

**CYCLOADDITION (4+1) FORMELLE INTERMOLÉCULAIRE ENTRE UN CARBÈNE LIBRE RICHE EN
ÉLECTRONS ET DES CARBONYLES α,β -INSATURÉS ET TRANSFORMATIONS DE L'ORTHOESTER
OBTENU EN FURANNE ET *5H*-FURANONE**

par

Jean-Philippe Croisetière

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, juillet 2017

Le 27 juillet 2017

*le jury a accepté le mémoire de Monsieur Jean-Philippe Croisetière
dans sa version finale.*

Membres du jury Professeur Claude Spino
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Yves Dory
Membre interne
Département de chimie

Professeur Guillaume Bélanger
Membre interne et président-rapporteur
Département de chimie

SOMMAIRE

Le premier chapitre traite d'une réaction de cycloaddition (4+1) sur des énones et des énals à l'aide du diméthoxycarbène. Cette méthode permettrait d'obtenir des hétérocycles à cinq membres à partir de substrats linéaires simples et faciles à fabriquer. On retrouve dans ce chapitre l'optimisation de cette étape réactionnelle, ainsi que son utilisation pour préparer une gamme de substrats.

Mots-clés : cycloaddition (4+1), hétérocycle, orthoester.

Keywords : (4+1)-cycloaddition, heterocycle, orthoester.

Le second chapitre traite de la transformation des hétérocycles obtenus, et décrits au chapitre précédent, en furannes ainsi qu'en furanones. Cette méthode permet la transformation d'énones et d'énals en hétérocycles oxygénés à cinq membres en seulement deux étapes. On retrouve dans ce chapitre la description de plusieurs méthodes développées pour parvenir aux substrats, ainsi que les échecs rencontrés pour l'obtention de benzofuranne.

Mot-clés : Furanne, furanone, buténolide, bloc de construction.

Keywords : Furan, furanone, butenolide, building block.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Claude Spino pour m'avoir accueilli au sein de son groupe. C'est lorsque j'effectuais mon baccalauréat en biochimie, à travers ton cours de chimie organique, que tu m'as transmis cette passion pour la chimie organique. Les nombreux prix, tels que la « Grande distinction en enseignement universitaire », reçu en 2016, démontre très bien la qualité de ton enseignement, ainsi que la passion que tu y mets. Je tiens également à remercier les professeurs Guillaume Bélanger et Yves Dory d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Je remercie par la suite ma famille ; ma mère, qui n'est plus aujourd'hui, qui serait probablement très inquiète que je travaille avec des produits dangereux, mais qui serait sans doute tout de même très fière de moi, tout comme mon père l'est. Ma sœur, que j'ai su convaincre de retourner à l'école à travers mes efforts, afin de terminer dans les mois à venir des études universitaires. Et finalement mon frère, qui ne l'a pas toujours eue facile, mais qui reste malgré tout très courageux.

Je remercie ensuite mes collègues de laboratoire ; tout d'abord Samuel, Pascal, Kevin et Philippe : vous avez été présents tout au long, ou presque, de ma maîtrise et avez pris le temps de répondre à mes nombreuses questions de chimie. Florian et Anthony, malgré votre arrivée tardive pendant mon parcours, vous l'avez marqué tout autant que les autres, mais pour des raisons plus arrosées. Je voudrais ensuite remercier Machhindra, Marco, Julie, Jérôme (le petit Jérémie), Will et feu Alex d'avoir contribué à plusieurs excellents souvenirs que j'ai de mon parcours à Sherbrooke. Les membres du groupe Bélanger ont aussi eu leur rôle à jouer et j'aimerais ainsi remercier d'abord Johanne, Shawn, Pat avec qui j'ai vécu de très bons moments et plus particulièrement Clémence, qui me côtoie encore aujourd'hui chez IntelliSyn. Je remercie également les membres du groupe Legault, plus particulièrement Antoine avec qui j'étais au baccalauréat, qui est maintenant lui aussi chez IntelliSyn.

Je remercie le personnel du département de chimie : René Gagnon, Michel Trottier, Jean-Marc Chapuzet, Philip Richter, Philippe Venne, Daniel Fortin, Solange Thériault.

Finalement, je tiens à remercier les organismes subventionnaires, soient le FQRNT et la faculté des sciences de l'Université de Sherbrooke.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	VI
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ÉQUATIONS.....	X
LISTE DES SCHÉMAS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
I.1 Généralités sur les carbènes libres.....	1
I.1.1 L'état singulet.....	1
I.1.2 L'état triplet.....	2
I.2 Effets des substituants sur la nature du carbène.....	3
I.2.1 L'effet de l'encombrement des substituants.....	3
I.2.2 L'effet mésomère des substituants.....	4
I.3 Précurseurs de carbènes nucléophiles.....	6
I.3.1 Le précurseur de Hoffmann.....	7
I.3.2 Le précurseur de Moss.....	8
I.3.3 Le précurseur de Warkentin.....	9
I.4 Réactions utilisant des carbènes nucléophiles.....	10
I.4.1 Cyclopropanation.....	10
I.4.2 Insertion dans les liens X-H.....	12
I.4.3 Réaction de Stetter.....	13
I.4.4 Réarrangements impliquant des diméthoxycarbènes.....	13
I.5 La réaction de cycloaddition (4+1).....	14
I.5.1 Généralités sur la réaction de cycloaddition (4+1).....	14
I.5.2 Premiers exemples de la réaction de cycloaddition (4+1) et mécanisme.....	17
I.6 Méthodes de Cycloadditions-(4+1) utilisant différents diènes.....	20
I.6.1 Cycloaddition (4+1) sur des 1,2,4,5-tétrazines.....	21
I.6.2 Cycloaddition (4+1) sur des isocyanates et cétones.....	22
I.6.3 Cycloaddition (4+1) sur des diènes pauvres en électrons.....	24
I.6.4 Cycloaddition (4+1) sur des énones utilisant des carbènes stables.....	25
I.6.5 Cycloaddition (4+1) sur des énones utilisant des carbènes instables.....	27

I.7 Origine du projet de maîtrise	28
CHAPITRE 1 : CYCLOADDITION (4+1) FORMELLE ENTRE DES CARBONYLES α , β - INSATURES OU LEURS DERIVES ET LE DIMETHOXYCARBENE.....	32
1.1 Étude de la cycloaddition (4+1) formelle entre le diméthoxycarbène et des énales	32
1.1.1 Optimisation de la cycloaddition sur la 2-butylacroléine.....	32
1.1.2 Étude de la généralité et des limitations de la cycloaddition dans le cas des énales.....	37
1.2 Travaux sur la nature du carbène dans le but de réduire la polymérisation des énales.	39
1.2.1 Utilisation d'aminocarbènes.....	39
1.2.2 Utilisation de thiocarbènes	42
1.2.3 Utilisation de dialkoxycarbènes modifiés	43
1.2.2. Formation d'un complexe Fe-énal	46
1.2.2. Utilisation d' α -chloro- et d' α -silylcétones	47
1.3 Étude de la cycloaddition (4+1) formelle sur des énones.....	49
1.4 Comparaison entre la cycloaddition (4+1) formelle sur les énales et les énones.	53
1.5 Conclusion	55
CHAPITRE 2 : FORMATION DE FURANNES ET DE BUTENOLIDES A PARTIR DES ORTHOESTERS OBTENUS	56
2.1 Introduction.....	56
2.1.1 Méthodes existantes pour fabriquer des furannes par cyclisation intramoléculaire.....	56
2.1.2 Méthodes existantes pour fabriquer des furannes à partir de carbène.....	58
2.1.3 Comparaison entre l'orthoester d'énol, le furanne et la furanone.....	59
2.2 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne	60
2.2.1 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne à l'aide d'une base.....	60
2.2.2 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne à l'aide d'un acide de Lewis.....	61
2.2.1 Transformation des orthoesters en méthoxyfurannes à l'aide d'un acide de Brønsted	65
2.3 Transformation de l'orthoester en furanone	65
2.4 Transformation de l'orthoester en 2H-furanne	68
2.5 Transformation de l'orthoester en furanne	70
2.6 Synthèse de benzofuranne	72
2.7 Conclusion	74
CONCLUSION GENERALE	76
TRAVAUX FUTURS.....	77

A.1 Induction asymétrique à partir d'un carbène chiral	77
A.2 Attaque nucléophile de l'énol généré par la cycloaddition (4+1).....	78
A.3 Synthèse de produit naturel employant la méthode développée.....	79
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	86
General procedures	86
Experimental procedures	88
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE	118

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyl
acac	Acétylacétonate
BHT	Hydroxytoluène butylé
BRSM	Based on recovered starting material
CDI	Carbonyldiimidazole
Conc.	Concentration
CSA	Acide camphorsulfonique
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
éq.	Équivalent
EA	Électroattracteur
ED	Électrodonneur
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
<i>i</i> Pr	<i>i</i> -propyl
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
M	Molaire
mol%	Fraction molaire
Me	Méthyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>n</i> -Hept	<i>n</i> -heptyl
NHC	Carbène N-hétérocyclique
PD	Produit de départ

PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
Ph	Phényl
rac	Racémique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
rdt	Rendement
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>t</i> -butyldiméthylsilane
<i>t</i> Bu	<i>t</i> -butyl
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
THF	Tétrahydrofuranne
TIPS	Triisopropylsilane
TMS	Triméthylsilane
ΔG	Enthalpie libre
ΔH	Variation d'Enthalpie
ΔS	Variation d'Entropie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résultats de l'optimisation des paramètres de réaction de la cycloaddition (4+1) entre le carbène généré à partir de l'oxadiazoline 1-8 et la 2-butylacroléine 1-1a	33
Tableau 2. Résultats de l'optimisation de la cycloaddition (4+1) entre le carbène issu de l'oxadiazoline 1-8 et l'énal 1-1a en présence additifs.	36
Tableau 3. Résultats de l'étude des limitations de la cycloaddition (4+1) dans le cas des énals.....	38
Tableau 4. Résultats de l'étude des limitations de la cycloaddition (4+1) sur les énones 1-54	50
Tableau 5. Résultats de l'étude des effets électroniques des énones conjuguées 1-57 pour la cycloaddition (4+1).	52
Tableau 6. Résultats de la transformation de différents orthoesters à l'aide du <i>t</i> -butoxyde d'aluminium.	62
Tableau 7. Résultats d'essais de différents acides pour la formation du furanne 2-24h à partir de l'orthoester 1-54h	63
Tableau 8. Résultats de la transformation de différents orthoesters à l'aide du triméthylaluminium. ...	64
Tableau 9. Résultats de la transformation des orthoesters 1-1a et 1-54a à l'aide d'acide camphorsulfonique.	65
Tableau 10. Résultats des tentatives de formation de la 3H-furanone 2-31	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation des orbitales d'un carbène libre	1
Figure 2. Orbitales moléculaires d'un carbène singulet	2
Figure 3. Orbitales moléculaires d'un carbène triplet	2
Figure 4. Niveaux énergétiques des orbitales des carbènes pliés et linéaires	3
Figure 5. Diarylcarbène linéaire publié par le groupe Tomioka	3
Figure 6. Carbène N-hétérocyclique persistant	4
Figure 7. Conjugaison des électrons de substituants donneurs	4
Figure 8. Diagramme énergétique des orbitales lorsque deux groupements π -électrodonneurs sont présents sur le carbène, tel que sur la figure 7	5
Figure 9. Changement de l'hybridation du carbène avec des groupements π -électroattracteurs.....	5
Figure 10. Diagramme du recouvrement des orbitales lorsque deux groupements π -électroattracteurs sont présents sur le carbène, tel que sur la figure 9	5
Figure 11. Précurseurs de carbènes nucléophiles.....	7
Figure 12. Différents précurseurs norbornadiéniques de carbènes libres	8
Figure 13. Approche permise de la cycloaddition (4+1) concertée	17
Figure 14. Différents diènes utilisés pour la cycloaddition (4+1).....	21
Figure 15. Différentes 1,2,4,5-tétrazines utilisées dans une réaction de cycloaddition (4+1) avec le diméthoxycarbène.	21
Figure 16. Différents carbènes utilisés pour réagir sur les 1,2,4,5-tétrazines pour donner des tétrazoles.	22
Figure 17. Carbènes chiraux synthétisés par le groupe du professeur Rigby	24
Figure 18. Molécules naturelles cibles.....	30
Figure 19. Conformation du 2-butylacroléine 25a	46
Figure 20. Furanne et furanone.	56
Figure 21. Molécules naturelles possédant un furanne.	56
Figure 22. Synthèse de furanne Paal-Knorr	57
Figure 23. Oxadiazolines chirales.	78

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1	15
Équation 2	15
Équation 3	40

