméthylaniline.

**Tableau 6.** Synthèse énantiosélective d'allènes catalysée par  $\text{Fe}(\text{TCP})\text{Cl}$  (**25**)

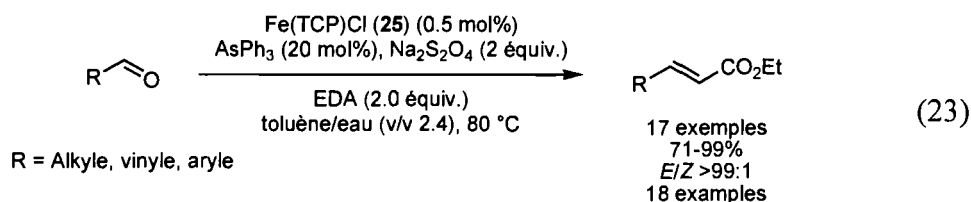


| Entrée         | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | Rdt(%) <sup>a</sup> | ee(%) <sup>b</sup> |
|----------------|------------------------------------|----------------|---------------------|--------------------|
| 1              | Ph                                 | Me             | 72                  | 93                 |
| 2              | Ph                                 | Et             | 90                  | 97                 |
| 3 <sup>c</sup> | Ph                                 | n-Pr           | 87(83)              | 93(94)             |
| 4              | 2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Et             | 86                  | 97                 |
| 5              | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Et             | 81                  | 96                 |
| 6              | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Et             | 83                  | 97                 |
| 7              | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Et             | 80                  | 98                 |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par HPLC chiral.  
(c) Entre parenthèses, résultat obtenu après recyclage de la phosphine chirale.

L'autre contribution notable du groupe de Tang est l'utilisation d'un astucieux système catalytique  $\text{AsPh}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  biphasique permettant d'éviter l'emploi d'une quantité stœchiométrique de triphénylphosphine.<sup>56</sup> En présence d'hydrosulfite de sodium et d'une quantité catalytique de triphénylarsine et de  $\text{Fe}(\text{TCP})\text{Cl}$  (**25**), les aldéhydes réagissent avec le diazoacétate d'éthyle pour donner les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés correspondants avec d'excellents rendements (71-99%) et une sélectivité exclusivement *E* (Équation (23)).

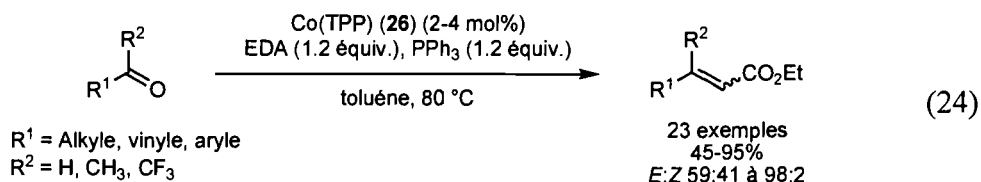
<sup>56</sup> Cao, P.; Li, C. Y.; Kang, Y. B.; Xie, Z.; Sun, X. L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6628-6630.



L'utilisation de triph\u00e9nylarsine permet d'obtenir une st\u00e9reochimie parfaite (>99:1). N\u00e9anmoins, elle n'est pas sans inconv\u00e9nient puisque sa faible nucl\u00e9ophilie n\u00e9cessite l'addition lente de l'EDA pour que le processus soit efficace et \u00e9viter la dim\u00e9risation du compos\u00e9 diazo\u00efque.

### 1.2.6. Les r\u00e9actions catalys\u00e9es par un complexe de cobalt

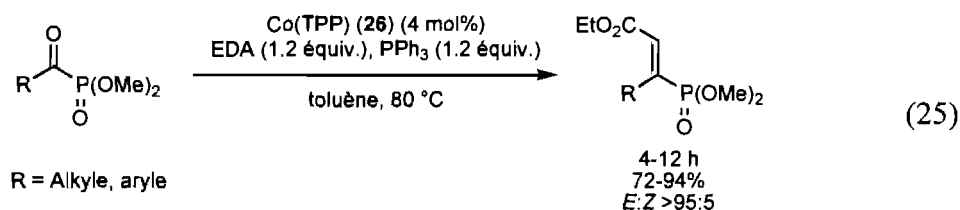
Suite \u00e0 leurs travaux sur les ol\u00e9finations catalys\u00e9es par le ruth\u00e9nium et le fer, Zhang et ses collaborateurs ont rapport\u00e9 la premi\u00e8re utilisation d'un complexe commercial de porphyrine de cobalt(II) (**26**) permettant la conversion de compos\u00e9s carbonyl\u00e9s en ol\u00e9fines.<sup>57</sup> Les conditions r\u00e9actionnelles, les temps de r\u00e9action, les rendements et les s\u00e9lectivit\u00e9s sont \u00e9quivalents \u00e0 ceux observ\u00e9s pour les complexes de porphyrine de Fe et de Ru (\u00c9quation (24)). De plus, dans le cas des c\u00e9tones, l'acide benzo\u00efque est toujours utilis\u00e9 comme cocatalyseur.



Tr\u00e8s r\u00e9cemment, Demir et Ert\u00fcrk ont d\u00e9crit une ol\u00e9fination efficace et s\u00e9lective de phosphonates d'acyle avec l'EDA et la triph\u00e9nylphosphine en pr\u00e9sence de Co(TPP) (**26**) (\u00c9quation (25)).<sup>58</sup>

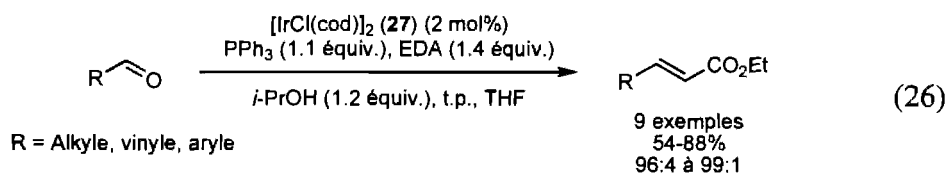
<sup>57</sup> Lee, M.-Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4905-4909.

<sup>58</sup> Ert\u00fcrk, E.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7555-7560.



### 1.2.7. Les r\u00e9actions catalys\u00e9es par un complexe d'iridium

Tr\u00e8s r\u00e9cemment, notre groupe a montr\u00e9 que le complexe  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (**27**) \u00e9tait un catalyseur efficace pour la r\u00e9action catalytique d'ol\u00e9fination. Les conditions de r\u00e9action pour la formation d'esters  $\alpha,\beta$ -insatur\u00e9s \u00e0 partir de la triph\u00e9nylphosphine, du diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle en pr\u00e9sence de 2 mol% de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (**27**) permettent la transformation d'une vari\u00e9t\u00e9 d'ald\u00e9hydes aliphatiques ou aromatiques (\u00c9quation (26)).<sup>59</sup> En outre, l'ajout de 2-propanol (1.2 \u00e9quivalents) ou d'acide benzo\u00efque (0.1 \u00e9quivalent) acc\u00e9l\u00e8re la vitesse de r\u00e9action. Dans tous les cas, les s\u00e9lectivit\u00e9s sont sup\u00e9rieures \u00e0 95:5 et les rendements varient de mod\u00e9r\u00e9s \u00e0 bons (53-88%).



En r\u00e9sum\u00e9, un grand nombre de r\u00e9actions d'ol\u00e9fination catalys\u00e9es par des m\u00e9taux de transition (Mo, Cu, Re, Ru, Fe, Co et Ir) utilisant des compos\u00e9s diazo\u00efques et la triph\u00e9nylphosphine ou la trim\u00e9thylphosphite ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es. Les ald\u00e9hydes et les c\u00e9tones sont convertis en ol\u00e9fines avec de bons rendements et des s\u00e9lectivit\u00e9s \u00e9lev\u00e9es. Les tableaux 7 et 8 r\u00e9sument quelques uns de ces r\u00e9sultats respectivement pour les ald\u00e9hydes et les c\u00e9tones.

<sup>59</sup> Lebel, H.; Ladjel, C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2676-2678.

**Tableau 7.** Oléfination des aldéhydes catalysée par des métaux de transition

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{solvant, température}]{\text{Catalyseur, EDA, PPh}_3} \text{R-CH=CH-CO}_2\text{Et}$$

|        |           | Systèmes catalytiques <sup>a</sup>   |   |   |  |  |  |
|--------|-----------|--|---|---|--|--|--|
| Entrée | Aldéhydes | MoO <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub><br>9 (10 mol%)<br>t.p., benzène | MeReO <sub>3</sub> 12<br>(10 mol%)<br>t.p., benzène | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 14<br>(2.5 mol%)<br>50 °C, DCE | Fe(PPP)Cl 23<br>(1.5 mol%)<br>80 °C, toluène | Co(TPP) 26<br>(1 mol%)<br>80 °C, toluène | Ir(cod)Cl <sub>2</sub><br>27 (1.2 mol%)<br>t.p., THF |
| 1      |           |  |   | 90%<br>(95:5)   |  |  | 75%<br>(98:2)  |
| 2      |           | 64%<br>(>99:1)   | 97%<br>(60:40)                                      | 92%<br>(90:10)  | 99%<br>(93:7)                                | 86%<br>(90:10)                           | 72%<br>(99:1)  |
| 3      |           |  |   | 82%<br>(>99:1)  | 88%<br>(98:2)                                | 88%<br>(97:3)                            | 59%<br>(95:5)  |
| 4      |           | 71%<br>(93:7)  | 80%<br>(89:11)                                      | 90%<br>(97:3)   | 96%<br>(96:4)                                | 94%<br>(94:6)                            |  |
| 5      |           | 83%<br>(93:7)  | 93%<br>(92:8)                                       | 92%<br>(97:3)   | 93%<br>(93:7)                                | 90%<br>(95:5)                            |  |
| 6      |           | 7%<br>(n.d.)   |   |   | 89%<br>(95:5)                                |  | 81%<br>(99:1)  |

(a) Rendement isolé (%), entre parenthèses, sélectivité *E/Z*.**Tableau 8.** Oléfination des cétones catalysée par des métaux de transition

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-R}^2 \xrightarrow[\text{toluène, 80 °C}]{\text{Catalyseur, EDA, PPh}_3, \text{BzOH}} \text{R}^1\text{-CH=C(R}^2\text{)-CO}_2\text{Et}$$

|        |         | Systèmes catalytiques <sup>a</sup> |                               |                    |  |
|--------|---------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--|
| Entrée | Cétones | Fe(PPP)Cl 23<br>(1.5 mol%)         | Co(TPP) 26<br>(4 mol%)        | MTO 12<br>(5 mol%) | Cp*RuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>20 (1 mol%) |
| 1      |         | 50 h, 54%, 58:42                   | 24 h, 50%, 62:38 <sup>b</sup> | 120 h, 54%, 52:48  |  |
| 2      |         | 50 h, 92%, 72:28                   | 24 h, 70%, 68:32 <sup>b</sup> | 42 h, 45%, 74:26   |  |
| 3      |         | 24 h, 83%, ---                     | 24 h, 82%, --- <sup>b</sup>   | 50 h, 65%, ---     | 24 h, 84%, ---   |
| 4      |         | 50 h, 84%, 59:41                   | 48 h, 45%, 59:41              | 50 h, 65%, 87:13   | 72 h, 78%, 58:42                                       |
| 5      |         | 24 h, 93%, 69:31                   | 24 h, 74%, 70:30              | 24 h, 70%, 70:30   | 44 h, 92%, 65:35                                       |
| 6      |         |                                    |                               | 132 h, 54%, 52:48  | 168 h, 57%, 59:41                                      |
| 7      |         |                                    |                               | 48 h, 93%, 89:11   | 4 h, 85%, 88:12  |

(a) Temps de réaction(h), rendement isolé (%), *Z/E*. (b) Réaction à 120 °C.

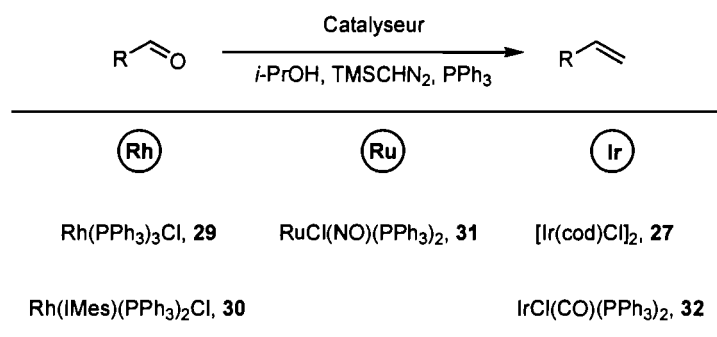


Ces différentes variantes aux réactions classiques de Wittig permettent la génération d'un ylure de phosphore dans des conditions douces, neutres et sans sels. Cependant, dans la très grande majorité, seul le diazoacétate d'éthyle est utilisé comme composé diazoïque et les catalyseurs sont souvent complexes, peu accessibles ou chers. Parallèlement, notre groupe de recherche a développé la première méthodologie de méthylation catalytique utilisant d'abord un complexe de ruthénium, pour finalement se tourner vers un complexe de rhodium; le catalyseur de Wilkinson. Par la suite, la même réactivité a été observée avec certains complexes d'iridium.

### 1.3. Les réactions de méthylation catalytique.

Comme les alcènes terminaux sont des intermédiaires réactionnels importants en synthèse organiques<sup>1a</sup> et des fonctionnalités très répandues dans de nombreux produits naturels, notre groupe de recherche s'est concentré sur le développement d'une méthodologie catalytique de méthylation. Des complexes de ruthénium, de rhodium ou d'iridium se sont montrés efficaces pour ces réactions catalytiques sans sels (Schéma 7).

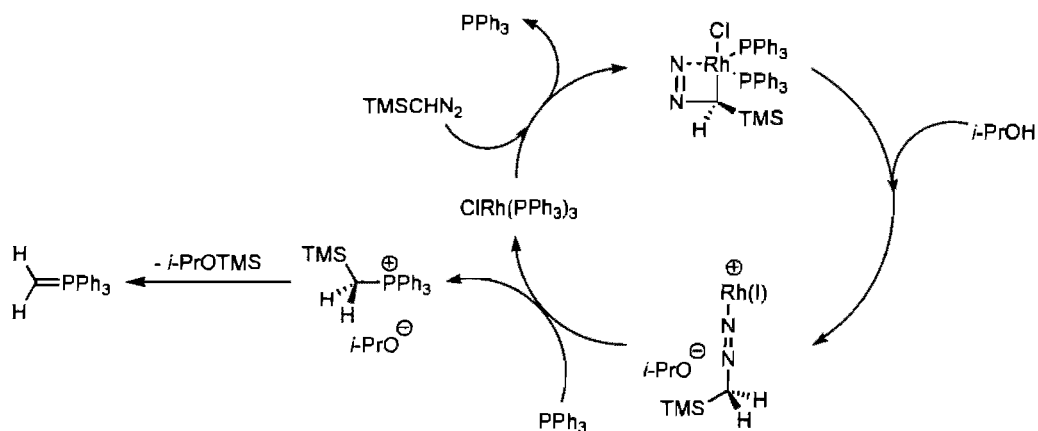
**Schéma 7.** Réaction de méthylation catalytique



En présence de 2-propanol, de triphénylphosphine, de triméthylsilyldiazométhane et d'une quantité catalytique de ces complexes de Rh, Ru ou Ir, la même espèce réactionnelle que dans le cas de la réaction de Wittig classique, le

méthylènetriphénylphosphorane, est généré. Le mécanisme postulé pour la formation de cet ylure de phosphore est représenté schéma 8.

**Schéma 8.** Mécanisme postulé de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium



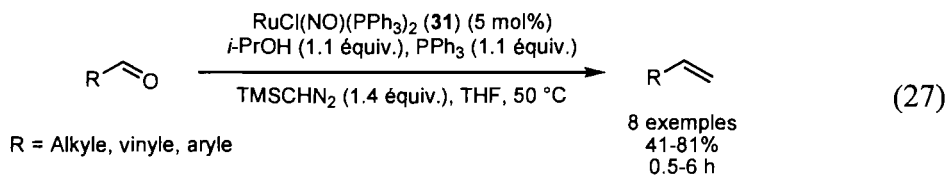
La complexation du triméthylsilyldiazométhane sur le catalyseur de Wilkinson est suivie d'une protonation en présence de 2-propanol permettant la formation d'un complexe métallique cationique. L'attaque nucléophile de la triphénylphosphine sur ce dernier conduit ensuite à un phosphonium silylé avec libération d'une molécule d'azote. L'espèce active, le méthylènetriphénylphosphorane, est ensuite libérée par désilylation avec l'ion isopropoxyde.

### 1.3.1. Les réactions catalysées par un complexe de ruthénium

Dans notre groupe de recherche, Valérie Paquet pour ces travaux de doctorat,<sup>60</sup> a développé les premières réactions catalytiques de méthylation. En particulier, le complexe de ruthénium  $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2$  (**31**) a été le premier catalyseur efficace découvert pour la réaction catalytique de méthylation des aldéhydes en présence de triméthylsilyldiazométhane, de triphénylphosphine et de 2-propanol (Équation (27)).

<sup>60</sup> Paquet, V., Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2004.

Il est nécessaire de chauffer le mélange réactionnel à 50 °C pour avoir des conversions rapides.<sup>61</sup>



### 1.3.2. Les r\u00e9actions catalys\u00e9es par le rhodium

Par la suite, Val\u00e9rie Paquet a montr\u00e9 que le complexe de Wilkinson,  $\text{RhCl(PPh}_3)_3$  (**29**), catalyse efficacement, et \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, la formation d'alc\u00e8nes terminaux \u00e0 partir de plusieurs compos\u00e9s carbonyl\u00e9s aliphatiques ou aromatiques.<sup>62</sup> Les conditions standards de r\u00e9action catalytique de m\u00e9thyl\u00e9nation consistent \u00e0 utiliser 2.5 mol% du catalyseur de Wilkinson en pr\u00e9sence de triph\u00e9nylphosphine (1.1 \u00e9quivalent), de 2-propanol (1.1 \u00e9quivalent) et de trim\u00e9thylsilyldiazom\u00e9thane ( $\text{TMSCHN}_2$ , 1.4 \u00e9quivalent) dans le THF \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Un grand nombre d'alc\u00e8nes terminaux ont ainsi \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s selon cette proc\u00e9dure (Tableau 9).

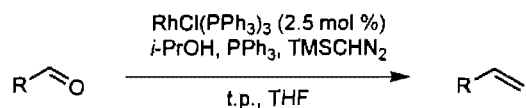
En g\u00e9n\u00e9ral, cette m\u00e9thodologie donne des rendements similaires, voire meilleurs que la r\u00e9action de Wittig classique. De plus, diff\u00e9rents groupements fonctionnels sont tol\u00e9r\u00e9s dans les conditions r\u00e9actionnelles, tels que les amides, les \u00e9thers, les \u00e9thers silyl\u00e9s, les \u00e9poxydes, les ac\u00e9tals et les carbamates. Cependant, d'autres fonctionnalit\u00e9s, \u00e0 savoir les ph\u00e9nols, les groupements nitro aromatiques et les d\u00e9riv\u00e9s carbonyl\u00e9s h\u00e9teroaromatiques se sont montr\u00e9s probl\u00e9matiques.

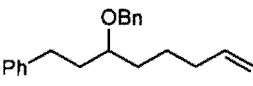
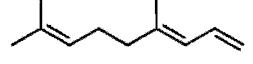
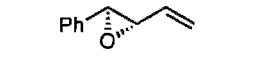
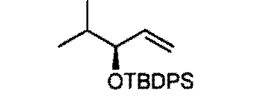
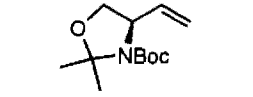
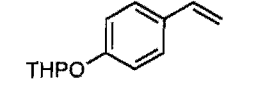
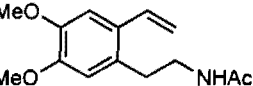
L'utilisation de  $\text{TMSCHN}_2$ <sup>63</sup> s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e non seulement plus efficace mais aussi plus s\u00e9curitaire que l'utilisation du diazom\u00e9thane.<sup>64</sup>

<sup>61</sup> Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.

<sup>62</sup> (a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. (b) Grasa, G. A.; Moore, Z.; Martin, K. L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Paquet, V.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 126-131. (c) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674. (d) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050. (e) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328. (f) Paquet, V.; Lebel, H. *Synthesis* **2005**, 1901-1905.

<sup>63</sup> (a) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3249-3255. (b) Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1-7.

**Tableau 9.** Méthylénation catalysée par le complexe de Wilkinson

| Entrée         | Produit   | Tps (h) | Rdt (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|----------------|---|---------|----------------------|---------------------|
| 1              |    | 1       | 98                   | -                   |
| 2              |    | 2       | 90                   | -                   |
| 3              |    | 1       | 86                   | -                   |
| 4 <sup>c</sup> |    | 3       | 89                   | 95                  |
| 5 <sup>c</sup> |    | 4       | 86                   | 95                  |
| 6              |    | 1       | 93                   | -                   |
| 7              |  | 0.5     | 60                   | -                   |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par HPLC ou GC chirale. (c) Le produit de départ était 95% ee.

Comme la réaction de méthylation catalytique ne requiert pas l'utilisation de base, les conditions réactionnelles sont compatibles avec les substrats sensibles et énolisables. En effet, les aldéhydes et les cétones  $\alpha$ -substitués conduisent aux alcènes correspondants sans érosion de l'excès énantiomérique (entrées 4-5).

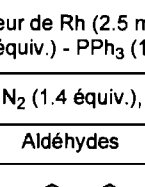

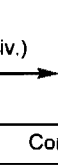
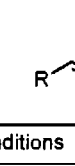




La méthylation des fluorométhylcétones est également efficace dans les mêmes conditions développées pour les aldéhydes.<sup>62c</sup> Par contre, une optimisation a été nécessaire pour réaliser la méthylation des  $\alpha$ -alcoyméthylcétones, moins réactives.

<sup>64</sup> (a) Muir, G. D. *Hazards in the Chemical Laboratory*, The Royal Institute of Chemistry, 1971, London. (b) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*, 1986. Pour une description des risques liés à l'utilisation du diazométhane, voir : (c) Gutsche, C. D. *Org. React.* **1954**, 364-429.

L'utilisation d'un grand excès de 2-propanol (10 équiv.) minimise la formation de sous-produits et maximise le rendement des produits désirés. Dans le cas des cétones aliphatiques et aromatiques non-activées, le THF est substitué par le 1,4-dioxane et le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C avec un excès de triméthylsilyldiazométhane (2.4 équivalents). Ces nouvelles conditions de réaction sont toujours compatibles avec les cétones énolisables et aucune racémisation n'est observée pendant la réaction.<sup>62d,e</sup>

En outre, l'utilisation d'un catalyseur de Wilkinson modifié Rh(IMes)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (**30**), dans lequel une molécule de triphénylphosphine a été remplacée par un ligand carbène *N*-hétérocyclique, a également été rapportée pour cette transformation (Tableau 10).<sup>62b</sup> Cependant, les temps de réaction sont plus longs et il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour obtenir une efficacité équivalente à celle observée avec le catalyseur de Wilkinson, ce qui rend ce système moins intéressant.

**Tableau 10.** Méthylénation des aldéhydes catalysée par des complexes de rhodium

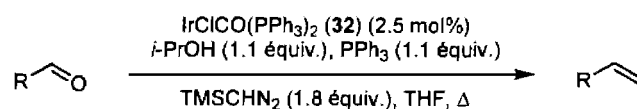
| $\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 équiv.)}, \text{THF}]{\text{Catalyseur de Rh (2.5 mol\%)} \\ \text{i-PrOH (1.1 équiv.) - PPh}_3 \text{ (1.1 équiv.)}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ |   |   |             |                        |
|---|---|---|-------------|------------------------|
| Entrée  | Catalyseur                                  | Aldéhydes   | Conditions  | Rdt (%) <sup>a,b</sup> |
| 1   | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl       |    | t.p., <0.5h | 100                    |
| 2   | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl       |    | t.p., 8 h   | (91)                   |
| 3   | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl       |   | t.p., 1 h   | >98                    |
| 4   | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl       |  | t.p., 7 h   | (79)                   |
| 5   | Rh(IMes)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl |  | 50 °C, 6 h  | 88                     |
| 6   | Rh(IMes)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl |  | 50 °C, 2 h  | >98                    |
| 7   | Rh(IMes)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl |  | 50 °C, 6 h  | >98                    |
| 8   | Rh(IMes)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl |  | 50 °C, 2 h  | 80                     |

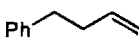
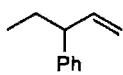
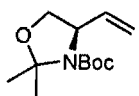
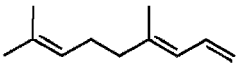
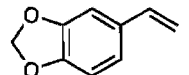
(a) Conversion déterminée par GC/MS. (b) Entre parenthèses, rendement isolé.

### 1.3.3. Les réactions catalysées par un complexe d'iridium

Les conditions réactionnelles standards, développées pour les complexes de rhodium et de ruthénium, s'appliquent aussi aux complexes d'iridium tels que l'a démontré Chehla Ladjel.<sup>59,65</sup> Ainsi, les alcènes terminaux sont obtenus par traitement des aldéhydes aliphatiques,  $\alpha,\beta$ -insaturés ou aromatiques avec 1,1 équivalent de 2-propanol, 1,1 équivalent de triphénylphosphine et 1,8 équivalent de triméthylsilyldiazométhane en présence de 2,5 mol% du complexe de Vaska  $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$  (**32**) au reflux du THF avec des rendements modérés à bons (62-72%) (Tableau 11).<sup>59</sup> En outre, le complexe  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (**27**) est aussi efficace dans cette réaction de méthylation.

**Tableau 11.** Réaction de méthylation catalysée par un complexe d'iridium



| Entrée | Produit   | Rdt (%) <sup>a</sup> |
|--------|---|----------------------|
| 1      |  | 69                   |
| 2      |  | 62                   |
| 3      |  | 72                   |
| 4      |  | 67                   |
| 5      |  | 71                   |

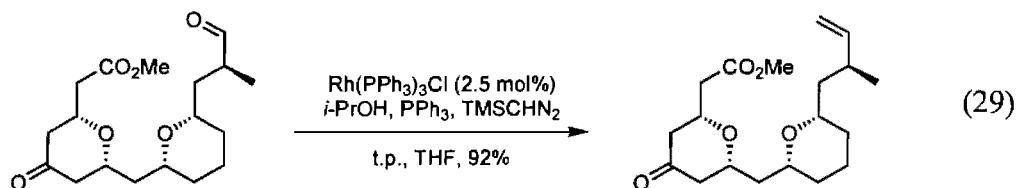
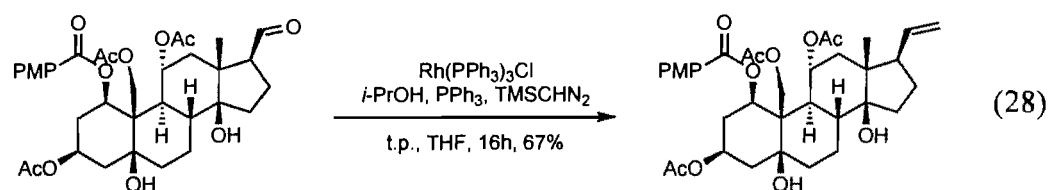
(a) Rendements isolés

Finalement, de tous les catalyseurs actifs pour la réaction catalytique de méthylation, le catalyseur de Wilkinson s'est révélé être optimal en terme de temps de réaction et de rendements.

<sup>65</sup> Ladjel, C., Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2007.

### 1.3.4. Application en synthèse totale

La versabilité de la méthodologie de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson a été démontrée récemment en synthèse totale. Ainsi, Deslongchamps *et al.* ont utilisé la réaction catalytique de méthylation pour la synthèse totale de l'Ouabagenin et de l'Ouabain (Équation (28)),<sup>66</sup> et Lee *et al.* pour la synthèse du (+)-Exiguolide (Équation (29)).<sup>67</sup> Dans les deux cas, des molécules complexes présentant des aldéhydes  $\alpha$ -chiraux sont convertis en alcènes terminaux avec de bons rendements sans racémisation.



Cependant, cette méthode n'est pas sans limitations. En effet, d'une part, le catalyseur de Wilkinson est cher et sensible à l'air et à l'humidité et d'autre part, l'étendue de la réaction souffre de lacunes. En particulier, l'efficacité de la méthode n'est pas optimale pour les composés hétéroaromatiques ou possédants des groupements nitro.

### 1.4. Conclusion et objectifs de recherche.

Depuis les études de Wittig publiées en 1953, le domaine des oléfinitions avec les ylures de phosphore a grandement évolué. De nombreuses variantes ont été développées et il est possible, par un choix judicieux des réactifs phosphorés et des conditions réactionnelles en fonction du composé carbonyle, d'obtenir le produit

<sup>66</sup> Zhang, H.; Reddy, M. S.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272-1275

<sup>67</sup> Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733-1735.

désiré avec d'excellents rendements et de bonnes sélectivités. Cependant, il reste des limitations à ces méthodes comme l'utilisation de conditions basiques pour la génération de l'ylure de phosphore.

Parallèlement au développement de ces méthodologies, les réactions catalytiques d'oléfinations en présence de métaux de transition ont fait leur apparition. Des complexes à base de Mo, Cu, Re, Ru, Rh, Fe, Co et Ir conduisent à la formation d'ylures de phosphore par décomposition des composés diazoïques en présence de phosphine ou de phosphite. Les composés carbonylés sont ainsi transformés en oléfines dans des conditions douces, neutres et sans sels. Cependant, dans la très grande majorité des cas, seul le diazoacétate d'éthyle est utilisé comme composé diazoïque. Dans un même temps, notre groupe de recherche a développé une réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson, permettant d'accéder à un large éventail d'oléfines terminales. Néanmoins, il reste quelques fonctionnalités incompatibles avec les conditions réactionnelles. De plus, lorsque nous avons commencé nos travaux, il n'existait pas de système catalytique permettant de réaliser les deux transformations, méthylation et oléfination, dans les mêmes conditions.

À la lumière de ces développements, les objectifs de recherche de cette thèse étaient de deux ordres. Dans un premier temps, il était nécessaire de trouver une alternative au catalyseur de Wilkinson (**29**) dans la réaction de méthylation. En effet, un catalyseur, plus stable, plus facilement accessible, bon marché et surtout comblant les lacunes de réactivité de **29** serait grandement souhaitable. Dans un second temps, nous voulions trouver un système catalytique permettant l'utilisation de divers composés diazoïques dans les mêmes conditions réactionnelles.

Ainsi, le développement d'une nouvelle méthodologie générale d'oléfination catalysée par le cuivre fera l'objet de cette thèse. Cette réaction sera appliquée à un très large éventail d'aldéhydes et de cétones aliphatiques,  $\alpha$ -chiraux, insaturés et aromatiques utilisant plusieurs composés diazoïques. Des études sur la chimiosélectivité seront également présentées. Enfin, cette méthodologie sera appliquée non seulement à la synthèse de petites molécules présentant une activité biologique mais aussi dans des réactions en tandem en un seul pot, telles qu'une



réaction multi-catalytique d'oléfination-cyclopropanation et une réaction mono-catalytique d'oxydation-méthylénation.

## ***Chapitre 2. Développement d'une réaction de méthylation catalysée par un complexe de cuivre***

### **2.1. Les alcènes terminaux en synthèse organique**

Les alcènes terminaux sont des groupements fonctionnels de première importance en chimie organique,<sup>1a,68</sup> non seulement comme intermédiaires réactionnels mais aussi parce qu'ils se retrouvent de façon récurrente dans de très nombreux produits naturels.<sup>69</sup>

En tant qu'intermédiaires synthétiques, les alcènes terminaux donnent accès à un grand nombre de réactions : des réactions d'addition, d'oxydation, de réduction, de cyclisation,... mais également des réactions de formation de liaisons carbone-carbone *via* des réactions de Heck<sup>70</sup> ou de métathèse<sup>71</sup> de plus en plus populaires en synthèse organique (Figure 6).

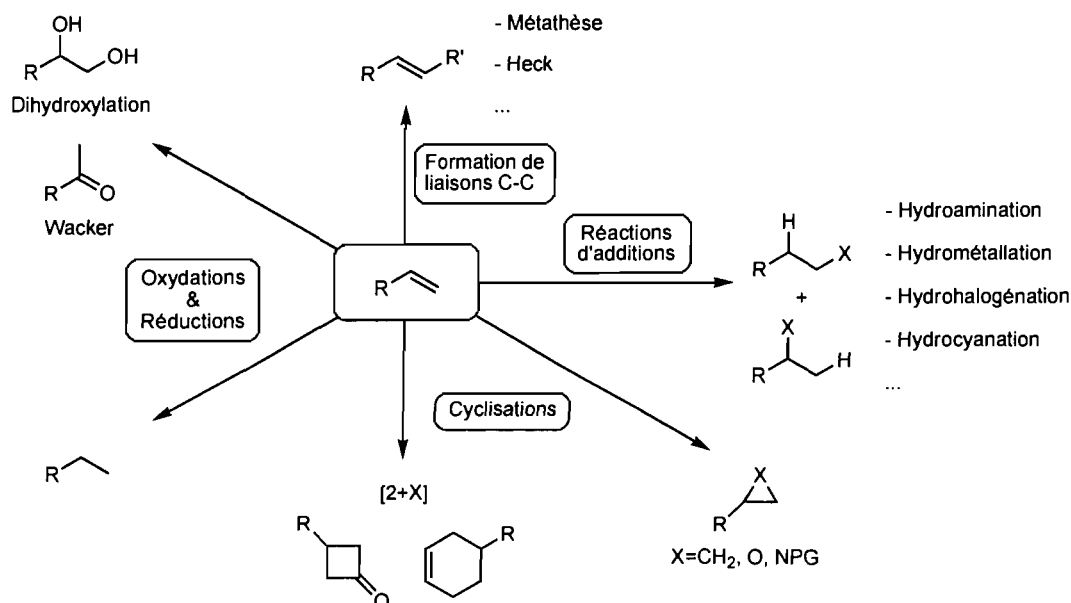
---

<sup>68</sup> Beadham, I.; Micklefield, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 231-259.

<sup>69</sup> (a) Douglass, F. T. In *Organic Synthesis: State of the 2005-2007*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, pp 113-114. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.

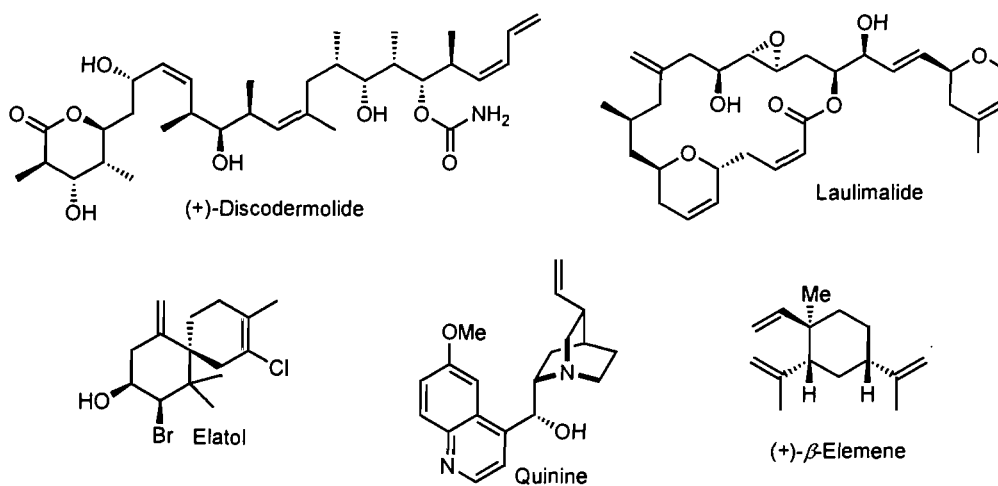
<sup>70</sup> Pour des revues récentes : (a) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7. (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476. (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>71</sup> Pour des revues récentes : (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (c) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243-251.



**Figure 6.** Alcènes terminaux en synthèse organique

En outre, cette fonctionnalité se retrouve dans de nombreux produits naturels (Figure 7).



**Figure 7.** Produits d'intérêt biologiques contenant une unité méthylène

Les phéromones, les vitamines ou les terpènes, constituent de grandes familles de molécules présentant des liaisons carbone-carbone terminales.<sup>72</sup> Par exemple,

<sup>72</sup> Pour une synthèse totale du (+)-β-elementene, voir : Corey, E. J.; Roberts, B. E.; Dixon, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193-196.

l'ématol<sup>73</sup> fait partie d'une sous classe de terpènes, les chamigrènes dont la grande majorité présente une double liaison terminale.<sup>74</sup> L'ématol possède des propriétés antibactériennes, antifongiques et cytotoxiques.<sup>75</sup>

Parmi les autres molécules naturelles possédant cette fonctionnalité, notons, la quinine ou le (+)-discodermolide. La quinine est un alcaloïde naturel ayant des propriétés antipyrétiques, antipaludiques et analgésiques, qui présente une double liaison terminale.<sup>76</sup> Le (+)-discodermolide, isolé en 1990 à partir d'une éponge des Caraïbes *Discodermia dissoluta*,<sup>77</sup> est un immunosuppresseur très prometteur pouvant être utilisé comme agent antitumoral.<sup>78</sup>

## 2.2. Limitations de la réaction de méthylation en présence du catalyseur de Wilkinson

Compte tenu de l'importance des alcènes terminaux en synthèse organique, notre groupe s'est intéressé au développement de la première méthodologie de méthylation catalytique. Des complexes de Rh, Ru et Ir catalysent cette transformation mais le catalyseur de Wilkinson s'est révélé être le plus efficace. La méthylation des aldéhydes et des cétones conduit à la formation des alcènes terminaux correspondants avec de bons rendements. La transformation s'effectue en

---

<sup>73</sup> (a) Sims, J. J.; Lin, G. H. Y.; Wing, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3487-3490. (b) White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.

<sup>74</sup> (a) Erickson, K. L. Constituents of Laurencia. In *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. V, pp 131-257. (b) Dorta, A.; Diaz-Marrero, A. R.; Cueto, M.; D'Croz, L.; Maté, J. L.; Darias, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7065-7068.

<sup>75</sup> (a) Granado, I.; Caballero, P. *Sci. Mar.* **1995**, *59* (Supl. 1), 31-39. (b) de Nys, R.; Leya, T.; Maximilien, R.; Afsar, A.; Nair, P. S. R.; Steinberg, P. D. *Biofouling* **1996**, *10*, 213-224. (c) Martin, J. D.; Perez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7801-7811. (d) Vairappan, C. S.; Daitoh, M.; Suzuki, M.; Abe, T.; Masuda, M. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 291-297. (e) Vairappan, C. S. *Biomol. Eng.* **2003**, *20*, 255-259. (f) Konig, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 967-970.

<sup>76</sup> (a) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-849. (b) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860-874. (c) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239-3242. (d) Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706-707. (e) Seeman J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1378-1413. (f) Smith, A. C.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1736-1740.

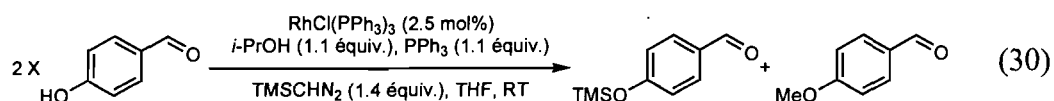
<sup>77</sup> Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912. Correction: *Ibid.* **1991**, *56*, 1346.

<sup>78</sup> Pour la première synthèse totale du (+)-discodermolide, voir : (a) Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080. (b) Pour une revue sur le (+)-discodermolide, voir : Smith, A. B. III; Freeze, B. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 261-298.

milieu neutre et sans sels, ce qui permet d'obtenir une excellente chimiosélectivité tout en évitant la racémisation des substrats sensibles aux bases.

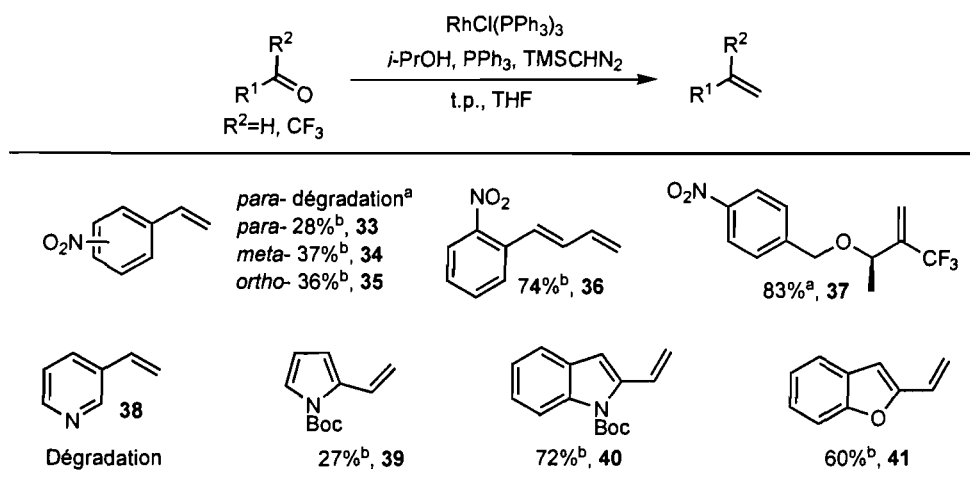
Cependant, certaines fonctionnalités se sont montrées problématiques dans nos conditions réactionnelles : les phénols, les groupements nitro aromatiques ainsi que les cycles hétéroaromatiques.

Dans le cas, des phénols, Valérie Paquet<sup>60</sup> a montré qu'il s'agissait d'une fonctionnalité incompatible avec le triméthylsilyldiazométhane. En effet, cet alcool décompose le TMSCHN<sub>2</sub> pour former les éthers de silyle et de méthyle correspondants (Équation (30)).



Dans le cas des aldéhydes présentant des groupements nitroaromatiques **33-37**, les résultats obtenus sont variables. En particulier, les rendements sont relativement bas dans les cas des nitrobenzaldéhydes lorsque la réaction est effectuée à 60 °C. Lorsque les réactions sont effectuées à température de la pièce, seule la dégradation a été observée (Schéma 9).

**Schéma 9.** Problématique de la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson



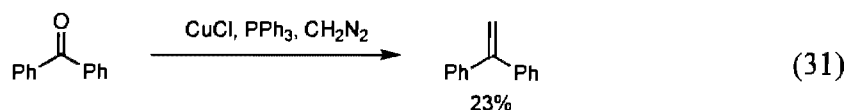
(a) Résultats de Valérie Paquet. (b) Réaction à 60 °C.

Les composés hétérocycliques conduisent aussi à des résultats variables. Alors que l'indole protégé **40** et les benzofuranecarboxaldéhydes **41** donnent de bons rendements, la méthodologie est peu efficace dans le cas du pyridinecarboxaldéhyde **38** et du pyrrolecarboxaldéhyde **39**. Notons que dans tous les cas, la température de la réaction doit être de 60 °C pour obtenir des rendements optimaux (Schéma 9).

Ces résultats en main, nous voulions trouver un système catalytique pour la méthylation qui permet de contrecarrer ces limitations. En outre, un catalyseur plus stable, facilement accessible voire commercial et bon marché serait aussi une amélioration notable de notre méthodologie.

### 2.3. Choix du cuivre pour les réactions de méthylation catalytique

Notre choix s'est porté sur le cuivre pour plusieurs raisons. D'une part, son coût par rapport au rhodium, au ruthénium ou à l'iridium est très peu élevé. De plus, quelques articles ont décrit l'utilisation de sels de cuivre comme catalyseurs pour l'oléfination des dérivés carbonylés avec des composés diazoïques. Huang *et al.* ont décrit l'utilisation d'ylure d'antimoine, d'arsenic ou de tellure pour la synthèse d'alcènes en présence d'iodure de cuivre.<sup>30</sup> Cependant, dans ces cas, l'utilisation de tributylphosphine s'est montrée inefficace. Finalement, Wittig et Schlosser ont rapporté la synthèse du 1,1-diphényléthylène avec 23% de rendement par traitement de la benzophénone avec le diazométhane et la triphénylphosphine en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre(I) (Équation (31)).<sup>30</sup>



Ainsi, nous avons pensé qu'en optimisant les conditions réactionnelles avec le triméthylsilyldiazométhane, nous pourrions développer une méthodologie efficace pour notre réaction de méthylation catalysée par le cuivre.

## 2.4. Réaction de méthylation avec les sels de cuivre

### 2.4.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous nous sommes tout d'abord concentrés sur l'utilisation de sels de cuivre simples dans notre optimisation. Les résultats sont résumés dans le Tableau 12. Le cinnamaldéhyde (**42**) a été choisi comme substrat d'optimisation et il est traité avec de la triphénylphosphine (1.1 équiv.), du 2-propanol (1.1 équiv.) et le TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équiv.) en présence de 5 mol% d'un complexe de cuivre. Comme le cuivre est connu pour décomposer les réactifs diazoïques pour conduire à des cyclopropanes,<sup>79</sup> nous avons choisi un substrat comportant déjà une double liaison pour savoir si ces deux transformations étaient en compétition dans nos conditions réactionnelles. Cependant, durant toute notre investigation, nous n'avons jamais observé le produit de cyclopropanation ni par GC/MS ni par RMN <sup>1</sup>H dans le brut réactionnel.

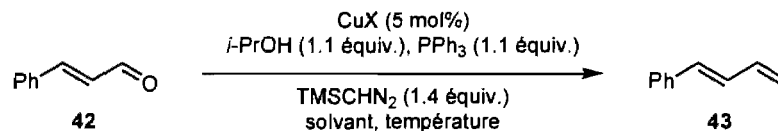
De nombreux sels de cuivre(I) se sont révélés être des catalyseurs efficaces pour cette réaction (entrées 1-18). Les sels de cuivre(II) conduisent également à l'alcène terminal correspondant **43** mais avec des temps de réaction plus long (entrées 1, 6, 19-20). En effet, l'espèce active est probablement le cuivre(I) et les ions cuivriques doivent donc être préalablement réduits en ions cuivreux.<sup>80</sup> Les sels de cuivre ayant des contre-ions plus dissociés sont moins efficaces (Tableau 1, entrées 17, 18, 29-32).

---

<sup>79</sup> Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, 1998, pp. 163-237.

<sup>80</sup> Wittig, G.; Schwarzenback, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 1-20.

**Tableau 12.** Optimisation de la réaction de méthylation catalysée avec les sels de cuivre



| Entr\u00e9e | CuX   | Conditions                    | Conversion (%) <sup>a</sup> |
|-------------|---|-------------------------------|-----------------------------|
| 1           | CuCl  | THF, 25 \u00b0C, 16 h         | 80                          |
| 2           | CuCl  | \u00e9ther, 25 \u00b0C, 24 h  | <5                          |
| 3           | CuCl  | DCM, 25 \u00b0C, 24h          | <5                          |
| 4           | CuCl  | THF, 60 \u00b0C, 1 h          | >95                         |
| 5           | CuCl  | DCE, 60 \u00b0C, 3 h          | 70                          |
| 6           | CuCl  | dioxane, 60 \u00b0C, 24 h     | 85                          |
| 7           | CuCl  | dioxane, 80 \u00b0C, 3 h      | >95                         |
| 8           | CuCl  | tolu\u00e8ne, 80 \u00b0C, 3 h | 60                          |
| 9           | CuBrDMS   | THF, 25 \u00b0C, 16 h         | 90                          |
| 10          | CuBrDMS   | THF, 60 \u00b0C, 2 h          | >95                         |
| 11          | CuBrDMS   | dioxane, 60 \u00b0C, 16 h     | >95                         |
| 12          | CuI   | THF, 25 \u00b0C, 16 h         | 70                          |
| 13          | CuI   | THF, 60 \u00b0C, 3 h          | >95                         |
| 14          | CuI   | dioxane, 60 \u00b0C, 16 h     | >95                         |
| 15          | CuCN  | THF, 25 \u00b0C, 16 h         | 25                          |
| 16          | CuCN  | dioxane, 60 \u00b0C, 24 h     | 10                          |
| 17          | [Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>                   | THF, 25 \u00b0C, 24 h         | <5                          |
| 18          | [Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>                   | dioxane, 60 \u00b0C, 16 h     | 90                          |
| 19          | CuCl <sub>2</sub>   | THF, 25 \u00b0C, 16h          | 60                          |
| 20          | CuCl <sub>2</sub>   | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | 75                          |
| 21          | CuF <sub>2</sub>  | THF, 25 \u00b0C, 16h          | <5                          |
| 22          | CuF <sub>2</sub>  | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | <5                          |
| 23          | CuSO <sub>4</sub>   | THF, 25 \u00b0C, 16h          | <5                          |
| 24          | CuSO <sub>4</sub>   | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | <5                          |
| 25          | Cu(OAc) <sub>2</sub>                                      | THF, 25 \u00b0C, 16h          | 80                          |
| 26          | Cu(OAc) <sub>2</sub>                                      | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | 70                          |
| 27          | Cu(acac) <sub>2</sub>                                     | THF, 25 \u00b0C, 16h          | <5                          |
| 28          | Cu(acac) <sub>2</sub>                                     | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | >95                         |
| 29          | Cu(OTf) <sub>2</sub> \u00b70.5Bz                          | THF, 25 \u00b0C, 16h          | <5                          |
| 30          | Cu(OTf) <sub>2</sub> \u00b70.5Bz                          | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | 50                          |
| 31          | Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> \u00b76H <sub>2</sub> O | THF, 25 \u00b0C, 24 h         | <5                          |
| 32          | Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> \u00b76H <sub>2</sub> O | dioxane, 60 \u00b0C, 16h      | 23                          |

(a) Conversion d\u00e9termin\u00e9e par GC/MS.

Les complexes CuSO<sub>4</sub>, CuCN et CuF<sub>2</sub> sont incompatibles avec le trim\u00e9thylsilyldiazom\u00e9thane. En effet, il semble que les ions sulfates, cyanure et



fluorure dégradent le composé diazoïque. Une optimisation des solvants permet de montrer que les éthers cycliques comme le THF ou le 1,4-dioxane donnent les meilleurs rendements (Tableau 12, entrées 1-8). L'éther de diéthyle est inefficace, car ni les sels de cuivre ni le méthylène phosphorane ne sont solubles dans ce solvant. Cependant, des solvants apolaires aromatiques, comme le benzène et le toluène, sont des solvants alternatifs aux éthers cycliques mais les temps de réaction sont allongés. Les solvants chlorés (DCM ou DCE) sont également moins efficaces. Finalement, quand la réaction est conduite dans un alcool (MeOH, EtOH, *i*-PrOH) ou dans un solvant polaire (DMSO, DMF, DMA, NMP), seul de la dégradation a été observée. L'optimisation des quantités de catalyseur, de triphénylphosphine ou de triméthylsilyldiazométhane n'ont pas permis d'améliorer les vitesses de réaction ou les rendements. L'ajout d'un excès de 2-propanol (5 ou 10 équivalents) a tendance à augmenter la vitesse de réaction.

En résumé, le cinnamaldéhyde (**42**) est convertit en alcène correspondant **43** avec de bons rendements (67-79%) par traitement avec de la triphénylphosphine (1.1 équiv.), du 2-propanol (1.1 équiv.) et du triméthylsilyldiazométhane (1.4 équiv.) en présence de sels simples de cuivre(I) ou (II) (Tableau 13).

**Tableau 13.** Méthylénation du cinnamaldéhyde catalysée par les sels de cuivre(I)

$\text{CuX (5 mol\%)} \\ i\text{-PrOH (1.1 \text{ \u00e9quiv.}), PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \u00e9quiv.})} \\ \text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \u00e9quiv.})} \\ \text{solvant, temp\u00e9rature}$

| Entr\u00e9e | CuX               | Conditions                     | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|-------------|-------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1           | CuCl              | THF, 60 \u00b0C, 1 h           | 74                         |
| 2           | CuCl              | Benz\u00e8ne, 60 \u00b0C, 16 h | 67                         |
| 3           | CuCl              | dioxane, 80 \u00b0C, 3 h       | 72                         |
| 4           | CuCl              | tolu\u00e8ne, 80 \u00b0C, 16 h | 69                         |
| 5           | CuBrDMS           | THF, 60 \u00b0C, 2 h           | 68                         |
| 6           | CuI               | THF, 60 \u00b0C, 3 h           | 79                         |
| 7           | CuCl <sub>2</sub> | THF, 60 \u00b0C, 16h           | 71                         |

(a) Rendements isol\u00e9s (%).

La réaction doit être conduite à 60 ou 80 °C. Les éthers cycliques (THF et 1,4-dioxane) ou les solvants aromatiques (toluène et benzène) sont optimaux pour notre réaction. Il est très important de noter que les résultats obtenus sont assez similaires quelque soit le catalyseur, le solvant ou la température.

#### 2.4.2. Étendue de la réaction

Une fois les conditions de réaction optimales déterminées nous avons voulu, d'une part, voir l'étendue de la réaction sur un large éventail d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques, et d'autre part, comparer l'efficacité de la réaction catalysée par les sels de cuivre avec celle catalysée par les complexes de rhodium.

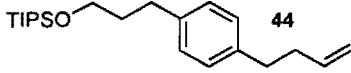

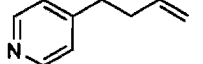
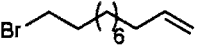


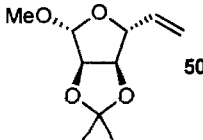
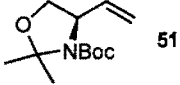
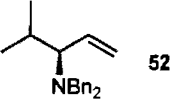
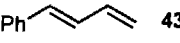
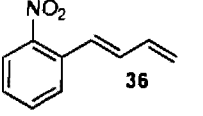
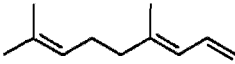
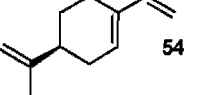
**Méthylénation des aldéhydes aliphatiques.** Nous avons étudié le chlorure et l'iodure de cuivre(I) (5 mol%) dans la transformation des aldéhydes selon les conditions décrites précédemment (Tableau 14). Dans tous les cas, la réaction tolère toutes les sortes d'aldéhydes aliphatiques et les réactions sont complétées en moins de 16 heures avec des rendements modérés à bons (46-82%) même pour les aldéhydes encombrés.

Les groupements protecteurs standards sont tolérés dans nos conditions réactionnelles (entrées 5-8). De plus, des groupements fortement complexant, comme les pyridines ou les nitro, ne perturbent pas la réaction (entrées 3, 11). Cependant, dans ces deux derniers cas, nous avons noté que la dilution avait un effet positif sur le rendement.

Les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés sont aussi d'excellents substrats (entrées 10-13). Les diènes correspondants sont isolés avec de bons rendements (69-76%). Des aldéhydes dérivés de sucre (entrée 7) ou d'acides aminés (entrées 8-9) sont convertis efficacement en alcènes terminaux correspondants. Cependant, dans la plupart des cas, la méthodologie avec le catalyseur de Wilkinson est plus efficace et se fait à température ambiante. De même, les temps de réaction sont généralement plus courts (inférieurs à 2 heures).

**Tableau 14.** Méthylénation des aldéhydes aliphatiques catalysés par CuX

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{THF}, \text{C} = 0.1 \text{ M}}]{\text{Catalyseur} \\ i\text{-PrOH (1.1 \u00e9quiv.)}, \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \u00e9quiv.)}} \text{R-CH=CH}_2$$

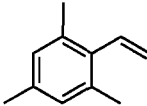
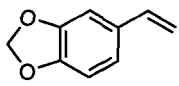
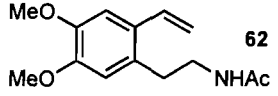
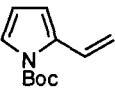
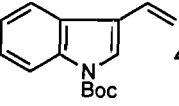
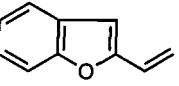
| Entr\u00e9e | Produits  | Rendements (%) <sup>a</sup> |                        |                        |
|-------------|---|-----------------------------|------------------------|------------------------|
|             |   | CuCl <sup>b</sup>           | CuI <sup>b</sup>       | Wilkinson <sup>c</sup> |
| 1           |  <b>44</b>   | n.d.                        | 81                     | 85 <sup>d</sup>        |
| 2           |  <b>45</b>   | 64                          | 70                     | 87 <sup>62a</sup>      |
| 3           |  <b>46</b>   | 37 (76) <sup>e,f</sup>      | 82 <sup>a</sup>        | 44 <sup>h,i</sup>      |
| 4           |  <b>47</b>   | 59                          | 67                     | 77                     |
| 5           |  <b>48</b>   | 67                          | 46                     | 62                     |
| 6           |  <b>49</b>   | n.d.                        | 72                     | n.d.                   |
| 7           |  <b>50</b>  | n.d.                        | 77                     | n.d.                   |
| 8           |  <b>51</b> | 75                          | 65                     | 86 <sup>62a</sup>      |
| 9           |  <b>52</b> | n.d.                        | 71                     | n.d.                   |
| 10          |  <b>43</b> | 74                          | 79                     | 88 <sup>62a</sup>      |
| 11          |  <b>36</b> | 61 (76) <sup>e,f</sup>      | 65 (82) <sup>e,f</sup> | 68 (74) <sup>f</sup>   |
| 12          |  <b>53</b> | 70                          | 57                     | 90 <sup>62a</sup>      |
| 13          |  <b>54</b> | 69                          | 55                     | 91                     |

(a) Rendement isol\u00e9 (%). (b) Catalyseur (5 mol%) \u00e0 60 \u00b0C. (c) Catalyseur (2.5 mol%) \u00e0 t.p. ; entre parenth\u00e8ses, r\u00e9action \u00e0 60 \u00b0C. (d) R\u00e9sultat de Grzegorz Stoklosa. (e) 0.05 M dans le THF. (f) 10 \u00e9quiv. de 2-propanol.

**Méthylénation des aldéhydes aromatiques.** Une grande variété de styrènes a pu être synthétisée à partir des benzaldéhydes correspondants avec des rendements faibles à bons (30-76%) (Tableau 15, entrées 1-8). Les aldéhydes aromatiques encombrés (entrée 6) ou fortement fonctionnalisés (entrée 8) donnent de bons rendements.

**Tableau 15.** Méthylénation des aldéhydes aromatiques catalysés par CuX

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \u00e9quiv.}), THF, C = 0.1 M}]{\text{Catalyseur } \begin{matrix} i\text{-PrOH (1.1 \u00e9quiv.}), \text{PPh}_3 \text{ (1.1 \u00e9quiv.)} \end{matrix}} \text{R-CH=CH}_2$$

| Entr\u00e9e | Produits  | Rendements (%) <sup>a</sup> |                  |                        |
|-------------|---|-----------------------------|------------------|------------------------|
|             |   | CuCl <sup>b</sup>           | CuI <sup>b</sup> | Wilkinson <sup>c</sup> |
| 1           | R=Me <b>55</b>  | n.d.                        | 76               | 72 <sup>61e</sup>      |
| 2           | R=OTHP <b>56</b>  | n.d.                        | 66               | 93 <sup>61e</sup>      |
| 3           | R=OMe <b>57</b>   | 74                          | 71               | 80 <sup>61e</sup>      |
| 4           | R=NMe <sub>2</sub> <b>58</b>  | 44                          | 30               | 33(60)                 |
| 5           | R=Br <b>59</b>  | 73                          | 81               | 66 <sup>61e</sup>      |
| 6           |  <b>60</b>  | 67                          | n.d.             | (63)                   |
| 7           |  <b>61</b> | 76                          | 68               | 74 <sup>61e</sup>      |
| 8           |  <b>62</b> | n.d.                        | 65               | 60 <sup>61e</sup>      |
| 9           |  <b>39</b> | 83                          | 74               | (27)                   |
| 10          |  <b>40</b> | 83                          | 59               | 51(72)                 |
| 11          |  <b>41</b> | n.d.                        | 74               | 27(60)                 |

(a) Rendement isol\u00e9 (%). (b) Catalyseur (5 mol%) \u00e0 60 \u00b0C. (c) Catalyseur (2.5 mol%) \u00e0 t.p. ; entre parenth\u00e8ses, r\u00e9action \u00e0 60 \u00b0C.

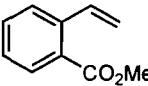
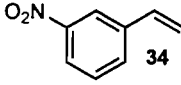
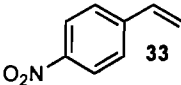
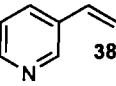
Comme pour les ald\u00e9hydes aliphatiques, la m\u00e9thodologie catalys\u00e9e avec un complexe de rhodium est souvent plus efficace. N\u00e9anmoins, une diff\u00e9rence notable a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e dans le cas des ald\u00e9hydes h\u00e9t\u00e9roaromatiques (entr\u00e9es 9-11). Alors que les

sels de cuivre permettent des conversions efficaces de dérivés pyrrole, indole ou benzofurane, la méthodologie utilisant un complexe de rhodium montre quelques lacunes. Ceci constitue, après le coût modéré des catalyseurs de cuivre, le premier avantage des sels de cuivre sur le complexe de Wilkinson dans notre réaction de méthylation.

Un autre inconvénient de la réaction catalysée avec le complexe de Wilkinson était la conversion des nitrobenzaldéhydes et des pyridinecarboxaldéhydes. Nous avons donc décidé d'étudier la réactivité de ces substrats, ainsi que celles d'autres aldéhydes aromatiques électroniquement pauvres, avec des catalyseurs de cuivre (Tableau 16).

**Tableau 16.** Méthylation des aldéhydes aromatiques électroniquement pauvres catalysés par CuX

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{TMSCHN}_2 (1.4 \text{ équiv.}), \text{ THF}, \text{ C} = 0.1 \text{ M}]{\text{Catalyseur}, \text{ } i\text{-PrOH} (1.1 \text{ équiv.}), \text{ PPh}_3 (1.1 \text{ équiv.})} \text{R}-\text{CH=CH}_2$$

| Entrée | Produits  | Rendements (%) <sup>a</sup> |                  |                        |
|--------|---|-----------------------------|------------------|------------------------|
|        |   | CuCl <sup>b</sup>           | CuI <sup>b</sup> | Wilkinson <sup>c</sup> |
| 1      |  <b>63</b> | 79                          | 80               | 40(79)                 |
| 2      |  <b>34</b> | 47 <sup>d</sup>             | 52 <sup>d</sup>  | 37 <sup>d</sup>        |
| 3      |  <b>33</b> | 20 <sup>e</sup>             | 66 <sup>e</sup>  | 28 <sup>d</sup>        |
| 4      |  <b>38</b> | 55 <sup>e</sup>             | 85 <sup>d</sup>  | n.d.                   |

(a) Rendement isolé (%). (b) Catalyseur (5 mol%) à 60 °C.  
(c) Catalyseur (2.5 mol%) à t.p. ; entre parenthèses, réaction à 60 °C.  
(d) 0.05 M dans le THF et 10 équiv. de 2-propanol. (e) Conversion (%).

Les benzaldéhydes fonctionnalisés avec un groupement ester sont convertis efficacement en styrène avec un bon rendement (Tableau 16, entrée 1). Néanmoins, les nitrobenzaldéhydes réagissent très lentement malgré une optimisation des conditions réactionnelles (entrées 2-3). La même observation a été faite avec le

3-pyridinecarboxaldéhyde (entrée 4). De plus dans ces deux derniers cas, les résultats ne sont pas reproductibles.

Finalement, les sels de cuivres catalysent la réaction de méthylation avec la triphénylphosphine, le 2-propanol et le TMSCHN<sub>2</sub>. Dans la plupart des cas, la méthodologie avec le complexe de Wilkinson reste plus efficace tant en terme de rendements qu'en terme de temps de réaction. Cependant, les sels de cuivres présentent l'avantage d'avoir une compatibilité fonctionnelle intéressante et notamment envers les composés hétéroaromatiques. À l'inverse, les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons, comme les nitrobenzaldéhydes ou les pyridinecarboxaldéhydes, restent des substrats problématiques. Ceci peut être dû à la complexation du groupement nitro ou du cycle pyridine sur le métal. Pour remédier à ce problème, nous avons envisagé utiliser des ligands fortement  $\sigma$ -donneurs comme les ligands *N*-hétérocycliques (NHC).

### 2.5. Réaction de méthylation avec les carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre

Dans notre recherche d'un catalyseur optimal, nous nous sommes intéressés aux ligands *N*-hétérocyclique de cuivre(I) afin d'élargir la compatibilité fonctionnelle. Ces dernières années, les carbènes *N*-hétérocycliques sont devenus, grâce à leurs propriétés stériques et électroniques uniques, des ligands incontournables en catalyse homogène.<sup>81</sup> Une variété de complexes de nickel, de palladium, d'iridium ou encore de ruthénium ont été synthétisés et utilisés comme catalyseurs respectivement dans des réactions de cycloaddition, de couplage, d'hydrogénation ou de métathèse.<sup>82</sup> Plus récemment, les réductions de composés carbonyles<sup>83</sup> et les additions conjuguées

---

<sup>81</sup> (a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-92. (b) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *46*, 181-222. (c) Wolfgang, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309. (d) Nolan, S. P.; Editor *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

<sup>82</sup> Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

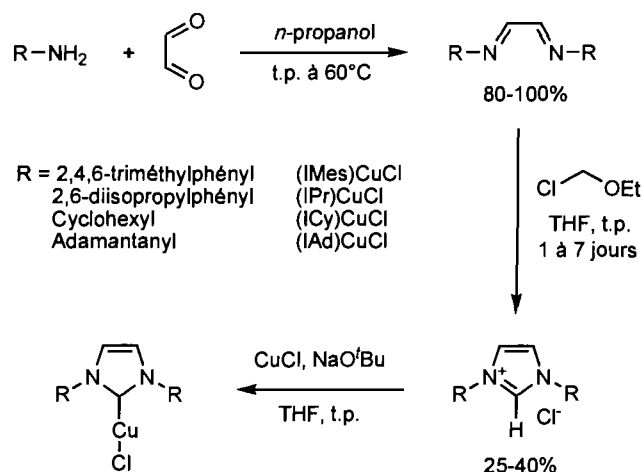
<sup>83</sup> (a) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420. (b) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2004**, *23*, 1157-1160.

énantiosélectives<sup>84</sup> ont été rapportés avec des complexes (NHC)-Cu(I) comme catalyseurs.<sup>85</sup>

### 2.5.1. Synthèse des carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre(I)

Nous avons tout d'abord synthétisé des carbènes *N*-hétérocycliques symétriques et insaturés de cuivre(I) en s'appuyant sur les travaux d'Arduengo, Buchwald et Nolan (Schéma 10).<sup>83,86</sup>

**Schéma 10.** Synthèse des carbènes *N*-hétérocyclique de cuivre(I)



La synthèse des sels d'imidazolium a déjà été décrite par Arduengo.<sup>86b</sup> La synthèse commence par la condensation de 2 équivalents d'amine sur le glyoxal aqueux dans le *n*-propanol. Les diimines sont obtenues avec d'excellents rendements (>90%) après recristallisation dans le méthanol ou dans l'éthanol. La cyclisation avec l'éther de chlorométhyle est l'étape délicate de cette synthèse. En général les rendements

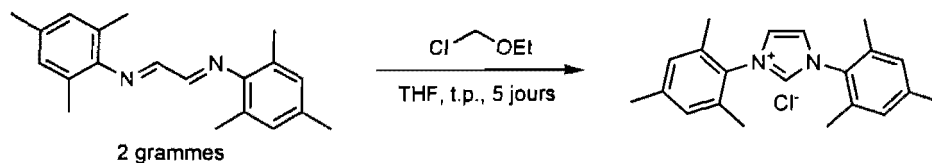
<sup>84</sup> Pour des exemples sélectionnés, voir : (a) Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131. (b) Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1255-1258. (c) Lee, K.-S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184. (d) Martin, D.; Kehrl, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416-8417. (e) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097-1100.

<sup>85</sup> Pour des revues récentes sur les (NHC)-Cu(I), voir : (a) Pérez, P. J.; Díaz-Requejo, M. M. In *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Prof. Steven, P. N., Ed. 2006, pp 257-274. (b) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Synlett* **2007**, 2158-2167.

<sup>86</sup> (a) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027-11028. (b) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.

sont faibles (<40%). Nous avons pu montrer que le rendement dans la synthèse du chlorure de 1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium (IMes•HCl) est dépendante de la concentration du milieu réactionnelle (Tableau 17).

**Tableau 17.** Synthèse du chlorure de 1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium (IMes•HCl)

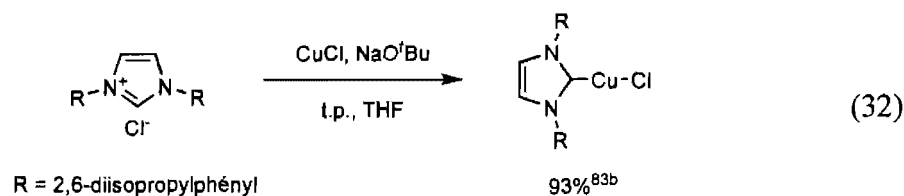


| Entrée | Concentration (M) | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|--------|-------------------|----------------------------|
| 1      | 0.05              | 25                         |
| 2      | 0.10              | 28                         |
| 3      | 0.15              | 18                         |
| 4      | 0.20              | 20                         |
| 5      | 0.25              | 14                         |
| 6      | 0.50              | 8                          |

(a) Rendement isolé.

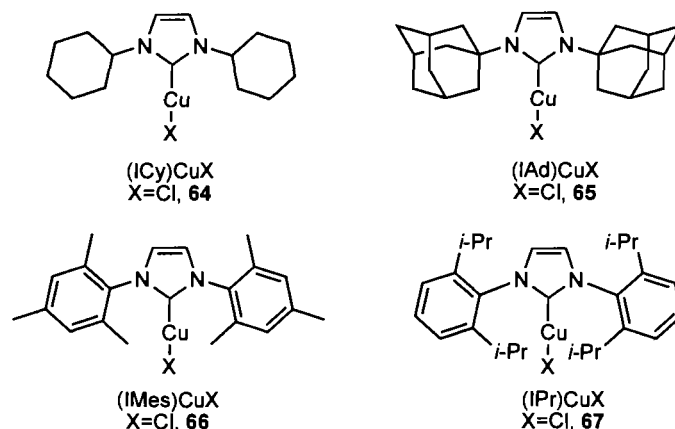
À de faibles concentrations, les rendements isolés sont compris entre 25 et 30% (entrées 1-2). Quand la concentration augmente, les rendements diminuent (entrées 3-6); ceci peut s'expliquer par la solubilité de la diimine. En effet, plus la concentration est élevée et plus le milieu réactionnel reste hétérogène tout le long de la réaction.

Finalement, les complexes de type (NHC)CuX (X=Cl, Br, I) sont synthétisés par action du *tert*-butoxyde de sodium en présence de CuX dans le THF à température ambiante pendant 16 heures (Équation (32)).<sup>83</sup>





Après filtration sur célite® et concentration sous vide les catalyseurs sont obtenus avec de bons rendements (>72%). Les complexes peuvent purifiés par chromatographie sur colonne (100% DCM). Ainsi, nous avons pu synthétiser une série de complexes (NHC)CuX (Figure 8). Cette voie est la plus efficace et la plus utilisée pour synthétiser les ligands carbènes *N*-hétérocycliques insaturés symétriques.<sup>87</sup>

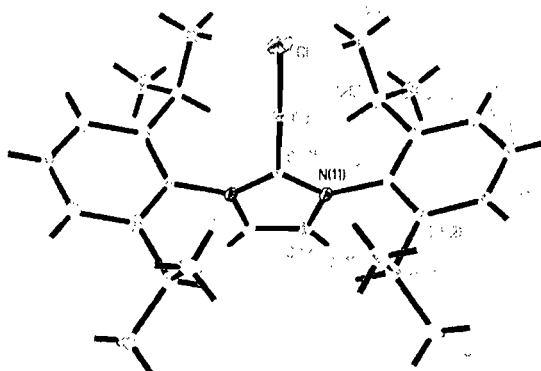


**Figure 8.** Les carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre(I)

La structure du complexe **67** a été confirmée par rayons X. Des cristaux de (IPr)CuCl ont été obtenus par cristallisation lente dans un mélange THF/hexane (Figure 9). La distance C(12)-Cu est de 1.88 Å ce qui est classique pour une liaison

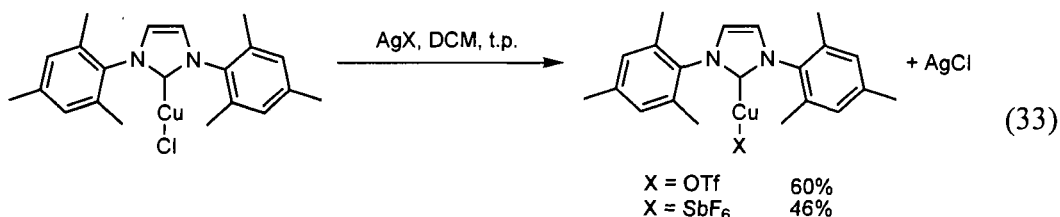
<sup>87</sup> Pour la synthèse d'autres types de carbènes *N*-hétérocycliques, voir par exemple : (a) Gridnev, A. A.; Mihaltseva, I. M. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1547-1555. (b) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534. (c) Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Le Van, D.; Fröhlich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 541-544. (d) Rivas, F. M.; Riaz, U.; Giessert, A.; Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2673-2676. (e) Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2002**, 2704-2705. (f) Yong, B. S.; Nolan, S. P. *Chemtracts* **2003**, *16*, 205-227. (g) Perry, M. C.; Chi, X.; Powell, M.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113-123. (h) Seo, H.; Park, H.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 618-620. (i) Hahn, F. E.; Paas, M.; Le Van, D.; Lügger, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5243-5246. (j) Waltman, A. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 3105-3107. (k) Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, 1789-1793. (l) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernandez, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290-3291. (m) Xu, G.; Gilbertson, S. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4605-4608. (n) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237-5254. (o) Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2006**, 2176-2178.

carbène-cuivre<sup>83b</sup> et l'angle C(12)-Cu-Cl vaut 180° démontrant la linéarité du centre métallique.<sup>88</sup>



**Figure 9.** Structure rayons X de (IPr)CuCl (67)

Nous avons également synthétisé des complexes de type (NHC)CuX (X=OTf et SbF<sub>6</sub>) plus cationiques par action d'un sel d'argent AgX sur (NHC)CuCl dans le DCM à température de la pièce (Équation (33)).<sup>89</sup> Cependant les rendements obtenus sont relativement faibles 46-60%.



Avec ces complexes de type (NHC)CuX en main, nous avons pu les tester dans notre réaction de méthylation catalytique.

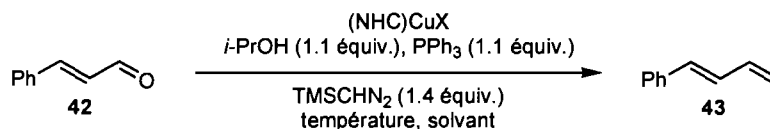
<sup>88</sup> Le complexe (IPr)CuCl cristallise dans une maille orthorhombique du groupe special Pccn. Les paramètres de maille sont les suivants : Mr = 487,57, a = 10.56 Å, b = 12.73 Å, c = 19.13 Å, V = 2573.18 Å<sup>3</sup>, Z = 4.

<sup>89</sup> (a) Munro-Leighton, C.; Blue, E. D.; Gunnoe, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1446-1447. (b) Fructos, M. R.; deFremont, P.; Nolan, S. P.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. *J. Organometallics* **2006**, *25*, 2237-2241.

### 2.5.2. Optimisation de la réaction de méthylation

Soumis dans nos conditions standards de méthylation, les complexes carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre(I) se sont montrés très efficace (Tableau 18). Les (NHC)CuCl aromatiques sont plus efficaces que les aliphatiques en terme de temps de réaction mais les rendements restent sensiblement équivalents (entrées 1, 7-8, 10). Ainsi, en présence de triphénylphosphine (1.1 équiv.), de 2-propanol (1.1 équiv.) et de TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équiv.), le cinnamaldéhyde (**42**) est converti en diène **43** correspondant avec 75% et 77% respectivement lorsque le complexe (IPr)CuCl est utilisé dans le THF à 60 °C et lorsque le complexe (IMes)CuCl est utilisé dans le 1,4-dioxane à 60 °C (entrées 8, 11). Nous avons choisi ces deux conditions pour examiner l'étendue de la réaction. Notons que les complexes cationiques sont moins efficaces.

**Tableau 18.** Optimisation de la réaction de méthylation catalysée par les (NHC)CuX



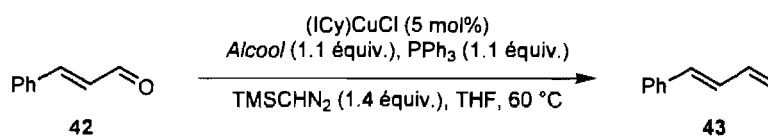
| Entrée | (NHC)CuX                 | Conditions           | Conversion (%) <sup>a,b</sup> |
|--------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1      | (ICy)CuCl                | THF, 60 °C, 2 h      | >98 (70)                      |
| 2      | (ICy)CuCl                | dioxane, 60 °C, 1 h  | >98 (51)                      |
| 3      | (ICy)CuCl                | DME, 60 °C, 9 h      | 16%                           |
| 4      | (ICy)CuCl                | benzène, 60 °C, 4h30 | >98                           |
| 5      | (ICy)CuCl                | toluène, 60 °C, 4h30 | >98                           |
| 6      | (ICy)CuCl                | DCE, 60 °C, 4h30     | >98                           |
| 7      | (IAd)CuCl                | THF, 60 °C, 4 h      | >98                           |
| 8      | (IPr)CuCl                | THF, 60 °C, 2 h      | >98 (75)                      |
| 9      | (IPr)CuCl                | dioxane, 60 °C, 2 h  | >98 (69)                      |
| 10     | (IMes)CuCl               | THF, 60 °C, 1 h      | >98 (50)                      |
| 11     | (IMes)CuCl               | dioxane, 60 °C, 2 h  | >98 (77)                      |
| 12     | (IMes)CuBr               | dioxane, 60 °C, 2 h  | >98                           |
| 13     | (IMes)CuI                | dioxane, 60 °C, 2 h  | >98                           |
| 14     | (IMes)CuOTf              | dioxane, 60 °C, 16 h | 90                            |
| 15     | (IMes)CuSbF <sub>6</sub> | dioxane, 60 °C, 2 h  | 98                            |

(a) Conversion déterminée par GC/MS.

(b) Rendement isolé entre parenthèses.

**Influence de l'alcool.** Depuis le début, nous utilisons le 2-propanol comme source de proton et agent désilylant du TMSCHN<sub>2</sub>. Valérie Paquet avait déterminé que dans la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson, le 2-propanol était l'alcool optimal pour cette transformation. Nous avons voulu voir s'il en était de même avec les carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre(I) (Tableau 19). Dans le cas des alcools primaires, comme le méthanol ou l'éthanol, les vitesses de réaction sont rapides mais le milieu réactionnel est plus complexe et présente de multiples sous-produits (entrées 1-4). Le rendement de la réaction s'en ressent; ainsi lorsque le méthanol est utilisé comme alcool, le diène **43** est isolé avec un rendement modéré de 47%. Les alcools secondaires conduisent à des conversions complètes mais le 2-propanol donne des temps de réaction moins longs (entrées 5-7). Finalement, les alcools tertiaires, comme le *tert*-butanol, sont sûrement trop encombrés pour obtenir des conversions satisfaisantes (entrées 8). Rappelons que le phénol décompose le triméthylsilyldiazométhane et n'a donc pas été testé.

**Tableau 19.** Influence de l'alcool dans la réaction de méthylation.



| Entrée | Alcool          | Temps (h) | Conversion (%) <sup>a,b</sup> |
|--------|-----------------|-----------|-------------------------------|
| 1      | MeOH            | 1         | >98(47)                       |
| 2      | EtOH            | 1         | >98                           |
| 3      | <i>n</i> -PrOH  | 2         | >98                           |
| 4      | BnOH            | 4         | 42                            |
| 5      | <i>i</i> -PrOH  | 2         | >98(70)                       |
| 6      | <i>c</i> -HexOH | 3         | >98(65)                       |
| 7      | <i>s</i> -BuOH  | 16        | >98                           |
| 8      | <i>t</i> -BuOH  | 16        | 27                            |

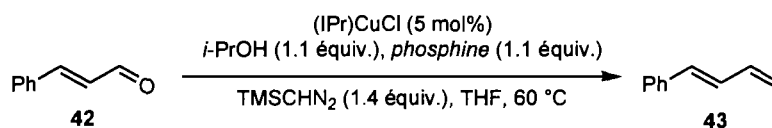
(a) Conversion déterminée par GC/MS.

(b) Rendement isolé entre parenthèses (%).

Ainsi, il semblerait que des paramètres tels que le pK<sub>a</sub>, l'encombrement stérique ou la nucléophilie de l'alcool influencent la réactivité dans notre réaction de méthylation catalytique. Les alcools secondaires présentent le juste milieu entre tous ces éléments.

**Influence de la phosphine.** Nous nous sommes également intéressés à l'influence de la phosphine (Tableau 20). Les trialkylphosphines ne sont pas efficaces dans notre réaction (entrées 2-3). De la même façon, aucune conversion n'est observée lorsque les phosphites sont utilisées (entrées 9-11). Seules les phosphines aromatiques permettent la conversion des aldéhydes en alcènes. Dans le cas de la tri(*o*-tolyl)phosphine, l'encombrement stérique conduit à une conversion lente de l'aldéhyde (entrée 4). Lorsque les groupements aryles des phosphines sont substitués en position 4, la réactivité est proche de celle observée avec la triphénylphosphine mais les temps de réaction sont légèrement plus longs. Finalement, les phosphines hétéroaromatiques sont moins efficaces (entrées 8).

**Tableau 20.** Influence de la phosphine dans la réaction de méthylation.



| Entr\u00e9e | Phosphine   | Temps (h) | Conversion (%) <sup>a,b</sup> |
|-------------|---|-----------|-------------------------------|
| 1           | PPh <sub>3</sub>                                    | 1         | >98(75)                       |
| 2           | PBu <sub>3</sub>                                    | 16        | d\u00e9gradation              |
| 3           | PCy <sub>3</sub>                                    | 16        | d\u00e9gradation              |
| 4           | P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>                      | 16        | 33                            |
| 5           | P(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>  | 3         | 91                            |
| 6           | P(4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>  | 16        | 95                            |
| 7           | P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> | 16        | 91                            |
| 8           | P(2-furyl) <sub>3</sub>                             | 16        | 29                            |
| 9           | P(OMe) <sub>3</sub>                                 | 16        | 0                             |
| 10          | P(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>                       | 16        | 0                             |
| 11          | P(OPh) <sub>3</sub>                                 | 16        | 0                             |

(a) Conversion d\u00e9termin\u00e9e par GC/MS. (b) Rendement isol\u00e9 entre parenth\u00e8ses (%).

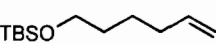
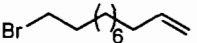
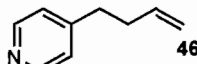
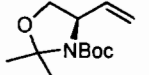
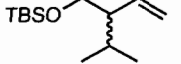

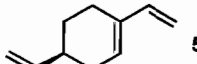
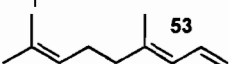
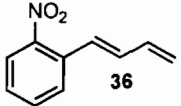
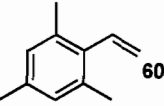
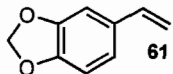
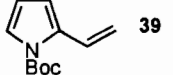
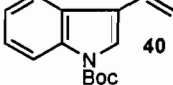
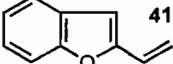
### 2.5.3. \u00c9tendue de la r\u00e9action

Une fois les conditions optimales trouv\u00e9es, nous avons examin\u00e9 la tol\u00e9rance fonctionnelle de notre r\u00e9action de m\u00e9thylation catalys\u00e9e par les complexes (NHC)CuCl (Tableau 21).

**Tableau 21.** Méthylénation des aldéhydes catalysée par (NHC)CuCl

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{ C} = 0.1 \text{ M}}]{\text{Catalyseur} \text{ } i\text{-PrOH (1.1 \text{ \u00e9quiv.)}, \text{ PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \u00e9quiv.)}}}$$

$$\text{R-CH=CH}_2$$

| Entr\u00e9e | Produits  | Rendement (%) <sup>a</sup> |                        |                       |                        |                     |
|-------------|---|----------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
|             |   | CuCl <sup>b</sup>          | IPrCuCl <sup>b</sup>   | IMesCuCl <sup>c</sup> | Wilkinson <sup>d</sup> | Wittig <sup>e</sup> |
| 1           |  <b>45</b>   | 64                         | 62                     | 69                    | 87 <sup>62e</sup>      | 71 <sup>62e</sup>   |
| 2           |  <b>47</b>   | 59                         | 84                     | 66                    | 77                     | 68                  |
| 3           |  <b>46</b>   | 37 (76) <sup>f,g</sup>     | 44 (79) <sup>f,g</sup> | 36 (54) <sup>g</sup>  | 44 <sup>f,g</sup>      | 38                  |
| 4           |  <b>51</b>   | 75                         | 80                     | 72                    | 86 <sup>62e</sup>      | 81 <sup>62e</sup>   |
| 5           |  <b>48</b>   | 67                         | 70                     | 67                    | 62                     | 82                  |
| 6           |  <b>43</b>   | 74                         | 75                     | 77                    | 88 <sup>62e</sup>      | 55 <sup>90a</sup>   |
| 7           |  <b>54</b>   | 69                         | 70                     | 64                    | 91 <sup>62e</sup>      | 62 <sup>90b</sup>   |
| 8           |  <b>53</b>   | 70                         | 49                     | 74                    | 90 <sup>62e</sup>      | 77 <sup>62e</sup>   |
| 9           |  <b>36</b> | 61 (76) <sup>f,g</sup>     | <5 (27) <sup>g</sup>   | 41 (52) <sup>g</sup>  | 68 (74) <sup>g</sup>   | 66                  |
| 10          | R=Br, <b>59</b>   | 73                         | 50                     | 70                    | 66                     | 93 <sup>90c</sup>   |
| 11          | R=MeO, <b>57</b>  | 74                         | 57                     | 82                    | 80                     | 82 <sup>90d</sup>   |
| 12          | R=Me <sub>2</sub> N, <b>58</b>  | 44                         | 70                     | 81                    | 33                     | 49 <sup>90e</sup>   |
| 13          |  <b>60</b> | 67                         | 54                     | 74                    | (63)                   | 47                  |
| 14          |  <b>61</b> | 76                         | 78                     | 88                    | 74                     | 82 <sup>90f</sup>   |
| 15          |  <b>39</b> | 82                         | 83                     | 88                    | (27)                   | 70 <sup>90g</sup>   |
| 16          |  <b>40</b> | 83                         | 87 <sup>f</sup>        | 73                    | 51                     | 87 <sup>90h</sup>   |
| 17          |  <b>41</b> | n.d.                       | 77                     | \u22645               | 27                     | 50                  |

(a) Rendement isol\u00e9 (%). (b) Catalyseur (5 mol%) dans le THF \u00e0 60 \u00b0C. (c) Catalyseur (5 mol%) dans le dioxane \u00e0 60 \u00b0C. (d) Catalyseur (2.5 mol%) dans le THF \u00e0 t.p. ; entre parenth\u00e8ses, r\u00e9action \u00e0 60 \u00b0C. (e) R\u00e9action de Wittig standard (MePPh<sub>3</sub>Br, NaHMDS, THF, t.p. ; entre parenth\u00e8ses, rendement de la litt\u00e9rature. (f) 0.05 M dans le THF. (g) 10 \u00e9quiv. de 2-propanol.