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1	6
Schéma 2	6
Schéma 3	7
Schéma 4	8
Schéma 5	8
Schéma 6	9
Schéma 7	10
Schéma 8	10
Schéma 9	11
Schéma 10	11
Schéma 11	12
Schéma 12	12
Schéma 13	13
Schéma 14	14
Schéma 15	16
Schéma 16	16
Schéma 17	17
Schéma 18	18
Schéma 19	18
Schéma 20	19
Schéma 21	19
Schéma 22	20
Schéma 23	20
Schéma 24	21
Schéma 25	22
Schéma 26	22
Schéma 27	23
Schéma 28	23
Schéma 29	24
Schéma 30	24

Schéma 31.	25
Schéma 32.	26
Schéma 33.	26
Schéma 34.	27
Schéma 35.	27
Schéma 36.	28
Schéma 37.	28
Schéma 38.	29
Schéma 39.	29
Schéma 40.	29
Schéma 41.	29
Schéma 42.	30
Schéma 43.	34
Schéma 44.	39
Schéma 45.	40
Schéma 46.	41
Schéma 47.	42
Schéma 48.	42
Schéma 49.	43
Schéma 50.	44
Schéma 51.	44
Schéma 52.	44
Schéma 53.	45
Schéma 54.	47
Schéma 55.	47
Schéma 56.	48
Schéma 57.	48
Schéma 58.	49
Schéma 59.	49
Schéma 60.	52
Schéma 61.	53
Schéma 62.	54

Schéma 63.	55
Schéma 64.	57
Schéma 65.	58
Schéma 66.	58
Schéma 67.	59
Schéma 68.	60
Schéma 69.	60
Schéma 70.	61
Schéma 71.	61
Schéma 72.	65
Schéma 73.	66
Schéma 74.	68
Schéma 75.	68
Schéma 76.	69
Schéma 77.	69
Schéma 78.	70
Schéma 79.	70
Schéma 80.	71
Schéma 81.	71
Schéma 82.	72
Schéma 83.	73
Schéma 84.	73
Schéma 85.	74
Schéma 86.	74
Schéma 87.	77
Schéma 88.	78
Schéma 89.	79
Schéma 90.	79
Schéma 91.	80

INTRODUCTION

I.1 Généralités sur les carbènes libres

La recherche sur les carbènes libres a commencé en 1954 suite aux travaux de Doering et de sa découverte du dichlorocarbène.¹ Elle a pris un essor depuis les 25 dernières années suite à la synthèse de carbènes libres stables, tels que les NHCs, qui sont aujourd'hui très utilisés, par exemple en tant que ligands en chimie organométallique.² Aujourd'hui, les carbènes libres sont surtout utilisés pour effectuer des cyclopropanations, des insertions dans les liaisons CH et servent de ligands pour divers métaux en catalyse.

Un carbène est une espèce de carbone divalent globalement neutre qui n'a que six électrons de valence (figure 1). Le carbène peut être un atome de carbone d'hybridation sp^2 , avec une orbitale σ , dans le même axe que les deux substituants, ainsi qu'une orbitale 'p', perpendiculaire aux autres. Lorsque l'angle entre les deux substituants du carbène est inférieur à 137° , la configuration du carbène est dite 'pliée' (bent).³ Lorsque cet angle est plus grand, le carbone est alors d'hybridation sp , ayant deux orbitales 'p' perpendiculaires l'une à l'autre. Cette configuration électronique est nommée 'linéaire'. L'angle entre les deux groupements R va dépendre de leur nature et sera discuté à la section I.2.1. Le carbène libre peut être retrouvé sous deux états : l'état singulet ou l'état triplet.³

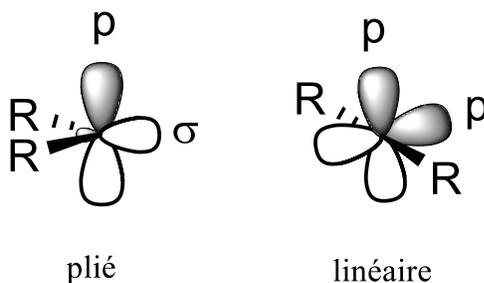


Figure 1. Représentation des orbitales d'un carbène libre

I.1.1 L'état singulet

Le carbène singulet possède deux électrons pairés dans la même orbitale sur le carbone (figure 2) si le coût en énergie pour paier le spin des électrons, normalement dû à la répulsion électrostatique, est

inférieur à la **différence d'énergie entre les deux orbitales impliquées**. Ainsi, comme montré dans la figure 2, le passage d'un électron de l'orbitale σ ou p_x à l'orbitale p ou p_y , respectivement, résulterait en une espèce plus haute en énergie. Ces carbènes singulets réagissent en tant qu'espèces zwitterioniques. Ils réagissent comme nucléophile ou électrophile, dans un mécanisme réactionnel impliquant les mouvements de deux électrons à la fois (souvent concertés). La mésomérie des substituants ainsi que leurs électronégativités peuvent stabiliser et favoriser davantage cet état singulet par rapport à l'état triplet. Cet effet sera discuté à la section I.2.2.

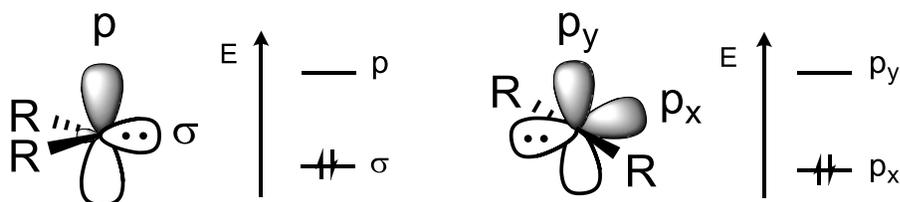


Figure 2. Orbitales moléculaires d'un carbène singulet

I.1.2 L'état triplet

Le carbène triplet, quant à lui, possède deux électrons de spin identique, et selon le principe d'exclusion de Pauli,⁴ ils doivent être dans des orbitales différentes. Cette espèce, tout comme le carbène singulet, peut être linéaire ou plié. Par contre, le carbène triplet réagit en tant qu'espèce diradicalaire, dans un mécanisme impliquant les mouvements d'un électron à la fois. L'espèce triplet du carbène est l'état le plus stable et sera préféré pour les carbènes non stabilisés par un effet mésomère ou électronique.

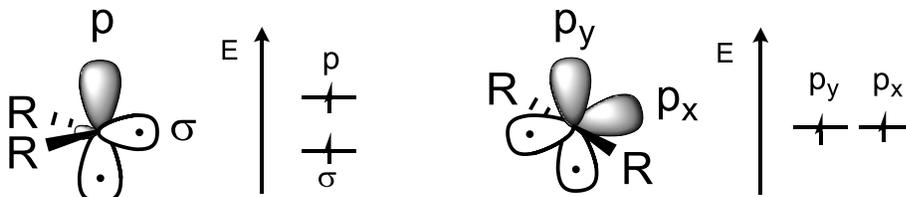


Figure 3. Orbitales moléculaires d'un carbène triplet

I.2 Effets des substituants sur la nature du carbène

I.2.1 L'effet de l'encombrement des substituants

La taille des substituants d'un carbène a un effet important sur sa réactivité ainsi que sur son état électronique. Un encombrement élevé donne lieu à une répulsion importante entre les deux substituants, augmentant l'angle entre les deux. Par exemple, le bis(2-bromo-4-phényl-6-trifluorométhyl)carbène publié par le groupe du professeur Tomioka (figure 5) possède un angle de 180° entre les deux substituants aryles.⁵ Cette répulsion stérique force donc le carbène à adopter une hybridation sp (linéaire, c.f. figure 1) réduisant ainsi l'écart énergétique entre les deux orbitales (figure 4). L'hybridation sp et la linéarisation du carbène a pour effet de symétriser la molécule et les deux orbitales deviennent dégénérées, favorisant l'état triplet.

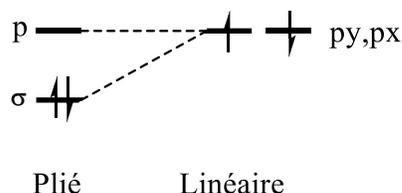


Figure 4. Niveaux énergétiques des orbitales des carbènes pliés et linéaires

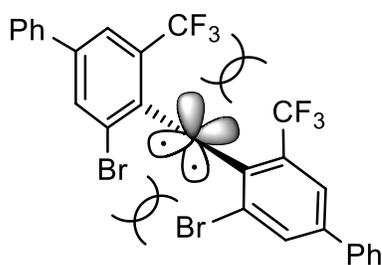


Figure 5. Diarylcabène linéaire publié par le groupe Tomioka

De plus, ce carbène est un exemple de carbènes stables, nommés 'carbènes persistants', qui doivent leur stabilité à l'encombrement que procurent les groupements qui y sont rattachés et qui a pour effet de diminuer leur réactivité. En effet, la dimérisation de ces espèces est stériquement empêchée. Les NHCs encombrés (figure 6) sont eux aussi des carbènes libres persistants. Leur encombrement limite leur dimérisation, ce qui les rend aptes à participer à certaines réactions comme réactifs ou catalyseurs, telle la réaction de Stetter, discutée à la section I.4.3.

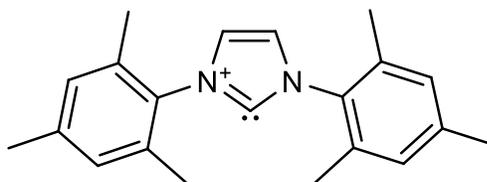


Figure 6. Carbène *N*-hétérocyclique persistant

I.2.2 L'effet mésomère des substituants

L'effet mésomère des atomes adjacents au carbène influence à la fois l'état électronique du carbène et sa réactivité. Si le carbène porte des groupements alkyles, celui-ci sera électrophile et préférera réagir avec des nucléophiles, tels que des composés ayant des doubles liaisons. Lorsque les atomes directement attachés au carbène sont π -électrodonneurs, par exemple des atomes d'oxygènes, leurs doublets peuvent se combiner avec l'orbitale 'p' vide du carbène (figure 7). L'orbitale résultante est plus haute en énergie que l'orbitale 'p' initiale, ce qui réduit l'électrophilie du carbène (figure 8). Ainsi, les carbènes ayant deux substituants pouvant partager leurs électrons donnent lieu à un carbène singulet à caractère particulièrement nucléophile et qui est normalement hybridé sp^2 (figure 7).

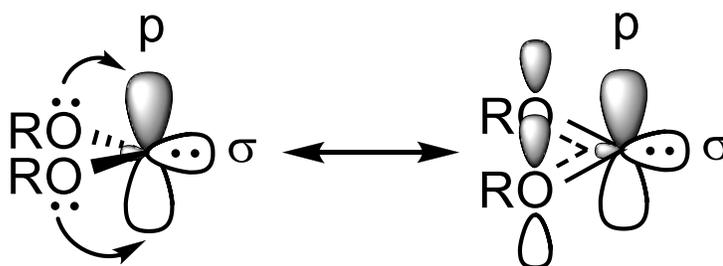


Figure 7. Conjugaison des électrons de substituants donneurs

De plus, comme montré dans la figure 8, les orbitales résultantes de cette conjugaison ont un écart énergétique plus grand que celui entre l'orbitale σ et l'orbitale 'p', ce qui a pour effet de favoriser l'état singulet du carbène par rapport à l'état triplet. De cette façon, lorsque deux substituants donneurs d'électrons sont attachés au carbène, celui-ci est préférentiellement singulet et nucléophile.

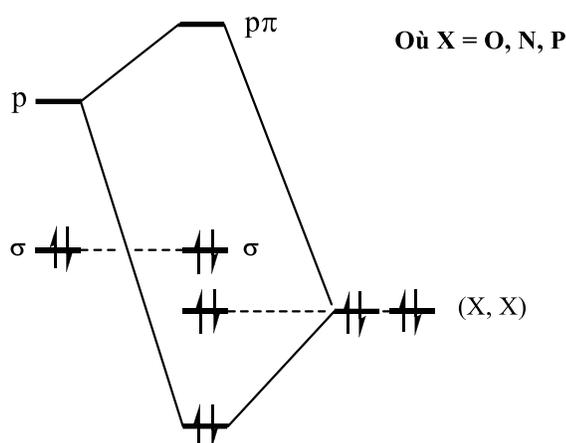


Figure 8. Diagramme énergétique des orbitales lorsque deux groupements π -électrodonneurs sont présents sur le carbène, tel que sur la figure 7

Lorsque deux groupements π -électroattracteurs sont présents sur le carbène, celui-ci adopte l'hybridation sp pour lui permettre une meilleure délocalisation de son doublet d'électrons (figure 9). Dans de tels cas, l'angle entre les substituants du carbène est près de 180° , mais l'écart entre l'orbitale p_x pleine et la p_y vide augmente, ce qui fait en sorte qu'un état singulet sera favorisé (figure 10).