Nos conditions réactionnelles permettent la formation d'alcènes fonctionnalisés aliphatiques (entrées 1-5), de diènes (entrées 6-9), de styrènes (entrées 10-14) et d'alcènes hétéroaromatiques (entrées 15-17) avec de bons rendements. Les aldéhydes encombrés réagissent efficacement dans ces conditions réactionnelles et conduisent aux alcènes correspondants avec de bons rendements (entrées 4-5).

Les temps de réaction sont plus courts dans le cas des complexes (NHC)CuCl que dans celui du chlorure de cuivre(I). L'efficacité des catalyseurs (IPr)CuCl et (IMes)CuCl est souvent équivalente, néanmoins il semble que le complexe (IPr)CuCl soit plus efficace sur les aldéhydes aliphatiques. À l'inverse, le catalyseur (IMes)CuCl est plus efficace sur les aldéhydes aromatiques.

La tolérance fonctionnelle est excellente (halogénures, carbamates, amines, éthers silylés,...) et même les groupements fortement coordinants comme les pyridines, les nitro, les éthers ou les amines aromatiques sont compatibles avec nos conditions réactionnelles.

Notre méthodologie catalysée au cuivre a, dans la plupart des cas, une efficacité égale ou supérieure à la réaction de Wittig classique.<sup>90</sup> De même, les rendements obtenus sont voisins de ceux observés en présence du complexe de Wilkinson à température ambiante. Néanmoins, les temps de réactions sont un peu plus longs : 1 à 16 h pour les complexes (NHC)CuCl contre 0.5 à 8 h pour le catalyseur de Wilkinson, et les réactions doivent être réalisées à 60 °C plutôt qu'à température ambiante.

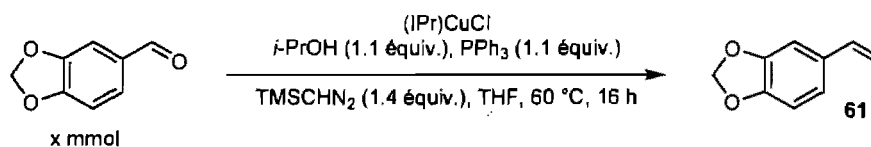
La quantité de catalyseur est typiquement de 5 mol% pour les réactions sur 1 mmole. Cette quantité peut être diminuée quand l'échelle augmente. Ainsi, dans des temps de réaction plus long, la quantité de catalyseur peut être abaissée à 0.5 mol% sur 10 mmoles sans perte notable de rendement. Cette quantité peut encore diminuer à 0.25 mol% en présence de 10 équivalents de 2-propanol. Dans tous les cas, la

---

<sup>90</sup> Exemples sélectionnés de réaction de méthylation : (a) Charlton, J. L.; Chee, G.; McColeman H. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1454-1462. (b) Kim, T.; Mirafzal, G. A.; Liu, J.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653-7664. (c) Marsh, G. P.; Parsons, P. J.; McCarthy, C.; Corniquet, X. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2613-2616. (d) Faler, C. A.; Joullie, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987-1990. (e) Qu, W.; Kung, M. P.; Hou, C.; Benedum, T. E.; Kung, H. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2157-2165. (f) Afarinkia, K.; Ndidwami, A. *Synlett* **2007**, 1940-1944. (g) Tietze, L. F.; Ketschau, G.; Heitmann, K. *Synthesis* **1996**, 851-857. (h) Raj, T. T.; Eftink, M. R. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3503-3509.

concentration de la réaction doit être égale à 0.1 M. Des concentrations plus élevées ont un effet néfaste sur le rendement de la réaction (Tableau 22).

**Tableau 22.** Méthylénation catalytique du pipéronal sur large échelle



| Entr\u00e9e     | x (mmol) | (IPr)CuCl (mol%) | Concentration (mol/L) | Conversion (%) <sup>a</sup> | Rendements (%) <sup>b</sup> |
|-----------------|----------|------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1               | 1        | 5                | 0.1                   | —                           | 78                          |
| 2               | 5        | 5                | 0.1                   | 93                          | 77                          |
| 3               | 5        | 1                | 0.1                   | 99                          | 73                          |
| 4               | 5        | 1                | 0.2                   | 99                          | 65                          |
| 5               | 5        | 2                | 0.2                   | 99                          | 58                          |
| 6               | 5        | 1                | 0.5                   | 87                          | 52                          |
| 7               | 5        | 5                | 0.5                   | 96                          | 44                          |
| 8               | 5        | 0.5              | 0.1                   | 99                          | 70                          |
| 9               | 10       | 0.5              | 0.1                   | 97                          | 72                          |
| 10              | 10       | 0.25             | 0.1                   | 82                          | 47                          |
| 11 <sup>c</sup> | 10       | 0.25             | 0.1                   | 94                          | 72                          |

(a) Conversion d\u00e9termin\u00e9e par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyle comme standard interne.

(b) Rendements isol\u00e9s.

(c) 10 \u00e9quiv. de 2-propanol.

Dans notre optimisation destin\u00e9e \u00e0 trouver des conditions de m\u00e9thyl\u00e9nation efficace pour les ald\u00e9hydes aromatiques \u00e9lectroniquement pauvres, nous avons observ\u00e9 que si la r\u00e9action \u00e9tait conduite avec des dilutions plus \u00e9lev\u00e9es et en pr\u00e9sence d'un exc\u00e8s de 2-propanol, les rendements pouvaient \u00eatre am\u00e9lior\u00e9s tr\u00e8s significativement. Ainsi, pour un substrat difficile en m\u00e9thyl\u00e9nation comme le nitrobenzald\u00e9hyde,<sup>91</sup> l'alc\u00e8ne correspondant **33** est obtenu avec 91% de rendements avec le complexe (IPr)CuCl en pr\u00e9sence de 10 \u00e9quivalents de 2-propanol dans le THF (0.05 M) (Tableau 23).

<sup>91</sup> Les bases de type guanidine doivent \u00eatre utilis\u00e9es avec les sels de phosphonium pour obtenir de bons rendements dans la r\u00e9action de m\u00e9thyl\u00e9nation du 4-nitrobenzald\u00e9hyde : (a) Simoni, D.; Rossi, M.; Rondanin, R.; Mazzali, A.; Baruchello, R.; Malagutti, C.; Roberti, M.; Invidiata, F. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3765-3768. (b) Okuma, K.; Sakai, O.; Shioji, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1675-1676.



**Tableau 23.** Méthylénation catalytique du 4-nitrobenzaldéhyde

| Entrée | Catalyseur   | <i>i</i> -PrOH (1.1 équiv.)<br>0.1 M/THF <sup>a</sup> | <i>i</i> -PrOH (10 équiv.)<br>0.1 M/THF <sup>a</sup> | <i>i</i> -PrOH (10 équiv.)<br>0.05 M/THF <sup>a</sup> |
|--------|--|---|--|---|
| 1      | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub><br>(2.5 mol%) | <5 <sup>b</sup>                                       | 17%  | 28%   |
| 2      | (IPr)CuCl<br>(5 mol%)                              | 43%   | 48%  | 91%   |
| 3      | (IMes)CuCl<br>(5 mol%) <sup>c</sup>                | 29% <sup>c</sup>                                      | 41% <sup>c</sup>                                     | 77% <sup>c</sup>                                      |

(a) Rendements isolés (%). (b) Réaction à température ambiante. (c) 1,4-Dioxane a été utilisé à la place du THF.

Cette observation est générale et s'applique à tous les benzaldéhydes électroniquement pauvres (Tableau 24). Ainsi, notre réaction de méthylation catalysée par les complexes (NHC)CuCl, associée à une dilution importante du milieu réactionnel permet d'obtenir d'excellents rendements bien meilleurs que ceux obtenus avec le catalyseur de Wilkinson ou avec la réaction de Wittig classique.<sup>92</sup> Cette observation nous a permis de combler le manque de réactivité observée avec le catalyseur Wilkinson.

<sup>92</sup> Exemples sélectionnés de réaction de méthylation : (a) Rama, R. A. V.; Reddeppa, R. D.; Venkateswara, R. B. *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **1988**, *27*, 1065-1066. (b) Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 827-831. (c) Okamoto, T.; Kobayashi, K.; Oka, S.; Tanimoto, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4897-4901. (d) Roldo, M.; Barbu, E.; Brown, J. F.; Laight, D. W.; Smart, J. D.; Tsibouklis, J. *J. Biomed. Mat. Res.* **2006**, *79A*, 706-715. (e) Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882. (f) Alunni, S.; Laureti, V.; Ottavi, L.; Ruzziconi, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 718-725.

**Tableau 24.** Réaction de méthylation des aldéhydes aromatiques électroniquement pauvres catalysée par les (NHC)CuCl

| Entrée | Produits  | Rendement (%) <sup>a</sup> |                      |                       |                        |                     |
|--------|-----------|----------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
|        |           | CuCl <sup>b</sup>          | IPrCuCl <sup>b</sup> | IMesCuCl <sup>c</sup> | Wilkinson <sup>d</sup> | Wittig <sup>e</sup> |
| 1      | <b>63</b> | 79 <sup>f</sup>            | 58 <sup>f</sup>      | 92 <sup>g</sup>       | 79                     | 75 <sup>92a</sup>   |
| 2      | <b>35</b> | n.d.                       | 86                   | ≤5                    | 36                     | 90 <sup>92b</sup>   |
| 3      | <b>34</b> | 47                         | 78 <sup>f</sup>      | 74                    | 37                     | 34 <sup>92c</sup>   |
| 4      | <b>33</b> | 20 <sup>h</sup>            | 91                   | 77                    | 28                     | 66 <sup>92d</sup>   |
| 5      | <b>68</b> | n.d.                       | 43                   | 74 <sup>g</sup>       | 19                     | 27 <sup>92e</sup>   |
| 6      | <b>38</b> | 55 <sup>h</sup>            | 68                   | 86                    | n.d.                   | 77 <sup>92f</sup>   |

(a) Rendement isolé (%). (b) Catalyseur (5 mol%) dans le THF avec 10 équiv. de 2-propanol. (c) Catalyseur (5 mol%) dans le 1,4-dioxane avec 10 équiv. de 2-propanol. (d) Catalyseur (2.5 mol%) dans le THF avec 10 équiv. de 2-propanol. (e) Rendement de la littérature (%). (f) 0.1M. (g) Réaction dans le THF. (h) Conversion déterminée par GC/MS.

La différence d'activité entre les complexes de cuivre dans la réaction de méthylation s'explique par plusieurs paramètres. Tout d'abord la solubilité; les complexes (NHC)CuCl sont plus solubles que les sels de cuivre qui leurs sont analogues. De plus, dans les cas des sels de cuivre, le THF est un meilleur solvant que le 1,4-dioxane, le DCE, le benzène ou le toluène pour ces mêmes raisons (Tableau 12, entrées 4-8). Sa constante diélectrique est plus élevée et permet donc une meilleure solubilisation du catalyseur.<sup>93</sup> Un autre élément à considérer est l'environnement électronique du métal. En effet, l'activité catalytique des sels de

<sup>93</sup>  $\epsilon_r$  (THF) = 7.58,  $\epsilon_r$  (1,4-dioxane) = 2.21,  $\epsilon_r$  (benzène) = 2.27,  $\epsilon_r$  (toluène) = 2.38.

cuiivre peut être réduite en présence de substrats fortement complexants comme une pyridine ou un groupement nitro. À l'inverse, les ligands de types carbènes *N*-hétérocycliques sont plus fortement  $\sigma$ -donneurs que la plus basique des phosphines (<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>P. Nolan et ses collaborateurs ont étudiés les fréquences de vibration infrarouge de complexes de types Cp\**Ru*(NHC)Cl,<sup>94</sup> (NHC)Ni(CO)<sub>x</sub><sup>95</sup> ou encore (NHC)Ir(CO)<sub>2</sub>Cl.<sup>96</sup> Dans tous les cas, les ligands (NHC) se sont montrés être de bien meilleurs ligands  $\sigma$ -donneurs avec des énergies de dissociation de liaison (NHC)-M plus élevées que R<sub>3</sub>P-M. Ainsi, il est difficile d'imaginer une inhibition des catalyseurs de type (NHC)CuCl avec des substrats complexants. En outre, la différence électronique observée expérimentalement entre les ligands (NHC) est relativement faible ce qui explique pourquoi les catalyseurs (IAd)CuCl, (ICy)CuCl, (IPr)CuCl et (IMes)CuCl peuvent être utilisés indifféremment dans la réaction à 60 °C dans le THF (Tableau 18). La principale différence entre les ligands carbènes *N*-hétérocycliques est de nature stérique.<sup>97</sup> Si l'encombrement des ligands ICy, IMes et IPr est du même ordre de grandeur, IAd est beaucoup plus encombré. Ce facteur stérique apporte une explication possible sur les temps de réaction; si le cinnamaldéhyde (**42**) est totalement converti en moins de 2 heures en présence des complexes (ICy)CuCl, (IPr)CuCl ou (IMes)CuCl dans le THF à 60 °C, il faut 4h de réaction avec (IAd)CuCl (Tableau 18).

L'activité catalytique des sels de cuivre simples ou des complexes de type (NHC)CuX a été démontrée pour la méthylation des aldéhydes en présence de 2-propanol, de triphénylphosphine et de triméthylsilyldiazométhane avec de bons rendements. Les carbènes *N*-hétérocycliques présentent une tolérance fonctionnelle pour tous les types de substrats même ceux présentant des groupements complexants. Ceci représente un avantage notable sur le catalyseur de Wilkinson. Avec ces

---

<sup>94</sup> Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370-2375.

<sup>95</sup> Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485-2495.

<sup>96</sup> Kelly, R. A.; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2008**, *27*, 202-210.

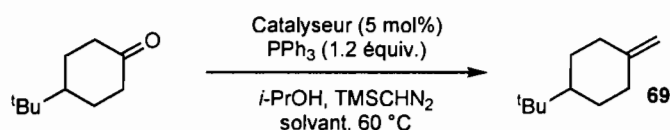
<sup>97</sup> Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883 et les références à l'intérieur.

résultats très encourageants, nous avons voulu prolonger notre étude et étudier notre méthodologie catalytique sur les cétones.

**Méthylénation catalytique des cétones.** De façon générale, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes dans la réaction de Wittig d'une part car elles sont moins électrophiles et d'autre part, car la fonctionnalité carbonyle est plus encombrée.

Dans les conditions de méthylation des aldéhydes, la conversion de la *tert*-butylcyclohexanone est seulement de 44% (Tableau 25, entrée 1).

**Tableau 25.** Méthylénation catalytique de la *tert*-butylcyclohexanone



| Entrée          | Catalyseur | i-PrOH (équiv.) | TMSCHN <sub>2</sub> (équiv.) | Solvant | Temps (h) | Conversion (%) <sup>a,b</sup> |
|-----------------|------------|-----------------|------------------------------|---------|-----------|-------------------------------|
| 1               | (IPr)CuCl  | 1.1             | 1.4                          | THF     | 1         | 44                            |
| 2               | (IPr)CuCl  | 5               | 5                            | THF     | 16        | 80                            |
| 3               | (IPr)CuCl  | 12              | 5                            | THF     | 1         | 88 (83)                       |
| 4               | (IPr)CuCl  | 12              | 5                            | dioxane | 16        | 83                            |
| 5               | (IPr)CuCl  | 12              | 5                            | toluène | 16        | 92                            |
| 6               | (IPr)CuCl  | 12              | 5                            | Benzène | 16        | >98 (93)                      |
| 7               | (IPr)CuCl  | 12              | 2                            | Benzène | 16        | >98 (89)                      |
| 8               | (IPr)CuCl  | 12              | 1.5                          | Benzène | 16        | 89 (84)                       |
| 9               | (IPr)CuCl  | 12              | 2                            | THF     | 5         | 74                            |
| 10 <sup>c</sup> | (IPr)CuCl  | 12              | 2                            | THF     | 5         | >98 (92)                      |
| 11 <sup>c</sup> | (IMes)CuCl | 12              | 2                            | THF     | 16        | >98 (86)                      |
| 12              | (IMes)CuCl | 12              | 2                            | Benzène | 16        | >98                           |
| 13 <sup>c</sup> | CuCl       | 12              | 2                            | THF     | 16        | >98 (74)                      |
| 14              | CuCl       | 12              | 2                            | Benzène | 16        | >98                           |
| 15 <sup>c</sup> | CuI        | 12              | 2                            | THF     | 16        | >98                           |
| 16              | CuI        | 12              | 2                            | Benzène | 16        | >98                           |

(a) Conversion déterminée par GC/MS (%). (b) Rendement isolé (%). (c) Réaction à reflux du THF.

En modifiant, les conditions réactionnelles, l'alcène **69** a pu être obtenu avec 83 % de rendement par traitement de la *tert*-butylcyclohexanone en présence de 5 mol% (IPr)CuCl, de 15 équivalents de 2-propanol et de 5 équivalents de TMSCHN<sub>2</sub> à 60 °C

dans le THF (entrée 3). Ces quantités peuvent être réduites quand la réaction est portée à reflux (entrée 10). Étrangement, le benzène s'est révélé être un solvant très efficace pour cette transformation à 60 °C. Les complexes (IMes)CuCl, CuCl, CuI sont également efficace soit au reflux du THF (66 °C) soit à 60°C dans le benzène en présence de 12 équivalents de 2-propanol et de 2 équivalents de TMSCHN<sub>2</sub> (entrées 11-16).

La réaction de méthylation catalysée par le cuivre a été testée sur une série de cétones aliphatiques et aromatiques, activées ou non, en utilisant soit le chlorure de cuivre(I) soit le complexe (IPr)CuCl comme catalyseur (Tableau 26). La comparaison de ces deux catalyseurs démontre la supériorité des ligands carbènes *N*-hétérocycliques dans notre méthodologie. Ainsi, lorsque le complexe (IPr)CuCl est utilisé, de meilleurs rendements sont obtenus. En présence de (IPr)CuCl, les cétones aliphatiques et cycliques sont converties efficacement en alcènes 1,1-disubstitués (entrées 1-6). Les groupements esters ou alcoxy sont bien tolérés (entrées 3-6). Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées non cycliques sont également de bons substrats lorsque le complexe (IPr)CuCl est utilisé comme catalyseur (entrée 7). A l'inverse, dans ce cas, le chlorure de cuivre(I) est inefficace probablement dû à une complexation de type  $\pi$  entre le métal et le diène.<sup>98</sup> Finalement, les cétones aromatiques conduisent aussi aux styrènes  $\alpha$ -substitués correspondants avec de bons rendements (entrées 8-12).

Comme dans le cas de la méthylation des aldéhydes, le catalyseur de Wilkinson donne de meilleurs résultats que le (IPr)CuCl. Cependant, la transformation des composés présentant un groupement nitro reste problématique et un meilleur rendement a été obtenu avec le catalyseur de cuivre (entrée 10). Finalement, l'efficacité de notre méthylation catalytique est assez voisine de celle de la réaction de Wittig classique.<sup>99</sup>

---

<sup>98</sup> (a) Wang, X.-S.; Zhao, H.; Li, Y.-H.; Xiong, R.-G.; You, X.-Z. *Topics in Catalysis* **2005**, *35*, 43-61. (b) Ye, Q.; Wang, X.-S.; Zhao, H.; Xiong, R.-G. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 208-225.

<sup>99</sup> Exemples sélectionnés de réaction de Wittig sur les cétones : (a) Strekowski, L.; Battiste, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 279-282. (b) Adlercreutz, P.; Magnusson, G. *Acta Chem. Scand.* **1980**, *B34*, 647-51. (c) Perera, R. P.; Wimalasena, D. S.; Wimalasena, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2599-2605.

**Tableau 26.** Méthylénation des cétones catalysée par un complexe de cuivre

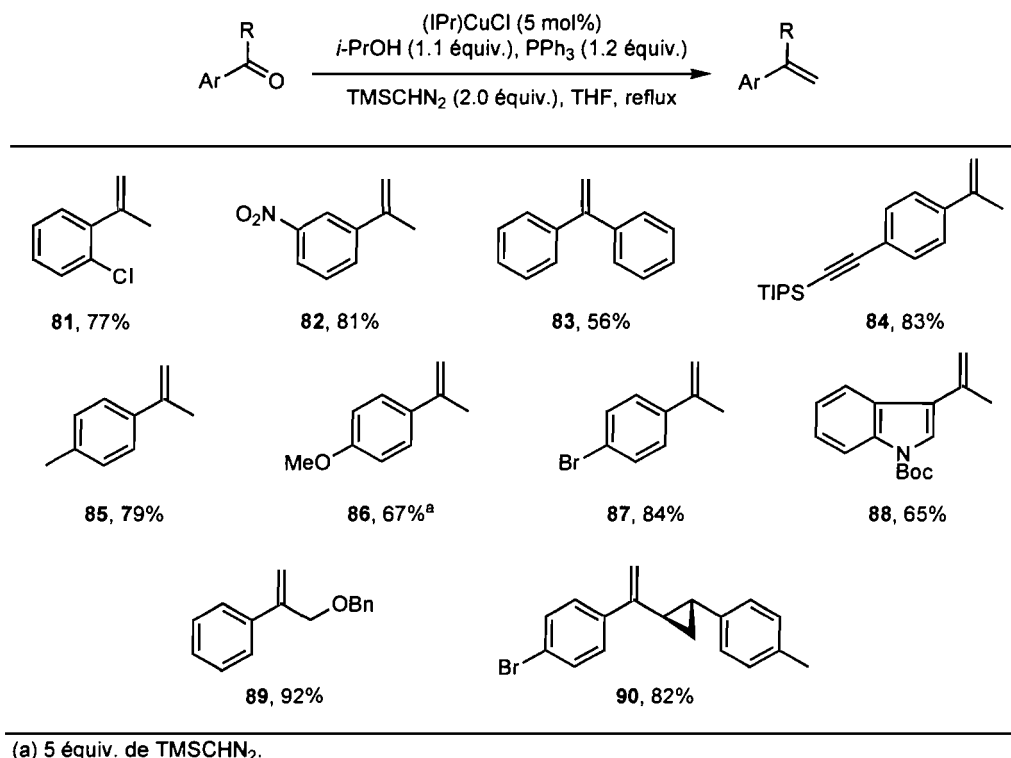
| Entrée | Produits          | Rendement (%) <sup>a</sup> |                      |                        |                     |
|--------|-------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
|        |                   | CuCl <sup>b</sup>          | IPrCuCl <sup>b</sup> | Wilkinson <sup>c</sup> | Wittig <sup>d</sup> |
| 1      | <b>69</b>         | 82                         | 92                   | n.d.                   | n.d.                |
| 2      | <b>70</b>         | <5                         | 68                   | n.d.                   | n.d.                |
| 3      | <b>71</b>         | 75                         | 93                   | n.d.                   | (80) <sup>99a</sup> |
| 4      | <b>72</b>         | 58                         | 73                   | 82 <sup>62d</sup>      | 77 <sup>e</sup>     |
| 5      | <b>73</b>         | 69                         | 78                   | 94                     | n.d.                |
| 6      | <b>74</b>         | 78                         | 86                   | n.d.                   | n.d.                |
| 7      | <b>75</b>         | <5                         | 75                   | 97 <sup>62d</sup>      | 79 <sup>e</sup>     |
| 8      | <b>76</b>         | 50                         | 78                   | n.d.                   | (73) <sup>99b</sup> |
| 9      | <b>77</b>         | 42                         | 78                   | n.d.                   | (95) <sup>99c</sup> |
| 10     | <b>78</b>         | 43                         | 73                   | 54                     | n.d.                |
| 11     | <b>79</b> (R=MeO) | 73                         | 75                   | 82 <sup>62d</sup>      | n.d.                |
| 12     | <b>80</b> (R=Br)  | n.d.                       | 81                   | 74 <sup>62d</sup>      | n.d.                |

(a) Rendement isolé (%). (b) Catalyseur (5 mol%) à 66 °C. (c) Catalyseur (2.5 mol%) à 60 °C. (d) Réaction de Wittig standard ; entre parenthèses, rendement de la littérature.

L'utilisation du complexe (IPr)CuCl a été testée sur d'autres cétones aromatiques pour évaluer la compatibilité fonctionnelle de la réaction (Schéma 11). Ainsi, des cycles aromatiques substitués par des groupements halogénés, nitro, méthoxy sont

bien tolérés. Il en est de même pour les carbamates, les éthers, les alcynes, les cyclopropanes et les esters.

**Schéma 11.** Méthylénation des cétones aromatiques catalysée par le complexe (IPr)CuCl

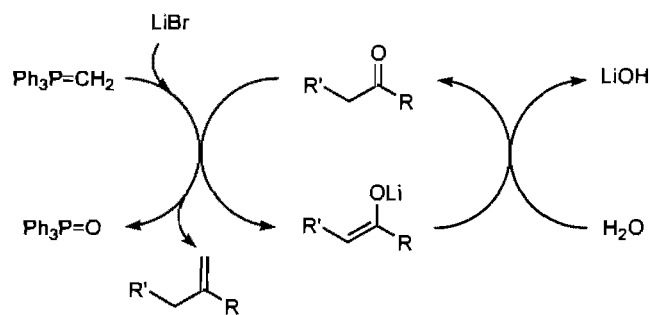


Toutefois, la méthodologie présente les mêmes limitations que la réaction de Wittig classique. Ainsi, les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées cycliques ou les  $\beta$ -cétoesters sont inertes dans nos conditions réactionnelles. Dans le premier cas, la raison est probablement d'origine orbitale. En effet, il est possible que l'ylure s'additionne en 1,4 plutôt qu'en 1,2 conduisant à la formation de sous-produits non désirés.<sup>100</sup> Dans le deuxième cas, les protons en position  $\alpha$  des groupements carbonylés sont trop acides et neutralisent l'ylure généré pendant la réaction.

<sup>100</sup> À notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de réaction de Wittig avec les dérivés carbonylés insaturés cycliques.

**Méthylénation des substrats sensibles aux bases.** Bien que la réaction de Wittig soit couramment utilisée en synthèse organique, elle présente certaines limitations. En effet, en plus d'être nucléophile, l'ylure de phosphore possède un caractère basique marqué et peut alors épimériser les centres asymétriques en position  $\alpha$  des composés carbonylés.<sup>101</sup> En 1980, Adlercreutz et Magnusson<sup>102</sup> ont mis au point une stratégie intéressante permettant d'obtenir des rendements élevés pour des substrats sensibles (Schéma 12). Ils ont constaté que l'ajout d'une quantité stoechiométrique d'eau dans la réaction après une période appropriée régénère la cétone n'ayant pas réagi. La cétone est à nouveau traitée avec un équivalent d'ylure de phosphore suivie d'un équivalent d'eau et ce cycle continue jusqu'à ce que l'oléfine soit isolée avec un excellent rendement.

**Schéma 12.** Méthylénation des cétones sensibles aux bases

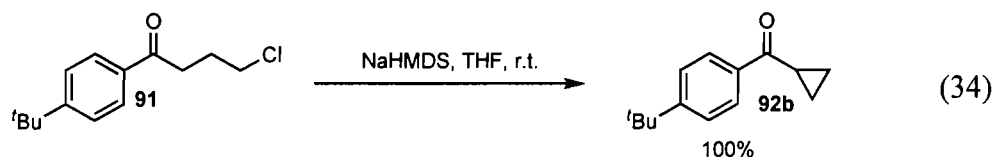


Valérie Paquet a démontré que la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson était très douce et permettait la méthylation d'aldéhyde  $\alpha$ -chiraux sans racémisation. Nous avons alors voulu vérifier si la même propriété était de mise en présence de complexes de cuivre. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la 1-(4-*tert*-butylphényl)-4-chlorobutan-1-one (91) puisque ce substrat est sensible aux bases. En présence d'un équivalent de base (NaHMDS et *t*-BuOK), le composé **91** donne quantitativement le produit **92b** (Équation (34)).

<sup>101</sup> Pour un exemple marquant, voir : McMurry, J. E.; von Beroldingen, L. A. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2027-2032.

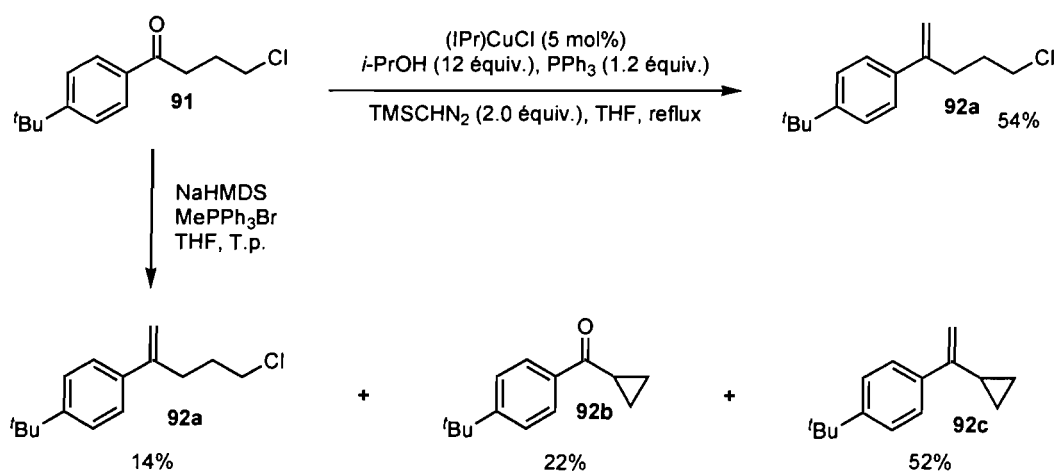
<sup>102</sup> Adlercreutz, P.; Magnusson, G. *Acta Chem. Scand.* **1980**, *B34*, 647-651.





Nous avons alors testé nos conditions réactionnelles sur la cétone **91**. Dans les conditions standards de la réaction de Wittig, un mélange de produits est obtenu. Les produits **92b** et **92c** sont notamment directement issus de la déprotonation de **91** (Schéma 13). A l'inverse, dans notre réaction de méthylation catalysé par (IPr)CuCl, l'alcène désiré **92a** est synthétisé avec un rendement de 54% bien que l'espèce réactionnelle soit la même. Les produits **92b** et **92c** étaient absents du brut réactionnel. Ceci démontre clairement l'avantage de notre méthodologie qui conduit à des transformations en milieu neutre et sans sel.

### Schéma 13. Méthylation des substrats sensibles aux bases

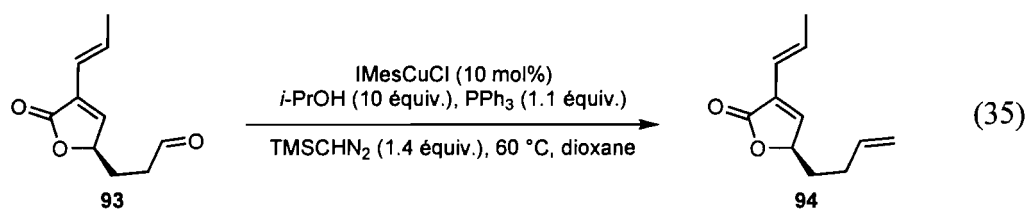


## 2.6. Conclusion

Nous avons décrit dans ce chapitre, l'utilisation de sels de cuivre simple et des complexes de type (NHC)CuX pour la méthylation des aldéhydes et des cétones en présence de 2-propanol, de la triphénylphosphine et de triméthylsilyldiazométhane avec de bons rendements (30-92%). Les sels de cuivre simples comme le chlorure ou l'iodure de cuivre(I) ont permis de combler des lacunes réactionnelles observées avec le complexe de Wilkinson, en particulier avec les composés hétéroaromatiques. Ces mêmes sels, avec des ligands de type carbènes *N*-hétérocycliques, sont encore plus

efficaces et ont montrés une tolérance fonctionnelle jusqu'alors jamais observée dans une réaction de méthylation catalytique et ce, notamment vis à vis des substrats électroniquement pauvres contenant des groupements nitro ou pyridine.

Par ailleurs, cette méthodologie a été appliquée avantageusement dans notre groupe par Michael Parmentier dans la synthèse totale de le (+)-Désoxygaliellalactone.<sup>103</sup> En effet, après optimisation, l'aldéhyde **93** est converti en alcène **94** avec 77% de rendement en présence de 10 mol% (IMes)CuCl à 60 °C dans le 1,4-dioxane alors que le complexe de Wilkinson est totalement inefficace pour cette transformation (Équation (35)).

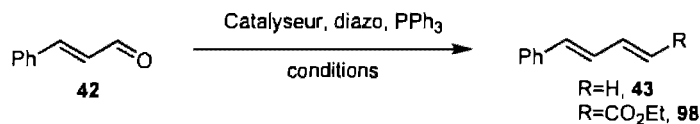


Notre objectif, maintenant, est d'étendre cette réactivité à l'utilisation d'autres composés diazoïques permettant ainsi d'accéder à un large éventail d'oléfines.

<sup>103</sup> Lebel, H.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3563-3566.

### *Chapitre 3. Développement d'une réaction d'oléfination catalysée au cuivre*

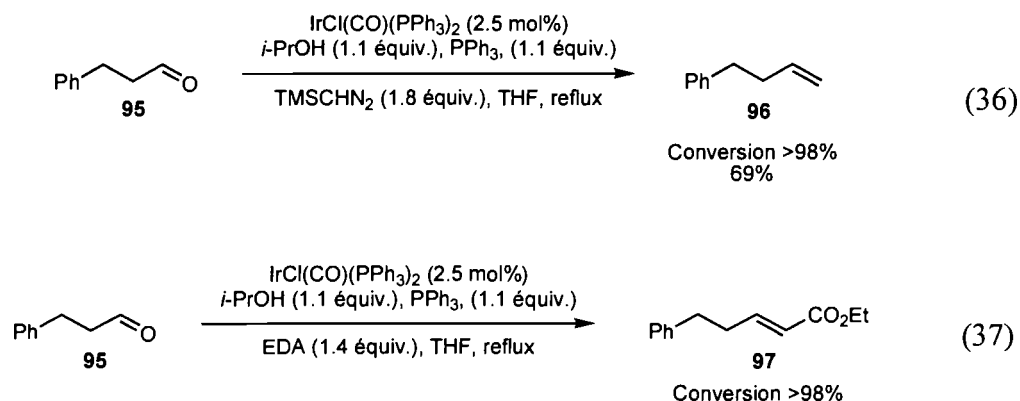
L'un des objectifs de cette thèse était de développer une méthodologie d'oléfination catalytique générale permettant la synthèse d'alcènes variés à partir de dérivés carbonylés utilisant divers composés diazoïques. Dans le chapitre d'introduction, nous avons décrit les systèmes catalytiques existants pour les réactions d'oléfination et de méthylation. Cependant lorsque nous avons commencé notre étude, aucun système permettant de réaliser les deux transformations n'avait été rapporté.<sup>25</sup> Des essais préliminaires nous ont d'ailleurs permis de montrer que les systèmes déjà rapportés ne pouvaient catalyser efficacement les deux transformations sans modifications des conditions réactionnelles. Quelques uns de ces résultats sont résumés dans le tableau 27. Par exemple, alors que le MTO (**12**) est un catalyseur de choix en oléfination, il est totalement inactif en méthylation catalytique (entrées 1-6). La même observation est faite avec le complexe  $\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$  (**23**) (entrées 12-15). Le complexe de ruthénium  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (**14**) présente une certaine activité en méthylation, notamment à température ambiante, mais le triméthylsilyldiazométhane doit être additionné goutte à goutte (entrées 7-11). Enfin, les catalyseurs à base de cobalt  $\text{Co}(4\text{-MeOTPP})$  ou de rhodium  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (**29**) pourraient être utilisés indifféremment en méthylation comme en oléfination après optimisation des conditions réactionnelles (entrées 16-24). Cependant ces catalyseurs sont relativement dispendieux.

**Tableau 27.** Réaction d'oléfination catalytique

| Entrée | Catalyseur (x mol%)   | Diazo                                | Conditions           | Produits  | Conversion (%) <sup>a</sup> |
|--------|---|--------------------------------------|----------------------|-----------|-----------------------------|
| 1      | MTO (5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, t.p., 16 h      | <b>43</b> | ≤5                          |
| 2      | MTO (5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | benzène, t.p., 16 h  | <b>43</b> | ≤5                          |
| 3      | MTO (5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, 60 °C, 16 h     | <b>43</b> | ≤5                          |
| 4      | MTO (5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | toluène, 80 °C, 16 h | <b>43</b> | ≤5                          |
| 5      | MTO (5 mol%)  | EDA                                  | benzène, t.p., 0.33h | <b>98</b> | (97) <sup>33a</sup>         |
| 6      | MTO (5 mol%)  | EDA                                  | THF, 60 °C, 6 h      | <b>98</b> | (82)                        |
| 7      | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%) | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, t.p., 16 h      | <b>43</b> | 59                          |
| 8      | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%) | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | DCE, 50 °C, 16 h     | <b>43</b> | 28(24)                      |
| 9      | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%) | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, 60 °C, 16 h     | <b>43</b> | 56(48)                      |
| 10     | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%) | EDA                                  | DCE, 50 °C, 8 h      | <b>98</b> | (92) <sup>40a</sup>         |
| 11     | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%) | EDA                                  | THF, 60 °C, 4 h      | <b>98</b> | (79)                        |
| 12     | Fe(TPP)Cl (2.5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, t.p., 16 h      | <b>43</b> | 20                          |
| 13     | Fe(TPP)Cl (2.5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, 60 °C, 16 h     | <b>43</b> | ≤5                          |
| 14     | Fe(TPP)Cl (2.5 mol%)  | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | toluène, 80 °C, 16 h | <b>43</b> | ≤5                          |
| 15     | Fe(TPP)Cl (2.5 mol%)  | EDA                                  | toluène, 80 °C, 16 h | <b>98</b> | (99) <sup>41</sup>          |
| 16     | Co(4-MeOTPP) (2.5 mol%)                                       | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, t.p., 16 h      | <b>43</b> | 33                          |
| 17     | Co(4-MeOTPP) (2.5 mol%)                                       | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, 60 °C, 16 h     | <b>43</b> | 81 (70)                     |
| 18     | Co(4-MeOTPP) (2.5 mol%)                                       | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | toluène, 80 °C, 16 h | <b>43</b> | 26                          |
| 19     | Co(4-MeOTPP) (2.5 mol%)                                       | EDA                                  | THF, 60 °C, 16 h     | <b>98</b> | (62)                        |
| 20     | Co(4-MeOTPP) (2.5 mol%)                                       | EDA                                  | toluène, 80 °C, 16 h | <b>98</b> | (75)                        |
| 21     | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%)               | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, t.p., 0.5 h     | <b>43</b> | (88) <sup>62a</sup>         |
| 22     | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%)               | TMSCHN <sub>2</sub> / <i>i</i> -PrOH | THF, 60 °C, 6 h      | <b>43</b> | 72                          |
| 23     | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%)               | EDA                                  | THF, t.p., 16 h      | <b>98</b> | 60 <sup>62a</sup>           |
| 24     | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (2.5 mol%)               | EDA                                  | THF, 60 °C, 16 h     | <b>98</b> | 86                          |

(a) Conversion déterminée par GC/MS. Entre parenthèses, rendement isolé.

Récemment, notre groupe de recherche a décrit un système utilisant le complexe de Vaska IrCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**32**) pour catalyser les réaction de méthylation et d'oléfination. Lorsque l'hydrocinnamaldéhyde (**95**) est traité avec TMSCHN<sub>2</sub>/*i*-PrOH ou EDA en présence de la triphénylphosphine et d'une quantité catalytique de Vaska IrCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.5 mol%), les oléfines **96** et **97** correspondantes sont respectivement formées (Équations (36) et (37)). Cependant, là encore, le prix du catalyseur est rédibitoire.



Dans ce chapitre, nous pr\u00e9senterons nos r\u00e9sultats dans le d\u00e9veloppement d'une m\u00e9thodologie g\u00e9n\u00e9rale d'ol\u00e9fination catalytique de type Wittig utilisant divers compos\u00e9s diazo\u00efques.

### 3.1. Ol\u00e9fination des ald\u00e9hyles avec le diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle.

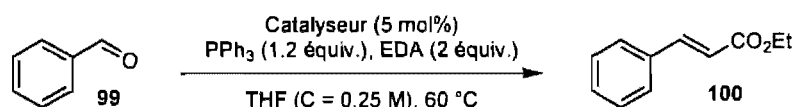
#### 3.1.1. Optimisation des conditions r\u00e9actionnelles.

En s'appuyant sur nos travaux dans la r\u00e9action catalytique de m\u00e9thyl\u00e9nation et sur ceux de Huang,<sup>30</sup> nous nous sommes int\u00e9ress\u00e9s dans un premier temps \u00e0 l'ol\u00e9fination des ald\u00e9hyles avec le diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle (EDA). Nous avons choisi d'optimiser les conditions r\u00e9actionnelles avec le benzald\u00e9hyde (**99**) (Tableau 28).

Lorsque le benzald\u00e9hyde (**99**) est trait\u00e9 avec du diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle et de la triph\u00e9nylphosphine, l'\u00e9thyle cinnamate (**100**) est obtenu avec de bons rendements et une bonne s\u00e9lectivit\u00e9 *trans* en pr\u00e9sence d'un grand nombre de sels cuivreux (Tableau 28, entr\u00e9es 1-8) et cuivriques (entr\u00e9es 9-15). \u00c0 l'exception des oxydes de cuivre(I) et (II) ainsi que du fluorure de cuivre(II), tous les complexes de cuivre test\u00e9s se sont r\u00e9v\u00e9l\u00e9s \u00eatre de bons catalyseurs pour cette transformation. Par contre, les complexes de type NHC, (IPr)CuCl, (IMes)CuCl et (ICy)CuCl n'ont donn\u00e9 que des conversions m\u00e9diocres (<60%) apr\u00e8s 24 heures de r\u00e9action. En pr\u00e9sence de sels de cuivre (I) cationiques, l'addition goutte \u00e0 goutte de l'EDA est n\u00e9cessaire pour minimiser la

dimérisation (entrées 7 et 8). Les sels de cuivre hydratés, sulfate et tétrafluoroborate de cuivre (II), sont des complexes particulièrement efficaces dans notre transformation (entrées 12 et 15). Ceci est d'autant plus surprenant que le sulfate de cuivre (II) anhydre est à l'inverse peu actif. Il est possible que la présence d'eau dans le milieu réactionnel favorise la réaction.<sup>104</sup> Nous avons poursuivi notre étude avec le CuI, plus aisément disponible et moins dispendieux.

**Tableau 28.** Oléfination du benzaldéhyde avec l'EDA en présence de sels de cuivre



| Entrée         | Catalyseur (5 mol%)                                  | Temps (h) | Rendements (%) <sup>a</sup> | E:Z <sup>b</sup> |
|----------------|--|-----------|-----------------------------|------------------|
| 1              | CuCl   | 16        | 87                          | 95:5             |
| 2              | CuCl/Phen <sup>c</sup>                               | 16        | 92                          | 97:3             |
| 3              | CuCl/AgPF <sub>6</sub>                               | 16        | 79                          | 97:3             |
| 4              | CuBr•DMS   | 16        | 94                          | 95:5             |
| 5              | CuI  | 10        | 94                          | 95:5             |
| 6              | CuCN   | 16        | 78                          | 98:2             |
| 7 <sup>d</sup> | Cu(MeCN)PF <sub>6</sub>                              | 16        | 90                          | 98:2             |
| 8 <sup>d</sup> | (CuOTf) <sub>2</sub> •Bz                             | 16        | 92                          | 97:3             |
| 9              | CuCl <sub>2</sub>                                    | 16        | 76                          | 96:4             |
| 10             | Cu(OAc) <sub>2</sub>                                 | 7         | 88                          | 95:5             |
| 11             | Cu(OTf) <sub>2</sub>                                 | 16        | 79                          | 96:4             |
| 12             | Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •xH <sub>2</sub> O | 5         | 97                          | 93:7             |
| 13             | Cu(acac) <sub>2</sub>                                | 16        | 84                          | 96:4             |
| 14             | CuSO <sub>4</sub> anhydre                            | 7         | 37 <sup>e</sup>             | 95:5             |
| 15             | CuSO <sub>4</sub> •5H <sub>2</sub> O                 | 7         | 90                          | 96:4             |

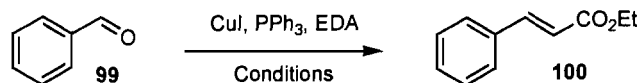
(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par analyse GC/MS sur le produit brut. (c) CuCl/1,10-Phénantroline (5 mol%). (d) Addition goutte à goutte de l'EDA. (e) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyl comme standard interne.

<sup>104</sup> Il est connu que l'addition d'eau en quantité catalytique peut avoir des effets étonnamment avantageux dans des processus organiques et/ou organométalliques tant au niveau du rendement que de la régio-, diastéréo- ou énantiosélectivité. Pour des exemples récents, voir : (a) Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H. Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 125-128. (b) Kawai, N.; Lagrange, J. M.; Ohmi, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4530-4537. (c) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594-4595. (d) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.

Pour une revue récente, voir : Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299-307.

L'optimisation des paramètres expérimentaux (concentration, quantité de catalyseur, de réactifs, solvant,...) nous a fourni une méthode efficace pour la formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **100** (Tableau 29).

**Tableau 29.** Oléfination du benzaldéhyde catalysée par l'iodure de cuivre



| Entrée         | PPh <sub>3</sub><br>(équiv.) | EDA<br>(équiv.) | CuI<br>(x mol%) | Conditions               | Temps (h) | Rendements (%) <sup>a</sup> | E:Z <sup>b</sup> |
|----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------|-----------------------------|------------------|
| 1              | 1.2                          | 1.5             | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 16        | 70                          | 95:5             |
| 2              | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 10        | 94                          | 95:5             |
| 3 <sup>c</sup> | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 10        | 76                          | 94:6             |
| 4 <sup>d</sup> | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 6         | 73                          | 89:11            |
| 5 <sup>e</sup> | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 6         | 47                          | 92:8             |
| 6              | 1.2                          | 2.5             | 5               | THF, C = 0.25, 25 °C     | 24        | 85                          | 94:6             |
| 7              | 1.2                          | 2.5             | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 10        | 92                          | 96:4             |
| 8              | 2                            | 2               | 5               | THF, C = 0.25, 60 °C     | 16        | 43 <sup>f</sup>             | 96:4             |
| 9              | 1.2                          | 2               | 2.5             | THF, C = 0.25, 60 °C     | 16        | 70                          | 97:3             |
| 10             | 1.2                          | 2               | 10              | THF, C = 0.25, 60 °C     | 6         | 90                          | 94:6             |
| 11             | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.10, 60 °C     | 16        | 79                          | 94:6             |
| 12             | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 0.50, 60 °C     | 5         | 75                          | 94:6             |
| 13             | 1.2                          | 2               | 5               | THF, C = 1.00, 60 °C     | 3         | 35 <sup>f</sup>             | 92:8             |
| 14             | 1.2                          | 2               | 5               | DCM, C = 0.25, 25 °C     | 16        | 81                          | 96:4             |
| 15             | 1.2                          | 2               | 5               | DCM, C = 0.25, 40 °C     | 16        | 90                          | 94:6             |
| 16             | 1.2                          | 2               | 5               | DCE, C = 0.25, 25 °C     | 24        | 66                          | 97:3             |
| 17             | 1.2                          | 2               | 5               | DCE, C = 0.25, 80 °C     | 16        | 83                          | 96:4             |
| 18             | 1.2                          | 2               | 5               | Dioxane, C = 0.25, 25 °C | 24        | 87                          | 94:6             |
| 19             | 1.2                          | 2               | 5               | Dioxane, C = 0.25, 50 °C | 6         | 58                          | 96:4             |
| 20             | 1.2                          | 2               | 5               | Benzène, C = 0.25, 25 °C | 24        | 69                          | 96:4             |
| 21             | 1.2                          | 2               | 5               | Benzène, C = 0.25, 80 °C | 16        | 86                          | 97:3             |
| 22             | 1.2                          | 2               | 5               | Toluène, C = 0.25, 25 °C | 16        | 76                          | 96:4             |
| 23             | 1.2                          | 2               | 5               | Toluène, C = 0.25, 80 °C | 16        | 85                          | 97:3             |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par analyse GC/MS sur le produit brut. (c) Additif : 0.5 équiv. de 2-propanol. (d) Additif : 0.5 équiv. de phénol. (e) Additif : 0.5 équiv. d'acide benzoïque. (f) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyl comme standard interne.

Lorsque le benzaldéhyde (**99**) est traité avec de la triphénylphosphine (1.2 équivalent), de l'EDA (2 équivalents) en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre(I) (5 mol%) dans le THF à 60 °C (C = 0.25 M), le cinnamate d'éthyle (**100**)

est isolé avec un rendement de 94% et une bonne sélectivité (entrée 2). Ces conditions nous permettent de maximiser le rendement tout en limitant la formation des sous-produits comme le maléate et le fumarate d'éthyle, produits résultant de la dimérisation de l'EDA, ainsi que du produit de la réaction d'aza-Wittig  $\text{PhCH=N-N=CHCO}_2\text{Et}$ . La dimérisation est favorisée lorsque la quantité de catalyseur ou la concentration sont plus élevées. Tandis que la formation de la diimine est favorisée à des concentrations ou des quantités de catalyseur plus faibles ou quand le nombre d'équivalents de  $\text{PPh}_3$  est plus élevé. Un autre point expérimental important est que l'EDA peut être additionné en une fois sans que nous observions une dimérisation importante de ce composé diazoïque, ce qui n'est pas le cas de certains autres systèmes catalytiques.<sup>26,35,37,40a,46a,56</sup>

Il est connu depuis plusieurs années que l'ajout d'acide de Brønsted permet d'accélérer les vitesses de réaction mais aussi d'améliorer les rendements et les sélectivités dans la réaction de Wittig.<sup>3c,38,43b,105</sup> Dans nos conditions, l'ajout d'acide de Brønsted permet d'accélérer des vitesses de réaction mais les rendements et les sélectivités chutent drastiquement (entrées 3-5).

Finalement, nous avons été surpris de constater que de nombreuses conditions réactionnelles pouvaient être appliquées. Ainsi, une grande variété de solvants sont compatibles : les solvants chlorés (DCM ou DCE), aromatiques (benzène ou toluène) ainsi que les éthers cycliques (THF ou 1,4-dioxane). De même, la réaction peut être réalisée à température ambiante ou à des températures plus élevées. Cependant, à température ambiante, le produit d'aza-Wittig se forme de façon non négligeable ce qui explique les rendements plus modérés.

Par la suite, nous voulions savoir s'il était possible d'améliorer le rapport *E/Z* en modifiant l'encombrement du groupement alkyle du composé diazoïque (Tableau 30).

---

<sup>105</sup> Voir aussi : Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8608-8615.



**Tableau 30.** Influence du diazoacétate d'alkyle sur la stéréochimie de la réaction d'oléfination

| Entrée | Groupement R          | Temps (h) | Conversion (%) <sup>a</sup> | Rdts (%) <sup>b</sup> | <i>E/Z</i> <sup>c</sup> |
|--------|-----------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1      | Me                    | 16h       | > 98                        | 74                    | 95:5                    |
| 2      | Et                    | 16h       | > 98                        | 85                    | 96:4                    |
| 3      | <sup>t</sup> Bu       | 16h       | 90                          | 76                    | 94:6                    |
| 4      | C(Ph) <sub>2</sub> Me | 10h       | 10                          | n.d.                  | 92:8                    |
| 5      |                       | 40h       | < 5                         | n.d.                  | n.d.                    |

(a) Conversion déterminée par GC/MS. (b) Rendement isolé. (c) Rapport déterminé par GC/MS.

Lorsque R est un méthyle, un éthyle ou un *tert*-butyle, la sélectivité est sensiblement la même (entrées 1-3). Cependant, lorsque la taille du groupement augmente, la sélectivité chute. Plus important encore, la réactivité devient problématique possiblement dû à l'encombrement stérique de l'ylure de phosphore (entrées 4-5).

### 3.1.2. Oléfination des aldéhydes aliphatiques avec l'EDA

Plusieurs aldéhydes aliphatiques sont compatibles avec nos conditions réactionnelles (Tableau 31). Les aldéhydes aliphatiques linéaires sont isolés avec de bons rendements (entrées 1-5), mais les aldéhydes aliphatiques plus encombrés sont également de bons substrats (entrées 6-7). Les aldéhydes  $\alpha$ -chiraux réagissent pour produire les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés correspondants avec une rétention complète de la configuration (entrées 8-12). Finalement, les aldéhydes conjugués conduisent aux produits désirés avec d'excellents rendements (entrées 13-14). Dans tous les cas, la sélectivité *E/Z* est supérieure à 88:12. La compatibilité fonctionnelle est excellente de sorte que les éthers, les amines secondaires et tertiaires, les thioéthers et les acétals sont bien tolérés dans nos conditions réactionnelles.

**Tableau 31.** Oléfination catalytique des aldéhydes aliphatiques avec l'EDA

| Entrée | Produit              | THF, 60 °C             |                         | Toluène, 80 °C         |                         |
|--------|----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|        |                      | Yield (%) <sup>a</sup> | <i>E:Z</i> <sup>b</sup> | Yield (%) <sup>a</sup> | <i>E:Z</i> <sup>b</sup> |
| 1      | $n = 1$ , <b>101</b> | 82                     | 95:5                    | 86                     | 95:5                    |
| 2      | $n = 2$ , <b>97</b>  | 86                     | 93:7                    | ---                    | ---                     |
| 3      | R = Bn, <b>102</b>   | 81                     | 88:12                   | ---                    | ---                     |
| 4      | R = TBS, <b>103</b>  | 74                     | 93:7                    | 79                     | 95:5                    |
| 5      | <b>104</b>           | 86                     | 91:9                    | 86                     | 91:9                    |
| 6      | <b>105</b>           | 77                     | 95:5                    | 72                     | 97:3                    |
| 7      | <b>106</b>           | 72                     | 94:6                    | 79                     | 97:3                    |
| 8      | <b>107</b>           | 76                     | 93:7                    | ---                    | ---                     |
| 9      | <b>108</b>           | 69                     | 97:3                    | 72                     | 93:7                    |
| 10     | <b>109</b>           | 82                     | 93:7                    | 72                     | 91:9                    |
| 11     | <b>110</b>           | 84                     | 98:2                    | 74                     | 97:3                    |
| 12     | <b>111</b>           | 73                     | 94:6                    | 79                     | 94:6                    |
| 13     | <b>98</b>            | 92                     | 93:7                    | ---                    | ---                     |
| 14     | <b>112</b>           | 84                     | 92:8                    | 68                     | 96:4                    |

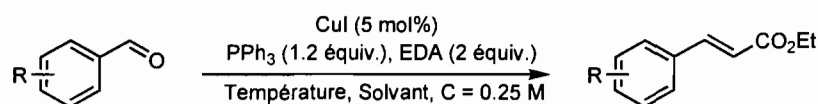
(a) Rendements isolés. (b) Rapport *E/Z* déterminé par GC/MS sur le brut réactionnel.

### 3.1.3. Oléfination des aldéhydes aromatiques avec l'EDA

Nous avons pu aussi constater que les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques étaient d'excellents substrats (Tableau 32 et Schéma 14). Les réactions catalytiques d'oléfination ont été réalisées dans trois conditions différentes : DCM/40 °C, THF/60 °C et toluène/80 °C lesquelles donnent toutes de bons résultats. Le THF reste le solvant de choix, même si l'utilisation du DCM ou du toluène permet d'affiner le rendement dans certains cas.

Les benzaldéhydes substitués en position 2, 3 ou 4 par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sont convertis en cinnamates d'éthyle avec de bons rendements (65-95%) et d'excellentes sélectivités *trans* (>91:9). Les éthers, les amines, les nitros, les chlorures et bromures, les esters aromatiques sont bien tolérés.

**Tableau 32.** Oléfination catalytique de benzaldéhydes avec l'EDA

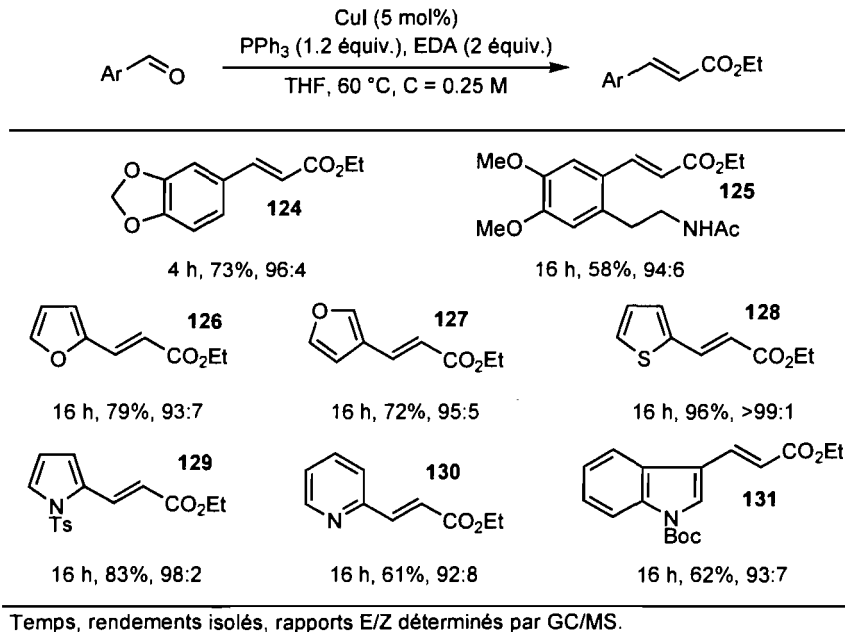


| Entrée | Groupement R         | Produit    | Conditions <sup>a</sup> |                         |                             |
|--------|----------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|        |                      |            | 40 °C, DCM <sup>b</sup> | 60 °C, THF <sup>b</sup> | 80 °C, Toluene <sup>b</sup> |
| 1      | H                    | <b>100</b> | 16h, 90%, 94:6          | 10h, 94%, 95:5          | 10h, 85%, 97:3              |
| 2      | 2-CO <sub>2</sub> Me | <b>113</b> | 16h, 95%, 98:2          | 16h, 88%, 95:5          | 16h, 91%, 96:4              |
| 3      | 2-Cl                 | <b>114</b> | 16h, 86%, 93:7          | n.d.                    | n.d.                        |
| 4      | 2-Br                 | <b>115</b> | 16h, 86%, 93:7          | 16h, 92%, 91:9          | n.d.                        |
| 5      | 3-MeO                | <b>116</b> | 16h, 94%, >99:1         | n.d.                    | n.d.                        |
| 6      | 4-Me                 | <b>117</b> | 16h, 85%, 99:1          | n.d.                    | n.d.                        |
| 7      | 4-Cl                 | <b>118</b> | 16h, 88%, 97:3          | n.d.                    | n.d.                        |
| 8      | 4-Br                 | <b>119</b> | 16h, 91%, 98:2          | 16h, 94%, 98:2          | n.d.                        |
| 9      | 4-MeO                | <b>120</b> | 16h, 84%, >99:1         | n.d.                    | n.d.                        |
| 10     | 4-BocNH              | <b>121</b> | 16h, 85%, 98:2          | 16h, 72%, >99:1         | 16h, 78%, >99:1             |
| 11     | 4-Me <sub>2</sub> N  | <b>122</b> | 40h, 75%, >99:1         | 16h, 78%, 89:11         | 16h, 65%, 88:12             |
| 12     | 4-NO <sub>2</sub>    | <b>123</b> | 16h, 92%, 98:2          | 16h, 78%, 98:2          | 16h, 83%, 98:2              |

(a) n. d.: non déterminé. (b) Temps de réaction, rendement isolé, rapport *E/Z* déterminé par analyse GC/MS.

De plus, les benzaldéhydes très substitués ainsi que les hétéroaromatiques (thiophène, furane, pyridine, pyrrole et indole) sont convertis en esters  $\alpha,\beta$ -insaturés avec de bons rendements (58-96%) (Schéma 14).

**Schéma 14.** Oléfination catalytique d'aldéhydes aromatiques avec l'EDA

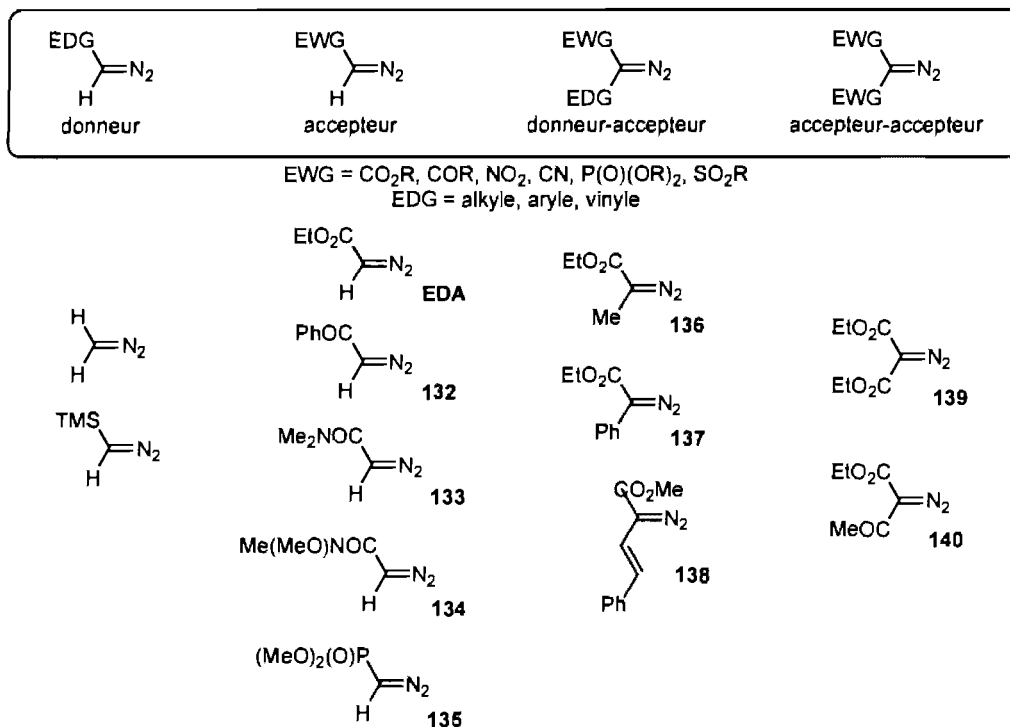


De nombreux esters insaturés ont pu être isolés à partir d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques avec de bons rendements lorsque ceux-ci sont traités avec de la triphénylphosphine et de l'EDA en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (I) dans le THF à 60 °C. Ainsi, il est possible de réaliser, dans les mêmes conditions réactionnelles, des réactions de méthylation et d'oléfination en présence d'un catalyseur simple, commercial et peu coûteux, l'iodure de cuivre(I). Nous avons voulu par la suite faire varier le composé diazoïque pour élargir davantage l'étendue des produits possibles.

### 3.2. Oléfination des aldéhydes avec d'autres composés diazoïques.

Les composés diazoïques sont classés en plusieurs groupes : les donneurs, les accepteurs, les donneurs-accepteurs et les accepteurs-accepteurs (Schéma 15).

## Schéma 15. Les composés diazoïques



Dans les composés diazoïques de type donneurs, nous retrouvons le diazométhane et le triméthylsilyldiazométhane. Ce dernier nous a permis de réaliser notre réaction catalytique de méthylation. Dans le groupe des accepteurs, le diazoacétate d'éthyle nous a permis d'accéder aux réactions d'oléfination et à la synthèse d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Nous avons alors étudié la réactivité des autres composés diazoïques de cette famille dans notre système réactionnel (Tableau 33).

Le diazoacétophénone (**132**) conduit aux cétones insaturées à partir d'aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques avec de bons rendements (58-74%) et des sélectivités >88:12 (entrées 2, 6, 10, 17). Des amides conjuguées, incluant les amides de Weinreb,<sup>106</sup> sont également isolés (entrées 3, 7, 9, 11-12, 16, 18). Finalement, le réactif de Seyferth-Gilbert (**135**)<sup>107</sup> réagit avec les composés aliphatiques et aromatiques pour produire des phosphonates  $\alpha,\beta$ -insaturés avec de

<sup>106</sup> Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

<sup>107</sup> Seyferth, D.; Marmor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493-2496.

bons rendements et des sélectivités *trans* >99:1. Dans tous les cas, la réaction doit être réalisée à 80 °C au lieu de 60 °C pour avoir des rendements isolés plus importants, probablement dû à la réactivité plus faible de ces ylures de phosphore.

**Tableau 33.** Oléfination des aldéhydes avec des composés diazoïques accepteurs

| Entrée | Produits   | Rdts(%) <sup>a</sup> | <i>E:Z</i> <sup>b</sup> |
|--------|--|----------------------|-------------------------|
|        |  |                      |                         |
| 1      | R <sup>2</sup> = H, <b>96</b>  | 52                   | ---                     |
| 2      | R <sup>2</sup> = C(O)Ph, <b>141</b>  | 69                   | 88:12                   |
| 3      | R <sup>2</sup> = C(O)NMe <sub>2</sub> , <b>142</b>                         | 87                   | 89:11                   |
| 4      | R <sup>2</sup> = P(O)(OMe) <sub>2</sub> , <b>143</b>                       | 69                   | 89:11                   |
|        |  |                      |                         |
| 5      | R <sup>2</sup> = H, <b>50</b>  | 58                   | ---                     |
| 6      | R <sup>2</sup> = C(O)Ph, <b>144</b>  | 58                   | 93:7                    |
| 7      | R <sup>2</sup> = C(O)N(OMe)Me, <b>145</b>                                  | 83                   | 96:4                    |
| 8      | R <sup>2</sup> = P(O)(OMe) <sub>2</sub> , <b>146</b>                       | 67                   | 95:5                    |
|        |  |                      |                         |
| 9      | <b>147</b>   | 77                   | 93:7                    |
|        |  |                      |                         |
| 10     | R <sup>2</sup> = C(O)Ph, <b>148</b>  | 74                   | 90:10                   |
| 11     | R <sup>2</sup> = C(O)NMe <sub>2</sub> , <b>149</b>                         | 84                   | >99:1                   |
| 12     | R <sup>2</sup> = C(O)N(OMe)Me, <b>150</b>                                  | 72                   | 96:4                    |
| 13     | R <sup>2</sup> = C(O)NHCH <sub>2</sub> <sup><i>i</i></sup> -Pr, <b>151</b> | 77                   | 90:10                   |
| 14     | R <sup>2</sup> = P(O)(OMe) <sub>2</sub> , <b>152</b>                       | 54                   | 98:2                    |
|        |  |                      |                         |
| 15     | R <sup>2</sup> = H, <b>153</b>   | 78                   | ---                     |
| 16     | R <sup>2</sup> = C(O)NMe <sub>2</sub> , <b>154</b>                         | 77                   | 97:3                    |
|        |  |                      |                         |
| 17     | R <sup>2</sup> = C(O)Ph, <b>155</b>  | 74                   | 98:2                    |
| 18     | R <sup>2</sup> = C(O)NMe <sub>2</sub> , <b>156</b>                         | 82                   | 97:3                    |

(a) Rendement isolé. (b) Rapport déterminé par GC/MS sur le brut réactionnel.

L'utilisation de composés diazoïques plus fonctionnalisés et diversifiés permet des stratégies plus convergentes pour la préparation de molécules plus complexes. En effet, non seulement les amides de Weinreb sont des intermédiaires synthétiques

importants<sup>108</sup> mais de façon générale les amides insaturés se retrouvent dans plusieurs molécules possédant notamment des propriétés anticonvulsantes.<sup>109</sup> De plus, ce motif est très commun dans les pesticides.<sup>110</sup> De même, les groupements phosphonates agissent comme des mimiques d'acide carboxyliques dans certains produits naturels.<sup>111</sup>

Contrairement aux composés diazoïques donneurs ou accepteurs, les accepteurs-donneurs **136** et **137** et les accepteurs-accepteurs **139** et **140** se sont montrés inefficaces dans notre méthodologie d'oléfination catalytique. Si ce résultat n'est pas surprenant dans le cas des composés **139-140**, ce résultat est incompréhensible dans le cas des composés diazoïques donneurs-accepteurs **136-137**. En effet, dans tous les cas, la formation de l'ylure de phosphore, à partir de la triphénylphosphine et du dérivé diazoïque en présence d'une quantité catalytique de CuI, a été observée par GC/MS. Cependant, ces espèces se sont montrées inertes vis-à-vis des aldéhydes dans nos conditions réactionnelles, même au reflux du toluène. Dans le cas des ylures de phosphore dérivés des composés diazoïques accepteur-accepteur, ce résultat n'est pas étonnant puisque ces derniers ont déjà été décrits comme inertes car trop stables.<sup>33</sup> Cependant ce résultat est étrange dans le cas des dérivés diazoïques accepteur-donneur puisque les ylures de phosphore correspondants sont communément utilisés dans des réactions de Wittig en synthèse totale.<sup>112</sup>

En conclusion, l'iodure de cuivre(I) s'est révélé être un catalyseur général et peu coûteux pour la réaction d'oléfination catalytique. Une variété importante d'aldéhydes et de composés diazoïques de type accepteur, en présence de triphénylphosphine a permis la synthèse de cétones, d'esters, d'amides et de

---

<sup>108</sup> (a) Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517-524. (b) Singh, J.; Satyamurthi, N.; Aidhen, I. S. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340-347. (c) Khlestkin, V. K.; Mazhukin, D. *G. Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 967-993.

<sup>109</sup> Wang, S.; Li, R.; Liu, W.; Xu, X.; Guan, Y. *Youji Huaxue*, **1988**, *8*, 217.

<sup>110</sup> Watkins, R. W.; Mosson, H. J.; Gurney, J. E.; Cowan, D. P.; Edwards, J. P. *Crop. Prot.* **1996**, *15*, 77.

<sup>111</sup> Malachowski, W.P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625-7634.

<sup>112</sup> Pour de exemples récents, voir : (a) Cantagrel, G.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 2983-2986. (b) Villa, M. V. J.; Targett, S. M.; Barnes, J. C.; Whittingham, W. G.; Marquez, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1631-1633. (c) Sarabia, F.; Sanchez-Ruiz, A.; Martin-Ortiz, L.; Garcia-Castro, M.; Chammaa, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5091-5094. (d) Ichige, T.; Okano, Y.; Kanoh, N.; Nakata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9862-9863. (e) Mali, R. S.; Joshi, P. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2753-2760.

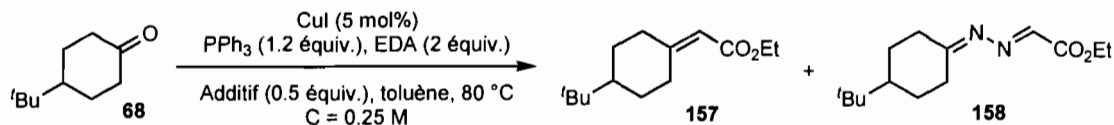
phosphonates  $\alpha,\beta$ -insaturés avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité dans des conditions neutres et sans sels. L'efficacité du catalyseur n'est pas affectée par la présence de groupements complexants (nitro, thiol, amine, pyridine) et la compatibilité fonctionnelle est excellente (éthers, alcynes, amides, esters, halogénures, acétals, carbamates).

### 3.3. Oléfination des cétones avec le diazoacétate d'éthyle

L'oléfination catalytique des cétones avec l'EDA a déjà été rapportée par Zhang et Kühn.<sup>37,46b</sup> Ainsi, les temps de réaction sont généralement plus longs et la température du milieu réactionnel doit être plus élevée. De plus, l'ajout d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted (l'acide benzoïque est communément employé) est nécessaire afin d'augmenter les vitesses de réaction.<sup>105</sup>

L'effet de l'acide de Brønsted est notoire. Lorsque la *tert*-butylcyclohexanone (**68**) est traité avec de l'EDA, de la triphénylphosphine en présence d'une quantité catalytique de CuI (5 mol%) à 60 °C dans le THF, la conversion en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **157** est seulement de 2% après 16h. L'ajout de 0.5 équiv. d'acide benzoïque conduit à une conversion de 72% (Tableau 34, entrées 1 et 3). Cependant, la formation du produit de la réaction d'aza-Wittig **158** est majoritaire. La variation du pKa de l'acide, par substitution de l'acide benzoïque, permet d'inverser le rapport entre les produits de Wittig et d'aza-Wittig en faveur du produit désiré mais les conversions restent modérées (entrées 3, 11 et 12). Plusieurs autres acides carboxyliques ont été testés sans toutefois permettre d'améliorer significativement l'efficacité de la transformation (entrées 14-17). Zhang a rapporté que le phénol pouvait avoir le même effet que l'acide benzoïque mais avec des temps de réaction plus longs.<sup>46b</sup> Nous avons alors examiné l'influence de divers alcools dans notre réaction. Les alcools aliphatiques fournissent majoritairement l'oléfine mais avec de faibles conversions (entrées 18-20). Une série de phénols a également été testée. Le phénol et le 4-nitrophénol se sont montrés les plus efficaces surtout si les temps de réaction sont allongés et la réaction réalisée à une température plus élevée (80 °C dans le toluène). Cependant, si le 4-nitrophénol permet d'avoir des conversions plus rapides, la réaction est moins propre et les rendements isolés sont plus faibles (entrées 21, 25-27).



**Tableau 34.** Oléfination catalytique de la *tert*-butylcyclohexanone (**68**)

| Entr\u00e9e     | Catalyseur (5 mol%)                   | Additif  | Conditions                  | Temps (h) | Conv. (%) <sup>a</sup> | 157/158 <sup>b</sup> | Rendement 157 (%) <sup>c</sup> |
|-----------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|-----------|------------------------|----------------------|--------------------------------|
| 1               | CuI                                   | ---  | THF, 60 °C                  | 16        | 2                      | n.d.                 | ---                            |
| 2               | CuI                                   | CH <sub>3</sub> COOH   | THF, 60 °C                  | 16        | 8                      | 3.3/1                | ---                            |
| 3               | CuI                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 72                     | 1/2.5                | ---                            |
| 4               | CuI                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 40        | 93                     | 1/2.2                | 25                             |
| 5               | CuCl                                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 64                     | 1/2.5                | ---                            |
| 6               | (IPr)CuCl                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 57                     | 1/5                  | ---                            |
| 7               | Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 40                     | 1/1.8                | ---                            |
| 8 <sup>e</sup>  | (CuOTf) <sub>2</sub> ·0.5Bz           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 63                     | 4.6/1                | ---                            |
| 9               | CuI                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH                                 | Tolu\u00e8ne, 80 °C         | 24        | >98                    | 2/1                  | 57                             |
| 10              | CuI                                   | 2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H               | THF, 60 °C                  | 16        | 40                     | 1/4                  | ---                            |
| 11              | CuI                                   | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H              | THF, 60 °C                  | 16        | 40                     | 1.7/1                | ---                            |
| 12              | CuI                                   | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H | THF, 60 °C                  | 16        | 52                     | 1/9.5                | ---                            |
| 13              | CuI                                   | 4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H               | THF, 60 °C                  | 16        | 61                     | 1/1.4                | ---                            |
| 14              | CuI                                   | Acide 2-pinacolique  | THF, 60 °C                  | 16        | 80                     | <b>158</b>           | ---                            |
| 15              | CuI                                   | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COOH                                | THF, 60 °C                  | 16        | 44                     | 1/3                  | ---                            |
| 16              | CuI                                   | Acide malonique  | THF, 60 °C                  | 16        | 29                     | 1/2.2                | ---                            |
| 17              | CuI                                   | Acide mand\u00e9lique  | THF, 60 °C                  | 16        | 41                     | 1/12.8               | ---                            |
| 18              | CuI                                   | CH <sub>3</sub> OH   | THF, 60 °C                  | 16        | 5                      | <b>157</b>           | ---                            |
| 19              | CuI                                   | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH                                 | THF, 60 °C                  | 16        | 6                      | 1/1.5                | ---                            |
| 20              | CuI                                   | 2-propanol   | THF, 60 °C                  | 16        | 5                      | <b>157</b>           | ---                            |
| 21              | CuI                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH                                   | THF, 60 °C                  | 16        | 38                     | 12/1                 | ---                            |
| 22              | CuI                                   | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH                | THF, 60 °C                  | 16        | 37                     | <b>157</b>           | ---                            |
| 23              | CuI                                   | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH                              | THF, 60 °C                  | 16        | 53                     | 3.9/1                | ---                            |
| 24              | CuI                                   | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH                             | THF, 60 °C                  | 16        | 13                     | <b>157</b>           | ---                            |
| 25              | CuI                                   | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH                | THF, 60 °C                  | 16        | 84                     | <b>157</b>           | 54                             |
| <b>26</b>       | <b>CuI</b>                            | <b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH</b>                                | <b>Tolu\u00e8ne, 80 °C</b>  | <b>48</b> | <b>95</b>              | <b>10/1</b>          | <b>76</b>                      |
| 27              | CuI                                   | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH                | Tolu\u00e8ne, 80 °C         | 48        | 95                     | 20/1                 | 68                             |
| <b>28</b>       | <b>CuI</b>                            | <b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH</b>                                | <b>Tolu\u00e8ne, 110 °C</b> | <b>40</b> | <b>97</b>              | <b>12/1</b>          | <b>85</b>                      |
| 29 <sup>d</sup> | (CuOTf) <sub>2</sub> ·0.5Bz           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH                                   | Tolu\u00e8ne, 80 °C         | 40        | >98                    | 9/1                  | 79                             |

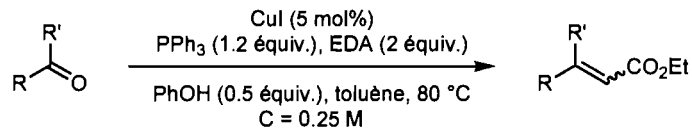
(a) Conversion d\u00e9termin\u00e9e entre RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyle comme standard interne. (b) D\u00e9termin\u00e9 par GC/MS. (c) Rendement isol\u00e9. (d) Addition goutte \u00e0 goutte de l'EDA.

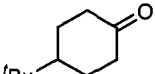
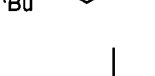
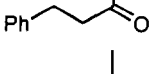
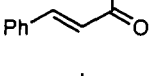
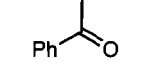
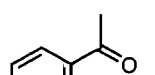
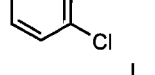
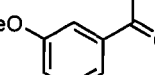
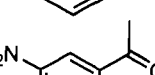
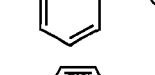
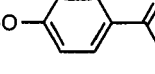
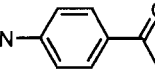

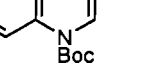
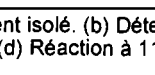

Comme dans le cas des ald\u00e9hydes, le complexe (CuOTf)<sub>2</sub>·Bz est \u00e9galement un catalyseur efficace pour l'ol\u00e9fination catalytique des c\u00e9tones mais le diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle doit \u00eatre additionn\u00e9 goutte \u00e0 goutte sur plusieurs heures pour \u00e9viter la

dimérisation du composé diazoïque et optimiser les rendements. L'usage de résine acide aurait pu nous permettre de faciliter le parachèvement de la réaction. Cependant, les résines acides de type Amberlyst<sup>®</sup> ou DOWEX<sup>®</sup> ne conduisent qu'à la décomposition de l'EDA et aucune conversion n'a pu être observée.

Finalement, lorsque la *tert*-butylcyclohexanone (68) est traitée avec du diazoacétate d'éthyle (2 équivalents), de la triphénylphosphine (1.2 équivalents) en présence d'une quantité catalytique de CuI (5 mol%) dans le toluène, l'oléfine correspondante **157** est isolée avec 76% et 85% de rendement respectivement à 80 °C et au reflux du toluène (entrées 26 et 28).

L'étendue de la réaction a ensuite été examinée (Tableau 35). Les cétones aliphatiques, insaturées ou aromatiques sont converties en esters  $\alpha,\beta$ -insaturés avec des rendements allant de modérés à bons (58-88%). La diastéréosélectivité de la réaction est modérée mais reste standard par rapport à ce qui est observé dans les réactions de Wittig classiques ou dans les autres méthodes catalytiques.<sup>37,43a,46b,57</sup> L'emploi du phénol comme acide de Brønsted a toujours donné de meilleurs résultats que l'acide benzoïque (entrées 1-2, 4-5, 7 et 9, 14-15). L'oléfination des cétones aromatiques électroniquement pauvres donne de meilleurs résultats que leurs analogues plus riches en électrons probablement parce que ces composés sont plus électrophiles (entrées 7, 10-14). De plus, les temps de réaction pour les cétones aromatiques électroniquement riches sont plus longs, les températures de réaction plus élevées et les conversions rarement complètes.

**Tableau 35.** Oléfination catalytique des cétones avec l'EDA.

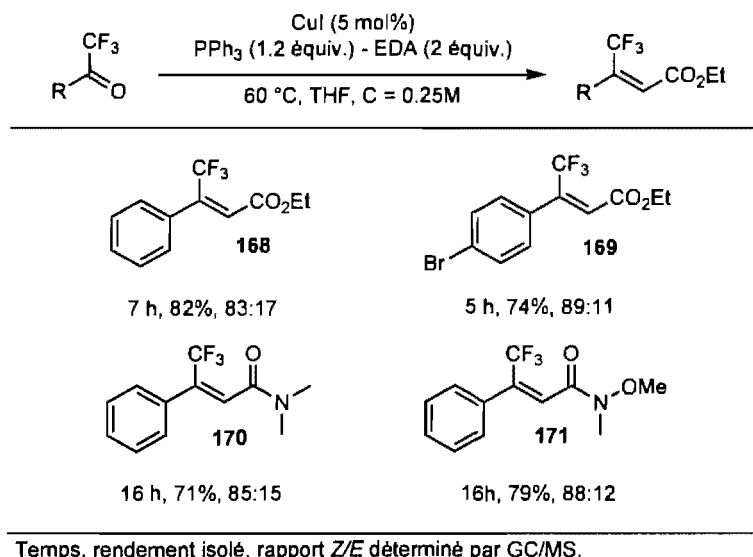
| Entrée          | Cétone  | Produit    | Temps (h) | Rendement(%) <sup>a</sup> | E:Z <sup>b</sup> |
|-----------------|---|------------|-----------|---------------------------|------------------|
| 1               |    | <b>157</b> | 48        | 76                        | ---              |
| 2 <sup>c</sup>  |    | <b>157</b> | 24        | 57                        | ---              |
| 3 <sup>d</sup>  |    | <b>157</b> | 40        | 85                        | ---              |
| 4               |    | <b>159</b> | 40        | 79                        | 75:25            |
| 5 <sup>c</sup>  |    | <b>159</b> | 24        | 57                        | 79:21            |
| 6               |    | <b>160</b> | 24        | 65                        | 71:29            |
| 7               |    | <b>161</b> | 48        | 68                        | 65:35            |
| 8 <sup>d</sup>  |   | <b>161</b> | 40        | 75                        | 63:37            |
| 9 <sup>c</sup>  |  | <b>161</b> | 24        | 49                        | 62:38            |
| 10              |  | <b>162</b> | 24        | 78                        | 64:36            |
| 11 <sup>d</sup> |  | <b>163</b> | 48        | 63                        | 80:20            |
| 12              |  | <b>164</b> | 24        | 77                        | 72:28            |
| 13 <sup>d</sup> |  | <b>165</b> | 72        | 58                        | 66:34            |
| 14              |  | <b>166</b> | 24        | 88                        | 70:30            |
| 15 <sup>c</sup> |  | <b>166</b> | 24        | 65                        | 71:29            |
| 16              |  | <b>167</b> | 48        | 63                        | 78:22            |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par GC/MS. (c) BzOH est utilisé comme additif (0.5 équiv.). (d) Réaction à 110 °C.

À l'inverse des cétones non activées, les  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylcétones réagissent très bien dans nos conditions réactionnelles dans le THF à 60 °C sans ajout de cocatalyseur (Schéma 16). Les rendements sont bons et les sélectivités sont voisines de celles observées dans le cas des aldéhydes (>83:17). De même, les temps de

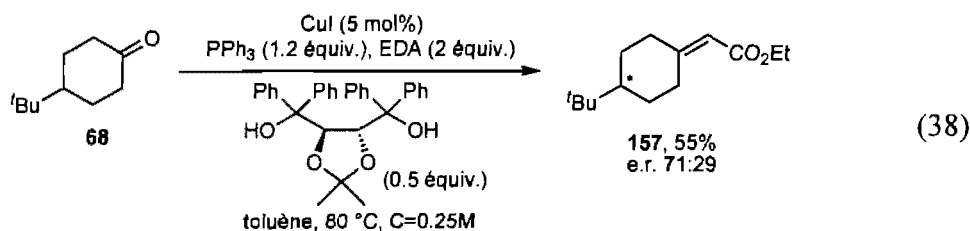
réaction sont également plus courts que dans le cas des cétones non activées. De plus, l'EDA peut être substitué par d'autres composés diazoïques, permettant notamment l'obtention d'amides  $\beta$ -trifluorométhyle  $\alpha,\beta$ -insaturés.

**Schéma 16.** Oléfination catalytique des  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylcétones



Le rôle exact de l'acide dans la réaction n'est pas connu avec certitude. Depuis la publication originale de Rüchardt,<sup>105a</sup> l'hypothèse d'une activation du dérivé carbonyle par l'acide de Brønsted, pour le rendre plus électrophile et donc plus prompt à une attaque nucléophile de l'ylure, a été avancée. Zhang adhère à cette hypothèse dans ses études. Cette hypothèse est confirmée par le fait que des acides de Brønsted chiraux peuvent induire une énantiosélectivité dans la réaction d'oléfination. Ainsi, lorsque la *tert*-butylcyclohexanone (68) est traitée avec de l'EDA, de la triphénylphosphine en présence de quantités catalytiques de (*R,R*)-(Me,Me)-TADDOL-(Ph) (0.5 équiv.) et de CuI (5 mol%) à 80 °C dans le toluène, l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **157** est isolé avec 55% de rendement (conversion de 59% après 16 heures) et un excès énantiomérique de 42% (Équation (38)). Quand le (*R*)-BINOL est utilisé comme cocatalyseur à la place du ligand de type TADDOL, le rendement isolé de la réaction est de 63% mais l'excès énantiomérique est seulement

de 1%.<sup>113</sup> Ces résultats ouvrent la voie vers le développement de la première version totalement catalytique et énantiosélective de la réaction de Wittig.



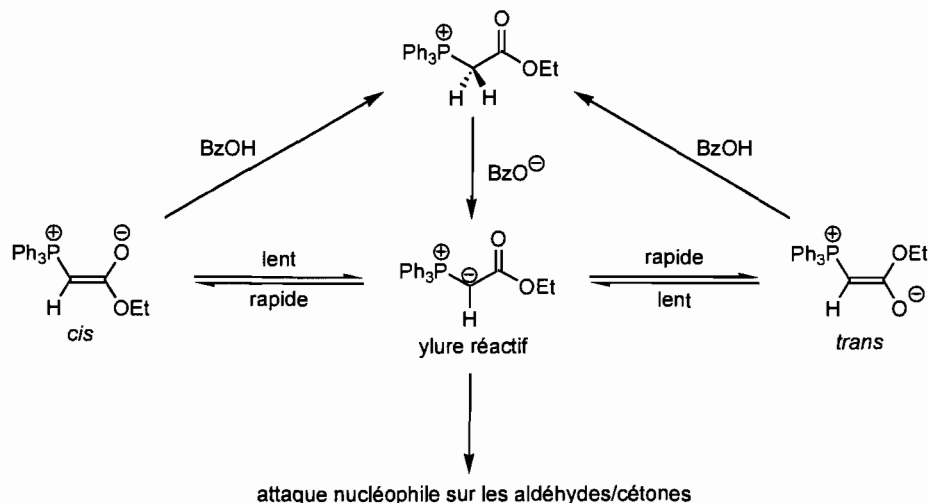
Cependant Kühn propose une autre hypothèse.<sup>43b</sup> S'appuyant sur des études RMN, il propose que l'addition d'acide benzoïque permet une équilibration des différentes espèces de l'ylure de phosphore vers la forme la plus réactive (Schéma 17). Finalement, il est possible que l'acide de Brønsted agisse à plusieurs niveaux.

### 3.4. Vers des améliorations de la réaction d'oléfination catalytique

Comparée à la réaction de Wittig classique, la réaction catalytique d'oléfination avec les composés diazoïques présente notamment l'avantage d'être réalisée en milieu neutre et sans sels. Pourtant cette méthodologie souffre de deux problèmes majeurs. Le premier est intrinsèque à la réaction de Wittig et c'est la formation d'une quantité stœchiométrique d'oxyde de triphénylphosphine. Le deuxième est l'utilisation des composés diazoïques, potentiellement toxiques et explosifs. La littérature nous propose plusieurs moyens de contourner ces inconvénients.

<sup>113</sup> Il existe deux façons d'induire une asymétrie dans la réaction d'oléfination de Wittig (voir la référence 55 et les références à l'intérieur). La première consiste en l'utilisation d'ylures de phosphore chiraux non racémiques. Pour des résultats pionniers dans le domaine, voir : (a) Hanessian, S.; Delorme, D.; Beaudoin, S.; Leblanc, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5754-5756. (b) Hanessian, S.; Bennani, Y.; Leblanc, Y. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1411-1424. (c) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161-3196. (d) Wu, J.; Wu, H.; Wei, S.; Dai, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4401-4404. L'autre façon d'induire une chiralité est l'utilisation d'un catalyseur chiral de type acide de Brønsted. Pour des exemples de réactions de Wittig énantiosélectives induites par un acide de Brønsted chiral, voir : (e) Bestmann, H. J.; Lienert, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 763-764. (f) Bestmann, H. J.; Heid, E.; Ryschka, W.; Lienert, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1684-1687. (g) Toda, F.; Akai, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3446-3447 (h) Kumamoto, T.; Koga, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 753-755. (i) Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2997-3000. (j) Mizuno, M.; Fujii, M.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 515-517. (k) Tomioka, K. Hasegawa, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 848-856. (l) Sano, S. *Yakugaku Zasshi*, **2000**, *120*, 432-444.

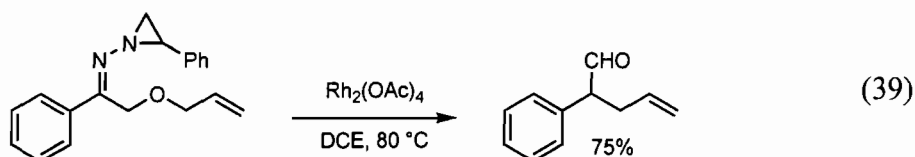
**Schéma 17.** Activation des ylures de phosphore par l'acide benzoïque



### 3.4.1. Génération *in situ* des composés diazoïques

Les composés diazoïques sont des réactifs dangereux à manipuler. Ils sont explosifs et réputés toxiques. Par conséquent, la plus grande prudence est requise lors de leur préparation et leur manipulation.<sup>114</sup> La toxicité de ces molécules provient de leur capacité à se décomposer en milieu acide pour former des carbocations capables d'alkyler l'ADN. Un moyen pour éviter la manipulation des composés diazoïques est l'utilisation de méthodes permettant leur génération *in situ*. Dans la littérature, trois stratégies différentes ont été rapportées.

Stoltz et May ont développé une séquence de réarrangements Bamford-Stevens/Claisen catalysée par le rhodium (Équation (39)).<sup>115</sup>

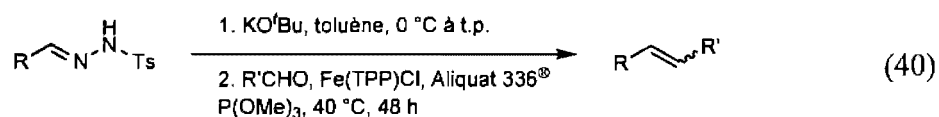


<sup>114</sup> (a) Nozoe, T.; Asao, T.; Yasunami, M.; Wakui, H.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5919-5924. (b) Clark, J. D.; Shah, A. S.; Peterson, J. C.; Patelis, L.; Kersten, R. J. A.; Heemskerk, A. H.; Grogan, M.; Camden, S. *Thermochim. Acta* **2002**, *386*, 65-72.

<sup>115</sup> May, J. A.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12426-12427.

Le composé diazoïque est généré par décomposition thermique d'une imine d'aziridinyle. Cette stratégie n'a pas été explorée. D'une part, elle génère un équivalent de styrène potentiellement problématique lors de la purification des oléfines, puisqu'ils peuvent co-éluer. D'autre part, la préparation du réactif initial, l'imine d'aziridinyle, nécessite l'utilisation d'acétate de 1-amino-2-phényl-aziridinium, un composé explosif.<sup>116</sup>

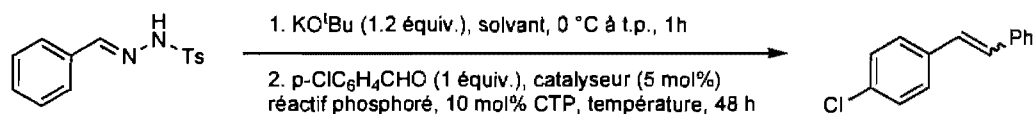
La deuxième méthode a été rapportée par Aggarwal *et al.* et décrite dans le chapitre 1 (Équation (40)).<sup>49a</sup>



Les composés diazoïques peuvent être générés par déprotonation *in situ* d'hydrazones. Un complexe de porphyrine de fer catalyse alors la réaction d'oléfination. Cette stratégie a été envisagée dans notre réaction d'oléfination avec des complexes de cuivre (Tableau 36). Malheureusement, quelques soient les conditions et le catalyseur utilisés, le produit d'oléfination n'a jamais été observé. Lorsque la triméthylphosphite est employée comme source de phosphore, des traces de produit ont été observées par RMN <sup>1</sup>H du brut. L'utilisation de la triphénylphosphine n'a permis de former que le produit d'aza-Wittig.

<sup>116</sup> Müller, R. K.; Joos, R.; Felix, D.; Schreiber, J.; Wintner, C.; Eschenmoser, A. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1988**, *6*, 56-61.

**Tableau 36.** Oléfination catalytique par génération *in situ* des composés diazoïques à partir des *N*-tosylhydrazones



| Entrée         | Catalyseur | Solvant | Réactif phosphoré   | Température | Rendement (%) <sup>a</sup>   |
|----------------|------------|---------|---------------------|-------------|------------------------------|
| 1 <sup>b</sup> | Fe(PPP)Cl  | Toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | 92 (E:Z 97:3) <sup>46a</sup> |
| 2              | CuCl       | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 3              | CuCl       | THF     | P(OMe) <sub>3</sub> | 60 °C       | ≤5                           |
| 4              | CuCl       | THF     | PPh <sub>3</sub>    | 60 °C       | (c)                          |
| 5              | CuCl       | toluène | PPh <sub>3</sub>    | 80 °C       | (c)                          |
| 6              | ICyCuI     | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 7              | IPrCuCl    | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 8              | IMesCuCl   | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 9              | IMesCuCl   | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 80 °C       | ≤5                           |
| 10             | IMesCuCl   | THF     | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 11             | IMesCuCl   | THF     | P(OMe) <sub>3</sub> | 60 °C       | ≤5                           |
| 12             | IMesCuCl   | toluène | P(OMe) <sub>3</sub> | 40 °C       | ≤5                           |
| 13             | IMesCuCl   | toluène | PPh <sub>3</sub>    | 80 °C       | (c)                          |
| 14             | IMesCuCl   | THF     | PPh <sub>3</sub>    | 60 °C       | (c)                          |

(a) Rendement isolé (%) ; entre parenthèses, sélectivité E:Z. (b) Résultat de la littérature. (c) Seule la formation du produit de la réaction d'aza-Wittig a été observée.

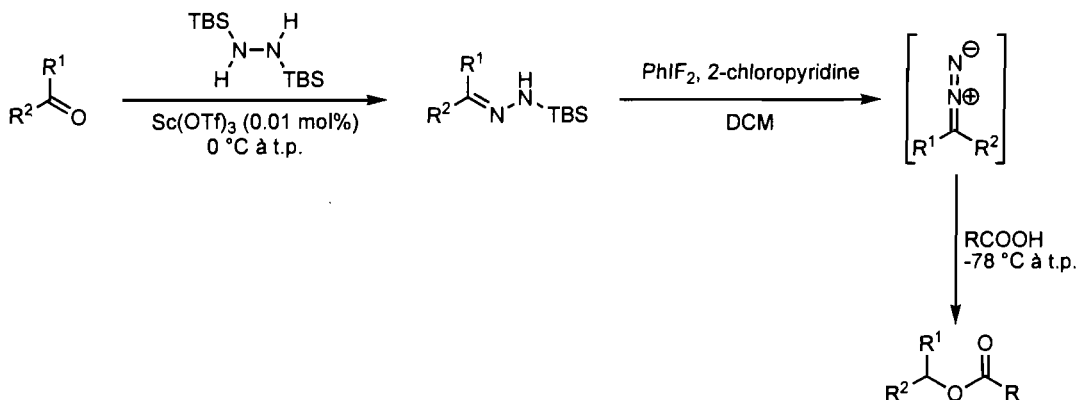
Finalement, la dernière stratégie a été rapportée par Myers et Furrow pour l'estérification des acides carboxyliques avec des diazoalcanes préparés *in situ* par oxydation d'un dérivé *N-tert*-butyldimethylsilylhydrazone avec le (difluoroiodo)benzène (Schéma 18).<sup>117</sup> Cette stratégie pose néanmoins quelques problèmes. Le premier est la synthèse de la 1,2-bis(*tert*-butyldimethylsilyl) hydrazine qui nécessite l'utilisation stricte d'hydrazine anhydre, composante de certains carburants pour fusées très inflammable et toxique. Dans le même ordre d'idées, la synthèse du (difluoroiodo)benzène n'est pas simple et nécessite plusieurs étapes à partir du (diacétoxyiodo)benzène disponible commercialement mais coûteux.<sup>118</sup>

<sup>117</sup> Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222-12223.

<sup>118</sup> Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1973**, *5*, 658-659.

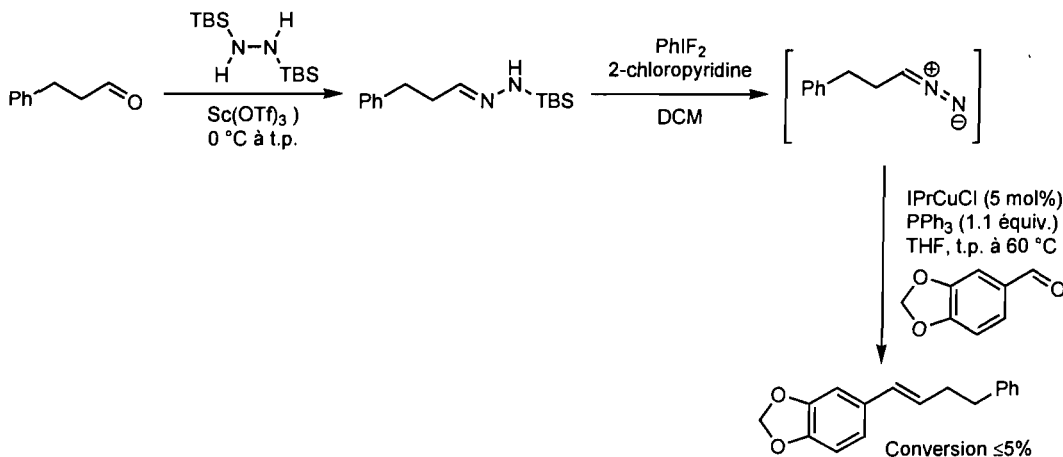


**Schéma 18.** Estérification des acides carboxyliques par génération *in situ* de composés diazoïques



Malgré les inconvénients de cette méthodologie, nous avons essayé d'appliquer cette stratégie à notre réaction catalytique d'oléfination, mais là encore sans succès (Schéma 19). La formation de l'intermédiaire (*E*)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-1-(3-phénylpropylidène)hydrazine ne pose aucun problème et a d'ailleurs été rapportée par Myers dans son article. Cependant, une incompatibilité des conditions réactionnelles entre la formation du composé diazoïque et la réaction de méthylation pourrait expliquer l'insuccès de ce procédé en un seul pot.

**Schéma 19.** Oléfination catalytique par génération *in situ* des composés diazoïques à partir des *N*-*tert*-butyldiméthylsilylhydrazones

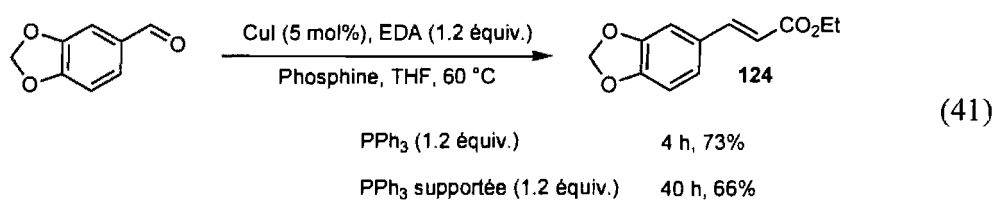


Notre tentative pour éviter la manipulation des composés diazoïques n'ayant pas été concluante, nous nous sommes tournés vers le second problème.

### 3.4.2. Oléfination avec de la triphénylphosphine supportée

La formation d'une quantité équimolaire d'oxyde de triphénylphosphine pendant la réaction de Wittig pose un problème lors de la purification. Typiquement, ce sous-produit peut être éliminé par chromatographie flash ou par précipitation avec de l'hexane. Cependant, ces techniques nécessitent que le produit de la réaction soit soluble dans hexane ou stable sur silice. Il est alors évident que le développement de méthodes permettant une élimination aisée de l'oxyde de triphénylphosphine serait avantageuse dans la réaction de Wittig en général et dans notre méthodologie en particulier. L'utilisation de triphénylphosphine supportée sur un polymère est, à nos yeux, une alternative intéressante.

Quand le pipéronal est traité avec de l'EDA, de la triphénylphosphine supportée<sup>119</sup> en présence de 5 mol% de CuI dans le THF à 60 °C, l'alcène correspondant a été isolé avec 66% de rendement après 40 heures de réaction (Équation (41)).

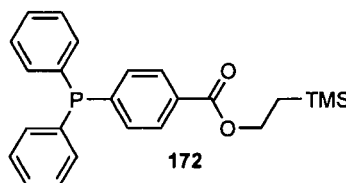


Le rendement de la r\u00e9action est l\u00e9g\u00e8rement inf\u00e9rieur \u00e0 celui obtenu avec la triph\u00e9nylphosphine non support\u00e9e. De m\u00eame, le temps de r\u00e9action est beaucoup plus long. Ces observations peuvent \u00eatre attribu\u00e9es aux ph\u00e9nom\u00e8nes de diffusion dans ce milieu h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne.

<sup>119</sup> La triph\u00e9nylphosphine support\u00e9e utilis\u00e9e dans notre r\u00e9action est une triph\u00e9nylphosphine greff\u00e9e sur du polystyr\u00e8ne *cross-linked* avec 2% de vinylbenz\u00e8ne (3 mmol/g) achet\u00e9e chez Aldrich and Co.

### 3.4.3. Oléfination avec la 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilyléthyle (DPPBE) (172)

Une autre possibilité envisageable pour simplifier le parachèvement de notre réaction consiste à utiliser une source de phosphore hydrosoluble. L'utilisation de phosphite s'était révélée inefficace dans la réaction catalytique de méthylation (Chapitre 2). Comme nous l'attendions, la même observation a été faite dans la réaction d'oléfination avec l'EDA. La 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilyléthyle (172), est une phosphine développé par Boehringer Ingelheim pour les réactions de Mitsunobu (Figure 10).<sup>120</sup> La substitution d'un cycle aromatique par une fonction ester triméthylsilyléthylque ester offre la possibilité suite à un parachèvement adéquat d'obtenir un sous-produit soluble en milieu aqueux.<sup>121</sup> En effet, par traitement avec une source de fluorure, un carboxylate est obtenu. Celui-ci est facilement éliminé par un lavage basique et récupéré. Ce procédé devient particulièrement intéressant lorsque la réaction doit être menée sur grande échelle.



**Figure 10.** La 4-diphénylphosphanylbenzoate de 2-triméthylsilyléthyle (DPPBE)

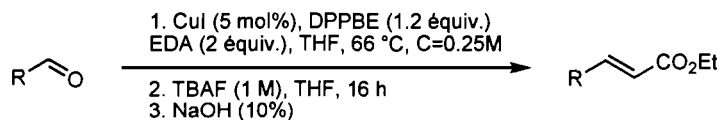
Nos résultats avec la DPPBE comme source de phosphore sont résumés dans le tableau 37. Généralement, les rendements sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec la triphénylphosphine. De plus, les temps de réaction sont plus longs. Ces résultats sont rationalisables. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, la présence d'un groupement ester sur un cycle phényle rend la phosphine moins nucléophile et donc la formation de l'ylure de phosphore plus lente. De plus, ce dernier est plus encombré stériquement que son analogue obtenu avec la triphénylphosphine ce qui le

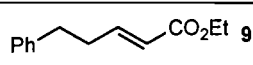
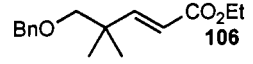
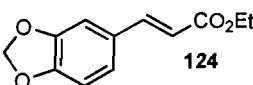
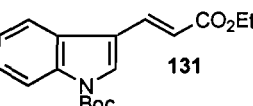
<sup>120</sup> Yoakim, C.; Guse, I.; O'Meara, J. A.; Thavonekham, B. *Synlett* **2003**, 473-476.

<sup>121</sup> (a) Forsch, R. A.; Rosowsky, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1305-1309. (b) Marlowe, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 437-440. (c) Sefler, A. M.; Kozlowski, M. C.; Guo, T.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 93-102. (d) Roush, W. R.; Coffey, D. S.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11331-11332.

rend également moins réactif.<sup>122</sup> Notons finalement que ce protocole n'est pas compatible avec les éthers silylés, ce qui diminue sensiblement son intérêt synthétique.

**Tableau 37.** Oléfination catalytique des aldéhydes avec la DPPBE (172)

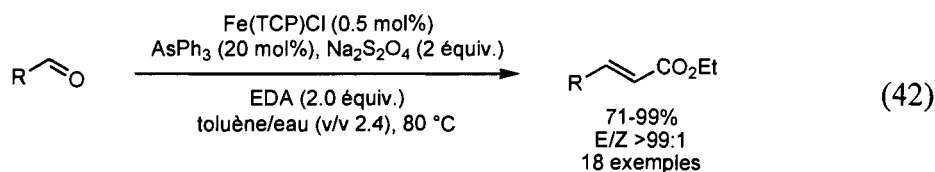


| Entr\u00e9e | Produit  | Temps (h) <sup>a</sup> | Rdts (%) <sup>a,b</sup> | E/Z <sup>a,c</sup> |
|-------------|--|------------------------|-------------------------|--------------------|
| 1           |  <b>97</b>  | 16<br>(7)              | 70<br>(86)              | 90:10<br>(93:7)    |
| 2           |  <b>106</b> | 40<br>(16)             | 78<br>(72)              | 96:4<br>(94:6)     |
| 3           |  <b>124</b> | 16<br>(4)              | 61<br>(73)              | 92:8<br>(96:4)     |
| 4           |  <b>131</b> | 40<br>(16)             | 52<br>(62)              | 98:2<br>(93:7)     |

(a) Entre parenth\u00e8ses, r\u00e9sultats obtenus avec PPh<sub>3</sub> \u00e0 60 °C dans le THF.  
(b) Rendement isol\u00e9. (c) Ratio d\u00e9termin\u00e9e par GC/MS.

#### 3.4.4. Ol\u00e9fination avec le syst\u00e8me catalytique AsPPh<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

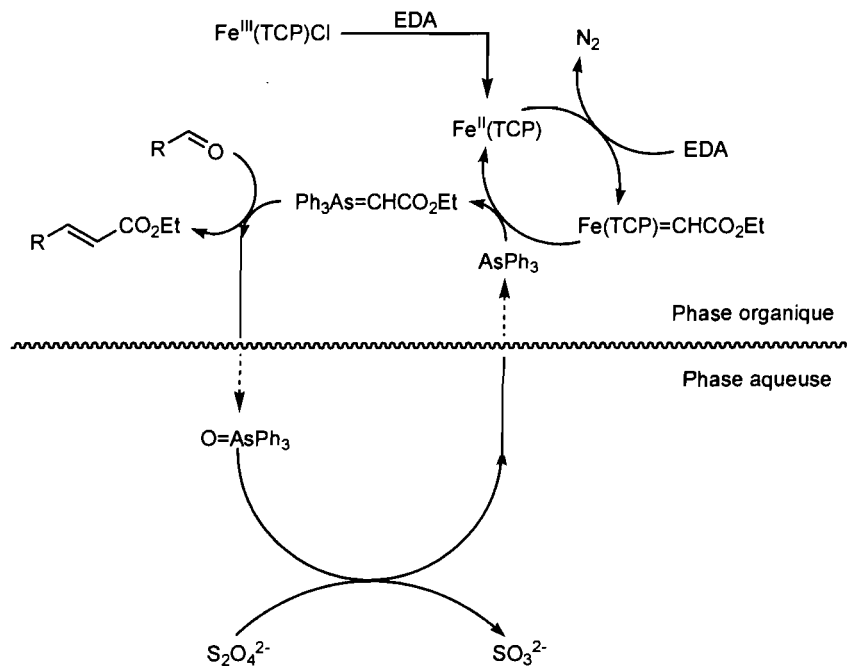
En 2007, Tang et ses collaborateurs ont d\u00e9velopp\u00e9 un astucieux syst\u00e8me catalytique AsPh<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> biphasique permettant d'\u00e9viter l'emploi d'une quantit\u00e9 st\u00e9chiom\u00e9trique de triph\u00e9nylphosphine (\u00c9quation (42)).<sup>56</sup>



L'hydrosulfite de sodium r\u00e9duit l'oxyde de triph\u00e9nylarsine dans la phase aqueuse pour r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer AsPh<sub>3</sub> et compl\u00e9ter ainsi le cycle catalytique de la r\u00e9action (Sch\u00e9ma 20).<sup>123</sup>

<sup>122</sup> Allen, D. W. Z. *Naturforsch.* **1980**, 35b, 1455.

**Schéma 20.** Oléfination catalytique des aldéhydes en présence de  $\text{AsPPh}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$



L'emploi de ce système sur le 4-chlorobenzaldéhyde en présence d'iodure de cuivre(I) n'a pas donné les résultats escomptés. Seulement des traces de l'ester insaturé désiré ont pu être observées par analyse RMN du brut réactionnel. Nous pensons que ce système réactionnel n'est pas compatible avec le catalyseur. En effet, en milieu aqueux, les ions cuivreux peuvent passer en phase aqueuse et être réduit en cuivre(0) en présence de l'hydrosulfite de sodium.<sup>124</sup>

S'il n'a pas été possible de générer *in situ* des composés diazoïques et ainsi, d'éviter leur manipulation, nous avons pu, toutefois, montrer que le parachèvement de notre réaction catalytique d'oléfination pouvait être simplifié par l'emploi de DPPBE ou de triphénylphosphine supportée.

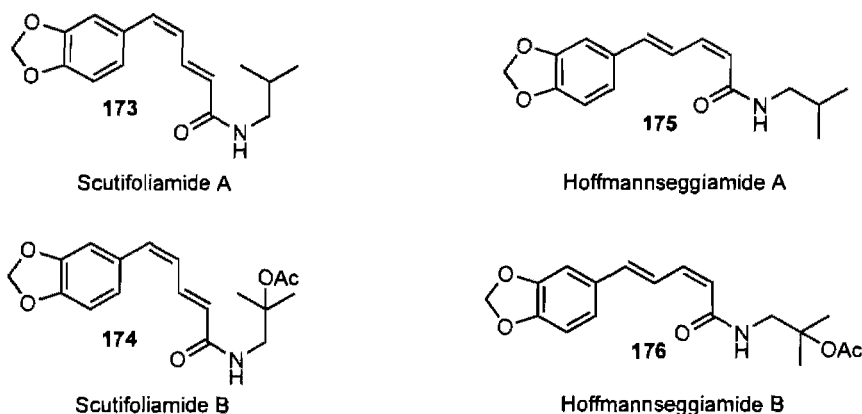
<sup>123</sup> Lu, X.; Wang, Q.-W.; Tao, X.-C.; Sun, J.-H.; Lei, G.-X. *Acta Chim. Sinica* **1985**, *43*, 450-453.

<sup>124</sup> Potentiels d'oxydo-réduction :  $E^0(\text{Cu}^+/\text{Cu})=0,521\text{V}$  et  $E^0(\text{SO}_3^{2-}/\text{S}_2\text{O}_4^{2-})=-1,12\text{V}$ . Weast, R. C. *Handbook of Chemistry and Physics*, 65<sup>th</sup> Ed. CRC Press, Boca Raton, 1984.

Pour démontrer l'utilité de notre méthodologie catalytique d'oléfination, nous nous sommes intéressés à la synthèse rapide d'une petite molécule présentant des activités biologiques.

### 3.5. Application : synthèse de la scutifoliamide A (171).

Très récemment, Karo *et al.* ont identifié de nouveaux amides, les Scutifoliamides A (173) et B (174) et les Hoffmannseggimides A (175) et B (176), isolés respectivement des poivriers *Piper scutifolium* et *Piper Hoffmannseggiamide*. (Figure 11).<sup>125</sup> Ces molécules possèdent d'excellentes propriétés antifongiques et en particulier une activité inhibitrice de la croissance de *Cladosporium sphaerospermum* et *Cladosporium cladosporioides*.

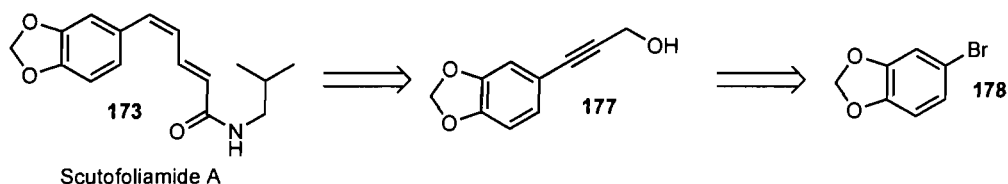


**Figure 11.** Scutifoliamides A et B et Hoffmannseggimides A et B (173-176)

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de la Scutifoliamides A (173) car elle présente une fonction amide insaturé accessible avec notre méthodologie catalytique d'oléfination. Une rétrosynthèse a été proposée (Schéma 21). A partir du 1-bromo-3,4-(méthylènedioxy)benzène (178), un couplage de Sonogashira avec l'alcool propargylique permet d'installer une triple liaison précurseur de l'alcène Z. La synthèse sera complétée par une réaction catalytique d'oléfination avec le diazoacétamide d'isobutyle.

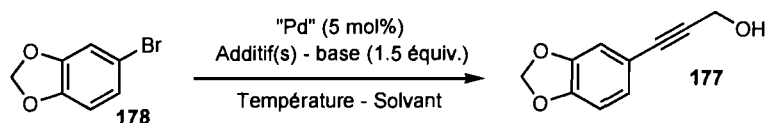
<sup>125</sup> Marques, J. V.; Kitamura, R. O. S.; Lago, J.; Henrique, G.; Young, M. C. M.; Guimar, E. F.; Kato, M. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2036-2039.

**Schéma 21.** Rétrosynthèse de la Scutifoliamides A (173)



Bien que de nombreuses méthodes de Sonogashira soient décrites dans la littérature, les exemples décrivant le couplage avec un bromure d'aryle électroniquement riche ou un alcool propargylique restent rares.<sup>126,127</sup> Nous avons alors testé plusieurs conditions de couplage entre le 1-bromo-3,4-(méthylènedioxy)benzène (178) et l'alcool propargylique. Plusieurs conditions ont été essayées (Tableau 38).

**Tableau 38.** Réaction de couplage de Sonogashira



| Entrée | Source de palladium (5 mol%)  | Additifs |                  | Base | Solvant | Température | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|--------|---|----------|------------------|------|---------|-------------|----------------------------|
|        |   | CuI      | PPh <sub>3</sub> |      |         |             |                            |
| 1      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                                      | 2.5 mol% | -                | TEA  | THF     | t.p.        | -                          |
| 2      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                                      | 2.5 mol% | -                | TEA  | THF     | 60 °C       | (<10) <sup>b</sup>         |
| 3      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                                      | 2.5 mol% | -                | TEA  | dioxane | 80 °C       | 43                         |
| 4      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>  | 5 mol%   | 20 mol%          | TEA  | DMF     | 70 °C       | 32                         |
| 5      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                                      | 10 mol%  | -                | TEA  | EtOAc   | 80 °C       | 39                         |
| 6      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>  | 10 mol%  | -                | TEA  | dioxane | 80 °C       | 52                         |
| 7      | Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> P/HBF <sub>4</sub> | 2.5 mol% | -                | TEA  | dioxane | t.p.        | 76                         |

(a) Rendement isolé. (b) Conversion déterminée par GC/MS.

<sup>126</sup> (a) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49. (b) Tykwinski, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566-1568.

<sup>127</sup> La réaction de Sonogashira entre 1-iodo-3,4-(méthylènedioxy)benzène et l'alcool propargylique a été rapportée dans la littérature. Cependant dans les mêmes conditions, le couplage avec le bromure d'aryle **89** n'a pu eu lieu : (a) Lu, X.; Zhu, G. *Synlett* **1993**, 68-70. (b) Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2788-2796.

Les conditions développées par Buchwald *et al.* avec la phosphine stable à l'air rapportée par Fu ont donné le meilleur résultat.<sup>128</sup> L'oxydation de l'alcool propargylique en aldéhyde en présence de MnO<sub>2</sub> dans le DCM<sup>129</sup> ou en présence d'IBX dans le DMSO<sup>130</sup> a donné des rendements similaires de 83% et 82% respectivement. Nous n'avons pas essayé d'autres méthodes d'oxydation. L'amide insaturé est obtenu avec notre méthodologie catalytique par traitement avec le diazoacétamide d'isobutyle et la triphénylphosphine en présence de 5 mol% de CuI dans le toluène à 80 °C avec un rendement de 75% et une excellente sélectivité *trans* (92:8).

La réduction de la triple liaison avec le palladium de Lindlar<sup>131</sup> n'a pas été aussi facile que nous le pensions. En effet, après une revue bibliographique de cette réaction, il s'avère que les conditions de cette transformation sont très dépendantes du substrat. Après quelques optimisations, la Scutifoliamide A (173) est isolée avec un rendement de 89% lorsque la réaction est conduite à température ambiante dans l'acétate d'éthyle en présence de 5 mol% de palladium de Lindlar et de 10 équivalents de quinoléine (Tableau 39).

Finalement, la Scutifoliamide A (173) est synthétisée rapidement en 4 étapes avec un rendement global de 40% (Schéma 22) avec comme étape clé notre réaction catalytique d'oléfination.

---

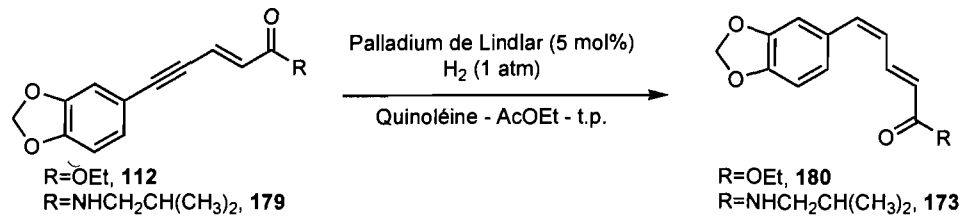
<sup>128</sup> (a) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731. (b) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295-4298.

<sup>129</sup> (a) Auffrant, A.; Diederich, F.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J.-P.; Gross, M. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3085-3105. (b) Auffrant, A.; Jaun, B.; Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2906-2911.

<sup>130</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022

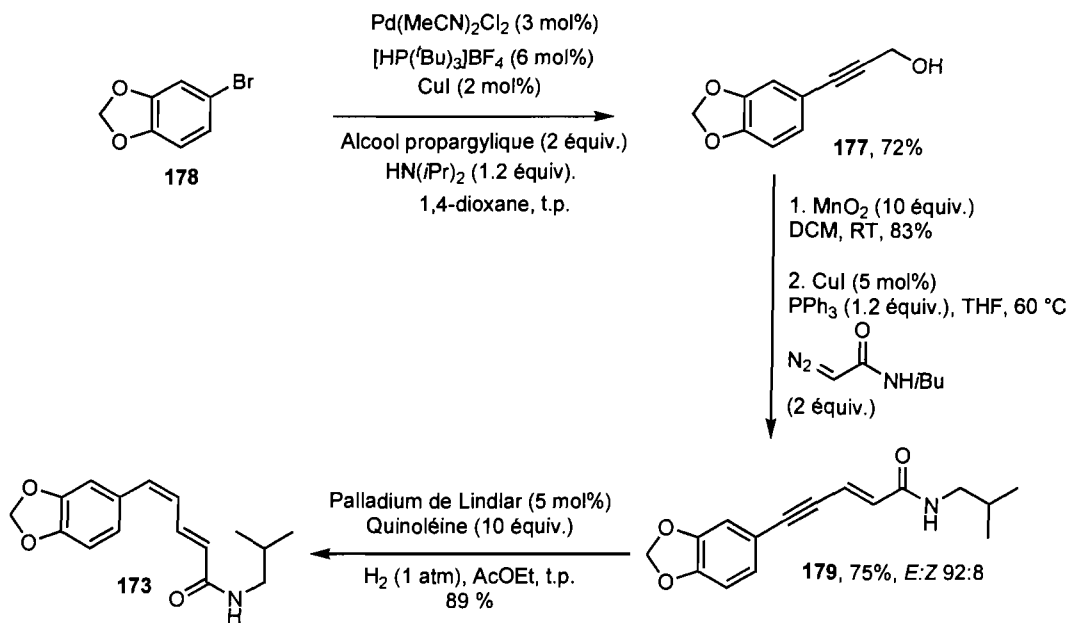
<sup>131</sup> (a) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446-450. (b) Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, *5*, 880-883.



**Tableau 39.** Réduction de la triple liaison par le palladium de Lindlar

| Entrée | Groupement R | Produit    | Quinolène (équiv.) | Concentration | Temps (h) | Conversion(%) <sup>a</sup> |
|--------|--------------|------------|--------------------|---------------|-----------|----------------------------|
| 1      | OEt          | <b>180</b> | 30                 | 0.07M         | 2         | 15-20                      |
| 2      | OEt          | <b>180</b> | 0.05               | 0.08M         | 1         | Surréduction               |
| 3      | OEt          | <b>180</b> | 0.5                | 0.08M         | 1         | Surréduction               |
| 4      | OEt          | <b>180</b> | 1                  | 0.08M         | 1         | Surréduction               |
| 5      | OEt          | <b>180</b> | 10                 | 0.04M         | 1         | >95 (94)                   |
| 6      | NH/Bu        | <b>173</b> | 15                 | 0.075M        | 1         | 30                         |
| 7      | NH/Bu        | <b>173</b> | 10                 | 0.07M         | 1         | >95 (89)                   |

(a) Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyl comme étalon interne. Entre parenthèses, rendement isolé (%).

**Schéma 22.** Synthèse totale de la Scutifoliamides A (173)

### 3.6. Conclusion

Après avoir développé une réaction de méthylation de type Wittig, nous avons étendu la méthodologie à l'utilisation de divers composés diazoïques accepteurs. C'est la première fois qu'un système catalytique permet de réaliser à la fois la réaction de méthylation et d'oléfination dans les mêmes conditions. Ainsi, l'iodure de cuivre(I) catalyse la formation de plusieurs oléfines à partir d'aldéhydes et de cétones en présence de triphénylphosphine et de composés diazoïques dans des conditions neutres et sans sel. Dans le cas des cétones, l'ajout qu'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted, le phénol, favorise la réaction probablement par activation du dérivé carbonyle. Finalement, nous avons appliqué notre méthodologie à la première synthèse de la Scutifoliamide A (173) qui présente une activité antifongique.

## Chapitre 4. Chimiosélectivité de la réaction de méthylation

L'étude de la chimiosélectivité de notre réaction de méthylation catalytique est d'une grande importance synthétique. La différenciation réactionnelle entre différents groupements permet d'éviter des étapes de protection et de déprotection en synthèse totale. La littérature offre de multiples exemples de réactions d'oléfination chimiosélectives en synthèse.<sup>132</sup> Dans la plupart des cas, les résultats escomptés ont été obtenus mais il reste toujours des cas problématiques. La réactivité des dérivés carbonyles vis-à-vis des nucléophiles, comme les ylures de phosphore, est d'ordre à la fois électronique et stérique. L'ordre « normal » de réactivité des composés carbonyles (Figure 12) peut néanmoins être perturbé par l'ajout d'acide de Lewis.<sup>133</sup>

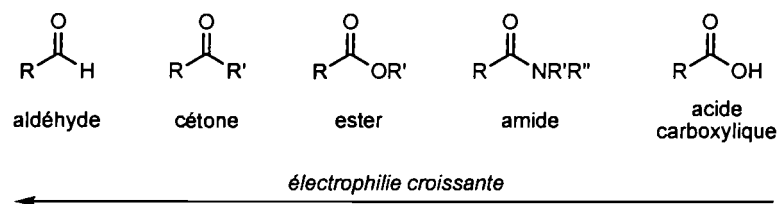


Figure 12. Réactivité des composés carbonyles vis-à-vis des nucléophiles

En outre, l'encombrement du dérivé carbonyle et du réactif joue un rôle important dans la discrimination entre deux sites réactionnels.<sup>134</sup> Par exemple, le réactif de

<sup>132</sup> Exemples récents et sélectionnés : (a) Olpp, T.; Bruckner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4023–4027. (b) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 841–843. (c) Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157–3160. (d) Oesterreich, K.; Klein, I.; Spitzner, D. *Synlett* **2002**, 1712–1714. (e) Faure, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 255–259. (f) Kim, D.; Lee, J.; Chang, J.; Kim, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1247–1252. (g) Colombo, M. I.; Zinczuk, J.; Mischne, M. P.; Ruveda, E. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1251–1253.

<sup>133</sup> (a) Maruoka, K.; Saito, S.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1183–1184. (b) Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206–3208.

<sup>134</sup> (a) McMurry, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6821–6825. (b) Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4758–4759.

Tebbe<sup>135</sup> étant moins encombré que son analogue ylure de phosphore est plus réactif avec les cétones encombrées.<sup>136</sup>

#### 4.1. Chimiosélectivité des réactions de méthylation

Bien que des exemples de réaction de méthylation chimiosélective soient disponibles dans la littérature, il n'existe que peu d'études systématiques.

##### 4.1.1. Méthylation avec les composés *gem*-dimétalliques

Une certaine discrimination entre les aldéhydes et les cétones a été observée dans la réaction d'Oshima-Lombardo.<sup>137</sup> Takai *et al.* ont notamment réalisé l'étude chimiosélective compétitive de la réaction de méthylation entre le *n*-dodécanal et la 4-dodécanone dans diverses conditions (Tableau 40).<sup>138</sup> Après avoir testé plusieurs conditions, Takai a montré que les systèmes CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>-Zn-Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> et CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>-Zn-AlMe<sub>3</sub> présentent une sélectivité totale pour l'aldéhyde (entrées 4 et 5). À l'inverse, le système Ti(NEt<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>-Zn-TiCl<sub>4</sub> donne une excellente discrimination et favorise la méthylation de la 4-dodécanone (entrée 6). Le complexe Ti(NEt<sub>2</sub>)<sub>4</sub> permet la protection *in-situ* de l'aldéhyde et ainsi, la méthylation sélective du groupement cétone. Finalement, notons aussi que la réaction de Wittig présente une certaine sélectivité en faveur de l'aldéhyde à basse température (entrée 1).

---

<sup>135</sup> (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. (b) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272.

<sup>136</sup> Pour une étude comparative de la réactivité du réactif de Tebbe et de Wittig dans la réaction de méthylation des cétones, voir : Pine, S.; Shen, G.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165-167.

<sup>137</sup> Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417-2420.

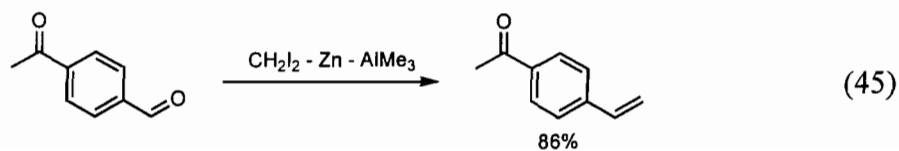
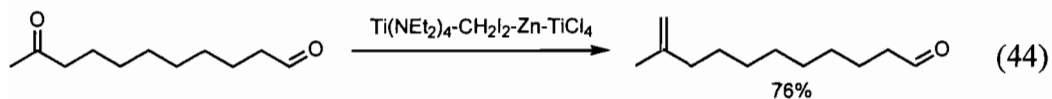
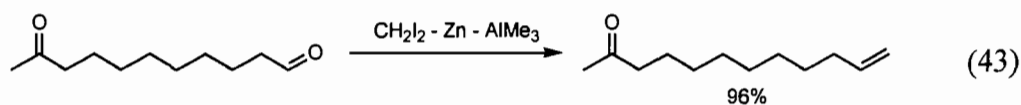
<sup>138</sup> Okazoe, T.; Hibino, J.-i.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581-5584.

**Tableau 40.** Méthylénation compétitive dans la réaction d'Oshima-Lombardo

| Entrée | Conditions   | Température | Temps | Rendements (%) <sup>a</sup> |     |
|--------|--|-------------|-------|-----------------------------|-----|
|        |  |             |       | 183                         | 184 |
| 1      | Ph <sub>3</sub> P=CH <sub>2</sub> (1 équiv.)   | 0 °C        | 0.5 h | 64                          | 12  |
| 2      | CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> -Zn-TiCl <sub>4</sub><br>(1.5 - 4.5 - 1.1 équiv.)  | 25 °C       | 2 h   | 10                          | 17  |
| 3      | CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> -Zn-TiCl <sub>4</sub><br>(5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.)   | 25 °C       | 0.5 h | 78                          | 53  |
| 4      | CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> -Zn-Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub><br>(5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.)  | 25 °C       | 5 h   | 86                          | 0   |
| 5      | CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> -Zn-AlMe <sub>3</sub><br>(3.0 - 9.0 - 0.6 équiv.)   | 25 °C       | 2 h   | 89                          | 0   |
| 6      | Ti(NEt <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> -Zn-TiCl <sub>4</sub><br>(1.1 - 5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.) | 25 °C       | 0.5 h | 0                           | 95  |

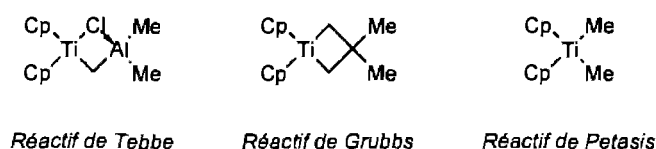
(a) Rendement déterminé par GC.

En outre, Takai et ses collaborateurs ont effectué des réactions de méthylation sur des substrats présentant à la fois une fonction aldéhyde et une fonction cétone (Équations (43) à (45)). La chimiosélectivité est excellente que ce soit avec les fonctionnalités aliphatiques ou aromatiques.



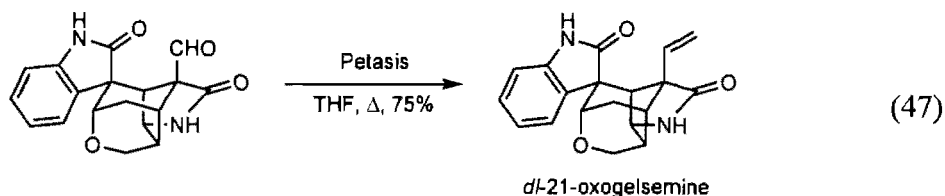
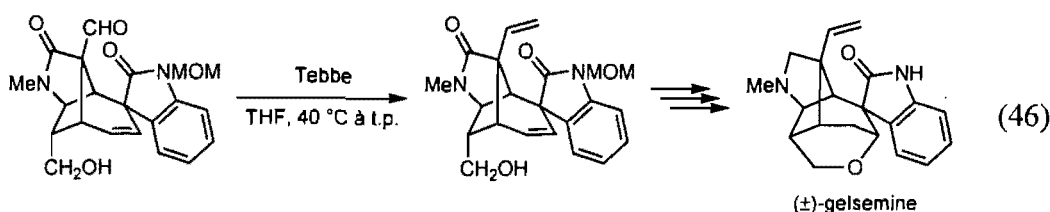
### 4.1.2. Les carbènes de titane

Contrairement aux méthodes faisant appel aux composés *gem*-dimmétalliques, il n'existe pas à notre connaissance d'étude systématique de la chimiosélectivité dans les réactions de méthylation avec les carbènes de titane. Les réactifs de Tebbe,<sup>135</sup> Grubbs<sup>139</sup> ou de Petasis<sup>140</sup> possèdent une grande réactivité par rapport à leur homologue de la réaction de Wittig (Figure 13). Il est même possible de réaliser des réactions de méthylation sur les esters et les amides. Cependant, ces derniers réagissent moins vite que les aldéhydes et les cétones.



**Figure 13.** Réactifs de titane pour la réaction de méthylation.

Cette différence d'électrophilie a été avantageusement employée dans les synthèses de la ( $\pm$ )-gelsemine<sup>141</sup> et de la *dl*-21-oxogelsemine,<sup>142</sup> deux alcaloïdes extraits du jasmin de Virginie (Équations (46) et (47)).



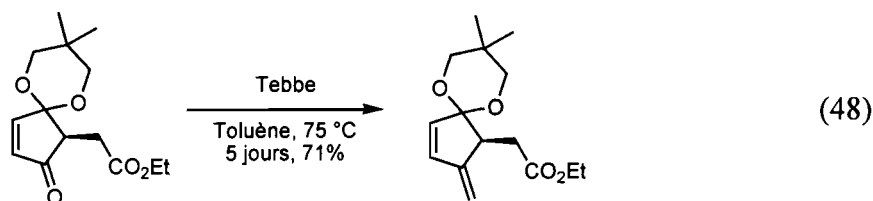
<sup>139</sup> (a) Brown-Wensley, K. A.; Buchwald, S. L.; Cannizzo, L.; Clawson, L.; Ho, S.; Meinhardt, D.; Stille, J. R.; Straus, R.; Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733-1744. (b) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science* **1989**, *243*, 907-915.

<sup>140</sup> Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.

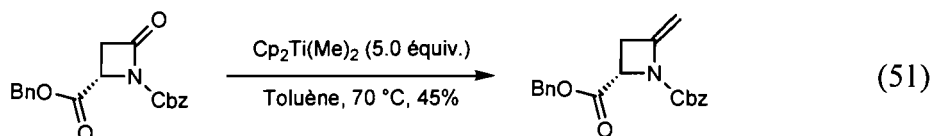
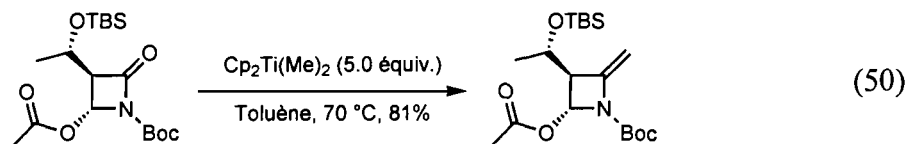
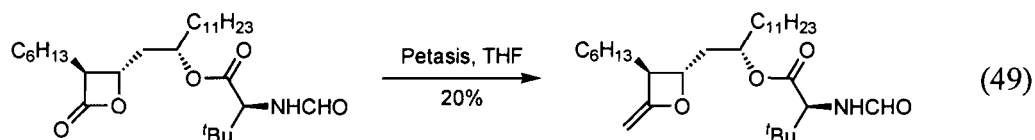
<sup>141</sup> Fukuyama, T.; Liu, G. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 501-505.

<sup>142</sup> Kuzmich, D.; Wu, S. C.; Ha, D.-C.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943-6944.

De même, les cétones réagissent sélectivement en présence d'esters avec le complexe de Tebbe (Équation (48)).<sup>143</sup>



La tension de cycle confère aux  $\beta$ -lactones et aux  $\beta$ -lactames substituées par un groupement électro attracteur une réactivité intéressante. Dans les trois exemples ci-dessous, ces fonctionnalités réagissent préférentiellement en présence d'esters aliphatiques (Équations (49) à (51)).<sup>144</sup> Cependant, les rendements sont parfois modérés.

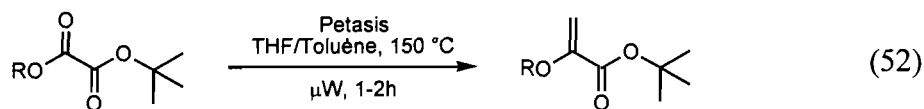


Gallagher et ses collaborateurs ont également mis à profit la différence d'encombrement stérique pour la synthèse de dérivés d'éther d'énol de pyruvate à partir d'oxalates non-symétriques (Équation (52)).<sup>145</sup> Le réactif de Petasis permet une oléfination régiosélective avec de bons rendements et des temps de réaction courts.

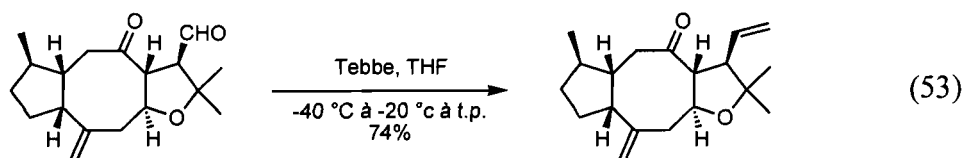
<sup>143</sup> (a) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212-1216. (b) Göres, M.; Winterfeldt, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 3525-3531.

<sup>144</sup> Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 977-978.

<sup>145</sup> Cook, M. J.; Fleming, D. W.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 297-300.



Plus intéressant, Schreiber *et al.* ont utilisé le réactif de Tebbe dans la synthèse de la (+)-époxydictymène pour méthyléner exclusivement un aldéhyde en présence d'une cétone (Équation (53)).<sup>146</sup> Ce résultat singulier a pu être atteint, à basse température, grâce à la différence d'électrophilie et d'encombrement stérique entre les deux fonctionnalités.



#### 4.1.3. La réaction de Julia-Kocienski

L'oléfination des dérivés carbonyles avec les ylures de sulfone est connue sous le nom de réaction de Julia-Kocienski.<sup>147</sup> Les exemples de méthylation avec ces réactifs sont rares. Récemment, Christophe Aïssa a rapporté des conditions optimisées pour la méthylation des aldéhydes et des cétones utilisant la 1-*tert*-butyl-1*H*-tétraazol-5-ylméthyle de sulfone (Schéma 23).<sup>148</sup> Sous ces conditions, les cétones sont sélectivement méthylinées en présence de groupements esters ou de lactones.

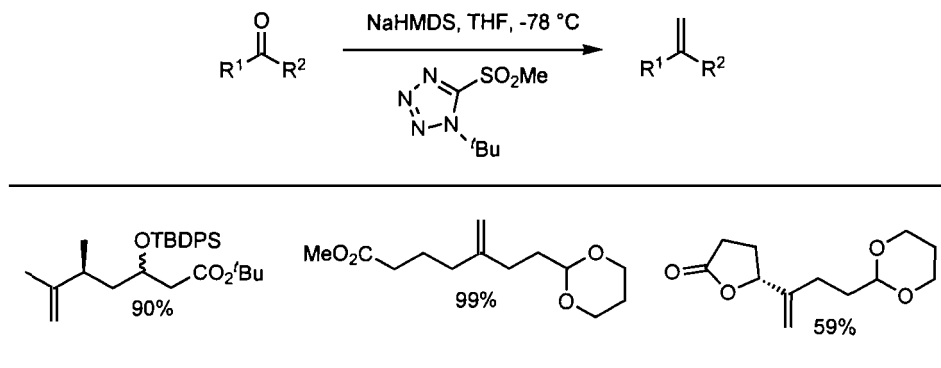
<sup>146</sup> Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363.

<sup>147</sup> (a) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341. (c) Kocienski, P. J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985**, *24*, 97-127. (d) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.

<sup>148</sup> Aïssa, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 360-363.



**Schéma 23.** Méthylénation chimiosélective de Julia-Kocienski



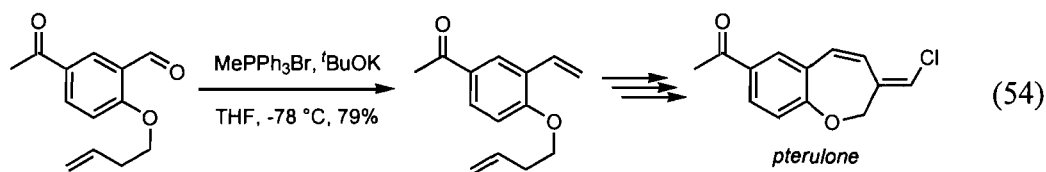
À l'heure actuelle, il n'existe pas à notre connaissance, ni d'étude systématique de la chimiosélectivité de cette réaction ni d'exemple d'une réaction de méthylation d'un aldéhyde en présence d'une cétone.

#### 4.1.4. La réaction de Wittig

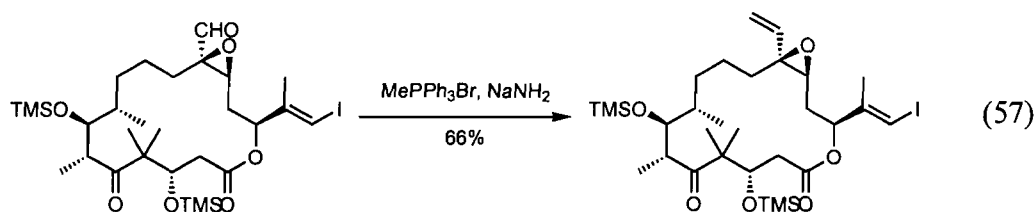
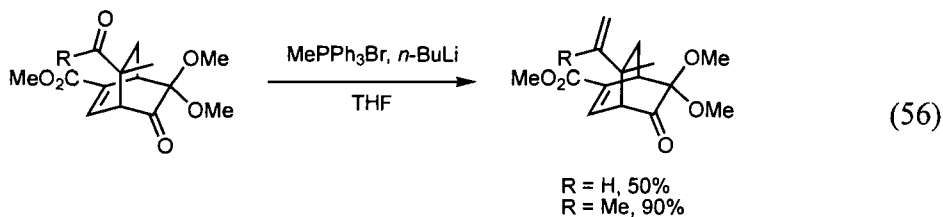
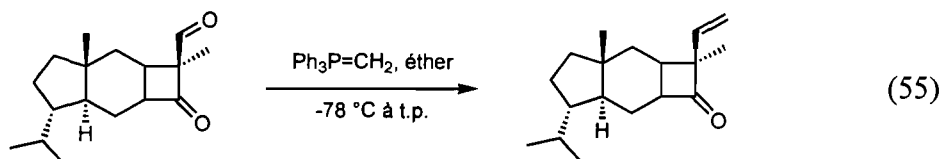
Dans quelques cas très particuliers, l'oléfination des esters et/ou des amides avec des ylures de phosphore est possible.<sup>149</sup> Cependant, seuls les aldéhydes et les cétones sont généralement considérés comme réactifs dans la réaction classique de Wittig. Toutefois, l'ylure de phosphore n'est pas reconnu pour sa discrimination entre deux fonctionnalités carbonylées. D'ailleurs, les exemples de réaction de méthylation sélective sont plutôt rares dans la littérature. Par exemple, lors de la synthèse totale de la ptérolone, Grubbs *et al.* ont observé une bonne différenciation entre un aldéhyde et une cétone aromatique à basse température (Équation (54)).<sup>150</sup>

<sup>149</sup> Par exemple, pour l'oléfination des lactones avec les ylures de phosphore, voir : (a) Bandzouzi, A.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, 1471-1473. (b) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5752-5757. (c) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 750-752. Pour des revues sur les réactions de Wittig non-classiques : (d) Murphy, P. J.; Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 1-30 et les références à l'intérieur. (e) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3049-3066 et les références à l'intérieur.

<sup>150</sup> Kahnberg, P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203-5208.



En outre, quelques exemples de méthylation sélective d'aldéhydes (ou de cétones) en présence de cétones encombrées ont été rapportés dans la littérature (Équations (55) à (57)).<sup>151,152,153</sup>



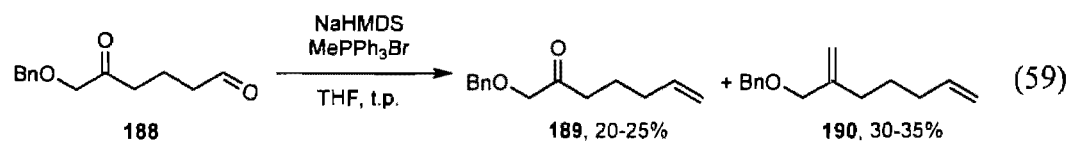
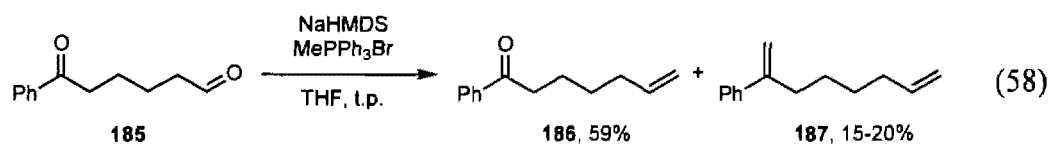
Cependant, l'exemple rapporté par Takai *et al.* illustre bien le fait que la sélectivité de la réaction de Wittig n'est pas systématique.<sup>137</sup> Lors de ces études sur la réaction de méthylation,<sup>154</sup> Valérie Paquet a également observé une discrimination limitée entre les aldéhydes et cétones activés (cétones aromatiques ou  $\alpha$ -alcoxyméthylées) avec le sel de phosphonium en présence de NaHMDS (Équations (58) et (59)).

<sup>151</sup> Paquette, L. A.; Heidelbaugh, T. M. *Synthesis* **1998**, 495-508.

<sup>152</sup> Hsu, P.-Y.; Lee, Y.-C.; Liao, C.-C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 659-662.

<sup>153</sup> Nicolaou, K. C.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; He, Y.; Roschangar, F.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Hepworth, D. *Biorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 665-697.

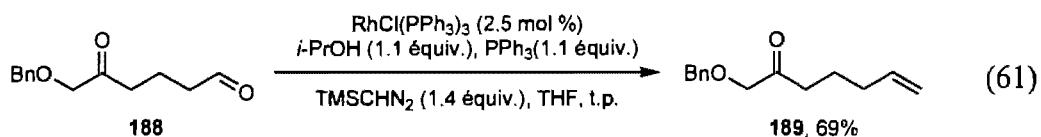
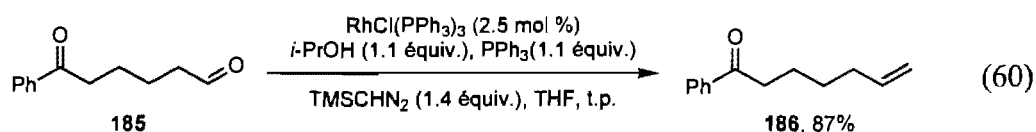
<sup>154</sup> Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 320-328.



Considérant ces résultats, Valérie Paquet s'est consacrée à l'étude chimiosélective de la réaction catalytique de méthylation avec un complexe de rhodium.

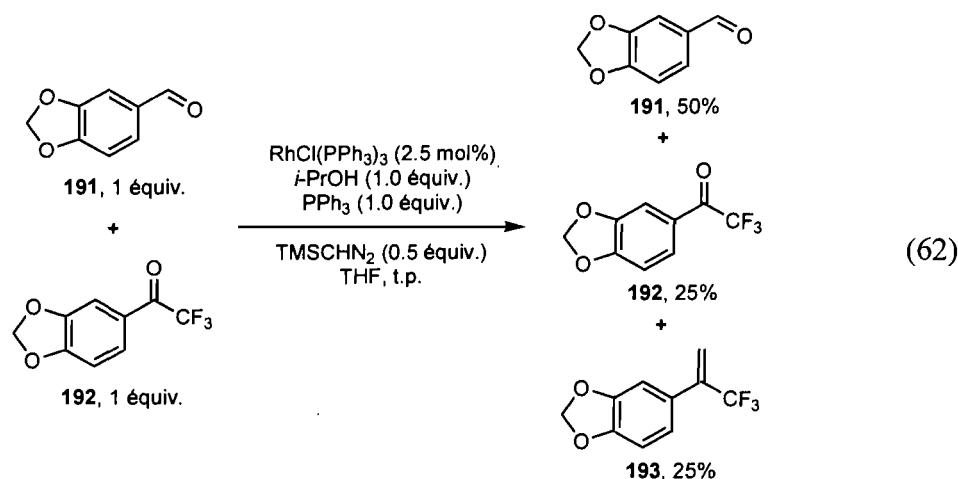
#### 4.1.5. Réaction de méthylation catalysée par un complexe de rhodium

Lorsque les cétoaldéhydes **185** et **188** sont traités avec du 2-propanol, de la triphénylphosphine et du triméthylsilyldiazométhane en présence du catalyseur de Wilkinson dans le THF à température ambiante, Valérie Paquet a observé que seuls les produits **186** et **189** correspondants sont isolés avec de bons rendements sans formation des sous-produits diéniques (Équations (60) et (61)).



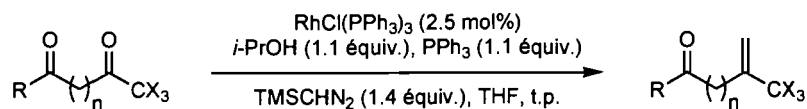
Ces résultats sont nettement meilleurs que ceux obtenus précédemment avec le sel de phosphonium. Cette remarquable chimiosélectivité peut s'expliquer par la composition du milieu réactionnel. Bien que l'espèce active dans les deux réactions soit la même, le méthylènetriphénylphosphorane, l'absence de sels dans le milieu réactionnel peut expliquer cette différence. En effet, dans les conditions de Wittig standard, les sels formés pour générer l'ylure peuvent servir d'acide de Lewis et activer les groupements carbonyles, les rendant ainsi plus réactifs.

Pour aller plus loin, Valérie Paquet a exploré la réactivité des fluorométhylcétone dans la réaction de méthylation catalysée au rhodium.<sup>62e</sup> L'atome de fluor, très électronégatif, active fortement le groupement cétone, le rendant même plus réactif qu'un aldéhyde. Dans une expérience de compétition entre le pipéronal (**191**) et son dérivé trifluorométhylcétone **192**, Valérie a montré que le composé trifluoré réagissait plus vite que l'aldéhyde (Équation (62)).



En outre, dans les conditions développées par Valérie Paquet, on observe une certaine chimiosélectivité pour les fluorométhylcétone vis-à-vis des cétones aliphatiques et aromatiques (Tableau 41). Que ce soit pour des mono-, di- ou trifluorométhylcétone, ces fonctionnalités sont toujours préférentiellement méthylénées. Dans tous les cas, seulement de petites quantités de diène (<10%) ont été observées.

De nombreuses méthodologies de méthylation des dérivés carbonylés ont été décrites dans la littérature. Dans quelques cas, ces réactions ont été utilisées en synthèse démontrant une certaine discrimination entre les différentes fonctionnalités. Cependant, il existe peu d'études systématiques de la chimiosélectivité de ces réactions. En particulier, à notre connaissance, aucune étude avec les ylures de phosphore n'a été rapportée. Cette étude nous semble importante car bien que l'espèce active dans les conditions développées dans notre groupe et celle de Wittig soit la même, les résultats obtenus à ce jour sont assez différents.

**Tableau 41.** Méthylénation chimiosélective des fluorométhylcétones

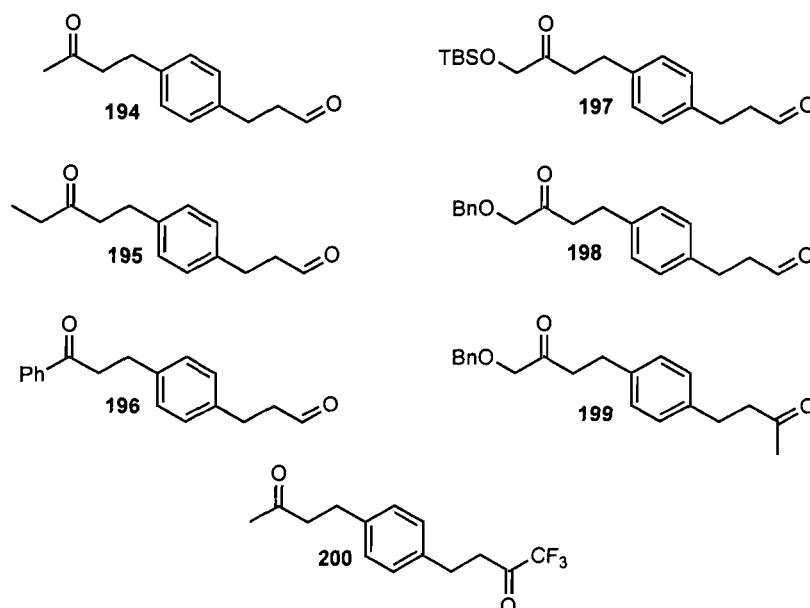
| Entrée         | Produit | Rendement (%) <sup>a,b</sup> |
|----------------|---------|------------------------------|
| 1              |         | 48 (<5)                      |
| 2              |         | 62 (8)                       |
| 3 <sup>c</sup> |         | 77 (7)                       |
| 4              |         | 63 (8)                       |

(a) Rendement isolé. (b) Entre parenthèses, rendement en diène.  
(c) Conditions de réaction : *i*-PrOH (2.0 équiv.), PPh<sub>3</sub> (1.5 équiv.), TMSCHN<sub>2</sub> (2.0 équiv.).

#### 4.2. Étude de la chimiosélectivité de la réaction de méthylation catalysée par le cuivre

De façon à réaliser une étude systématique, Grzegorz Stokłosa a développé, au sein de notre laboratoire, une voie de synthèse de composés de type bis-hydrocinnamate contenant différents groupements carbonyles (Figure 14).<sup>155</sup> Ainsi, chaque groupement carbonyle sera différencié par son environnement électronique et stérique immédiat, le squelette carboné demeurant constant. La réactivité des aldéhydes pourra ainsi être comparée avec celle des cétones aliphatiques, aromatiques ou activées (194-198). De la même manière, la sélectivité entre différents types de cétones sera étudiée (199 et 200).

<sup>155</sup> Stokłosa, G., Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 2005.



**Figure 14.** Molécules cibles pour l'étude chimiosélective de la réaction de méthylation catalysée avec un complexe au cuivre.

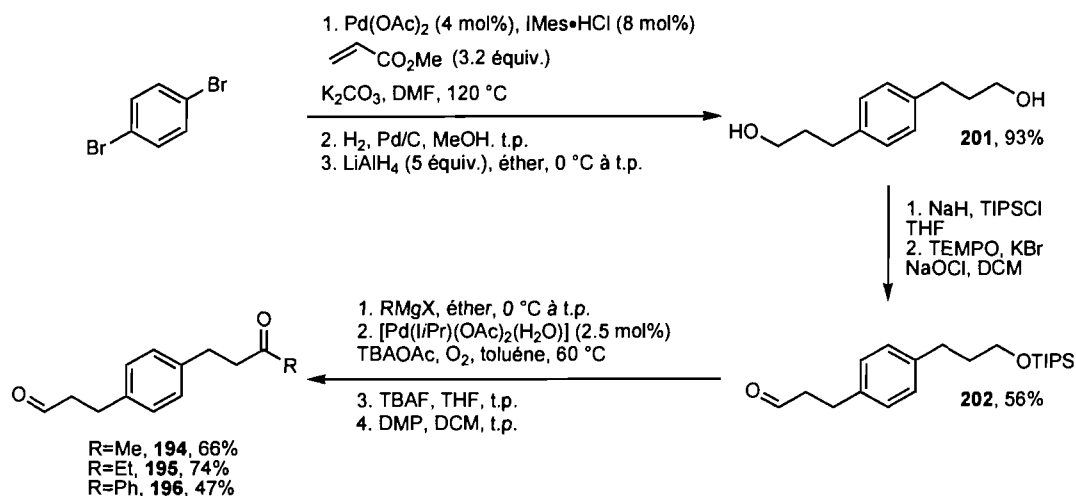
#### 4.2.1. Synthèse des substrats

Les substrats **194-200** ont été préparés selon l'approche développée par Grzegorz Stokłosa dans notre groupe de recherche. Les structures **194-196** sont préparées par désymétrisation du diol **201** obtenu en trois étapes à partir du 1,4-dibromobenzène via une double réaction de Heck,<sup>156</sup> suivie d'étapes de réduction (Schéma 24). La fonctionnalisation de l'aldéhyde **202** par addition de réactifs de Grignard, oxydation,<sup>157</sup> déprotection puis à nouveau oxydation permet d'isoler les cétoaldéhydes **194-196**.

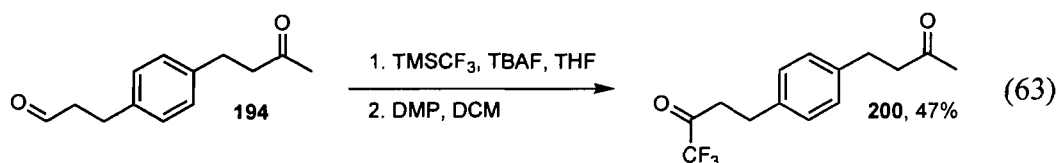
<sup>156</sup> Yang, C.; Nolan, S. P. *Synlett* **2001**, 1539-1542.

<sup>157</sup> Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Müller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813.

## Schéma 24. Synthèse des cétoaldéhydes 194-196



Le trifluorométhylcétoaldéhyde **200** est synthétisé à partir de l'aldéhyde **194** via la formation d'un trifluorométhylcarbinol,<sup>158</sup> suivie d'une oxydation<sup>159</sup> avec un rendement de 47% pour les deux étapes (Équation (63)).



L' $\alpha$ -alcoxyméthylcétoaldéhyde **198** est synthétisé en 5 étapes à partir de l'aldéhyde **202**. La séquence illustrée au schéma 24 commence par une réaction de méthylation, suivie d'une oxydation<sup>160</sup> et d'une protection en milieu acide.<sup>161</sup> La déprotection de l'éther silylé accompagnée de l'oxydation de l'alcool donne **198** avec un rendement de 31% pour les 5 étapes. Une voie similaire permet la synthèse du composé **197**.

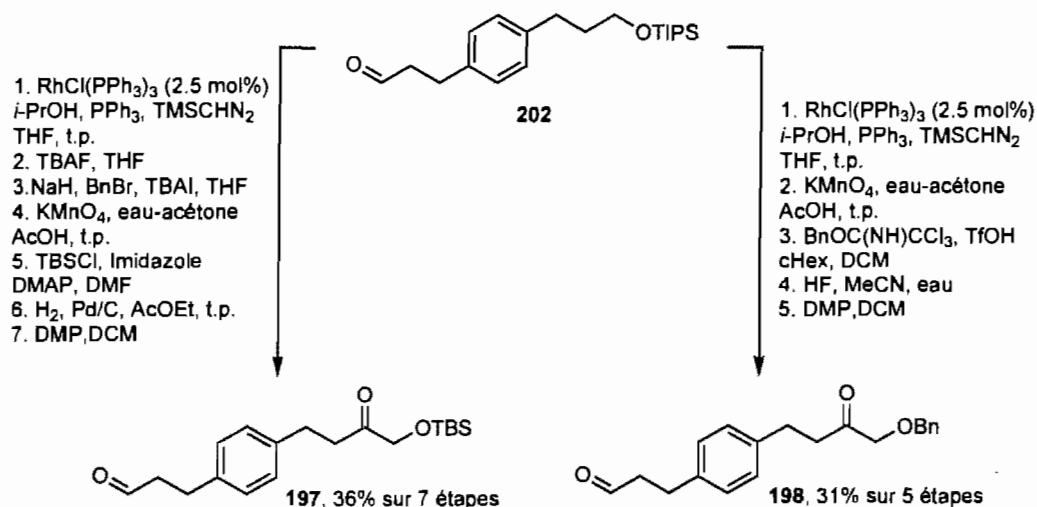
<sup>158</sup> (a) Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873-2876. (b) Singh, R. P.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1047-1049. (c) Singh, R. P.; Shreeve, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3241-3243.

<sup>159</sup> Linderman, R. J.; Graves, D. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661-668.

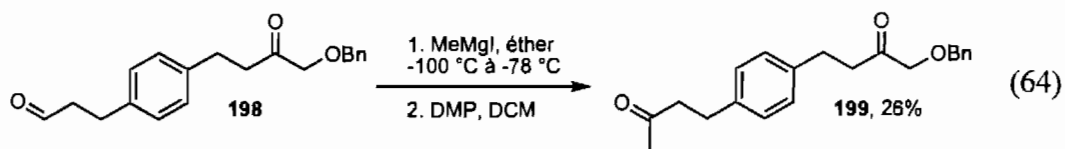
<sup>160</sup> Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Lupattelli, P.; Pullez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 80-83.

<sup>161</sup> Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568-570.

**Schéma 25. Synthèse des  $\alpha$ -alcoyméthylcétaldéhydes 197-198**



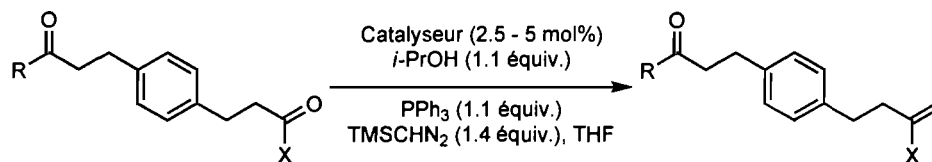
Finalement, le dernier substrat dicarbonylé **199** est obtenu par addition de l'iodure de méthyle de magnésium suivie d'une oxydation à partir de l' $\alpha$ -alcoyméthylcétaldéhyde **198** avec un rendement de 26% pour les deux étapes (Équation (64)).



**4.2.2. Méthylénation chimiosélective catalysée par un complexe de cuivre**

Avec ces substrats en main, nous avons comparé la chimiosélectivité des réactions de Wittig classique et des réactions de méthylation avec le triméthylsilyldiazométhane catalysées par un complexe de cuivre et de rhodium (Tableau 42).



**Tableau 42.** Méthylénation chimiosélective des substrats dicarbonylés

R = Me, Et, Ph, CH<sub>2</sub>OBn, CH<sub>2</sub>OTBS  
 X = H, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OBn

| Entrée | Produit     | Rendement (%) <sup>a</sup> |   |                                    |
|--------|-------------|----------------------------|---|------------------------------------|
|        |             | CuCl <sup>b</sup>          | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>c</sup> | MePPh <sub>3</sub> Br <sup>d</sup> |
| 1      | <b>203</b>  | 75                         | 85 <sup>157</sup>                                 | 77 <sup>e</sup>                    |
| 2      | <b>204</b>  | 80                         | 80 <sup>157</sup>                                 | 62                                 |
| 3      | <b>205</b>  | 78                         | 83 <sup>157</sup>                                 | 59 <sup>f</sup>                    |
| 4      | <b>206</b>  | 58                         | 78 <sup>157</sup>                                 | 35 <sup>f</sup>                    |
| 5      | <b>207a</b> | 72                         | 74 <sup>157</sup>                                 | 56 <sup>f</sup>                    |
| 6      | <b>208</b>  | 68                         | 83 <sup>157</sup>                                 | 56                                 |
| 7      | <b>209</b>  | 84                         | 79 <sup>157</sup>                                 | 93                                 |

(a) Rendement isolé. (b) CuCl (5 mol%), 0.1M dans le THF à 60 °C. (c) RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2.5 mol%), 0.1M dans le THF à température pièce. Résultats de Grzegorz Stoklosa. (d) MePPh<sub>3</sub>Br (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), 0.1M dans le THF à température pièce. (e) Le diène est isolé avec un rendement de 8%. (f) Le diène est isolé avec un rendement approximatif de 30%.

Dans tous les cas, les réactions catalytiques par un complexe de cuivre ou de rhodium ont démontré une chimiosélectivité totale et aucun diène n'a été observé. De bonnes discriminations entre les deux groupements carbonyles ont également été observées

lorsque le méthylènetriphénylphosphorane est produit par déprotonation de bromure méthyltri-phénylphosphonium avec le NaHMDS. Les produits monométhylénés **203** et **204** sont isolés avec des rendements de 77 % et de 62 % respectivement (entrées 1 et 2). Cependant dans le cas des substrats présentant des cétones activées (entrées 3-5), ces conditions réactionnelles de Wittig classique conduisent à la formation de quantités non négligeables de diène. À l'inverse, seulement le mono-alcène a été isolé quand le méthylènetriphénylphosphorane est généré catalytiquement en présence de 2-propanol, de triméthylsilyldiazométhane et de triphénylphosphine. Les réactions de méthylénation catalysées avec un sel de cuivre ont produit les mono alcènes **205-207** avec des rendements de 58-78 %, tandis qu'avec le catalyseur de Wilkinson, des rendements isolés de 74-83 % ont été obtenus (entrées 3-5). Finalement, dans le cas des dicétones contenant une cétone activée, comme une  $\alpha$ -alcoxyméthylcétone ou une trifluorométhylcétone, toutes les conditions réactionnelles fournissent exclusivement le produit dans lequel seul la cétone activée a réagi (entrées 6 et 7).

Les résultats accumulés sur nos composés tests de type bis-hydrocinnamate **194-200** sont transposables à d'autres cétoaldéhydes (Tableau 43).

**Tableau 43.** Méthylénation chimiosélective des cétoaldéhydes catalysée par un complexe de cuivre

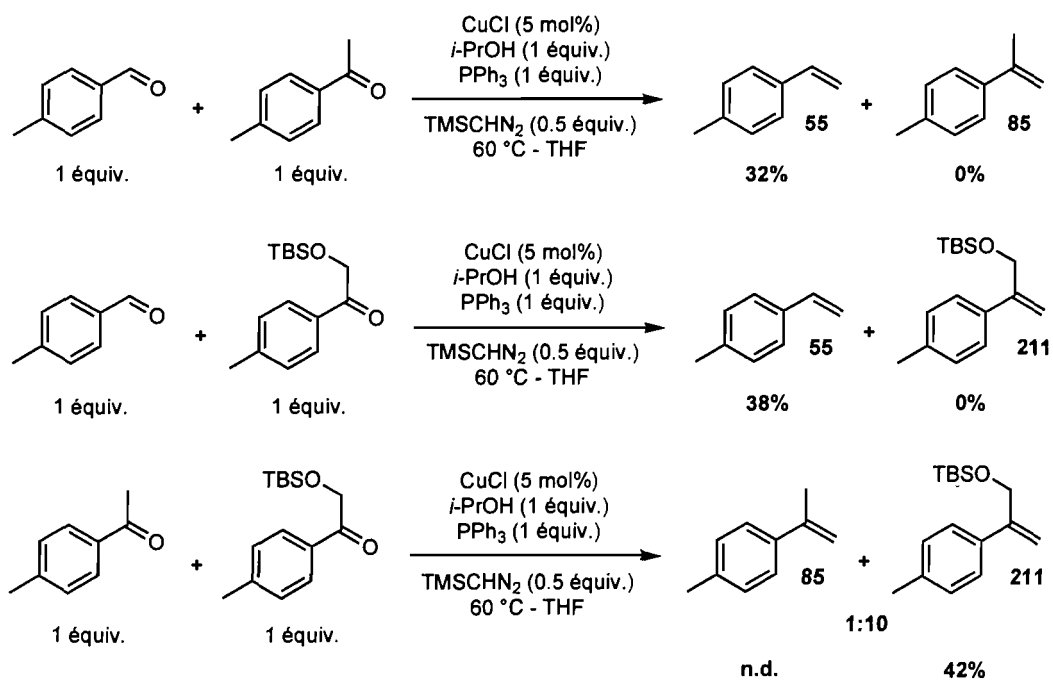
| Entrée | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> |                        |   |                      |
|--------|---------|----------------------------|------------------------|---|----------------------|
|        |         | CuCl <sup>b</sup>          | (iPr)CuCl <sup>b</sup> | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>c</sup> | Wittig <sup>d</sup>  |
| 1      |         | 64                         | 59                     | 87 <sup>62e</sup>                                 | 59 <sup>61e</sup>    |
| 2      |         | 54                         | 66                     | 84  | 79 <sup>152</sup>    |
| 3      |         | 54                         | n.d.                   | 69 <sup>62e</sup>                                 | 20-25 <sup>62e</sup> |

(a) Rendement isolé. (b) 5 mol% de catalyseur à 60 °C. (c) RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (2.5 mol%) à température pièce. (d) MePPh<sub>3</sub>Br (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.) à température pièce. (e) Résultats de Valérie Paquet.

Les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques réagissent sélectivement en présence de cétones aromatiques (entrées 1 et 2) ou de cétones activées (entrées 3). Ainsi, les mono alcènes sont isolés avec de bons rendements sans que la formation de diène ne soit observée.

Afin de compléter notre étude, nous avons également réalisé des réactions de méthylation compétitives (Schéma 26). Dans cette expérience, les aldéhydes ont réagi plus rapidement que les cétones activées et non activées en présence de triméthylsilyldiazométhane (0.5 équivalent), de 2-propanol (1 équivalent), de triphénylphosphine (1 équivalent) et d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre(I). Cependant, la sélectivité n'est pas totale dans le cas de la méthylation compétitive des cétones.

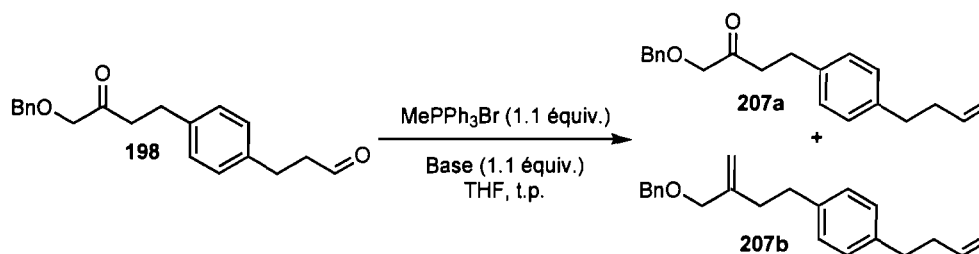
**Schéma 26.** Réaction de méthylation catalytique compétitive



La différence dans la chimiosélectivité du méthylènetriphénylphosphorane, produit de la décomposition catalytique du triméthylsilyldiazométhane en présence de triphénylphosphine et de 2-propanol ou de la déprotonation du bromure de

méthyltriphénylphosphonium, est à priori étonnante. En effet, dans les deux cas, l'ylure de phosphore a été identifié comme étant l'espèce réactive, suggérant que la différence dans la réactivité provient d'un sous-produit formé pendant la génération de l'ylure. Le seul sous-produit obtenu, quand le méthylènetriphénylphosphorane est produit catalytiquement à partir du triméthylsilyldiazométhane est l'isopropoxytriméthylsilane, inerte et très volatil. Au contraire, la déprotonation du bromure méthyltriphénylphosphonium en présence d'une base fournit un sel de bromure comme sous-produit. Ce dernier peut alors jouer le rôle d'acide de Lewis et activer les fonctions carbonylées. Précédemment, Reitz et Maryanoff ont démontré que des sels de lithium pouvaient avoir un effet prononcé sur la proportion *E:Z* dans la réaction d'oléfinatation de Wittig classique, tandis que les sels de sodium et de potassium avaient peu d'effet.<sup>22</sup> Néanmoins, dans le cas des réactions de méthylation chimiosélectives, il apparaît que non seulement des sels solubles de lithium soient capables d'activer le groupement carbonylé, mais que les sels de sodium et de potassium puissent également influencer la chimiosélectivité (Tableau 44).