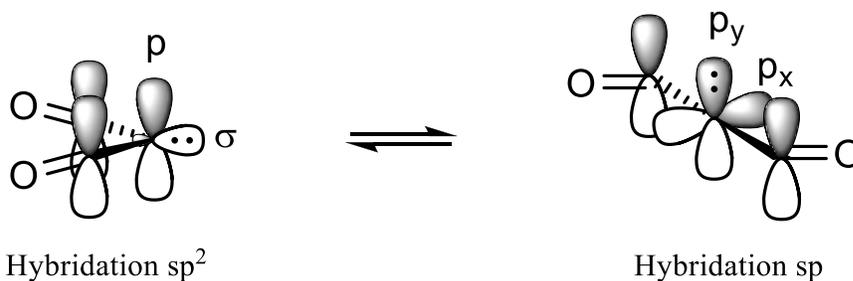


Figure 9. Changement de l'hybridation du carbène avec des groupements π -électroattracteurs

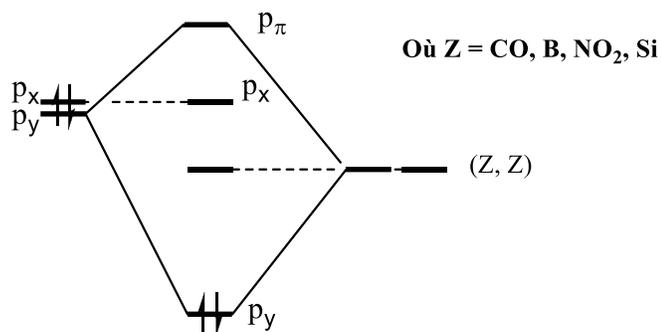


Figure 10. Diagramme du recouvrement des orbitales lorsque deux groupements π -électroattracteurs sont présents sur le carbène, tel que sur la figure 9

I.3 Précurseurs de carbènes nucléophiles

Les carbènes nucléophiles ont été étudiés en profondeur lors des dernières années, en particulier les NHCs (c.f. figure 6). Ce groupe comporte des carbènes portant des hétéroatomes pouvant partager leurs paires d'électrons, tels l'oxygène, l'azote et le phosphore. Ce genre de carbènes est généré *in situ* à partir de précurseurs stables. En effet, les carbènes libres étant des espèces réactives, doivent être fabriqués directement dans le milieu réactionnel avant de réagir avec le substrat désiré. Quelques méthodes existent depuis longtemps pour former des carbènes libres, telles que l'élimination alpha du chloroforme **I-1** pour former le dichlorocarbène **I-2** (schéma 1).⁶ Cependant les méthodes pour fabriquer des carbènes portant des hétéroatomes donneurs d'électrons sont plus récentes.

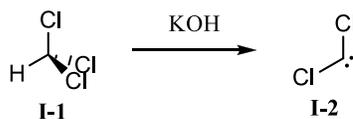


Schéma 1

Les NHCs **I-4** furent parmi les premiers à être synthétisés en 1961 par le groupe de Wanzlick. Il rapporte leur synthèse à partir d'orthoformiates et de diamines **I-3** ou bien à partir de la thermolyse du dérivé trichloré **I-5**, sous des températures entre 100 et 150 °C (schéma 2).⁷

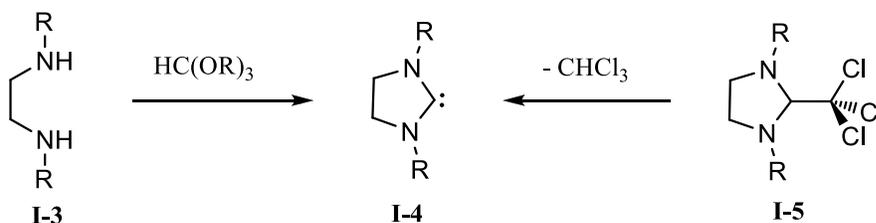


Schéma 2.

Plus récemment, des chercheurs tels que Hoffmann,⁸ Moss⁹ et Warkentin¹⁰ ont développé des précurseurs pour plusieurs types de carbènes nucléophiles qui ne nécessitent que de la chaleur pour former le carbène (figure 11). Parmi ces carbènes se trouvent les dialkoxycarbènes ($X = O$), les dithiocarbènes ($X = S$), les diaminocarbènes ($X = NR$), ainsi que des hybrides de ces trois types (où les deux X représentent des hétéroatomes différents). Ces précurseurs imposent quelques limitations sur l'étendue des carbènes qu'ils rendent accessibles.

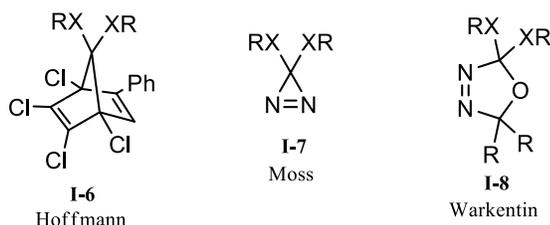


Figure 11. Précurseurs de carbènes nucléophiles.

I.3.1 Le précurseur de Hoffmann

Les précurseurs de carbènes mentionnés ci-dessus comportent chacun quelques avantages et inconvénients. Le précurseur de Hoffmann **I-6** est accessible en deux étapes^{11,12}, en passant par une cycloaddition (4+2) entre le 1,1-diméthoxy-2,3,4,5-hexachlorocyclopentadiène (**I-10**) et l'éthynylbenzène, et se dégrade à 130 °C pour former le diméthoxycarbène **I-11** (schéma 3). Lors de sa dégradation, celui-ci génère un produit secondaire indésirable et non volatil **I-12** qui peut rendre la purification des produits subséquents plus difficile. Ainsi, le précurseur **I-6** est rapidement obtenu, mais offre une très faible économie d'atome, puisque le produit secondaire **I-12** est inutilisable par la suite.

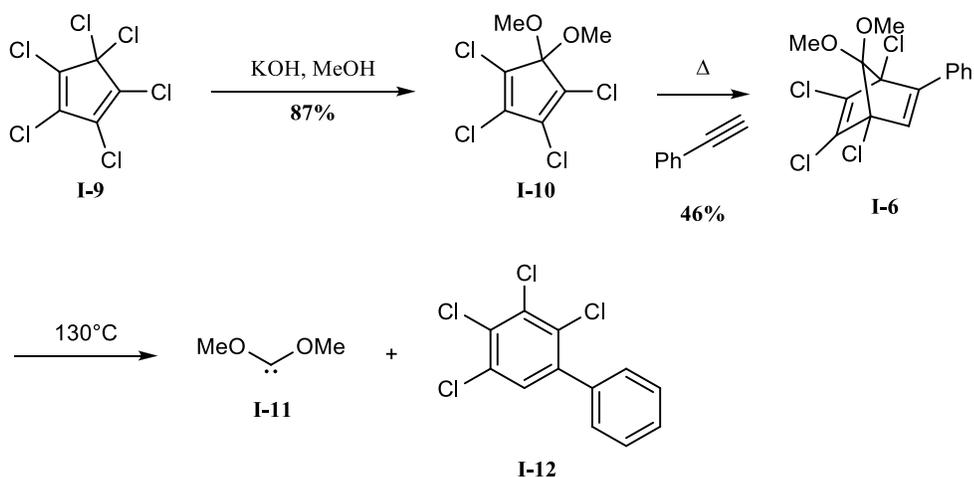


Schéma 3.

Ce genre de structure norbornadiénique offre aussi une voie vers plusieurs autres carbènes,¹³ tels que des dithiocarbènes, des aminocyanocarbènes ou des dialkylcarbènes (figure 12). Cependant, le seul système qui est rapidement accessible est celui utilisé pour le diméthoxycarbène (c.f. figure 11, **I-6**).

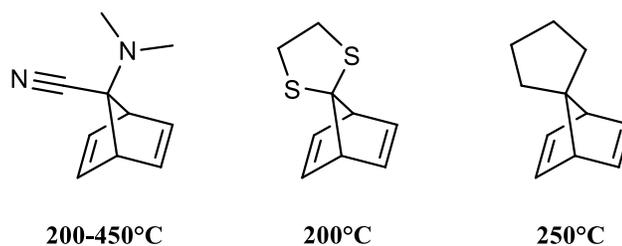


Figure 12. Différents précurseurs norbornadiéniques de carbènes libres

I.3.2 Le précurseur de Moss

Le précurseur de Moss **I-7** est obtenu en quatre étapes à partir de l'urée.¹⁴ Son avantage majeur est sa plage de température de décomposition, variant de -200 à 25 °C, en ne générant que le carbène désiré **I-11** et de l'azote moléculaire. Ainsi, aucun produit secondaire n'interfère dans la réaction subséquente. Contrairement au précurseur de Hoffmann, les diazirines sont facilement accessibles à partir d'amidines **I-13** (schéma 4), ou bien de diaziridines **I-15** (schéma 5).¹⁵ Cette méthode offre l'avantage de pouvoir cibler facilement un grand nombre de différents carbènes, tant nucléophiles qu'électrophiles.¹⁶ Le désavantage majeur du précurseur **I-7** est son explosivité et le fait qu'il nécessite des manipulations rapides, à froid, vu sa grande instabilité. Ce désavantage peut cependant être aussi un avantage, puisqu'il devient possible de générer le carbène désiré à de basses températures.

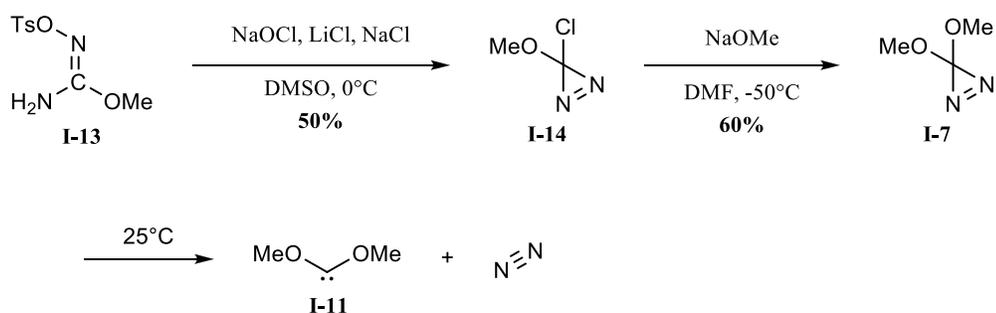


Schéma 4.

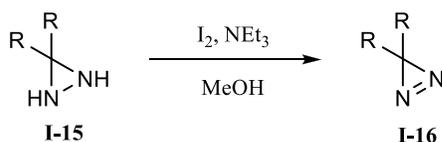


Schéma 5.

I.3.3 Le précurseur de Warkentin

Finalement, le précurseur de Warkentin **I-8** se situe au centre des deux autres en termes de réactivité. Il forme, lors de sa dégradation à 100 °C, de l'azote moléculaire ainsi que de l'acétone en plus du carbène désiré. Il offre, tout comme le précurseur de Moss **I-7**, un accès facile à plusieurs autres types de carbènes nucléophiles portant des hétéroatomes tels que des atomes d'azote¹⁷ et de soufre.¹⁸

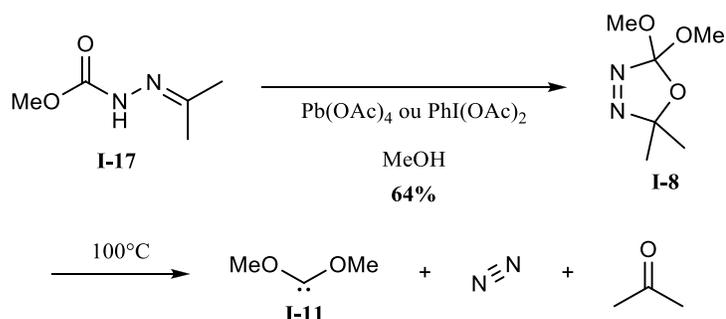
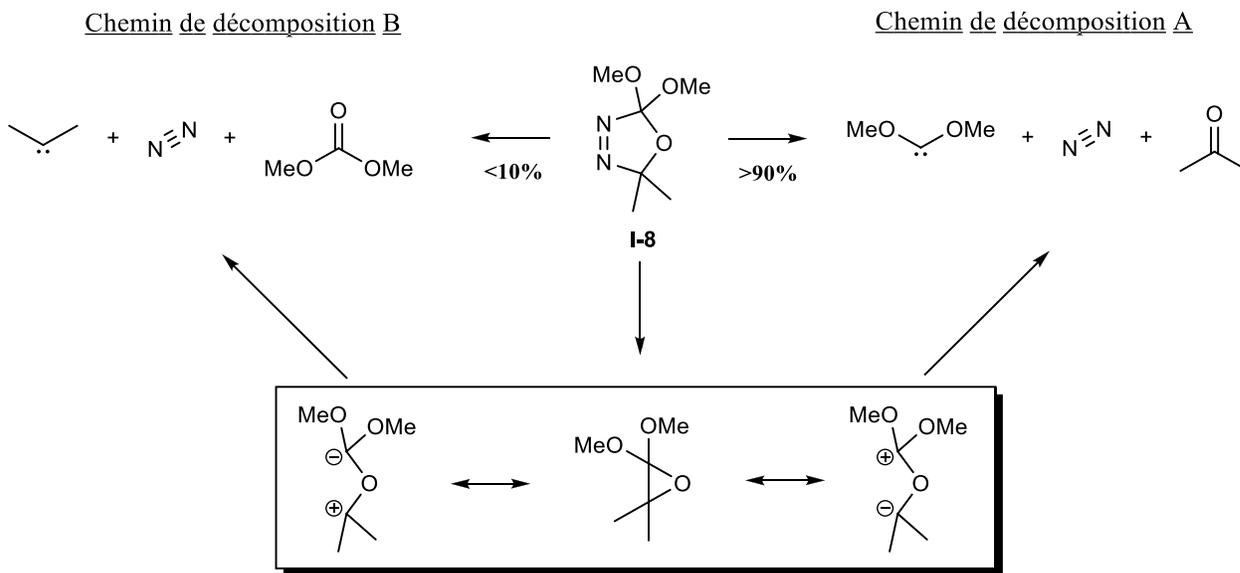


Schéma 6.