**Tableau 44.** Méthylation de Wittig chimiosélective avec diverses bases



| Entrée         | Base                            | Rendement (%) <sup>a</sup> |      |
|----------------|---------------------------------|----------------------------|------|
|                |                                 | 207a                       | 207b |
| 1 <sup>b</sup> | <i>n</i> -BuLi                  | 46                         | 31   |
| 2              | LiHMDS                          | 41                         | 30   |
| 3              | NaHMDS                          | 56                         | 31   |
| 4              | KHMDS                           | 56                         | 14   |
| 5 <sup>c</sup> | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 20                         | <5   |

(a) Rendement isolé. (b) Réaction à -78 °C. (c) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 équiv.), 0.1 M in THF/DMF (1:1) à reflux, résultat de Grzegorz Stoklosa, voir référence 153.

Les bases lithiées conduisent à la formation d'une quantité importante de diène (entrées 1 et 2). La même observation est faite lorsque le NaHMDS est utilisé comme base (entrée 3). À l'inverse, le KHMDS permet la formation de l'alcène **207a** en minimisant la formation du diène **207b** (entrée 4). Les sels formés pendant l'étape de déprotonation du sel de phosphonium semblent avoir une influence sur la chimiosélectivité de la réaction. Ainsi, les cations « *durs* », et en particulier le lithium, favorisent la formation du diènes alors que les cations « *mous* » comme le potassium maximise la formation du monoalcène. Le caractère ionique des sels de bromure présents dans le milieu réactionnel peut expliquer ces résultats. Le bromure de lithium possède un caractère ionique plus prononcé par rapport au bromure de potassium, de sorte qu'une plus grande quantité de LiBr est dissout dans le milieu réactionnel pour activer la fonction cétone.<sup>162,163</sup> Néanmoins, l'emploi d'autres bases (LDA, NaH, KO<sup>t</sup>Bu,...) est envisageable pour pouvoir déterminer une tendance plus générale dans la chimiosélectivité de la réaction classique de Wittig.

Finalement, le carbonate de césium n'est pas une base suffisamment forte et soluble dans le THF à température ambiante pour permettre la déprotonation du sel de phosphonium. Un excès de base dans un mélange THF:DMF 1:1 à reflux conduit seulement à un rendement isolé de 20% pour **207a** avec aucun trace du diène **207b** (entrée 5).

#### 4.3. Extension à la réaction d'oléfination catalytique avec un sel de cuivre

La chimiosélectivité de la réaction d'oléfination catalysée par un sel de cuivre a également été explorée avec des substrats présentant des groupements aldéhydes et des cétones aliphatiques, aromatiques et  $\alpha$ -alcoxyméthylcétones (Tableau 45).

---

<sup>162</sup> Pour une étude sur l'effet du bromure de lithium lors de la réaction de Wittig sur l'aldéhyde de Garner, voir : Oh, J. S.; Kim, B. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3925-3928.

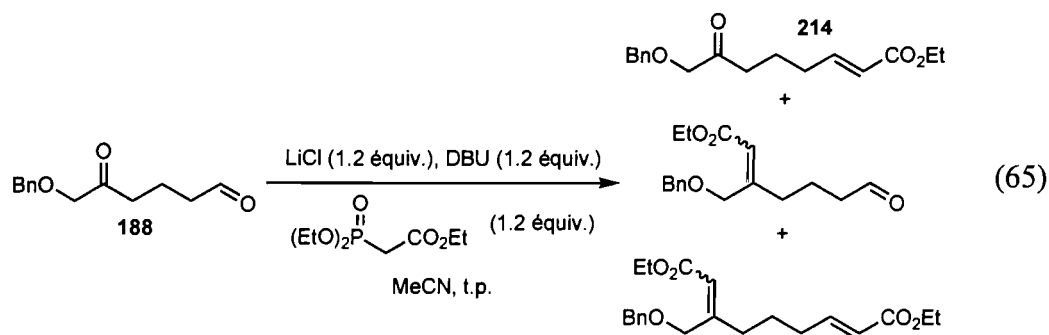
<sup>163</sup> Pour une étude sur l'effet de solvant sur la réaction de Wittig sous les conditions de Boden (Boden, R. A. *Synthesis* **1975**, 784), voir : Pandolfi, E. M.; López, G. V.; Días, E.; Seoane, G. A. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2187-2196.

**Tableau 45.** Oléfination chimiosélective des cétoaldéhydes catalysée par un complexe de cuivre

| Entrée | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> | <i>E/Z</i> <sup>b</sup> |
|--------|---------|----------------------------|-------------------------|
| 1      |         | 81                         | 96:4                    |
| 2      |         | 86                         | 92:8                    |
| 3      |         | 65                         | 96:4                    |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par analyse GC/MS sur le brut réactionnel.

Dans tous les cas, la chimiosélectivité est excellente et seul le monoalcène est isolé avec de bons rendements et sélectivités (>92:8). Ce résultat diffère avec ceux obtenus avec la procédure standard de la réaction de Wittig. Ainsi, un mélange complexe de produits inséparables, résultant de réactions non sélectives, a été observé lorsque le cétoaldéhyde **188** est traité avec un ylure de phosphore, même à basse température ou dans les conditions douces de Roush-Masamune (Équation (65)).<sup>22</sup>



#### 4.4. Conclusion

L'étude systématique de la chimiosélectivité de la réaction catalytique de méthylation a montré que cette dernière donnait de meilleurs résultats en général

que la réaction classique de Wittig. Quelque soit le substrat considéré, la sélectivité de la méthode catalytique a été totale et la formation de diène n'a jamais été observée. Bien que le méthylènetriphenylphosphorane soit l'espèce active dans les deux processus, l'absence de sel affecte profondément le comportement chimique du réactif et conduit à des transformations chimiosélectives. Ce résultat est d'une grande importance synthétique puisqu'il permettrait d'éviter des étapes de protection/déprotection en synthèse totale. La même discrimination a été observée dans la réaction catalytique d'oléfination par un complexe de cuivre.

## Chapitre 5. Les réactions catalytiques en tandem

Depuis plusieurs années, les réactions catalytiques en tandem sont devenues un important champ d'investigation en synthèse organique.<sup>164,165</sup> Ce type de catalyse offre des stratégies uniques et puissantes pour convertir des substrats simples en produits plus complexes dans un seul ballon tout en produisant moins de déchets et en réduisant au minimum le parachèvement de la réaction. De multiples termes pour décrire ces procédés sont couramment utilisés dans la littérature : tandem, domino, cascade,... La distinction entre ces termes est subtile et est très souvent propre à la personne qui les utilise. Toutefois, ici, nous définirons ces termes comme suit. Les réactions en « cascade » ou en « un seul pot » désigneront un enchaînement de plusieurs transformations sans isolement du ou des intermédiaires réactionnels. Les

---

<sup>164</sup> Pour quelques revues, voir : (a) Dragutan, V.; Dragutan, I. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5129-5147. (b) Schmidt, B. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 469-476. (c) De Meijere, A.; Von Zezschwitz, P.; Brase, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422. (d) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. (e) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754-3760. (f) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379. (g) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302-312. (h) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298-313.

<sup>165</sup> Pour quelques exemples récents et sélectionnés, voir : (a) Murelli, R. P.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1749-1752. (b) Poe, S. L.; Kobaslija, M.; McQuade, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15586-15587. (c) Scholte, A. A.; An, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4759-4762. (d) Kim, B. G.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 52-53. (e) Finnegan, D.; Seigal, B. A.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2603-2606 (f) Onodera, G.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819-3822. (g) Leclerc, J. P.; Andre, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714. (h) Ackermann, L.; Althammer, A. *Synlett* **2006**, 3125-3129. (i) Lofberg, C.; Grigg, R.; Keep, A.; Derrick, A.; Sridharan, V.; Kilner, C. *Chem. Commun.* **2006**, 5000-5002. (j) Seigal, B. A.; Fajardo, C.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329-16332. (k) Guo, R. W.; Morris, R. H.; Song, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516-517. (l) Deng, L.; Giessert, A. J.; Gerlitz, O. O.; Dai, X.; Diver, S. T.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1342-1343. (m) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804-10805. (n) Chae, J. H.; Yun, J. S.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4809-4812. (o) Siebeneicher, H.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3042-3044. (p) Nishibayashi, Y.; Yoshikawa, M.; Inada, Y.; Milton, M. D.; Hidai, M.; Uemura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681-2684. (q) Cossy, J.; Bargiggia, F.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459-462. (r) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391. (s) Park, K. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4361-4363. (t) Son, S. U.; Park, K. H.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6838-6839.

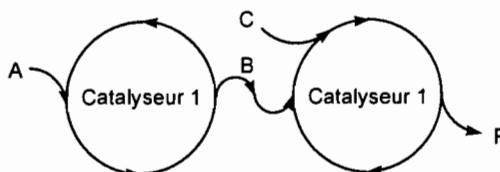


réactions en « tandem » se distingueront des procédés en cascade par le fait que les intermédiaires sont des entités isolables.<sup>166</sup> Finalement, les réactions « domino » impliqueront une suite de transformations sans ajout de réactifs ni de catalyseurs.<sup>167,168</sup> Dans tous les cas, le bon déroulement de ces réactions implique une parfaite compatibilité entre tous les acteurs : réactifs, solvants, produits, sous-produits ou encore catalyseurs.

### 5.1. Les réactions catalytiques en tandem

Les réactions catalytiques en tandem peuvent être classées simplement en fonction, par exemple, du nombre de catalyseurs utilisés. L'emploi d'un catalyseur unique pour réaliser deux transformations (ou plus) constitue le système le plus simple. Le schéma 26 montre un exemple général de réaction mono-catalytique en tandem, où le catalyseur transforme le substrat A pour donner un intermédiaire B. B est par la suite converti en produit P par le même catalyseur. D'autres réactifs peuvent être exigés pour réaliser les transformations. De même, le catalyseur peut participer à plus de deux réactions.

**Schéma 27.** Réactions mono-catalytiques en tandem



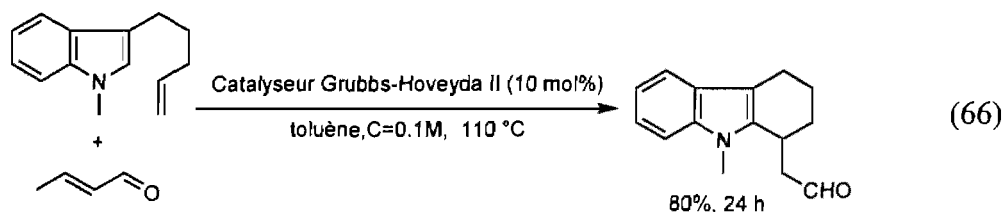
Par exemple, Xiao *et al.* ont rapporté très récemment une réaction de métathèse-hydroarylation en tandem permettant de former efficacement des composés hétérocycliques complexes (Équation (66)).<sup>169</sup>

<sup>166</sup> Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-166.

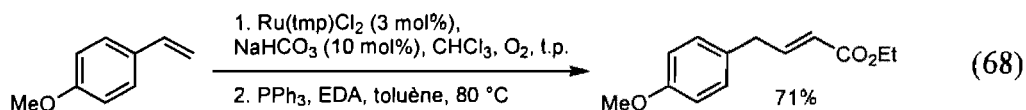
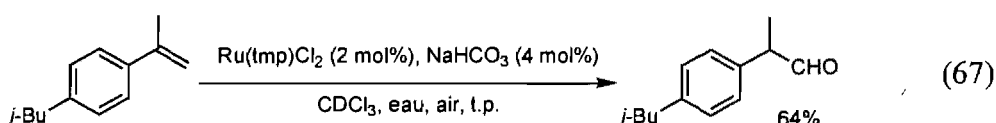
<sup>167</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

<sup>168</sup> Pour des exemples récents de réactions domino, voir : (a) Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3137-3139. (b) Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465-1468. (c) Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046-5047.

<sup>169</sup> Chen, J.-R.; Li, C.-F.; An, X.-L.; Zhang, J.-J.; Zhu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2489-2492.



Plus récemment, une réaction d'époxydation aérobie-isomérisation en tandem catalysée au ruthénium a permis la formation d'aldéhydes à partir de styrènes (Équation (67)).<sup>170</sup> Cette transformation est complémentaire au procédé Wacker<sup>171</sup> qui fournit la méthylcétone correspondante. Ce tandem peut être étendu à une séquence de 3 réactions en un seul pot par traitement *in situ* de l'aldéhyde avec de la triphénylphosphine et du diazoacétate d'éthyle pour former des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (Équation (68)).<sup>41</sup>



Finalement, un exemple impressionnant a été rapporté en 2006 par le groupe de Enders (Schéma 28).<sup>172</sup> Une réaction organocatalytique asymétrique en cascade permet d'accéder à des cyclohexèncarboxaldéhydes tétrasubstitués en présence d'un dérivé de proline. Cette transformation domino fait intervenir trois composants via une séquence condensation de Michael-condensation de Michael-réaction d'aldolisation. Les produits sont isolés avec des rendements allant de modérés à bons (25-58%). Quatre centres stéréogéniques contigus sont formés dans un seul pot avec un très haut niveau de diastéréo- et énantiocontrôle (>99%). Ce protocole inclut tous

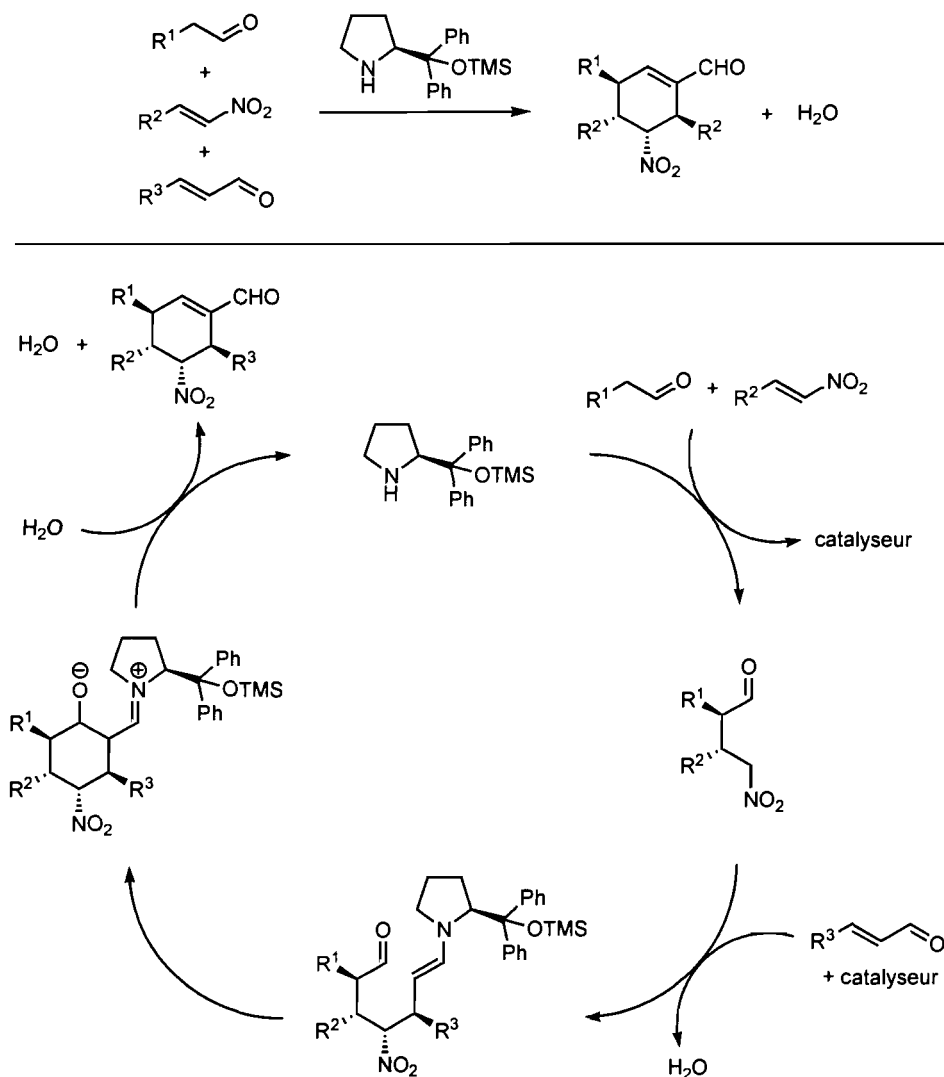
<sup>170</sup> Jiang, G.; Chen, J.; Thu, H.-Y.; Huang, J.-S.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6638-6642.

<sup>171</sup> (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182. (b) Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Smidt, J. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1575-1581. (c) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80-88.

<sup>172</sup> Enders, D.; Huttli, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861-863.

les avantages des réactions domino et organocatalytiques et donne accès à des structures très complexes à partir de substrats achiraux simples.

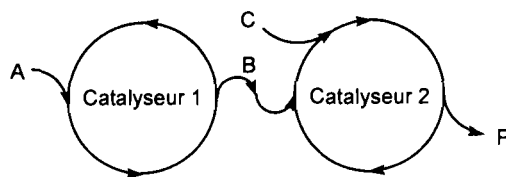
**Schéma 28.** Approche mono-catalytique vers des cyclohexèncarboxaldéhydes tétrasubstitués



Lorsque deux catalyseurs différents sont utilisés, nous parlons alors d'un procédé multi-catalytique (Schéma 29). Par action du catalyseur 1, A est transformé d'abord en B puis en P via une transformation en présence du catalyseur 2. Là encore, d'autres réactifs peuvent être exigés pour la réalisation de la séquence. Les catalyseurs peuvent être initialement présents ou bien être additionnés séquentiellement. Une des conditions principale et évidente pour une réaction

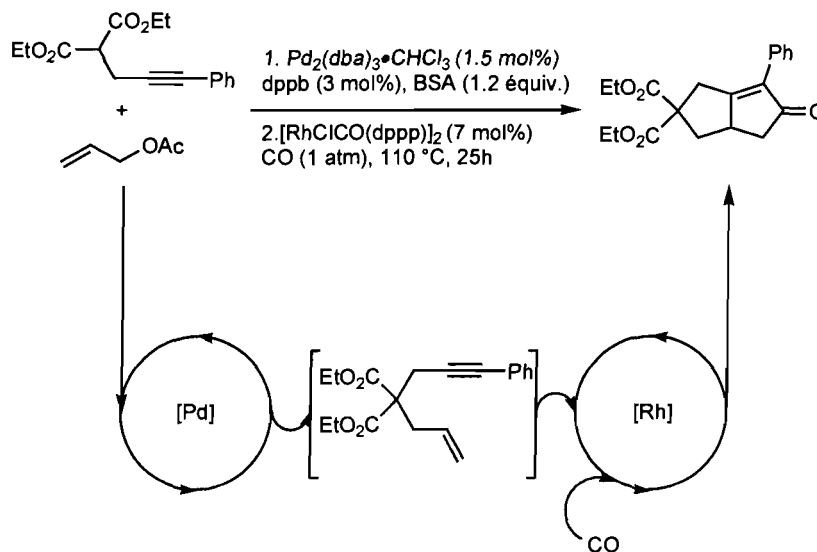
efficace, est la parfaite compatibilité entre les catalyseurs. Idéalement, il ne devrait y avoir aucune interférence entre ces espèces.

**Schéma 29.** Réactions en tandem avec deux catalyseurs.



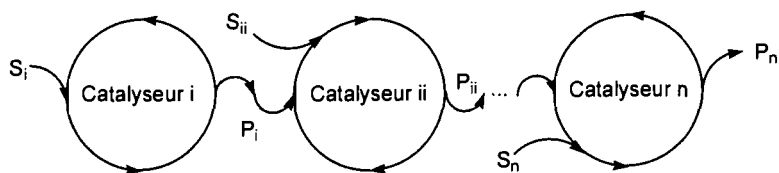
La formation de bicyclopenténones à partir de malonates propargyliques et d'acétates d'allyle via un tandem de réactions allylation/Pauson-Khand est un exemple de réaction multi-catalytique (Schéma 30).<sup>173</sup> Les catalyseurs de palladium et de rhodium réagissent indépendamment sans interaction.

**Schéma 30.** Réaction multi-catalytique allylation-Pauson-Khand



Ce genre de système multi-catalytique peut se compliquer à l'infini par extension à une combinaison de  $n$  transformations catalytiques avec  $n$  catalyseurs (Schéma 31).

<sup>173</sup> Jeong, N.; Seo, S. D.; Shin, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10220-10221.

**Schéma 31.** Réactions multi-catalytiques en tandem

Ces systèmes miment les voies métaboliques retrouvées dans la nature dans lesquelles s'enchainent les biotransformations dans une cellule. La nature nous montre alors que nous sommes seulement au commencement de la catalyse en tandem et que l'étendue et la complexité des systèmes qui peuvent être mis en place dans nos ballons n'ont de limites que notre imagination. Cependant, en pratique, l'efficacité de tels systèmes dépend de la compatibilité des différents acteurs de la réaction, c'est-à-dire la compatibilité des différents catalyseurs, des réactifs, des produits et sous-produits.

D'un point de vue synthétique, les procédés catalytiques en tandem offrent de nombreux avantages. La succession de plusieurs transformations en un seul pot permet d'éviter des étapes de purification mais aussi d'épargner du temps et de l'argent. En outre, la combinaison de plusieurs réactions en tandem permet de diminuer significativement les quantités de solvant utilisées et les déchets produits. La popularité croissante de ces procédés a incité notre groupe de recherche à s'y intéresser et à développer de telles réactions à partir de la réaction de méthylation catalytique.

## 5.2. Réaction de méthylation catalytique et procédés en un seul pot

Développées au sein de notre laboratoire, les réactions de méthylation catalysée par des complexes de cuivre ou de rhodium, permettent la synthèse d'alcènes terminaux avec une grande efficacité. Dans le but de diversifier davantage les produits d'une telle réaction, il a été envisagé de développer des réactions catalytiques en tandem combinant la réaction de méthylation à d'autres transformations. En effet, en tant

qu'intermédiaires synthétiques, les alcènes terminaux donnent accès à un grand nombre de réactions : des réactions d'addition, d'oxydation, de réduction, de cyclisation,... mais également des réactions de formations de liaisons carbone-carbone via des réactions de Heck<sup>70</sup> ou de métathèse,<sup>71</sup> de plus en plus populaires en synthèse organique (Figure 6). Ainsi, la possibilité de développer de nouveaux procédés originaux en un seul pot est intéressante pour enrichir la palette des outils synthétiques.

### 5.2.1. Homologation réductrice de chaînes carbonées.

Le complexe de Wilkinson  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ <sup>174</sup> étant connu pour catalyser différentes réactions avec les alcènes comme l'hydrogénation,<sup>175</sup> l'hydrosilylation,<sup>176</sup> l'hydroacylation,<sup>177</sup> l'hydroboration,<sup>178</sup> l'hydroformylation,<sup>179</sup>... il était tout à fait possible de tirer avantage de son activité catalytique versatile envers les composés carbonyles et les alcènes pour fonctionnaliser l'unité méthylène générée *in situ*.

Pendant ses travaux de doctorat, Chehla Ladjel a développé un procédé mono-catalytique de méthylation-hydrogénation permettant l'homologation d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques en alcanes correspondants avec de bons rendements (Tableau 46).<sup>180</sup>

<sup>174</sup> (a) Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 77-79. (b) Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* **1976**, *24*, 1-186 (c) James, B. R. *Homogeneous Hydrogenation*. John Wiley & Sons, New York, 1973.

<sup>175</sup> (a) Young, J.F.; Osborn, J.A.; Jardine, F.H.; Wilkinson, G. *Chem. Comm.* **1965**, 131-132. (b) Osborn, J.A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1711-1732. (c) Jardine, F.H.; Osborn, J.A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*, **1967**, 1574-1578.

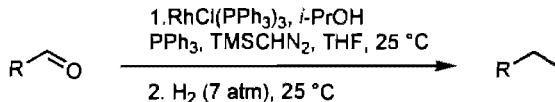
<sup>176</sup> (a) Haszeldine, R. N.; Parish, R. V.; Parry, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 13-14. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9328-9329.

<sup>177</sup> Lochow, C. F.; Miller, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1281-1283.

<sup>178</sup> (a) Pelter, A.; Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957-5026. (b) Mannig, D.; Noth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 878-879.

<sup>179</sup> (a) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133-3142. (b) Brown, C. K.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753-2764. (c) Matsubara, T.; Koga, N.; Ding, Y.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1997**, *16*, 1065-1078.

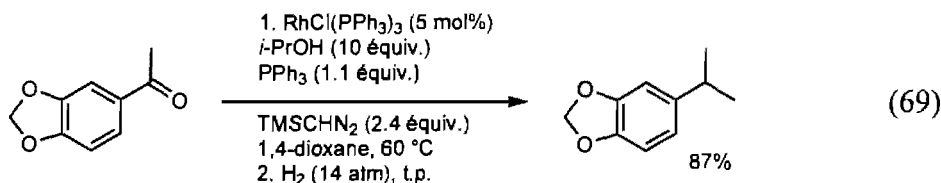
<sup>180</sup> Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10159-10161.

**Tableau 46.** Procédé catalytique de méthylation-hydrogénation

| Entrée         | Substrat | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|----------------|----------|---------|----------------------------|
| 1              |          |         | 91                         |
| 2              |          |         | 77                         |
| 3              |          |         | 85                         |
| 4              |          |         | 85                         |
| 5 <sup>b</sup> |          |         | 77                         |
| 6              |          |         | 89                         |
| 7              |          |         | 78                         |

(a) Rendement isolé. (b) Pression d'hydrogène de 1 atm.

Les conditions d'hydrogénation sont suffisamment douces pour être compatibles avec des groupements protecteurs classiques rencontrés en chimie organique et en particulier les éthers benzyliques. En outre, si la réaction de méthylation est réalisée à 60 °C dans le 1,4-dioxane avec un excès de réactifs, suivie d'une hydrogénation sous plus forte pression d'hydrogène, des alcanes ramifiés peuvent être isolés à partir des cétones correspondantes (Équation (69)).



### 5.2.2. Réactions d'addition : procédé méthylation-hydroboration en tandem

Au même titre qu'une réaction méthylation-hydrogénation en tandem, le développement d'un procédé méthylation-hydroboration pourrait permettre d'exploiter la capacité du complexe de Wilkinson à réaliser des réactions d'hydroboration à partir d'alcènes en présence d'une espèce borane, comme le pinacolborane, le catécholborane ou encore le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN).<sup>178</sup> Au sein de notre groupe de recherche, Chelha Ladjel a développé une séquence méthylation-hydroboration suivie d'un parachèvement oxydatif donnant accès à des produits dont la chaîne carbonée a été homologuée. Plusieurs aldéhydes aliphatiques ont été soumis aux conditions de méthylation puis à celles de la réaction d'hydroboration avec le catécholborane. Finalement, un parachèvement oxydatif classique avec le peroxyde d'hydrogène permet d'isoler les alcools correspondant avec de bons rendements (55-79%). Les rendements sont similaires ou supérieurs à ceux obtenus par une approche étape par étape (Tableau 47).<sup>181</sup>

Cette séquence réactionnelle permet donc d'isoler des alcools dont la chaîne carbonée a été homologuée d'une unité à partir des aldéhydes correspondant. Cependant, si l'organoborane est traité préalablement par l'anion du dichlorométhane ( $\text{LiCH}_2\text{Cl}$ )<sup>182</sup> avant le traitement oxydatif, la chaîne carbonée peut être allongée de deux unités. Par exemple, l'homologation de l'hydrocinnamaldéhyde conduit, en fonction du parachèvement de la réaction, soit à un alcool, un aldéhyde ou encore un ester (Schéma 32).

---

<sup>181</sup> Lebel, H.; Ladjel, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5198-5205.

<sup>182</sup> Chen, A.; Ren, L.; Crudden, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9704-9710.

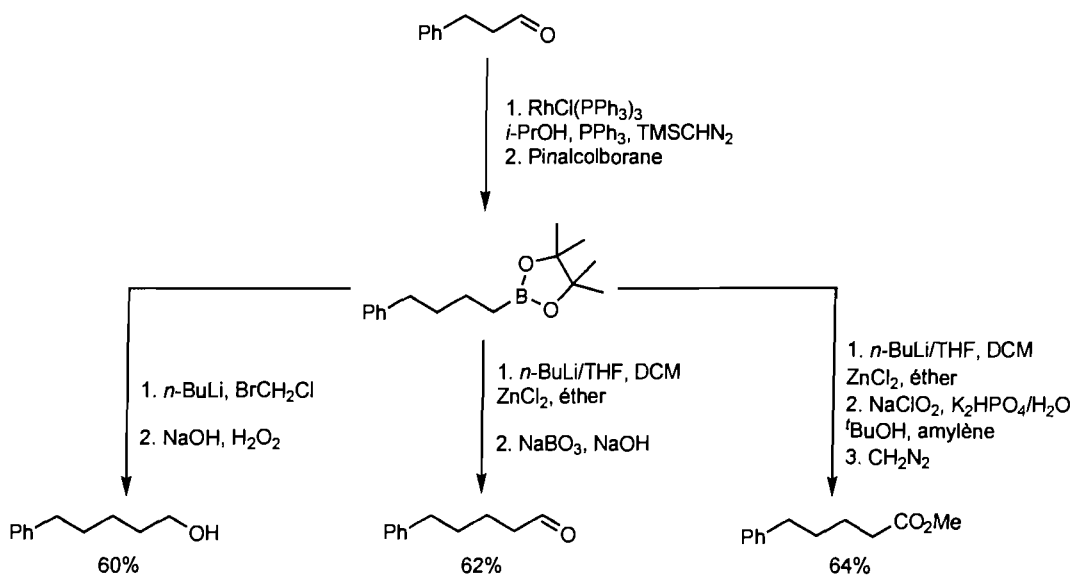


**Tableau 47.** Réaction méthylation-hydroboration en tandem

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[\substack{2. \text{ Catécholborane} \\ 3. \text{ NaOH, H}_2\text{O}_2}]{\substack{1. \text{ RhCl(PPh}_3\text{)}_3, \text{ TMSCHN}_2 \\ i\text{-PrOH, PPh}_3, \text{ THF, 25 }^\circ\text{C}}} \text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$$

| Entrée | Substrat | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|--------|----------|---------|----------------------------|
| 1      |          |         | 79(76)                     |
| 2      |          |         | 72(54)                     |
| 3      |          |         | 61(71)                     |
| 4      |          |         | 70(74)                     |
| 5      |          |         | 55(46)                     |
| 6      |          |         | 75(53)                     |
| 7      |          |         | 65(66)                     |

(a) Rendement isolé. Entre parenthèses, rendement de la séquence étape par étape.

**Schéma 32.** Résumé des possibilités d'homologation du cinnamaldéhyde en un seul pot

Une séquence mono-catalytique de méthylation-hydroboration permet ainsi d'accéder à une grande variété de produits homologués de un ou deux carbones via la formation d'une espèce organoborane suivie d'un parachèvement oxydatif. Ces composés borés sont aussi des réactifs de choix pour des réactions de couplage de type Suzuki et donc la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.

### 5.2.3. Réactions de formation de liens carbone-carbone.

La combinaison entre la réaction de méthylation et les réactions de couplage au palladium a également été explorée dans le développement de nouveaux procédés multi-catalytiques pour la formation de liaisons carbone-carbone. Comme les organoboranes peuvent être produits à partir d'aldéhydes dans une cascade mono-catalytique méthylation-hydroboration, le premier couplage à avoir été envisagé était naturellement le couplage de Suzuki.<sup>183</sup> Dans la continuité de ses travaux sur la séquence méthylation-hydroboration, Chelha Ladjel a développé un procédé mono-catalytique en un seul-pot utilisant la réaction de couplage de Suzuki pour la formation de liaison carbone-carbone, les intermédiaires successifs de cette séquence, à savoir l'alcène puis l'organoborane, ne sont pas isolés.<sup>184</sup> Les iodures et bromures d'aryles ou de vinyliques sont d'excellents partenaires dans la réaction de couplage. La méthylation peut être catalysée par un complexe de rhodium ou de cuivre. Différents aldéhydes ont été soumis à ces conditions réactionnelles en un seul pot avec le 1-bromo-2-méthylprop-1-ène comme partenaire de couplage (Tableau 48).

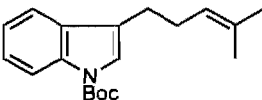
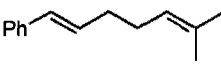
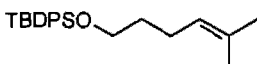
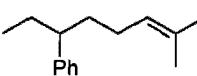
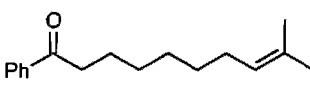
---

<sup>183</sup> (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. (b) Norio Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866-867. (c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. (d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (e) Suzuki, A. *J. Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (f) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470. (g) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.

<sup>184</sup> Lebel, H.; Ladjel, C.; Brethous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321-13326.

**Tableau 48.** Procédé multi-catalytique méthylation-hydroboration-couplage de Suzuki

$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{1-bromo-2-méthylprop-1-ène (2 équiv.)}, 100\text{ °C}]{\begin{array}{l} \text{1. Catalyseur (2.5-5 mol\%), TMSCHN}_2 \text{ (1.4 équiv.)} \\ \text{i-PrOH (1.1 équiv.)}, \text{PPh}_3 \text{ (1.1 équiv.)} \\ \text{2. 9-BBN (2 équiv.)}, \text{toluène}, 80\text{ °C} \\ \text{3. Pd(PPh}_3\text{)}_4 \text{ (5 mol\%), Bu}_4\text{NI (25 mol\%), NaOH} \end{array}} \text{R}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$

| Entrée | Conditions   | Produit   | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|--------|--|---|----------------------------|
| 1      | CuCl (5 mol%), THF, 60 °C                                      |   | 62                         |
| 2      | CuCl (5 mol%), dioxane, 60 °C                                  |   | 75                         |
| 3      | CuI (5 mol%), dioxane, 60 °C                                   |   | 57                         |
| 4      | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , (2.5 mol%)<br>THF, t.p. |   | 62                         |
| 5      | RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , (2.5 mol%)<br>THF, t.p. |  | 49                         |

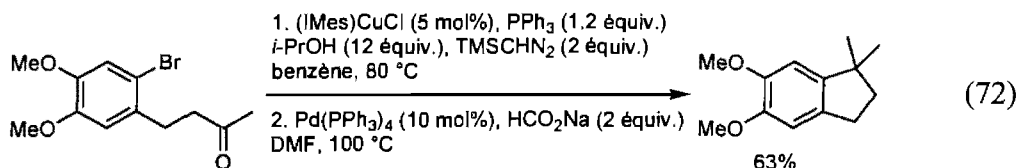
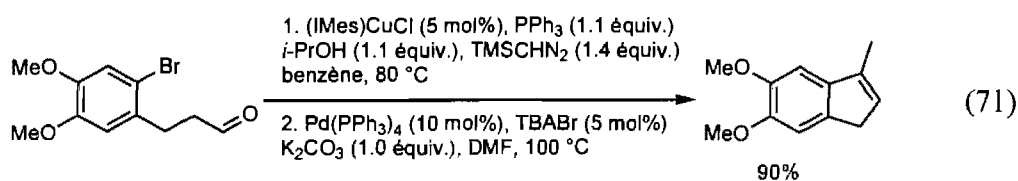
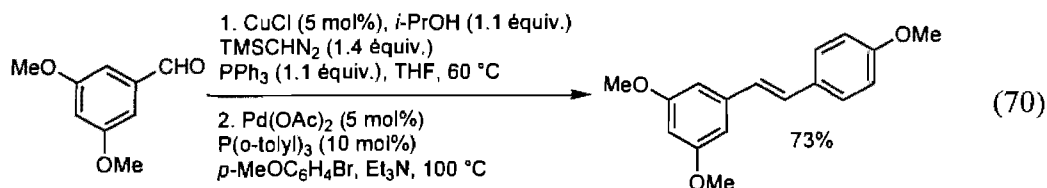
(a) Rendement isolé.

Une autre manière de former des liaisons carbone-carbone par couplage consiste à utiliser la réaction de Heck.<sup>70</sup> Les styrènes, aisément accessibles par méthylation des benzaldéhydes correspondants, sont d'excellents substrats pour ce type de transformation. Dans notre groupe de recherche, Lise Bréthous a exploré la possibilité de développer une réaction de méthylation-couplage de Heck en tandem.<sup>184</sup> L'efficacité de ce nouveau procédé a été démontrée dans la synthèse de l'agent anticancéreux resvératrol.<sup>185</sup> En une étape, le 3,5-diméthoxybenzaldéhyde est converti en stilbène correspondant avec un rendement de 73% et seul le diastéréoisomère *E* a été observé (Équation (70)). Une version intramoléculaire de ce tandem est également possible permettant la synthèse d'indanes substitués.<sup>186</sup> Ainsi, un indène peut être

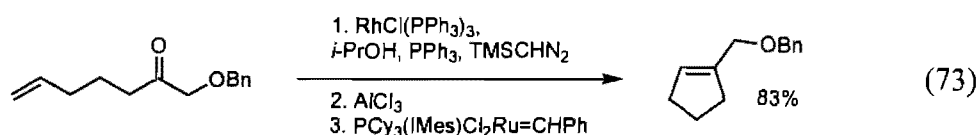
<sup>185</sup> Kim, S.; Ko, H.; Park, J. E.; Jung, S.; Lee, S. K.; Chun, Y. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 160-164.

<sup>186</sup> Les indanes substitués sont connus pour être des molécules odorantes et entrent dans la composition de plusieurs parfums, voir : (a) Winter, B.; Gallo-Flückiger, S. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3118-3127. (b) Kraft, P.; Eichenberger, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3735-3743.

isolé avec un excellent rendement à partir d'un hydrocinnamaldéhyde correctement substitué (Équation (71)). L'alcène initialement formé est exo-cyclique mais isomérise rapidement pour former l'alcène le plus stable. De même, un indane est obtenu à partir d'une benzylacétone (Équation (72)).

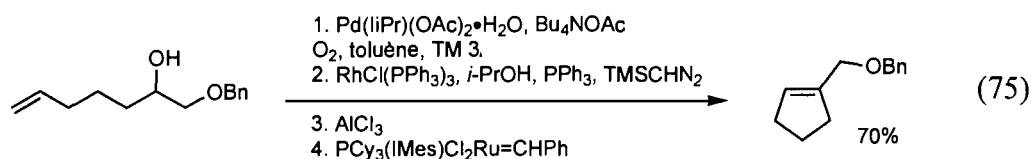
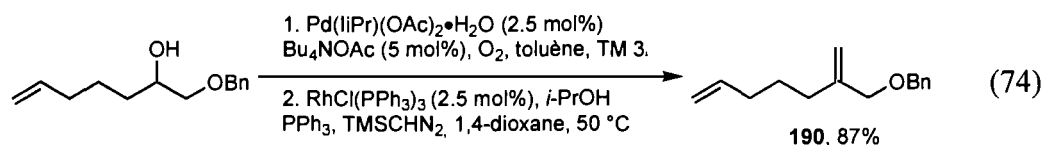


Une autre méthode très populaire pour la formation de liaisons carbone-carbone est la réaction de métathèse.<sup>71</sup> Pendant ses travaux de doctorat, Valérie Paquet a développé une série de procédés multi-catalytiques en un seul pot faisant intervenir la réaction de métathèse par fermeture de cycle.<sup>187</sup> C'était d'ailleurs le début des recherches en multi-catalyse dans notre groupe de recherche. La première réaction en tandem est une séquence méthylation-métathèse (Équation (73)).<sup>188</sup>



<sup>187</sup> Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152-11153.

<sup>188</sup> Pour des réactions oléfination-métathèse stœchiométriques en tandem avec le réactif de Tebbe, voir : (a) Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855-856. (b) Stille, J. R.; Santarsiero, B. D.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 843-862. (c) Nicolaou, K. C.; Postema, M. H. D.; Yue, E. W.; Nadin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335-10336.



Dans la même étude, Valérie Paquet a démontré qu'il était possible de réaliser la réaction de méthylation après une réaction d'oxydation aérobie catalysée par un complexe de palladium (Équation (74)).<sup>189</sup> Ce système est compatible avec plusieurs alcools primaires ou secondaires. En outre, c'est le premier exemple d'un processus oxydation-oléfination impliquant un intermédiaire cétone et la formation d'alcènes 2,2-disubstitués.

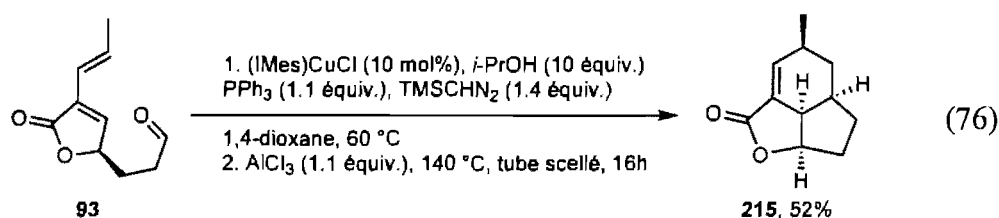
Finalement, les deux procédures multi-catalytiques précédentes peuvent être combinées en une seule réaction en tandem impliquant 3 transformations (Équation (75)). A notre connaissance, il s'agit du premier exemple d'un procédé multi-catalytique en tandem faisant intervenir trois transformations différentes catalysées par trois complexes de métaux de transition différents.

### 5.3. Objectifs de recherche

Le complexe de Wilkinson catalyse la formation d'alcènes terminaux à partir de dérivés carbonylés en présence de 2-propanol, de triphénylphosphine et de triméthylsilyldiazométhane. Cette méthode est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels et les conditions de réaction sont douces et permettent la conversion de substrats énolisables sans racémisation. En outre, le développement de nombreuses réactions en tandem, telles que les séquences méthylation-hydrogénation, méthylation-hydroboration, oxydation-méthylation-métathèse a permis de démontrer la grande versatilité de cette transformation.

<sup>189</sup> (a) Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813. (b) Sigman, M. S.; Schultz, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2551-2554. (c) Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343-3352. (d) Sigman, M. S.; Jensen, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221-229.

En parallèle, la réaction de méthylation catalytique avec des complexes de cuivre permet d'élargir l'étendue des possibilités par rapport au complexe de Wilkinson. D'une part, le cuivre permet de diversifier les produits de la réaction de méthylation, et d'autre part, l'utilisation de composés diazoïques autres que le triméthylsilyldiazométhane est possible. La méthylation catalytique avec un complexe de cuivre a été avantageusement utilisée dans un tandem méthylation-réaction de Diels-Alder par Michael Parmentier au sein de notre laboratoire dans la synthèse totale de la (+)-Désoxygaliéllactone, pour laquelle la réaction catalysée avec le complexe de Wilkinson avait été inefficace (Équation (76)).<sup>103</sup>

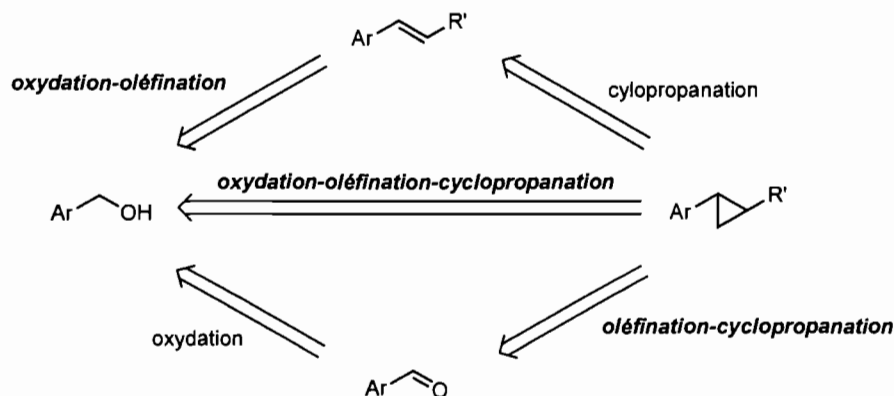


Elle a également été utilisée dans des tandems pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone pour lesquelles un effet synergique a été observé avec le palladium dans les réactions de couplage.<sup>184</sup>

Les complexes de cuivre étant très populaires en chimie organique et reconnus pour catalyser un très grand nombre de transformations chimiques,<sup>190</sup> la versatilité de la réaction catalytique d'oléfination devrait permettre de développer plus facilement de nombreuses transformations en tandem.

En particulier, nous voulions développer une réaction en tandem originale faisant appel à un unique catalyseur de cuivre et permettant de réaliser une séquence oxydation-oléfination-cyclopropanation en un seul pot (Schéma 33).

<sup>190</sup> Pour des revues récentes et sélectionnées, voir : (a) Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823. (b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131. (c) Poulsen, T. B.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915. (d) Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874-2886. (e) Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5560-5562. (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364. (g) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1088-1093. (h) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11.

**Schéma 33.** Réactions en tandem *via* le motif cyclopropane

L'intérêt des motifs cyclopropanes réside dans leurs propriétés chimiques, physiques et biologiques tout à fait intéressantes. De part sa tension de cycle, ce cycloalcane est non seulement un intermédiaire réactionnel d'importance<sup>191</sup> mais il s'agit aussi d'une fonctionnalité rencontrée dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique (Schéma 34).<sup>192</sup>

Par exemple, l'Acrinathrine, la Bifenthrine ou encore les Pyréthrine sont couramment utilisés comme insecticides.<sup>193</sup> La cilastatine est un inhibiteur de l'enzyme déhydropeptidase rénale. Elle permet de réduire significativement l'hydrolyse de l'imipenem au niveau des cellules en brosse rénales.<sup>194</sup> La guanidine BMS-284640 est un inhibiteur sélectif des échanges  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  au niveau des cellules cardiaques et par

<sup>191</sup> Pour des revues, voir : (a) Reissig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73-135. (b) Salaun, J. R. Y. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 1-71. (c) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198. (d) Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 347-359.

Pour des exemples récents, voir : (e) Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6302-6303. (f) Fürstner, A.; Aissa, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6306-6307. (g) Shi, M.; Liu, L. P.; Tang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7430-7431.

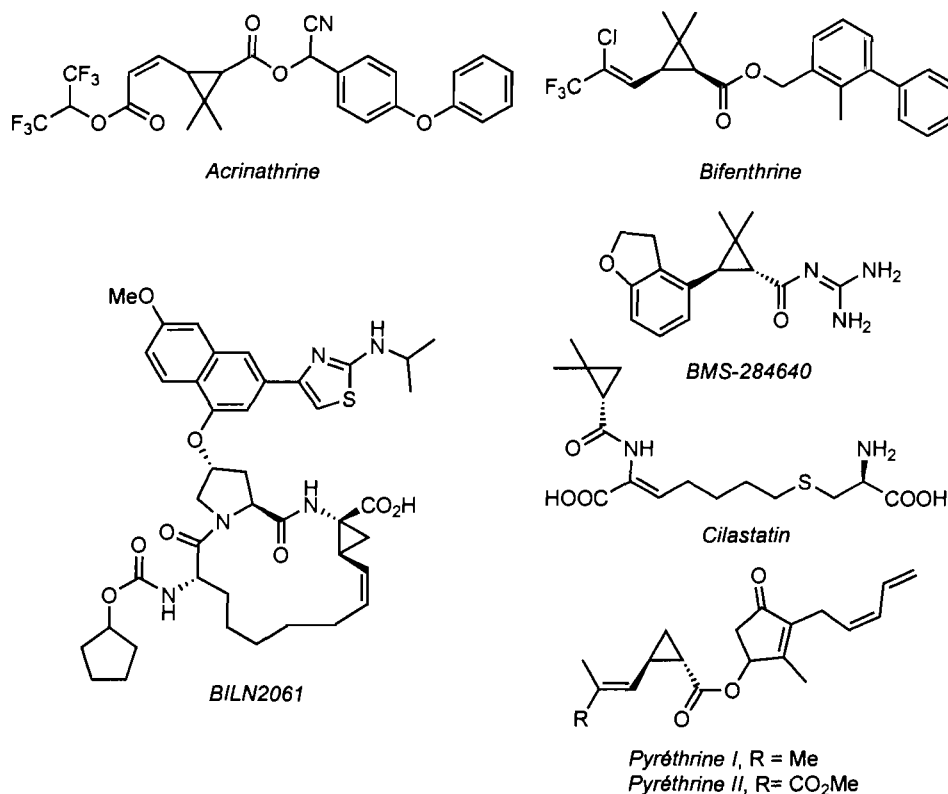
<sup>192</sup> (a) Salaun, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247-1270. (b) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627. (c) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1648.

<sup>193</sup> (a) Naumann, K. Synthetic Pyrethroid Insecticides: Chemistry and Patents. In *Chemistry of Plant Protection, Synthetic Pyrethroid Insecticides*; Haug, G., Hoffmann, H., Eds.; Springer-Verlag: Heidelberg, 1990; Vol. 5, p 63. (b) Arlt, D.; Jautelat, M.; Lantzsch, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 703-722.

<sup>194</sup> (a) Graham, D. W.; Ashton, W. T.; Barash, L.; Brown, J. E.; Brown, R. D.; Canning, L. F.; Chen, A.; Springer, J. P.; Rogers, E. F. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1074-1090. (b) Keynan, S.; Hooper, N. M.; Felici, A.; Amicosante, G.; Turner, A. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1629-1631.

conséquent possède d'excellentes propriétés cardioprotectrices.<sup>195</sup> Finalement, plus récemment, le composé baptisé BILN2061 a montré une étonnante activité dans l'inhibition de la protéase NS3 et dans le traitement du virus de l'hépatite C.<sup>196</sup> Ces quelques exemples illustrent l'importance des unités cyclopropanes dans les molécules naturelles et dans les molécules présentant des activités biologiques intéressantes.

**Schéma 34.** Molécules bioactives présentant le motif cyclopropane

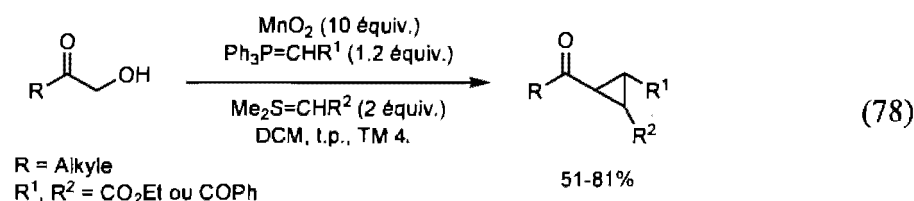
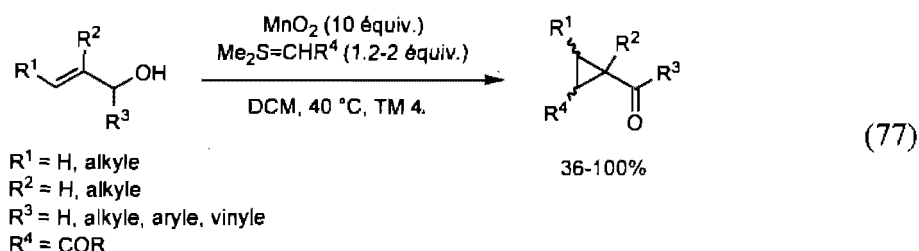


<sup>195</sup> (a) Ahmad, S.; Doweiko, L. M.; Dugar, S.; Grazier, N.; Ngu, K.; Wu, S. C.; Yost, K. J.; Chen, B. C.; Gougoutas, J. Z.; DiMarco, J. D.; Lan, S. J.; Gavin, B. J.; Chen, A. Y.; Dorso, C. R.; Serafino, R.; Kirby, M.; Atwal, K. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3302-3310. (b) Masereel, B.; Pochet, L.; Laeckmann, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 547-554. (c) Doggrell, S. A.; Hancox, J. C. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2003**, *12*, 1123-1142.

<sup>196</sup> Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Bös, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A.-M.; Goudreau, N.; Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, G.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupard, M.-A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St-George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C.-L.; Llinas-Brunet, M. *Nature*, **2003**, *426*, 186-189.



Récemment, Taylor et ses collaborateurs ont rapporté un procédé oxydatif en tandem donnant accès à des cyclopropanes polysubstitués à partir d'alcools allyliques ou de cétones  $\alpha$ -hydroxylés en présence de  $\text{MnO}_2$  et d'ylures de phosphore et/ou de soufre (Équations (77) et (78)).<sup>197</sup>



La méthode utilise un large excès d'oxydant (10 équivalents) et les conditions de réactions sont relativement basiques. Le développement d'une réaction oxydation-oléfination-cyclopropanation mono-catalytique en tandem permettrait d'éviter ces inconvénients. Ce procédé donnerait accès à des motifs cyclopropanes sans avoir à utiliser des aldéhydes et/ou des styrènes, substrats sensibles et/ou coûteux. En outre, la succession de trois transformations en un seul pot permettra la création de trois nouvelles liaisons carbone-carbone.

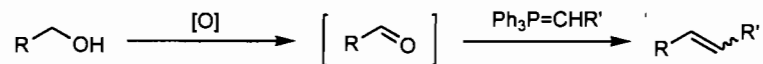
La suite de cette thèse présente nos efforts vers le développement d'une réaction oxydation-oléfination-cyclopropanation mono-catalytique en tandem. En particulier, nous présenterons nos résultats dans la mise au point de procédés d'oxydation-oléfination et d'oléfination-cyclopropanation en un seul pot permettant l'accès au motif cyclopropane.

<sup>197</sup> (a) Oswald, M. F.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3997-4000. (b) Oswald, M. F.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2005**, 2253-2255. (c) Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851-869. (d) McAllister, G. D.; Oswald, M. F.; Paxton, R. J.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6681-6694.

## **Chapitre 6. Développement d'une réaction mono-catalytique oxydation-oléfination en tandem**

Au sein de notre laboratoire, l'élaboration de nouveaux procédés en un seul pot est un axe de recherche important. Nous nous intéressons ici au développement d'une nouvelle séquence mono-catalytique d'oxydation-oléfination. En synthèse totale, l'homologation de chaînes carbonées passe souvent par une séquence oxydation-oléfination (Schéma 35).<sup>198</sup> C'est pourquoi de nombreuses méthodologies en un seul pot ont été développées et appliquées en synthèse.<sup>199</sup> Cette approche permet la préparation d'oléfines à partir d'alcools sans avoir à isoler l'intermédiaire aldéhyde parfois sensible à l'hydratation, la suroxydation ou à la racémisation. Ainsi, après oxydation de l'alcool, le dérivé carbonyle correspondant est immédiatement soumis à une réaction de Wittig sans parachèvement et/ou purification.

**Schéma 35.** Séquence oxydation-oléfination



<sup>198</sup> Pour quelques exemples récents et sélectionnés, voir : (a) Donohoe, T. J.; Harris, R. M.; Burrows, J.; Parker, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13704-13705. (b) Wang, Y.-G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320-3323. (c) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465-1469. (d) Yang, H.; Carter, R. G.; Zakharov, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9238-9239. (e) Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082-5084.

<sup>199</sup> Pour des applications récentes en synthèse totale des procédés oxydation-oléfination en un seul-pot, voir : (a) Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S. *Synthesis* **2004**, 1859-1863. (b) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R. *Synthesis*, **2006**, 4005-4012. (c) Goksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433-3436. (d) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989-2992. (e) Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Horan, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5515-5538. (f) Yadav, J. S.; Reddy, P. M. K.; Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1037-1039. (g) Majik, M.; Shet, J.; Tilve, S.; Parameswaran, P. S. *Synthesis* **2007**, 663-665. (h) Reddy, J. S.; Rao, B. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2224-2227. (i) Yadav, J. S.; Kumar, N. N.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2007**, 1175-1178. (j) Pandya, B. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3754-3758.

### 6.1. Méthodes stœchiométriques en un seul-pot d'oxydation et d'oléfination

La première méthodologie d'oxydation-oléfination en un seul pot a été rapportée par Ireland et Norbeck en utilisant une oxydation de type Swern,<sup>200</sup> suivie d'une oléfination à l'aide d'ylures stabilisés.<sup>201</sup> Par la suite, de nombreux exemples ont été rapportés dans la littérature utilisant essentiellement des oxydants en quantités stœchiométriques : DMP,<sup>202</sup> BaMnO<sub>4</sub>,<sup>203</sup> MnO<sub>2</sub>,<sup>204</sup> IBX,<sup>205</sup> TPAP,<sup>206</sup> PCC,<sup>207</sup> SO<sub>3</sub>/Pyridine<sup>208</sup> et TEMPO<sup>209</sup>, suivis d'une étape d'oléfination en présence d'ylures de phosphore (Tableau 49).

Toutefois, ces méthodologies souffrent de quelques lacunes. Tout d'abord, les systèmes oxydatifs doivent parfois être utilisés en large excès (MnO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>/Pyridine), sont toxiques (PCC, Swern), ou encore sont instables et explosifs (IBX, DMP). En outre, l'étendue de la réaction est limitée aux alcools aliphatiques primaires et plus souvent aux alcools allyliques, benzyliques et propargyliques primaires.

---

<sup>200</sup> (a) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. (b) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. (c) Mancuso, A. J.; Brownfain, D. S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148-4150. (d) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165-185. (e) Tidwell, T. *Synthesis* **1990**, 857-870. (f) Tidwell, T. T. *Org. React.* **1990**, *39*, 297-557.

<sup>201</sup> Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198-2200.

<sup>202</sup> Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9376-9378.

<sup>203</sup> Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4489-4493.

<sup>204</sup> (a) Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815-3818. (b) Blackburn, L.; Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 1337-1338. (c) Wei, X.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 616-620. (d) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2002**, 974-975. (e) Blackburn, L.; Pei, C.; Taylor, R. *Synlett* **2002**, 215-218. (f) Reid, M.; Rowe D. J.; Taylor R. J. K. *Chem. Commun.* **2003**, 2284-2285. (g) Blackburn, L.; Kanno, H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 115-118. (h) Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851-869. (i) Lang, S.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5489-5492. (j) Phillips D. J.; Pillinger K. S.; Li, W.; Taylor A. E.; Graham A. E. *Chem. Commun.* **2006**, 2280-2282. (k) Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10528-10533. (l) Phillips, D.; Graham, A. *Synlett* **2008**, 649-652. (m) Taylor, R. J. K.; Blackburn, L.; McAllister, G.D. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 15-26.

<sup>205</sup> (a) Crich, D.; Mo, X.-S. *Synlett* **1999**, 67-68. (b) Maiti, A.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499-1506.

<sup>206</sup> MacCoss, R. N.; Balskus, E. P.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7779-7781.

<sup>207</sup> Bressette, A. R.; Glover, L. C. *Synlett* **2004**, 738-740.

<sup>208</sup> Crisostomo, F. R. P.; Carrillo, R.; Martin, T.; Garcia-Tellado, F.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099-10101.

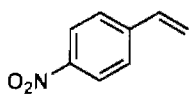
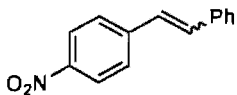
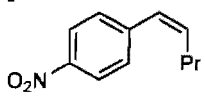
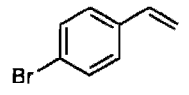
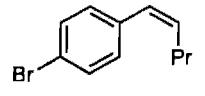
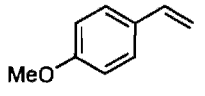
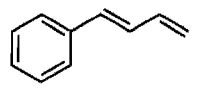
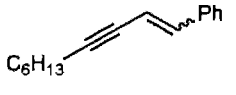
<sup>209</sup> Vatèle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 715-718.

**Tableau 49.** Tandems stœchiométriques oxydation-oléfination en un seul pot

| Entrée | Oxydation                             | Oléfination  | Substrats   | Référence |
|--------|---------------------------------------|--|---|-----------|
| 1      | Swern                                 | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}$<br>R = Me, Et (1.5 équiv.)                                 | Alcools aliphatiques primaires  | 200       |
| 2      | DMP<br>(1.4 équiv.)                   | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}$<br>R = Me, Et (2 équiv.)<br>BzOH (2 équiv.)                | Alcools allyliques et propargyliques primaires                            | 201       |
| 3      | $\text{MnO}_2$<br>(10 à 20 équiv.)    | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ou<br>$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOMe}$<br>(1.2 équiv.) | Alcools allyliques, benzyliques et propargyliques primaires               | 203       |
| 4      | $\text{BaMnO}_4$<br>(1.5 équiv.)      | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}$<br>R = Me, Et (1.3 équiv.)                                 | Alcools allyliques, benzyliques et propargyliques primaires               | 202       |
| 5      | IBX<br>(1.4-3.0 équiv.)               | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOR}$<br>R = Ph, OEt (1.2-1.5 équiv.)                                     | Alcools aliphatiques, allyliques, benzyliques et propargyliques primaires | 204       |
| 6      | TPAP/NMO<br>(0.05-1.05 équiv.)        | $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}$ , <i>n</i> -BuLi<br>(1.5 équiv.)                                     | Alcools primaires   | 205       |
| 7      | PCC (1.5 équiv.)                      | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$<br>(1.7 équiv.)   | Alcools aliphatiques, allyliques et benzyliques primaires                 | 206       |
| 8      | $\text{SO}_3$ /Pyridine<br>(5 équiv.) | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$<br>(1.5 équiv.)   | Alcools aliphatiques  | 207       |
| 9      | TEMPO/BAIB<br>(0.1/1.15 équiv.)       | $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOR}$<br>R = Me, OEt (1.3 équiv.)   | Alcools aliphatiques et allyliques primaires                              | 208       |

Finalement, dans la grande majorité des cas, les procédés d'oxydation-oléfination se limitent à l'emploi d'un excès d'ylure stabilisé et donc à la synthèse de cétones ou d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés. Cependant, deux exceptions utilisant des ylures non-stabilisés ont été rapportées. Tout d'abord, Taylor *et al.* ont décrit un système requérant 10 équivalents de dioxyde de manganèse pour l'oxydation d'alcools activés suivi d'un traitement avec le sel de phosphonium, d'isopropoxyde de titane et de 1-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (MTBD) (Tableau 50).<sup>204e</sup> L'addition d'une quantité stœchiométrique de  $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$  augmente significativement l'efficacité de la réaction par activation de l'aldéhyde intermédiaire. Néanmoins, bien que les rendements isolés soient bons, les temps de réaction restent particulièrement longs (4-72 h).

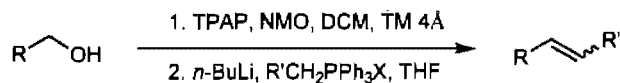
**Tableau 50.** Oxydation-oléfination en un seul pot avec MnO<sub>2</sub> comme oxydant
$$\text{R-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{Ti}(i\text{-PrO})_4 \text{ (1 \u00e9quiv.)}, \text{THF}, 66 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{MnO}_2 \text{ (10 \u00e9quiv.)}, \text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}' \text{ (1.1 \u00e9quiv.)}, \text{MTBD} \text{ (2.2 \u00e9quiv.)}} \text{R-CH=CH-R}'$$

| Entr\u00e9e    | Produit   | Temps (h) | Rendement (%) <sup>a</sup> | E:Z |
|----------------|---|-----------|----------------------------|-----|
| 1 <sup>b</sup> |    | 4         | 91                         | --- |
| 2              |    | 12        | 92                         | 5:4 |
| 3              |    | 24        | 64                         | 1:4 |
| 4              |    | 48        | 88                         | --- |
| 5              |    | 72        | 64                         | 1:5 |
| 6              |    | 48        | 61                         | --- |
| 7              |   | 48        | 54                         | --- |
| 8              |  | 24        | 62                         | 2:1 |

(a) Rendement isol\u00e9. (b) R\u00e9action sans Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>.

Le deuxi\u00eame exemple a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9 par Ley et ses collaborateurs (Tableau 51).<sup>206</sup> Apr\u00e8s oxydation, l'ald\u00e9hyde interm\u00e9diaire est directement trait\u00e9 avec un ylure de phosphore stabilis\u00e9 ou non-stabilis\u00e9. L'avantage de cette m\u00e9thodologie est l'emploi d'une oxydation catalytique avec le TPAP; l'oxyde de *N*-m\u00e9thylmorpholine \u00e9tant le co-oxydant.<sup>210</sup> Compar\u00e9 aux autres m\u00e9thodes, ce syst\u00e8me oxydatif pr\u00e9sente l'avantage d'\u00eatre relativement non toxique et non dangereux.

<sup>210</sup> (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13-19. (b) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

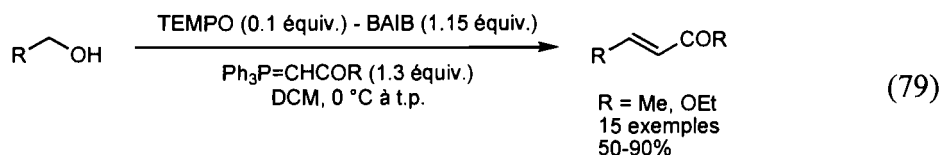
**Tableau 51.** Oxydation-Oléfination en un seul pot avec TPAP/NMO

| Entrée | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> | E:Z   |
|--------|---------|----------------------------|-------|
| 1      |         | 62                         | 1:4   |
| 2      |         | 81                         | >9:1  |
| 3      |         | 94                         | 1:2   |
| 4      |         | 87                         | >9:1  |
| 5      |         | 44                         | >1:11 |
| 6      |         | 59                         | ---   |
| 7      |         | 71                         | 1:3   |
| 8      |         | 64                         | >20:1 |
| 9      |         | 67                         | ---   |
| 10     |         | 94                         | 1:2   |

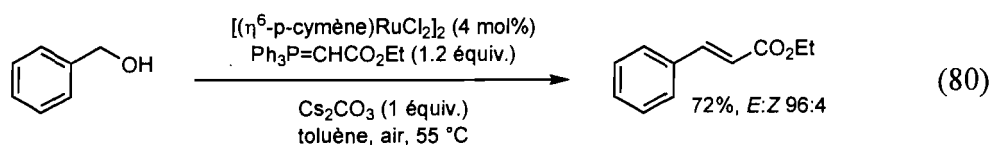
(a) Rendement isolé.

Vatèle a également rapporté un tandem utilisant une méthodologie catalytique d'oxydation. Ainsi, un système TEMPO/BAIB<sup>211</sup> en combinaison avec des ylures de phosphore stabilisés constitue une méthode douce et stéréosélective pour la conversion d'alcools primaires en cétones et esters insaturés (Équation (79)).<sup>209</sup>

<sup>211</sup> (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977. (b) Jauch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764-2765.



Bien que ces derni\u00e8res m\u00e9thodes utilisent des oxydations catalytiques, elles g\u00e9n\u00e8rent toujours une quantit\u00e9 st\u00e6chiom\u00e9trique de sous-produits. Une alternative int\u00e9ressante a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9e par Kim *et al.* qui ont tr\u00e8s avantageusement utilis\u00e9 une r\u00e9action d'oxydation a\u00e9robie catalys\u00e9e au ruth\u00e9nium (Equation (80)).<sup>212</sup> Le sous-produit de l'\u00e9tape d'oxydation est alors de l'eau. Cependant, l'\u00e9tendue de la r\u00e9action est limit\u00e9e aux alcools allyliques, benzyliques et propargyliques primaires et les rendements sont g\u00e9n\u00e9ralement mod\u00e9r\u00e9s (23-83%).



En r\u00e9sum\u00e9, les proc\u00e9d\u00e9s st\u00e6chiom\u00e9triques pour la s\u00e9quence oxydation-ol\u00e9fination sont nombreux et ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s en synth\u00e8se totale. Ils ont aussi d\u00e9montr\u00e9 une bonne efficacit\u00e9 mais pr\u00e9sentent encore quelques limitations : milieu r\u00e9actionnel basique, utilisation d'oxydant en quantit\u00e9 st\u00e6chiom\u00e9trique, r\u00e9activit\u00e9 sp\u00e9cifique envers les alcools primaires.

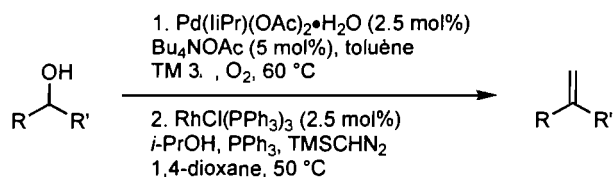
## 6.2. Proc\u00e9d\u00e9 multicatalytique oxydation-m\u00e9thyl\u00e9nation

Pour contrecarrer certains de ces inconv\u00e9nients, Val\u00e9rie Paquet, au sein de notre laboratoire, a mis \u00e0 profit la r\u00e9action catalytique de m\u00e9thyl\u00e9nation et a d\u00e9velopp\u00e9 la premi\u00e8re m\u00e9thodologie multicatalytique pour la s\u00e9quence oxydation-m\u00e9thyl\u00e9nation.<sup>187</sup> Coupl\u00e9e avec une r\u00e9action d'oxydation a\u00e9robie catalys\u00e9e par un complexe de palladium d\u00e9velopp\u00e9 par Sigman,<sup>189</sup> cette strat\u00e9gie permet la synth\u00e8se

<sup>212</sup> Kim, G.; Lee, D. G.; Chang, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 943-944.

d'oléfines terminales à partir d'alcools en milieu neutre en utilisant l'oxygène comme co-oxydant et en évitant l'isolation des aldéhydes intermédiaires. Les deux catalyseurs sont introduits séquentiellement et les rendements sont supérieurs à ceux obtenus via une séquence étape par étape (Tableau 52).

**Tableau 52.** Procédé multicatalytique oxydation-méthylénation



| Entrée | Substrat | Produit | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|--------|----------|---------|----------------------------|
| 1      |          |         | 78(65)                     |
| 2      |          |         | 82(61)                     |
| 3      |          |         | 92(84)                     |
| 4      |          |         | 84(n.d.)                   |
| 5      |          |         | 65(50)                     |
| 6      |          |         | 87(62)                     |
| 7      |          |         | 54(n.d.)                   |

(a) Rendement isolé. Entre parenthèse, rendement étape par étape.

Le processus est compatible avec les alcools primaires mais aussi avec les alcools secondaires, permettant pour la première fois l'accès à des alcènes 2,2-disubstitués, via un intermédiaire cétone. Notons également, qu'aucune interaction entre les deux catalyseurs dérivés de métaux de transition n'a été observée.



Bien qu'elle soit très efficace, cette méthodologie n'est pas sans inconvénients. En effet, ce procédé nécessite deux solvants différents et ne permet que la synthèse d'alcènes terminaux. En outre, deux complexes de métaux de transition différents et coûteux sont indispensables. Par ailleurs, elle possède les désavantages cumulés des deux procédés. Par exemple, l'oxydation aérobie des alcools catalysée au palladium développée par le groupe de Sigman ne permet pas l'oxydation des alcools allyliques primaires<sup>213</sup> et dans certain cas, une racémisation des substrats  $\alpha$ -chiraux est observée.<sup>189c</sup> De plus, comme nous l'avons vu au premier chapitre, la réaction de méthylénation catalytique au rhodium présente une réactivité limitée envers les aldéhydes hétéroaromatiques ou aromatiques possédants des groupements nitro.

Ainsi, le développement d'un procédé en un seul pot mono-catalytique d'oxydation-oléfination avec un complexe de cuivre permettrait de résoudre tous ces problèmes.

### 6.3. Développement d'un procédé mono-catalytique d'oxydation-oléfination en un seul pot catalysé par un complexe de cuivre

Les complexes de cuivre sont très populaires en chimie organique et sont reconnus pour catalyser un très grand nombre de transformations chimiques.<sup>214</sup> En particulier, le développement de méthodes « vertes » et notamment l'oxydation aérobie des alcools en dérivés carbonylés avec ce métal est en pleine expansion.<sup>215</sup>

---

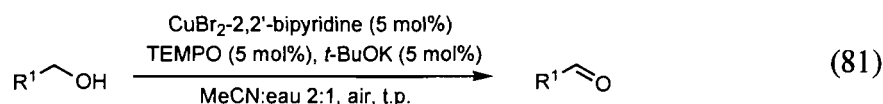
<sup>213</sup> Dans la réaction d'oxydation aérobie catalysée au palladium de Sigman, seulement des conversions modérées sont observées pour les alcools allyliques primaires. Des modifications récentes de ces conditions réactionnelles permettent de contrecarrer cette limitation, voir : Batt, F.; Bourcet, E.; Kassab, Y.; Fache, F. *Synlett* **2007**, 1869-1872.

<sup>214</sup> Pour des revues récentes et sélectionnées, voir : (a) Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823. (b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131. (c) Poulsen, T. B.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915. (d) Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874-2886. (e) Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5560-5562. (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364. (g) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1088-1093. (h) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11.

<sup>215</sup> Pour des revues, voir : (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chell e-Regnaut, I.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Philippart, F.; Doda, K.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, *56*, 211-240. (b) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Chelle-Regnaut, I.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Aerobic, Metal-Catalyzed Oxidation of Alcohols*. In *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vol. 2, pp 437-478. (c) Schultz, M. J.;

### 6.3.1. Oxydation aérobie catalytique avec un complexe de cuivre

En 1984, Semmelhack a rapporté la première réaction d'oxydation aérobie des alcools catalysée par un complexe de cuivre. Dans cette publication, une quantité catalytique de CuCl/TEMPO (10 mol%) est utilisée pour oxyder les alcools aliphatiques, allyliques et benzyliques dans le DMF sous une atmosphère O<sub>2</sub> à température ambiante.<sup>216</sup> Dans ces conditions, les alcools secondaires sont oxydés très lentement. Une vingtaine d'années plus tard, Sheldon et ses collaborateurs ont amélioré le système en utilisant la 2,2'-bipyridine comme ligand et le bromure de cuivre(II) en association avec le TEMPO. Toutes les classes d'alcools primaires sont oxydées efficacement en aldéhydes sans suroxydation (Équation (81)).<sup>217</sup>



Depuis ces travaux, de nombreuses méthodologies basées sur ce système (sel de cuivre, ligand et dérivé de *N*-oxoammonium) ont été rapportées.<sup>218</sup> Cependant, quelque soit le système, l'oxydation des alcools secondaires est extrêmement lente. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique de l'état de transition (Schéma 36).

---

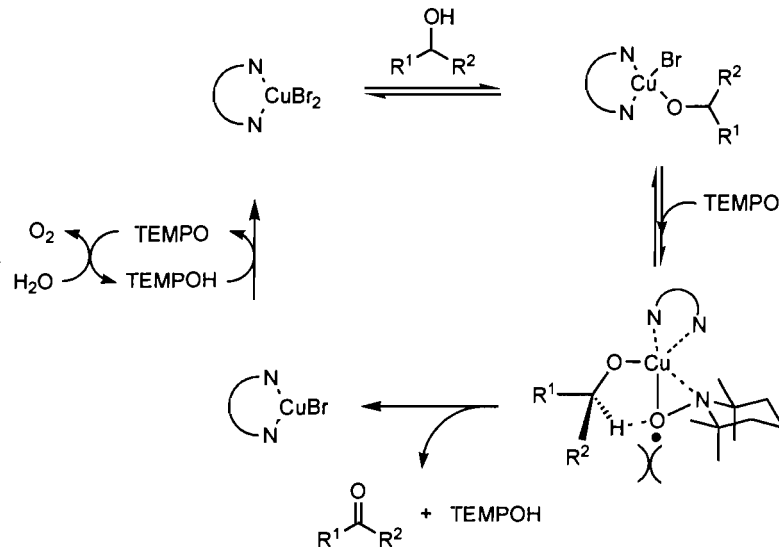
Sigman, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8227-8241. (d) Punniyamurthy, T.; Rout, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 134-154.

<sup>216</sup> Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374-3376.

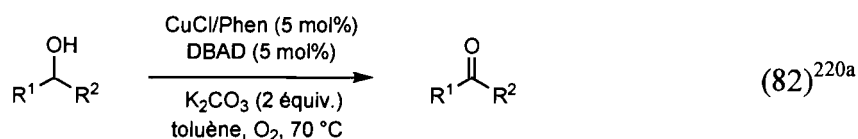
<sup>217</sup> (a) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Reedijk, J.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2414-2415. (b) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Reedijk, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805-811.

<sup>218</sup> (a) Ansari, I. A.; Gree, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1507-1509. (b) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3689-3692. (c) Geißlmeir, D.; Jary, W. G.; Falk, H. *Monatshfte Chem.* **2005**, *136*, 1591-1599. (d) Velusamy, S.; Srinivasan, A.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 923-926. (e) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7087-7090. (f) Striegler, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9109-9114. (g) Mannam, S.; Alamsetti, S. K.; Sekar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2253-2258. (h) Figiel, P. J.; Leskelä, M.; Repo, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1173-1179. (i) Shen, H.-Y.; Ying, L.-Y.; Jiang, H.-L.; Judeh, Z. M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, *8*, 505-512. (j) Uber, J. S.; Vogels, Y.; van den Helder, D.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Fu, W. T.; Roubeau, O.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4197-4206. (k) Lu, Z.; Costa, J. S.; Roubeau, O.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Teat, S. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Dalton Trans.* **2008**, 3567-3573. (l) Lin, L.; Liuyan, J.; Yunyang, W. *Catalysis Commun.* **2008**, *9*, 1379-1382.

**Schéma 36.** Mécanisme proposé pour l'oxydation aérobie catalysée avec CuCl/TEMPO

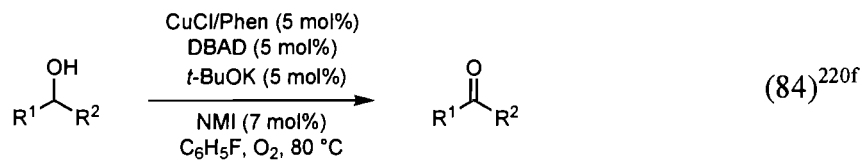
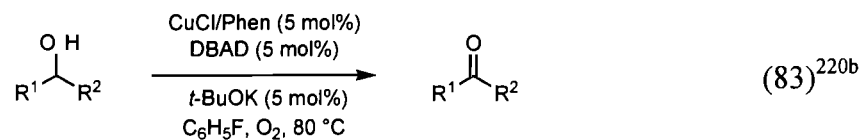


Parallèlement au développement des systèmes Cu/TEMPO, Markó et ses collaborateurs ont mis au point une méthodologie encore plus efficace. Basée sur les travaux de Jallabert et Rivière,<sup>219</sup> différents alcools sont oxydés en présence d'un système de CuCl/1,10-phénanthroline (Phen)/di-*tert*-butyl azodicarboxylate (DBAD) (5 mol%) et de 2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Équation (82)).<sup>220a</sup>



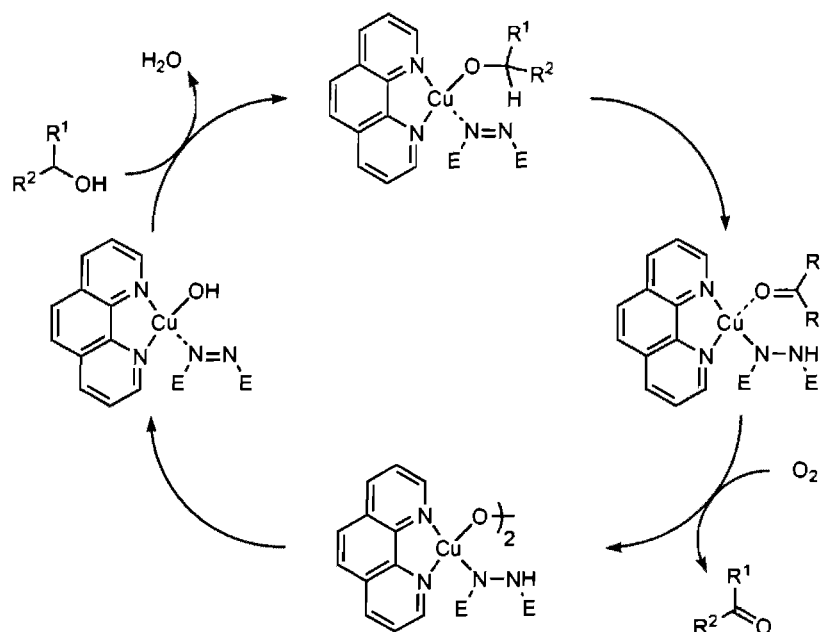
<sup>219</sup> (a) Jallabert, C.; Riviere, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1215-1218. (b) Jallabert, C.; Lapinte, C.; Riviere, H. *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 127-36. (c) Jallabert, C.; Riviere, H. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1191-1194. (d) Jallabert, C.; Lapinte, C.; Riviere, H. *J. Mol. Catal.* **1982**, *14*, 75-86.

<sup>220</sup> (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044-2046. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Chelle-Regnaut, I.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7576-7577. (c) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chelle-Regnaut, I.; Gautier, A.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433-2439. (d) Markó, I. E.; Gautier, A.; Mutonkole, J. L.; Dumeunier, R.; Ates, A.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 344-347. (e) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chelle-Regnaut, I.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Philippart, F.; Doda, K.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Adv. Inorg. Chem.* **2004**, *56*, 211-240. (f) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588-1591.



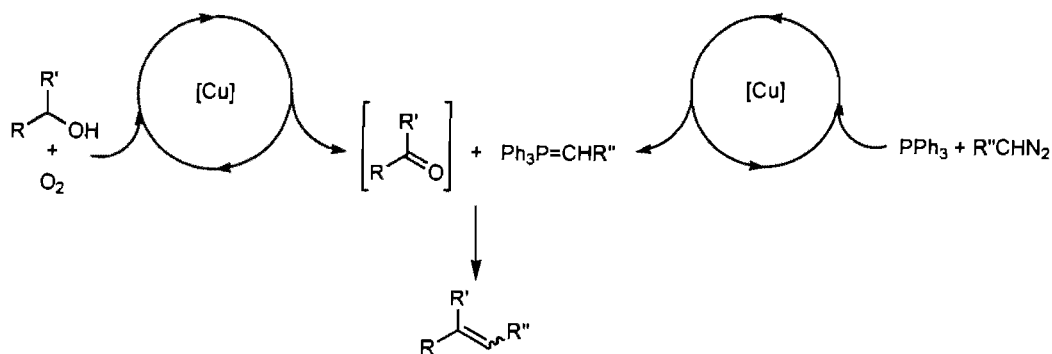
Malheureusement, le système initial exige 2 équivalents de base et n'est pas efficace pour l'oxydation des alcools aliphatiques primaires. Plus récemment, Markó a amélioré sa méthodologie. Le remplacement du toluène par le fluorobenzène permet l'utilisation d'une quantité catalytique de base (Équation (83)). Dans ces conditions, les alcools  $\alpha$ -chiraux sont oxydés sans racémisation. Néanmoins, la procédure continue à être inefficace pour les alcools aliphatiques. Finalement, l'ajout d'une quantité catalytique de *N*-méthylimidazole (NMI) a permis de résoudre ce dernier problème donnant accès à la méthodologie d'oxydation aérobie catalytique la plus efficace (Équation (84)). Finalement, en présence d'un système catalytique CuCl/Phen/DBAD (5 mol%), de *tert*-butoxyde de potassium (5 mol%) et de NMI (7 mol%) au reflux du fluorobenzène, toutes les classes d'alcools sont oxydées en aldéhydes ou en cétones sans suroxydation. Les conditions douces sans base permettent toujours l'oxydation des alcools  $\alpha$ -chiraux sans racémisation. Le mécanisme présumé de cette réaction est représenté au schéma 37.

**Schéma 37.** Mécanisme proposé pour l'oxydation aérobie catalysée avec CuCl/Phen/DBAD



Les avantages de la méthodologie d'oxydation aérobie développée par Markó *et al.* nous ont poussé à considérer son utilisation dans le développement d'une séquence d'oxydation-oléfination en un seul pot (Schéma 38).

**Schéma 38.** Principe du procédé d'oxydation-oléfination

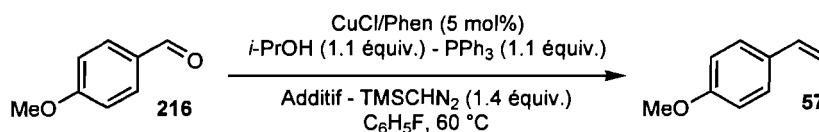


### 6.3.2. Procédé mono-catalytique en un seul-pot

Quelques études préliminaires nous ont d'abord permis de vérifier la compatibilité des conditions de la réaction d'oxydation avec la méthodologie catalytique de méthylation.

Tout d'abord, le complexe CuCl/Phen est effectif dans notre réaction de méthylation catalytique (Tableau 53). Ainsi le *p*-anisaldéhyde (**216**) est converti en styrène **57** avec 74% de rendement lorsque l'aldéhyde est traité avec du 2-propanol, de la triphénylphosphine et du triméthylsilyldiazométhane en présence de CuCl/Phen (5 mol%) à 60 °C dans le fluorobenzène. De plus, des quantités catalytiques de NMI, de <sup>t</sup>BuOK ou encore de DBAD, n'inhibent pas la réaction.

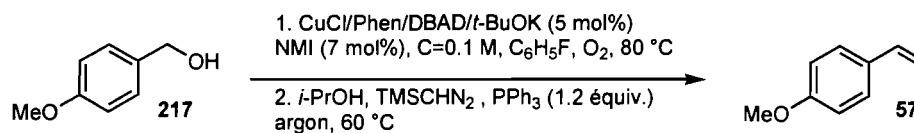
**Tableau 53.** Méthylation du *p*-anisaldéhyde catalysée par le complexe CuCl/Phen



| Additif                    | Rendement (%)   |
|----------------------------|-----------------|
| ---                        | 74              |
| DBAD (5 mol%)              | 76 <sup>a</sup> |
| NMI (7 mol%)               | 71 <sup>a</sup> |
| <sup>t</sup> BuOK (5 mol%) | 69 <sup>a</sup> |

(a) Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyl comme standard interne.