Par contre, plusieurs intermédiaires peuvent être formés lors de la thermolyse des oxadiazolines de Warkentin, et en particulier un tout autre carbène, le diméthylcarbène (chemin réactionnel B, schéma 7). Subséquemment, plusieurs produits secondaires peuvent émerger du diméthylcarbène. Avec cette méthode, il devient difficile de fabriquer des alkoxyalkyl- ou dialkylcarbènes puisque le précurseur empruntera alors et majoritairement le chemin de décomposition B (schéma 7).¹⁹



En raison de sa facilité d'accès, ainsi que de sa stabilité, le précurseur de Warkentin est celui que nous avons choisi pour effectuer ce projet.

I.4 Réactions utilisant des carbènes nucléophiles

I.4.1 Cyclopropanation

Les carbènes sont le plus fréquemment utilisés pour la formation de cyclopropanes par la cycloaddition-(2+1). Plusieurs méthodes ont été développées utilisant ce genre de réactifs, par exemple en utilisant les carbénoïdes de zinc avec la réaction de Simmons-Smith où un carbone dihalogéné sert de précurseur de carbène (schéma 8).²⁰

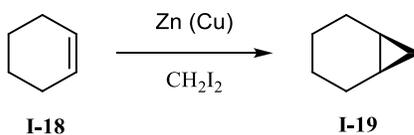


Schéma 8.

La réaction est aussi possible avec un composé diazo, tel que le diazoacétate **I-21**, jumelé à un métal de transition tel que le rhodium.²¹ Le métal prend la place du diazo pour former un carbénoïde de rhodium

et réagit par la suite, par exemple avec le styrène **I-20** pour former un le cyclopropane **I-22** (schéma 9).²² Cette réaction nécessite cependant un composé diazo, qui n'est normalement stable qu'adjacent à un groupement électroattracteur, ce qui signifie que seuls des carbènes électrophiles sont accessibles de cette façon. Cette méthode est d'ailleurs la méthode de choix lorsque ce type de carbène est recherché.

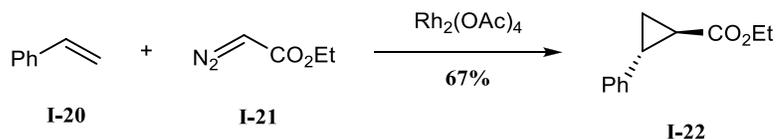


Schéma 9.

D'autres réactifs peuvent aussi faire des cyclopropanations. Par exemple, la réaction de Johnson–Corey–Chaykovsky (schéma 10) utilise un ylure de soufre, tel que le triisopropylsulfoxonium de tétrafluoroborate **I-24**, réagissant tel un carbène une fois déprotoné.²³

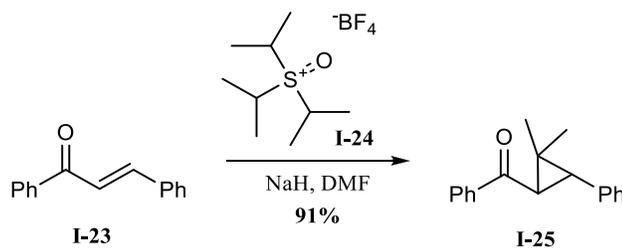
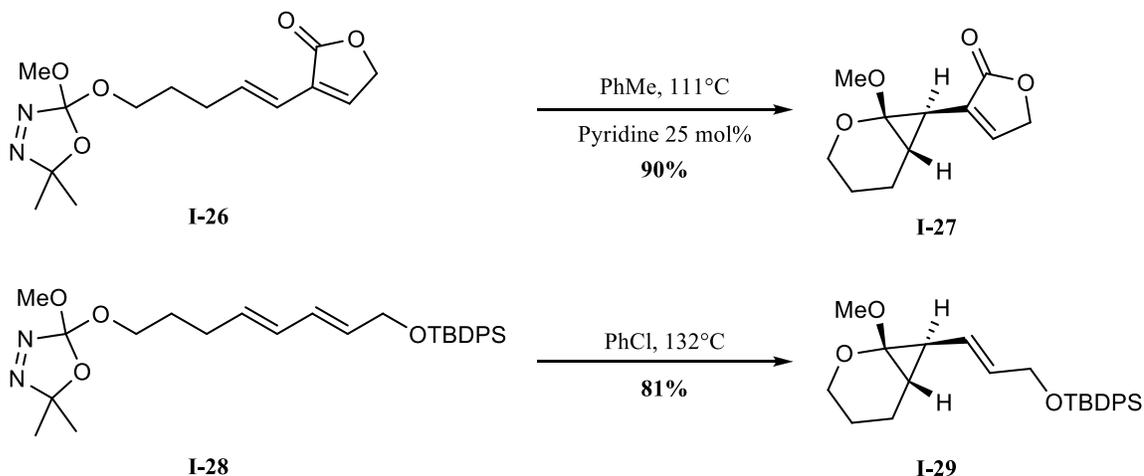
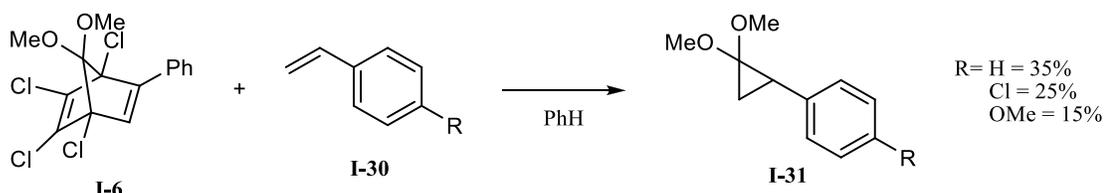


Schéma 10.

Les carbènes libres riches en électrons s'adonnent eux aussi à des réactions de cyclopropanation tel que démontré par des travaux antérieurs du groupe du P^r Spino (schéma 11).²⁴ Le P^r Claude Spino et son groupe ont observé que les dialkoxycarbènes peuvent mener à la réaction de cyclopropanation en réagissant sur diverses double liaisons (schéma 11).



Ces réactions sont toutefois intramoléculaires : pour atteindre un bon rendement en cyclopropanation intermoléculaire, un grand excès du carbène ou du produit contenant la double liaison est nécessaire. Hoffmann a lui aussi tenté des cyclopropanations sur différents systèmes utilisant le diméthoxycarbène, mais de façon intermoléculaire (schéma 12).²⁵ Les rendements sont très faibles dans son cas, même en utilisant des ratios de carbènes **I-6** : styrène **I-30** entre 1 : 10 et 1 : 20.



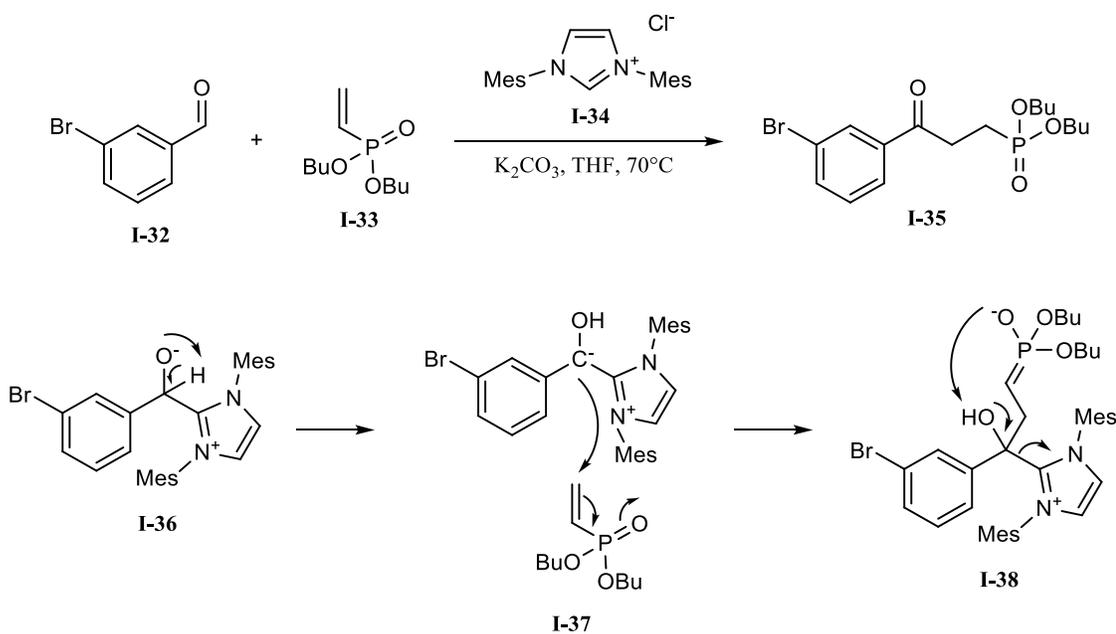
I.4.2 Insertion dans les liens X-H

Les carbènes riches en électrons n'ont pas la même réactivité que les carbènes électrophiles. Plusieurs des réactions auxquelles s'adonnent les carbènes pauvres en électrons ne sont pas observées avec les carbènes nucléophiles.²⁶ Alors que l'insertion dans les liens C-H est une réaction commune aux carbènes pauvres en électrons, elle est plus rarement observée avec les carbènes flanqués d'un hétéroatome donneur d'électrons. Cependant, on observe avec certains carbènes nucléophiles des réactions d'insertion dans un lien X-H, où X est un hétéroatome, par exemple les liens NH et OH.¹² L'insertion dans un lien

O-H peut également être effectuée avec des carbènes pauvres en électrons, tel que le diazoacétate d'éthyle, **I-21** (c.f. schéma 9) utilisant du cuivre²⁷ ou du rhodium²⁸ de façon intermoléculaire.

I.4.3 Réaction de Stetter

Comparativement aux insertions dans les liens C-H, il y a certaines réactions qui ne se produisent qu'en présence de carbènes riches en électrons. Par exemple, la réaction de Stetter utilise des NHCs pour rendre nucléophile le carbone d'un aldéhyde. Le diaminocarbène formé à l'aide du précurseur **I-34** et d'une base, attaque l'aldéhyde **I-32**, puis il y a migration d'un hydrogène sur l'alcoolate formé **I-36**, formant ainsi l'anion **I-37** qui servira par la suite de nucléophile. Finalement, le NHC est expulsé de l'intermédiaire **I-38** et entre à nouveau dans le chemin réactionnel (schéma 13).²⁹



I.4.4 Réarrangements impliquant des diméthoxycarbènes

Les professeurs Hoffmann et Warkentin se sont beaucoup attardés sur l'éventail des réactions utilisant des diméthoxycarbènes. Plusieurs réactions employant ceux-ci ont été mises de l'avant suite à leurs recherches. Warkentin de son côté a pu observer quelques réactions impliquant un réarrangement avec le

diméthoxycarbène (schéma 14). Ses études mécanistiques montrent des évidences que le mécanisme passe, dans les deux cas, par l'attaque du diméthoxycarbène sur les carbonyles **I-39**, suivie d'un réarrangement semi-pinnacolique.^{30,31} Ce même genre de réaction a également pu être observé avec des thiocétone.³²

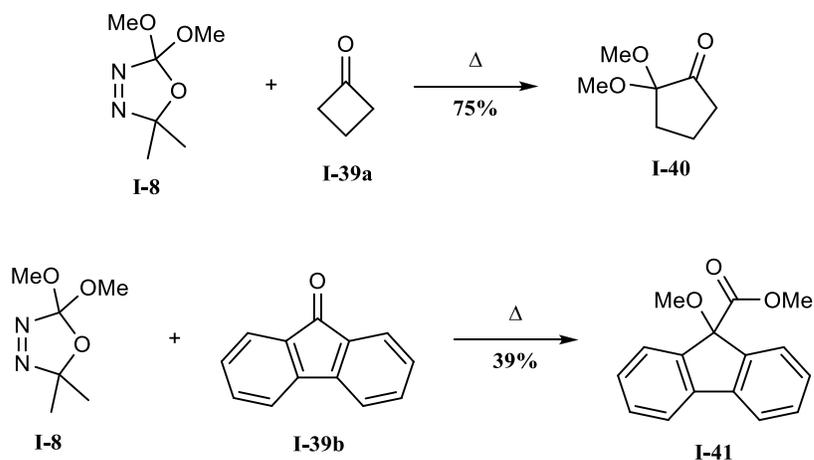
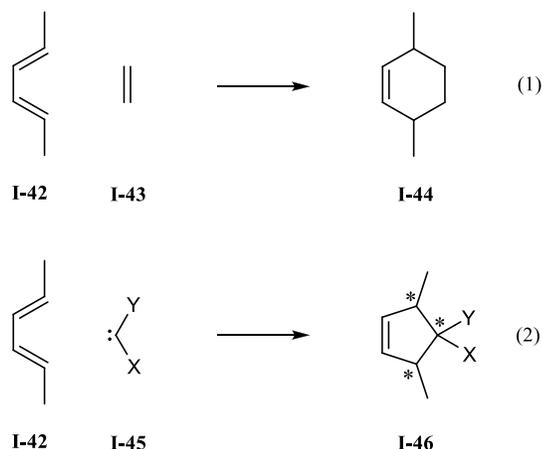


Schéma 14.

I.5 La réaction de cycloaddition (4+1)

I.5.1 Généralités sur la réaction de cycloaddition (4+1)

Une réaction semblable à la cyclopropanation et qui est possible avec les carbènes, est la réaction de cycloaddition (4+1). Les cycloadditions sont des réactions qui ont été découvertes il y a plus de 80 ans et qui restent encore aujourd'hui un outil de pointe pour tout chimiste organicien. La réaction de Diels-Alder, par exemple, entre un diène **I-42** et un diénophile **I-43** permet de contrôler jusqu'à quatre centres stéréogéniques en une seule étape en formant un cycle à six membres dans le produit **I-44** (éq. 1). En lien avec cette réaction, la réaction chélétropique-(4+1) entre un diène **I-42** et un carbène **I-45** permet de former jusqu'à trois centres stéréogéniques et un cycle à cinq membres dans le produit **I-46** (éq. 2).



On peut imaginer appliquer les mêmes genres de stratégies utilisées avec la réaction de Diels-Alder pour la réaction chélotropique-(4+1). On obtient cette fois-ci des cycles à cinq membres, qui sont tout aussi convoités dans l'industrie pharmaceutique et répandus à travers les produits naturels. Cependant, les carbènes libres sont des intermédiaires très réactifs et beaucoup plus difficiles à manipuler que les diénophiles requis pour la réaction de Diels-Alder. De plus, la littérature montre que la réaction entre un carbène et un diène mène souvent au produit de cyclopropanation plutôt qu'au produit de cycloaddition (4+1).³³

La réaction de cycloaddition (4+1) est connue depuis plus de 50 ans. Puisque l'accès aux carbènes était plus limité à cet époque, la rétrocycloaddition (4+1), par exemple celle avec extrusion d'une molécule de SO₂ de façon thermique (schéma 15)³⁴ ou photochimique (schéma 16), a été davantage étudiée.³⁵ Ces études ont été effectuées pour tenter de comprendre davantage et de valider le modèle des orbitales moléculaires frontières de Woodward-Hoffmann.³⁶ Cette théorie permet de comprendre les interactions orbitales de la plupart des réactions péricycliques, dont la réaction de cycloaddition (4+1).

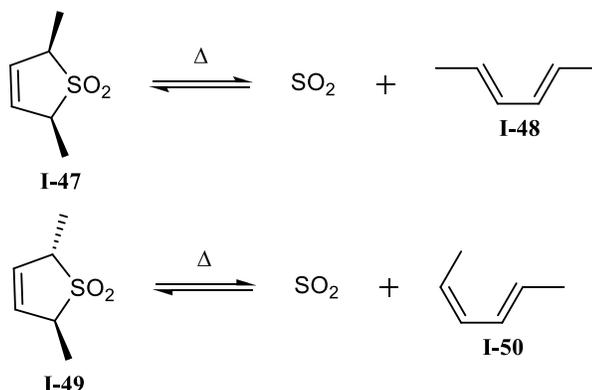


Schéma 15.

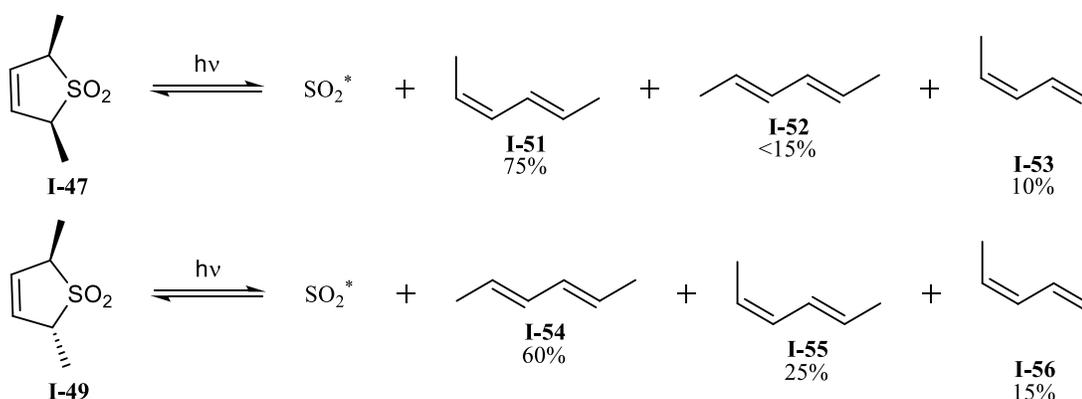
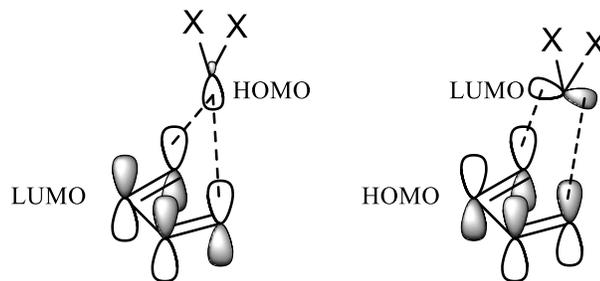


Schéma 16.

Ce modèle explique les réactions péricycliques par une théorie basée sur les orbitales moléculaires frontières des systèmes. Ainsi, selon ce modèle, les orbitales les plus réactives sont les orbitales moléculaires frontières, soit la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et la LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Les réactions de cycloaddition (4+1) concertées doivent ainsi procéder en utilisant les deux orbitales du carbène de façon à avoir des interactions constructives avec le diène. Ainsi selon leur étude, on retrouve que pour la cycloaddition (4+1), l'approche linéaire suprafaciale est permise et favorisée (figure 13).



Approche linéaire suprafaciale

Figure 13. Approche permise de la cycloaddition (4+1) concertée

I.5.2 Premiers exemples de la réaction de cycloaddition (4+1) et mécanisme

La cycloaddition (4+1) reste encore aujourd'hui une réaction peu exploitée en synthèse comparativement à la réaction de cyclopropanation. Les carbènes étant aujourd'hui plus facilement générés, il devient intéressant de développer cette cycloaddition dans un contexte de synthèse organique. Vu l'importance qu'occupe la réaction de Diels-Alder, on peut penser que la cycloaddition (4+1) pourrait avoir un impact important sur la synthèse de produits organiques.

Les premiers exemples de cycloaddition (4+1) ont dû attendre la fabrication de précurseurs de carbènes stables et datent donc des années 1970. C'est le groupe du professeur Reinhard Hoffmann qui fut un des pionniers de cette réaction, suite à la fabrication de son précurseur de diméthoxycarbène de type norbornène. Il a effectué ces cycloadditions d'abord sur des hétérodiènes, puis sur des diènes. Son premier exemple a été effectué sur une acylimine **I-57** portant deux carbones entièrement fluorés (schéma 17).³⁷

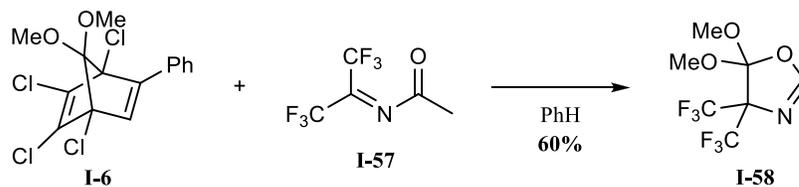


Schéma 17.

Dans cette même publication, il a aussi effectué la cycloaddition sur une benzoylimine **I-59**, ayant un carbone entièrement chloré, qui subit ensuite la perte de HCl, donnant ainsi une insaturation supplémentaire au produit observé **I-60** (schéma 18).³⁷

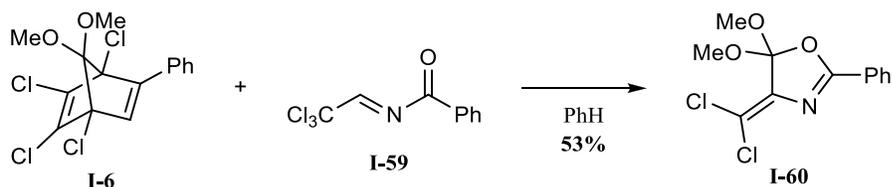


Schéma 18.

Ces deux réactions donnent ainsi l'élan vers une nouvelle façon de créer des hétérocycles à cinq membres à l'aide d'une réaction encore très peu connue à l'époque, la cycloaddition (4+1). Il est à noter que les deux réactions illustrées ci-dessus n'impliquent probablement pas un mécanisme concerté. Par la suite quelques exemples de réactions effectuées sur des diènes, toujours en utilisant le diméthoxycarbène. Deux de ces exemples utilisent des énonés cycliques **I-61** et **I-63** comme diènes (schéma 19).¹³ La réaction donne dans les deux cas des produits bicycliques pontés, comme le produit **I-62**. Cependant, dans le second cas, il y a extrusion de CO par une réaction de rétrocycloaddition (4+1), donnant le produit observé **I-64**.

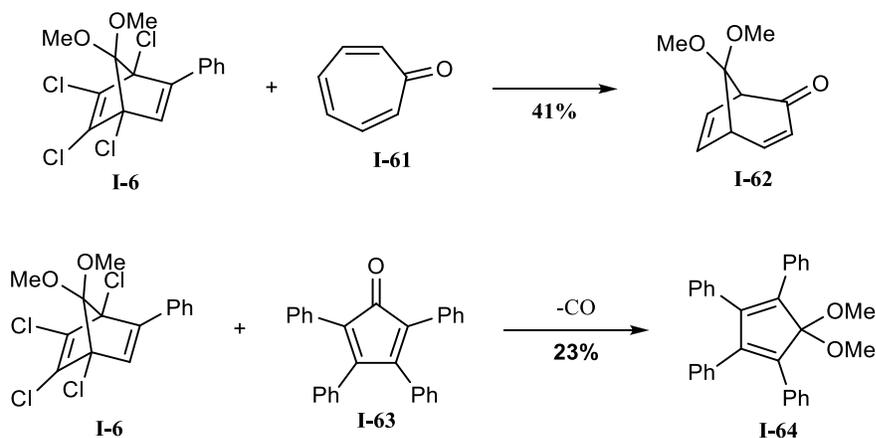


Schéma 19.

On retrouve également dans la littérature la publication d'une séquence de réactions donnant le produit d'une cycloaddition (4+1) formelle, en deux étapes, qui passe d'abord par la cyclopropanation du carbène sur le 1-phénylbutadiène **I-65**. Après chauffage à 220 °C, le produit obtenu **I-66** se réarrange pour former un cycle à cinq membres entièrement carboné **I-67**. Cette stratégie a précédemment été découverte par le professeur Neureiter en 1959 avec le dichlorocarbène.³⁸ Bien que les produits isolés par le groupe du professeur Hoffmann contenaient un cycle à cinq carbones (schéma 17 à 20), il n'est pas possible de

savoir si la réaction est concertée ou séquentielle, passant par la cyclopropanation qui est immédiatement suivie d'un réarrangement de vinylcyclopropane.

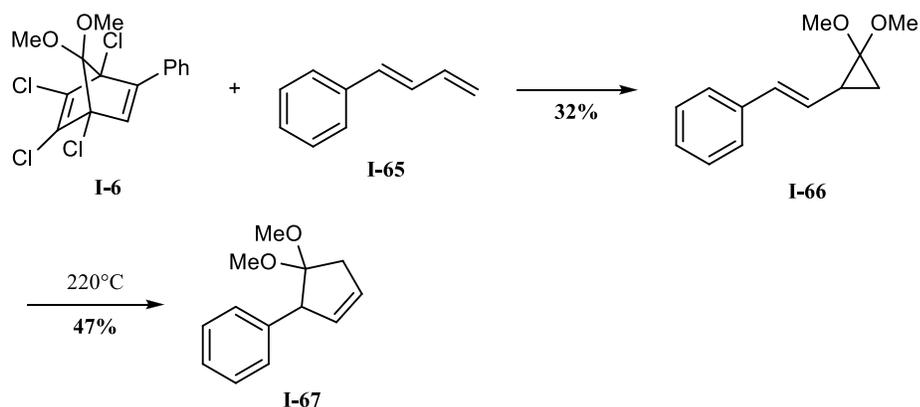


Schéma 20.