Les résultats de ces expériences contrôles nous ont poussé à entreprendre les deux réactions catalytiques en un seul pot (Tableau 54). Le traitement du 4-méthoxybenzylalcool (**217**) sous les conditions standard d'oxydation aérobie conduit à la formation rapide du *p*-anisaldéhyde. L'atmosphère d'oxygène est remplacée par une atmosphère d'argon, la température est baissée à 60 °C et l'aldéhyde résultant est immédiatement soumis à la réaction de méthylation par addition de 2-propanol (1.1 équiv.), de triphénylphosphine (1.2 équiv.) et de TMSCHN<sub>2</sub> (1.4 équiv.). Une conversion encourageante de 50% a été obtenue avec un rendement isolé de 36% (entrée 1).

**Tableau 54.** Procédé d'oxydation-méthylénation du 4-méthoxybenzylalcool

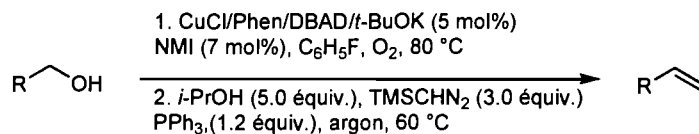
| Entrée         | <i>i</i> -PrOH<br>(x équiv.) | TMSCHN <sub>2</sub><br>(x équiv.) | Conversion (%) <sup>a</sup> | Rendement (%) <sup>b</sup> |
|----------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 1              | 1.1                          | 1.4                               | 50                          | 36                         |
| 2              | 1.1                          | 2.0                               | 80                          | n.d.                       |
| 3              | 1.1                          | 4.0                               | >98                         | 54                         |
| 4              | 5.0                          | 2.0                               | 95                          | 52                         |
| 5              | 5.0                          | 3.0                               | >98                         | 71                         |
| 6 <sup>c</sup> | 5.0                          | 3.0                               | >98                         | 85                         |
| 7 <sup>d</sup> | 5.0                          | 3.0                               | >98                         | 77                         |

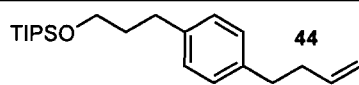

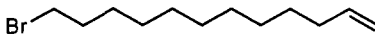
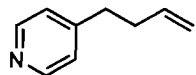
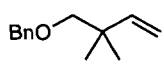
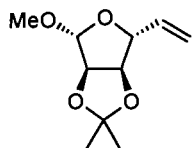
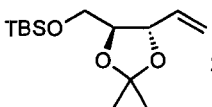
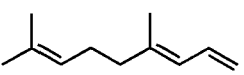
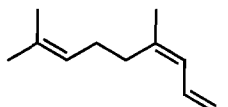
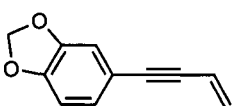
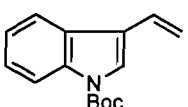
(a) Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyle comme standard interne. (b) Rendement isolé. (c) Le TMSCHN<sub>2</sub> est additionné en deux portions. (d) Réaction en un seul-pot réalisée à l'air.

Après quelques optimisations, une conversion complète est obtenue avec 5 équivalents de 2-propanol et 3 équivalents de TMSCHN<sub>2</sub> (entrée 5). L'addition du triméthylsilyldiazométhane en deux portions permet d'augmenter le rendement de la réaction (entrée 6). Le tandem en un seul pot peut être conduit intégralement à l'air dans des temps de réaction plus longs et un rendement légèrement plus faible (entrée 7).

Avec ces conditions optimisées, l'étendue de la réaction a été explorée. Toutes les classes d'alcools primaires sont converties en alcènes terminaux avec de bons rendements (60-84%) (Tableau 55).

**Tableau 55.** Procédé mono-catalytique oxydation-méthylénation pour les alcools primaires



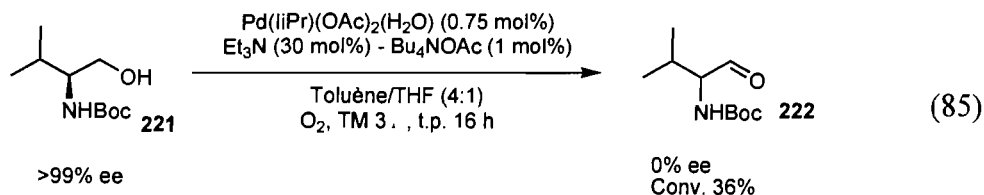
| Entr\u00e9e     | Produit  | Rendement (%) <sup>a</sup> |                         |                     |
|-----------------|--|----------------------------|-------------------------|---------------------|
|                 |  | Oxydation                  | M\u00e9thyl\u00e9nation | Tandem <sup>b</sup> |
| 1               |  <b>44</b>    | 89                         | 73                      | 77 (65)             |
| 2               |  <b>45</b>    | 95                         | 69                      | 71 (66)             |
| 3               |  <b>47</b>    | 92                         | 76                      | 84 (70)             |
| 4 <sup>c</sup>  |  <b>46</b>    | 75                         | 80                      | 65 (60)             |
| 5               |  <b>49</b>    | 85                         | 78                      | 81 (66)             |
| 6               |  <b>50</b>   | 75                         | 82                      | 61(61)              |
| 7               |  <b>218</b> | 86                         | 72                      | 74(62)              |
| 8               |  <b>53</b>  | 82                         | 75                      | 74 (62)             |
| 9               |  <b>219</b> | 78                         | 85                      | 69 (66)             |
| 10              |  <b>220</b> | 95                         | 83                      | 79 (79)             |
| 11              | R = MeO, <b>57</b>   | 84                         | 74                      | 82 (62)             |
| 12              | R = Br, <b>59</b>  | 78                         | 77                      | 78 (60)             |
| 13              | R = NHBoc, <b>153</b>  | 90                         | 88                      | 82 (79)             |
| 14 <sup>d</sup> | R = NO <sub>2</sub> , <b>33</b>  | 89                         | 61                      | 60 (54)             |
| 15              |  <b>40</b>  | 85                         | 68                      | 60 (58)             |

(a) Rendement isol\u00e9. (b) Entre parenth\u00e8ses, rendement sur les deux \u00e9tapes. (c) L'oxydation et le tandem r\u00e9alis\u00e9s avec 10 mol% CuCl/Phen/DBAD. (d) C=0.05M.

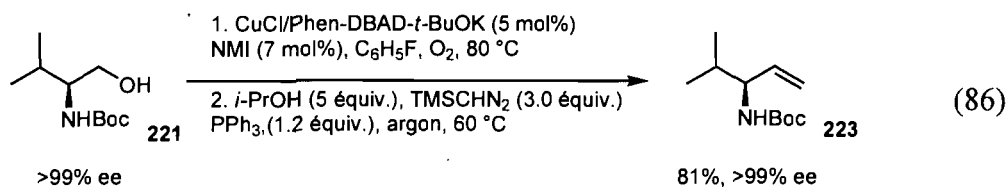


La réaction tolère les alcools aliphatiques linéaires (entrées 1-4) et les dérivés plus encombrés (entrées 5-7). Les alcools allyliques primaires sont convertis en diènes correspondants sans isomérisation observable par analyse RMN (entrées 8-9). Ceci constitue un avantage par rapport au procédé multi-catalytique précédemment développé dans notre groupe puisque les alcools allyliques primaires donnaient de faibles conversions avec l'oxydation aérobie au palladium de Sigman.<sup>189c</sup> De même, les alcools propargyliques et benzyliques conduisent aux alcènes terminaux désirés (entrées 10-15). La compatibilité fonctionnelle de la réaction est excellente et les carbamates, les éthers silylés, les halogénures, les acétals sont bien tolérés. Même les groupements fortement complexants comme les pyridines et les nitros, n'inhibent pas la réaction. Néanmoins, il faut ou bien augmenter la quantité de catalyseur à 10 mol% ou encore diminuer la concentration à 0.05M (entrées 4 et 14). Finalement, dans tous les cas, les rendements isolés pour le procédé mono-catalytique en un seul-pot sont supérieurs aux rendements obtenus *via* une séquence étape par étape.

Les conditions douces de la réaction permettent la transformation d'alcools  $\alpha$ -chiraux sans racémisation. Ainsi, la formation de diastéréoisomères dans ces cas spécifiques n'a pas été observée (entrées 6-7). Là encore, il s'agit d'un avantage de notre méthodologie. En effet, lorsque le *N*-Boc-Valinol (**221**) est traité dans les conditions de Sigman, non seulement, une faible conversion est observée mais il y a aussi une complète racémisation du centre stéréogénique (Équation (85)).<sup>189c</sup>

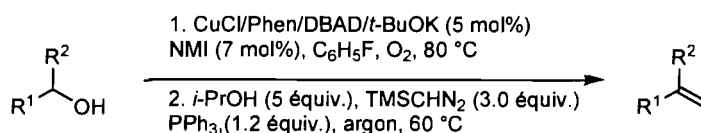


Pour vérifier nos premières observations, le *N*-Boc-Valinol (**221**) a été soumis à nos conditions réactionnelles. L'alcène **223** correspondant a été isolé avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique supérieur à 99% démontrant ainsi l'efficacité de notre méthode (Équation (86)).



Les alcools secondaires sont aussi d'excellents substrats pour notre procédé en un seul pot (Tableau 56).

**Tableau 56.** Procédé mono-catalytique oxydation-méthylénation des alcools secondaires



| Entrée | Produit    | Rendement (%) <sup>a</sup> |               |                     |
|--------|------------|----------------------------|---------------|---------------------|
|        |            | Oxydation                  | Méthylénation | Tandem <sup>b</sup> |
| 1      | <b>224</b> | 81                         | 78            | 77 (63)             |
| 2      | <b>225</b> | 73                         | 67            | 59 (49)             |
| 3      | <b>226</b> | 88                         | 76            | 82 (67)             |
| 4      | <b>71</b>  | 89                         | 56            | 55 (50)             |
| 5      | <b>72</b>  | 89                         | 83            | 78 (74)             |

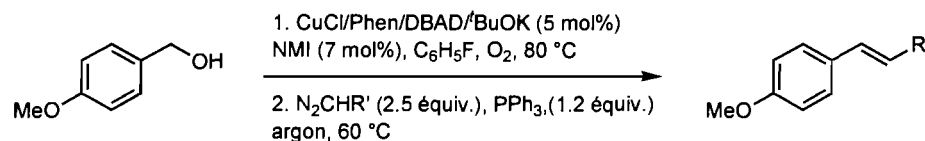
(a) Rendement isolé. (b) Entre parenthèses, rendement sur la séquence en deux étapes.

Nos conditions permettent donc la formation d'alcènes 2,2-disubstitués à partir des alcools secondaires aliphatiques linéaires ou cycliques, allyliques ou benzyliques *via* un intermédiaire cétone. Notons par exemple, la formation d'un trifluorométhylalcène **225** à partir du trifluorométhylcarbinol correspondant avec un bon rendement de 59%

(entrée 2).<sup>62b,221</sup> Ce résultat est particulièrement intéressant compte tenu du fait que les composés fluorés ont des activités biologiques intéressantes<sup>222</sup> et que la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylcétone intermédiaire est un substrat sensible, lequel s'hydrate facilement en hémiacétal.<sup>223</sup>

Finalement, nous avons précédemment montré que les complexes de cuivre étaient des catalyseurs généraux pour la réaction d'oléfination catalytique avec différents composés diazoïques. Ainsi, l'extension de la méthodologie à la synthèse de cétones, d'esters et d'amides conjugués, à partir du 4-méthoxybenzylalcool, est possible par variation du réactif diazoïque (Tableau 57).

**Tableau 57.** Procédé mono-catalytique oxydation-oléfination



| Entrée         | Groupe R'          | Produit    | Rendement (%) <sup>a</sup> | E:Z <sup>b</sup> |
|----------------|--------------------|------------|----------------------------|------------------|
| 1              | CO <sub>2</sub> Et | <b>120</b> | 87                         | 94:6             |
| 2 <sup>c</sup> | CO <sub>2</sub> Et | <b>120</b> | 85                         | 92:8             |
| 3 <sup>d</sup> | CO <sub>2</sub> Et | <b>120</b> | 74                         | 95:5             |
| 4              | COPh               | <b>227</b> | 70                         | 91:9             |
| 5              | CONMe <sub>2</sub> | <b>228</b> | 74                         | 95:5             |
| 6              | CON(OMe)Me         | <b>229</b> | 81                         | 97:3             |

(a) Rendement isolé. (b) Déterminé par GC/MS sur le brut réactionnel.  
 (c) Réaction effectuée avec 0.5 équiv. de phénol. (d) Réaction effectuée avec 0.5 équiv. d'acide benzoïque.

<sup>221</sup> Pour d'autres méthodes de synthèse des trifluorométhylalcènes, voir : (a) Nader, B. S.; Cordova, J. A.; Reese, K. E.; Powell, C. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2898-2901. (b) Begue, J. P.; Bonnetdelpon, D.; Kornilov, A. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 153-160. (c) Faure, S.; Piva, O. *Synlett* **1998**, *12*, 1414-1416. (d) Yoshimatsu, M.; Sugimoto, T.; Okada, N.; Kinoshita, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5162-5165. (e) Shen, Y. C.; Ni, J. H.; Li, P.; Sun, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 509-512.

<sup>222</sup> (a) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; Wiley: New York, 1991. (b) Baasner, B.; Hagemann, H.; Tatlow, J. C. *Organo-Fluorine Compounds*; Houben-Weyl: Thieme, 1999; Vols. 1-5. (c) Schofield, H. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 7-11. (d) Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431-12477.

<sup>223</sup> Pour des méthodologie d'oxydation des trifluorométhylcarbinols, voir : (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3207-3258. (b) Imperiali, B.; Abeles, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 135-138. (c) Linderman, R. J.; Graves, D. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661-668. (d) Kesavan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P.; Srikanth, A.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3327-3330. (e) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176. (f) Ducharme, Y.; Blouin, M.; Carrière, M.-C.; Châteauneuf, A.; Côté, B.; Denis, D.; Frenette, R.; Greig, G.; Kargman, S.; Lamontagne, S.; Martins, E.; Nantel, F.; O'Neill, G.; Sawyer, N.; Metters, K. M.; Friesen, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1155-1160.

Les rendements sont bons (70-87%) et les diastéréosélectivités supérieures à 90:10. En outre, il a été rapporté dans la littérature que l'ajout d'un acide de Brønsted permet d'améliorer à la fois les rendements et les sélectivités *E*.<sup>224</sup> Toutefois, dans le cas de notre réaction en tandem, l'ajout de 0.5 équivalent d'acide benzoïque ou de phénol n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau 57, entrées 1-3).

#### 6.4. Conclusion

Une méthodologie mono-catalytique d'oxydation-oléfination en tandem, donnant accès à des chaînes carbonées homologuées, a été développée. Cette séquence est couramment utilisée en synthèse totale. Notre système se distingue des précédents rapports, entre autres, par l'emploi d'un unique système catalytique économique et par le large éventail de produits qu'il est possible de synthétiser. En effet, cette approche permet la synthèse de différentes oléfines à partir de toutes les classes d'alcools sans avoir à isoler les aldéhydes intermédiaires, parfois sensibles à l'hydratation ou à la suroxydation. Finalement, les conditions douces et neutres de cette méthodologie permettent la conversion d'alcools  $\alpha$ -chiraux en alcènes terminaux sans racémisation.

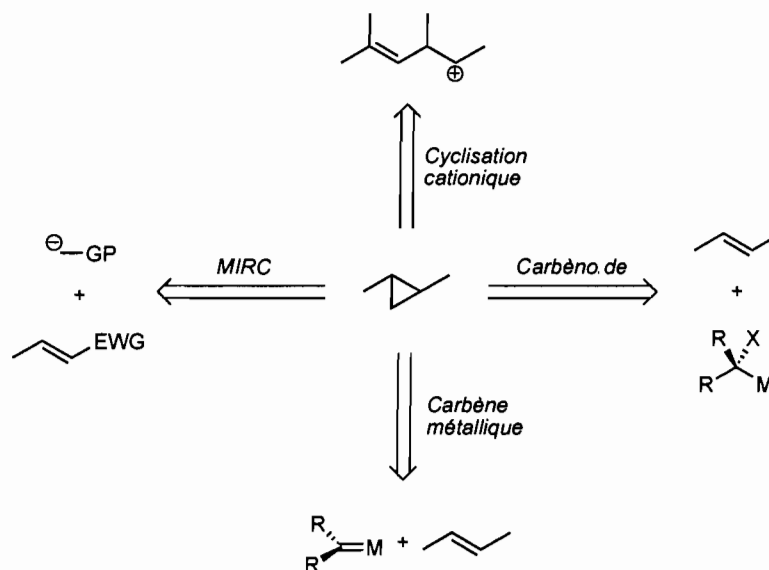
---

<sup>224</sup> Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8608–8615.

## *Chapitre 7. Développement d'une réaction oléfination-cyclopropanation en tandem*

Le motif cyclopropane est un important intermédiaire en synthèse organique qui peut être facilement ouvert du fait de sa tension de cycle.<sup>191</sup> En outre, cette fonctionnalité est couramment rencontrée dans des molécules naturelles et/ou d'intérêt biologique.<sup>192</sup> Ainsi, de nombreuses méthodes synthétiques ont été développées pour accéder à ce motif (Schéma 39).

**Schéma 39.** Voies vers le motif cyclopropane

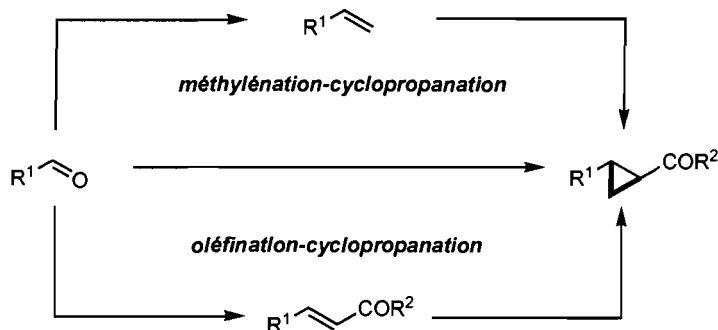


Parmi ces méthodes, notons l'incontournable réaction de Simmons-Smith,<sup>225</sup> la cyclisation cationique<sup>226</sup> ou encore la réaction de fermeture de cycle induite par une

<sup>225</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264. (c) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1-415.

réaction de Michael.<sup>227</sup> Cependant, la cyclopropanation des alcènes en présence de métaux de transition et de composés diazoïques a reçu une attention toute particulière.<sup>228</sup> Parmi les différents métaux de transition connus pour catalyser la décomposition des composés diazoïques, les plus généraux et les plus populaires sont les complexes de rhodium et de cuivre. Ainsi, comme notre méthodologie catalytique d'oléfination utilise ces métaux, il serait possible de développer des réactions oléfination-cyclopropanation en tandem. En particulier, nos conditions avec les complexes de cuivre ont particulièrement attiré notre attention puisqu'elles permettent d'accéder à la fois à des alcènes terminaux et à des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés, de sorte que deux voies synthétiques peuvent être envisagées (Schéma 40).

**Schéma 40.** Réactions oléfination-cyclopropanation catalytique en tandem



Les complexes de cuivre avec des ligands carbènes *N*-hétérocycliques possèdent une excellente activité dans la réaction de méthylation. En outre, ils ont été utilisés très

<sup>226</sup> Pour des exemples récents et sélectionnés, voir : (a) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2964-2969. (b) Kalkofen, R.; Brandau, S.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6667-6669. (c) Risatti, C. A.; Taylor, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6671-6672.

<sup>227</sup> Pour des exemples récents et sélectionnés, voir : (a) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393-10394. (b) Papageorgiou, C. D.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 828-831. (c) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681-2684. (d) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641-4644. (e) Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024-6028.

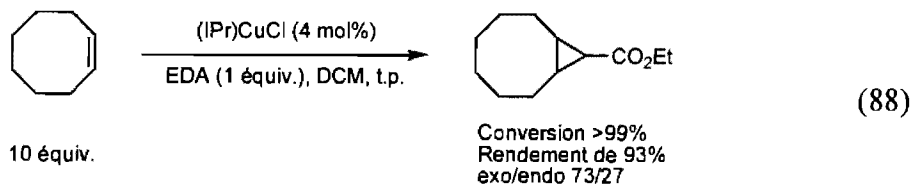
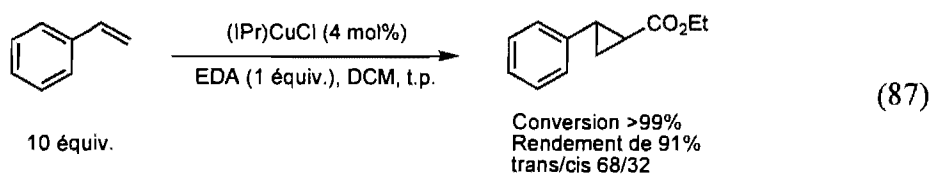
<sup>228</sup> (a) Ye, T.; McKerver, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-160. (b) Davies, H. W. L.; Antoulinakis, E. G. *Org. React.* **2001**, *57*, 1-326. (c) Mass, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183-190.

récemment avec succès dans des réactions de cyclopropanation.<sup>229</sup> Ainsi en théorie, il devrait être possible d'utiliser des complexes de type (NHC)CuX comme catalyseur pour réaliser les deux réactions de façon séquentielle dans le même pot.

Une autre approche peut également être envisagée, soit un procédé multi-catalytique impliquant la formation de composés carbonylés insaturés avec une bonne sélectivité *E/Z* catalysée au cuivre, suivi d'une addition stéréospécifique de diazométhane en présence d'un complexe de palladium.<sup>230</sup>

### 7.1. Développement d'une réaction méthylation-cyclopropanation en tandem

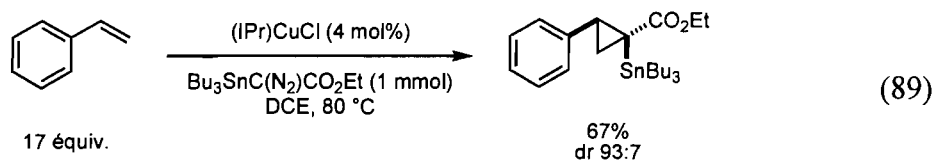
Très récemment, Pérez et Nolan ont rapporté l'utilisation du complexe (IPr)CuCl dans des réactions de transfert de carbènes à partir de l'EDA. En particulier, ils ont montré que le styrène ou le cyclooctène étaient rapidement convertis en cyclopropanes en présence d'EDA et d'une quantité catalytique de (IPr)CuCl à température ambiante dans le DCM (Équations (87) et (88)). Un large excès d'alcène est requis (10 équivalents) mais ce complexe de cuivre ne dimérise pas le composé diazoïque.<sup>229a</sup>



<sup>229</sup> (a) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846-10847. (b) Gawley, R. E.; Narayan, S. *Chem. Commun.* **2005**, 5109-5111.

<sup>230</sup> Cyclopropanation des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés : (a) Mende, U.; Radüchel, B.; Skuballa, V.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 629-632. Cyclopropanation des alcènes tendus : (b) Kottwitz, J.; Vorbrüggen, H. *Synthesis* **1975**, 636-637. Cyclopropanation des alcènes terminaux : (c) Suda, M. *Synthesis* **1981**, 714. Cyclopropanation avec le diazoacétate d'éthyle : (d) Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1465-1466. (e) Majchrzak, M. W.; Kotelko, A.; Lambert, J. B. *Synthesis* **1983**, 469-470.

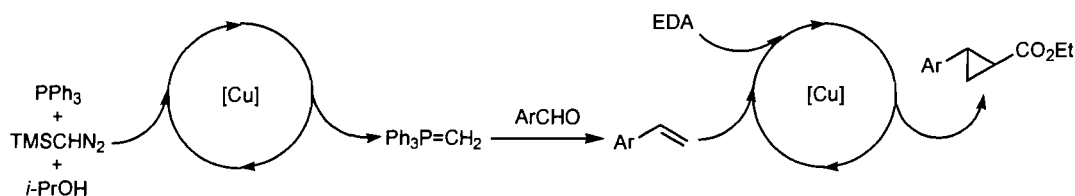
Par la suite, Gawley et Narayan ont rapporté la synthèse diastéréosélective de cyclopropanes avec le diazoacétate d'éthyle et de tributylétain en présence de ce même complexe de cuivre (Équation (89)).<sup>229b</sup>



L'idée de combiner la réaction catalytique de méthylation et la réaction de cyclopropanation s'est imposée d'elle-même et permettrait ainsi le développement d'une réaction mono-catalytique en tandem. Il serait alors possible d'éviter l'usage et la manipulation de styrènes, substrats coûteux et/ou sensibles à la polymérisation.

Le principe de la réaction méthylation-cyclopropanation en tandem est représenté sur le Schéma 41. En présence d'un complexe de cuivre, un mélange de triphénylphosphine, de 2-propanol et de triméthylsilyldiazométhane génère le méthylènetriphénylphosphorane. Par réaction avec un aldéhyde, le styrène correspondant est obtenu. Ce dernier est alors soumis à une réaction de cyclopropanation avec l'EDA en présence du même complexe de cuivre.

**Schéma 41.** Schéma mécanistique de la réaction méthylation-cyclopropanation en tandem

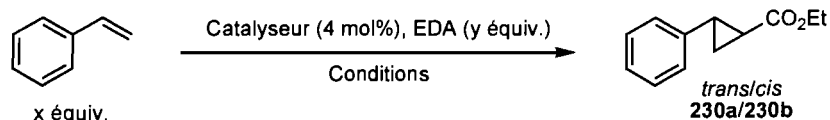


Rendre les deux transformations compatibles dans le même milieu réactionnel a été notre première préoccupation. En effet, si la réaction de cyclopropanation est efficace dans les solvants chlorés comme le DCM et le DCE, ceux-ci ne sont pas des médias de choix pour la réaction de méthylation. À l'inverse, le THF et le 1,4-dioxane ne sont pas de bons solvants pour la réaction de cyclopropanation alors qu'ils sont idéaux



pour l'étape d'oléfination. Le compromis idéal semble être les solvants aromatiques comme le benzène et le toluène (Tableau 58, entrées 1-7).

**Tableau 58.** Cyclopropanation du styrène



| Entr\u00e9e     | Catalyseur | Styr\u00e8ne (x \u00e9quiv.) | EDA (y \u00e9quiv.) | Conditions               | Temps (h) | Conversion (%) <sup>a</sup> | d.r. <sup>a</sup> |
|-----------------|------------|------------------------------|---------------------|--------------------------|-----------|-----------------------------|-------------------|
| 1               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | DCM, 30 \u00b0C          | 40        | >98                         | 71:29             |
| 2               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | THF, 30 \u00b0C          | 40        | <5                          | -                 |
| 3               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | dioxane, 30 \u00b0C      | 40        | 30                          | 70:30             |
| 4               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | >98                         | 73:27             |
| 5               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | DCE, 80 \u00b0C          | 16        | >98(87)                     | 70:30             |
| 6               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 80 \u00b0C | 16        | >98                         | 73:27             |
| 7               | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | tolu\u00e8ne, 80 \u00b0C | 40        | >98                         | 71:29             |
| 8               | (IMes)CuCl | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | 32                          | 55:45             |
| 9               | CuCl       | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | 46                          | 53:47             |
| 10              | CuI        | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | >98                         | 70:30             |
| 11              | (IPr)CuCl  | 5                            | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | 90                          | 71:29             |
| 12              | (IPr)CuCl  | 1                            | 1                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | 13                          | 62:38             |
| 13              | (IPr)CuCl  | 1                            | 5                   | benz\u00e8ne, 30 \u00b0C | 40        | 70                          | 67:33             |
| 14 <sup>b</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | DCE, 80 \u00b0C          | 16        | <5                          | -                 |
| 15 <sup>c</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | DCE, 80 \u00b0C          | 16        | 88                          | 70:30             |
| 16 <sup>b</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 80 \u00b0C | 16        | <5                          | -                 |
| 17 <sup>c</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | benz\u00e8ne, 80 \u00b0C | 16        | 95                          | 71:29             |
| 18 <sup>b</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | tolu\u00e8ne, 80 \u00b0C | 16        | <5                          | -                 |
| 19 <sup>c</sup> | (IPr)CuCl  | 10                           | 1                   | tolu\u00e8ne, 80 \u00b0C | 16        | 91                          | 68:32             |

(a) D\u00e9termin\u00e9 par GC/MS. Entre parenth\u00e8ses, rendement isol\u00e9. (b) R\u00e9action effectu\u00e9e en pr\u00e9sence de 1 \u00e9quiv. de PPh<sub>3</sub>. (c) R\u00e9action effectu\u00e9e en pr\u00e9sence de 10 \u00e9quiv. de OPPh<sub>3</sub>.

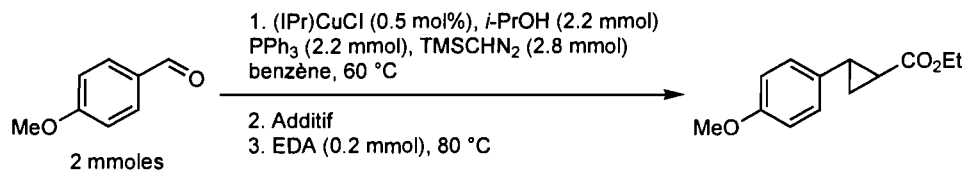
\u00c0 l'instar du complexe (IPr)CuCl, l'iodure de cuivre(I) pourrait \u00e9galement \u00eatre utilis\u00e9 dans le d\u00e9veloppement d'une r\u00e9action m\u00e9thyl\u00e9nation-cyclopropanation en tandem (entr\u00e9e 10).<sup>231</sup> L'un des inconv\u00e9nients majeurs de la r\u00e9action de cyclopropanation est

<sup>231</sup> Les sels de cuivre simples sont connus depuis longtemps pour catalyser la r\u00e9action de cyclopropanation en pr\u00e9sence de compos\u00e9s diazo\u00efques : (a) Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695-702. (b) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Buhro, W. E.; Dorow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1783-1786. (c) Doyle, M. P.; Dorow, R. L.;

qu'elle nécessite un large excès de styrène pour être efficace. Dans notre cas particulier, 10 équivalents, voire plus, sont nécessaires. Si cette quantité est inférieure, la réaction perd en efficacité. De plus il n'est pas possible d'utiliser un excès de composés diazoïques sans que la conversion n'en souffre ou que la formation de produits secondaires, notamment la dimérisation de l'EDA, devienne problématique (entrées 11-13). Finalement, la triphénylphosphine inhibe complètement la réaction de cyclopropanation. Cependant, l'oxyde de triphénylphosphine n'a pas un effet négatif significatif sur cette même réaction (entrées 14-19).

Par conséquent, nous avons entrepris le développement de la réaction de méthylation-cyclopropanation en tandem en privilégiant notre étude dans le benzène. En outre, un traitement « oxydatif » entre les deux étapes sera nécessaire afin d'éliminer les traces de triphénylphosphine. Le dernier problème à considérer est le catalyseur. En effet, la quantité de catalyseur à utiliser dans la réaction de méthylation est de 5 mol% par rapport à l'aldéhyde. Dans la seconde étape, cette quantité devient 50 mol% par rapport à l'EDA puisqu'il y est nécessaire de générer 10 équivalents de styrène par rapport à ce composé diazoïque. Une cyclopropanation dans ces conditions conduit à la formation d'une quantité largement majoritaire de maléate et de fumarate d'éthyle, produits de dimérisation de l'EDA. Pour remédier à ce problème, la réaction de méthylation doit impérativement être effectuée en présence de 0.5 mol% de (IPr)CuCl. Les temps de réaction pour cette étape seront par conséquent allongés (voir chapitre 2).

Avec ces données en tête, nous nous sommes consacrés à nos premiers essais et en particulier, au choix du procédé oxydatif à utiliser entre les deux étapes (Tableau 59).

**Tableau 59.** Réaction méthylation-cyclopropanation en tandem du *p*-anisaldéhyde

| Entrée | Additif                                      | Rendement(%) <sup>a</sup> |
|--------|--|---------------------------|
| 1      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (0.1 mmol) | <5                        |
| 2      | oxone (0.1 mmol)                             | <5                        |
| 3      | AlCl <sub>3</sub> (0.1 mmol)                 | <5                        |
| 4      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (0.2 mmol) | 65                        |
| 5      | oxone (0.2 mmol)                             | 40                        |
| 6      | AlCl <sub>3</sub> (0.2 mmol)                 | <5                        |

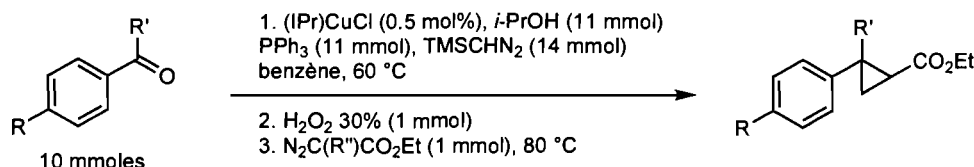
(a) Rendement isolé calculé par rapport à l'EDA.

Lorsque le *p*-anisaldéhyde est traité en présence de 2-propanol, de triphénylphosphine, de triméthylsilyldiazométhane et d'une quantité catalytique de (IPr)CuCl dans le benzène à 60 °C, le styrène correspondant est formé. Le milieu est ensuite soumis à plusieurs traitements oxydatifs (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, oxone<sup>®</sup> ou AlCl<sub>3</sub>) avant l'étape de cyclopropanation.<sup>232</sup> Avec des quantités de 0.1 mmol (0.5 équivalent/PPh<sub>3</sub>) par rapport à l'aldéhyde de départ, aucune conversion n'a pu être observée (entrées 1-3). L'emploi d'un équivalent d'oxydant par rapport à l'excès de triphénylphosphine (0.2 mmol) permet des conversions intéressantes après l'addition de l'EDA dans le cas de l'oxone<sup>®</sup> et de l'eau oxygénée (entrées 4-6). Le trichlorure d'aluminium semble décomposer l'EDA avant qu'il puisse réagir dans la réaction de cyclopropanation. Nous avons choisi de continuer avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> plutôt qu'avec l'oxone<sup>®</sup>: le traitement étant plus court et les rendements légèrement supérieurs avec l'eau oxygénée. En effet, après addition de l'oxone<sup>®</sup>, la réaction doit être chauffée pendant deux à trois heures pour que la triphénylphosphine résiduelle soit totalement oxydée alors que dans le cas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la réaction est quasi-instantanée.

<sup>232</sup> Le trichlorure d'aluminium sert à complexer les résidus de composés phosphorés (triphénylphosphine et oxyde de triphénylphosphine).

Plusieurs benzaldéhydes ont été soumis aux conditions de la réaction de méthylation-cyclopropanation en tandem (Tableau 60, entrées 1-5). Les rendements sont bons (60-81%). Les diastéréosélectivités sont modérées favorisant le produit *trans* (57:43 à 73:27). Ce résultat est relativement étonnant compte tenu du fait que l'encombrement stérique du ligand (IPr) est important. L'emploi de diazoacétates plus encombrés, comme le diazoacétate de *tert*-butyle et de menthyle devrait permettre d'augmenter le rapport diastéréosélectif mais ces manipulations n'ont pas été réalisées pour se concentrer sur d'autres développements.

**Tableau 60.** Réaction méthylation-cyclopropanation en tandem



| Entrée         | Groupement R    | Groupement R' | Groupement R'' | Produit    | Rendement(%) <sup>a</sup> | d.r. <sup>b</sup> |
|----------------|-----------------|---------------|----------------|------------|---------------------------|-------------------|
| 1              | H               | H             | H              | <b>230</b> | 81(68)                    | 73:27             |
| 2              | Me              | H             | H              | <b>231</b> | 63(58)                    | 66:34             |
| 3              | Br              | H             | H              | <b>232</b> | 67(45)                    | 71:29             |
| 4              | MeO             | H             | H              | <b>233</b> | 60(53)                    | 57:43             |
| 5              | NO <sub>2</sub> | H             | H              | <b>234</b> | 71(74)                    | 60:40             |
| 6 <sup>c</sup> | H               | Me            | H              | <b>235</b> | 62(55)                    | 65:35             |
| 7              | H               | H             | Ph             | <b>236</b> | 55(44)                    | 89:11             |

(a) Rendement isolé calculé par rapport l'EDA. Entre parenthèses, rendement de la séquence étape par étape. (b) Déterminé par GC/MS. (c) Réaction de méthylation réalisée à 80 °C.

L'acétophénone est également un substrat de choix permettant la synthèse de cyclopropanes trisubstitués (entrée 6). Cependant dans ce cas la réaction de méthylation doit être effectuée à 80 °C. Finalement, des composés diazoïques de type accepteur-donneur peuvent être utilisés dans notre réaction méthylation-cyclopropanation en tandem (entrées 7).<sup>233,234</sup> Dans la majorité des cas,

<sup>233</sup> Les exemples de cyclopropanation avec des composés diazoïques de type accepteur-donneur catalysées par des complexes de cuivre sont relativement rares : (a) Bayardon, J.; Holczknecht, O.; Pozzi, G.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1568-1572. (b) Xu, Z.-H.; Zhu, S.-N.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *Chem. Commun.* **2007**, 1960-1962.

<sup>234</sup> Quand ces manipulations ont été effectuées, aucun exemple de cyclopropanation avec des composés diazoïques de type accepteur-donneur catalysée au cuivre n'avait encore été rapporté.

les rendements isolés de la réaction en tandem sont supérieurs à ceux obtenus pour la séquence étape par étape.

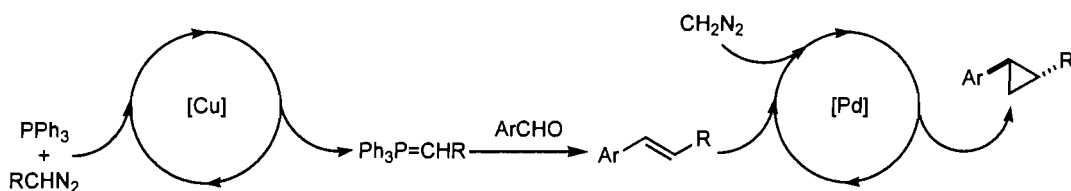
En conclusion, nous avons pu mettre au point un procédé méthylation-cyclopropanation en tandem permettant la synthèse en un seul pot de cyclopropanes à partir d'aldéhydes avec de bons rendements (55-81%). La nécessité de générer *in situ* 10 équivalents de styrène ainsi que la faible diastéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation, nous ont amené à développer une voie plus efficace pour cette transformation.

## 7.2. Développement d'une réaction méthylation-cyclopropanation en tandem

Les complexes de palladium sont aussi des catalyseurs efficaces en cyclopropanation.<sup>230</sup> Toutefois, ils diffèrent considérablement des autres complexes de métaux de transition, tant d'un point de vue mécanistique que dans l'étendue des réactions dans lesquelles ils sont utilisés. Tandis que les complexes de cuivre et de rhodium permettent la cyclopropanation des oléfines riches en électrons, les catalyseurs de palladium sont plus efficaces sur les alcènes électroniquement pauvres et notamment avec les diazoalcanes.

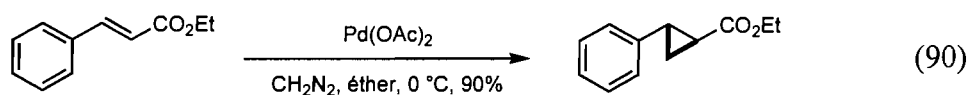
Le principe de la réaction oléfination-cyclopropanation en tandem est représenté Schéma 42. La réaction d'oléfination catalytique conduit à un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé *via* la formation d'un ylure de phosphore, puis est suivie d'une réaction de cyclopropanation avec du diazométhane en présence d'un complexe de palladium.

**Schéma 42.** Schéma mécanistique de la réaction oléfination-cyclopropanation en tandem



### 7.2.1. Synthèse de cyclopropanes 1,2-disubstitués *trans*

La première étape de notre recherche s'est concentrée sur des études de compatibilité entre les deux étapes. La réaction d'oléfination est efficace dans des solvants chlorés (DCM et DCE), aromatiques (toluène et benzène) et les éthers cycliques (THF et 1,4-dioxane). À l'inverse, la cyclopropanation des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés est classiquement effectuée dans l'éther en présence d'acétate de palladium à 0 °C (Équation (90)).<sup>230a</sup>



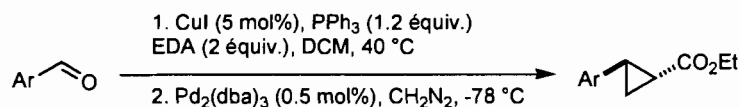
En réalité, des études préliminaires, menées au sein de notre laboratoire par Mikaël Berthod, ont montrés que le complexe tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) était un catalyseur tout aussi efficace que  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  dans la réaction de cyclopropanation avec le diazométhane et ce, même en très petites quantités (0.005 mol%). De même, des solvants comme le DCM, le DCE ou encore le toluène ont été des solvants de choix tout comme l'éther de diéthyle. En outre, à l'exception du duo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{toluène}$ , nous avons pu vérifier que la présence d'un équivalent d'oxyde de triphénylphosphine n'avait aucune influence sur l'efficacité de la réaction de cyclopropanation. Toutefois, des traces de triphénylphosphine inhibent l'activité du catalyseur.<sup>235</sup> Ainsi, la réaction d'oléfination sera effectuée avec exactement un équivalent de  $\text{PPh}_3$  pour éviter d'avoir à effectuer un traitement oxydatif entre les deux étapes.

La formation du *trans*-2-phénylcyclopropanecarboxylate d'éthyle (**230**) à partir du benzaldéhyde a été étudiée (Tableau 61). Lorsque l'aldéhyde est traité sous les conditions standard d'oléfination, suivi par l'addition de diazométhane en présence d'acétate de palladium(II) (1 mol%) à 0 °C, seulement 15% de conversion a été observée. Après avoir testé plusieurs conditions pour l'étape de cyclopropanation (catalyseurs et température), nous avons déterminé que l'utilisation de 1 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  à -78 °C conduit à **230** avec un rendement isolé de 85% (entrée 1). De même, la réaction en tandem est relativement efficace avec l'acétate de palladium(II)

<sup>235</sup> Nakamura, A.; Yoshida, T.; Cowie, M.; Otsuka, S.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2108-2117.

dans le toluène (entrée 2) ou avec Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> dans le dichloroéthane (entrée 3) pour la réaction de cyclopropanation. Dans tous les cas, cette étape doit se faire à -78 °C. À cette température, la transformation semble plus efficace, probablement parce que le diazométhane n'est pas décomposé par l'iodure de cuivre contrairement à ce qui peut être observé à 0 °C.<sup>236</sup>

**Tableau 61.** Oléfination-cyclopropanation des aldéhydes aromatiques



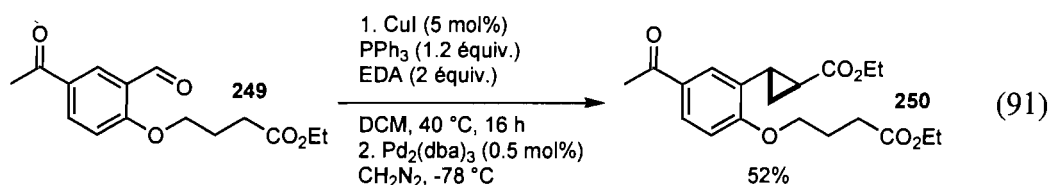
| Entrée         | Groupe Ar   | Produit    | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|----------------|---|------------|----------------------------|
| 1              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                       | <b>230</b> | 85(79)                     |
| 2 <sup>b</sup> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                       | <b>230</b> | 69                         |
| 3 <sup>c</sup> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                       | <b>230</b> | 77                         |
| 4              | 2-(CO <sub>2</sub> Me)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>237</b> | 89(91)                     |
| 5              | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | <b>238</b> | 70(79)                     |
| 6              | 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | <b>239</b> | 67(75)                     |
| 7              | 3-(MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | <b>240</b> | 92(86)                     |
| 8              | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | <b>231</b> | 80(78)                     |
| 9              | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | <b>241</b> | 75(71)                     |
| 10             | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | <b>232</b> | 72(79)                     |
| 11             | 4-(MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | <b>233</b> | 76(69)                     |
| 12             | 4-(Me <sub>2</sub> N)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>242</b> | 63(58)                     |
| 13             | 4-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | <b>234</b> | 59(66)                     |
| 14             |   | <b>243</b> | 73(64)                     |
| 15             | 3-Furfuryl  | <b>244</b> | 71(65)                     |
| 16             | 2-Thiophényl  | <b>245</b> | 77(81)                     |
| 17             | 2-N-(Tosyl)pyrrolyl                                 | <b>246</b> | 82(73)                     |
| 18             | 3-N-Boc-Indolyl                                     | <b>247</b> | 69(58)                     |
| 19             | 2-Pyridyl   | <b>248</b> | 61(53)                     |

(a) Rendement isolé. Entre parenthèses, rendement de la séquence étape par étape. (b) Réaction réalisée dans le toluène à 80 °C pour la première étape et Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%) comme catalyseur pour la seconde étape. (c) Réaction réalisée dans le DCE à 80 °C pour la première étape et Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mol%) comme catalyseur pour la seconde étape.

<sup>236</sup> Charette, A. B.; Janes, M. K.; Lebel, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 867-872.

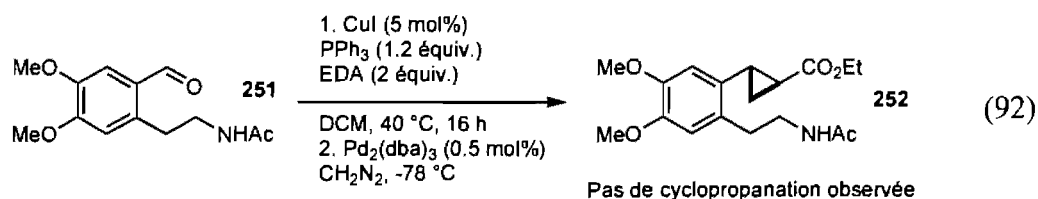
L'étendue de cette réaction a ensuite été explorée. Les benzaldéhydes substitués en position 2 ont été convertis efficacement en esters de cyclopropyles correspondants (entrées 4-6). Cependant, les rendements isolés sont légèrement moins élevés que pour la séquence étape par étape. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec les groupements esters et halogénés (entrées 4-6, 9-10). Ces derniers peuvent alors être facilement fonctionnalisés grâce à des réactions de couplage. Les benzaldéhydes présentant des groupements électrodonneurs, comme les 3- et 4-anisaldéhyde, le 4-diméthylaminobenzaldéhyde et le pipéronal, conduisent également aux produits désirés avec de bons rendements (entrées 7, 11-12, 14). Les groupements nitro sont également bien tolérés dans cette réaction en tandem (entrée 13) tout comme les aldéhydes hétéroaromatiques (entrée 13). Ainsi, les cyclopropanes dérivés des 3-furaldéhyde et 2-thiophénecarboxaldéhyde sont obtenus avec 71% et 77% de rendement respectivement (entrées 15-16). Les pyrroles et les indoles protégés sont également de bons substrats (entrées 17-18). Finalement, même un aldéhyde présentant un groupement fortement coordinant comme le 2-pyridinecarboxaldéhyde a été converti avec 61% de rendement (entrée 19). Dans la plupart des cas, le procédé oléfination-cyclopropanation en tandem conduit à des résultats similaires ou légèrement supérieurs à la séquence étape par étape.

Nous avons également testé ces conditions avec des substrats contenant d'autres groupements carbonylés. Comme les étapes d'oléfination et de cyclopropanation sont chimiosélectives, le cyclopropane **250** est isolé à partir de l'aldéhyde **249** correspondant avec un bon rendement de 52%, donnant ainsi accès à des produits très fonctionnalisés (Équation (91)). Malheureusement, le produit **252** dérivé de l'aldéhyde **251** n'a pas pu être obtenu (Équation (92)). Il est possible que la fonction amide secondaire ne soit pas compatible avec les conditions de cyclopropanation.<sup>237</sup>



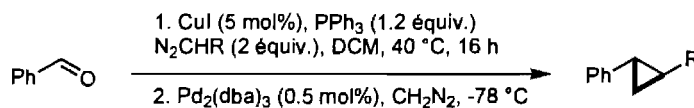
<sup>237</sup> Nous n'avons trouvé aucun exemple de réaction de cyclopropanation avec le diazométhane catalysée au palladium en présence d'amide secondaire dans la littérature.





La réaction d'oléfination catalysée par les complexes de cuivre est efficace aussi bien avec le diazoacétate d'éthyle qu'avec d'autres composés diazoïques de type accepteur. En conséquence, une grande variété de cyclopropanes est accessible à partir du benzaldéhyde en utilisant la réaction oléfination-cyclopropanation en tandem (Tableau 62). D'autres esters de cyclopropyles sont accessibles en changeant le diazoacétate d'éthyle par le diazoacétate de méthyle ou de *tert*-butyle par exemple (entrées 1-2). Des composés diazoïques tels que le diazoacétophénone (entrée 3), les diazoacétamides (entrées 4-5), et le diazométhylphosphonate de diméthyle (entrée 6) sont efficaces dans la réaction d'oléfination et ont été utilisés dans notre réaction en tandem conduisant aux cyclopropanes correspondants avec de bons rendements.

**Tableau 62.** Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec le benzaldéhyde

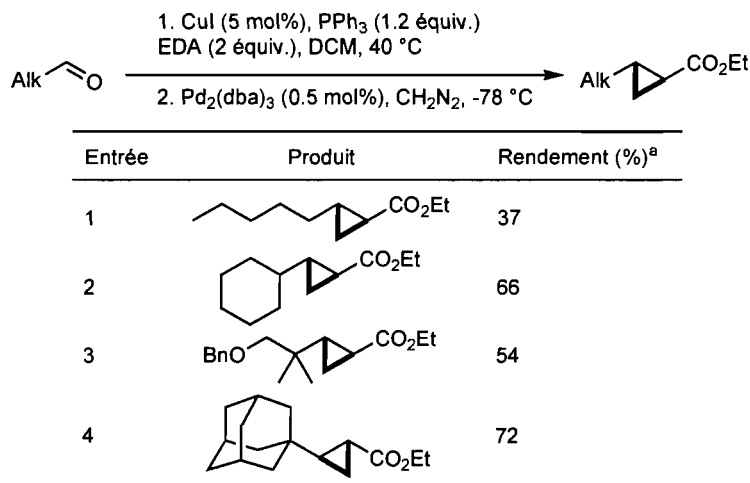


| Entrée         | Groupement R                    | Produit    | Rendement (%) <sup>a</sup> |
|----------------|---------------------------------|------------|----------------------------|
| 1              | CO <sub>2</sub> Me              | <b>253</b> | 81                         |
| 2 <sup>b</sup> | CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu | <b>254</b> | 74                         |
| 3 <sup>b</sup> | COPh                            | <b>255</b> | 73                         |
| 4 <sup>b</sup> | CONMe <sub>2</sub>              | <b>256</b> | 82                         |
| 5 <sup>c</sup> | CON(OMe)Me                      | <b>257</b> | 88                         |
| 6 <sup>b</sup> | PO(OMe) <sub>2</sub>            | <b>258</b> | 69                         |

(a) Rendement isolé. (b) Réaction réalisée dans le toluène à 80 °C pour la première étape et Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%) comme catalyseur pour la seconde étape. (c) Réaction réalisée dans le DCE à 80 °C pour la première étape et Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mol%) comme catalyseur pour la seconde étape.

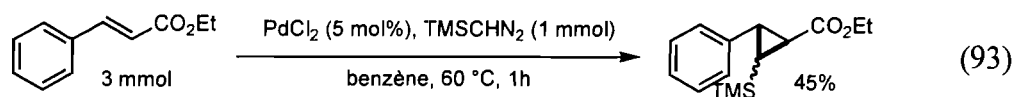
Dans ces conditions réactionnelles, les aldéhydes aliphatiques se sont révélés moins réactifs que leurs analogues aromatiques (Tableau 63). Les conversions ne sont jamais complètes et nous n'avons pas poursuivi davantage dans cette direction.

**Tableau 63.** Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec les aldéhydes aliphatiques



(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H avec le bibenzyl comme standard interne.

Il est important de noter que cette approche souffre tout de même d'un inconvénient majeur : l'utilisation de diazométhane, toxique et explosif.<sup>64</sup> Une alternative est, comme nous l'avons déjà vu précédemment, l'emploi de triméthylsilyldiazométhane comme source de carbène plus sécuritaire. Shioiri *et al.* ont utilisé le TMSCHN<sub>2</sub> dans la synthèse de cyclopropanes silylés et notamment avec des complexes de palladium (Équation (93)).<sup>238</sup>

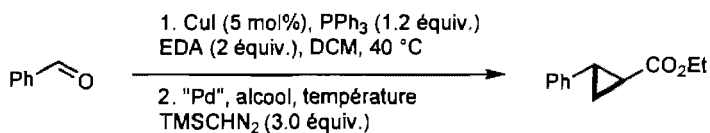


Combiné avec un alcool, le TMSCHN<sub>2</sub> devrait permettre, dans notre réaction en tandem, la synthèse de cyclopropanes 1,2-disubstitués désilylés. Toutefois, quelques

<sup>238</sup> (a) Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 256-257. Pour d'autres exemples plus récents, voir : (b) Hamaker, C. G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171-5176. (c) France, M. B.; Milojevich, A. K.; Stitt, T. A.; Kim, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9287-9290.

soient les conditions réactionnelles employées, il n'a pas été possible d'isoler le produit désiré (Tableau 64).

**Tableau 64.** Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem avec le TMSCHN<sub>2</sub>



| Entrée | "Pd"  | Alcool   | Température (°C) | Conversion <sup>a</sup> |
|--------|---|--|------------------|-------------------------|
| 1      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | MeOH (10 équiv.)                               | - 78             | <5                      |
| 2      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | MeOH (10 équiv.)                               | 0                | <5                      |
| 3      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | MeOH (10 équiv.)                               | 25               | <5                      |
| 4      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | MeOH (20 équiv.)                               | 25               | <5                      |
| 5      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | <i>i</i> -PrOH (20 équiv.)                     | 25               | <5                      |
| 6      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (20 équiv.) | 25               | <5                      |
| 7      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | MeOH (20 équiv.)                               | 60               | <5                      |
| 8      | PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)                    | MeOH (20 équiv.)                               | 60               | <5                      |
| 9      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.5 mol%) | MeOH (20 équiv.)                               | 60               | <5                      |

(a) Conversion déterminée par GC/MS.

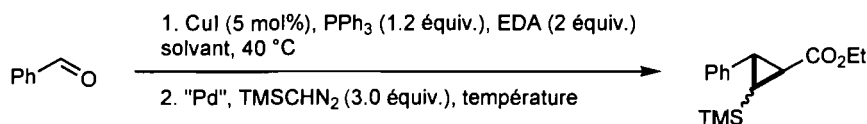
Finalement, une réaction oléfination-cyclopropanation en tandem permettant d'accéder à des cyclopropanes *trans* 1,2-disubstitués à partir d'aldéhydes aromatiques a été développée. Ainsi, une grande variété de produits a pu être synthétisée avec de bons rendements. Par la suite, nous avons voulu étendre cette méthodologie à la synthèse de motifs cyclopropanes trisubstitués.

### 7.2.2. Vers des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués

La réaction oléfination-cyclopropanation en tandem impliquant la formation de composés carbonylés insaturés, suivie d'une addition stéréospécifique de diazométhane catalysée par un complexe de palladium permet la synthèse de différents cyclopropanes carbonylés *trans* 1,2-disubstitués. L'utilisation d'un autre composé diazoïque à la place de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> devrait permettre d'étendre la méthodologie à la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués.

Trois approches ont été envisagées. La première consiste en l'utilisation de TMSCHN<sub>2</sub> en l'absence d'alcool (Équation (93)).<sup>238a</sup> Les cyclopropanes résultants pourraient être facilement fonctionnalisés notamment grâce à des réactions d'oxydation de Tamao<sup>239</sup> ou de couplage de type Hiyama.<sup>240,241</sup> Le tableau 65 présente quelques uns de nos résultats. Cependant, la formation du produit désiré n'a jamais pu être observée. Le triméthylsilyldiazométhane n'est probablement pas assez réactif à basse température. Il est envisageable également que la présence de sels de cuivre inhibe l'activité du palladium à ces températures. La formation de produit de cycloaddition [3+2] n'a pas été observé ni par RMN ni par GC/MS du brut réactionnel.

**Tableau 65.** Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec le TMSCHN<sub>2</sub>



| Entrée | "Pd"  | Solvant | Température (°C) | Conversion <sup>a</sup> |
|--------|---|---------|------------------|-------------------------|
| 1      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCM     | - 78             | <5                      |
| 2      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCM     | 0                | <5                      |
| 3      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCM     | 25               | <5                      |
| 4      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCE     | 60               | <5                      |
| 5      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | toluène | 60               | <5                      |
| 6      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | benzène | 60               | <5                      |
| 7      | PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)                    | benzène | 60               | <5                      |
| 8      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.5 mol%) | benzène | 60               | <5                      |

(a) Conversion déterminée par GC/MS.

La seconde approche consiste tout simplement en l'utilisation du diazoacétate d'éthyle (Tableau 66).<sup>230d,e</sup> Comme dans le cas du triméthylsilyldiazométhane, la formation du cyclopropane trisubstitué n'a jamais été observée. L'addition de l'EDA

<sup>239</sup> (a) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. *J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 317-337. (b) Tamao, K. *Adv. Silicon Chem.* **1996**, *3*, 1-62. (c) Angelaud, R.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8841-8844.

<sup>240</sup> (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920. (b) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558.

<sup>241</sup> Pour une revue sur les applications synthétiques des cyclopropanes silylés, voir : Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 733-750.

est très distinctement suivie d'un dégagement gazeux prouvant la décomposition du composé diazoïque. Bien qu'aucun produit de dimérisation n'ait été observé dans le brut réactionnel, il est possible que dans le milieu réactionnel, le diazoacétate d'éthyle polymérise.<sup>242</sup>

**Tableau 66.** Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués avec l'EDA

| Entrée | "Pd"  | Solvant | Température (°C) | Conversion <sup>a</sup> |
|--------|---|---------|------------------|-------------------------|
| 1      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCM     | 25               | <5                      |
| 2      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCE     | 25               | <5                      |
| 3      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | toluène | 60               | <5                      |
| 4      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | benzène | 60               | <5                      |
| 5      | Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%)                 | DCE     | 60               | <5                      |
| 6      | PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)                    | DCE     | 60               | <5                      |
| 7      | PdCl <sub>2</sub> (1 mol%)                    | toluène | 60               | <5                      |
| 8      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.5 mol%) | DCE     | 60               | <5                      |
| 9      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.5 mol%) | toluène | 60               | <5                      |

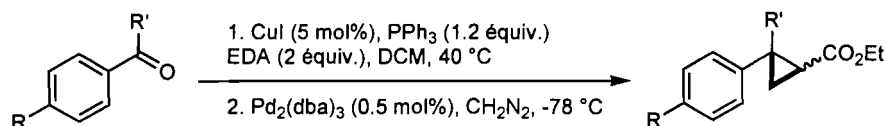
(a) Conversion déterminée par GC/MS.

Une dernière approche consiste à effectuer la réaction d'oléfination sur une cétone, suivie de la réaction catalytique de cyclopropanation. Habituellement, les oléfines trisubstituées ne sont pas réactives vis-à-vis du diazométhane en présence de palladium.<sup>230a</sup> Néanmoins, nous avons voulu tester cette voie sur des cétones de densité électronique variée (Tableau 67). La 4'-méthoxyacétophénone est un substrat difficile à oléfiner (Tableau 35). Un chauffage prolongé au reflux du toluène pendant deux jours, suivi de la réaction de cyclopropanation en présence d'acétate de palladium(II) ne conduit qu'à la formation du cyclopropane attendu sous forme de traces observables par GC/MS (Tableau 67, entrée 1). L'utilisation de cétones

<sup>242</sup> (a) Ihara, E.; Haida, N.; Iio, M.; Inoue, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 36-41. (b) Hetterscheid, D. G. H.; Hendriksen, C.; Dzik, W. I.; Smits, J. M. M.; Van Eck, E. R. H.; Rowan, A. E.; Busico, V.; Vacatello, M.; Van Axel Castelli, V.; Segre, A.; Jellema, E.; Bloemberg, T. G.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9746-9752. (c) Bantu, B.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5272-5278. (d) Jellema, E.; Budzelaar, P. H. M.; Reek, J. N. H.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11631-11641.

présentant des groupements électroattracteurs, comme le 4-nitroacétophénone (entrée 2) ou des  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhylacétophénones (entrées 3 et 4), dans nos conditions d'oléfination, suivies d'un traitement avec le diazométhane en présence de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ne permet pas non plus d'observer la consommation de l'ester trisubstitué intermédiaire (conversions <10%).

**Tableau 67.** Réaction oléfination-cyclopropanation en tandem sur les cétones



| Entrée           | Groupement R    | Groupement R'   | Conversion <sup>a</sup> |
|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| 1 <sup>b,c</sup> | MeO             | CH <sub>3</sub> | traces                  |
| 2 <sup>b</sup>   | NO <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | traces                  |
| 3                | H               | CF <sub>3</sub> | traces                  |
| 4                | Br              | CF <sub>3</sub> | traces                  |

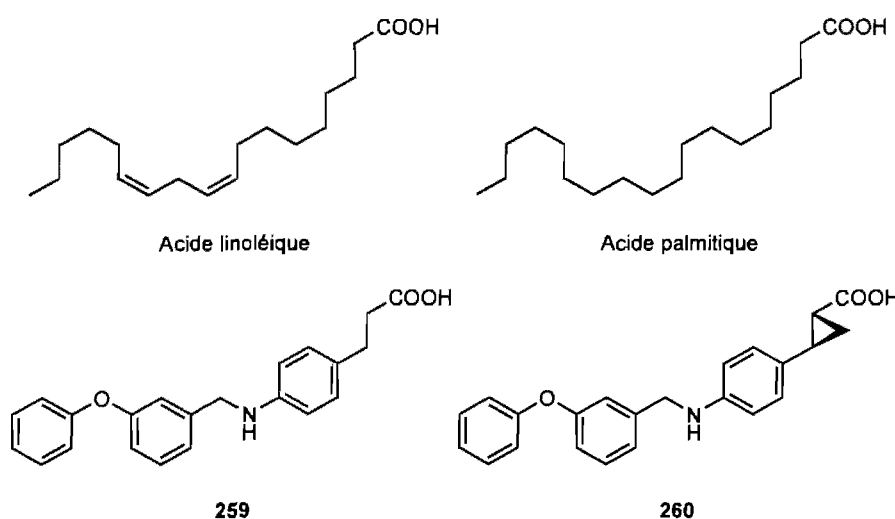
(a) Conversion déterminée par GC/MS. (b) Réaction d'oléfination a été effectuée en présence de 0.5 équiv. de phénol. (c) Réaction d'oléfination dans le toluène à 110 °C pendant 48h. Le complexe  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  est utilisé à la place de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  dans l'étape de cyclopropanation.

Finalement, nous avons décrit le développement d'une réaction oléfination-cyclopropanation en tandem permettant d'accéder à des cyclopropanes 1,2-disubstitués de stéréosélectivité *trans*. Afin de valoriser cette nouvelle méthodologie, nous avons voulu l'appliquer à la synthèse de petites molécules présentant des activités biologiques intéressantes.

### 7.3. Application : synthèse d'agonistes du récepteur GPR40

Les récepteurs GPR40 (récepteurs de protéines de type G), récemment appelés « *free fatty acid receptor* » (FFAR1), sont des cibles pour le traitement du diabète de type 2. En effet, la fixation de longues chaînes d'acides gras, notamment les acides linoléique

et palmitique, sur ces récepteurs stimulent la production d'insuline.<sup>243</sup> Les laboratoires de GSK se sont intéressés à trouver des agonistes de ces récepteurs qui pourraient mimer l'effet biologique des acides gras. Les acides **259** et **260** ont été identifiés par sélection à haut débit et permettent d'augmenter la sécrétion d'insuline dans les cellules de type MIN6<sup>244</sup> même à basses concentrations (<10 nM) (Figure 15).<sup>245,246</sup> De plus, notons que les dérivés cyclopropylamides ont démontré la même activité biologique que leurs analogues acides carboxyliques.<sup>246a</sup>



**Figure 15.** Molécules agonistes du récepteur GPR40

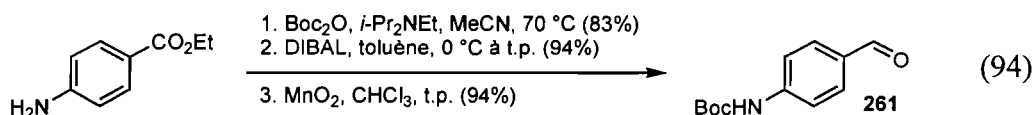
<sup>243</sup> (a) Brown, A. J.; Jupe, S.; Briscoe, C. P. *DNA Cell. Biol.* **2005**, *24*, 54-61. (b) Briscoe, C. P.; Tadayon, M.; Andrews, J. L.; Benson, W. G.; Chambers, J. K.; Eilert, M. M.; Ellis, C.; Elshourbagy, N. A.; Goetz, A. S.; Minnick, D. T.; Murdock, P. R.; Sauls, H. R. Jr.; Shabon, U.; Spinage, L. D.; Strum, J. C.; Szekeres, P. G.; Tan, K. B.; Way, J. M.; Ignar, D. M.; Wilson, S.; Muir, A. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11303-11311. (c) Itoh, Y.; Kawamata, Y.; Harada, M.; Kobayashi, M.; Fujii, R.; Fukusumi, S.; Ogi, K.; Hosoya, M.; Tanaka, Y.; Uejima, H.; Tanaka, H.; Maruyama, M.; Satoh, R.; Okubo, S.; Kizawa, H.; Komatsu, H.; Matsumura, F.; Noguchi, Y.; Shinohara, T.; Hinuma, S.; Fujisawa, Y.; Fujino, M. *Nature* **2003**, *422*, 173-176. (d) Kotarsky, K.; Nilsson, N. E.; Flodgren, E.; Owman, C.; Olde, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *301*, 406-410. (e) Le Poul, E.; Loison, C.; Struyf, S.; Springael, J. Y.; Lannoy, V.; Decobecq, M. E.; Brezillon, S.; Dupriez, V.; Vassart, G.; Van Damme, J.; Parmentier, M.; Detheux, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 25481-24489. (f) Nilsson, N. E.; Kotarsy, K.; Owman, C.; Olde, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *303*, 1047-1052.

<sup>244</sup> Les cellules de type MIN6 sont des cellules de la lignée  $\beta$  pancréatique qui produisent l'insuline.

<sup>245</sup> Briscoe, C. P.; Peat, A. J.; McKeown, S. C.; Corbett, D. F.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; McCoy, D. C.; Kenakin, T. P.; Andrews, J. L.; Ammala, C.; Fornwald, J. A.; Ignar, D. M.; Jenkinson, S. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *148*, 619-628.

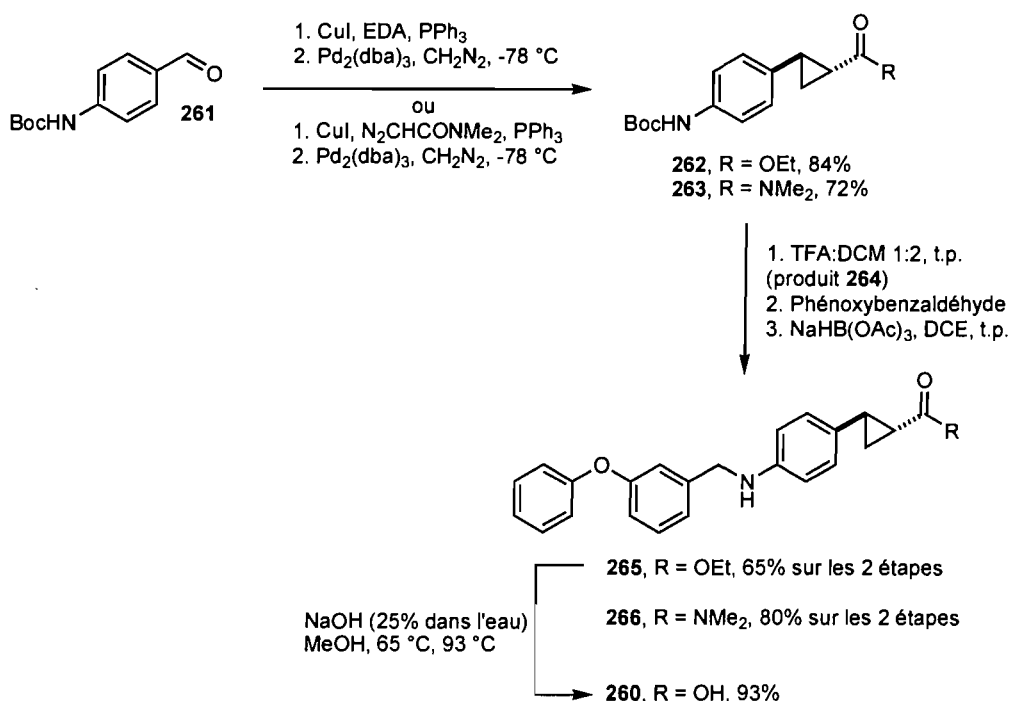
<sup>246</sup> (a) Garrido, D. M.; Corbett, D. F.; Dwornik, K. A.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; McKeown, S. C.; Mills, W. Y.; Smalley, J. T. L.; Briscoe, C. P.; Peat, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1840-1845. (b) McKeown, S. C.; Corbett, D. F.; Goetz, A. S.; Littleton, T. R.; Bigham, E.; Briscoe, C. P.; Peat, A. J.; Watson, S. P.; Hickey, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1584-1589.

La molécule **260** présente un motif cyclopropane pouvant être obtenu via notre réaction d'oléfination-cyclopropanation en tandem. La synthèse commence à partir du 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzaldéhyde (**261**) préparé facilement en trois étapes à partir du 4-aminobenzoate d'éthyle disponible commercialement avec un rendement global de 73% sur une échelle de 180 mmoles (Équation (94)).<sup>247</sup>



Le cyclopropylester **262** est synthétisé à partir du 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzaldéhyde (**261**) avec un rendement de 84% en utilisant la réaction d'oléfination-cyclopropanation en tandem. Le clivage du groupement Boc, suivi d'une amination réductrice et d'une saponification dans des conditions standards, fournit l'agoniste **260** avec 51% de rendement sur les quatre étapes (Schéma 43).

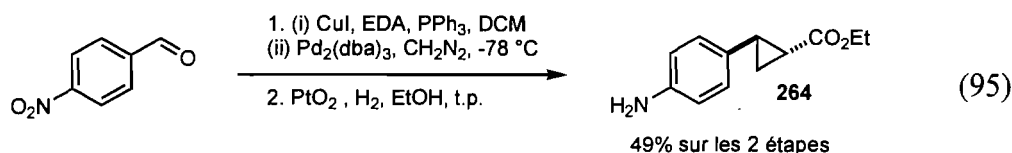
#### Schéma 43. Synthèse d'agonistes du récepteur GPR40



<sup>247</sup> Niimi, T.; Orita, M.; Okazawa-Igarashi, M.; Sakashita, H.; Kikuchi, K.; Ball, E.; Ichikawa, A.; Yamagiwa, Y.; Sakamoto, S.; Tanaka, A.; Tsukamoto, S.; Fujita, S.; Tatsuta, K.; Maeda, Y.; Chikauchi, K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4737-4740.



Le cyclopropylester aniline intermédiaire **264** est également accessible à partir du 4-nitrobenzaldéhyde *via* le tandem oléfination-cyclopropanation suivi d'une réduction du groupement nitro sous atmosphère d'hydrogène en présence de PtO<sub>2</sub> (Équation (95)).



Finalemment, le cyclopropylamide **266** est synthétisé de la même manière en 58% de rendement sur les trois étapes.

Cette réaction en tandem est, non seulement, une approche très convergente pour la synthèse de ces petites molécules, qui est réalisée en peu d'étapes et avec de bons rendements, mais aussi une stratégie donnant accès à plusieurs autres dérivés de façon tout aussi rapide. Ainsi, notre approche permet, entre autres, d'envisager la synthèse d'un cyclopropylphosphonate, analogue à **260**, en utilisant le  $\alpha$ -diazométhylphosphonate de diméthyle **135**. Les dérivés d'acides phosphoniques sont en effet des fonctionnalités importantes qui miment l'activité biologique des acides carboxyliques et/ou des phosphates.<sup>248</sup>

#### 7.4. Conclusion

Le développement d'une réaction méthylation-cyclopropanation en tandem en présence d'un complexe *N*-hétérocyclique de cuivre(I) a été décrit ici. Bien que cette transformation présente l'avantage d'être mono-catalytique, nous n'avons pas poussé dans cette direction. En effet, les lacunes de la méthode, faible diastéréosélectivité et utilisation d'un large excès de styrène, n'apportaient aucun avantage réellement significatif par rapport aux méthodes standards.

<sup>248</sup> Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625-7634.

À l'inverse, une séquence oléfination-cyclopropanation catalysée par un duo simple de complexes de cuivre et de palladium s'est révélée être un bien meilleur choix. C'est la première approche multi-catalytique vers des composés cyclopropanes de stéréochimie *trans* à partir d'aldéhydes. La réaction d'oléfination catalysée par un complexe de cuivre est suivie par la réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe de palladium sans être affectée par les sous-produits de la première étape encore présents dans le milieu réactionnel. Ce procédé en un seul pot permet la synthèse d'une grande variété de dérivés cyclopropanes avec de bons rendements *via* la formation de trois nouvelles liaisons carbone-carbone sans que l'alcène intermédiaire ne soit isolé.

Finalement, la réaction d'oléfination-cyclopropanation a été appliquée à la synthèse rapide d'agonistes du récepteur GPR40.

## *Conclusions et perspectives*

Récemment, des réactions catalytiques d'oléfination ont fait leurs apparitions. Elles reposent sur la décomposition de composés diazoïques en présence de triphénylphosphine et d'un complexe d'un métal de transition pour former un ylure de phosphore. Les conditions réactionnelles sont douces et non-basiques permettant la conversion de substrats sensibles et énoles sans racémisation. Toutefois, dans la très grande majorité des cas, les méthodes sont restreintes à l'utilisation du diazoacétate d'éthyle et les produits formés sont des esters insaturés. Pour contrecarrer cet inconvénient, Valérie Paquet a consacré son Ph.D. au sein du laboratoire de la professeure Hélène Lebel au développement d'une méthodologie catalytique de méthylation. Ainsi, le complexe de Wilkinson catalyse la formation d'alcènes terminaux en présence de triphénylphosphine, de 2-propanol et triméthylsilyldiazométhane. Bien que cette méthode soit compatible avec un grand nombre de fonctionnalités, certains groupements comme les nitro aromatiques ou les cycles hétéroaromatiques sont mal tolérés. En outre, par cette méthode, seuls les alcènes terminaux sont accessibles.

Comme nous l'avons démontré précédemment, les conditions de la réaction de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson peuvent également s'appliquer en présence de complexes de cuivre. Ainsi, la synthèse d'alcènes terminaux est obtenue par traitement des aldéhydes ou des cétones en présence de 2-propanol, de triphénylphosphine, de triméthylsilyldiazométhane et de catalyseurs de cuivre. En particulier, des complexes de type (NHC)CuCl se sont montrés particulièrement efficaces dans cette transformation. En outre, ils ont démontrés une excellente tolérance fonctionnelle et en particulier vis-à-vis des aldéhydes substitués par des groupements nitro ou des aldéhydes hétéroaromatiques.

Nous avons par la suite étendu la méthodologie à l'utilisation d'autres composés diazoïques. Ainsi, la formation d'esters, de cétones, d'amides ou de phosphonates insaturés a été possible à partir d'aldéhydes ou de cétones. Dans le dernier cas, l'ajout d'acide de Brønsted a un impact significatif sur la cinétique de la réaction. C'est la première fois qu'un système catalytique permet de réaliser à la fois la réaction de méthylation et d'oléfination dans les mêmes conditions réactionnelles. Finalement, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de la Scutifoliamide A qui présente une activité antifongique.

Une étude de la chimiosélectivité de la réaction a également été effectuée. Nous avons pu démontrer que la réactivité de l'ylure de phosphore était influencée par la présence de sels. Ainsi, notre méthode d'oléfination sans sels permet une discrimination fonctionnelle totale alors que dans la réaction classique de Wittig les sels générés pendant la formation de l'ylure de phosphore, ont une influence néfaste sur la chimiosélectivité.

Afin de diversifier la gamme de produits possibles *via* notre réaction catalytique d'oléfination, nous avons développé deux types de réactions en tandem.

Une réaction mono-catalytique d'oxydation-oléfination en tandem permet l'homologation de chaînes carbonées sans avoir à isoler l'intermédiaire aldéhyde, parfois sensible à l'hydratation ou à la suroxydation. Ce procédé est couramment employé en synthèse totale. Cette méthodologie se distingue des précédents rapports par son étendue. Plusieurs oléfines sont obtenues à partir de tous les types d'alcools. De plus, les conditions douces et neutres de cette méthodologie permettent la conversion d'alcools  $\alpha$ -chiraux en alcènes terminaux sans racémisation.

Par ailleurs, une réaction multi-catalytique d'oléfination-cyclopropanation en tandem a été développée. La méthodologie d'oléfination catalysée par un complexe de cuivre, suivie par la réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe de palladium permet la synthèse de cyclopropanes *trans* 1,2-disubstitués en un seul pot. Cette réaction permet la synthèse de trois nouvelles liaisons carbone-carbone en un seul pot et a été appliquée avec succès dans la synthèse rapide de petites molécules d'intérêt biologique.

Les travaux futurs devraient s'orienter autour d'études mécanistiques et cinétiques afin de mieux comprendre les réactions catalytiques de type Wittig et en particulier celle catalysé par les complexes de cuivre. En effet, la formation de l'ylure de phosphore stabilisé est supposée passer *via* un carbène nucléophile ou électrophile. En outre, dans la réaction de méthylation catalysée avec le complexe de Wilkinson, le mécanisme ne semble pas faire intervenir d'espèce carbène. Les complexes de cuivre peuvent ouvrir de nouvelles perspectives quant à la compréhension de cette transformation. En effet, c'est le premier métal permettant de faire les deux transformations dans les mêmes conditions. En particulier, la caractérisation spectroscopique d'intermédiaires réactionnels devrait permettre de mieux comprendre le mécanisme.

Un autre axe de développement pourrait être la mise au point d'une réaction catalytique et asymétrique de Wittig. En effet, nos essais sur l'oléfination sur la *tert*-butylcyclohexanone en présence d'un acide de Brønsted chiral, le (*R,R*)-(Me,Me)-TADDOL-(Ph), nous a permis d'isoler l'oléfine correspondante avec un excès énantiomérique de 42%. Ce résultat encourageant pourrait servir de base au développement d'une méthode efficace de résolution cinétique de composés carbonyles racémiques ou de dissymétrisation de cétones prochirales. La catalyse asymétrique par acide de Brønsted connaît un renouveau important ces dernières années<sup>249</sup> et une optimisation de l'acide devrait permettre d'augmenter significativement les excès énantiomériques. En outre, il serait possible d'utiliser de façon synergique un acide chiral et une phosphine chirale.<sup>250</sup> Des résultats préliminaires nous ont montrés que le BINAP était inefficace dans les conditions réactionnelles. Cependant, la famille des phosphines chirales est suffisamment grande pour espérer trouver une espèce active.

Finalement, nous avons développé des réactions d'oxydation-oléfination et oléfination-cyclopropanation en tandem. Il reste à coupler ces deux procédés en un

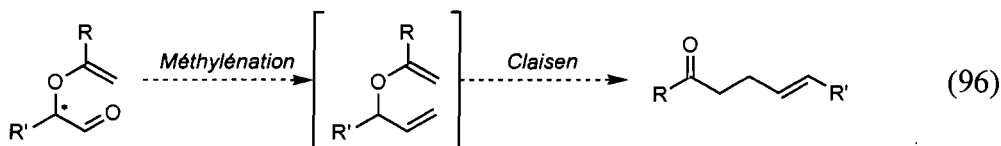
---

<sup>249</sup> (a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743. (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2003**, *299*, 1691-1693.

<sup>250</sup> Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496-499.

seul afin d'offrir une voie catalytique d'accès à des motifs cyclopropanes à partir d'alcools, comme nous envisagions de la faire initialement.

En outre, il existe un grand nombre de transformations faisant appel soit à une oléfine et/ou à un catalyseur de cuivre. Par conséquent, les possibilités de développement de nouvelles réactions en tandem sont importantes. À titre d'exemple, nous pouvons envisager d'utiliser notre réaction catalytique de méthylation dans une séquence multi-catalytique de méthylation-oxydation de Wacker.<sup>251</sup> Le complexe de cuivre, catalyseur de la première étape, pourrait alors jouer un rôle synergique avec le palladium dans la seconde étape. De même, un procédé mono-catalytique méthylation-hydroamination est tout à fait envisageable.<sup>252</sup> Les aldéhydes et les cétones  $\alpha$ -hydroxylés offre également la possibilité de multiples réactions après une étape de méthylation. Ainsi, des réactions mono- ou multi-catalytique de méthylation-allylation<sup>253</sup> ainsi que des réactions méthylation-réarrangement de Claisen pourraient être éventuellement développées (Équation (96)).



Finalement, le développement d'une réaction générale d'oléfination catalysée par des complexes de cuivre ouvre de nouvelles perspectives pour la préparation de molécules complexes par des stratégies de synthèse plus convergentes. En outre, de nouvelles réactions originales en tandem peuvent être envisagées.

<sup>251</sup> Pour des revues récentes sur la réaction de Wacker, voir : (a) Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1903-1909. (b) Hintermann, L. Wacker-type oxidations in *Transition Metals for Organic Synthesis* (2nd Edition), 2004, 2, 379-388.

<sup>252</sup> Pour un exemple récent d'une réaction d'hydroamination catalysée par le cuivre, voir : Taylor, J. G.; Whittall, N.; Hii, K. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3561-3564.

<sup>253</sup> Pour une revue récente sur les réactions de substitution allylique catalysées au cuivre, voir : Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796-2823.

## *Partie expérimentale*

## *Notes Générales*

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée un minimum de huit heures à 110 °C ou à la flamme, et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standard pour la manipulation de réactifs sensibles à l'air.<sup>254</sup> Les rendements rapportés sont des rendements isolés qui, à moins d'une indication contraire, réfèrent aux produits purs obtenus après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation.

Les solvants usuels sont de qualité *ACS* et proviennent de la compagnie VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés à l'aide d'un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka et Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Silica Gel F<sub>254</sub>, 250 µm d'épaisseur) qui sont imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>), solution aqueuse d'acide phosphomolibdique (PMA), solution de ninhydrine dans le *n*-butanol, solution de vanilline dans l'éthanol. Les chromatographies sur colonne de type *flash* ont été réalisées selon la procédure décrite par W. C. Still<sup>255</sup> en utilisant un gel de silice de la compagnie Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh; diamètre des pores 60 Å et aire spécifique 500 m<sup>2</sup>/g). L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisés comme gradient lors des chromatographies proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *Omnisolv*.

---

<sup>254</sup> Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2e édition; Wiley: New York, 1986.

<sup>255</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925.



Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz ( $^1\text{H}$ ), 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ )), AV-300 (300 MHz ( $^1\text{H}$ ), 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ )), ARX-400 (400 MHz ( $^1\text{H}$ ), 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ )) et AV-400 (400 MHz ( $^1\text{H}$ ), 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), 162 MHz ( $^{31}\text{P}$ )) avec un découplage proton complet dans le cas du  $^{13}\text{C}$ . Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = large), de sa ou de ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Les valeurs des déplacements chimiques sont rapportées en anglais (1.0 au lieu de 1,0) pour éviter la confusion. Dans le cas des noyaux benzéniques, l'assignation est faite en employant les lettres a, b, c et d données aux carbones en débutant par le centre quaternaire. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes du premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT135, HMQC, COSY et NOESY.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse couplées avec un spectromètre de masse (GC/MS) ont été effectuées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 6890 *series GC System*, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *series injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (*Electron Impact*). Les produits sont injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS. La température des injecteurs et des détecteurs étaient de 250 °C, et le débit total du gaz porteur (hydrogène) était de 2 mL/min.

Les analyses par chromatographie en phase liquide de haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un HPLC Hewlett Packard 1100 muni d'une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur UV à iode. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant, et le temps de rétention ( $t_R$ ).

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 les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en  $\text{cm}^{-1}$ . 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 température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses de haute résolution ont été obtenus sur un LC/MSD TOF *Time-of-Flight Mass Spectrometer System* d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal.

Les procédures générales décrivant les protocoles expérimentaux sont placées en annexe de même que la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés. Par ailleurs, cette partie du manuscrit sera rédigée exclusivement en anglais.

## *Annexes*

## ***General Procedure***

### ***General procedure for the methylenation of aldehydes.***

#### **Method A.** Methylenation with Wilkinson catalyst in THF at room temperature

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (23 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) in THF (10 mL), was added 2-propanol (84.0  $\mu$ L, 1.10 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the reaction was stirred at room temperature until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

#### **Method B.** Methylenation with Wilkinson catalyst in THF at 60 °C

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (23 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (0.288 g, 1.10 mmol) in THF (10 mL), was added 2-propanol (75.0  $\mu$ L, 1.00 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol). The resulting mixture was then heated at 60 °C and the reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method C.** Methylenation with CuCl in THF at 60 °C

To a solution of the copper(I) chloride (5 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (84  $\mu$ L, 1.1 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method D.** Methylenation with CuI in THF at 60 °C

To a solution of the copper(I) iodide (9.5 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (84  $\mu$ L, 1.1 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method E.** Methylenation with (IMes)CuCl in 1,4-dioxane at 60 °C

To a solution of the (IMes)CuCl (20 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (84  $\mu$ L, 1.1 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL).