Le groupe du professeur Claude Spino a par la suite démontré dans les années 2000 que, dans le cas des réactions intermoléculaires entre les dialcoxycarbènes et les diènes pauvres en électrons, le mécanisme est majoritairement concerté. Ils basent leur conclusion principalement sur deux évidences : d'abord le produit obtenu correspond bien au produit d'une cycloaddition (4+1) suprafacial (schéma 21), avec les deux substituants obtenus *syn* l'un par rapport à l'autre **I-69**. De plus, le cyclopropane obtenu **I-70** réarrange très peu en produit de cycloaddition lorsqu'il est soumis aux conditions normales de réaction (schéma 22).³³ Sa thermolyse conduit plutôt au produit secondaire **I-72**.

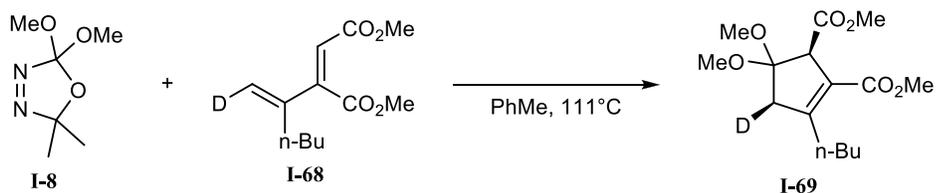


Schéma 21.

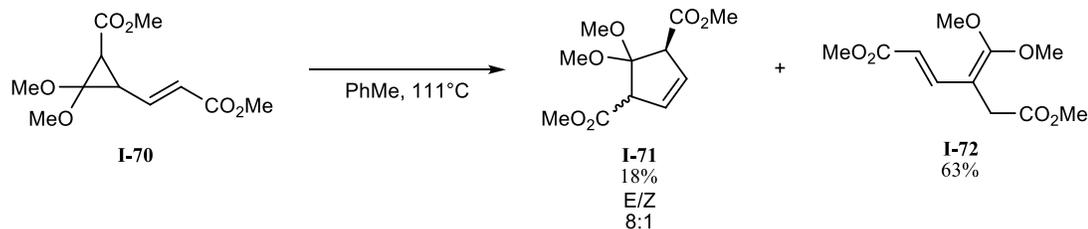


Schéma 22.

Le même groupe a par la suite démontré que le type de mécanisme impliqué dans la version intramoléculaire de cette réaction variait selon la longueur de la chaîne reliant le carbène au diène, allant de la réaction concertée, à une réaction par étapes. Selon leurs résultats, plus le groupement 'E' appauvrit le diène en électrons, moins la réaction semble être sélective pour le produit **I-74**.^{23a}

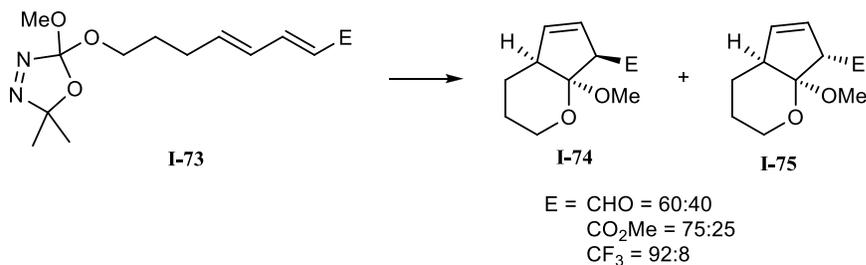


Schéma 23.

I.6 Méthodes de cycloadditions-(4+1) utilisant différents diènes

Suivant ces exemples de cycloaddition (4+1), plusieurs groupes ont utilisé cette stratégie pour former des cycles à l'aide d'un carbène et d'un diène en planifiant une méthode à une ou à deux étapes, passant d'abord par le cyclopropane.

Parmi les méthodes n'impliquant qu'une seule étape de cycloaddition (4+1), la plupart utilisent des carbènes libres qui sont riches en électrons, ou des carbènes métalliques pauvres en électrons. Ces méthodes ont été développées sur quelques types de diènes (figure 14), soit des tétrazines **I-76**, des isocyanates/cétènes **I-77**, des diènes **I-78** et des énonés **I-79**.

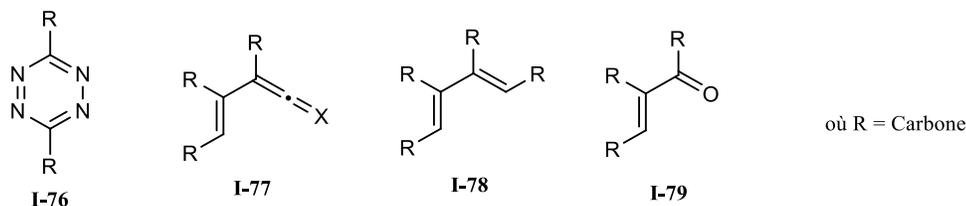


Figure 14. Différents diènes utilisés pour la cycloaddition (4+1)

I.6.1 Cycloaddition (4+1) sur des 1,2,4,5-tétrazines

Les tétrazines substituées **I-76** ont été les premières à être utilisées pour développer une méthode de cycloaddition (4+1) par le groupe du professeur Seitz. Le groupe a utilisé ce genre de diène dans le but d'obtenir des isomères de pyrazoles substitués **I-81** (schéma 24).³⁹

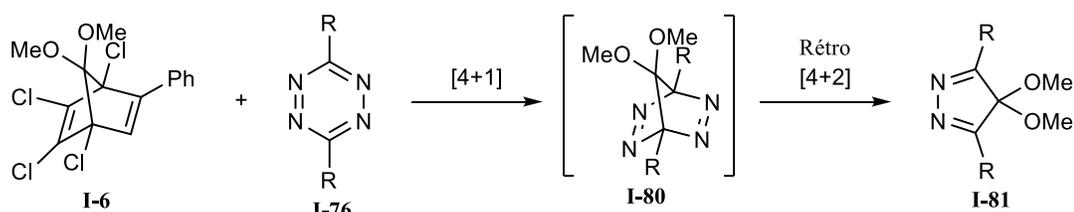


Schéma 24.

Ils ont utilisé différentes tétrazines disubstituées (figure 15) et ont obtenu les pyrazoles correspondant avec des rendements allant de 35 à 88%. La réaction passe d'abord par une cycloaddition (4+1), suivie de l'extrusion d'une molécule d'azote par une réaction de rétrocycloaddition-(4+2).

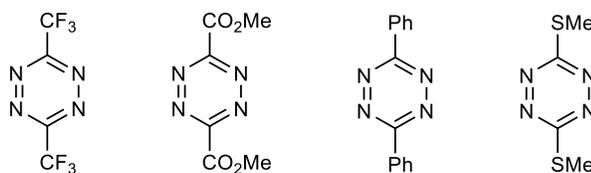


Figure 15. Différentes 1,2,4,5-tétrazines utilisées dans une réaction de cycloaddition (4+1) avec le diméthoxycarbène.

De plus, une gamme de carbènes nucléophiles substitués d'oxygènes, d'azotes ou d'halogènes ont été additionnés pour former différents isomères de pyrazoles (figure 16).

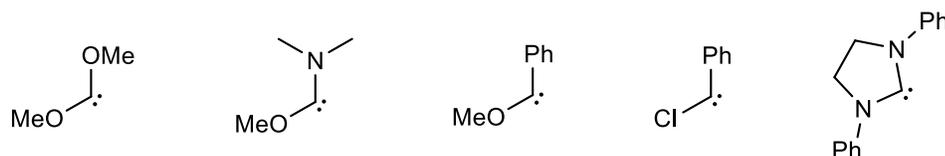


Figure 16. Différents carbènes utilisés pour réagir sur les 1,2,4,5-tétrazines pour donner des tétrazoles.

I.6.2 Cycloaddition (4+1) sur des isocyanates et cétènes

Cinq ans plus tard, le professeur Rigby a lui aussi développé une méthode de cycloaddition (4+1) utilisant cette fois des vinyl- ou arylcétènes et des vinyl- ou arylisocyanates comme diènes. Plusieurs carbènes différents mènent, par cette méthode, à des pyrrolinones fonctionnalisées. D'autres groupes tels que le groupe du professeur Kantlehner dans les années 80 ont tenté le même genre de réaction, mais ils n'ont réussi à obtenir que des dérivés de l'hydantoïne **I-84**, utilisant deux équivalents de l'isocyanate de départ **I-83** (schéma 25).⁴⁰

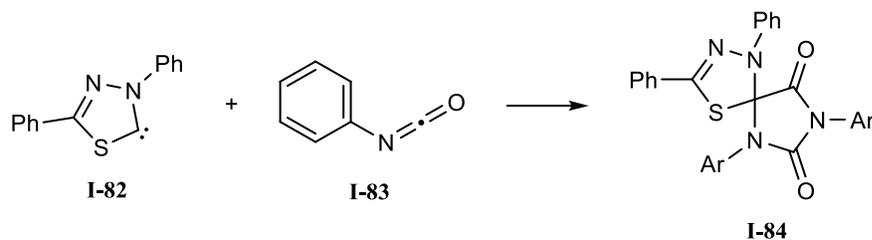


Schéma 25.

Le groupe du P^r Rigby, en utilisant le diméthoxycarbène avec un isocyanate vinylique **I-85**, est parvenu à obtenir le produit de cycloaddition (4+1) majoritaire **I-86** et le produit hydantoïnique **I-87** en trace seulement (schéma 26).⁴¹

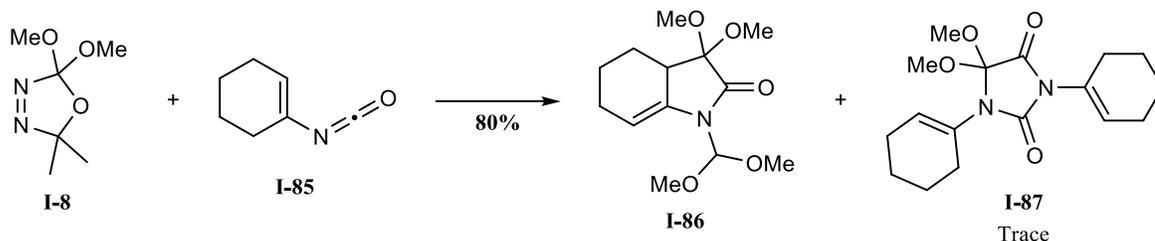


Schéma 26.

Il parvient de plus à faire la réaction sur l'isocyanate benzylique **I-83** à l'aide d'un dithiocarbène **I-88** (schéma 27),⁴² avec lequel il n'obtient pas de dérivé dimérique. Le groupe a ainsi démontré que la réaction était possible sur des isocyanates benzyliques.

Finalement, après un criblage de plusieurs acides de Lewis, il parvient à utiliser le diméthoxycarbène en présence de sels de cuivre pour obtenir le cycloadduit **I-86** (schéma 28).⁴³ Il n'est pas certain si un diméthoxycarbène de cuivre est impliqué ou si le cuivre agit seulement comme acide de Lewis et active le carbonyle.

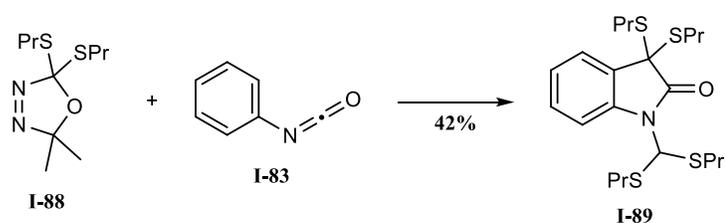


Schéma 27.

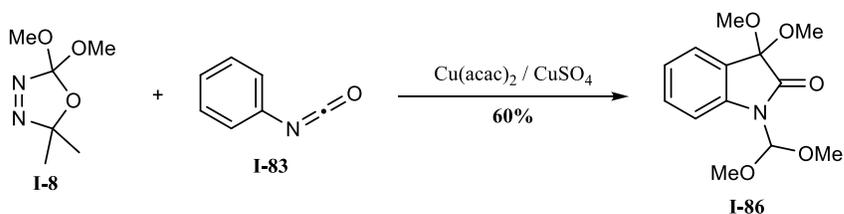


Schéma 28.

Une cycloaddition (4+1) énantiosélective a de plus été développée (schéma 29) entre des vinylisocyanates, tel que le produit **I-91**, et différents carbènes de départ chiraux (figure 17).⁴⁴ Les dialkoxycarbènes n'offrent cependant pas de substitution à proximité du carbène comme le fait l'azote. Ainsi, les aminoalkoxycarbènes offrent des excès diastériomériques supérieurs et des excès énantiomériques, une fois l'auxiliaire chiral retiré, allant jusqu'à 80%.

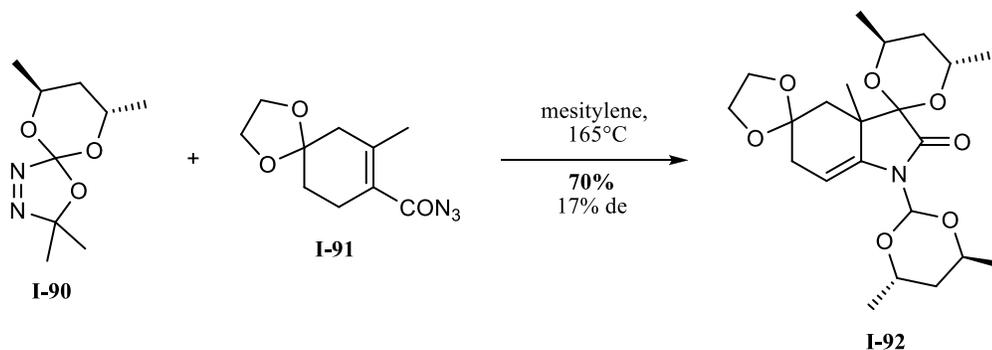


Schéma 29.

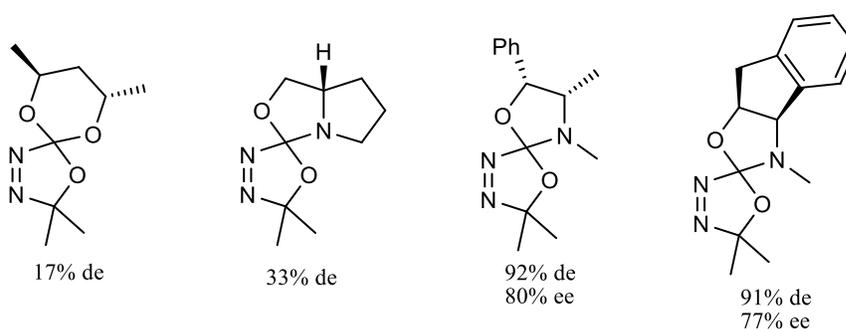


Figure 17. Carbènes chiraux synthétisés par le groupe du professeur Rigby

Quelques années plus tard, le professeur Rigby a aussi réalisé la cycloaddition (4+1) sur des cétones vinyliques **I-93**, menant ainsi à des énones cycliques **I-94**. La réaction a été réussie avec plusieurs types de carbènes : des dialkoxycarbènes, des dithiocarbènes et des diaminocarbènes.⁴⁵

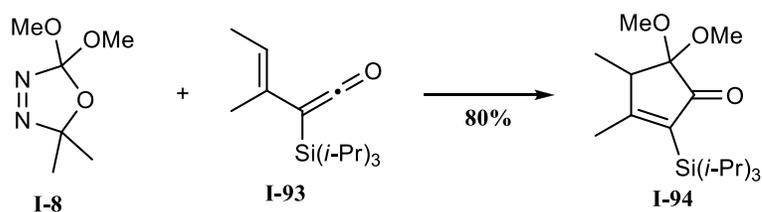


Schéma 30.

I.6.3 Cycloaddition (4+1) sur des diènes pauvres en électrons

Le professeur Spino s'est lui aussi intéressé aux cycloadditions-(4+1) sur des diènes, tel que montré à la section I.5.2. En plus des travaux effectués sur les systèmes intermoléculaires pauvres en électrons, il s'est particulièrement intéressé aux systèmes intramoléculaires formant des bicycles fusionnés (c.f. schéma 23). Ses travaux se sont orientés vers les limitations de la méthode, soient le nombre maximal de

carbones pouvant porter l'hétérocycle, les différents groupements électroattracteurs tolérés (c.f. schéma 23) et l'encombrement stérique.

Le groupe a récemment publié la synthèse du carotol **I-95** utilisant cette méthode (schéma 31). En utilisant un auxiliaire chiral sur le précurseur de carbène, ils sont parvenus à obtenir un excès diastéréomérique allant jusqu'à 40%.⁴⁶

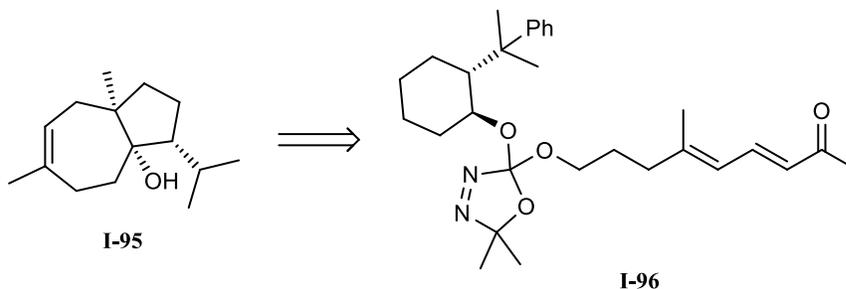


Schéma 31.

Peu d'autres groupes ont développé des méthodes utilisant des diènes carbonés pour effectuer des cycloadditions-(4+1). Le groupe de Hoffmann a exploré quelques diènes (c.f. schéma 19) dans le but d'obtenir de l'information sur la réactivité du diméthoxycarbène, mais sans en exploiter la méthodologie en synthèse de produits organiques.

I.6.4 Cycloaddition (4+1) sur des énones utilisant des carbènes stables

Il existe quelques exemples dans la littérature d'addition d'un carbène sur des énones, mais ceux-ci sont souvent peu généraux et utilisent des carbènes métalliques. Par exemple, le groupe du professeur Barluenga a effectué la cycloaddition sur différentes énones, telle que l'énone **I-98**, à l'aide de l'alkoxycarbène de chrome **I-97** (schéma 32).⁴⁷ Par contre, seuls les alkoxyvinylcarbènes de chrome fonctionnent, ce qui limite la méthode à quelques dérivés dihydrofuranes comme **I-99**. De plus, les dialkoxycarbènes de chrome sont non réactifs, vu leur grande stabilité.⁴⁸

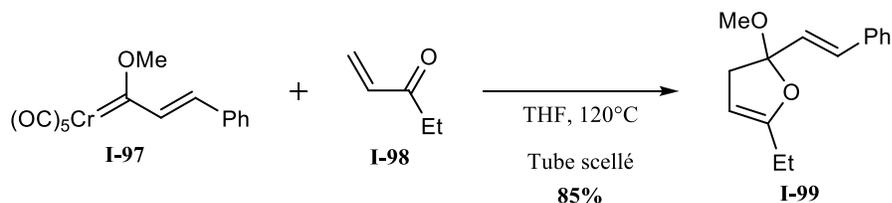


Schéma 32.

Les carbènes métalliques offrent l'avantage de donner aussi l'accès aux carbènes pauvres en électrons, en utilisant un précurseur de type diazo **I-101**. Ainsi, en utilisant, par exemple, un sel de cuivre (schéma 33), il devient possible de faire le carbène de cuivre de ce genre de composé et de l'ajouter par la suite sur une énone **I-100**, comme démontré par le groupe du professeur Anaç.⁴⁹ Les faibles rendements s'expliquent souvent par une seconde réaction effectuée entre le produit final **I-102** et le diazo de départ **I-101**. Il existe de plus dans la littérature, plusieurs exemples d'additions de ce type en utilisant des ligands chiraux sur le métal, comme l'a fait le professeur Fu avec le cuivre.⁵⁰ D'autres métaux peuvent aussi être utilisés pour former un carbène à partir d'un groupement diazo, par exemple le rhodium, mais aucun ne seront discutés dans ce mémoire.

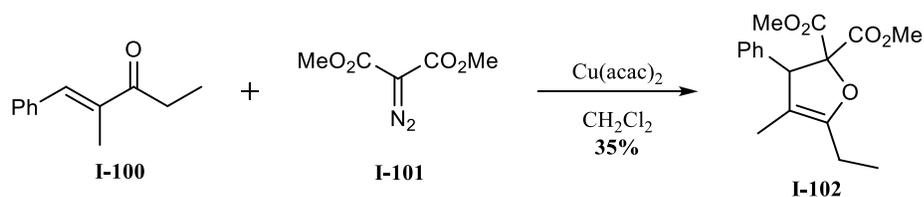


Schéma 33.

Les carbènes de métal comportent l'avantage d'être souvent stables, isolables et de pouvoir donner accès aux carbènes électrophiles et nucléophiles. Par contre, ceux-ci sont souvent toxiques et coûteux. De plus, dans le cas du carbène de chrome montré ci-dessus (**I-97**, schéma 32), une quantité stœchiométrique du carbène de métal est nécessaire.

Il existe d'autres carbènes libres qui sont stables. Parmi ceux-ci se trouvent le monoxyde de carbone et les isonitriles **I-104**. Ces carbènes ont servi au cours des dernières années à faire plusieurs cycloadditions-(4+1), offrant un accès à plusieurs hétérocycles à cinq membres.⁵¹

À travers ces exemples se retrouvent des cas de cycloaddition (4+1) sur des énones effectuées par plusieurs groupes de recherche différents. Vers la fin des années 90, le groupe du professeur Shaabani rapporte un exemple simple de cycloaddition sur une dicétone conjuguée **I-103** (schéma 34).⁵²

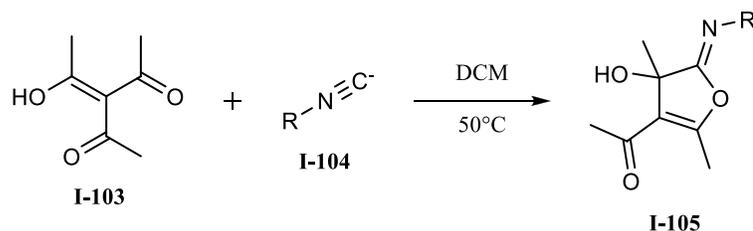


Schéma 34.

Par la suite, on retrouve des exemples plus complexes tel que la cycloaddition (4+1) au schéma 35, formant par tautomérie le furanne **I-107** correspondant.⁵³ Les isonitriles ne sont pas très réactifs et réagissent principalement avec des alcènes doublement activés.

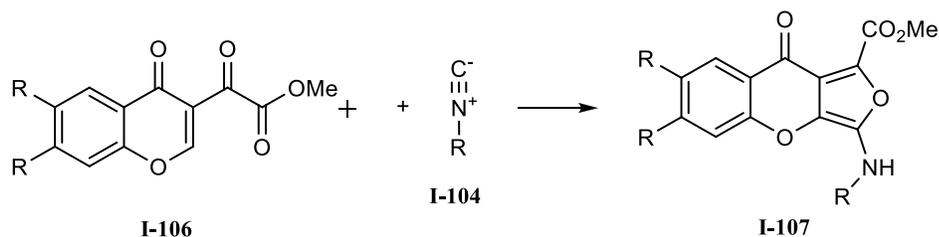


Schéma 35.

I.6.5 Cycloaddition (4+1) sur des énones utilisant des carbènes instables

Il y a quelques précédents décrits dans la littérature d'addition de carbènes libres sur des énones. Plusieurs ont été réalisés sur des systèmes uniques, comme l'exemple du schéma 36 où le groupe du professeur Warkentin a rapporté une réaction de cycloaddition (4+1) formelle entre une double liaison très pauvre en électrons **I-108** et le diméthoxycarbène.⁵⁴

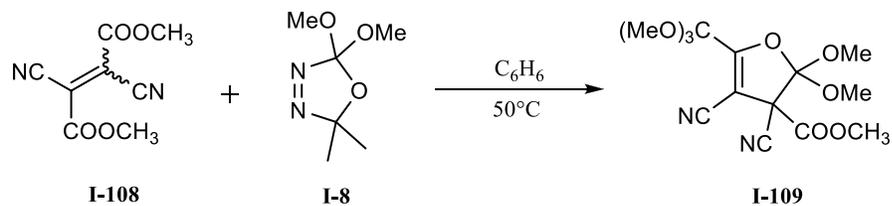


Schéma 36.