The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method F.** Methylenation with  $(\text{IPr})\text{CuCl}$  in THF at 60 °C

To a solution of the  $(\text{IPr})\text{CuCl}$  (24 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (84  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method G.** Standard Wittig procedure: methyltriphenylphosphonium bromide and NaHMDS.

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (429 mg, 1.20 mmol) in THF (10 mL), was added sodium hexamethyldisilazide (220 mg, 1.20 mmol). The resulting yellow mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the solution was stirred at room temperature until the reaction is completed by GC analysis or by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

**Method H.** Methylenation with  $\text{CuCl}/1,10\text{-Phenanthroline}$  in  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$  at 60 °C

To a solution of the copper(I) chloride (5 mg, 0.050 mmol), 1,10-Phenanthroline (9.5 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 1.10 mmol) in  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$  (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (84  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$

NMR, or TLC analysis. The reaction mixture was cooled at room temperature then filtrated on celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

***General procedure for the methylenation of ketones.***

**Method I.** Methylenation with CuCl in refluxing THF

To a solution of the copper(I) chloride (0.050 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (0.92 mL, 12.0 mmol) followed by the ketone (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (2.00 mmol) and the mixture was then heated under reflux. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method J.** Methylenation with (IPr)CuCl in refluxing THF

To a solution of the (IPr)CuCl (24 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added 2-propanol (0.92 mL, 12.0 mmol) followed by the ketone (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (1.40 mmol) and the mixture was then heated under reflux. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR, or TLC analysis. Afterward, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) was added and the organic layer was extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

***General procedure for the olefination of aldehydes.*****Method K.** Olefination with CuI in refluxing DCM

To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in DCM (4 mL) under an argon atmosphere, was added the aldehyde (1.00 mmol). The mixture was heated to 40 °C and then the diazo compound (2.00 mmol) was added in a single portion. The solution was stirred until the reaction was completed by GC or TLC analysis. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method L.** Olefination with CuI in THF at 60 °C

To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in THF (4 mL) under an argon atmosphere, was added the aldehyde (1.00 mmol). The mixture was heated to 60 °C and then the diazo compound (2.00 mmol) was added in a single portion. The solution was stirred until the reaction was completed by GC or TLC analysis. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method M.** Olefination with DPPBE as phosphine source catalyzed by CuI in THF at 60 °C

To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in THF (4 mL) under an argon atmosphere, was added the aldehyde (1.00 mmol). The mixture was heated to 60 °C and then the diazo compound (2.00 mmol) was added in a single portion. The solution was stirred until the reaction was completed by GC or TLC analysis. The reaction mixture was cooled to 0 °C, prior to the addition of a solution of TBAF in THF (5.00 mL, 5.00 mmol). The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 hours. The mixture was then diluted with dichloromethane (30 mL), washed with 10% aqueous NaOH (15 mL) and brine (15 mL). The organic layer was dried over



MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method N.** Olefination with CuI in toluene at 80 °C

To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in toluene (4 mL) under an argon atmosphere, was added the aldehyde (1.00 mmol). The mixture was heated to 80 °C and then the diazo compound (2.00 mmol) was added in a single portion. The solution was stirred until the reaction was completed by GC or TLC analysis. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

***General procedure for the olefination of ketones.***

**Method O.** Olefination with CuI in toluene

To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.05 mmol) in toluene at room temperature was added triphenylphosphine (0.315 g, 1.20 mmol) and phenol (47 mg, 0.50 mmol), followed by the ketone (1.00 mmol). The resulting mixture was heated and EDA (207 μL, 2.00 mmol) was added in a single portion. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR, or TLC analysis. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

***General procedure for the oxidation-olefination of alcohols.***

**Method P.** Catalytic oxidation of alcohols

CuCl (5 mg, 0.05 mmol) and 1,10-phenanthroline (9 mg, 0.05 mmol) were placed in a vessel and anhydrous fluorobenzene was added (10 mL, C=0.1M). The resulting solution was stirred at room temperature until the solution became green and clear (5 to 10 minutes). The alcohol (1.00 mmol) was added, followed by solid

<sup>t</sup>BuOK (5.6 mg, 0.05 mmol). The solution was stirred at room temperature for 10 min and NMI (120 mg, 1.4 mmol) and DBAD (230 mg, 1 mmol) were added. The reaction mixture was heated at reflux under a gentle stream of O<sub>2</sub> until the reaction was completed as gauged by TLC analysis. After the reaction mixture was cooled to room temperature, celigel (100 mg, 80/20 w/w mixture of celite and silica gel) was added and stirring was continued for 2 min. The solid residue was removed by filtration and washed with 10 mL ether. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method Q.** Catalytic one-pot oxidation-methylenation.

CuCl (5 mg, 0.05 mmol) and 1,10-phenanthroline (9 mg, 0.05 mmol) were placed in a vessel and anhydrous fluorobenzene was added (10 mL, C=0.1M). The resulting solution was stirred at room temperature until the solution became green and clear (5 to 10 minutes). The alcohol (1.00 mmol) was added, followed by solid <sup>t</sup>BuOK (5.6 mg, 0.05 mmol). The solution was stirred at room temperature for 10 min and NMI (120 mg, 1.4 mmol) and DBAD (230 mg, 1 mmol) were added. The reaction mixture was heated at reflux under a gentle stream of O<sub>2</sub> until the reaction was completed as gauged by TLC analysis. The resulting mixture was cooled to 60 °C and the vessel was backfilled with argon. Triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol), 2-propanol (383 μL, 5.00 mmol) were added. Then, 1.50 equiv. of trimethylsilyldiazomethane (solution in ether) was added, then the mixture was stirred for two hours before a second addition of 1.50 equiv. of TMSCHN<sub>2</sub> was added. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR or TLC analysis. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method R.** Catalytic one-pot oxidation-olefination.

CuCl (5 mg, 0.05 mmol) and 1,10-phenanthroline (9 mg, 0.05 mmol) were placed in a vessel and anhydrous fluorobenzene was added (10 mL, C=0.1M). The resulting solution was stirred at room temperature until the solution became green and clear (5 to 10 minutes). The alcohol (1.00 mmol) was added, followed by solid <sup>t</sup>BuOK (5.6 mg, 0.05 mmol). The solution was stirred at room temperature for 10 min and NMI (120 mg, 1.4 mmol) and DBAD (230 mg, 1 mmol) were added. The

reaction mixture was heated at reflux under a gentle stream of O<sub>2</sub> until the reaction was completed as gauged by TLC analysis. The vessel was backfilled with argon. Triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) and the diazo compound (2.50 mmol) were added dropwise over 5 hours. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR or TLC analysis. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel.

***General procedure for the olefination-cyclopropanation of aldehydes.***

**Method S.** Cyclopropanation of alkenes with EDA catalyzed by (IPr)CuCl  
(IPr)CuCl (24 mg, 0.05 mmol) was dissolved in benzene (2 mL) and the styrene (10 mmol) was added to the stirred solution under argon atmosphere. EDA (1 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred until no EDA was observed in the reaction mixture by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method T.** Catalytic one-pot methylenation-cyclopropanation

To a solution of the (IPr)CuCl (24 mg, 0.05 mmol) and triphenylphosphine (288 mg, 11.0 mmol) in benzene (100 mL) at room temperature was added 2-propanol (0.77 mL, 10.0 mmol) followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane (14.0 mmol) and the mixture was then heated at 60 °C. The reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR, or TLC analysis. Afterward, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10 mL) was added and the mixture was stirred for 5 minutes. After concentration, the mixture was heated to 80 °C and EDA (1 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred until no EDA was observed in the reaction mixture by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method U.** Cyclopropanation of unsaturated esters with  $\text{CH}_2\text{N}_2$  catalyzed by  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mg, 0.005 mmol) was placed in a vessel which was backfilled with argon. Dichloromethane (4.0 mL) was added. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the mixture was cooled to 0 °C. A freshly prepared solution of diazomethane (in DCM) was slowly added (about 0.2 mL/min) until the reaction was completed. The conversion of the reaction was monitored either by NMR  $^1\text{H}$  or by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method V.** Cyclopropanation of unsaturated esters with  $\text{CH}_2\text{N}_2$  catalyzed by  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 mg, 0.01 mmol) was placed in a vessel which was backfilled with argon. Dichloromethane (4.0 mL) was added. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the mixture was cooled to 0 °C. A freshly prepared solution of diazomethane (in DCM) was slowly added (about 0.2 mL/min) until the reaction was completed. The conversion of the reaction was monitored either by NMR  $^1\text{H}$  or by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method W.** Catalytic one-pot olefination-cyclopropanation in dichloromethane

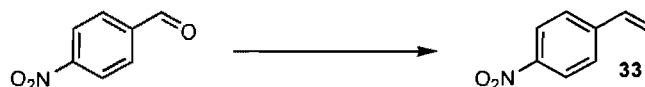
$\text{CuI}$  (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) were placed in a vessel which was backfilled with argon. Dichloromethane (4.0 mL) was added and the resulting solution was stirred for 5 minutes until the solution became clear. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the mixture was heated under reflux. After 5 minutes, ethyl diazoacetate (2.00 mmol) was added in one portion and the reaction was stirred until the reaction reached completion as gauged by GC,  $^1\text{H}$  NMR or TLC analysis. The mixture was cooled first to rt, then to -78 °C.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mg, 0.005 mmol) was added and a freshly prepared solution of diazomethane was slowly added (about 0.2 mL/min) until the reaction was completed. The conversion of the reaction was monitored either by NMR  $^1\text{H}$  or by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method X.** Catalytic one-pot olefination-cyclopropanation in toluene

CuI (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) were placed in a vessel which was backfilled with argon. Toluene (4.0 mL) was added and the resulting solution was stirred for 5 minutes until the solution became clear. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the mixture was heated at 80 °C. After 5 minutes, ethyl diazoacetate (2.00 mmol) was added in one portion and the reaction was stirred until the reaction reached completion as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR or TLC analysis. The mixture was cooled first to rt then to -78 °C. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.01 mmol) was added and a freshly prepared solution of diazomethane was slowly added (about 0.2 mL/min) until the reaction was completed. The conversion of the reaction was monitored either by NMR <sup>1</sup>H or by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.

**Method Y.** Catalytic one-pot olefination-cyclopropanation in dichloroethane

CuI (10 mg, 0.050 mmol) and triphenylphosphine (262 mg, 1.00 mmol) were placed in a vessel which was backfilled with argon. Dichloroethane (4 mL) was added and the resulting solution was stirred for 5 minutes until the solution became clear. The aldehyde (1.00 mmol) was then added and the mixture is heated at 80 °C. After 5 minutes, ethyl diazoacetate (2.00 mmol) was added in one portion and the reaction was stirred until the reaction reached completion as gauged by GC, <sup>1</sup>H NMR or TLC analysis. The mixture was first to rt, then to -78 °C. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mg, 0.005 mmol) was added and a freshly prepared solution of diazomethane was slowly added (about 0.2 mL/min) until the reaction was completed. The conversion of the reaction was monitored either by NMR <sup>1</sup>H or by GC/MS. The solvent was removed under reduced pressure and the crude cyclopropane was purified by flash chromatography on silica gel.



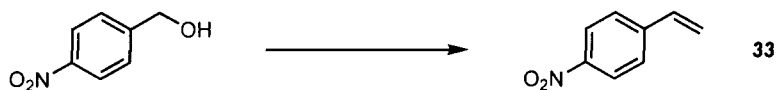
**1-Nitro-4-vinylbenzene (33).**<sup>256</sup> The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (42 mg, 28%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).  $R_f$  0.32 (5% ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.53 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.78 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.93 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.50 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 143.8, 134.9, 126.8, 123.9, 118.6.

**1-Nitro-4-vinylbenzene (33).** The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** in 0.05M 1,4-dioxane with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (115 mg, 77%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

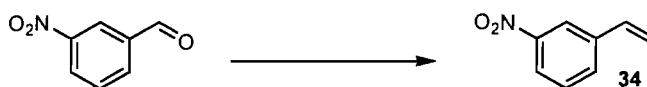
**1-Nitro-4-vinylbenzene (33).** The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** in 0.05M THF with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (136 mg, 91%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

**1-Nitro-4-vinylbenzene (33).** The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (91 mg, 61%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

<sup>256</sup> Crawforth, C. M.; Burling, S.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9736-9751.



**1-Nitro-4-vinylbenzene (33).** The title compound was prepared from 4-bromobenzyl alcohol (153 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q** (C=0.05M). The desired alkene (90 mg, 60%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).



**1-Nitro-3-vinylbenzene (34).**<sup>257</sup> The title compound was prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (55 mg, 37%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).  $R_f$  0.34 (5% ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.47 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.74 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.87 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.42 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 139.1, 134.6, 132.0, 129.34, 122.3, 120.7, 116.9.

**1-Nitro-3-vinylbenzene (34).** The title compound was prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** in 0.05M THF with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (70 mg, 47%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

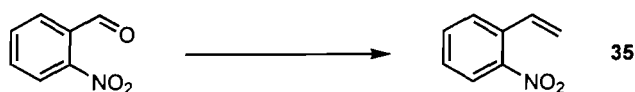
**1-Nitro-3-vinylbenzene (34).** The title compound was prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** in

<sup>257</sup> Lee, P. H.; Lee, S. W.; Seomoon, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4963-4966.

0.05M THF with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (77 mg, 52%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

**1-Nitro-3-vinylbenzene (34).** The title compound was prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** in 0.05M 1,4-dioxane with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (110 mg, 74%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).

**1-Nitro-3-vinylbenzene (34).** The title compound was prepared from 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (116 mg, 78%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).



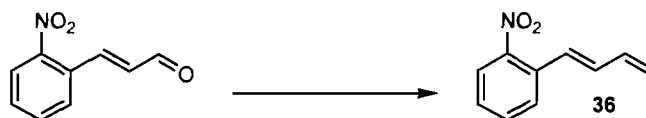
**1-Nitro-2-vinylbenzene (35).**<sup>258</sup> The title compound was prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (54 mg, 36%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).  $R_f$  0.30 (5% ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.64-7.56 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.44-7.39 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.17 (dd,  $J = 17, 11$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.75 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.49 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8, 133.3, 133.1, 132.4, 128.4, 128.3, 124.3, 118.9.

**1-Nitro-2-vinylbenzene (35).** The title compound was prepared from 2-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F**

<sup>258</sup> Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 827-831.



(reaction time 16 h). The desired alkene (128 mg, 86%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% ether/hexanes).



**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).**<sup>259</sup> The title compound was prepared from *trans*-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time 2 h). The desired alkene (119 mg, 68%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.15 (2% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.67 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.58-7.54 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.39-7.35 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.05 (d,  $J = 15$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=}$ ), 6.77 (dd,  $J = 16, 10$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=CH-}$ ), 6.61-6.51 (m, 1H,  $\text{-CH=CH}_2$ ), 5.43 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $\text{-CH=CH}_2\text{-trans}$ ), 5.32 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $\text{-CH=CH}_2\text{-cis}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9, 136.6, 134.5, 132.9, 132.5, 127.9, 127.8, 127.1, 124.6, 120.3.

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from *trans*-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 2 h). The desired alkene (130 mg, 74%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from *trans*-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** in 0.05M THF with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 6 h). The desired alkene (133 mg, 76%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

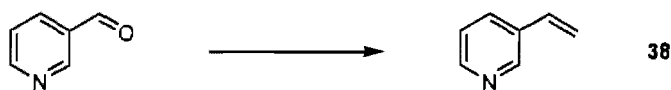
<sup>259</sup> Benattra, T.; Lebigot, Y.; Elgharbi, R.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1421-1425.

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from trans-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** in 0.05M THF with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 6 h). The desired alkene (144 mg, 82%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from trans-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 3 h). The desired alkene (91 mg, 52%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from trans-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 3 h). The desired alkene (47 mg, 27%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**1-(2-Nitrophenyl)-1,3-butadiene (36).** The title compound was prepared from trans-2-nitrocinnamaldehyde (177 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** with 10 equiv. of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (116 mg, 66%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).



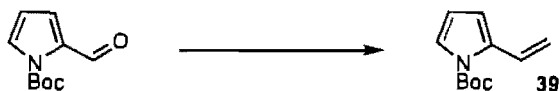
**3-Vinylpyridine (38).**<sup>260</sup> The title compound was prepared from 3-pyridinecarboxaldehyde (94  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired

<sup>260</sup> Alunni, S.; Laureti, V.; Ottavi, L.; Ruzziconi, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 718-725.

alkene (89 mg, 85%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% ether/pentane).  $R_f$  0.45 (50% ether/pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 8.50-8.48 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.75-7.72 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.27-7.24 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.70 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.83 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.38 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 148.2, 133.4, 133.0, 132.6, 123.4, 116.2.

**3-Vinylpyridine (38).** The title compound was prepared from 3-pyridinecarboxaldehyde (94  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **E** in 0.05 M 1,4-dioxane with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (90 mg, 86%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% ether/pentane).

**3-Vinylpyridine (38).** The title compound was prepared from 3-pyridinecarboxaldehyde (94  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **F** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (71 mg, 68%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% ether/pentane).



**1-tert-Butyloxycarbonyl-2-vinylpyrrole (39).**<sup>261</sup> The title compound was prepared from *tert*-butyl 2-formyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate<sup>262</sup> (195 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (52 mg, 27%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.42 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.19 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.42 (br, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.15-6.13 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.55-5.50 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13-5.10 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.60 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$

<sup>261</sup> Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693-11712.

<sup>262</sup> Tietze, L. F.; Ketschau, G.; Heitmann, K. *Synthesis* **1996**, 851-857.

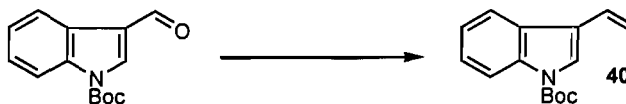
NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.4, 134.4, 128.0, 121.8, 113.3, 110.8, 110.7, 83.8, 28.0; IR (neat) 3150, 2982, 2936, 2906, 1749, 1668, 1544, 1477, 1442, 1390, 894 cm<sup>-1</sup>.

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-vinylpyrrole (39)**. The title compound was prepared from *tert*-butyl 2-formyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (195 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 16 h). The desired alkene (160 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-vinylpyrrole (39)**. The title compound was prepared from *tert*-butyl 2-formyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (195 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (143 mg, 74%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-vinylpyrrole (39)**. The title compound was prepared from *tert*-butyl 2-formyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (195 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 16 h). The desired alkene (170 mg, 88%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-vinylpyrrole (39)**. The title compound was prepared from *tert*-butyl 2-formyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (195 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 16 h). The desired alkene (160 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).**<sup>263</sup> The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate<sup>261</sup> (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure A (reaction time 16 h). The desired alkene (124 mg, 51%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.38 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19-8.16 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.80 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.37-7.33 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.31-7.26 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.82 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.82 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.33 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 1.68 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6, 135.9, 128.7, 128.1, 124.6, 124.0, 122.9, 120.0, 119.2, 115.3, 114.4, 83.8, 28.2; IR (neat) 3144, 2979, 2816, 1746, 1681, 1481, 1398, 1332, 1276, 909  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure B (reaction time 16 h). The desired alkene (175 mg, 72%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (202 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

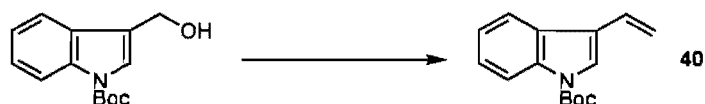
**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure D (reaction time 16 h). The desired alkene (143 mg, 59%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

<sup>263</sup> Oliveira, D.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2143-2159

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure E (reaction time 16 h). The desired alkene (182 mg, 73%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure F 0.05M THF (reaction time 16 h). The desired alkene (211 mg, 87%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure H (reaction time 16 h). The desired alkene (165 mg, 68%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-vinylindole (40).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate<sup>264</sup> (247 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure Q. The desired alkene (146 mg, 60%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**2-vinylbenzofuran (41).**<sup>265</sup> The title compound was prepared from benzofuran-2-carbaldehyde (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure A (reaction

<sup>264</sup> Kobayashi, S.; Miyamura, H.; Akiyama, R.; Ishida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9251-9254.

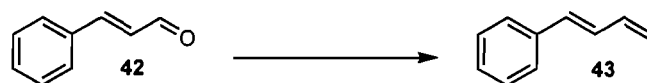
<sup>265</sup> Marrocchi, A.; Minuti, L.; Taticchi, A.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4959-4965.

time 16 h). The desired alkene (39 mg, 27%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.43 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.47 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.30-7.26 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.19 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.65 (dd,  $J = 17, 12$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.61 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.98 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.39 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7, 154.7, 128.7, 125.2, 124.6, 122.7, 120.9, 115.7, 110.9, 104.7.

**2-vinylbenzofuran (41).** The title compound was prepared from benzofuran-2-carbaldehyde (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (86 mg, 60%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**2-vinylbenzofuran (41).** The title compound was prepared from benzofuran-2-carbaldehyde (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (107 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**2-vinylbenzofuran (41).** The title compound was prepared from benzofuran-2-carbaldehyde (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 8 h). The desired alkene (72 mg, 50%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).



**4-Phenyl-1,3-butadiene (43).**<sup>266</sup> The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (**42**) (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 1 h). The desired alkene (87 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.54 (1%

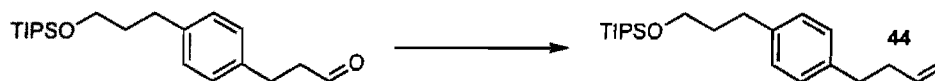
<sup>266</sup> Matsubara, S.; Mizuno, T.; Otake, T.; Kobata, M.; Utimoto, K.; Takai, K. *Synlett* **1998**, 1369-1371.

EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.41 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.35-7.30 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.80 (dd,  $J = 16, 10$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=}$ ), 6.57 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH=C, PhCH=CH-}$ ), 6.51 (dd,  $J = 16, 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ ), 5.34 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ -trans), 5.19 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.13, 137.06, 132.8, 129.6, 128.6, 127.6, 126.4, 117.6; IR (neat) 3080, 3060, 3030, 1800, 1630, 1600, 1495, 1450, 1000, 950,  $\text{cm}^{-1}$ .

**4-Phenyl-1,3-butadiene (43).** The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (**42**) (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 3 h). The desired alkene (103 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**4-Phenyl-1,3-butadiene (43).** The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (**42**) (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 2h). The desired alkene (100 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**4-Phenyl-1,3-butadiene (43).** The title compound was prepared from *trans*-cinnamaldehyde (**42**) (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 2h). The desired alkene (98 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

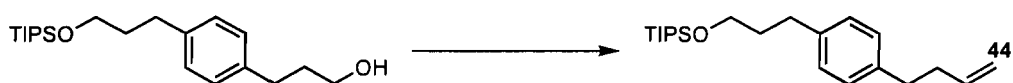


**(3-(4-(but-3-enyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (44).** The title compound was prepared from 3-(4-(3-(Triisopropylsilyloxy)propyl)phenyl)propanal (348 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (281 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.75 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.96 (ddt,  $J = 17, 10, 7$ , 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ ), 5.13 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ -trans), 5.06 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH=CH}_2$ -cis), 3.79 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,

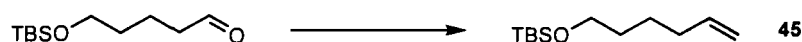


TIPS) $CH_2$ -), 2.76 (t,  $J = 8$  Hz, 4H,  $-CH_2C_6H_4CH_2-$ ), 2.47-2.40 (m, 2H,  $-CH_2CH=CH_2$ ), 1.97-1.88 (m, 2H, TIPS $OCH_2CH_2-$ ), 1.16 (s, 21H,  $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$ ).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.7, 139.0, 138.1, 128.3, 128.2, 114.7, 62.6, 35.6, 34.9, 34.7, 31.7, 18.0, 12.0. IR (neat) 2942, 2866, 1464, 1106, 882, 681  $cm^{-1}$ . HMRS (CI) calcd for  $C_{22}H_{39}OSi$   $[M+H]^+$ : 347.2765. Found: 347.2766.

**(3-(4-(but-3-enyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (44)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-(Triisopropylsilyloxy)propyl)phenyl)propanal (348 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (253 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).



**(3-(4-(but-3-enyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (44)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-(Triisopropylsilyloxy)propyl)phenyl)propan-1-ol (351 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (267 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).



**6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45)**.<sup>62e</sup> The title compound was prepared from 6-(tertbutyldimethylsilyloxy)-1-pentanal<sup>267</sup> (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 2 h). The desired alkene (137 mg, 64%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.58 (2% EtOAc/hexanes).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

<sup>267</sup> Marshall, J. A.; Shearer, B. G.; Crooks, S. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236-1245.

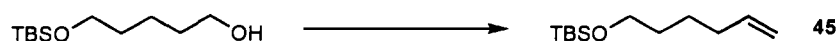
5.85-5.75 (m, 1H,  $-CH=CH_2$ ), 5.00 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-CH=CH_2$ -trans), 4.93 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-CH=CH_2$ -cis), 3.61 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $-CH_2OTBS$ ), 2.10-2.03 (m, 2H,  $-CH_2CH=CH_2$ ), 1.56-1.50 (m, 2H,  $TBSOCH_2CH_2-$ ), 1.47-1.39 (m, 2H,  $TBSOCH_2CH_2CH_2-$ ), 0.89 (s, 9H,  $((CH_3)_3)(CH_3)_2Si$ ), 0.05 (s, 6H,  $((CH_3)_3)(CH_3)_2Si$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.9, 114.3, 63.1, 33.5, 32.3, 26.0, 25.1, 18.4, -5.28; IR (neat) 3080, 2935, 1640, 1470, 1390, 1360, 1255, 1110  $cm^{-1}$ .

**6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45).** The title compound was prepared from 6-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 2 h). The desired alkene (150 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45).** The title compound was prepared from 6-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 1 h). The desired alkene (148 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

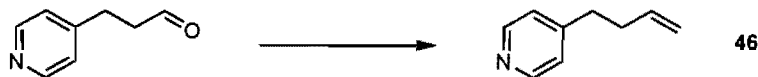
**6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45).** The title compound was prepared from 6-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 1 h). The desired alkene (133 mg, 62%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

**6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45).** The title compound was prepared from 6-(*tert*butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (148 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).



**6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hexene (45).** The title compound was prepared from 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-pentanol (218 mg, 1.00 mmol) according to

the general procedure **Q**. The desired alkene (152 mg, 71%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexane).



**4-(But-3-enyl)pyridine (46)**. The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal<sup>268</sup> (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **A** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (59 mg, 44%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.37 (50% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.11 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.86-5.76 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.04 (d,  $J$  = 17 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-trans), 5.00 (d,  $J$  = 11 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-cis), 2.73-2.68 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>-), 2.41-2.35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.6, 149.7, 137.0, 123.9, 115.7, 34.5, 34.2; IR (neat) 3069, 2979, 2929, 1601, 1415, 993, 913 cm<sup>-1</sup>. HMRS (FAB) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 134.0964. Found: 134.0969.

**4-(But-3-enyl)pyridine (46)**. The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (101 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).

**4-(But-3-enyl)pyridine (46)**. The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (109 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).

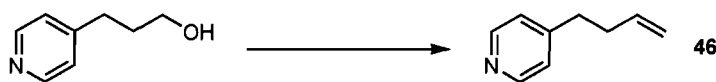
<sup>268</sup> Niimi, T.; Orita, M.; Okazawa-Igarashi, M.; Sakashita, H.; Kikuchi, K.; Ball, E.; Ichikawa, A.; Yamagiwa, Y.; Sakamoto, S.; Tanaka, A.; Tsukamoto, S.; Fujita, S.; Tatsuta, K.; Maeda, Y.; Chikauchi, K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4737-4740.

**4-(But-3-enyl)pyridine (46).** The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 6 h). The desired alkene (72 mg, 54%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).

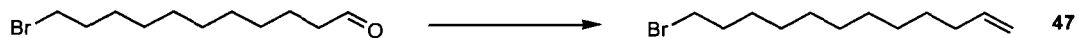
**4-(But-3-enyl)pyridine (46).** The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (105 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).

**4-(But-3-enyl)pyridine (46).** The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 6 h). The desired alkene (51 mg, 38%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).

**4-(But-3-enyl)pyridine (46).** The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanal (135 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (101 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).



**4-(But-3-enyl)pyridine (46).** The title compound was prepared from 3-(pyridin-4-yl)propanol (137 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q** with 10 mol% of CuCl/Phen/DBAD. The desired alkene (87 mg, 65%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexanes).



**12-bromododec-1-ene (47).**<sup>269</sup> The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al<sup>270</sup> (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure A (reaction time 16 h). The desired alkene (169 mg, 68%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).  $R_f$  0.64 (100% Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86-5.76 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.99 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.93 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.41 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{BrCH}_2$ -), 2.06-2.01 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.88-1.81 (m, 2H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2$ -), 1.44-1.28 (m, 14H,  $\text{H}_{\text{alkyl}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.2, 114.0, 34.0, 33.8, 32.8, 29.4, 29.4, 29.4, 29.1, 28.9, 28.7, 28.1.

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (147 mg, 59%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure D (reaction time 16 h). The desired alkene (167 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure E (reaction time 16 h). The desired alkene (164 mg, 66%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure F

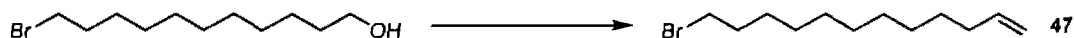
<sup>269</sup> Segall, Y.; Quistad, G. B.; Casida, J. E. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2151-2159.

<sup>270</sup> Kim, G.; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4481-4483.

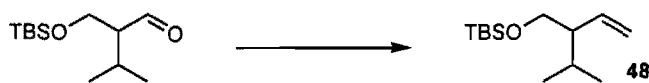
(reaction time 16 h). The desired alkene (209 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 16 h). The desired alkene (169 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-al (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (153 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).



**12-bromododec-1-ene (47).** The title compound was prepared from 11-bromoundecan-1-ol (251 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (207 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).



**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((tert-Butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al (230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time 16 h). The desired alkene (141 mg, 62%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).  $R_f$  0.54 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.66 (ddd,  $J = 17, 10, 9$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.06 (dd,  $J = 10, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 5.02 (dd,  $J = 17, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 3.62 (dd,  $J = 10, 6$  Hz, 1H,  $\text{TBSOCH}_2$ -), 3.58 (dd,  $J = 10, 7$  Hz, 1H,  $\text{TBSOCH}_2$ -), 1.98 (ddt,  $J =$

9, 7, 6, Hz, 1H,  $-CHCH=CH_2$ ), 1.82 (oct,  $J = 7$  Hz, 1H,  $-CH(CH_3)_2$ ), 0.90 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-CH(CH_3)_2$ ), 0.89 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ), 0.82 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.04 (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.2, 116.3, 64.7, 52.8, 27.5, 25.9, 20.9, 18.6, 18.3, -5.4, -5.4; IR (neat) 2956, 2858, 1472, 1255, 1101, 368, 774  $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $C_{13}H_{28}OSi$   $[M+H]^+$ : 229.1976. Found: 229.1982.

**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al (230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (153 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

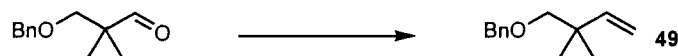
**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al (230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure D (reaction time 16 h). The desired alkene (105 mg, 46%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al (230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure E (reaction time 16 h). The desired alkene (153 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al (230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure F (reaction time 16 h). The desired alkene (160 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).

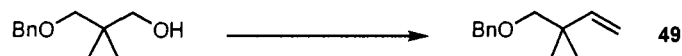
**(2-isopropylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (48).** The title compound was prepared from 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methylbutan-1-al

(230 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 16 h). The desired alkene (187 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexane).



**1-((2,2-dimethylbut-3-enyloxy)methyl)benzene (49).**<sup>271</sup> The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-al<sup>272</sup> (194 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (138 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.66 (2% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.25 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 5.89 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04-4.97 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.21 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2-$ ), 1.05 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.0, 138.8, 128.2 (2C), 127.3, 111.4, 79.1, 73.2, 38.1, 24.1.

**1-((2,2-dimethylbut-3-enyloxy)methyl)benzene (49).** The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol (194 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (149 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% EtOAc/Hexanes).

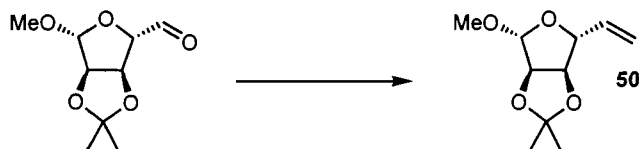


**1-((2,2-dimethylbut-3-enyloxy)methyl)benzene (49).** The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol<sup>272</sup> (194 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (154 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% EtOAc/Hexanes).

<sup>271</sup> Trudeau, S.; Morgan, J. B.; Shrestha, M.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9538-9544.

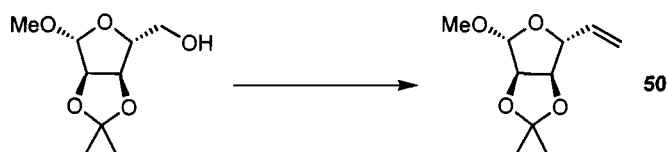
<sup>272</sup> Yang, Y.; Wang, J.; Kayser, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2021-2029.





**Methyl 5,6-Dideoxy-2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-hex-5-enofuranoside (50).**<sup>273</sup> The title compound was prepared from methyl 2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-pentodialdo-1,4-furanoside<sup>274</sup> (204 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (156 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.30 (10% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -54.3$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93-5.81 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.26 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.15 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.98 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{OCH}$ -), 4.63-4.61 (m, 3H, CH), 3.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 1.49 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ <), 1.31 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ <);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 117.3, 112.3, 109.3, 88.4, 85.5, 84.5, 54.6, 26.4, 24.9.

**Methyl 5,6-Dideoxy-2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-hex-5-enofuranoside (50).** The title compound was prepared from methyl 2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribofuranoside (204 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure H (reaction time 8 h). The desired alkene (166 mg, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

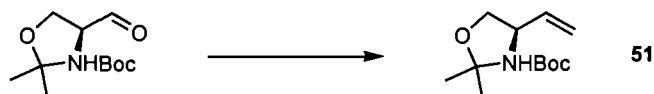


**Methyl 5,6-Dideoxy-2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-hex-5-enofuranoside (50).** The title compound was prepared from methyl 2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-

<sup>273</sup> Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721-6734

<sup>274</sup> Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3853-3857.

ribofuranoside<sup>274</sup> (204 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (122 mg, 61%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(4R)-2,2-Dimethyl-4-vinyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51).**<sup>62e</sup>

The title compound was prepared from (4S)-4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (229 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 16 h). The desired alkene (170 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.38 (10% EtOAc/Hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.73 (ddd,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.08 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-trans), 4.96 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-cis), 4.14 (br, 1H, BocNHC), 3.71 (dd,  $J = 9, 6$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 3.49 (dd,  $J = 9, 3$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>O-), 1.66 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<), 1.53 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<), 1.40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60 °C)  $\delta$  152.1, 138.4, 115.3, 94.3, 79.3, 68.3, 60.0, 28.5, 27.1, 24.5.  $\alpha_D^{25} = +11.7$  (c 2.2, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat) 2980, 2940, 2870, 1690, 1375, 1255, 1175, 1090, 1060, 920, 860, 840, 770 cm<sup>-1</sup>; HMRS (MAB) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M-H]<sup>+</sup>: 226.144319. Found: 226.143815.

**(4R)-2,2-Dimethyl-4-vinyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51).**

The title compound was prepared from (4S)-4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (229 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (148 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

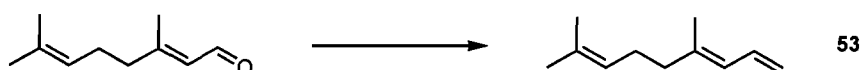
**(4R)-2,2-Dimethyl-4-vinyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (51).**

The title compound was prepared from (4S)-4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (229 mg, 1.00 mmol) according to the general

procedure **E** (reaction time 16 h). The desired alkene (163 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

**(4R)-2,2-Dimethyl-4-vinyloxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (51).**

The title compound was prepared from (4S)-4-formyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (229 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 16 h). The desired alkene (182 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).



**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from citral<sup>275</sup> (152 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 16 h). The desired alkene (105 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/hexanes).  $R_f$  0.74 (1% ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.59 (dt,  $J = 17, 10$  Hz,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.87 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13-5.07 (m, 2H,  $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 2.14-2.03 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.5, 133.4, 131.7, 125.4, 123.91, 114.5, 39.9, 26.5, 25.7, 17.7, 16.7; IR (neat) 3080, 2965, 2915, 1640, 1455, 1380, 995, 910  $\text{cm}^{-1}$ .

**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).** The title compound was prepared from citral (152 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (86 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/hexanes).

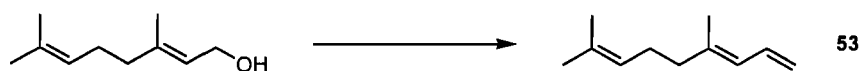
**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).** The title compound was prepared from citral (152 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 16

<sup>275</sup> Kuposov, A. Y.; Karimov, R. R.; Geraskin, I. M.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8452-8458.

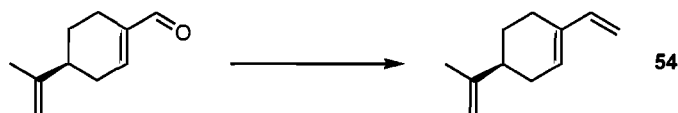
h). The desired alkene (111 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/hexanes).

**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).** The title compound was prepared from citral (152 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 16 h). The desired alkene (74 mg, 49%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/hexanes).

**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).** The title compound was prepared from citral (152 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (113 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/hexanes).



**(E)-4,8-Dimethyl-nona-1,3,7-triene (53).** The title compound was prepared from geraniol (175  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (111 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).



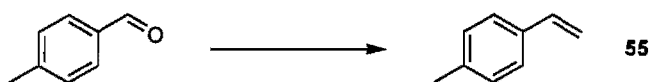
**(S)-4-Isopropenyl-1-vinylcyclohex-1-ene (54).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from (*S*)-(-)-perillaldehyde (156  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 2 h). The desired alkene (102 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).  $R_f$  0.80 (100% pentane).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.36 (dd,  $J = 17, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.78 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$ ), 5.07 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.92 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.74 (s, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}<$ ), 4.72 (s, 1H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}<$ ), 2.34-2.02

(m, 5H,  $-CH_2$ -cycle), 1.93-1.87 (m, 1H,  $-CHC(CH_3)=CH_2$ ), 1.75 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.7, 139.6, 135.7, 129.1, 110.1, 108.7, 41.2, 31.2, 27.23, 24.2, 20.8; IR (neat) 3066, 3086, 2920, 1645, 1436, 989, 890, 835  $cm^{-1}$ .

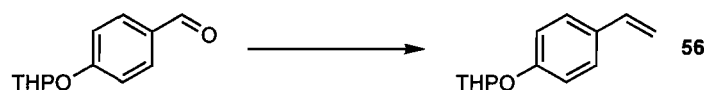
**(S)-4-Isopropenyl-1-vinylcyclohex-1-ene (54).** The title compound was prepared from (S)-(-)-perillaldehyde (156  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 2 h). The desired alkene (81 mg, 55%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).

**(S)-4-Isopropenyl-1-vinylcyclohex-1-ene (54).** The title compound was prepared from (S)-(-)-perillaldehyde (156  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 2 h). The desired alkene (95 mg, 64%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).

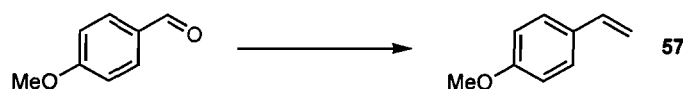
**(S)-4-Isopropenyl-1-vinylcyclohex-1-ene (54).** The title compound was prepared from (S)-(-)-perillaldehyde (156  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 2 h). The desired alkene (104 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).



**1-methyl-4-vinylbenzene (55).** The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (90 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).  $R_f$  0.74 (100% pentane).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.16 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.71 (dd,  $J$  = 17, 11 Hz, 1H,  $-CH=CH_2$ ), 5.72 (dd,  $J$  = 17 Hz, 1H,  $-CH=CH_2$ -trans), 5.21 (dd,  $J$  = 11 Hz, 1H,  $-CH=CH_2$ -cis), 2.36 (s,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.5, 136.6, 134.8, 129.1, 126.0, 112.7, 21.1.



**1-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-4-vinylbenzene (56).**<sup>276</sup> The title compound was prepared from 4-(tetrahydropyran-2-yloxy)benzaldehyde<sup>277</sup> (206 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (135 mg, 66%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes);  $R_f$  0.42 (2% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.03 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.68 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.64 (dd,  $J = 18, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.44 (t,  $J = 3$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 5.15 (dd,  $J = 11, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.92 (dd,  $J = 10, 3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63-3.60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.03-2.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.90-1.86 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -cycle), 1.72-1.60 (m, 3H,  $-\text{CH}_2$ -cycle);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7, 136.1, 131.1, 127.1, 116.3, 111.7, 96.1, 61.8, 30.2, 25.1, 18.6.



**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (121  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 5 h). The desired alkene (99 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.10 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.87 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.67 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.62 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.13 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 136.2, 130.4, 127.4, 113.9, 111.6, 55.3.

<sup>276</sup> Srikrishna, A.; Sattigeri, J. A.; Viswajanani, R.; Yelamaggad, C. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2260-2260.

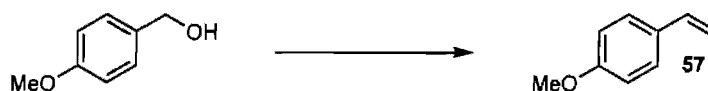
<sup>277</sup> Kuroda, T.; Hisamuka, K.; Matsukuma, I.; Nishikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 674-681.

**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).** The title compound was prepared from anisaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 3 h). The desired alkene (95 mg, 71%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

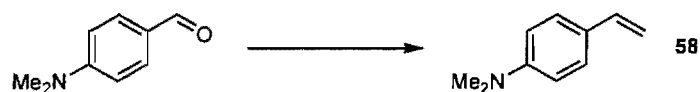
**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).** The title compound was prepared from anisaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 16 h). The desired alkene (110 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).** The title compound was prepared from anisaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 16 h). The desired alkene (76 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).** The title compound was prepared from anisaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (99 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).



**1-Methoxy-4-vinylbenzene (57).** The title compound was prepared from 4-methoxybenzylalcohol (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (110 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexane).



***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).**<sup>278</sup> The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time 16 h). The desired alkene (49 mg, 33%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.50 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.71 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.69 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.57 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.05 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 2.98 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.2, 136.5, 127.1, 126.1, 112.2, 109.3, 40.4.

***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 16 h). The desired alkene (88 mg, 60%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 16 h). The desired alkene (65 mg, 44%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

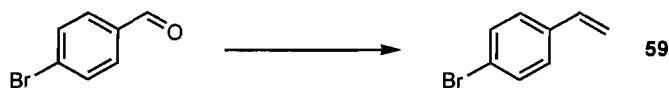
***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (44 mg, 30%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

<sup>278</sup> Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433-16439.



***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 16 h). The desired alkene (119 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

***N,N*-Dimethyl-4-vinylbenzenamine (58).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 16 h). The desired alkene (103 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



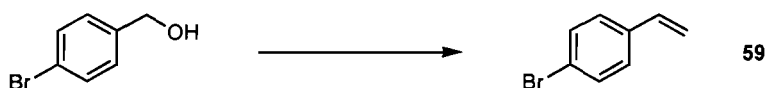
**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from 4-bromo-benzaldehyde (183 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time: 1 h). The desired alkene (134 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.70 (1% Ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.28 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.67 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.76 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.29 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.4, 135.7, 131.6, 127.7, 121.6, 114.6.

**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).** The title compound was prepared from 4-bromo-benzaldehyde (183 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time: 1 h). The desired alkene (148 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.70 (1% Ether/hexanes).

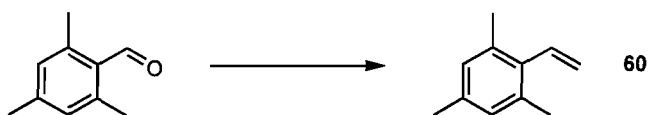
**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).** The title compound was prepared from 4-bromo-benzaldehyde (183 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time: 1 h). The desired alkene (128 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.70 (1% Ether/hexanes).

**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).** The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (183 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time: 1 h). The desired alkene (82 mg, 50%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.70 (1% Ether/hexanes).

**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).** The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (183 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time: 1 h). The desired alkene (126 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.70 (1% Ether/hexanes).



**1-Bromo-4-vinylbenzene (59).** The title compound was prepared from 4-bromobenzyl alcohol (187 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (143 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).



**1,3,5-Trimethyl-2-vinylbenzene (60).**<sup>279</sup> The title compound was prepared from mesitaldehyde (147  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 2 h). The desired alkene (100 mg, 63%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentanes).  $R_f$  0.80 (1% ether/pentanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (s, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.94 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.77 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 5.52 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 2.56 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ -ortho), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -para);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.1, 135.7, 135.0, 134.8, 128.5, 119.0, 20.9, 20.8.

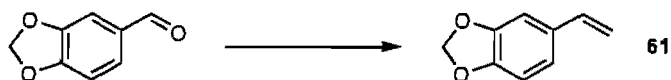
<sup>279</sup> Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075-1082.

**1,3,5-Trimethyl-2-vinylbenzene (60).** The title compound was prepared from mesitaldehyde (147  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 2 h). The desired alkene (98 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentanes).

**1,3,5-Trimethyl-2-vinylbenzene (60).** The title compound was prepared from mesitaldehyde (147  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 2 h). The desired alkene (108 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentanes).

**1,3,5-Trimethyl-2-vinylbenzene (60).** The title compound was prepared from mesitaldehyde (147  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 2 h). The desired alkene (79 mg, 54%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentanes).

**1,3,5-Trimethyl-2-vinylbenzene (60).** The title compound was prepared from mesitaldehyde (147  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 2 h). The desired alkene (69 mg, 47%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentanes).



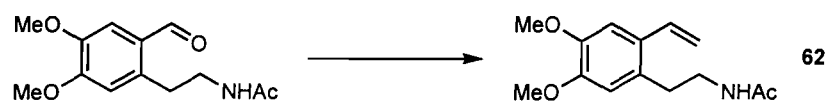
**5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (61).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 5 h). The desired alkene (113 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.58 (1% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.97-6.96 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.86-6.82 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.63 (dd,  $J = 17, 11$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.58 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-trans), 5.13 (d,  $J = 11$  Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-cis);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.0, 147.3, 136.3, 132.1, 121.0, 112.0, 108.2, 105.4, 101.0.

**5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (61).** The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 5 h). The desired alkene (101 mg, 68%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

**5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (61).** The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time 5 h). The desired alkene (115 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).

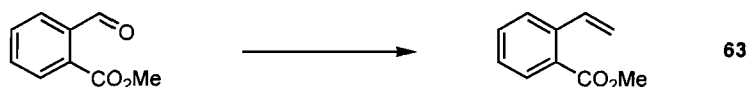
**5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (61).** The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** (reaction time 5 h). The desired alkene (130 mg, 88%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).



***N*-[2-(4,5-Dimethoxy-2-vinylphenyl)ethyl]acetamide (62).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from *N*-[2-(2-formyl-4,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-acetamide<sup>280</sup> (390 mg, 1.55 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 16 h). The desired alkene (252 mg, 65%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (20% DCM/acetone with 1% triethylamine) and recrystallisation in TBME.  $R_f$  0.27 (2% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.93 (dd,  $J = 17, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.64 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.57 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.49 (s(br), 1H, AcNH-), 5.24 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 3.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.43 (q,

<sup>280</sup> Wirth, T.; Fragale, G. *Synthesis* **1998**, 162-166.

$J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$ ), 2.85 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CONH-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 149.3, 148.2, 134.2, 129.5, 129.46, 114.3, 113.1, 108.9, 56.37, 56.31, 41.1, 32.7, 23.8; IR (neat) 3245, 3075, 2935, 1630, 1510, 1460, 1260, 1220, 1100, 985, 865  $\text{cm}^{-1}$ .



**Methyl 2-vinylbenzoate (63).**<sup>281</sup> The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate<sup>282</sup> (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure A (reaction time 16 h). The desired alkene (65 mg, 40%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).  $R_f$  0.27 (5% EtOAc/pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.58 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.51-7.43 (m, 2H,  $H_{ar}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.34-7.32 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.65 (d,  $J = 19$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.36 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 139.5, 135.8, 132.1, 130.3, 128.5, 127.4, 127.2, 116.5, 52.1.

**Methyl 2-vinylbenzoate (63).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure B (reaction time 16 h). The desired alkene (128 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).

**Methyl 2-vinylbenzoate (63).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 3 h). The desired alkene (128 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).

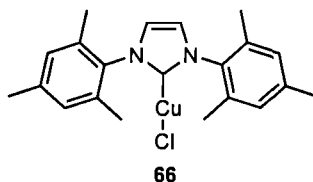
<sup>281</sup> (a) Schumann, H.; Kaufmann, J.; Schmalz, H.-G.; Boettcher, A.; Gotov, B. *Synlett* **2003**, 1783-1788. (b) Slugovc, C.; Perner, B.; Stelzer, F.; Mereiter, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 3622-3626.

<sup>282</sup> This compound was prepared from commercially available 2-carboxybenzaldehyde: Ye, B.-H.; Naruta, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3593-3601.

**Methyl 2-vinylbenzoate (63).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 2 h). The desired alkene (130 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).

**Methyl 2-vinylbenzoate (63).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** in 0.05M THF (reaction time 16 h). The desired alkene (149 mg, 92%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).

**Methyl 2-vinylbenzoate (63).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** in 0.1M THF (reaction time 16 h). The desired alkene (94 mg, 58%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/pentane).



**1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolin-2-ylidene copper chloride (IMes)CuCl (66).**<sup>283,284</sup>

To a solution of 11.50 g (81.82 mmol) of 2,4,6-trimethylphenylamine in 50 ml of *n*-propanol were added at room temperature a mixture of 4.70 g of a 40% aqueous solution of glyoxal (40.95 mmol), 17 ml of *n*-propanol and 8 ml of distilled water. The mixture was stirred for 16 h at 23 °C and then for 4 h at 60 °C. Upon addition of 100 ml of water, a yellow solid precipitated which was collected by filtration and dried under vacuum. The resulting solid was recrystallized from methanol. Yield: 8.25 g (80%). M.p. 156 °C (litt. 157-158 °C).<sup>283</sup>  $R_f$  0.74 (20%

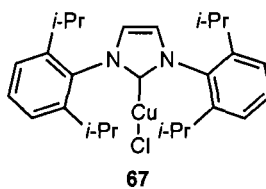
<sup>283</sup> Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.

<sup>284</sup> Okamoto, S.; Tominaga, S.; Saino, N.; Kase, K.; Shimoda, K. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6001-6007.

EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ), 6.91 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.29 (s, 6H,  $p\text{-CH}_3$ -), 2.16 (s, 12H,  $o\text{-CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 147.4, 134.2, 128.9, 126.5, 20.7, 18.2; IR (neat) : 2914, 2853, 2726, 1615, 1475, 1201, 849  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 293.2012. Found : 293.2115.

A 200 mL single-necked flask with 4 inch extension was charged with 0.67 g (6.84 mmol) of chloromethylethyl ether (96%) in 7 ml of THF. To this colorless solution was added a solution of 2.00 g (6.84 mmol) of (2*E*)-*N*-((*E*)-2-(mesitylimino)ethylidene)-2,4,6-trimethylbenzenamine in 60 mL of THF. The reaction mixture was stirred under a static argon atmosphere at room temperature. A solid began to precipitate after 16 h. Stirring was continued for 5 days. The precipitated solid was then collected by filtration. The crude solid was triturated three times with cold THF. A white solid was isolated and dried under vacuum (653 mg, 28%). M.p. > 250 °C (litt. 350-352 °C).<sup>283</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H, NCHN), 7.63 (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 6.99 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.31 (s, 6H,  $p\text{-CH}_3$ -), 2.14 (s, 12H,  $o\text{-CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1, 139.6, 134.0, 130.5, 129.8, 124.4, 21.0, 17.5.

To a mixture of 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chloride (1.00 g, 2.93 mmol), CuCl (230 mg, 2.93 mmol) and  $t\text{BuONa}$  (282 mg, 2.93 mmol) was added THF (20 mL). The resulting suspension was stirred for 16 h at room temperature and filtered through a short pad of Celite<sup>®</sup>. The filtrate was concentrated and the residue was triturated three times with cold acetone to give (IMes)CuCl (**66**) as a pale yellow solid. M.p. > 200 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (s, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 6.99 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.34 (s, 6H,  $p\text{-CH}_3$ -), 2.10 (s, 12H,  $o\text{-CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4, 135.0, 134.5, 129.4, 122.2, 21.0, 17.7. IR (neat) 3161, 2977, 2948, 2913, 1608, 1485, 1435, 1401, 1234, 861  $\text{cm}^{-1}$ .



**1,3-Bis(2,6-diisopropylbenzène)imidazolin-2-ylidène copper chloride (IPr)CuCl (67).**<sup>283,285</sup>

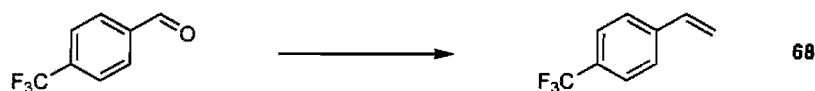
To a solution of 2,6-diisopropylphenylamine (18.90 mL, 100 mmol) in 50 ml of *n*-propanol were added at 23°C a mixture of a 40% aqueous solution of glyoxal (5,75 mL, 50 mmol), 50 ml of *n*-propanol and 10 ml of water. The mixture was stirred for 2 h at 70 °C and then 40 mL of water. A yellow solid precipitated which was collected by filtration and dried under vacuum. The resulting solid was recrystallized from methanol (16,6 g, 88%). M. p.: 72-75°C; NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 2H, -CH=CH-), 7.21-7.13 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 2.94 (sp, *J* = 7 Hz, 4H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.21 (d, *J* = 7 Hz, 24H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); NMR <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 147.9, 136.6, 125.0, 123.1, 28.0, 23.3. IR (neat): 2955, 2125, 1627, 1455, 1432, 1175, 922, 817 cm<sup>-1</sup>; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]<sup>+</sup> : 377.2951; Obtenu : 377.2951.

A 200 mL schlenk was charged with chloromethylethyl ether (96%) (1,82g, 18,30 mmol) in 3 ml of THF. To this colorless solution was added a solution of (2*E*)-*N*-(*E*)-2-(2,6-diisopropylphenylimino)ethylidene)-2,6-diisopropylbenzenamine (6.89 g, 18.30 mmol) in 40 mL of THF and two drops of distilled water. The reaction mixture was stirred under a static argon atmosphere at 40 °C for 16 hours. The precipitated solid was then collected by filtration. The crude solid was triturated three times with cold THF. A white solid was isolated and dried under vacuum (2.72g, 35%). M.p. > 200 °C; NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.29 (s, 1H, -N=CH-N-), 8.60 (d, *J* = 2 Hz, 2H, -CH=CH-), 7.69 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 4H, H<sub>ar</sub>), 2.35 (sp, *J* = 7 Hz, 4H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (d, *J* = 7 Hz, 12H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.16 (d, *J* = 7 Hz, 12H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); NMR <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 144.6, 139.2, 131.6, 129.9, 126.0, 124.4, 28.5, 23.9, 22.9; IR (neat): 2967, 1532, 1474, 1457, 1442, 1330, 1062, 809 cm<sup>-1</sup>.

<sup>285</sup> (a) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420. (b) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2004**, *23*, 1157-1160.



In a 250 mL Schlenk flask were added copper(I) chloride (1.0 g, 10.10 mmol), 1,3-bis(2,6-di-isopropylphenyl)imidazolium chloride (4.29 g, 10.10 mmol) and sodium *tert*-butoxide (0.97 g, 10.10 mmol). To this flask dry THF was added (100 mL) under an inert atmosphere of argon and the mixture was magnetically stirred for 16h at room temperature. After filtration, the mixture through a plug of Celite and evaporation of the solvent under vacuum, a white solid was obtained (4.23 g, 9.40 mmol, 86%). M.p. >200 °C; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (dd, *J* = 10 Hz, 10 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 10 Hz, 4H, *H<sub>ar</sub>*), 7.13 (s, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 2.56 (sp, 4H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, *J* = 9 Hz, 12H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (d, *J* = 9 Hz, 12H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.5, 134.3, 130.5, 124.1, 123.0, 28.7, 24.8, 23.8; IR(neat): 2968, 2945, 2869, 1680, 1469, 1455, 1058, 808 cm<sup>-1</sup>.

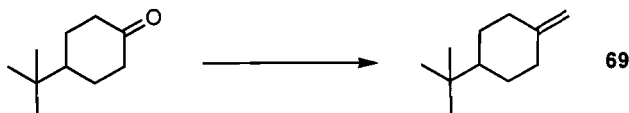


**1-(Trifluoromethyl)-4-vinylbenzene (68).**<sup>286</sup> The title compound was prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (137 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **E** in 0.05 M 1,4-dioxane with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (127 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.50 (5% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 11 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.50 (d, *J* = 11 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 6.75 (dd, *J* = 18, 11 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.86 (d, *J* = 18 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-trans), 5.39 (d, *J* = 11 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>-cis); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.9, 135.6, 129.8, 126.4, 125.5 (q, *J* = 15 Hz), 122.4, 116.5; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.96.

**1-(Trifluoromethyl)-4-vinylbenzene (68).** The title compound was prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (137 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** in 0.05 M THF with 10.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h).

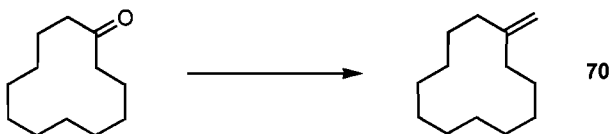
<sup>286</sup> Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, 529-531.

The desired alkene (74 mg, 43%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**1-tert-butyl-4-methylenecyclohexane (69).**<sup>287</sup> The title compound was prepared from 4-tertbutylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (140 mg, 92%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.75 (100% Pentane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.57 (s, 2H, =CH<sub>2</sub>), 2.34-2.31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.02-1.94 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.87-1.84 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.17-0.98 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-, <sup>t</sup>BuCH<), 0.84 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.3, 106.1, 47.8, 35.3, 32.4, 28.9, 27.6.

**1-tert-butyl-4-methylenecyclohexane (69).** The title compound was prepared from 4-tertbutylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **I** (reaction time 16 h). The desired alkene (125 mg, 82%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.75 (100% Pentane).

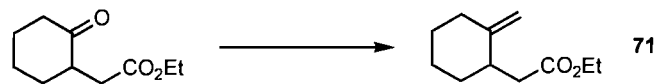


**Methylenecyclododecane (70).**<sup>288</sup> The title compound was prepared from cyclododecanone (182 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (122 mg, 68%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.72 (1% Ether/pentane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.79 (s, 2H, =CH<sub>2</sub>), 2.05 (t,  $J$  = 6 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1.54-1.47 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1.31 (s(br),

<sup>287</sup> Yan, T.-H.; Tsai, C.-C.; Chien, C.-T.; Cho, C.-C.; Huang, P.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961-4963.

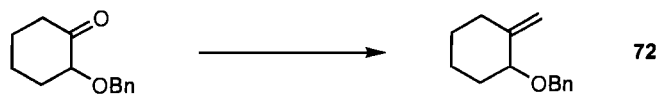
<sup>288</sup> Yoshino, H.; Kobata, M.; Yamamoto, Y.; Oshima, K.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1224-1225.

14H,  $-CH_2-$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.4, 110.2, 33.0, 24.4, 24.1, 23.6, 23.2, 22.5.



**Ethyl 2-(2-methylenecyclohexyl)acetate (71).**<sup>289</sup> The title compound was prepared from ethyl 2-cyclohexanoneacetate (180  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (169 mg, 93%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.46 (10% EtOAc/hexanes).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.66 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.52 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.13 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60-2.52 (m, 2H, -CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.32-2.25 (m, 2H, -CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -CH<sub>2</sub>-), 2.08-2.01 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.81-1.66 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-), 1.49-1.37 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-), 1.24 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.1, 151.5, 105.2, 60.2, 39.7, 38.0, 35.5, 34.0, 28.4, 25.0, 14.2.

**Ethyl 2-(2-methylenecyclohexyl)acetate (71).** The title compound was prepared from ethyl 2-cyclohexanoneacetate (180  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure I (reaction time 16 h). The desired alkene (136 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).



**2-Benzyloxycyclohexylmethene (72).**<sup>290</sup> The title compound was prepared from 2-benzyloxycyclohexanone<sup>291</sup> (204 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (148 mg, 73%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.32 (2% EtOAc/hexanes).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

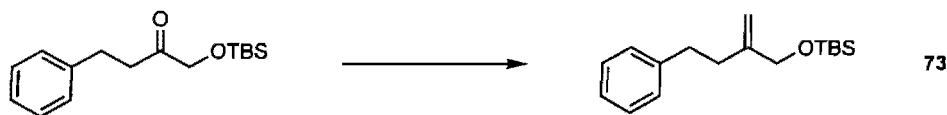
<sup>289</sup> Ikeda, T.; Yue, S.; Hutchinson, C. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5193-5199.

<sup>290</sup> Ren, L.; Crudden, C.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1746-1750.

<sup>291</sup> Bisel, P.; Lauktien, G.; Weckert, E.; Frahm, A.W. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 4027-4034.

7.37-7.32 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.29-7.25 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.88 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.86 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.57 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>-), 4.38 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>-), 3.84-3.81 (m, 1H, -CHOBn), 2.37-2.31 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 2.10-2.04 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 1.85-1.73 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-), 1.65-1.59 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.51-1.43 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.3, 139.0, 128.2, 127.4, 127.2, 108.7, 78.9, 69.6, 33.9, 32.2, 27.9, 22.1.

**2-Benzyloxycyclohexylmethylene (72).** The title compound was prepared from 2-benzyloxycyclohexanone (204 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure I (reaction time 16 h). The desired alkene (118 mg, 58%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

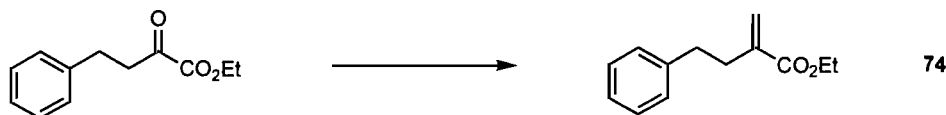


**4-Phenyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)butene (73).**<sup>62d</sup> The title compound was prepared from 4-phenyl-1-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)-2-butanone<sup>292</sup> (278 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (215 mg, 78%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.45 (5% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.20-7.19 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 5.07 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.87 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, TBSOCH<sub>2</sub>-), 2.77 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.33 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.92 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.1, 142.0, 128.2 (2C), 125.7, 109.0, 65.9, 34.4, 34.3, 25.9, 18.3, -5.38.

**4-Phenyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)butene (73).** The title compound was prepared from 4-phenyl-1-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)-2-butanone (278 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure I (reaction time

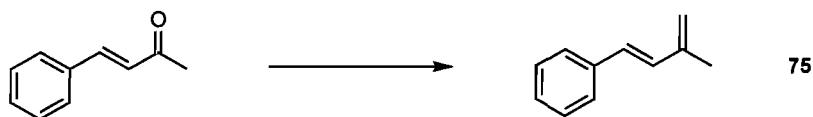
<sup>292</sup> Fujiwara, S.; Katsumara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 691-694.

16 h). The desired alkene (190 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**Ethyl 2-methylene-4-phenylbutanoate (74).**<sup>293</sup> The title compound was prepared from ethyl 2-oxo-4-phenylbutyrate (206 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (175 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.37 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.21-7.19 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.12 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.22 (q,  $J = 10$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.80 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.61 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.31 (t,  $J = 10$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 141.4, 140.1, 128.4, 128.3, 125.9, 125.1, 60.6, 34.8, 33.8, 14.2.

**Ethyl 2-methylene-4-phenylbutanoate (74).** The title compound was prepared from ethyl 2-oxo-4-phenylbutyrate (206 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **I** (reaction time 16 h). The desired alkene (159 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

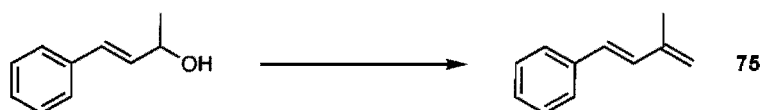


**2-Methyl-4-phenyl-1,3-butadiene (75).**<sup>62d</sup> The title compound was prepared from (*E*)-4-phenyl-but-3-en-2-one (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (108 mg, 75%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.64 (100% Pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,

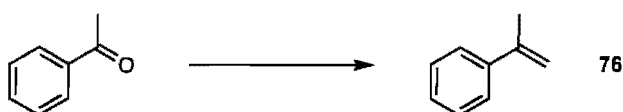
<sup>293</sup> Yajima, T.; Saito, C.; Nagano, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203-10215.

$J = 7$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.35-7.31 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.25-7.21 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.89 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, PhCH-), 6.54 (d,  $J = 16$  Hz, 2H, PhCH=CH-), 5.13 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.08 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 1.99 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.0, 137.3, 131.6, 128.6, 128.5, 127.3, 126.4, 117.3, 18.5.

**2-Methyl-4-phenyl-1,3-butadiene (75).** The title compound was prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-one (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (81 mg, 56%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.64 (100% Pentane).



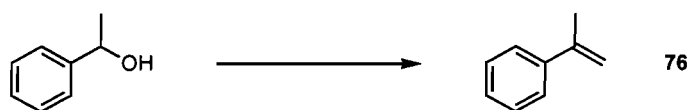
**2-Methyl-4-phenyl-1,3-butadiene (75).** The title compound was prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-ol (148 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (79 mg, 55%) was obtained as a colorless oil (100% Pentane).



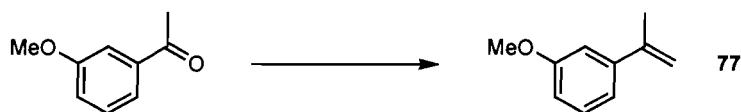
**Isopropenylbenzene (76).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure procedure using **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (92 mg, 78%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.74 (100% pentane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.39-7.29 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 5.41 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.2, 141.1, 128.1, 127.3, 125.4, 112.3, 21.8.

**Isopropenylbenzene (76).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **I** (reaction time 16 h). The desired alkene (59 mg, 50%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Pentane).

**Isopropenylbenzene (76).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (98 mg, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Pentane).



**Isopropenylbenzene (76).** The title compound was prepared from ( $\pm$ )-1-Phenylethanol (121  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure procedure **A**. The desired alkene (92 mg, 78%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.74 (100% pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.2, 141.1, 128.1, 127.3, 125.4, 112.3, 21.8.

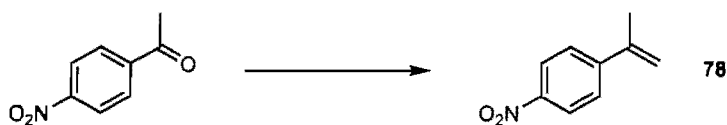


**1-Methoxy-3-(isopropenyl)benzene (77).**<sup>294</sup> The title compound was prepared from 3-methoxyacetophenone (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure using (IPr)CuCl in 0.1 M THF with 12.0 mmol of 2-propanol (reaction time 16 h). The desired alkene (115 mg, 78%) was obtained as a light yellow oil.  $R_f$  0.45 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.11-7.09 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.04-7.03 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.87-6.84 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.40

<sup>294</sup> Perera, R. P.; Wimalasena, D. S.; Wimalasena, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2599-2605.

(s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.12 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4, 143.1, 142.7, 129.1, 118.0, 112.6, 112.5, 111.4, 55.1, 21.8.

**1-Methoxy-3-(Isopropenyl)benzene (77).** The title compound was prepared from 3-methoxyacetophenone (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure I (reaction time 16 h). The desired alkene (62 mg, 42%) was obtained as a light yellow oil (5% EtOAc/hexanes).

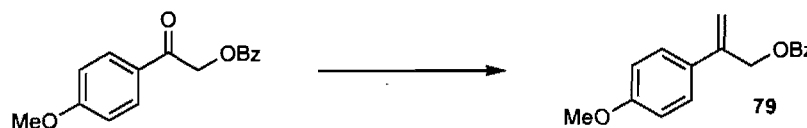


**1-Nitro-4-(prop-1-en-2-yl)benzene (78).**<sup>295</sup> The title compound was prepared from 4-nitroacetophenone (168 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (119 mg, 73%) was obtained as a pale yellow solid. *R<sub>f</sub>* 0.54 (1% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.58 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.51 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.28 (s, 1H, =CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 1H, CH<sub>3</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.5, 146.8, 141.4, 126.1, 123.4, 116.3, 21.5.

**1-Nitro-4-(Isopropenyl)benzene (78).** The title compound was prepared from 4-nitroacetophenone (168 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure I (reaction time 16 h). The desired alkene (70 mg, 43%) was obtained as a pale yellow solid (5% EtOAc/hexanes).

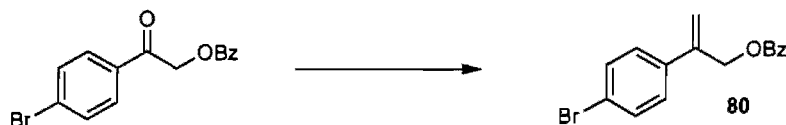
<sup>295</sup> Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 1137-1139.





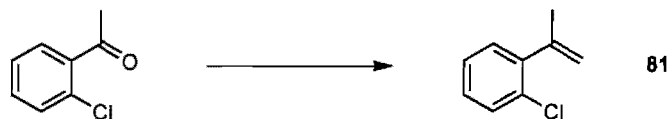
**1-(1-Benzyloxymethylvinyl)-4-methoxybenzene (79).**<sup>62d</sup> The title compound was prepared from 2-benzyloxy-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (270 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (201 mg, 75%) was obtained as a colorless oil.  $R_f$  0.27 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.57-7.53 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.45-7.40 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 6.89 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.53 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.37 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.20 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OBz}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 159.4, 141.7, 133.0, 130.4, 130.0, 129.6, 128.3, 127.1, 113.8, 113.6, 66.3, 55.2.

**1-(1-Benzyloxymethylvinyl)-4-methoxybenzene (79).** The title compound was prepared from 2-benzyloxy-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (270 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **I** (reaction time 16 h). The desired alkene (196 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

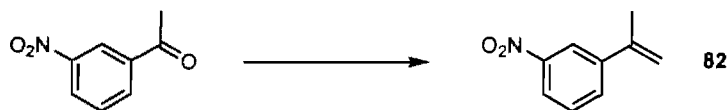


**1-(1-Benzyloxymethylvinyl)-4-bromobenzene (80).**<sup>62d</sup> The title compound was prepared from 2-benzyloxy-1-(4-bromophenyl)ethanone (319 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 8 h). The desired alkene (257 mg, 81%) was obtained as a colorless oil, which solidify upon standing, after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.43 (10% EtOAc/hexanes). M.p. 49 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.01 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.58-7.36 (m, 7H,  $H_{ar}$ ), 5.62 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.50 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.21 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OBz}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 141.4, 136.8, 133.0, 131.5, 129.7, 129.5, 128.3, 127.5, 122.0, 115.9, 65.8.



**1-Chloro-2-(isopropenyl)benzene (81).**<sup>296</sup> The title compound was prepared from 2-chloroacetophenone (130  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (117 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.42 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.34 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.17 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.23 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.97 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.3, 142.7, 131.7, 129.7, 129.5, 128.1, 126.6, 116.1, 23.3.



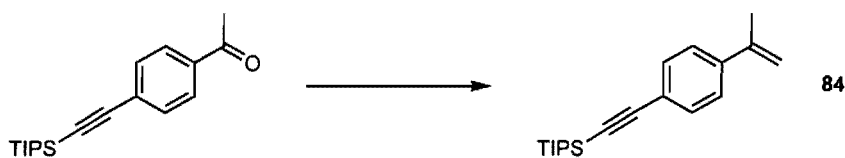
**1-Nitro-3-(isopropenyl)benzene (82).**<sup>297</sup> The title compound was prepared from 3-nitroacetophenone (165 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (132 mg, 81%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.42 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30-8.29 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 8.13-8.10 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.79-7.76 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.51-7.47 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.49 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.24 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.3, 142.8, 141.1, 131.3, 129.1, 122.1, 120.3, 115.0, 21.5.

<sup>296</sup> Miller, R. G.; Stauffer, R. D.; Fahey, D. R.; Parnell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1511-1521.

<sup>297</sup> Nader, B. S.; Cordova, J. A.; Reese, K. E.; Powell, C. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2898-2901.

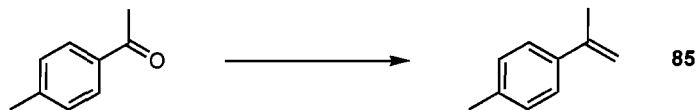


**1,1-diphenylethene (83).** The title compound was prepared from benzophenone (182 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (101 mg, 56%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (100% Hexanes).  $R_f$  0.75 (100% Hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.30 (m, 10H,  $H_{ar}$ ), 5.47 (s, 2H,  $=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.0, 141.4, 128.2, 128.1, 127.6, 114.2.

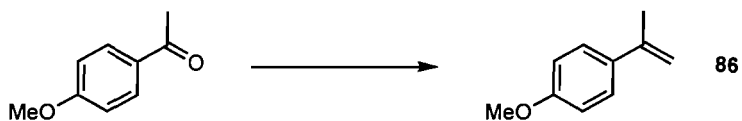


**Triisopropyl-(2-(4-(isopropenyl)phenyl)ethynyl)silane (84).** The title compound was prepared from 4-(2-(triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl ethanone<sup>298</sup> (300 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (248 mg, 83%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Hexanes).  $R_f$  0.54 (1% Ether/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.39 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.39-5.38 (m, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.12-5.10 (m, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.14-2.13 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.13 (s(br), 21H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.5, 141.0, 131.8, 125.2, 122.4, 113.1, 107.0, 90.9, 21.6, 18.6, 11.3. IR (neat) 2942, 2890, 2864, 2155, 1688, 1600, 1463, 1262  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 299.2190. Found 299.2189.

<sup>298</sup> Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553.



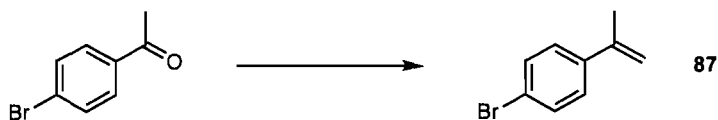
**1-Methyl-4-(isopropenyl)benzene (85).**<sup>299</sup> The title compound was prepared from 4-methylacetophenone (134  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (106 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Pentanes).  $R_f$  0.68 (100% Pentanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.14 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.34 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.03 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{CH}_2)-$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0, 138.2, 137.1, 128.8, 125.3, 111.5, 21.8, 21.0.



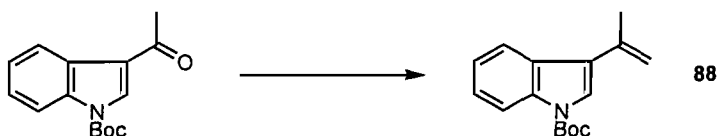
**1-Methoxy-4-(isopropenyl)benzene (86).**<sup>300</sup> The title compound was prepared from 4-methoxyacetophenone (150 mg, 1.00 mmol) according to the general J with 5 equiv. of  $\text{TMSCHN}_2$  (reaction time 16 h). The desired alkene (99 mg, 67%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.35 (5% EtOAc/hexanes). M.p. 32  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.88 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.30 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.01 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 142.4, 133.6, 126.5, 113.4, 110.6, 55.2, 21.8.

<sup>299</sup> Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907-1910.

<sup>300</sup> Comer, E.; Organ, M. G.; Hynes, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16087-16092.



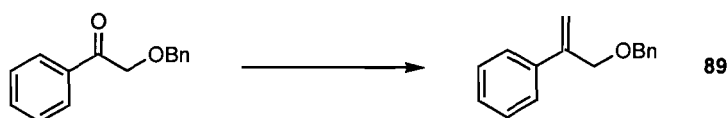
**1-Bromo-4-(isopropenyl)benzene (87).**<sup>301</sup> The title compound was prepared from 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (165 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Pentanes).  $R_f$  0.68 (100% Pentanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.33 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.36 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.10 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.1, 140.0, 131.2, 127.1, 121.3, 113.0, 21.6.



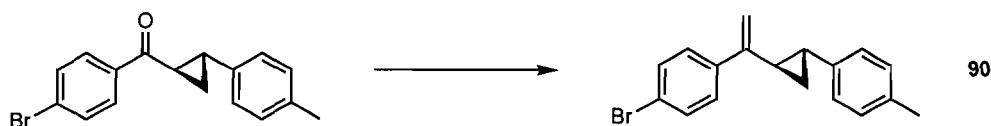
**tert-butyl 3-(propenyl)-1H-indole-1-carboxylate (88).** The title compound was prepared from *tert*-butyl-3-acetyl-1H-indole-1-carboxylate<sup>302</sup> (259 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure J (reaction time 16 h). The desired alkene (167 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.54 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.86 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.58 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.36-7.27 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.54 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.22 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.18, (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.68 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.7, 136.6, 128.5, 128.2, 124.3, 123.3, 122.8, 122.1, 120.9, 115.3, 112.9, 83.8, 28.1, 23.0; IR (neat) 3052, 2977, 1731, 1370, 1153, 1067  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 280.1308. Found 280.1304.

<sup>301</sup> (a) Ohsugi, S.-I.; Nishide, K.; Node, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1859-1871. (b) Zhang, L.; Dolbier, W. R., Jr.; Sheeller, B.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6362-6366.

<sup>302</sup> Danheiser, R.L.; Brisbois, R.G.; Kowalczyk, J.J.; Miller, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3093-3100.



**1-((2-phenylallyloxy)methyl)benzene (89).**<sup>303</sup> The title compound was prepared from 2-(benzyloxy)-1-phenylethanone<sup>115</sup> (226 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (206 mg, 92%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.42 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.36-7.27 (m, 8H,  $H_{ar}$ ), 5.57 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.38 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.57 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 4.42 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Bn}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.1, 138.7, 138.1, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 126.0, 114.5, 71.9, 71.8.

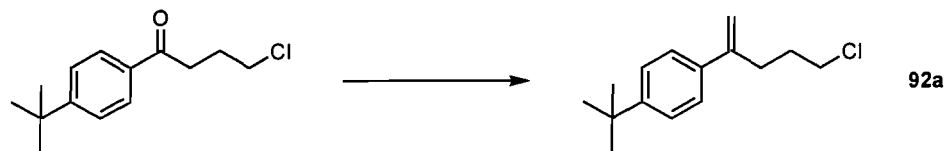


**trans-1-bromo-4-(1-(2-*p*-tolylcyclopropyl)vinyl)benzene (90).** The title compound was prepared from (4-bromophenyl)(2-*p*-tolylcyclopropyl)methanone<sup>304</sup> (315 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (257 mg, 82%) was obtained as white solid after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes). M.p. 100-102 °C.  $R_f$  0.54 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.38 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.13 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.05 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.37 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.97-1.93 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.90-1.85 (m, 1H,  $-\text{CHCO}$ -), 1.41-1.36 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.28-1.24 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 139.9, 139.1, 135.4, 131.3, 129.2, 127.7, 125.6, 121.5, 109.8, 27.5, 26.1, 21.0, 15.5; IR (neat) 3002, 2918, 1618,

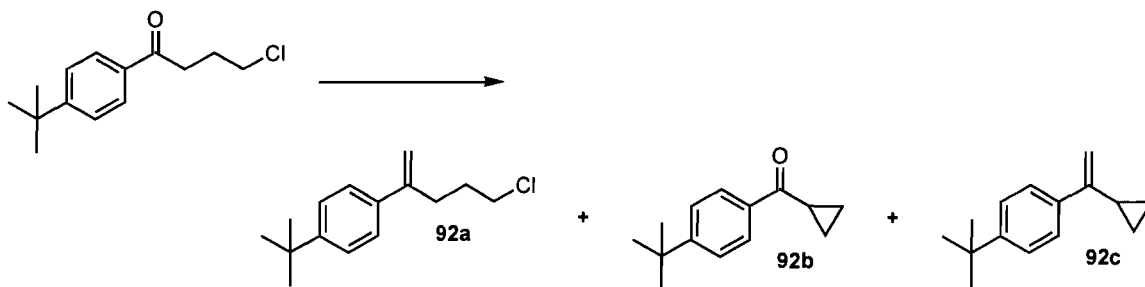
<sup>303</sup> Barluenga, J.; Fananas, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Ignacio, J. M. *Chem. Comm.* **2005**, 933-935.

<sup>304</sup> This compound was obtained from the corresponding commercially available chalcone using the Corey-Chaykovski reaction described: Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1365.

1485, 1002, 895  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrAg}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 418.9559. Found 418.9561.



**1-tert-butyl-4-(5-chloropent-1-en-2-yl)benzene (92a).** The title compound was prepared from 4'-tertbutyl-4-chlorobutyrophenone (239 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure according to the general procedure **J** (reaction time 16 h). The desired alkene (128 mg, 54%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% Pentanes).  $R_f$  0.37 (100% Pentanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s (br), 4H,  $H_{ar}$ ), 5.33 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 3.55 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{ClCH}_2-$ ), 2.67 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 2H  $\text{ArCH}_2-$ ), 1.92 (tt,  $J = 10, 7\text{ Hz}$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.32 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.5, 146.3, 137.4, 125.6, 125.2, 112.5, 44.5, 34.4, 32.2, 31.2, 30.9. IR (neat) 3084, 2959, 2867, 1625, 1513, 1462, 1363, 1270, 839  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 237.1406. Found 237.1404.

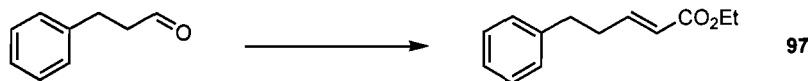


**1-tert-butyl-4-(5-chloropent-1-en-2-yl)benzene (92a).** The title compound was prepared from 4'-tertbutyl-4-chlorobutyrophenone (239 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure according to the general procedure **G** (reaction time 16 h). The crude mixture was purified by flash chromatography (100% Pentane) to

provide **92a** (33 mg, 14%) as a colorless oil, **92c** (44 mg, 22%) as a colorless oil and **92b** (106 mg, 52%) as a white solid.

**(4-tert-butylphenyl)(cyclopropyl)methanone (92b)**.  $R_f$  0.08 (100% Pentane). M.p. 56-58 °C (Litt. 56 °C).<sup>305</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.49 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 2.71-2.63 (m, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 1.35 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 1.24-1.19 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.04-0.98 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.2, 156.3, 127.9, 125.4, 35.0, 31.0, 16.9, 11.4; IR (neat) 3084, 2963, 1622, 1513, 1269, 890  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 203.1430. Found 203.1432.

**1-tert-butyl-4-(1-cyclopropylvinyl)benzene (92c)**.  $R_f$  0.59 (100% Pentanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.37 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.27 (d,  $J = 1$  Hz, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.90-4.89 (m, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 1.68-1.62 (m, 1H,  $\text{ArCH}-$ ), 1.33 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 0.86-0.80 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.61-0.57 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.4, 148.8, 138.6, 125.6, 125.0, 108.2, 34.4, 31.3, 15.5, 6.5; IR (neat) 2966, 2906, 2868, 1658, 1602, 1410, 1379, 1360, 1228, 1109, 990  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 201.1644. Found 201.1637.



**(E)-Ethyl 5-phenylpent-2-enoate (97)**.<sup>306</sup> The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (132  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 7 h). The desired ester (176 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.59 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.27 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.17 (3H,  $H_{ar}$ ), 7.01 (dt,  $J = 16, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.85 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.80-2.75 (m, 2H,

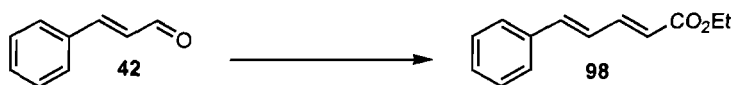
<sup>305</sup> Kristensen, L.H.; Lund, H. *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **1979**, *33*, 735-741.

<sup>306</sup> Liu, F.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4971-4981.

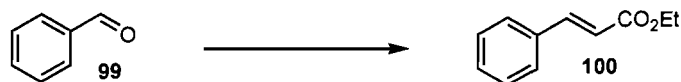


PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.56-2.48 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5, 148.0, 140.7, 128.4, 128.2, 126.1, 121.8, 60.1, 34.3, 33.8, 14.2; IR (neat) 2933, 1718, 1654, 1266, 1195 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 205.1223. Found: 205.1224.

**(*E*)-Ethyl 5-phenylpent-2-enoate (97)**. The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (132 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **M** (reaction time 16 h). The desired ester (143 mg, 70%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(*2E,4E*)-Ethyl 5-phenylpenta-2,4-dienoate (98)**.<sup>307</sup> The title compound was prepared from cinnamaldehyde (126 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (186 mg, 92%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% ethyl ether/hexane). *R<sub>f</sub>* 0.27 (10% ethyl ether/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.30 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=), 6.89-6.87 (m, 2H, PhCH=CH-CH=), 5.99 (d, *J* = 15 Hz, 1H, =CHCO<sub>2</sub>Et), 4.23 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 144.5, 140.3, 136.0, 128.9, 128.7, 127.1, 126.2, 121.3, 60.3, 14.3; IR (neat) 2980, 1704, 1625, 1236, 1132 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>: 203.1066. Found: 203.1072.



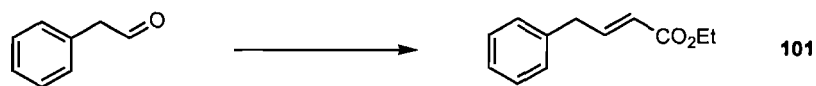
**(*E*)-Ethyl cinnamate (100)**. The title compound was prepared from benzaldehyde (102 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 10 h).

<sup>307</sup> Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624-2626.

The desired ester (166 mg, 94%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.27 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}-$ ), 7.54-7.51 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.39-7.37 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.44 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}-$ ), 4.26 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 144.5, 134.4, 130.1, 128.8, 128.0, 118.2, 60.4, 14.3. IR (neat) 2980, 1708, 1636, 1310, 1174  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$ : 177.0916. Found: 177.0911.

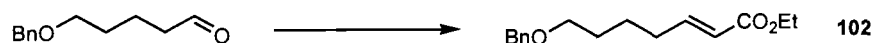
**(*E*)-Ethyl cinnamate (100).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (158 mg, 9%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

**(*E*)-Ethyl cinnamate (100).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 10 h). The desired ester (150 mg, 85%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

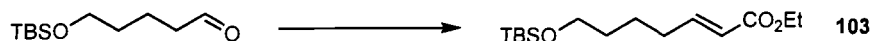


**(*E*)-Ethyl 4-phenylbut-2-enoate (101).**<sup>26a</sup> The title compound was prepared from phenylacetaldehyde (117  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (156 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.28 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.16 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.10 (td,  $J = 15, 7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 5.81 (td,  $J = 15, 2$  Hz, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.52 (dd,  $J = 7, 1$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 147.2, 137.6, 128.7, 128.6, 126.6, 122.3, 60.2, 38.4, 14.2. IR(neat) 2985, 1720, 1650, 1271  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$ : 191.1066. Found: 191.1067.

**(E)-Ethyl 4-phenylbut-2-enoate (101).** The title compound was prepared from phenylacetaldehyde (117  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (164 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(E)-Ethyl 7-(benzyloxy)hept-2-enoate (102).**<sup>308</sup> The title compound was prepared from 5-(benzyloxy)-pentanal<sup>309</sup> (192 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (212 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.39 (15% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6.95 (dt,  $J = 16, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.81 (dt,  $J = 16, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{-}$ ), 4.17 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.47 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{BnoCH}_2\text{-}$ ), 2.25-2.18 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.69-1.50 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 148.9, 138.4, 128.3, 127.6, 127.5, 121.4, 72.9, 69.8, 60.1, 31.9, 29.2, 24.7, 14.2. IR (neat) 2937, 2866, 1717, 1367, 1267, 1165  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ : 263.1641. Found: 263.1639.



**(E)-Ethyl 7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-hept-2-enoate (103).**<sup>310</sup> The title compound was prepared from 6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal<sup>267</sup> (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (212 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash

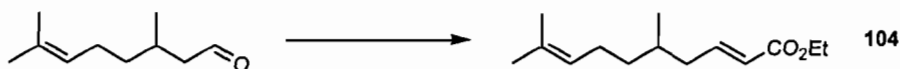
<sup>308</sup> Chen, H.; Feng, Y.; Xu, Z.; Ye, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11132-11140.

<sup>309</sup> Pihko, P. M.; Aho, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3849-3852.

<sup>310</sup> Mukai, C.; Yamaguchi, S.; Sugimoto, Y.-i.; Miyakoshi, N.; Kasamatsu, E.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6761-6765.

chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.27 (5% EtOAc/Hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (dt,  $J = 16, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.81 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.62-3.58 (m, 2H,  $\text{TBSOCH}_2-$ ), 2.24-2.18 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.53-1.50 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 0.04 (s, 6H,  $^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 149.1, 121.3, 62.7, 60.1, 32.1, 31.9, 25.9, 24.3, 18.3, 14.2,  $-5.31$ ; IR (neat) 2931, 2858, 1724, 1257, 1102  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ : 287.2037. Found: 287.2037.

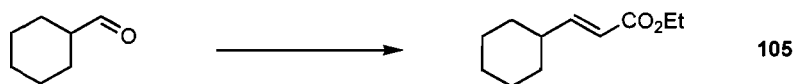
**(E)-Ethyl 7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-hept-2-enoate (103).** The title compound was prepared from 6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-pentanal (216 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (226 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(E)-Ethyl 5,9-dimethyldeca-2,8-dienoate (104).**<sup>311</sup> The title compound was prepared from ( $\pm$ )-citronellal (180  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (193 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane).  $R_f$  0.31 (10% ethyl ether/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.92 (dt,  $J = 15, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.80 (dt,  $J = 15, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.09-5.04 (m, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 4.17 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.23-2.15 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.06-1.91 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.70-1.58 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.38-1.31 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 148.1, 131.4, 124.3, 122.3, 60.0, 39.6, 36.6, 32.0, 25.6, 25.4, 19.4, 17.6, 14.2; IR (neat) 2931, 1728, 1638, 1376  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{Ag}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Ag}$ : 331.0821. Found: 331.0828.

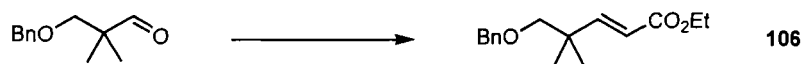
<sup>311</sup> Balu, N.; Thomas, J. V.; Bhat, S. V. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2821-2823.

**(E)-Ethyl 5,9-dimethyldeca-2,8-dienoate (104).** The title compound was prepared from ( $\pm$ )-citronellal (180  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (193 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% ethyl ether/hexane).



**(E)-Ethyl 3-cyclohexylacrylate (105).**<sup>41</sup> The title compound was prepared from cyclohexanecarboxaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (140 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.45 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.91 (dd,  $J$  = 16, 7 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 5.74 (dd,  $J$  = 16, 2 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.17 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17-2.07 (m, 1H, -CH-CH=), 1.77-1.60 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>-), 1.28 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24-1.11 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>-). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.1, 154.3, 118.8, 60.1, 40.3, 31.6, 25.9, 25.6, 14.2. IR (neat) 2926, 2853, 1721, 1449, 1275, 1171 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>: 183.1388. Found: 183.1379.

**(E)-Ethyl 3-cyclohexylacrylate (105).** The title compound was prepared from cyclohexanecarboxaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (131 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

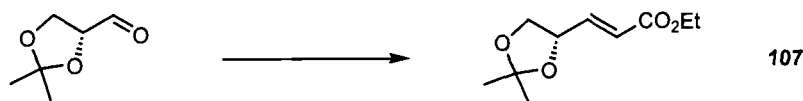


**(E)-Ethyl 5-(benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enoate (106).** The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropanal<sup>272</sup> (192 mg, 1.00 mmol)

according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (189 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.37 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.00 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.82 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2-$ ), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.25 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2-$ ), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 155.6, 138.4, 128.2, 127.4, 127.3, 118.7, 78.1, 73.2, 60.2, 38.2, 23.8, 14.2; IR (neat) 2940, 1715, 1269, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.1641. Found: 263.1641.

**(E)-Ethyl 5-(benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enoate (106)**. The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropanal (192 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **M** (reaction time 40 h). The desired ester (205 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

**(E)-Ethyl 5-(benzyloxy)-4,4-dimethylpent-2-enoate (106)**. The title compound was prepared from 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropanal (192 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (208 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

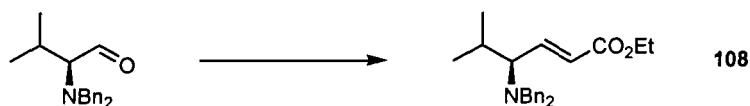


**(E)-Ethyl 3-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (107)**.<sup>312</sup> The title compound was prepared from (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde<sup>313</sup> (130 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h).

<sup>312</sup> Sharma, G. V. M.; Punna, S.; Rajendra Prasad, T.; Radha Krishna, P.; Chorghade, M. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1113-1123.

<sup>313</sup> Wang, N.-X.; Yu, A.-G.; Wang, G.-X.; Zhang, X.-H.; Li, Q.-S.; Li, Z. *Synthesis* **2007**, 1154-1158.

The desired ester (152 mg, 76 %) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.48 (20% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = +107.6$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (dd,  $J = 16, 6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.09 (dd,  $J = 16, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.96-4.62 (m, 1H,  $>\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ ), 4.20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18 (dd,  $J = 8, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.67 (dd,  $J = 8, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 144.5, 122.4, 110.1, 74.9, 68.7, 60.5, 26.4, 25.7, 14.2; IR (neat) 2985, 1721, 1260  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ : 223.0935. Found: 223.0940.

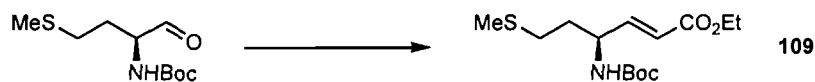


**(*E*)-Ethyl ((*S*)-4-(dibenzylamino))-5-methylhex-2-enoate (108).**<sup>314</sup> The title compound was prepared from (*S*)-2-(dibenzylamino)-3-methylbutanal<sup>315</sup> (201 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (187 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.30 (10% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -56.3$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 7$  Hz, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.37-7.32 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.28-7.23 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.91 (dd,  $J = 16, 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.79 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.29 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.96 (d,  $J = 14$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2-$ ), 3.32 (d,  $J = 14$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2-$ ), 2.65 (t,  $J = 10$  Hz, 1H,  $>\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ ), 2.07-1.93 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 1.38 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.12 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 0.76 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 146.0, 139.7, 128.6, 128.2, 126.8, 124.8, 66.1, 60.4, 53.6, 28.8, 20.6, 20.1, 14.2; IR (neat) 2958, 1713, 1183, 908, 731  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ : 352.2271. Found: 352.2283.

<sup>314</sup> Hungerhoff, B.; Samanta, S. S.; Roels, J.; Metz, P. *Synlett* **2000**, 77-79.

<sup>315</sup> Bastin, S.; Ginj, M.; Brocard, J.; Pélinski, L.; Novogrocki, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1701-1708.

**(E)-Ethyl ((S)-4-(dibenzylamino))-5-methylhex-2-enoate (108).** The title compound was prepared from (S)-2-(dibenzylamino)-3-methylbutanal (201 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (195 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



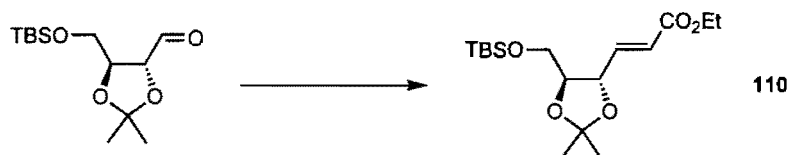
**(E)-Ethyl (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methylsulfanylhex-2-enoate (109).**<sup>316</sup> The title compound was prepared from *tert*-butyl (S)-1-formyl-3-(methylthio)propylcarbamate<sup>317</sup> (233 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (249 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.08 (20% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = +1.1$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.83 (dd,  $J = 16, 6$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 5.94 (dd,  $J = 16, 2$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.65 (s(br), 1H, NHCO<sub>2</sub>tBu), 4.44 (s(br), 1H, >CH-CH=), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.59-2.48 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.92-1.76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.1, 155.0, 147.4, 121.2, 79.9, 60.5, 50.8, 33.9, 30.2, 28.3, 15.5, 14.2; IR (neat) 3347, 2978, 1698, 1513, 1161 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>SNa: 326.1396. Found: 326.1386.

**(E)-Ethyl (S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-6-methylsulfanylhex-2-enoate (109).** The title compound was prepared from *tert*-butyl (S)-1-formyl-3-(methylthio)propylcarbamate (233 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (219 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes).

<sup>316</sup> Concellón, J. M.; Méjica, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5250-5255.

<sup>317</sup> Pavol, Z. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 575-578.





**(E)-(4S, 5S)-Ethyl 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,5-O-(1-methylethylidene)-2-hexenoate (110).**<sup>318</sup> The title compound was prepared from (2*S*, 3*S*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-1-butanal<sup>319</sup> (274 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (289 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.48 (20% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -2.3$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.94 (dd,  $J = 16, 5$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 6.11 (dd,  $J = 16, 2$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.52-4.48 (m, 1H, >CH-CH=), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84-3.73 (m, 3H, -CH-), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.07 (s, 6H, <sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.0, 144.6, 121.8, 109.8, 80.7, 77.7, 62.6, 60.4, 26.8, 26.7, 25.8, 25.8, 18.2, 14.1; IR (neat) 2930, 2858, 1721, 1255, 1094, 835 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>NaSi: 367.1907. Found: 367.1911.

**(E)-(4S, 5S)-Ethyl 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,5-O-(1-methylethylidene)-2-hexenoate (110).** The title compound was prepared from (2*S*, 3*S*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-1-butanal (274 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (255 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).

<sup>318</sup> Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6614-6619.

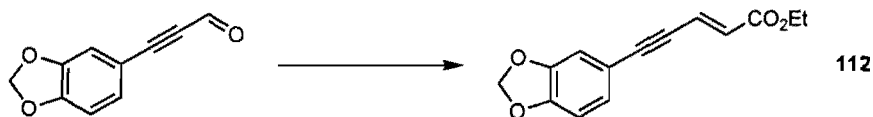
<sup>319</sup> Fürstner, A.; Wuchrer, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76-89.



**(E)-Ethyl 3-((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-tetrahydro-4-methoxy-2,2-dimethylfuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl)-acrylate (111).**<sup>320</sup> The title compound was prepared from methyl 2,3-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-pentadialdo-1,4-furanoside<sup>274</sup> (202 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (199 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.14 (10% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -35.6$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.13 (s, 1H, MeOCH<), 5.01-4.93 (m, 2H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.48 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, -CH-), 4.13 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 3.26-3.06 (m, 2H, -CH-), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.24 (t,  $J = 6$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.5, 155.5, 112.9, 108.3, 97.3, 82.5, 78.6, 60.5, 55.5, 31.1, 26.6, 25.5, 14.1; IR (neat) 2980, 1725, 1368, 1178 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na: 295.1141. Found: 295.1152.

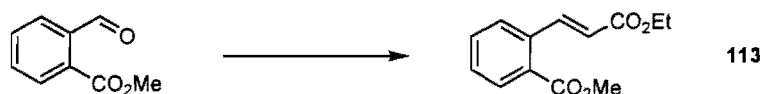
**(E)-Ethyl 3-((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-tetrahydro-4-methoxy-2,2-dimethylfuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl)-acrylate (111).** The title compound was prepared from methyl 2,3-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-ribo-pentadialdo-1,4-furanoside (202 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (215 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).

<sup>320</sup> Ghosh, A. K.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6175-6182.



**(E)-Ethyl 5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)pent-2-en-4-ynoate (112).** The title compound was prepared from 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)propionaldehyde<sup>321</sup> (175 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (205 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.38 (30% EtOAc/hexanes). M.p. 60 °C (lit.: 62 °C).<sup>322</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.95 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.91 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.78 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.25 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.99 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.23 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 148.8, 147.5, 129.3, 127.1, 125.1, 115.1, 111.7, 108.6, 101.5, 98.5, 85.1, 60.7, 14.2; IR (neat) 2982, 2190, 1818, 1606, 1595, 950  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4$ : 245.0815. Found: 245.0819.

**(E)-Ethyl 5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)pent-2-en-4-ynoate (112).** The title compound was prepared from 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)propionaldehyde (175 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ester (166 mg, 68%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).



**Methyl 2-((E)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)benzoate (113).**<sup>323</sup> The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate<sup>282</sup> (164 mg, 1.00 mmol) according to

<sup>321</sup> See the synthesis of compound 175.

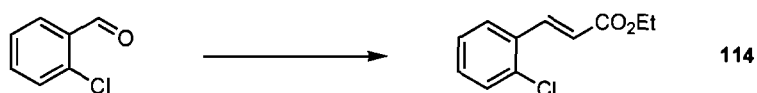
<sup>322</sup> Grewe, R.; Freist, W.; Neumann, H.; Kersten, S. *Chem. Ber.* 1970, 103, 3752.

<sup>323</sup> Kukovinets, O.; Kislitsyn, M.; Zainullin, R.; Abdullin, M.; Galin, F. *Russ. J. Org. Chem.* 2006, 42, 396-402.

the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (206 mg, 88%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.24 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.96 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.61-7.50 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $H_{ar}$ ), 7.46-7.40 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.30 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.27 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 166.5, 143.6, 136.3, 132.3, 130.7, 129.7, 129.3, 127.8, 121.1, 60.5, 52.3, 14.3. IR (neat) 2953, 1713, 1258, 1177  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ : 235.0964. Found: 235.0968.

**Methyl 2-((E)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)benzoate (113).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (222 mg, 95%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

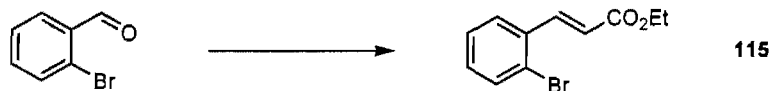
**Methyl 2-((E)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)benzoate (113).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (213 mg, 91%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(E)-Ethyl 3-(2-chlorophenyl)acrylate (114).**<sup>324</sup> The title compound was prepared from 2-chlorobenzaldehyde (113  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (181 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.29 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.63-7.60 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.42-7.40 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.33-7.27 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.43 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.28 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),

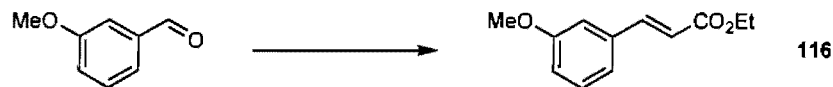
<sup>324</sup> Blakemore, P. R.; Ho, D. K. H.; Nap, W. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1365-1368.

1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 140.3, 134.8, 132.7, 130.9, 130.1, 127.5, 127.0, 120.9, 60.6, 14.2.



**(E)-Ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate (115).**<sup>325</sup> The title compound was prepared from 2-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (235 mg, 92%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.31 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.62-7.58 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.34-7.29 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.25-7.19 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.39 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.28 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 142.9, 134.5, 133.4, 131.1, 127.7, 127.6, 125.2, 121.0, 60.6, 14.2; IR (neat) 2980, 1713, 1636, 1466, 1314, 1178  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrO}_2$ : 255.0015. Found: 255.0018.

**(E)-Ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate (115).** The title compound was prepared from 2-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure K (reaction time 16 h). The desired ester (220 mg, 86%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

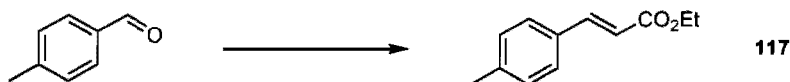


**(E)-ethyl 3-(3-methoxyphenyl)acrylate (116).**<sup>326</sup> The title compound was prepared from *m*-anisaldehyde (122  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure K (reaction time 16 h). The desired ester (194 mg, 94%) was obtained

<sup>325</sup> Costa, A.; Najera, C.; Sansano, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5216-5225.

<sup>326</sup> Taber, D. F.; Nelson, C. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8973-8974.

as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.38 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.31-7.27 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.04-7.03 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.94-6.91 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.42 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.26 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 1.33 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 159.8, 144.4, 135.8, 129.8, 120.7, 118.5, 116.0, 112.8, 60.5, 55.2, 14.2.

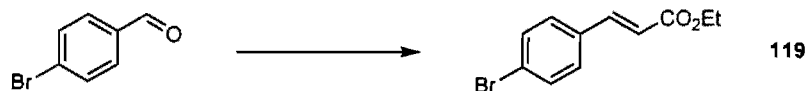


**(E)-ethyl 3-*p*-tolylacrylate (117).**<sup>41</sup> The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (160 mg, 85%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.45 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.42 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.39 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.25 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.33 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 144.5, 140.4, 131.6, 129.5, 128.0, 117.1, 60.6, 21.4, 14.2.



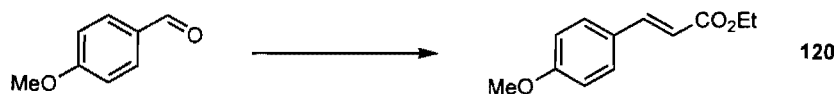
**(E)-Ethyl 3-(4-chlorophenyl)acrylate (118).**<sup>324</sup> The title compound was prepared from 4-chlorobenzaldehyde (140 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (185 mg, 88%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.46 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.36 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.41 (d,  $J = 16$  Hz, 1H-CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.26 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (t,  $J = 7$  Hz,

3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 143.3, 136.3, 133.1, 129.4, 119.0, 60.8, 14.5; IR (neat) 2981, 2928, 1715, 1640, 1593, 1492, 1311, 1174, 1090, 982, 822 cm<sup>-1</sup>.



**(E)-Ethyl 3-(4-bromophenyl)acrylate (119).**<sup>327</sup> The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (240 mg, 94%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.34 (10% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 6.42 (d, *J* = 16 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.26 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 143.1, 133.3, 132.0, 129.3, 124.4, 118.9, 60.6, 14.2; IR (neat) 2981, 1707, 1637, 1488, 1310, 1183 cm<sup>-1</sup>. HRMS-Cl: calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrO<sub>2</sub>: 255.0015. Found: 255.0011.

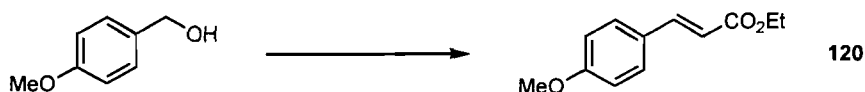
**(E)-Ethyl 3-(4-bromophenyl)acrylate (119).** The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure K (reaction time 16 h). The desired ester (232 mg, 91%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



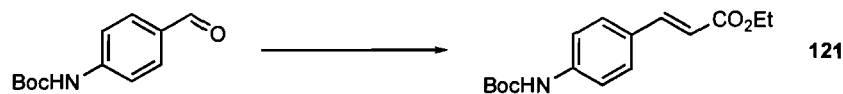
**(E)-ethyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylate (120).**<sup>41</sup> The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (122 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure K (reaction time 16 h). The desired ester (173 mg, 84%) was obtained

<sup>327</sup> Kukovinets, O.; Kislitsyn, M.; Zainullin, R.; Abdullin, M.; Galin, F. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 396.

as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.36 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.47 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.90 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.30 (d,  $J = 16$  Hz, 2H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.25 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 161.2, 144.2, 129.6, 127.1, 115.6, 114.2, 60.3, 55.3, 14.3.



**(*E*)-ethyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylate (120).** The title compound was prepared from anisaldehyde (121  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **R**. The desired alkene (179 mg, 87%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



***tert*-Butyl 4-((*E*)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)phenylcarbamate (121).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-formylphenylcarbamate<sup>247</sup> (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (210 mg, 72%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.26 (20% EtOAc/hexanes). M.p. 95 °C (litt.: 92-94 °C).<sup>328</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.46 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.38 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.58 (s, 1H, -NHBoc), 6.35 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.25 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 1.32 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 152.2, 144.0, 140.2, 129.08, 129.05, 118.2, 116.4, 81.0, 60.3, 28.2, 14.3; IR

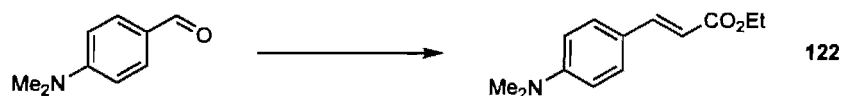
<sup>328</sup> Rai, R.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4150-4159.



(neat) 3262, 2975, 2926, 1719, 1643, 1590, 1520, 1235, 1155  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ : 292.1543. Found: 292.1541.

***tert*-Butyl 4-((*E*)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)phenylcarbamate (121).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-formylphenylcarbamate (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (248 mg, 85%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

***tert*-Butyl 4-((*E*)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)phenylcarbamate (121).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-formylphenylcarbamate (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (228 mg, 78%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**(*E*)-Ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylate (122).**<sup>329</sup> The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (171 mg, 78%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (20% EtOAc/hexanes). M.p. 75 °C (litt.: 76-77 °C).<sup>330</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.42 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.66 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.22 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.23 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -), 1.32 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 151.6, 145.0, 129.6, 122.2, 112.5, 111.7, 60.0, 40.1, 14.4. IR (neat) 2977, 2932, 1698, 1595,

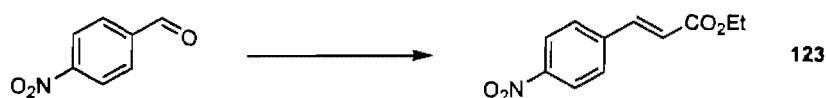
<sup>329</sup> Claus, E.; Pahl, A.; Jones, P. G.; Meyer, H. M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1359-1362.

<sup>330</sup> Iyer, S.; Kulkarni, G. M.; Ramesh, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2163-2172.

1305, 1151, 983, 810  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 220.1332. Found: 220.1335.

**(E)-Ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylate (122).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure K (reaction time 40 h). The desired ester (164 mg, 75%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

**(E)-Ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylate (122).** The title compound was prepared from 4-(dimethylamino)benzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 40 h). The desired ester (142 mg, 65%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



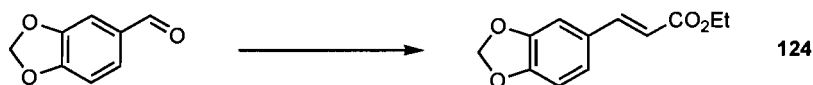
**(E)-Ethyl 3-(4-nitrophenyl)acrylate (123).**<sup>59</sup> The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (172 mg, 78%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.45 (20% EtOAc/hexanes). M.p. 135 °C (litt.: 134-135 °C).<sup>331</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.70 (d,  $J = 16$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.67 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.57 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.29 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 148.4, 141.5, 140.5, 128.5, 124.1, 122.5, 60.9, 14.2; IR (neat) 3106, 2984, 1708, 1510, 1331, 1174  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 222.0760. Found: 222.0758.

**(E)-Ethyl 3-(4-nitrophenyl)acrylate (123).** The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general

<sup>331</sup> Huang, X.; Xie, L.; Wu, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4862-4864.

procedure **K** (reaction time 16 h). The desired ester (203 mg, 92%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).

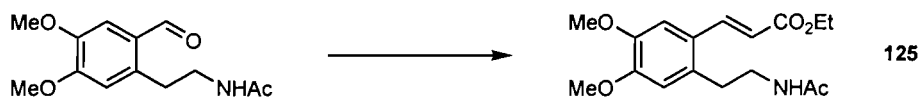
**(E)-Ethyl 3-(4-nitrophenyl)acrylate (123)**. The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired ester (183 mg, 83%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).



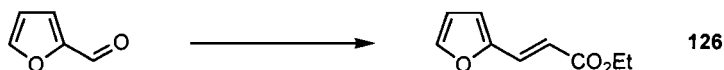
**(E)-Ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)acrylate (124)**.<sup>332</sup> The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 4 h). The desired ester (161 mg, 73%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.40 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.03 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.00 (dd,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.80 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.25 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 6.00 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.25 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.1, 149.5, 148.2, 144.2, 128.8, 124.3, 116.1, 108.4, 106.4, 101.5, 60.3, 14.3; IR (neat) 2988, 2916, 1697, 1493, 1444, 1232, 1029, 982, 927 cm<sup>-1</sup>; HRMS-CI: calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>: 221.0808. Found: 221.0800.

**(E)-Ethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)acrylate (124)**. The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **M** (reaction time 16 h). The desired ester (135 mg, 61%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

<sup>332</sup> Galland, J.-C.; Dias, S.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5137-5148.



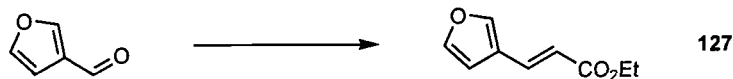
**(E)-Ethyl 3-(2-(2-(4,5-dimethoxyphenyl)acrylate)ethyl)acetamide (125).** The title compound was prepared from *N*-(2-(2-(4,5-dimethoxyphenyl)acetyl)ethyl)acetamide<sup>280</sup> (126 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (93 mg, 58%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (10% Acetone/DCM).  $R_f$  0.33 (25% Acetone/DCM).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.04 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.68 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.25 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.69 (s(br), 1H, - $\text{NHAc}$ ), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 3.43-3.38 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 2.91 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 1.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ -), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 167.0, 150.9, 147.9, 141.0, 132.4, 125.2, 117.2, 112.8, 108.7, 60.4, 55.9, 55.8, 40.8, 32.4, 23.1, 14.2; IR (neat) 3288, 2947, 1698, 1628, 1601, 1512, 1265, 1171, 1103, 729  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 252.1230. Found: 252.1224.



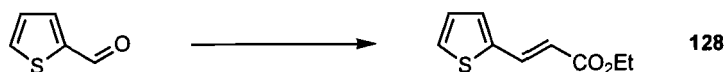
**(E)-Ethyl 3-(furan-2-yl)acrylate (126).**<sup>333</sup> The title compound was prepared from furan-2-carbaldehyde (82  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (131 mg, 79%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.25 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.42 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.60 (d,  $J = 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.46 (dd,  $J = 3, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.31 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 150.9, 144.6, 130.9, 115.9, 114.5, 112.2, 60.4, 14.3; IR (neat) 2981, 1706, 1638, 1304, 1261,

<sup>333</sup> Huang, Z. Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5320-5326.

1209, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ : 167.0702. Found: 167.0705.



**(E)-Ethyl 3-(furan-3-yl)acrylate (127).**<sup>334</sup> The title compound was prepared from furan-3-carbaldehyde (86  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (120 mg, 72%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.23 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.55 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.40 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.56 (d,  $J = 1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.14 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.21 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 144.3, 144.2, 134.4, 122.5, 117.9, 107.3, 60.2, 14.2; IR (neat) 3137, 2979, 1698, 1641, 1315, 1219, 1187, 1152  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ : 167.0702. Found: 167.0707.

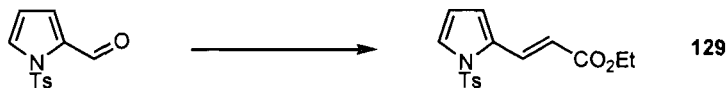


**(E)-Ethyl 3-(thiophen-2-yl)acrylate (128).**<sup>335</sup> The title compound was prepared from thiophene-2-carbaldehyde (93  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (175 mg, 96%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.32 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 7.36 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.24 (d,  $J = 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.05-7.03 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.23 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 139.5, 136.9, 130.7, 128.3, 128.0, 117.0, 60.4, 14.3; IR (neat) 2981, 1709,

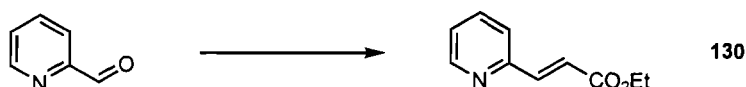
<sup>334</sup> Parsons, R. L.; Berk, J. D.; Kühne, M. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482-7489.

<sup>335</sup> Wang, X.-L.; Qin, C.; Wang, E.-B.; Su, Z.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2680-2691.

1628, 1306, 1204, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{SO}_2$ : 183.0478.  
Found: 183.0472.



**(E)-Ethyl 3-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)acrylate (129).**<sup>336</sup> The title compound was prepared from 1-tosyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde<sup>337</sup> (249 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester 28 (265 mg, 83%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.26 (20% EtOAc/hexanes). M.p. 87-89 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.72 (d,  $J =$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.45 (dd,  $J = 3, 1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.29 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.69 (dd,  $J = 3, 1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.30 (t,  $J = 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.12 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.32 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 145.4, 135.5, 131.7, 130.6, 130.0, 127.0, 125.6, 117.7, 115.5, 112.6, 60.4, 21.6, 14.3; IR (neat) 2983, 2254, 1705, 1626, 1176  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ : 320.0951. Found: 320.0940.



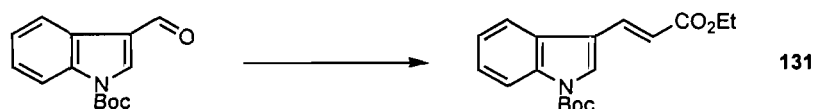
**(E)-Ethyl 3-(pyridin-2-yl)acrylate (130).**<sup>338</sup> The title compound was prepared from 2-pyridinecarboxaldehyde (95  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (108 mg, 61%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (25% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  .30 (50% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.73-

<sup>336</sup> Feng, Z.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 493-495.

<sup>337</sup> Masquelin, T.; Broger, E.; Müller, K.; Schmid, R.; Obrecht, D. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1395-1411.

<sup>338</sup> Heimgärtner, G.; Ratz, D.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 643-655.

7.68 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.68 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-CH=CHCO_2Et$ ), 7.42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.28-7.24 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.91 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-CH=CHCO_2Et$ ), 4.27 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.33 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.7, 152.9, 150.1, 143.2, 136.7, 124.1, 124.0, 122.4, 60.6, 14.2; IR (neat) 2981, 1713, 1318, 1204  $cm^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[M+H]^+$   $C_{10}H_{12}NO_2$ : 178.0862. Found: 178.0867.



***tert*-Butyl 3-((*E*)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (131).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate<sup>261</sup> (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester (195 mg, 62%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.27 (20% EtOAc/hexanes).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.84-7.79 (m, 3H,  $-CH=CHCO_2Et + H_{ar}$ ), 7.40-7.28 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.54 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-CH=CHCO_2Et$ ), 4.28 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.67 (s, 9H,  $(CH_3)_3C-$ ), 1.35 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.3, 148.9, 136.2, 136.1, 128.5, 127.7, 125.1, 123.4, 120.1, 117.3, 116.6, 115.4, 84.5, 60.2, 28.0, 14.3; IR (neat) 2979, 1737, 1707, 1635, 1367, 1149  $cm^{-1}$ ; HRMS-Cl: calc. for  $[M+H]^+$   $C_{18}H_{22}NO_4$ : 316.1543. Found: 316.1537.

***tert*-Butyl 3-((*E*)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (131).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **M** (reaction time 40 h). The desired ester (164 mg, 52%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

***p*-toluenesulfonyl azide.**<sup>339</sup> To an ice-cooled solution of *p*-toluolsulfonyl chloride (8.0 g, 42.0 mmol) in 240 mL of a mixture acetone:water 1:1 was added sodium azide (2.7 g, 42.0 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was concentrated and ether (100 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted once with ether. The combined organic layers were dried and concentrated to afford *p*-toluolsulfonyl azide (7.8 g, 39.4 mmol, 94 %) as a colorless oil which was stored at 4 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 2.48 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.1, 135.4, 130.2, 127.5, 21.7; IR (neat) 2926, 2125, 1595, 1370, 1166 cm<sup>-1</sup>.

***p*-Acetamidobenzenesulfonyl Azide (*p*-ABSA).**<sup>340</sup> A solution of sodium azide (5.70 g, 87.6 mmol) in anhydrous acetone (500 mL) was cooled to 0 °C. *N*-acetylsulfanilyl chloride (20.0 g, 85.5 mmol) was added slowly in small portions. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 48 h. The slurry was filtered and concentrated by rotary evaporation to give *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide as a white solid (19.22 g, 94%). M.p. 110-113 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (s, 1H, CH<sub>3</sub>CONH-), 7.87 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.78 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 2.24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 143.8, 132.5, 128.9, 119.4, 24.7; IR (neat): 3259, 3184, 3111, 2117, 1672, 1584, 1525, 1360, 1158 cm<sup>-1</sup>.

**Diazomethane.** The method of Black *et al.*<sup>341</sup> was followed, except that DCM was substituted for diethyl ether. A Diazald distillation apparatus was fitted with a 100 mL round-bottomed distillation pot and a 100 mL round-bottomed flask as a receiver. The reaction vessel was heated with a water bath to 65-70 °C, and the

---

<sup>339</sup> Ziegler, F. E.; Petersen, A. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2707-2714.

<sup>340</sup> Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R., Jr.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93-100.

<sup>341</sup> (a) Black, T. H. *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 3. For details on the titration of diazomethane solutions see: (b) Arndt, F. *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. II*, 165.



receiver was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . KOH (5 g, 125 mmol) was dissolved in a mixture water:diglyme:DCM 1:2:1 and heated to  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Diazald<sup>®</sup> (10 g, 181 mmol) in DCM (100 mL) was slowly added over a period of roughly 2 h. Soon after the addition commenced, DCM and diazomethane started to collect in the receiver. The addition of the solution of Diazald<sup>®</sup> was approximately adjusted to obtain one drop of diazomethane solution per second. The diazomethane solution was then titrated by adding 1 mL to a known excess of benzoic acid and titrating the residual acid with 0.5 M NaOH. Typical titers ranged from 0.3-0.55 M. The diazomethane solution was poured into a Nalgene screw-cap bottle and stored at  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  and used as soon as possible.

**Trimethylsilyldiazomethane.**<sup>342,343,344</sup> A dry, 1L, three-necked round-bottomed flask is equipped with a 250 mL pressure-equalizing dropping funnel, a stirring bar and two septum. The apparatus is flame-dry under argon. When the system is cooled at room temperature, a solution of diphenylphosphorazidate<sup>345</sup> (46.0 g, 167 mmol) in 200 mL of anhydrous diethyl ether is transferred to the flask via a cannula. The ether solution of the Grignard reagent<sup>346</sup> (200 mL, 200 mmol) is measured in a graduate cylinder via cannula under argon and then transferred to the dropping funnel. The flask is cooled with a dry-ice/acetone bath. When the internal temperature reaches  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (measured with an electronic thermometer), the Grignard reagent is added dropwise at such a rate that the internal temperature is maintained below  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (some ether can be added for better stirring). After the addition is completed, the reaction is stirred for 2 hours with an ice bath. The funnel is replaced by a septum and the flask is then placed in the fridge overnight. The reaction mixture is opened to air and cooled again to  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  with a dry-ice/acetone bath. Water (50 mL) is carefully added dropwise at such a rate that the

---

<sup>342</sup> Modified procedure according to : Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1-7.

<sup>343</sup> In contrast to diazomethane, trimethylsilyldiazomethane has been shown to be non-explosive and non-mutagenic, thus the very careful operations used for the preparation of diazomethane are not necessary. See reference 342.

<sup>344</sup> As the quality of Aldrich's solution change from batch to batch, it is highly recommended to check the purity of commercial solution's (<sup>1</sup>H NMR or GC-MS spectra) prior to use. For instance, we have experienced a batch that contain up to 50% of TMSCH<sub>2</sub>Cl. See reference 62d.

<sup>345</sup> Shioiri, T.; Yamada, S. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 187-190.

<sup>346</sup> Osborn J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 77-79.

internal temperature is maintained below 0 °C (stirring can be done manually). The reaction mixture is filtered with a Buckner filter and the white solid is washed with ether (100 mL). The yellow filtrate is washed with water (100 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The filtrate is placed in a 1L round-bottomed flask with a magnetic stirrer and equipped with a distillation apparatus (the vigreux column must be between 5 to 10 cm). The solution is slowly distilled under argon until no more volatile comes over (oil bath temperature below 50 °C). The oil bath is removed and the distillation apparatus is replaced by a “U” glass tube connected to a 250 mL round-bottomed flask placed in a dry-ice/acetone bath. The solution is transferred under vacuum (0.1 mmHg). At the end, the oil bath at 60 °C can be used to transfer the remaining trimethylsilyldiazomethane. The yellow solution is dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> at room temperature. After the filtration in a 100 mL flask, the solution is concentrated slowly, until the vapors reached 90 °C. The remaining trimethylsilyldiazomethane can be used as it is and transfer in an amber bottle under argon (the product is light sensitive). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>) 0.17 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>); IR (neat) 2075, 1260, 885 cm<sup>-1</sup>. The concentration of trimethylsilyldiazomethane was determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis as follows: 45.5 mg of dibenzyl was dissolved in a NMR tube with our solution of trimethylsilyldiazomethane (0.5 mL) and CDCl<sub>3</sub> (1 mL). Its <sup>1</sup>H NMR spectrum was determined. The concentration (C mol/L) of trimethylsilyldiazomethane was calculated as follows:  $C = 2b/a$  (mmol/mL) where a = integral value of methylene protons (δ 2.99) of dibenzyl and b = integral value of the methine proton (δ 2.60) of trimethylsilyldiazomethane. More precisely,  $C = \{(4*m)/(M*V)\}*(b/a)$  where M is the molecular weight of bibenzyl, V volume of our solution of trimethylsilyldiazomethane, m is the mass of bibenzyl, a is the integral value of methylene protons (δ 2.99) of dibenzyl and b is the integral value of the methine proton (δ 2.60).

**Ethyl diazoacetate.**<sup>347</sup> A solution of 14 g (0.1 mol) of ethyl glycinate hydrochloride in 25 mL of water is mixed with 60 mL of DCM in a 250 mL three-necked round-bottomed flask fitted with a stirrer, dropping funnel, electronic thermometer, and argon inlet tube, and cooled to -5 °C. The flask is flushed with argon and an ice-cold solution of 8.3 g (0.12 mol) of NaNO<sub>2</sub> in 25 mL of water is added with stirring. The temperature is maintained below 0 °C, and 9.5 g of 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> is added from the dropping funnel during a period of about 5 minutes. The temperature may rise to a maximum of 0 °C with the cooling bath at about -25 °C. The reaction terminates within 5 minutes, when heat is no longer evolved. The reaction mixture is washed with 100 mL of cold 5% sodium bicarbonate solution. The aqueous layer is extracted once with 10 mL of DCM. The organic layer is washed with 5% sodium bicarbonate solution until no trace of acid remains, as shown by indicator paper. The organic layer is dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a cotton plug filtrated then concentrated under vaccum pressure at a pressure of about 350 mmHg. The last traces of solvent are removed at a pressure of 20 mm. and a maximum pot temperature of 30 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 (s, 1H, HC(N<sub>2</sub>-), 4.21 (d, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 60.8, 46.1, 14.4; IR (neat): 3118, 2984, 2110, 1693, 1377, 1193 cm<sup>-1</sup>.

***t*-Butyl α-diazoacetoacetate.**<sup>348</sup> To a solution of *t*-butyl acetoacetate (1.92 g, 10 mmol) in anhydrous acetonitrile (15 mL) was added Et<sub>3</sub>N (1.81 mL, 13 mmol). The reaction mixture was cooled in an ice bath and a solution of tosyl azide (2.17 g, 11 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added slowly. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirring overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ether (100 mL) and washed with 5% aqueous KOH solution (100 mL). To a solution of the crude

---

<sup>347</sup> Ethyl diazoacetate is commercially available from Aldrich, but was prepared from ethyl glycinate hydrochloride according to the literature: Searle, N. E. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 25. Our results were better with our own ethyl diazoacetate.

<sup>348</sup> Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 36-40.

*tert*-butyl diazoacetoacetate (1.87 g, 9 mmol) in acetonitrile (30 ml) was added 5% KOH (30 ml), and the reaction mixture was stirred for 1h. The reaction mixture was extracted with ether, and the organic layer was separated, dried over Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexane) provided the desired *tert*-butyl diazoacetoacetate as a yellow liquid (967 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.59 (s, 1H, HC(=N<sub>2</sub>-), 1.44 (s, 9H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 81.2, 28.2; IR (neat): 2981, 2110, 1738, 1370, 1251, 1155, 1032 cm<sup>-1</sup>.

**Methyl  $\alpha$ -diazoacetoacetate.**<sup>348</sup> The title compound was prepared from methyl acetoacetate in a similar manner as *t*-butyl  $\alpha$ -diazoacetoacetate. A yellow oil was obtained (64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71 (s, 1H, HC(N<sub>2</sub>-), 3.68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 51.6, 45.8; IR (neat) : 2957, 2113, 1704, 1373 cm<sup>-1</sup>.

**Diazoacetophenone (132).**<sup>349</sup> A solution of diazomethane (37.5 mmol) in ether is placed in a 250 mL flask under argon atmosphere. Triethylamine (5.2 mL, 37.5 mmol) is added, and the flask contents are cooled to -10 °C. A solution of benzoyl chloride (4.36 mL, 37.5 mol) (Note 3) in 30 mL of dry ether is added to the stirred mixture over a period of 30 minutes. Stirring is continued for one hour at 0 °C, then overnight at room temperature. The resulting triethylamine hydrochloride precipitate is filtered and washed with 25 mL of dry ether. The solvent is removed from the combined filtrate by rotary evaporation to give a yellow solid (3.02g, 55%). M.p. 42 °C (litt.: 44-48 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.56-7.52 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.46-7.42 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.91 (s, 1H, HC(N<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.2, 136.5, 132.6, 128.6, 126.6, 54.1; IR (neat): 3063, 2105, 1596, 1572, 1447, 1379, 1235 cm<sup>-1</sup>.

---

<sup>349</sup> Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 35-38.

***N,N*-dimethyldiazoacetamide (133).**<sup>350</sup> A solution of 9.7 g (75 mmol) of *N,N*-dimethylacetoacetamide, 14.4 g (75 mmol) of tosyl azide, and 10.4 mL (75 mmol) of triethylamine in 90 mL of acetonitrile was kept at 21 °C for 24 h and then stirred vigorously with 75 mL of KOH 3N for 3 hours. The product was partitioned between DCM (50 mL) and KOH 3N (50 mL). The organic layer was washed two times with KOH 3N (25 mL), dried with MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum. The orange oil recrystallized when it is stored in refrigerator (4.58 g, 54 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (s, 1H, HC(=N<sub>2</sub>-), 2.90 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 46.1, 36.1; IR (neat) 3069, 2934, 2094, 1606, 1412, 1397 cm<sup>-1</sup>.

***N*-methoxy-*N*-methyl diazoacetamide (134).**<sup>351</sup> The title compound was prepared from *N*-methoxy-*N*-methylacetoacetamide<sup>352</sup> in a similar manner as *N,N*-dimethyldiazoacetamide (133). A dark orange oil was obtained (65%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32 (s, 1H, HC(=N<sub>2</sub>-), 3.65 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, -NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 62.2, 47.1, 34.1; IR (neat) 2941, 2109, 1627, 1414, 1385, 1031 cm<sup>-1</sup>.

***N*-iso-butyl diazoacetamide.** The title compound was prepared according to the procedure of Fukayama.<sup>353</sup> The reaction was proceeded two times with low yield (22 and 28% yield).

---

<sup>350</sup> Bartlett, P. A.; Carruthers, N. I.; Winter, B. M.; Long, K. P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1284-1291.

<sup>351</sup> (a) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8517-8520. (b) Qi, X.; Ready, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3242-3244.

<sup>352</sup> *N*-methoxy-*N*-methylacetoacetamide was prepared according to the procedure of Doyle: Doyle, M. P.; Pieters, R. J.; Martin, S. F.; Austin, R. E.; Oalman, C. J.; Müller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1423-1434.

<sup>353</sup> Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195-3197.

**Dimethyl diazomethylphosphonate (135).**<sup>354</sup> A mixture of dimethyl methylphosphonate (2.00 mL, 18.4 mmol) and anhydrous THF (40 mL) was cooled to -78 °C. *n*-Butyllithium (7.66 mL of a 2.40 M solution in hexanes, 18.4 mmol) was added over 5 min, and the solution was allowed to stir at -78 °C for 30 min. 2,2,2-Trifluoroethyl trifluoroacetate (3.73 mL, 27.6 mmol) was added rapidly, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 15 min. The solution was then warmed to room temperature. The crude reaction mixture was partitioned between ether (150 mL) and HCl 3% (20 mL). The combined ether layers were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) and brine (10 mL), dried with MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to give a pale yellow oil which was used without purification in the next step.

This crude product was immediately dissolved in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (40 mL). *p*-ABSA (3.97 g, 16.5 mmol) was added, and the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (2.29 mL, 16.5 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Solvent was removed by rotary evaporation and the residue was suspended in CHCl<sub>3</sub> and filtered through a glass frit to remove the solid. Flash chromatography of the concentrated filtrate (100% EtOAc) gave dimethyl diazomethylphosphonate (1.03 g, 42%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.02 (s, 1H, HC(N<sub>2</sub>-), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8; IR (neat): 3457, 2957, 2852, 2109, 1461, 1299, 1248, 1027 cm<sup>-1</sup>.

**Ethyl methyldiazoacetate (136).**<sup>355</sup> To a suspension of a 60% NaH in mineral oil (5.5 g, 13.5 mmol) in dry ether (10 mL) was added a solution of ethyl-2-methyl acetoacetate (1.0 g, 6.95 mmol) in dry ether (2 mL) over a period of 5 min. The solution was cooled to 0 °C and TsN<sub>3</sub> (1.05 g, 8.1 mmol) in dry ether (5 mL) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was diluted with dry ether (10

---

<sup>354</sup> (a) Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540-2541. (b) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.

<sup>355</sup> (a) Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044-3049. (b) Benati, L.; Nanni, D.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5132-5138.

mL), stirred for 45 min and the precipitate was filtered off. The filtrate was washed with water (100 mL), the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the removal of the solvent yielded the pure title compound as a yellow oil (420 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (neat): 2080, 1670 cm<sup>-1</sup>.

**Ethyl Phenyldiazoacetate (137).**<sup>356</sup> To a solution of ethyl phenyl acetate (3.28 g, 20 mmol) and *p*-TsN<sub>3</sub> (3.94 g, 20 mmol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (30 mL) was added a solution of DBU (4.56 g, 30 mmol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (20 mL) dropwise at room temperature. The solution was stirred at room temperature overnight. Water (20 mL) was added. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (2 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by a silica gel column chromatography (1% EtOAc/hexane) to give the title product as yellow oil (3.19 g, 84%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.38 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.18 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.33 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2, 128.9, 125.7, 125.6, 123.9, 60.9, 14.4; IR (neat) 2087, 1705, 1500, 1371, 1247, 1153, 1051, 756 cm<sup>-1</sup>.

**Methyl (*E*)-Styryldiazoacetate (138).**<sup>357</sup>

To a stirred mixture of benzyl chloride (6.50 mL, 56.5 mmol), methyl acrylate (6.50 mL, 72.2 mmol) and tributylamine (13.8 mL, 57.8 mmol) was added Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.129 g, 0.570 mmol). The mixture was heated overnight at 110 °C then cooled to room temperature. The mixture was acidified with HCl 1N, extracted with ether. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, brine and was then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. (*E*)-Methyl 4-phenylbut-3-enoate was obtained as a colorless oil after distillation

---

<sup>356</sup> Padwa, A.; Sá, M. M.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2371.

<sup>357</sup> Davies, H. M. L.; Oldenburg, C. E. M.; McAfee, M. J.; Nordahl, J. G.; Henretta, J. P.; Romines, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 975-978.

(7.43 g, 75%).  $R_f$  0.40 (5% EtOAc/Hexane); b.p. 109-111 °C at 3 mmHg;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72-7.03 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6.52 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, PhCH-), 6.33 (td,  $J = 16, 7$  Hz, 1H, =CH-CH<sub>2</sub>-), 3.75 (s, 3H, Me), 3.28 (dd,  $J = 7, 1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 136.8, 133.5, 128.5, 127.5, 126.3, 121.7, 51.9, 38.2.

To a solution of methyl (*E*)-4-phenylbut-3-enoate (704 mg, 4 mmol) and *p*-ABSA (1.06 g, 4.4 mmol) in 8 mL anhydrous acetonitrile at 0 °C, was added DBU (0.64 ml, 4.4 mmol) dropwise. The resulting solution, stirred at ice-bath temperatures for 2 h, was passed through a short silica gel plug and eluted with dichloromethane until all red color had been collected. The filtrate was concentrated under reduced pressure at 20 °C and immediately purified by flash chromatography on silica gel (5% EtOAc/hexane) to afford the title product as a red oil (618 mg, 77%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.35-7.20 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 6.48 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, PhCH=CH-), 6.20 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, PhCH=CH-), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); IR (neat) 3025, 2952, 2084, 1706, 1633, 1600, 1501, 1441  $\text{cm}^{-1}$ .

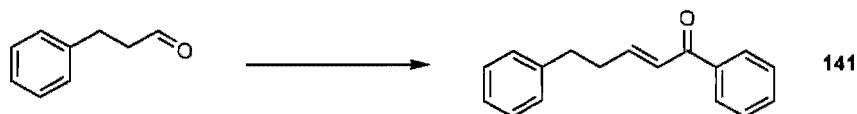
**Diethyl diazomalonate (139).**<sup>358</sup> A mixture of 16.0 g (0.10 mol) of diethylmalonate and 24.5 g (0.10 mol) of *p*-ABSA in 250 mL of acetonitrile was cooled to 0 °C, and 30.3 g (0.30 mol) of triethylamine is added to the stirring mixture in one portion. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred overnight. The solvent is removed under reduced pressure, and the residue was triturated with 500 mL of a 1:1 mixture of ether/hexane. The mixture is filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by chromatography on silica gel (10% ether/hexane) to give a yellow oil (13.78 g, 74%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.31 (q,  $J = 7$  Hz, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.3, 61.8, 14.51; IR (neat) 3021, 2985, 2142, 1750, 1731, 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

---

<sup>358</sup> Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709–1716.

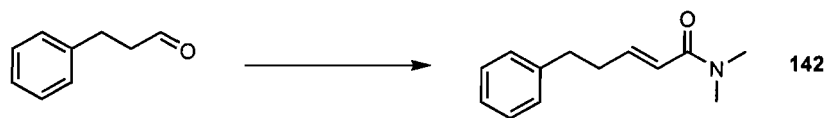


**Ethyl diazoacetoacetate (140).**<sup>358</sup> A mixture of 13.0 g (0.10 mol) of ethyl acetoacetate and 24.5 g (0.10 mol) of *p*-ABSA in 250 mL of acetonitrile was cooled to 0 °C, and 30.3 g (0.30 mol) of triethylamine is added to the stirring mixture in one portion. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred overnight. The solvent is removed under reduced pressure, and the residue was triturated with 500 mL of a 1:1 mixture of ether/hexane. The mixture is filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by chromatography on silica gel (20% ether/hexane) to give a yellow oil (12.8 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 1.34 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.4, 161.7, 61.6, 28.4, 14.5; IR (neat) 3021, 2986, 2142, 1716, 1654 cm<sup>-1</sup>.

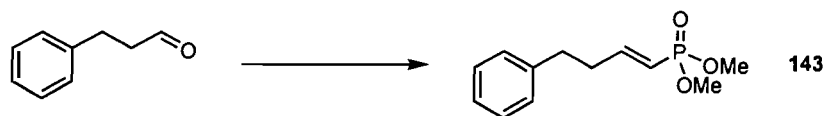


**(*E*)-1,5-Diphenylpent-2-en-1-one (141).**<sup>359</sup> The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (132 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ketone (163 mg, 69%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.45 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89-7.86 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.57-7.53 (m, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 7.47-7.43 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.33-7.29 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.23-7.20 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*, -CH=CHCO-), 7.11-7.04 (m, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 6.87 (d, *J* = 15 Hz, 1H, -CH=CHCO-), 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>-), 2.67-2.62 (m, 2H, -PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.8, 148.4, 140.7, 137.8, 132.6, 128.5, 128.49, 128.47, 128.3, 126.5, 126.1, 34.5, 34.4; IR (neat) 2980, 1705, 1419, 1219 cm<sup>-1</sup>; HMRS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 237.1273. Found: 237.1270.

<sup>359</sup> Hon, Y.-S.; Lu, L.; Chang, R.-C.; Lin, S.-W.; Sun, P.-P.; Lee, C.-F. *Tetrahedron* 2000, 56, 9269-9279.

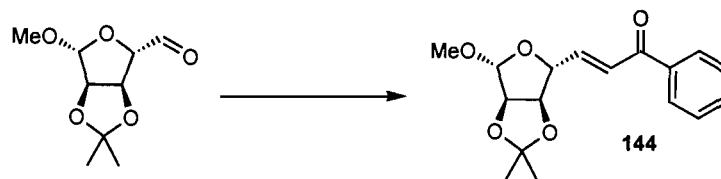


**(E)-N,N-Dimethyl-5-phenylpent-2-enamide (142).**<sup>360</sup> The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (132  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (177 mg, 87%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (25% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.24 (50% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.20-7.16 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.88 (dt,  $J = 15, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 6.21 (dt,  $J = 15, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 2.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 2.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 2.77 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.55-2.48 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 144.6, 141.0, 128.3, 128.3, 125.9, 120.9, 37.2, 35.5, 34.6, 34.1; IR (neat) 2926, 2236, 1659, 1615, 1495, 1395, 1141, 730  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 226.1202. Found: 226.1202.



**(E)-Dimethyl 4-phenylbut-1-enylphosphonate (143).** The title compound was prepared from hydrocinnamaldehyde (132  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired phosphonate (166 mg, 69%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.36 (100% EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.21-7.16 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.89-6.76 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHPO}-$ ), 5.62 (dd,  $J = 21, 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHPO}-$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.78 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.59-2.53 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.5 (d,  $J = 4$  Hz), 140.4, 128.5, 128.3, 126.1, 116.1 (d,  $J = 187$  Hz), 52.2, 52.1, 35.6, 33.9;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.9; IR (neat) 2950, 1632, 1437, 1249, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{PNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 263.0807. Found: 263.0803.

<sup>360</sup> Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S. Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544-14545.



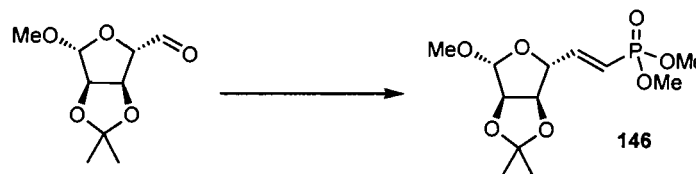
**(E)-3-((3aR,4R,6R,6aR)-Tetrahydro-4-methoxy-2,2-dimethylfuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (144).** The title compound was prepared from methyl 2,3-*O*-isopropylidene-β-*D*-ribo-pentodialdo-1,4-furanoside<sup>274</sup> (202 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ketone (176 mg, 58%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.26 (20% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -16.7$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-7.91 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.48-7.44 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*), 7.06 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 6.95 (dd,  $J = 16, 7$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 5.06 (s, 1H, MeO-CH-), 4.99 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, -CH-CH=CHCO-), 4.74 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, -CH-), 4.64 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, -CH-), 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2, 145.7, 137.3, 133.0, 128.6, 128.5, 126.3, 112.7, 109.7, 86.6, 85.2, 84.1, 55.0, 26.4, 24.9; IR (neat) 2936, 1672, 1209, 1091 cm<sup>-1</sup>; HMRS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 327.1202. Found: 327.1199.



**(E)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-[methyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-β-*D*-ribo-hept-5-enofuranosid]uronamide (145).**<sup>361</sup> The title compound was prepared from methyl 2,3-*O*-isopropylidene-β-*D*-ribo-pentodialdo-1,4-furanoside<sup>274</sup> (202 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction

<sup>361</sup> Manjunath, B. N.; Sane, N. P.; Aidhen, I. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2851-2855.

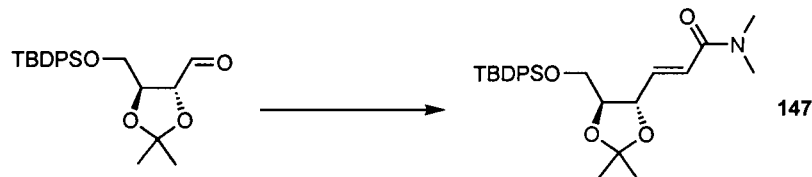
time 16 h). The desired amide (238 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (0.20% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.28 (50% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -18.9$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 16, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 6.60 (dd,  $J = 16, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 5.02 (s, 1H,  $\text{MeO}-\text{CH}-$ ), 4.82 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 4.68 (dd,  $J = 6, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 4.61 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}-$ ), 1.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 144.3, 120.1, 112.5, 109.7, 86.6, 85.3, 84.1, 61.7, 54.9, 32.2, 26.4, 25.0. IR (neat) 2936, 1666, 1637, 1382, 1090  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.1261. Found: 310.1257.



**(E)-Dimethyl 2-((3aR,4R,6R,6aR)-tetrahydro-4-methoxy-2,2-dimethylfuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl)vinylphosphonate (146).**<sup>362</sup> The title compound was prepared from methyl 2,3-*O*-isopropylidene- $\beta$ -*D*-ribo-pentadialdo-1,4-furanoside<sup>274</sup> (202 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired phosphonate (206 mg, 67%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (100% EtOAc).  $\alpha_D^{25} = -9.52$  (c 2.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.81-6.69 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 5.90-5.81 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 5.00 (s, 1H,  $\text{MeOCH}-$ ), 4.73 (s(br), 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 4.66 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 4.58 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.2 (d,  $J = 6$  Hz), 117.3 (d,  $J = 187$  Hz), 112.7, 109.7, 86.9 (d,  $J = 24$  Hz), 85.0, 83.8, 55.0, 52.3 (d,  $J = 6$  Hz), 26.4, 24.9;  $^{31}\text{P NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.7; IR

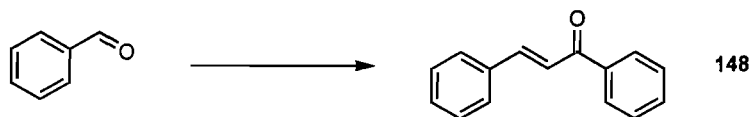
<sup>362</sup> Blackburn, G. M.; Rashid, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 40-41.

(neat) 2951, 1438, 1374, 1252, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{PO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 309.1097. Found: 309.1095.

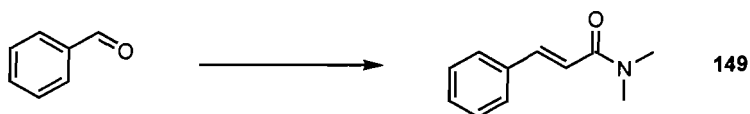


**(E)-N,N-Dimethyl 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4*S*,5*S*-(isopropylidenedioxy)hex-2-enamide (147).** The title compound was prepared from (2*S*, 3*S*)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-1-butanol<sup>363</sup> (399 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (360 mg, 77%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (30% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.21 (50% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -4.0$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69-7.65 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.44-7.35 (m, 6H,  $H_{ar}$ ), 6.85 (dd,  $J = 15, 5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 6.55 (dd,  $J = 15, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 4.68-4.65 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 3.90-3.76 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}-$ ), 3.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}-$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}-$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.06 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 141.5, 135.61, 135.57, 133.06, 133.00, 129.79, 129.73, 127.74, 127.70, 121.0, 109.7, 80.9, 77.3, 62.8, 37.3, 35.7, 27.0, 26.8, 26.7, 19.2; IR (neat) 2932, 2858, 1711, 1621, 1112  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 490.2390. Found: 490.2399.

<sup>363</sup> Yang, J.-H.; Liu, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2525-2528.



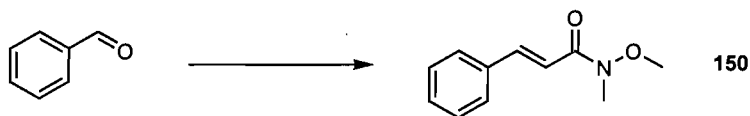
**1,3-Diphenylprop-2-en-1-one (148).**<sup>364</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ketone (154 mg, 74%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.49 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.01 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.82 (d,  $J = 18$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 7.67-7.49 (m, 6H,  $H_{ar}$ , -CH=CHCO-), 7.43-7.41 (m, 3H,  $H_{ar}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.5, 144.8, 138.1, 134.8, 132.7, 130.5, 128.9, 128.6, 128.4, 128.4, 122.0; IR (neat) 3059, 1662, 1604, 1335, 1214  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{AgO}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 314.9939. Found: 314.9946.



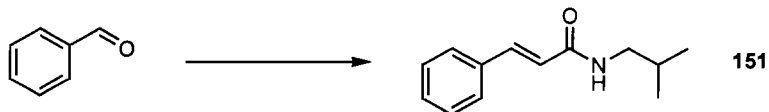
**(E)-N,N-Dimethyl-3-phenylprop-2-enamide (149).**<sup>365</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (147 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (30% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.22 (50% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 7.53-7.50 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.36-7.34 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.88 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 3.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 142.2, 135.3, 129.4, 128.7, 127.7, 117.4, 37.3, 35.8; IR (neat) 3468, 2928, 1650, 1607, 1496, 1394, 1140  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 176.1069. Found: 176.1072.

<sup>364</sup> Crawford, J. J.; Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5073-5076.

<sup>365</sup> Tsuge, O.; Sone, K.; Urano, S.; Matsuda, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5171-5177.



**(E)-N-Methoxy-N-methyl-3-phenylprop-2-enamide (150).**<sup>366</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (138 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% DCM).  $R_f$  0.22 (100% DCM).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 7.58-7.55 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.50-7.36 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.04 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 3.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 143.4, 133.0, 129.8, 128.7, 128.0, 115.7, 61.8, 32.4; IR (neat) 2936, 1655, 1618, 1380  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 192.1019. Found: 192.1013.



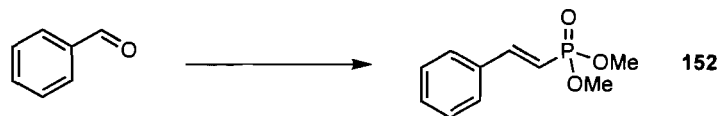
**(E)-N-Isobutyl-3-phenylprop-2-enamide (151).**<sup>367</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (156 mg, 77%) was obtained as a white solid after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.44 (50% EtOAc/hexanes). M.p. 103  $^\circ\text{C}$  (litt. 110-114  $^\circ\text{C}$ ).<sup>368</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 7.51-7.48 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.38-7.33 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.41 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, -CH=CHCO-), 5.74 (s(br), 1H, -NH-), 3.24-3.21 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-), 1.89-1.79 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), 0.96 (d,  $J = 7$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 140.8, 134.8, 129.5, 128.7, 127.7, 120.7,

<sup>366</sup> Bariau, A.; Canet, J.-L.; Chalard, P.; Troin, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3650-3660.

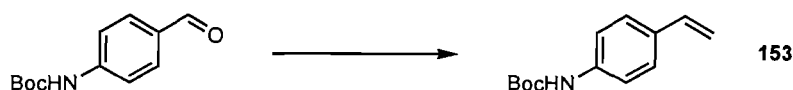
<sup>367</sup> Huang, Z.-Z.; Wen, L.-W.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2579-2584.

<sup>368</sup> Delaney, A. D.; Currie, D. J.; Holmes, H. L. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3278.

47.0, 28.6, 20.1; IR (neat) 3291, 2959, 1654, 1619, 1548, 1338, 1223, 981  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 204.1382. Found: 204.1375.



**(E)-dimethyl 2-phenylvinylphosphonate (152).**<sup>369</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired phosphonate (115 mg, 54%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.58 (100% EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.47 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 3H), 6.21 (t,  $J = 18$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 11$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6 (d,  $J = 7$  Hz), 134.6 (d,  $J = 23$  Hz), 130.3, 128.8, 127.7, 112.3 (d,  $J = 191$  Hz), 52.4 (d,  $J = 5$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1; IR (neat) 2952, 1707, 1640, 1438, 1180, 1119, 1032  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 213.0675. Found: 213.0669.



**tert-butyl 4-vinylphenylcarbamate (153).**<sup>370</sup> The title compound was prepared from tert-butyl 4-formylphenylcarbamate<sup>247</sup> (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired alkene (171 mg, 78%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.24 (10% EtOAc/hexanes). M.p. 86  $^\circ\text{C}$  (litt. 84  $^\circ\text{C}$ ).<sup>370</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.30 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 6.65 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.48 (s,(br), 1H, BocNH-), 5.65 (dd,  $J = 18, 1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.16 (dd,  $J = 11, 1$  Hz, 1H,

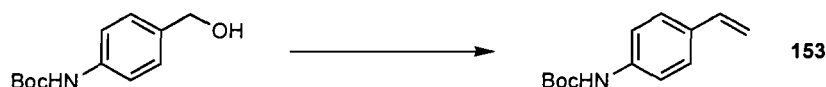
<sup>369</sup> Thielges, S.; Bisseret, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 681-684.

<sup>370</sup> Gligorich, K. M.; Cummings, S. A.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14193-14195.

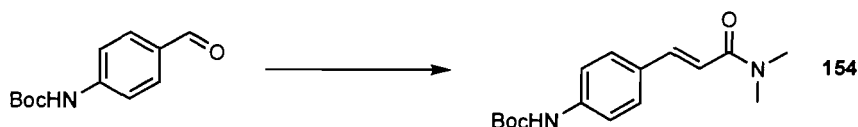


-CH=CH<sub>2</sub>-cis), 1.51 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5, 137.8, 136.1, 132.4, 126.8, 118.3, 112.3, 80.5, 28.3.

***tert*-butyl 4-vinylphenylcarbamate (153).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-formylphenylcarbamate (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction time 16 h). The desired alkene (193 mg, 88%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

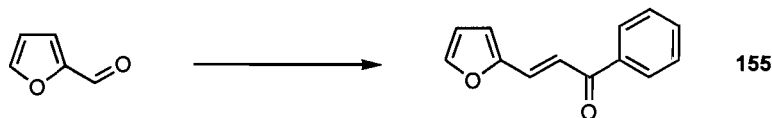


***tert*-butyl 4-vinylphenylcarbamate (153).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)phenylcarbamate (223 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (180 mg, 82%) was obtained as a white solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

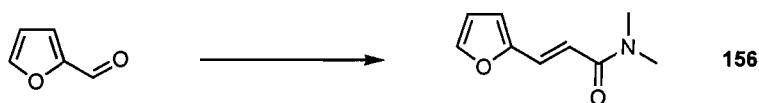


***tert*-Butyl 4-((*E*)-2-(dimethylcarbamoyl)vinyl)phenylcarbamate (154).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 4-formylphenylcarbamate<sup>247</sup> (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **N** (reaction time 16 h). The desired amide (223 mg, 77%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.38 (80% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s(br), 1H, BocNH-), 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.11 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.02 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH-), 6.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H, ArCH=CH-), 2.67 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C) δ 165.3, 151.9, 139.9, 139.6, 128.7, 127.4, 117.9, 116.3, 78.6, 35.2, 27.4; IR (neat) 3228, 2929, 2232, 1719, 1646, 1646, 1592, 1521,

1320, 1239, 1157  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1708.  
Found: 291.1703.



**(E)-3-(Furan-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (155).**<sup>371</sup> The title compound was prepared from furan-2-carbaldehyde (82  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired ketone (147 mg, 74%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04-8.02 (m, 2H,  $H_{ar}$  + Fur- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 7.62-7.44 (m, 6H,  $H_{ar}$  + Fur- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.72 (d,  $J = 4$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.51 (dd,  $J = 4, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.7, 151.6, 144.8, 138.0, 132.7, 130.6, 128.5, 128.3, 119.2, 116.2, 112.6; IR (neat) 3060, 1662, 1600, 1550, 1283, 1223, 1012  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 199.0759. Found: 199.0753.

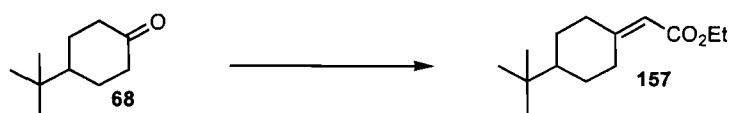


**(E)-3-(Furan-2-yl)-N-methoxy-N-methylacrylamide (156).** The title compound was prepared from furan-2-carbaldehyde (82  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure N (reaction time 16 h). The desired amide (134 mg, 82%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (25% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.25 (50% EtOAc/hexanes. M.p. 68  $^\circ\text{C}$  (litt. 70-71  $^\circ\text{C}$ ).<sup>372</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 15$  Hz, 1H, Fur- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 7.43 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.80 (d,  $J = 15$  Hz, 1H, Fur- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.54 (d,  $J = 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.44 (dd,  $J = 3, 2$

<sup>371</sup> Ranu, B. C.; Jana, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8621.

<sup>372</sup> Friedl, Z.; Böhm, S.; Goljer, I.; Piklerová, A.; Pořová, D.; Ričková, A.; Kováč, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 409.

Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 3.15 (s, 3H,  $CH_3$ -), 3.05 (s, 3H,  $CH_3$ -).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.4, 151.7, 143.7, 129.1, 114.9, 113.6, 112.1, 37.3, 35.9. IR (neat) 2936, 1653, 1611, 1559, 1496, 1395  $cm^{-1}$ . HMRS (ESI) calcd for  $C_9H_{12}NO_2$   $[M+H]^+$ : 166.0862. Found: 166.0864.



**Ethyl 2-(4-*tert*-butylcyclohexylidene)acetate (157).**<sup>373</sup> The title compound was prepared from 4-*tert*-butylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80 °C with 0.5 equiv. of phenol (reaction time 48 h). The desired ester (170 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.35 (5% EtOAc/hexanes).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.59 (s, 1H, = $CHCO_2Et$ ), 4.14 (q,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.88-3.85 (m, 1H,  $-CH-C=$ ), 2.32-2.29 (m, 1H,  $-CH_2-$ ), 2.19-2.11 (m, 1H,  $-CH_2-$ ), 1.95-1.91 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 1.86-1.78 (m, 1H,  $-CH_2-$ ), 1.27 (t,  $J = 8$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.25-1.10 (m, 3H,  $-CH_2-$ ), 0.85 (s, 9H,  $(CH_3)_3C-$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.8, 163.5, 112.6, 59.4, 47.7, 37.8, 32.4, 29.5, 29.1, 28.4, 27.5, 14.3; IR (neat) 2948, 2867, 1716, 1648, 1478, 1365, 1247, 1143  $cm^{-1}$ .

**Ethyl 2-(4-*tert*-butylcyclohexylidene)acetate (157).** The title compound was prepared from 4-*tert*-butylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80 °C with 0.5 equiv. of benzoic acid (61 mg) (reaction time 24 h). The desired ester (128 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).

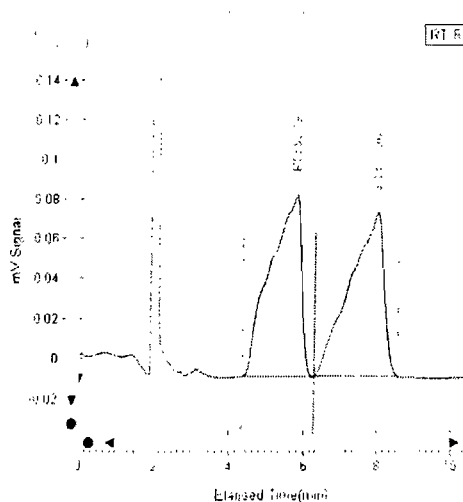
**Ethyl 2-(4-*tert*-butylcyclohexylidene)acetate (157).** The title compound was prepared from 4-*tert*-butylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in refluxing toluene with 0.5 equiv. of phenol (reaction time

<sup>373</sup> Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027-4029.

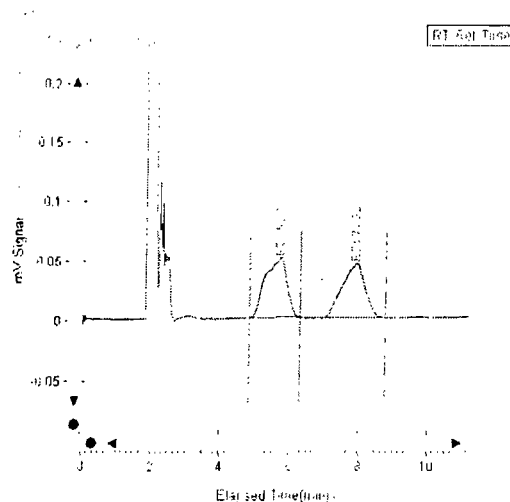
40 h). The desired ester (128 mg, 57%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).

**Ethyl 2-(4-*tert*-butylcyclohexylidene)acetate (157).** To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.05 mmol) in toluene at room temperature was added triphenylphosphine (0.315 g, 1.20 mmol) and (*S*)-BINOL (143 mg, 0.50 mmol), followed by 4-*tert*-butylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol). The resulting mixture was heated and EDA (207  $\mu$ L, 2.00 mmol) was added in a single portion. The reaction was stirred overnight. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (141 mg, 63%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.35 (5% EtOAc/hexanes).

1% ee determined by SFC analysis using Chiralcel OD-H chiralpak column (25 cm, 35  $^{\circ}$ C, 1% *i*-PrOH at 100 bar, 2 mL/min, 210 nm, 10 mL injection volume), retention time:  $t_{\text{major}} = 5.72$  and  $t_{\text{minor}} = 7.92$ .



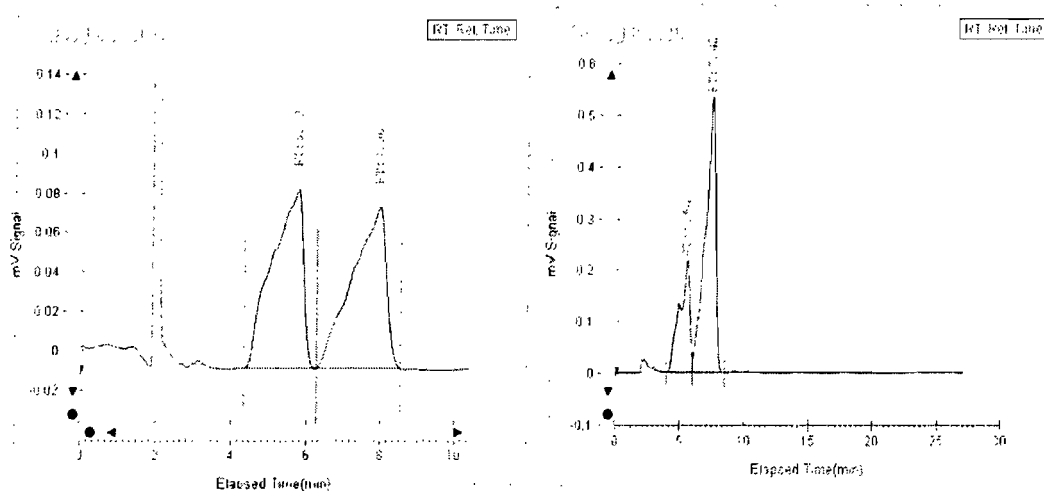
Racemic

(*S*)-BINOL

**Ethyl 2-(4-*tert*-butylcyclohexylidene)acetate (157).** To a solution of copper(I) iodide (10 mg, 0.05 mmol) in toluene at room temperature was added triphenylphosphine (0.315 g, 1.20 mmol) and (*R,R*)-(Me,Me)-TADDOL-(Ph) (233 mg, 0.50 mmol), followed by 4-*tert*-butylcyclohexanone (154 mg, 1.00 mmol). The resulting mixture was heated and EDA (207  $\mu$ L, 2.00 mmol) was added in a

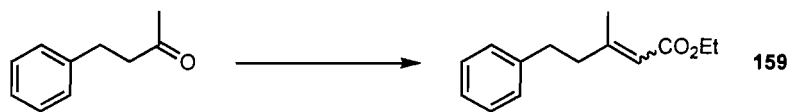
single portion. The reaction was stirred overnight. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (123 mg, 55%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.35 (5% EtOAc/hexanes).

1% ee determined by SFC analysis using Chiralcel OD-H chiralpak column (25 cm, 35 °C, 1% *i*-PrOH at 100 bar, 2 mL/min, 210 nm, 10 mL injection volume), retention time:  $t_{\text{minor}} = 5.54$  and  $t_{\text{major}} = 7.42$ .



Racemic

(*R,R*) (Me,Me)-TADDOL-(Ph)

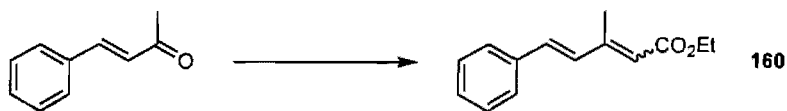


**Ethyl 3-methyl-5-phenylpent-2-enoate (159).**<sup>374</sup> The title compound was prepared from benzylacetone (150  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80 °C with 0.5 equiv. of phenol (reaction time 40 h). The desired ester (172 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). ***E*-isomer.**  $R_f$  0.26 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.15 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 5.68 (s, 1H, = $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ),

<sup>374</sup> Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473-9474.

4.13 (q,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.76 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.42 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.26 (q,  $J = 8$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 159.0, 141.2, 128.6, 128.4, 126.2, 116.1, 59.6, 42.8, 34.0, 19.0, 14.4; IR (neat) 2981, 2939, 1713, 1648, 1495, 1273, 1140  $\text{cm}^{-1}$ . **Z-isomer.**  $R_f$  0.34 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.17 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 5.69 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.14 (q,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.91 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.78 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.27 (q,  $J = 8$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4, 159.7, 141.8, 128.6, 128.5, 126.1, 116.8, 59.7, 35.7, 34.7, 25.7, 14.5; IR (neat) 2979, 2937, 1710, 1648, 1455, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

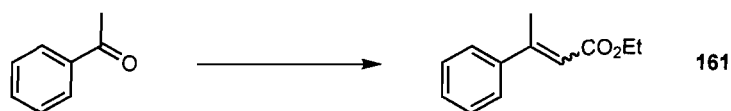
**Ethyl 3-methyl-5-phenylpent-2-enoate (159).** The title compound was prepared from benzylacetone (150  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80  $^\circ\text{C}$  with 0.5 equiv. of benzoic acid (61 mg) (reaction time 40 h). The desired ester (172 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).



**Ethyl 3-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoate (160).**<sup>375</sup> The title compound was prepared from *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one (146 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80  $^\circ\text{C}$  with 0.5 equiv. of phenol (reaction time 24 h). The desired ester (140 mg, 65%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes). **E,E-isomer.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.48 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.26-7.38 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.94 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}-$ ), 6.81 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}-$ ), 5.91 (s, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.41 (d,  $J = 1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 152.0, 134.0, 131.9, 128.7, 128.6, 127.0, 119.8, 59.8, 14.3, 13.7. **Z,E-isomer.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

<sup>375</sup> Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493-2496.

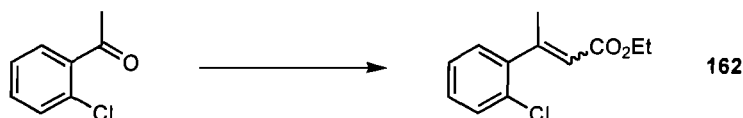
8.43 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, PhCH=CH-), 7.52-7.55 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.24-7.36 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.90 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, PhCH=CH-), 5.75 (s, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.11 (d,  $J = 1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 150.7, 136.6, 135.2, 128.6, 127.3, 125.8, 117.6, 59.7, 20.8, 14.3.



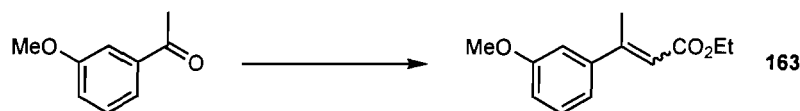
**Ethyl 3-phenylbut-2-enoate (161).**<sup>375</sup> The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80 °C with 0.5 equiv. of phenol (reaction time 48 h). The desired ester (129 mg, 68%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **E-isomer.**  $R_f$  0.31 (5% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46-7.49 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.35-7.39 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.13 (q,  $J = 2$  Hz, 1H, =CHCO<sub>2</sub>Et), 4.22 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (d,  $J = 2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.32 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.9, 155.5, 142.2, 128.9, 128.5, 126.3, 117.1, 59.8, 17.9, 14.3. **Z-isomer.**  $R_f$  0.35 (5% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.38 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.19-7.22 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 5.91 (q,  $J = 2$  Hz, 1H, =CHCO<sub>2</sub>Et), 3.99 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (d,  $J = 2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.08 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.9, 155.4, 140.8, 127.9, 127.7, 126.8, 117.7, 59.7, 27.1, 13.9.

**Ethyl 3-phenylbut-2-enoate (161).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in refluxing toluene with 0.5 equiv. of phenol (reaction time 40 h). The desired ester (143 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).

**Ethyl 3-phenylbut-2-enoate (161).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80  $^{\circ}\text{C}$  with 0.5 equiv. of benzoic acid (61 mg) (reaction time 24 h). The desired ester (94 mg, 49%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).



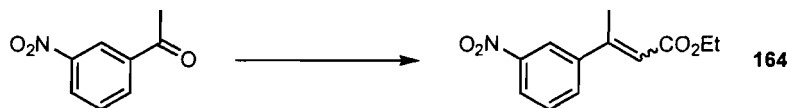
**Ethyl 3-(2-chlorophenyl)but-2-enoate (162).**<sup>376</sup> The title compound was prepared from 2'-chloroacetophenone (130  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **O** (reaction time 24 h). The desired ester (175 mg, 78%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes). **E-isomer.**  $R_f$  0.35 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.37 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.26-7.23 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.17-7.15 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.83 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.22 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3, 155.6, 142.6, 131.2, 129.8, 129.0, 128.9, 126.7, 120.5, 59.9, 20.1, 14.2. **Z-isomer.**  $R_f$  0.39 (1% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.38 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.27-7.24 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.10-7.08 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.02 (q,  $J = 2$  Hz, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 3.99 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.17 (d,  $J = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 153.2, 140.3, 130.6, 129.1, 128.4, 127.8, 126.5, 119.7, 59.7, 25.9, 13.8.



<sup>376</sup> Pinna, G. A.; Cignarella, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Villa, S.; Grella, G. E.; Cossu, G.; Fratta, W. *Biorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4015-4026.

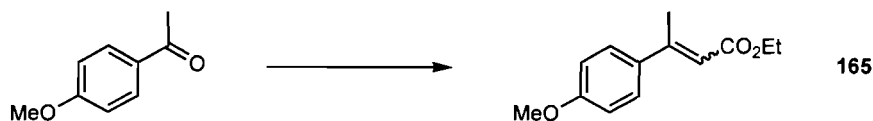


**Ethyl 3-(3-methoxyphenyl)but-2-enoate (163).** The title compound was prepared from 3'-methoxyacetophenone (137  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in refluxing toluene (reaction time 48 h). The desired ester (139 mg, 63%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **E-isomer.**  $R_f$  0.35 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.07-7.05 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.99-6.98 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.91-6.88 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.13 (q,  $J = 2$  Hz, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.21 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.56 (d,  $J = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 159.5, 155.3, 143.7, 129.4, 118.7, 117.2, 114.3, 114.2, 114.2, 112.0, 59.8, 55.2, 18.0, 14.3. **Z-isomer.**  $R_f$  0.41 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.24 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.86-6.83 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.80-6.77 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.74-6.73 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.90 (q,  $J = 2$  Hz, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.00 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 2.16 (d,  $J = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.09 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 159.0, 154.8, 142.2, 128.9, 119.1, 117.8, 112.9, 112.5, 59.7, 55.1, 27.0, 13.9.

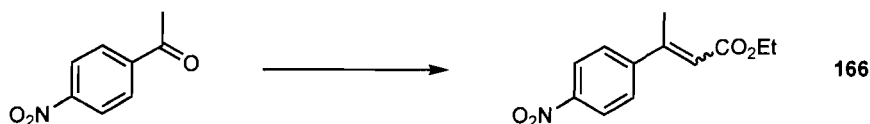


**Ethyl 3-(3-nitrophenyl)but-2-enoate (164).** The title compound was prepared from 3'-nitroacetophenone (165 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** (reaction time 48 h). The desired ester (181 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **E-isomer.**  $R_f$  0.43 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 8.22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.79 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.56 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.20 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.23 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.32 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 152.3, 148.3, 143.7, 132.1, 129.5, 123.5, 121.2, 119.4, 60.2, 17.8, 14.2. **Z-isomer.**  $R_f$  0.47 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20-8.08 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 8.08 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.54-7.53 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.02 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.02 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.16 (d,  $J = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.09 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.7, 159.0, 154.8, 142.2, 128.9, 119.1, 117.8, 112.9, 112.5, 59.7, 55.1, 27.0, 13.9.

OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1, 152.7, 147.8, 142.3, 133.2, 128.8, 122.5, 122.0, 119.4, 60.0, 26.8, 13.9.



**Ethyl 3-(4-methoxyphenyl)but-2-enoate (165).**<sup>37</sup> The title compound was prepared from 4'-methoxyacetophenone (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in refluxing toluene (reaction time 72 h). The desired ester (128 mg, 58%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **E-isomer.** *R<sub>f</sub>* 0.39 (10% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.10 (s, 1H, =CHCO<sub>2</sub>Et), 4.20 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 2.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.31 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 160.3, 154.8, 134.2, 127.6, 115.2, 113.7, 59.6, 55.3, 17.6, 14.3. **Z-isomer.** *R<sub>f</sub>* 0.43 (10% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.87 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.87 (q, *J* = 2 Hz, 1H, =CHCO<sub>2</sub>Et), 4.03 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 2.16 (d, *J* = 2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 159.3, 154.9, 132.6, 128.5, 117.0, 113.2, 59.7, 55.2, 27.0, 14.0.

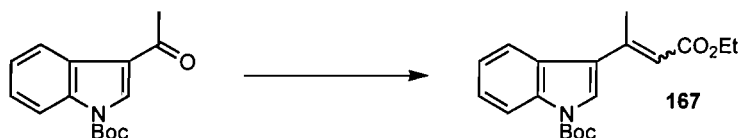


**Ethyl 3-(4-nitrophenyl)but-2-enoate (166).**<sup>377</sup> The title compound was prepared from 4'-nitroacetophenone (165 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** (reaction time 24 h). The desired ester (207 mg, 88%) was obtained

<sup>377</sup> Kagabu, S.; Shimizu, Y.; Ito, C.; Moriya, K. *Synthesis* **1992**, *9*, 830.

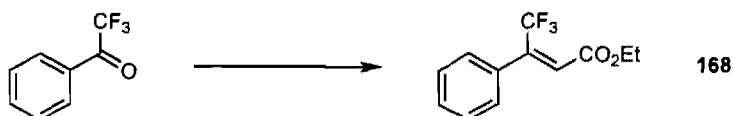
as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). **E-isomer**.  $R_f$  0.40 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.19 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 152.6, 148.5, 147.8, 127.2, 123.7, 120.1, 60.2, 17.8, 14.2. **Z-isomer**.  $R_f$  0.46 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.01 (q,  $J = 2$  Hz, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.01 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.20 (d,  $J = 2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.12 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 153.3, 148.0, 147.0, 127.7, 123.2, 119.2, 60.0, 26.7, 13.9.

**Ethyl 3-(4-nitrophenyl)but-2-enoate (166)**. The title compound was prepared from 4'-nitroacetophenone (165 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in toluene at 80 °C with 0.5 equiv. of benzoic acid (61 mg) (reaction time 24 h). The desired ester (153 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

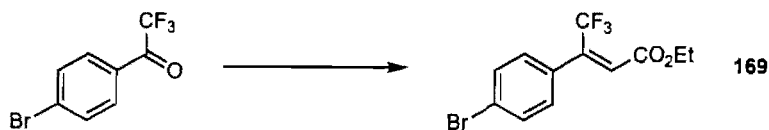


**tert-butyl 3-(1-(ethoxycarbonyl)prop-1-en-2-yl)-1H-indole-1-carboxylate (167)**. The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-acetyl-1H-indole-1-carboxylate<sup>302</sup> (259 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **O** in refluxing toluene (reaction time 48 h). The desired ester (207 mg, 63%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **E-isomer**.  $R_f$  0.54 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.86 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.78 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.39-7.27 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.39 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.68 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 1.34 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 149.3, 148.5, 136.0, 127.5, 125.7, 124.8, 123.2, 122.9, 120.7, 116.3, 115.4, 84.4, 59.7, 28.1, 18.4, 14.3. **Z-isomer**.  $R_f$  0.59 (20%

EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17-8.15 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.61 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.39-7.21 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 6.10 (s, 1H,  $=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 3.98 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.69 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 1.00 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.8, 146.0, 128.7, 124.8, 124.3, 123.6, 122.5, 120.8, 120.7, 120.0, 119.4, 115.3, 83.8, 59.9, 28.1, 27.0, 13.8.



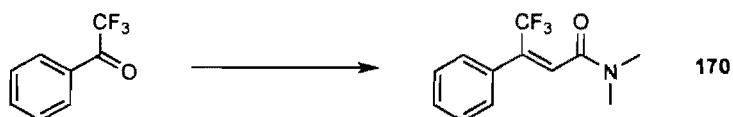
**(Z)-ethyl 4,4,4-trifluoro-3-phenylbut-2-enoate (168).**<sup>378</sup> The title compound was prepared from 2,2,2-trifluoroacetophenone (140  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (200 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.20 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.36 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.05 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.1, 142.3 (q,  $J = 31$  Hz), 131.0, 129.2, 128.5, 128.1, 124.5 (q,  $J = 5$  Hz), 122.4 (q,  $J = 267$  Hz), 61.0, 13.6;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -69.0; IR (neat) 2987, 1737, 1285, 1178, 1134  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2$ : 245.0789. Found: 245.0793.



**(Z)-ethyl 3-(4-bromophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enoate (169).** The title compound was prepared from 1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethanone (253 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (239 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.44 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR

<sup>378</sup> Pinna, G. A.; Cignarella, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Villa, S.; Grella, G. E.; Cossu, G.; Fratta, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4015-4026.

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.07 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.11 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.7, 141.4 (q,  $J$  = 31 Hz), 131.4, 130.2, 129.7, 128.1, 124.9 (q,  $J$  = 5 Hz), 122.4 (q,  $J$  = 273 Hz), 61.2, 13.7; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -69.0; IR (neat) 2985, 1736, 1491, 1284, 1258, 1180, 1134 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 322.9895. Found: 322.9888.

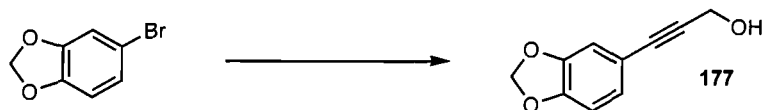


**(Z)-4,4,4-trifluoro-N,N-dimethyl-3-phenylbut-2-enamide (170).** The title compound was prepared from 2,2,2-trifluoroacetophenone (140  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired amide (173 mg, 71%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (30% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.27 (50% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (s(br), 5H), 6.75 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4, 134.6 (q,  $J$  = 30 Hz), 131.0, 129.4, 128.5, 128.3, 127.9 (q,  $J$  = 5 Hz), 122.8 (q,  $J$  = 272 Hz), 37.2, 34.1; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -66.8; IR (neat) 2933, 1639, 1278, 1173, 1125 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO: 244.0949. Found: 244.0937.

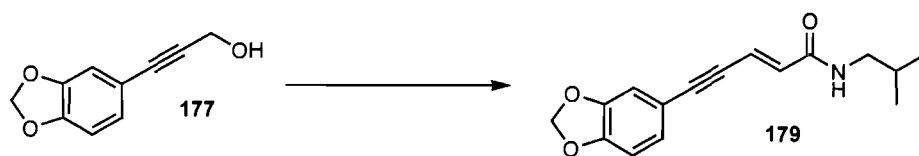


**(Z)-4,4,4-trifluoro-N-methoxy-N-methyl-3-phenylbut-2-enamide (171).** The title compound was prepared from 2,2,2-trifluoroacetophenone (140  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired amide (205 mg, 79%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.23 (20% EtOAc/hexanes). IR (neat) 2940, 1668,

1275, 1173, 1127  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) calc. for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 260.0898. Found: 260.0901.



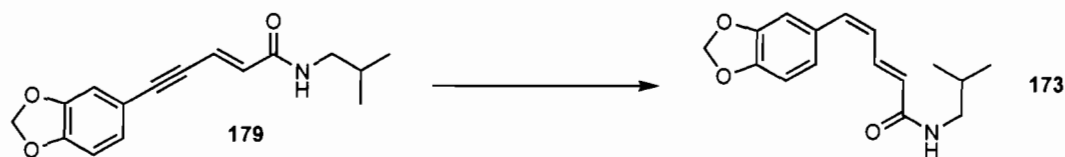
**3-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-yn-1-ol (177).**<sup>127,128</sup>  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  (8.0 mg, 0.030 mmol),  $\text{CuI}$  (4.0 mg, 0.020 mmol), and  $[(\text{t}\text{Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$  (19 mg, 0.065 mmol) were placed in a vessel which was backfilled with argon. Dioxane (1.0 mL),  $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$  (166 mL, 1.20 mmol) then 1-bromo-3,4-(methylenedioxy)benzene 5-bromobenzo[*d*][1,3]dioxole (120 mL, 1.00 mmol), and propargyl alcohol (116 mL, 2.00 mmol) were added and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with  $\text{EtOAc}$  (10 mL), filtered through a plug of silica gel. The solvent was removed under reduced pressure to afford the alcohol **177** as a yellow solid after flash chromatography (25%  $\text{EtOAc}$ /hexanes). Yield: 134 mg (76%).  $R_f$  0.35 (40%  $\text{EtOAc}$ /hexanes). M.p. 73  $^\circ\text{C}$  (lit. 75.5-76  $^\circ\text{C}$ ).<sup>127</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (dd,  $J = 8$ , 2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.87 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.74 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.96 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.46 (s(br), 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.85 (s(br), 1H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.0, 147.3, 126.3, 115.6, 111.6, 108.3, 101.2, 85.5, 85.5, 51.6; IR (neat): 3270, 2951, 2255, 1717, 1490, 1447, 1172, 907, 731  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{Ag}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 282.9524. Found: 282.9519.



**(*E*)-5-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-*N*-isobutylpent-2-en-4-ynamide (179).** To a solution of  $\text{MnO}_2$  (200 mg, 11.3 mmol) in  $\text{DCM}$  was added the alcohol **177** (200 mg, 1.13 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The

reaction mixture was filtered through a plug of Celite<sup>®</sup>. The mixture was concentrated to give the desired aldehyde as yellow solid after flash chromatography (25% EtOAc/hexanes). Yield: 163 mg (83%).  $R_f$  0.42 (40% EtOAc/hexanes). M.p. 78 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H, -CHO), 7.19 (dd,  $J = 8$ , 2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.83 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.04 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6, 150.6, 147.7, 129.5, 112.7, 112.3, 108.9, 101.9, 96.0, 88.0; IR (neat) 2902, 2181, 1655, 1489, 907  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 175.0395. Found: 175.0392.

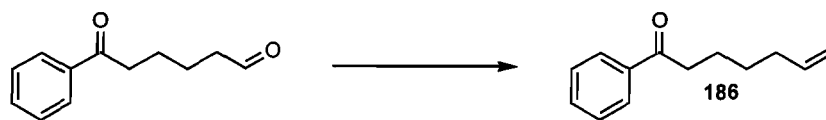
To a solution of copper(I) iodide (5.0 mg, 0.030 mmol) and triphenylphosphine (181 mg, 0.690 mmol) in THF (2 mL) under an argon atmosphere, was added the aldehyde (100 mg, 0.570 mmol). The mixture was heated to 60 °C and then the diazo compound (1.14 mmol) was added in a single portion. The solution was stirred overnight. The resulting mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The amide **179** was obtained as a yellow gum after flash chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexanes). Yield: 116 mg (75%).  $R_f$  0.15 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00 (dd,  $J = 8$ , 2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.92 (d,  $J = 15$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 6.90 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.77 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.26 (d,  $J = 15$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 5.99 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.55 (s(br), 1H,  $-\text{NH}-$ ), 3.18 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 1.89–1.75 (m, 1 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 0.93 (d,  $J = 7$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 148.5, 147.4, 131.7, 126.9, 121.6, 115.6, 111.6, 108.5, 101.4, 96.6, 85.4, 47.0, 28.5, 20.1; IR (neat) 3296, 2962, 2197, 160, 1610, 1220, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.1281. Found: 272.1271.



**(2E,4Z)-5-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-*N*-isobutylpenta-2,4-dienamide**

**(scutifoliamide A) (173).** A vessel containing a mixture of (*E*)-5-

(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-*N*-isobutylpent-2-en-4-ynamide **179** (20.0 mg, 0.074 mmol), quinoline (87.0 mL, 0.74 mol) and Lindlar catalyst (5% Pd on CaCO<sub>3</sub> poisoned with Pb, 8.0 mg) in ethyl acetate (1.0 mL) was evacuated and flushed with H<sub>2</sub> three times. The reaction mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> (1 atm) for 1 h and then filtered through a plug of Celite<sup>®</sup>. The plug was rinsed with ethyl acetate (3x5 mL) and the solution was concentrated under reduced pressure to afford scutifoliamide A (**173**) as a yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). Yield: 18 mg (89%). *R<sub>f</sub>* 0.09 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (dd, *J* = 15, 12 Hz, 1H, -CH=CHCO-), 6.83–6.78 (m, 3 H), 6.62 (d, *J* = 12 Hz, 1H, ArCH=CH-), 6.22 (t, *J* = 12 Hz, 1H, ArCH=CH-), 5.98 (d, *J* = 15 Hz, 1H, -CH=CHCO-), 5.96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.60 (s(br), 1H, -NH-), 3.18 (t, *J* = 6 Hz, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-), 1.85-1.75 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 0.92 (d, *J* = 7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 147.7, 147.4, 136.6, 136.0, 130.6, 126.3, 125.9, 123.4, 109.2, 108.3, 101.1, 46.9, 28.6, 20.1; IR (neat) 3036, 1663, 1501, 1314, 1118 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 274.1437. Found: 274.1435.



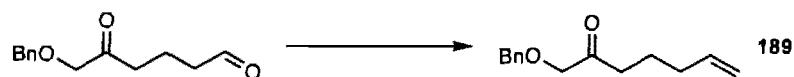
**1-Phenylhept-6-en-1-one (186).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from 6-oxo-6-phenylhexanal<sup>379</sup> (190 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time: 16 h). The desired alkene (120 mg, 64%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.27 (2% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97-7.95 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.57-7.54 (m, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 7.48-7.44 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 5.86-5.79 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.05-4.95 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 2.98 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.14-2.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.80-1.73 (m, 2H, PhCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.53-1.47 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.2, 138.4, 136.9, 132.8,

<sup>379</sup> A. Auffrant, F. Diederich, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3085.

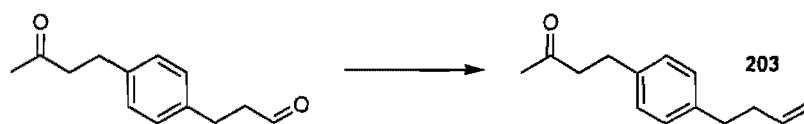


128.4, 127.9, 114.5, 38.3, 33.4, 28.4, 23.6; IR (neat) 3065, 2935, 2860, 1690, 1450, 1225, 910, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-Phenylhept-6-en-1-one (186).** The title compound was prepared from 6-oxo-6-phenylhexanal (**185**) (190 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **F** (reaction time: 16 h). The desired alkene (111 mg, 59%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).



**6-Benzyloxy-hept-6-en-2-one. (189).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from keto-aldehyde **188**<sup>62e</sup> (163 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time: 1 h). The desired alkene (87 mg, 54%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes);  $R_f$  0.18 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.33 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 5.81-5.70 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05-4.96 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.59 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2-$ ), 4.06 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2-$ ), 2.47 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2-$ ), 2.10-2.03 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.73-1.68 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.5, 137.7, 137.1, 128.4, 127.9, 127.8, 115.2, 74.9, 73.2, 38.0, 32.9, 22.1; IR (neat) 3067, 2933, 1721, 1455, 1097, 913, 698, 630  $\text{cm}^{-1}$ .



**4-(4-(But-3-enyl)phenyl)butan-2-one (203).** The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxobutyl)phenyl)propanal (204 mg, 1 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 4 h). The desired alkene (152 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.50 (25% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.86 (ddt,  $J =$

17, 10, 7 Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 2.89-2.85 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.77-2.73 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{COCH}_2$ -), 2.70-2.66 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.38-2.33 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.9, 139.5, 138.3, 138.0, 128.4, 128.1, 114.8, 45.1, 35.4, 34.8, 30.0, 29.2; IR (neat) 2925, 1716, 1515, 1364;  $160\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 225.1251. Found: 225.1249.

**4-(4-(But-3-enyl)phenyl)butan-2-one (203)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxobutyl)phenyl)propanal (121 mg, 0.59 mmol) according to the general procedure G (reaction time 16 h). The desired alkene (92 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**1-(4-(But-3-enyl)phenyl)pentan-3-one (204)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxopentyl)phenyl)propanal (109 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (83 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2.5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.30 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.86 (ddt,  $J = 18, 10, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 2.90-2.85 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.74-2.65 (m, 4H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -,  $\text{EtCOCH}_2$ -), 2.44-2.32 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.04 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.7, 139.5, 138.5, 138.0, 128.4, 128.1, 114.8, 43.9, 36.0, 35.4, 34.8, 29.4, 7.70; IR (neat) 2938, 1710, 1518, 1412, 1372, 1113,  $823\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (MAB) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 216.1514. Found: 216.1513.

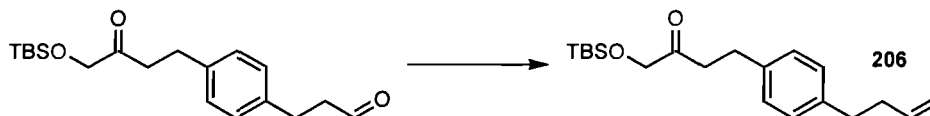
**1-(4-(But-3-enyl)phenyl)pentan-3-one (204)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxopentyl)phenyl)propanal (97 mg, 0.45 mmol) according to the

general procedure **G** (reaction time 5 h). The desired alkene (60 mg, 62%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2.5% EtOAc/hexanes).



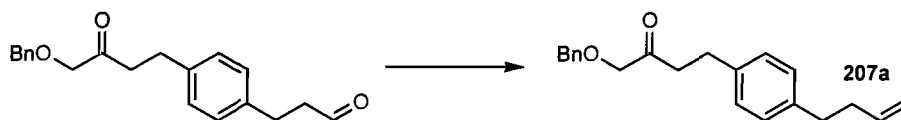
**3-(4-But-3-enylphenyl)-1-phenylpropan-1-one (205)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenyl]propanal (134 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 2 h). The desired alkene (103 mg, 78 %) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.35 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.58-7.53 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.47-7.42 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.13 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.86 (ddt,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 3.32-3.27 (m, 2H,  $\text{PhCOCH}_2$ -), 3.06-3.01 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.71-2.65 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.39-2.32 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.3, 139.6, 138.5, 138.0, 136.7, 133.0, 128.5, 128.5, 128.2, 127.9, 114.8, 40.4, 35.5, 34.8, 29.6; IR (neat) 2924, 2854, 1684, 1448, 1202, 975, 911, 724, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 265.1586. Found: 265.1585.

**3-(4-But-3-enylphenyl)-1-phenylpropan-1-one (205)**. The title compound was prepared from 3-(4-(3-oxo-3-phenylpropyl)phenyl]propanal (**196**) (98 mg, 0.37 mmol) according to the general procedure **C**(reaction time 3 h). The desired alkene (58 mg, 59 %) was obtained as a colorless oil after flashchromatography (1% EtOAc/hexanes).



**4-(4-(But-3-enyl)phenyl)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)butan-2-one (206).** The title compound was prepared from 3-(4-(4-(tert-butyldimethylsilyl)-3-oxobutyl)phenyl)propanal (335 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (193 mg, 58%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.40 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.86 (ddt,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.98 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.14 (s, 2H,  $\text{TBSOCH}_2$ -), 2.92-2.78 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.70-2.65 (m, 2H,  $-\text{COCH}_2$ -), 2.39-2.32 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 0.07 (s, 6H,  $^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ -);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.2, 139.5, 138.3, 138.1, 128.4, 128.2, 114.8, 69.4, 39.8, 35.5, 34.9, 28.8, 25.7, 18.2, -5.5; IR (neat) 2929, 2856, 1718, 1252, 1154, 1101, 845, 777  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 357.1856. Found: 357.1854.

**1-(tert-Butyldimethylsilyl)-4-(4-(but-3-enyl)phenyl)propanal (206).** The title compound was prepared from 3-(4-(4-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-oxobutyl)phenyl)propanal (61 mg, 0.18 mmol) according to the general procedure G (reaction time 4 h). The desired alkene (21 mg, 35%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/hexanes).

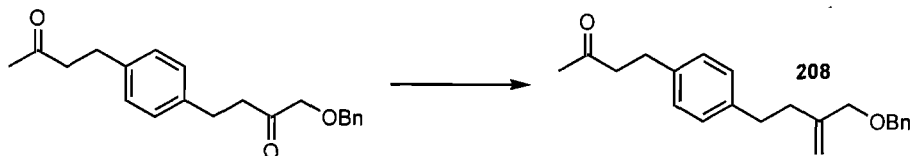


**1-(Benzyloxy)-4-(4-(but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (207a).** The title compound was prepared from 3-(4-(4-(benzyloxy)-3-oxobutyl)phenyl)propanal (120 mg, 0.39 mmol) according to the general procedure C (reaction time 16 h). The desired alkene (86 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography

(2% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.35 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.09 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.85 (ddt,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.03 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 4.97 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.55 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ -), 4.02 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ -), 2.90-2.86 (m, 2H, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.80-2.76 (m, 2H, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.69-2.65 (m, 2H, - $\text{COCH}_2$ -), 2.37-2.32 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.0, 139.6, 138.1, 138.0, 137.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 114.8, 75.1, 73.3, 40.6, 35.4, 34.8, 28.8; IR (neat) 2925, 2856, 1723, 1437, 1102, 913  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 331.1668. Found: 331.1679.

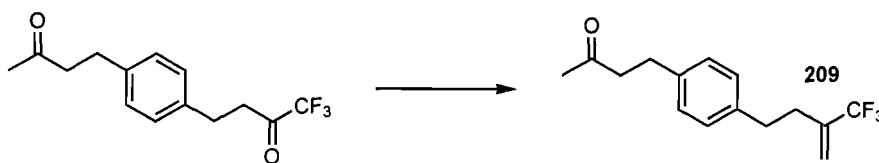
**1-(Benzyloxy)-4-(4-(but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (207a).** The title compound was prepared from 3-(4-(4-(benzyloxy)-3-oxobutyl)phenyl)propanal (20 mg, 0.060 mmol) according to the general procedure **G** (reaction time 2 h). The desired alkene (11 mg, 56%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-enyl)-4-(but-3-enyl)benzene (207b).** The diene was also obtained in 31% yield.  $R_f$  0.60 (10% EtOAc/Hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.12 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.87 (ddt,  $J = 17, 10, 7$  Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.10-4.97 (m, 4H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ , - $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ -), 3.99 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ -), 2.79-2.75 (m, 2H, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.71-2.67 (m, 2H, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.43-2.34 (m, 4H, - $\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.6, 139.3, 139.2, 138.3, 138.1 (2C), 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 114.7, 112.1, 73.2, 71.9, 35.5, 34.9 (2C), 33.7; IR (neat) 2926, 2854, 1640, 1514, 1453, 1095, 907, 735  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 307.2056. Found: 307.2051.



**4-(4-(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (208).** The title compound was prepared from 1-(benzyloxy)-4-(3-oxobutyl)phenylbutan-3-one (188 mg, 0.58 mmol) according to the general procedure C (reaction time 8 h). The desired alkene (127 mg, 68%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.10 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.28 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.11-7.10 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.08 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.97 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ -), 3.98 (s, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ -), 2.88-2.84 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.76-2.72 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.40-2.36 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.1, 145.5, 139.7, 138.3, 138.3, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 112.2, 73.1, 71.9, 45.2, 34.8, 33.6, 30.0, 29.3; IR (neat) 2923, 2856, 1715, 1453, 1364, 1095, 738, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 345.1827. Found: 345.1825.

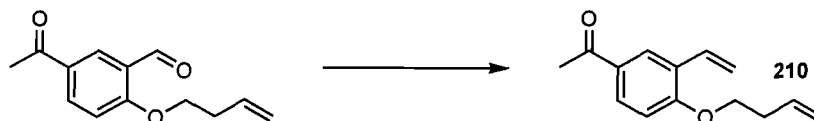
**4-(4-(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (208).** The title compound was prepared from 1-(benzyloxy)-4-(3-oxobutyl)phenylbutan-3-one (32 mg, 0.10 mmol) according to the general procedure G (reaction time 5 h). The desired alkene **19** (18 mg, 56%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).



**4-(4-(3-(Trifluoromethyl)but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (209).** The title compound was prepared from 1-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutyl)phenyl)butan-3-one (44 mg, 0.16 mmol) according to the general procedure C (reaction time 2 h). The

desired alkene (36 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (3% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.10 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (s, 4H,  $H_{ar}$ ), 5.68 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.29 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 2.89-2.85 (m, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ ), 2.82-2.73 (m, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ ), 2.49 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.0, 138.8, 138.3, 137.6 (q,  $J = 29$  Hz), 128.4, 128.3, 123.7 (q,  $J = 272$  Hz), 118.1 (q,  $J = 6$  Hz), 45.1, 33.2, 31.1, 30.0, 29.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.8; IR (neat) 2932, 1717, 1362, 1165, 1124  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (CI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 271.1304. Found: 271.1306.

**4-(4-(3-(Trifluoromethyl)but-3-enyl)phenyl)butan-2-one (207).** The title compound was prepared from 1-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutyl)phenyl)butan-3-one (44 mg, 0.16 mmol) according to the general procedure C (reaction time 1 h). The desired alkene (40 mg, 93%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (3% EtOAc/hexanes).

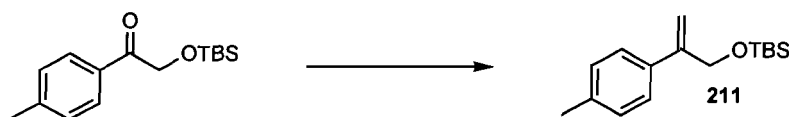


**1-(4-But-3-enyloxy-3-vinyl-phenyl)-ethanone (210).**<sup>62e</sup> The title compound was prepared from 5-acetyl-2-(but-3-enyloxy)benzaldehyde<sup>150</sup> (218 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure C (reaction time 6 h). The desired alkene (117 mg, 54%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.28 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09-8.08 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.87-7.84 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.01 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.96-5.87 (m, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.85 (d,  $J = 18$  Hz, 1H,  $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.33 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 5.20 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.14 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.11 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.64-2.52 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

197.0, 159.8, 134.0, 130.9, 130.0, 129.8, 129.7, 127.2, 126.7, 117.4, 115.8, 111.0, 33.5, 26.4.

**1-(4-But-3-enyloxy-3-vinyl-phenyl)-ethanone (210).** The title compound was prepared from 5-acetyl-2-(but-3-enyloxy)benzaldehyde (218 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure F (reaction time 4 h). The desired alkene (143 mg, 66%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

**1-(4-But-3-enyloxy-3-vinyl-phenyl)-ethanone (210).** The title compound was prepared from 5-acetyl-2-(but-3-enyloxy)benzaldehyde (218 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure E (reaction time 2 h). The desired alkene (162 mg, 75%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/hexanes).

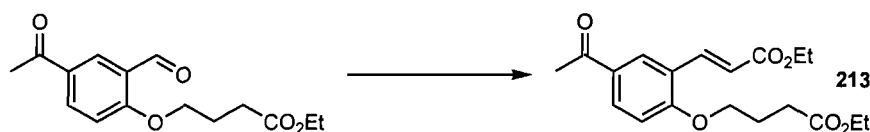


**(2-*p*-tolylallyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (211).** The title compound was prepared from 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methylphenyl)ethanone (132 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure C in a competitive reaction with 4'-methylacetophenone (reaction time 16 h). The desired alkene (28 mg, 42%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.48 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.14 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.40-5.35 (m, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 4.51 (t,  $J = 2$  Hz, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 0.94 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 0.10 (s, 6H,  $^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.7, 137.3, 136.2, 128.9, 125.8, 110.4, 64.6, 25.9, 21.1, 18.4, -5.3. HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.1831. Found: 263.1824.



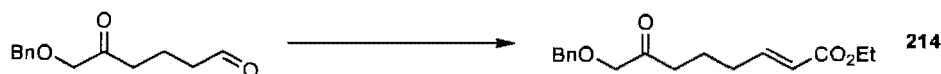


**(E)-Ethyl 8-oxo-8-phenyloct-2-enoate (212).**<sup>59</sup> The title compound was prepared from 6-oxo-6-phenylhexanal<sup>379</sup> (190 mg, 1.00 mmol), according to the general procedure L (reaction time 6 h). The desired ester (211 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (15% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.45 (30% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.60-7.56 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.50-7.46 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.98 (dt,  $J = 16, 7$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 5.85 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.01 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{PhCOCH}_2$ -), 2.31-2.25 (m, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.84-1.76 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 1.62-1.54 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.9, 166.6, 148.6, 136.9, 132.9, 128.5, 127.9, 121.6, 60.1, 38.1, 32.0, 27.6, 23.6, 14.2; IR(neat) 2933, 1714, 1683, 1448, 1179, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; HMRS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261.14852. Found: 261.14744.

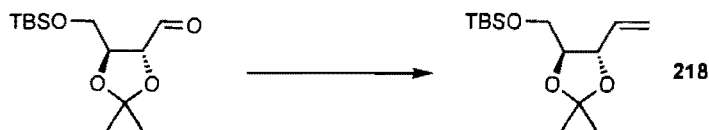


**(E)-Ethyl 3-(5-acetyl-2-(ethyl-1-butanoate)phenyl)acrylate (213).** The title compound was prepared from ethyl 4-(4-acetyl-2-formylphenoxy)butanoate<sup>150</sup> (278 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure L (reaction time 16 h). The desired ester (299 mg, 86%) was obtained as a yellow oil oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.96 (dd,  $J = 9, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.95 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.95 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.56 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 4.26 (d,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18-4.10 (m, 4H,  $\text{Ar-OCH}_2$ -, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 2.54 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.24-2.15 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 1.33 (t,  $J = 6$  Hz, 3H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.2, 172.8, 167.0, 160.7, 138.7, 131.8, 130.1, 129.2, 123.4, 119.9, 111.4, 67.6, 60.5, 60.4, 30.4, 26.3, 24.2, 14.2, 14.1; IR (neat) 2982, 1708, 1678, 1597, 1258, 1179 cm<sup>-1</sup>; HRMS-CI calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>: 349.1645. Found: 349.1656.



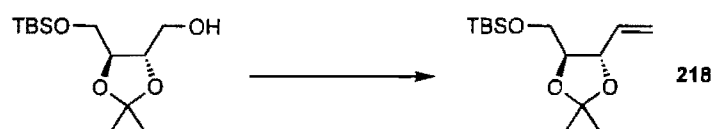
**(E)-Ethyl 8-(benzyloxy)-7-oxooct-2-enoate (214).** The title compound was prepared from 6-(benzyloxy)-5-oxohexanal<sup>62e</sup> (220 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **L** (reaction time 16 h). The desired ester **30** (189 mg, 65%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.20 (15% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.31 (m, 5H, *H<sub>ar</sub>*), 6.94-6.87 (m, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 5.82 (d, *J* = 16 Hz, 1H, -CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 4.58 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O-), 4.18 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 2H, BnOCH<sub>2</sub>-), 2.50 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -COCH<sub>2</sub>-), 2.24-2.18 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH=CHCO<sub>2</sub>Et), 1.80-1.72 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.1, 166.4, 147.8, 137.0, 128.5, 128.0, 127.8, 122.0, 74.9, 73.3, 60.2, 37.9, 31.3, 21.3, 14.2; IR (neat) 2936, 1716, 1267, 1187, 1099 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) calc. for [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>: 291.1590. Found: 291.1579.



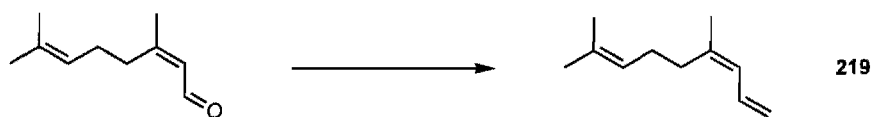
**{[(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy}tert-butyl dimethylsilane (218).**<sup>380</sup> The title compound was prepared from (2*S*, 3*S*)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-1-butanal<sup>319</sup> (276 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H**. The desired alkene (197 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2%

<sup>380</sup> André, V.; Lahrache, H.; Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10059-10066.

EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (10% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = 5.0$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91-5.80 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.35 (d,  $J = 17$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.22 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 4.35-4.30 (m, 1H,  $-\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 3.78-3.70 (m, 3H,  $\text{TBSOCH}_2$ -,  $-\text{CH}$ -), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 0.89 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 0.06 (s, 3H,  $^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ -), 0.06 (s, 3H,  $^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.7, 118.0, 109.0, 81.2, 79.2, 62.3, 27.0, 26.9, 25.8, 18.3, -5.4; IR (neat) 2987, 2930, 2858, 1459, 1370, 1253, 1083,  $836\text{ cm}^{-1}$ .

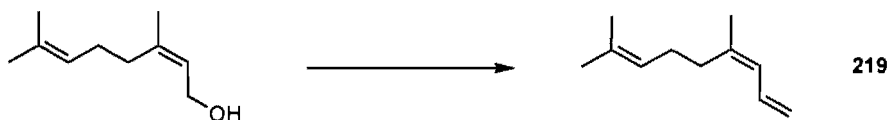


**[[*(4S,5S)*-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]*tert*-butyldimethylsilane (218)**. The title compound was prepared from (*2S*, *3S*)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-1-butanol (276 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (202 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).

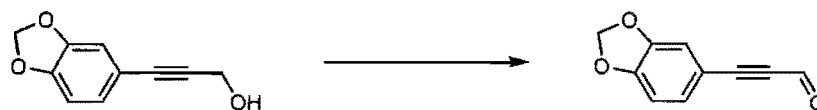


**(*Z*)-4,8-dimethylnona-1,3,7-triene (219)**. The title compound was prepared from nerol (176  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **H**. The desired alkene (128 mg, 85%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).  $R_f$  0.66 (1% ether/pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.61-6.52 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.85 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13-5.04 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans,  $=\text{CH}-\text{CH}_2$ -), 4.95 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis), 2.20-2.16 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 2.11-2.06 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 133.1, 131.9,

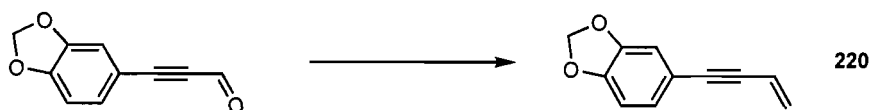
126.2, 123.8, 114.3, 32.4, 26.8, 25.6, 23.7, 17.6; IR (neat) 2973, 1713, 1379, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-Cl calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 151.1487. Found: 151.1492.



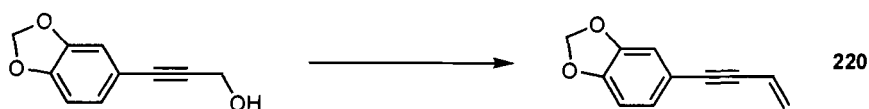
**(Z)-4,8-dimethylnona-1,3,7-triene (219).** The title compound was prepared from nerol (176  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (104 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% ether/pentane).



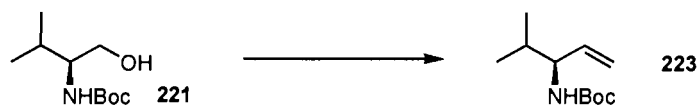
**3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-ynal.** The title compound was prepared from 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-yn-1-ol<sup>127</sup> (176 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **P** (reaction time 16 h). The desired alkene (166 mg, 95%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).  $R_f$  0.42 (40% EtOAc/hexanes). M.p. 78  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H, -CHO), 7.19 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.83 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.04 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6, 150.6, 147.7, 129.5, 112.7, 112.3, 108.9, 101.9, 96.0, 88.0; IR (neat) 2902, 2181, 1655, 1489, 907  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI) for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 175.0395. Found: 175.0392.



**5-(but-3-en-1-ynyl)benzo[d][1,3]dioxole (220).** The title compound was prepared from 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-ynal<sup>321</sup> (174 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction 16 h). The desired alkene (143 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.46 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (dd,  $J = 8, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.89 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.99 (dd,  $J = 18, 11$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.97 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.69 (dd,  $J = 18, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.51 (dd,  $J = 11, 2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8, 147.3, 126.4, 126.2, 117.1, 116.3, 111.4, 108.4, 101.2, 89.9, 86.5; IR (neat) 2897, 2186, 1504, 1489, 1248  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-Cl calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 173.0603. Found: 173.0599.

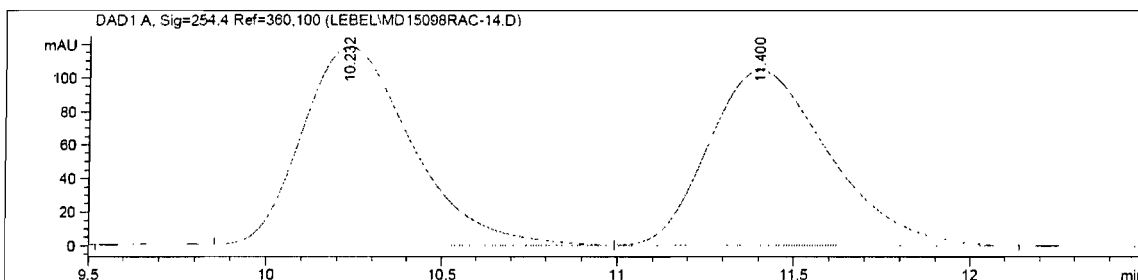


**5-(but-3-en-1-ynyl)benzo[d][1,3]dioxole (220).** The title compound was prepared from 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)prop-2-yn-1-ol (176 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (136 mg, 79%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes).

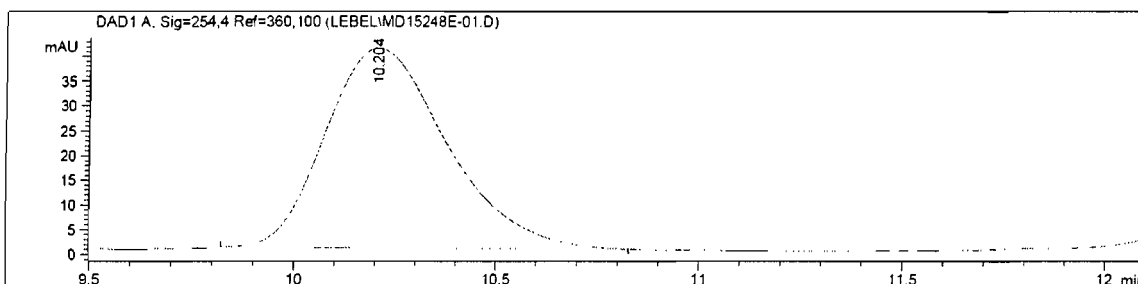


***tert*-butyl (*S*)-4-methylpent-1-en-3-ylcarbamate (223).**<sup>381</sup> The title compound was prepared from *tert*-butyl (*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylcarbamate<sup>382</sup> (203 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (161 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.37 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.77-5.66 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.51 (s(br), 1H), 3.96 (s(br), 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.5, 137.2, 115.0, 79.1, 57.9, 32.1, 28.3, 18.6, 17.9.  $\alpha_D^{25} = 17.5$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). The enantiomeric excess was determined to be  $\geq 99\%$  by HPLC analysis (Chiralcel OD, 5% *i*-PrOH/hexane, 0.5 mL/min, 254 nm, 25 °C).

#### *Racemic*



#### *Enantioenriched*



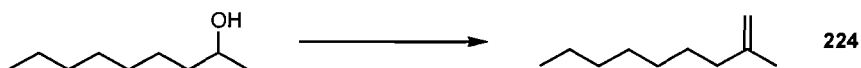
<sup>381</sup> Wei, Z.-Y.; Knaus, E. *Synthesis* **1994**, 1463-1466.

<sup>382</sup> Mohapatra, D.; Maity, P.; Gonnade, R.; Chorghade, M.; Gurjar, M. *Synlett* **2007**, 1893-1896.

The enantiomeric excess of starting material was determined to be  $\geq 99\%$  following a procedure described in the literature ( $\gamma$ -Cyclodextrin, isothermal 100 °C).<sup>383</sup>



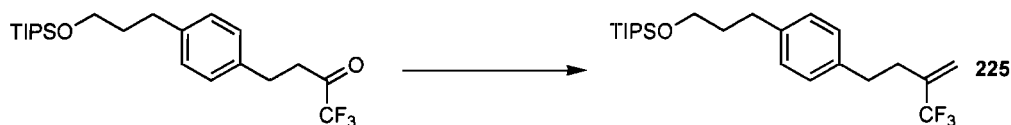
**2-methylnon-1-ene (224).**<sup>384</sup> The title compound was prepared from nonan-2-one (174  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **H** (reaction 16 h). The desired alkene (109 mg, 78%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (100% pentane).  $R_f$  0.75 (100% pentane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.68 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.65 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 1.99 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)-$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.45-1.38 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)-$ ), 1.32-1.25 (m, 8H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.88 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.3, 109.4, 37.8, 31.8, 29.2, 29.2, 27.6, 22.6, 22.3, 14.1.



**2-methylnon-1-ene (224).** The title compound was prepared from nonan-2-ol (174  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (108 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% pentane).

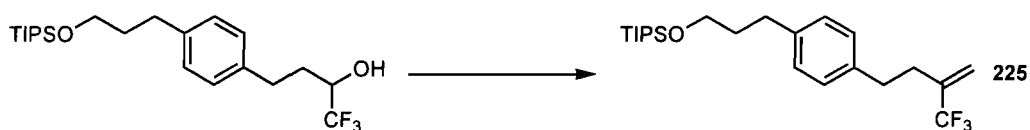
<sup>383</sup> Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343-3352.

<sup>384</sup> Sato, T.; Matsuoka, H.; Igarashi, T.; Minomura, M.; Murayama, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1207-1212.



**(3-(4-(3-(trifluoromethyl)but-3-enyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (225).**

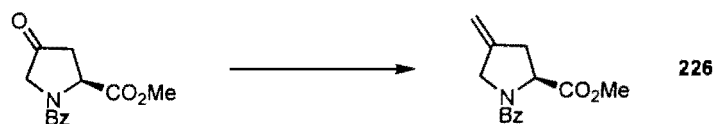
The title compound was prepared from 1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phenyl]butan-2-one (54 mg, 0.13 mmol) according to the general procedure **H**. The desired alkene (36 mg, 67%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (5% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.12 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 5.69 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.31 (s, 1H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ), 3.73 (t,  $J = 6$  Hz, 2H,  $\text{TIPSOCH}_2$ -), 2.82 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.70 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.52 (t,  $J = 8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CH}_2$ ), 1.90-1.83 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.15-1.06 (m, 21H,  $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{Si}$ -); NMR  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.2, 137.7 (q,  $J = 29$  Hz), 137.2, 128.5, 128.1, 123.7 (q,  $J = 272$  Hz), 117.9 (q,  $J = 6$  Hz), 62.5, 34.6, 33.3, 31.6, 31.2, 17.9, 11.9; NMR  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.9. IR (neat) 2940, 2866, 1693, 1170, 1056  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS-Cl : calc. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 415.2638. Found: 415.2637.



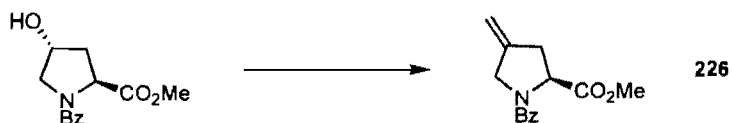
**(3-(4-(3-(trifluoromethyl)but-3-enyl)phenyl)propoxy)triisopropylsilane (225).**

The title compound was prepared from 3-(4-(3-(trifluoromethyl)butan-3-ol)phenyl)propoxytriisopropylsilane (97 mg, 0.23 mmol) according to the general procedure **Q**. The desired alkene (57 mg, 59%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes).





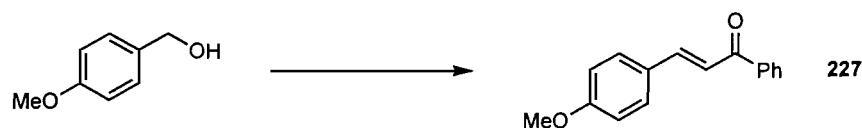
**(2S)-methyl N-Benzoyl-4-methylenepyrrolidine-2-carboxylate (226).**<sup>385</sup> The title compound was prepared from (2S,4R)-4-keto-1-benzoyl-proline-methylester<sup>386</sup> (247 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure H. The desired alkene (186 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (50% EtOAc/hexanes).  $\alpha_D^{25} = -7.2$  ( $c$  1.6,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.38 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 5.11-4.93 (m, 3H,  $>\text{C}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 4.28-4.22 (m, 1H,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{NBz}$ ), 4.15-4.05 (m, 1H,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{NBz}$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.03-2.95 (m, 1H,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 2.71 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 170.0, 142.7, 135.9, 130.2, 128.3, 127.0, 108.3, 58.5, 53.5, 52.4, 35.3.



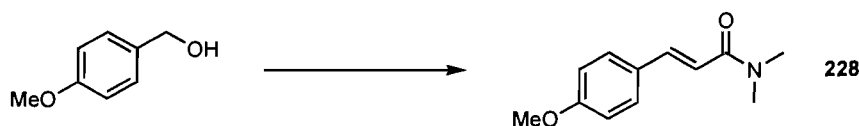
**(2S)-methyl N-Benzoyl-4-methylenepyrrolidine-2-carboxylate (226).** The title compound was prepared from (2S,4R)-4-hydroxy-1-benzoyl-proline-methylester (125 mg, 0.50 mmol) according to the general procedure Q. The desired alkene (101 mg, 82%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (20% EtOAc/Hexanes).

<sup>385</sup> Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernandez, D.; Hernandez, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7260-7269.

<sup>386</sup> Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Wood, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4869-4872.



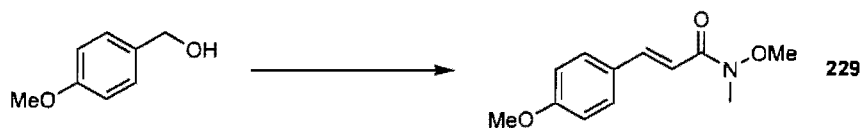
**(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (227).**<sup>387</sup> The title compound was prepared from 4-methoxybenzyl alcohol (124  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **R**. The desired alkene (167 mg, 70%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (25% EtOAc/hexanes). M.p. 80  $^{\circ}$ C (litt. 77  $^{\circ}$ C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02-8.00 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.79 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCOPh}$ ), 7.61-7.55 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.51-7.47 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.41 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCOPh}$ ), 6.94 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.5, 161.6, 144.6, 132.5, 130.2, 128.5, 128.3, 128.2, 127.6, 119.8, 114.4, 55.3.



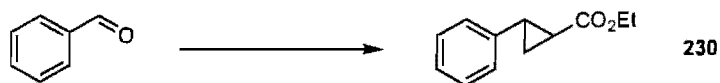
**(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylacrylamide (228).**<sup>388</sup> The title compound was prepared from 4-methoxybenzyl alcohol (124  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **R**. The desired alkene (152 mg, 74%) was obtained as a yellow gummy oil after flash chromatography (25% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.10 (50% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCONMe}_2$ ), 7.44 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.87 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.74 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCONMe}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 3.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 160.6, 141.8, 129.2, 128.0, 114.8, 114.0, 55.2, 37.2, 35.8.

<sup>387</sup> Shadakshari, U.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8185-8188.

<sup>388</sup> Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2424-2425.



**(E)-N-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-N-methylacrylamide (229).**<sup>389</sup> The title compound was prepared from 4-methoxybenzyl alcohol (124  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **R**. The desired alkene (179 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (50% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ), 7.51 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.91-6.88 (m, 3H,  $-\text{CH}=\text{CHCO}-$ ,  $H_{ar}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ ), 3.75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 161.0, 143.0, 129.6, 127.8, 114.1, 113.2, 61.7, 55.3, 32.4.



**Ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (230).**<sup>390</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (154 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **trans-isomer:**  $R_f$  0.24 (10% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.17 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.11-7.09 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.17 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.55-2.48 (m, 1H,  $\text{ArCH}-$ ), 1.93-1.87 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.63-1.57 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.34-1.27 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 140.0, 128.4, 126.4, 126.1, 60.6, 26.1, 24.1, 17.0, 14.2. **cis-isomer:**  $R_f$  0.29 (10% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.19 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 3.88 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59 (m, 1H,  $\text{ArCH}-$ ), 2.09 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.73 (m,

<sup>389</sup> Nagarajan, S. R.; Lu, H.-F.; Gasiiecki, A. F.; Khanna, I. K.; Parikh, M. D.; Desai, B. N.; Rogers, T. E.; Clare, M.; Chen, B. B.; Russell, M. A.; Keene, J. L.; Duffin, T.; Engleman, V. W.; Finn, M. B.; Freeman, S. K.; Klover, J. A.; Nickols, G. A.; Nickols, M. A.; Shannon, K. E.; Steininger, C. A.; Westlin, W. F.; Westlin, M. M.; Williams, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3390-3412.

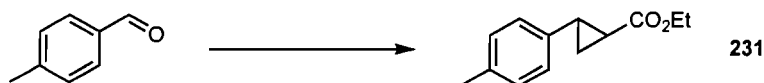
<sup>390</sup> Huang, L.; Chen, Y.; Gao, G.-Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8179 - 8184.

1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 0.98 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 136.8, 129.6, 128.1, 126.9, 60.4, 25.2, 22.1, 14.3, 11.4.

**Ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (230).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (162 mg, 85%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

**Ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (230).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **X** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (131 mg, 69%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

**Ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (230).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **Y** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (146 mg, 77%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

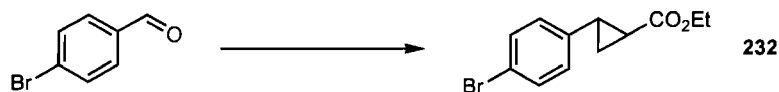


**Ethyl 2-*p*-tolylcyclopropanecarboxylate (231).**<sup>391</sup> The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (128 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (1% EtOAc/Hexanes). **trans-isomer:** *R<sub>f</sub>* 0.18 (5% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.16 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52-2.45 (m, 1H,

<sup>391</sup> Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5931-5934.

ArCH-), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.89-1.83 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.60-1.53 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.31-1.14 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 137.0, 136.0, 129.1, 126.0, 60.6, 25.9, 24.0, 20.9, 16.9, 14.2. **cis-isomer**: *R<sub>f</sub>* 0.23 (5% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.92 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.56 (m, 1H, ArCH-), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.10-2.04 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.62-1.57 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.26-1.36 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.03 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 136.0, 133.4, 129.1, 128.5, 60.6, 25.1, 21.6, 21.0, 14.0, 11.1.

**Ethyl 2-*p*-tolylcyclopropanecarboxylate (231).** The title compound was prepared from *p*-tolualdehyde (118 μL, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (163 mg, 80%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).

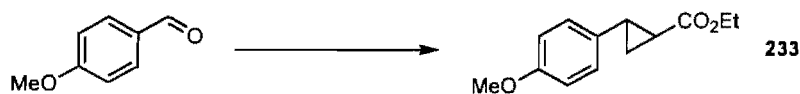


**Ethyl 2-(4-bromophenyl)cyclopropanecarboxylate (232).**<sup>392</sup> The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (180 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). **trans-isomer**: *R<sub>f</sub>* 0.35 (10% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.16 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.50-2.43 (m, 1H, ArCH-), 1.89-1.83 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.63-1.56 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.29-1.23 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 139.1, 131.4, 127.8, 120.1, 60.8, 25.5, 24.1, 17.0, 14.2. **cis-isomer**: *R<sub>f</sub>* 0.41 (10% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.90 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.50 (m, 1H, ArCH-), 2.11-2.05 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.67 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-),

<sup>392</sup> Yamashita, M.; Okuyama, K.; Ohhara, T.; Kawasaki, I.; Sakai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2075-2081.

1.02 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 135.6, 131.0, 130.9, 120.5, 60.3, 24.9, 21.8, 14.9, 11.3.

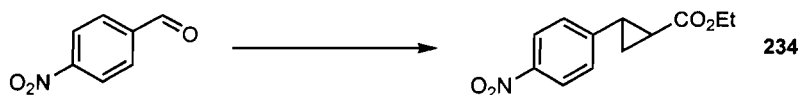
**Ethyl 2-(4-bromophenyl)cyclopropanecarboxylate (232).** The title compound was prepared from 4-bromobenzaldehyde (185 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (193 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).



**Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (233).**<sup>391</sup> The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (121  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (133 mg, 76%) was obtained as a light yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). **trans-isomer:**  $R_f$  0.38 (20% EtOAc/hexanes); white solid; m.p. 83 °C (litt. 85 °C),<sup>393</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.82 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.16 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 2.51-2.44 (m, 1H, ArCH-), 1.85-1.79 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.58-1.52 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.28-1.22 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 158.2, 132.0, 127.3, 113.8, 60.6, 55.2, 25.6, 23.8, 16.7, 14.2. **cis-isomer:**  $R_f$  0.43 (20% EtOAc/hexanes); colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.80 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 3.89 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 2.52 (m, 1H, ArCH-), 2.06-2.00 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.64 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.32-1.26 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.01 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 158.2, 130.2, 128.5, 113.2, 60.1, 55.1, 24.8, 21.6, 14.0, 11.2.

<sup>391</sup> Herbert O. House, H.O.; McDaniel, W. C.; Sieloff, R. F.; Vanderveer D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4316-4323.

**Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (233).** The title compound was prepared from *p*-anisaldehyde (121  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (168 mg, 76%) was obtained as a light yellow solid after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).

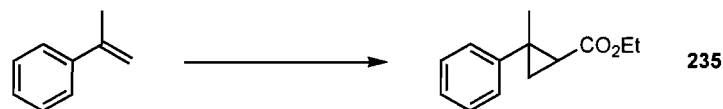


**Ethyl 2-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (234).**<sup>394</sup> The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (167 mg, 59%) was obtained after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). **trans-isomer:**  $R_f$  0.45 (20% EtOAc/hexanes); Yellow solid; m.p. 52 °C (litt.: 50 °C);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.20 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.18 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.62-2.56 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 2.02-1.96 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.75-1.69 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.41-1.34 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 148.1, 146.5, 126.6, 123.7, 61.0, 25.6, 25.1, 17.8, 14.2. **cis-isomer:**  $R_f$  0.39 (20% EtOAc/hexanes); Light yellow oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.35 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 3.91 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.53-2.47 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 2.23-2.17 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.82-1.76 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.49-1.44 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.05 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 144.0, 129.9, 126.5, 122.9, 60.4, 25.0, 22.2, 13.9, 11.7.

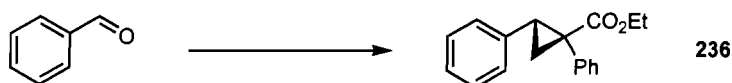
**Ethyl 2-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (234).** The title compound was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (139

<sup>394</sup> Rasmussen, T.; Jensen, J. F.; Oestergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby, P.-O. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 177-184.

mg, 59%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).



**Ethyl 2-methyl-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (235).** The title compound was prepared from acetophenone (117  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (127 mg, 62%) was obtained as a light colorless oil after flash chromatography (2% EtOAc/Hexanes). *trans*-isomer:  $R_f$  0.36 (10% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18-7.30 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.96 (dd,  $J = 8, 6$  Hz, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.42 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 145.9, 128.4, 127.3, 126.4, 60.5, 30.5, 27.8, 20.7, 19.8, 14.4. *cis*-isomer:  $R_f$  0.40 (10% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17-7.28 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 3.84 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.79-1.77 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.14 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 0.94 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 141.8, 128.7, 128.1, 126.6, 60.0, 32.0, 28.5, 28.4, 19.4, 13.9.



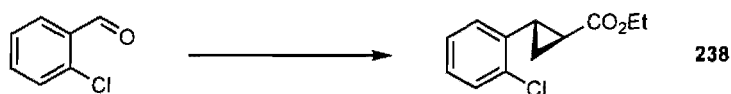
**Ethyl 1,2-diphenylcyclopropanecarboxylate (236).** The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **T**. The desired cyclopropane (146 mg, 55%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (3% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15-6.78 (m, 10H,  $H_{ar}$ ), 4.20-4.09 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.13 (dd,  $J = 9, 8$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 2.16 (dd,  $J = 9, 5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.89 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.20 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );



$^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4, 136.1, 134.5, 131.6, 127.7, 127.3, 127.2, 126.6, 125.9, 60.9, 37.2, 32.6, 19.8, 13.8.



**Methyl 2-((1R\*,2R\*)-2-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl)benzoate (237).** The title compound was prepared from methyl 2-formylbenzoate<sup>395</sup> (164 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (221 mg, 89%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.20 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 8, 1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.44-7.40 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.30-7.26 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.13 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 3.14-3.09 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.78-1.73 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.63-1.58 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.36-1.31 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 173.5, 167.9, 140.5, 131.9, 131.4, 130.5, 127.2, 126.6, 60.5, 52.1, 25.4, 23.3, 15.6, 14.3; IR (neat) 2955, 1726, 1451, 1295, 1260, 1184  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 249.1121. Found 249.1120.

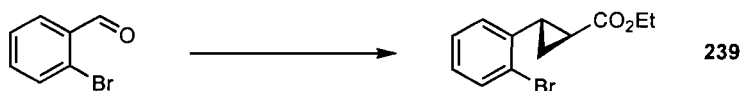


**(1R\*,2R\*)-Ethyl 2-(2-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylate (238).**<sup>396</sup> The title compound was prepared from 2-chlorobenzaldehyde (113  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (157 mg, 70%) was obtained as a light yellow oil after flash

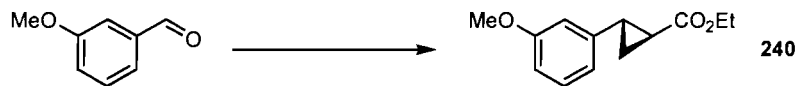
<sup>395</sup> This compound was prepared from 2-carboxybenzaldehyde: Ye, B.-H.; Naruta, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3593-3601.

<sup>396</sup> Kaiser, C.; Lester, B. M.; Zirkle, C. L.; Burger, A.; Davis, C. S.; Delia, T. J.; Zirngibl, L. *J Med. Chem.* **1962**, *5*, 1243-65.

chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.25 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.35 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.19-7.15 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.02-6.99 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.78-2.71 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.84-1.78 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.65-1.59 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.35-1.28 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 137.4, 135.6, 129.3, 127.8, 127.0, 126.7, 60.7, 24.2, 22.9, 15.5, 14.2; IR (neat) 2981, 1726, 1445, 1408, 1326, 1182  $\text{cm}^{-1}$ .



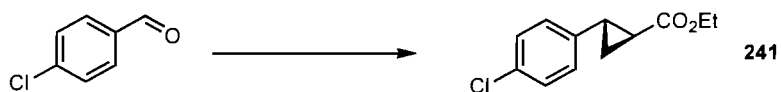
**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(2-bromophenyl)cyclopropanecarboxylate (239).** The title compound was prepared from 2-bromobenzaldehyde (117  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (180 mg, 67%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.27 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 8$ , 1 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.26-7.20 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.11-7.00 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.21 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.74-2.67 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.82-1.76 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.65-1.59 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.36-1.28 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 139.0, 132.5, 128.1, 127.4, 127.3, 126.2, 60.7, 26.9, 23.1, 15.6, 14.3. IR (neat) 2980, 1725, 1444, 1407, 1324, 1181  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 269.0171. Found 269.0175.



**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(3-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (240).**<sup>397</sup> The title compound was prepared from *m*-anisaldehyde (122  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according

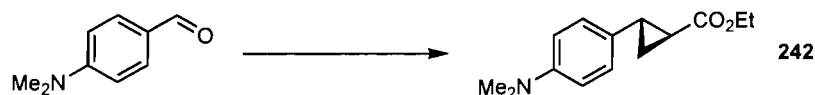
<sup>397</sup> Hixson, S. S.; Franke, L. A.; Gere, J. A.; Xing, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3601-3610.

to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (202 mg, 92%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.46 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (t,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.74 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.64 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.16 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 2.51-2.46 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.92-1.87 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.61-1.56 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.32-1.27 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 159.6, 141.7, 129.4, 118.4, 112.0, 111.6, 60.7, 55.1, 26.1, 24.1, 17.0, 14.2; IR (neat) 2980, 2835, 1722, 1603, 1407, 1181  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 221.1168. Found 221.1172.



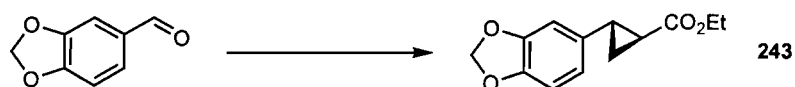
**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylate (241).**<sup>398</sup> The title compound was prepared from 4-chlorobenzaldehyde (140 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (169 mg, 75%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.32 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.02 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.17 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.50-2.45 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.88-1.83 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.62-1.57 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.29-1.24 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 138.6, 132.1, 128.5, 127.5, 60.7, 25.4, 24.1, 17.0, 14.2; IR (neat) 2981, 1722, 1496, 1328, 1185  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>398</sup> Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 79-88.



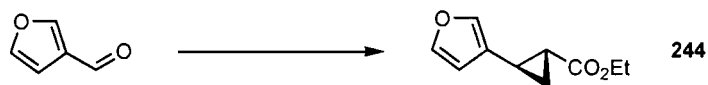
**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(4-(dimethylamino)phenyl)cyclopropanecarboxylate (242).**

The title compound was prepared from 4-dimethylaminobenzaldehyde (149 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (147 mg, 63%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.67 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.91 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -), 2.47-2.42 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.82-1.77 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.54-1.50 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27-1.22 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 149.4, 127.8, 127.0, 112.8, 60.5, 40.7, 25.7, 23.7, 16.5, 14.2; IR (neat) 2979, 2903, 1713, 1520, 1335, 1176  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.1483. Found 234.1488.

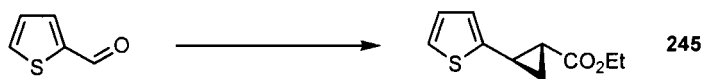


**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)cyclopropanecarboxylate (243).**<sup>392</sup>

The title compound was prepared from piperonal (150 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (171 mg, 73%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.40 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.71 (d,  $J = 10$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.60 (dd,  $J = 10, 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.56 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.91 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 4.16 (q,  $J = 10$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.48-2.42 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.83-1.77 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.56-1.50 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.27 (t,  $J = 10$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26-1.19 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 147.7, 146.1, 133.8, 119.6, 108.1, 106.6, 100.9, 60.6, 26.0, 23.9, 16.7, 14.2; IR (neat) 2890, 1487, 1245, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .



**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(furan-3-yl)cyclopropanecarboxylate (244).** The title compound was prepared from 3-furfuraldehyde (86  $\mu$ L mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (128 mg, 71%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.15 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.28 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.15 (s, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35-2.30 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.77-1.73 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.51-1.47 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 1.14-1.09 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 143.1, 139.1, 124.7, 108.9, 60.6, 22.6, 17.1, 16.1, 14.2; IR (neat) 2981, 2933, 1721, 1323, 1181  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 181.0865. Found 181.0866.

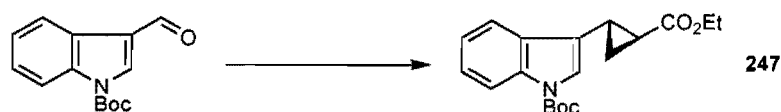


**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(thiophen-2-yl)cyclopropanecarboxylate (245).**<sup>392</sup> The title compound was prepared from 2-thiophenecarboxaldehyde (93  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (125 mg, 77%) was obtained as colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.35 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 5$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.90 (dd,  $J = 5, 4$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.82 (d,  $J = 4$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.17 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.72-2.67 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.95-1.90 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.64-1.59 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.34-1.28 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.8, 144.1, 126.8, 123.8, 123.0, 60.7, 24.9, 21.4, 17.9, 14.2; IR (neat) 2980, 1721, 1404, 1178, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .



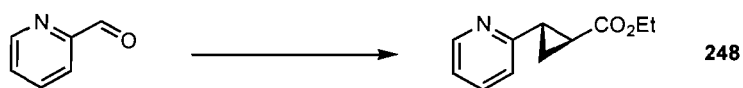
**(1R\*,2R\*)-Ethyl 2-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)cyclopropanecarboxylate (246).**

The title compound was prepared from 1-tosyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde<sup>337</sup> (249 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (273 mg, 82%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.29 (20% EtOAc/hexanes). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.26-7.21 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*), 6.10 (t, *J* = 3Hz, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 5.83 (s, 1H, *H<sub>ar</sub>*), 4.15 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57-2.52 (m, 1H, ArCH-), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 1.58-1.54 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.39-1.33 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06-1.01 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 144.8, 136.1, 133.6, 129.9, 127.0, 122.9, 111.3, 110.7, 60.7, 23.3, 21.6, 18.2, 15.1, 14.2; IR (neat) 2981, 2923, 1721, 1366, 1175, 1154, 1055 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 334.1107. Found 334.1101.

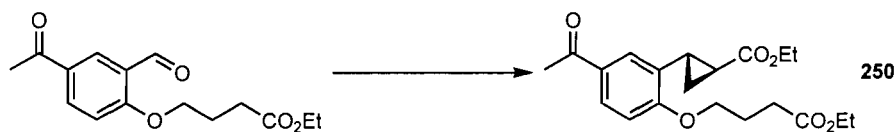


**tert-Butyl 3-(1R\*,2R\*)-2-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl-1H-indole-1-carboxylate (247).** The title compound was prepared from *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate<sup>261</sup> (245 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 10.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (227 mg, 69%) was obtained as a light yellow oil after an oxidative work-up and a flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes). *R<sub>f</sub>* 0.43 (20% EtOAc/hexanes). The oxidative work-up proceeded as follow: The crude product was dissolved in dichloromethane (10 mL) and cooled to -78°C. The solution was treated with ozone until the solution was blue. Oxygen was then bubbled into the mixture until the blue color had disappeared. Methyl sulfide (1 mL) was added at -78°C and left

to warm to room temperature overnight. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 7$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.61 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.35-7.23 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 4.21 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.57-2.50 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.92-1.87 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.66 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$ ), 1.62-1.55 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 149.5, 135.4, 130.4, 124.6, 122.5, 121.9, 120.2, 118.9, 115.2, 83.6, 60.7, 28.1, 21.7, 17.1, 15.3, 14.2. IR (neat) 2976, 1743, 1365, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 330.1699. Found 330.1695.

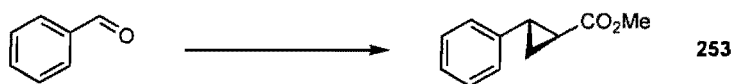


**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxylate (248).**<sup>392</sup> The title compound was prepared from 2-pyridinecarboxaldehyde (95  $\mu\text{L}$  mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (117 mg, 61%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.25 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43-8.41 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.56-7.50 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.20 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.08-7.03 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.14 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59-2.52 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 2.25-2.19 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.63-1.54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 158.8, 149.3, 135.9, 122.4, 121.2, 60.6, 27.1, 24.2, 17.2, 14.1; IR (neat) 2981, 1721, 1595, 1475, 1329, 1178  $\text{cm}^{-1}$ .



**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl 2-(2-(3-(ethoxycarbonyl)propoxy)-5-acetylphenyl)cyclopropanecarboxylate (250).** The title compound was prepared from ethyl 4-

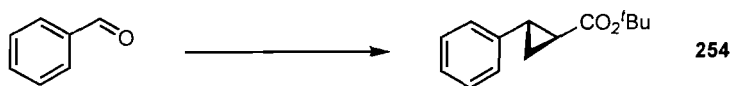
(4-acetyl-2-formylphenoxy)butanoate<sup>150</sup> (278 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 7.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (188 mg, 52%) was obtained as a light yellow oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.43 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (dd,  $J = 12, 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.58 (d,  $J = 3$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.84 (d,  $J = 12$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.23-4.08 (m, 6H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.68-2.61 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 2.51 (t,  $J = 10$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.19-2.10 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1.81-1.75 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.59-1.53 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.40-1.33 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.28 (t,  $J = 10$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 10$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.7, 173.5, 172.9, 161.5, 129.8, 129.2, 128.6, 126.7, 110.1, 67.1, 60.6, 60.4, 30.4, 26.2, 24.4, 22.4, 21.2, 14.9, 14.2, 14.1. IR (neat) 2980, 1725, 1676, 1601, 1259, 1182; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 363.1802. Found 363.1812.



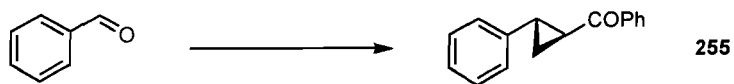
**(1R\*,2R\*)-Methyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (253).**<sup>399</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (143 mg, 81%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.29 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.20 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.11-7.09 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ), 2.56-2.51 (m, 1H,  $\text{ArCH-}$ ), 1.93-1.89 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.63-1.58 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.35-1.30 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 139.9, 128.4, 126.4, 126.1, 51.8, 26.2, 23.9, 16.9; IR (neat) 3029, 2951, 1724, 1440, 1197, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>399</sup> Walser, P.; Renold, P.; N'Goka, V.; Hosseinzadeh, F.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 1941-1952.





**(1*R*\*,2*R*\*)-tert-Butyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (254).**<sup>400</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **X** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (161 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.34 (10% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.21-7.17 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.10-7.08 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 2.46-2.41 (m, 1H, ArCH-), 1.85-1.81 (m, 1H, - $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.55-1.50 (m, 1H, - $\text{CH}_2$ -), 1.46 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 1.25-1.21 (m, 1H, - $\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 140.5, 128.4, 126.2, 126.0, 80.5, 28.1, 25.7, 25.2, 17.0; IR (neat) 2977, 1705, 1637, 1328, 1314, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

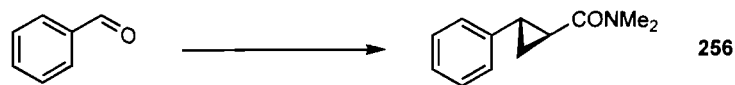


**Phenyl((1*R*\*,2*R*\*)-2-phenylcyclopropyl)methanone (255).**<sup>401</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **X** using 6.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (162 mg, 73%) was obtained as a yellow solid after flash chromatography (5% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.53 (20% EtOAc/hexanes); m.p. 44  $^\circ\text{C}$  (litt. 45-47  $^\circ\text{C}$ );<sup>402</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.58-7.54 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.48-7.44 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.33-7.30 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.26-7.17 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 2.93-2.89 (m, 1H, ArCH-), 2.73-2.68 (m, 1H, - $\text{CHCOPh}$ ), 1.95-1.91 (m, 1H, - $\text{CH}_2$ -), 1.59-1.54 (m, 1H, - $\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.5, 140.4, 137.7, 132.8, 128.5 (2C), 128.0, 126.5, 126.2, 29.9, 29.2, 19.2; IR (neat) 2980, 1711, 1627, 1272, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

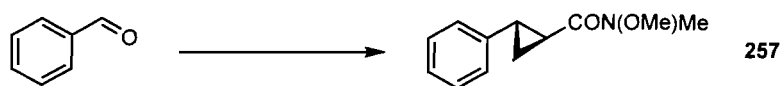
<sup>400</sup> Lyle, M. P. A.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 855-858.

<sup>401</sup> Pyne, S. G.; Dong, Z.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2337-2343.

<sup>402</sup> Wessig, P.; Muhling, O. *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 865-893.



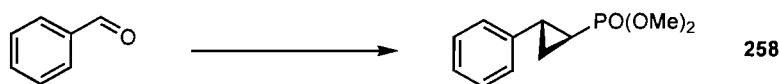
**(1R\*,2R\*)-N,N-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxamide (256).**<sup>403</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure X using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (155 mg, 82%) was obtained as a colorless solid after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.19 (50% EtOAc/hexanes); m.p. 59  $^{\circ}$ C (litt. 61  $^{\circ}$ C);<sup>10</sup>  $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31-7.12 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 3.14 (s, 3H,  $CH_3$ -), 3.00 (s, 3H,  $CH_3$ -), 2.52-2.45 (m, 1H, ArCH-), 2.03-1.97 (m, 1H, -CHCO-), 1.68-1.61 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.30-1.24 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-);  $^{13}$ C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.8, 141.0, 128.4, 126.1, 126.0, 37.2, 35.8, 25.4, 23.1, 16.2.; IR (neat) 3028, 2930, 1634, 1496, 1417, 1139  $cm^{-1}$ .



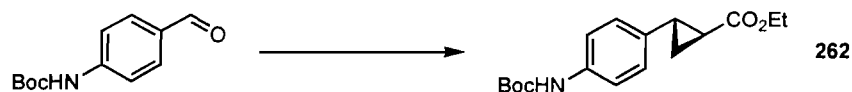
**(1R\*,2R\*)-N-methoxy-N-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxamide (257).**<sup>404</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure Y using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (181 mg, 88%) was obtained as a pale yellow oil after flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.22 (80% EtOAc/hexanes). M.p. 59  $^{\circ}$ C.  $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.12 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 3.69 (s, 3H,  $CH_3O$ -), 3.23 (s, 3H,  $CH_3$ -), 2.53-2.39 (m, 2H, ArCH-, -CHCO-), 1.66-1.60 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.34-1.27 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-);  $^{13}$ C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.0, 140.7, 128.4, 126.26, 126.20, 61.7, 32.5, 25.9, 21.5, 16.5; IR (neat) 2936, 2241, 1650, 1437, 1274, 1176, 1119, 995, 910, 728  $cm^{-1}$ .

<sup>403</sup> Doyle, M. P.; Loh, K.-L.; DeVries, K. M.; Chinn, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 833-836.

<sup>404</sup> Woo, J. C. S.; Fenster, E.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8984-8986.



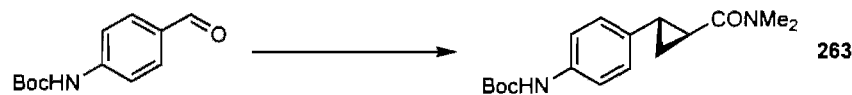
**(1*R*\*,2*R*\*)-Dimethyl 2-phenylcyclopropylphosphonate (258).**<sup>405</sup> The title compound was prepared from benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **X** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (156 mg, 69%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (80% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.31 (100% EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.22-7.18 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.11 (d,  $J = 7$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 3.79 (d,  $J = 8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 3.76 (d,  $J = 8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ -), 2.53-2.44 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.54-1.45 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.30-1.22 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.16-1.10 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8 (d,  $J = 3$  Hz), 128.5, 126.6, 126.1, 52.7 (d,  $J = 8$  Hz), 20.9 (d,  $J = 5$  Hz), 13.8 (d,  $J = 192$  Hz), 12.4 (d,  $J = 6$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1; IR (neat) 2952, 2851, 1459, 1244, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .



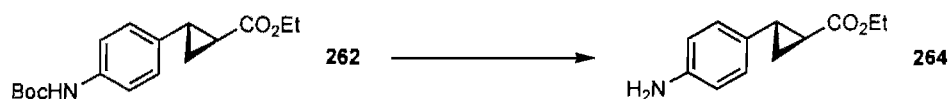
**tert-Butyl 4-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl)phenylcarbamate (262).** The title compound was prepared from 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)benzaldehyde<sup>247</sup> (221 mg, 1.00 mmol) according to the general procedure **W** using 4.50 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (256 mg, 84%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes).  $R_f$  0.26 (20% EtOAc/hexanes).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.01 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.44 (s(br), 1H,  $\text{BocNH}$ -), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.49-2.44 (m, 1H,  $\text{ArCH}$ -), 1.85-1.80 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.57-1.53 (m, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.50 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ -), 1.29-1.25 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 152.6, 136.7, 134.6, 126.7, 118.6, 80.4, 60.6, 28.3, 25.7, 23.9, 16.8, 14.2; IR (neat) 3265, 2974, 1728,

<sup>405</sup> Charette, A.B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533-542.

1518, 1155  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 328.1519. Found 328.1514.

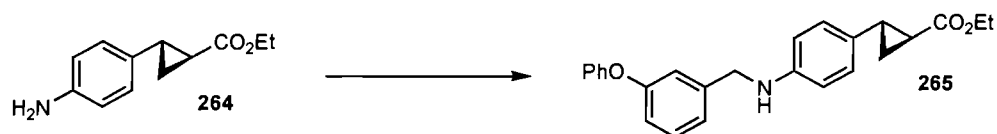


**tert-Butyl 4-((1R\*,2R\*)-2-(dimethylcarbamoyl)cyclopropyl)phenylcarbamate (263).** The title compound was prepared from 4-(tert-butoxycarbonylamino)benzaldehyde<sup>247</sup> according to the general procedure Y using 9.00 mmol of diazomethane. The desired cyclopropane (219 mg, 72%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (50% EtOAc/hexane).  $R_f$  0.15 (10% EtOAc/DCM).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.03 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.47 (br, 1H, BocNH-), 3.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 2.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 2.45-2.38 (m, 1H, ArCH-), 1.94-1.88 (m, 1H,  $-\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 1.63-1.57 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -), 1.50 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 1.25-1.18 (m, 1H,  $-\text{CH}_2$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 152.6, 136.7, 134.6, 126.7, 118.6, 80.4, 60.6, 28.3, 25.7, 23.9, 16.8, 14.2; IR (neat) 3283, 2980, 1721, 1631, 1527, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 304.1786. Found 304.1852.



**(1R\*,2R\*)-Ethyl 2-(4-aminophenyl)cyclopropanecarboxylate (264).** To a solution of **262** (200 mg, 0.65 mmol) in DCM (4 mL) at 0 °C, was added TFA (2 mL). The resulting mixture was warmed at RT and stirred for 2 hours. The mixture was diluted with DCM (10 mL) then washed with 10% aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (5% MeOH/DCM).  $R_f$  0.32 (20% MeOH/DCM). The free amine was obtained as a yellow oil (113 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

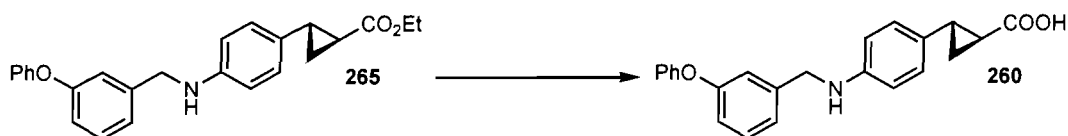
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.90 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.60 (d,  $J = 9$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.60 (s (br), 2H,  $-NH_2$ ), 2.45-2.40 (m, 1H,  $ArCH-$ ), 1.81-1.76 (m, 1H,  $-CHCO_2Et$ ), 1.54-1.49 (m, 1H,  $-CH_2-$ ), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.25-1.20 (m, 1H,  $-CH_2-$ ); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6, 144.9, 129.8, 127.2, 115.1, 60.5, 25.8, 23.7, 16.5, 14.2; IR (neat) 3352, 2943, 1679, 1501, 1247  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 206.1175. Found 206.1174.



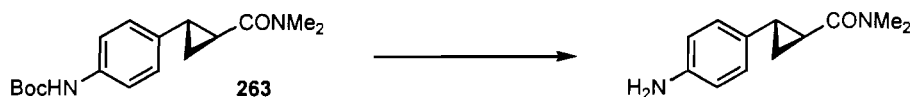
**(1*R*\*,2*R*\*)-Ethyl**

**2-(4-(3-**

**phenoxybenzylamino)phenyl)cyclopropanecarboxylate (265).** A mixture of (1*R*\*,2*R*\*)-ethyl 2-(4-aminophenyl)cyclopropanecarboxylate (**264**) (80 mg, 0.39 mmol) and 3-(phenoxy)benzaldehyde (93 mg, 0.47 mmol) in DCE (4 mL) was heated at 80 °C for 2 hours then cooled to RT. Acetic acid (1 drop) and NaHB(OAc)<sub>3</sub> (123 mg, 0.58 mmol) were added and the reaction was stirred until the reaction was completed by TLC analysis. The mixture was diluted with DCM (10 mL) and washed with water (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (25% EtOAc/hexane).  $R_f$  0.44 (50% EtOAc/hexane). The desired product was obtained as a yellow oil (117 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.28 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.12-6.87 (m, 8H,  $H_{ar}$ ), 6.53 (d,  $J = 8$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 4.29 (s, 2H,  $ArCH_2NH-$ ), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-OCH_2CH_3$ ), 4.02 (br, 1H,  $ArCH_2NH-Ar$ ), 2.46-2.39 (m, 1H,  $ArCH-$ ), 1.80-1.75 (m, 1H,  $-CHCO_2Et$ ), 1.54-1.48 (m, 1H,  $-CH_2-$ ), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.25-1.19 (m, 1H,  $-CH_2-$ ); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.7, 157.5, 156.9, 146.5, 141.5, 129.8, 129.7, 128.8, 127.2, 123.2, 122.0, 118.9, 117.6, 117.4, 112.9, 60.5, 48.0, 25.8, 23.7, 16.5, 14.2; IR (neat) 2930, 1685, 1494, 1255  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 388.1899. Found 388.1907.

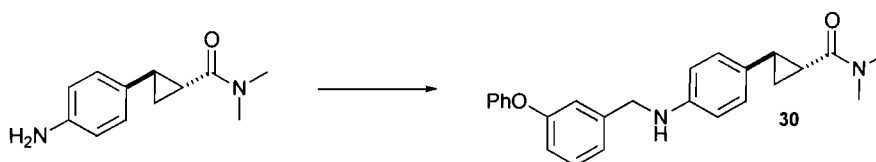


**(1*R*\*,2*R*\*)-2-(4-(3-Phenoxybenzylamino)phenyl)cyclopropanecarboxylic acid (260).** To solution of **265** (90 mg, 0.23 mmol) in MeOH (10 mL), was added a 25% aqueous NaOH solution (1 mL). The resulting mixture was heated under reflux overnight. The solution was diluted with water (5 mL) and the pH was adjusted to 3-4 with a saturated NaHSO<sub>3</sub> solution. The mixture was washed with DCM (10 mL) and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% MeOH/DCM). *R<sub>f</sub>* 0.29 (20% MeOH/DCM). The desired product was obtained as a gum (77 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.27 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*), 7.12-7.01 (m, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 7.01-6.98 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*), 6.94-6.88 (m, 3H, *H<sub>ar</sub>*), 6.54 (d, *J* = 9 Hz, 2H, *H<sub>ar</sub>*), 4.29 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>NHAr), 2.54-2.49 (m, 1H, ArCH-), 1.80-1.76 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.60-1.56 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.35-1.30 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.6, 157.5, 156.9, 146.7, 141.4, 129.9, 129.7, 128.3, 127.3, 123.2, 122.0, 118.9, 117.6, 117.4, 112.9, 48.0, 26.8, 23.5, 17.0; IR (neat) 2922, 1691, 1488, 1248, 1218, 735 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 360.1585. Found 360.1594.



**(1*R*\*,2*R*\*)-2-(4-aminophenyl)-*N,N*-dimethylcyclopropanecarboxamide.** To a solution of **263** (88 mg, 0.29 mmol) in DCM (2 mL) at 0 °C, was added TFA (1 mL). The resulting mixture was warmed at RT and stirred for 2 hours. The mixture was diluted with DCM (10 mL), then washed with 10% aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% MeOH/DCM). *R<sub>f</sub>* 0.46 (20% MeOH/DCM). The free amine was obtained as a yellow oil (56 mg, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.58 (s (br), 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.41-2.35 (m, 1H, ArCH-), 1.90-1.84 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.58-1.52 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.20-1.14 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 144.6, 130.9, 127.1, 115.1, 37.2, 35.8, 25.0, 22.7, 15.6; IR (neat) 3341, 3228, 3006, 2929, 1622, 1519, 1285, 1141 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 205.1337. Found 205.1340.



**(1*R*\*,2*R*\*)-2-(4-(3-phenoxybenzylamino)phenyl)-*N,N*-dimethylcyclopropanecarboxamide (267).** To a mixture of (1*R*\*,2*R*\*)-2-(4-aminophenyl)-*N,N*-dimethylcyclopropanecarboxamide (80 mg, 0.39 mmol), 3-(phenoxy)benzaldehyde (93 mg, 0.47 mmol) and acetic acid (1 drop) in DCE (4 mL) was added NaHB(OAc)<sub>3</sub> (123 mg, 0.58 mmol). The reaction was stirred at RT until the reaction was completed by TLC analysis (2 hours). The mixture was diluted with DCM (10 mL) then washed with water (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (10% MeOH/DCM). R<sub>f</sub> 0.32 (20% MeOH/DCM). The desired product was obtained as a yellow oil (128 mg, 85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.26 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.13-7.08 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.02-6.88 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.28 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>NHAr), 4.05 (br, 1H, ArCH<sub>2</sub>NHAr), 3.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.40-2.35 (m, 1H, ArCH-), 1.89-1.85 (m, 1H, -CHCO<sub>2</sub>Et), 1.58-1.53 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 1.20-1.15 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 157.5, 156.9, 146.3, 141.5, 129.9, 129.8, 129.7, 127.1, 123.2, 122.0, 118.8, 117.6, 117.4, 112.9, 48.1, 37.2, 35.8, 25.0, 22.6, 15.6; IR (neat) 3336, 2926, 1615, 1523, 1486, 1247 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 387.2079. Found 387.2072.