Le groupe du professeur Katritzky a lui aussi rapporté une cycloaddition (4+1) entre le *N,N*-diméthylaminobenzotriazolylcarbène, formé par la déprotonation de l'iminium **I-110** avec la base, et le (*E*)-1,4-diphényl-2-butène-1,4-dione (schéma 37). Suite à cette cycloaddition, les auteurs observent la formation des furannes **I-113** et **I-114**, qu'ils attribuent à la formation préalable de l'adduit de cycloaddition (4+1) **I-112**.⁵⁵

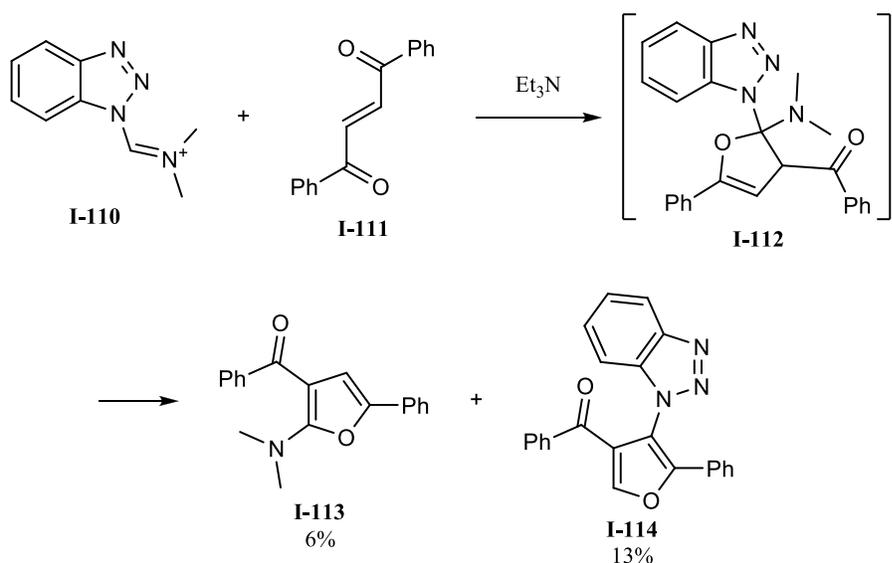


Schéma 37.

I.7 Origine du projet de maîtrise

Notre groupe de recherche travaille depuis plusieurs années à développer et utiliser la réaction de Diels-Alder, mais plus récemment il étudie la cycloaddition (4+1) entre le diméthoxycarbène libre, provenant du précurseur de Warkentin, l'oxadiazoline **I-8**, et des diènes pauvres en électrons, tel que le diène **I-115**.⁵⁶ Les études effectuées ont permis de mieux comprendre la réaction d'un point de vue mécanistique et de l'exploiter afin de développer une méthodologie de synthèse permettant d'accéder à des cycles à

cinq membres. L'utilité de la méthode a été démontrée par une synthèse diastéréosélective du carotol (c.f. schéma 31). Les versions intra- et intermoléculaires de cette réaction utilisant un diène pauvre en électrons ont été explorées (schémas 38 et 39).

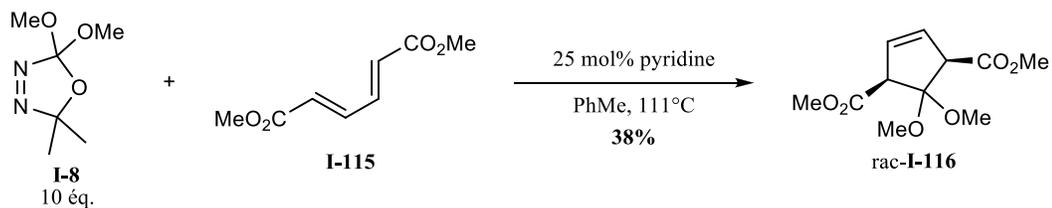


Schéma 38.

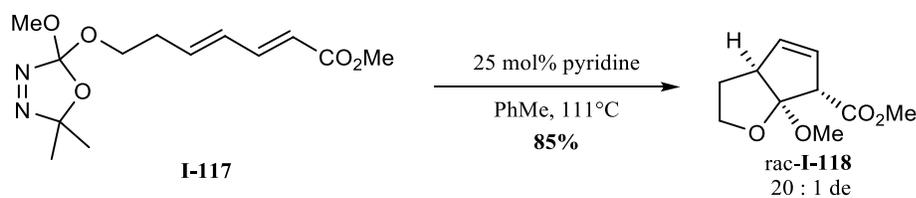


Schéma 39.

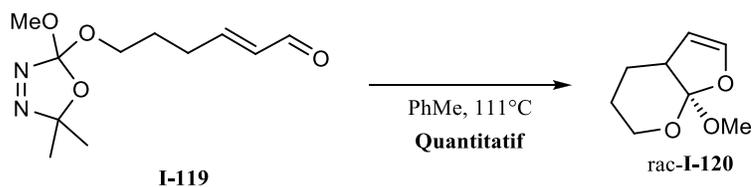


Schéma 40.

Une version intramoléculaire a aussi été explorée pour former des hétérocycles comme le produit **I-120** (schéma 40). Cependant, la version intermoléculaire n'avait toujours pas été utilisée pour fabriquer des hétérocycles.

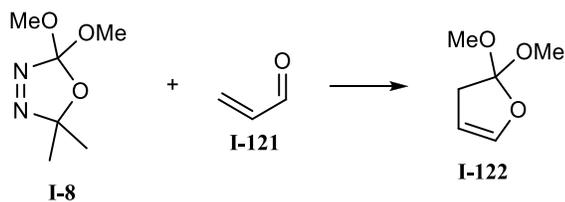
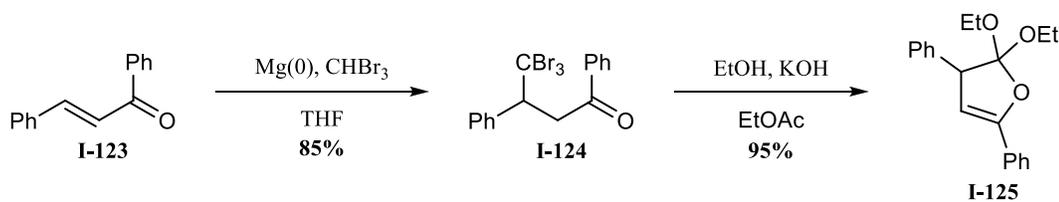


Schéma 41.

Suivant les travaux de Kristina Dupont-Gaudet, il appert que les carbonyles α,β -insaturés semblent offrir le meilleur potentiel pour la cycloaddition (4+1).⁵⁷ Leur réaction avec le diméthoxycarbène mènerait à des orthoesters d'énol **I-122** (schéma 41).

Les manuscrits traitant des orthoesters ne sont pas très répandus à travers la littérature et servent majoritairement de groupement protecteur d'esters. Il existe cependant quelques autres méthodes dans la littérature, qui permettent d'obtenir le même genre de substrats que la cycloaddition nous permet d'obtenir, mais avec plus de limitations.⁵⁸ Une de ces méthodes utilise elle aussi une énone comme produit de départ (schéma 42). Cette méthode a le désavantage de nécessiter deux étapes. De plus, elle ne fonctionne que sur les énonés et celle-ci doit être conjuguée dans un noyau aromatique, tel qu'un phényle. Une seconde méthode sera discutée à la section 2.1.2.



Cette méthodologie pourrait être ensuite exploitée dans le but de développer une nouvelle stratégie pour fabriquer des hétérocycles tels que des furannes et des furanones, ou pour cibler certaines molécules naturelles, telles que la xanthomonasin A (**I-126**) ou la bacillariolide III (**I-127**) (figure 18).

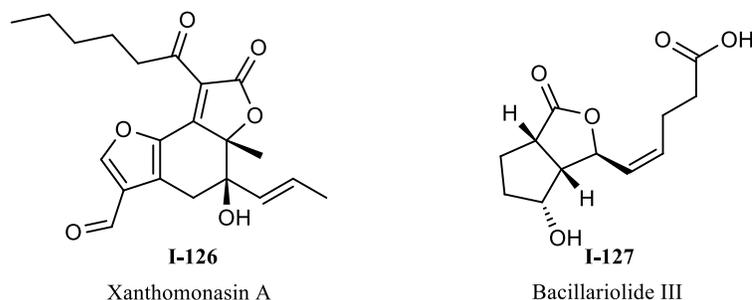


Figure 18. Molécules naturelles cibles.

Le but du présent projet consiste à explorer la généralité de la réaction de cycloaddition (4+1) formelle entre le diméthoxycarbène ou ses dérivés et des carbonyles α,β -insaturés. De plus, les résultats de la transformation des orthoesters cycliques obtenus en furannes seront décrits et discutés.

CHAPITRE 1 : CYCLOADDITION (4+1) FORMELLE ENTRE DES CARBONYLES α , β -INSATURÉS OU LEURS DÉRIVÉS ET LE DIMÉTHOXYCARBÈNE

1.1 Étude de la cycloaddition (4+1) formelle entre le diméthoxycarbène et des énales

Les premières réactions de cycloaddition (4+1) formelles effectuées l'ont été avec des énales, puisque ceux-ci offraient les meilleurs rendements dans la version intramoléculaire développée par Kristina Dupont-Gaudet.

1.1.1 Optimisation de la cycloaddition sur la 2-butylacroléine

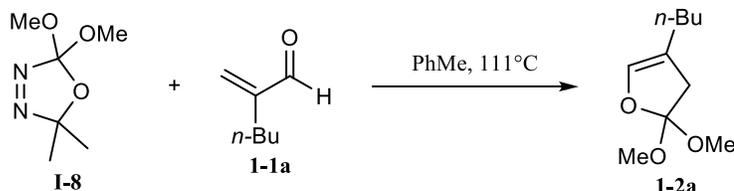
La première réaction, faite avec la 2-butylacroléine (**1-1a**) disponible commercialement (tableau 1, entrée 1), a été réalisée dans les mêmes conditions que celles que Francis Beaumier avait développées pour la réaction intermoléculaire entre le diméthoxycarbène et l'hexa-2,4-diènedioate de diméthyle (c.f. schéma 38). En optimisant quelques paramètres de la réaction (non montrés dans le tableau 1), il a été possible de réduire la quantité d'oxadiazoline requise pour la réaction à 1,5 équivalent tout en conservant le même rendement et en limitant la dimérisation du diméthoxycarbène. Dans tous les cas, en plus du produit de cycloaddition désiré, on obtient aussi un polymère qui présente essentiellement les mêmes groupements fonctionnels que l'orthoester désiré **1-2a** selon notre analyse de son spectre RMN. Celui-ci se présente sous forme de gomme, après distillation du produit désiré.

Les conditions de départ incluaient 25 mol% de pyridine par rapport au réactif limitant, ce qui permettait de s'assurer qu'il n'y avait aucune trace d'acide dans le milieu (entrée 1). Nous avons remarqué que si la pyridine était omise lors des réactions impliquant la 2-butylacroléine, il y avait moins de produits secondaires observés et le rendement en produit désiré augmentait (entrée 2). Par conséquent, la pyridine a été retirée pour toutes les autres expériences rapportées dans le tableau 1.

À la suite de ces résultats préliminaires, nous avons voulu améliorer les rendements de la réaction en tentant d'empêcher la polymérisation. À ce stade, nous avons démontré que ce n'est pas le produit final

qui mène au polymère, mais plutôt un intermédiaire réactionnel, puisqu'en chauffant l'orthoester **1-2a** seul ou en présence du précurseur de carbène, aucun polymère n'est formé.

Tableau 1. Résultats de l'optimisation des paramètres de réaction de la cycloaddition (4+1) entre le carbène généré à partir de l'oxadiazoline **I-8** et la 2-butylacroléine (**1-1a**).



Entrée	équiv. I-8	T (°C)	Conc.	Solvant	Rdt (%) ^a
1	1.5	111	0,2	PhMe, 25 Mol% pyr.	32
2	2	111	0,2	PhMe	40
3	6	111	0,2	PhMe	59
4	3	111	0,02	PhMe	50
5	2	50 ^b	0,2	PhMe	0
6	2	150	0,2	PhMe	87
7	6	150	0,2	PhMe	60
8	15	111	Sans solvant	-	0
9	2	111	0,2	Méthylcyclohexane	40
10	2	111	0,2	Acétonitrile	31
11	2	111	0,2	DMF	0
12	2	111	0,2	Dioxane	37

a) Rendements en produit purifié. b) L'expérience a été faite avec l'oxadiazoline **1-5** (schéma 42) se dégradant à 50 °C.

Nous avons d'abord augmenté la quantité de précurseurs de carbène dans la solution, ce qui augmente par conséquent la quantité de carbène libre dans le milieu réactionnel (entrée 3). Ce changement a amélioré le rendement à 59%. Par la suite, la solution a été diluée par rapport à l'énal de départ et la quantité d'oxadiazoline **I-8** a été réduite à 3 équivalents, élevant encore une fois le rendement par rapport à celui de l'entrée 2, cette fois-ci à 50% (entrée 4). Il est difficile de spéculer sur l'effet que de tels

changements puissent avoir sur la réaction de polymérisation, puisque le mécanisme de celle-ci reste toujours inconnu.

La réaction a ensuite été testée à différentes températures. À 50 °C, soit la température minimale pour générer le diméthoxycarbène à partir de l'oxadiazoline **1-5**, nous avons observé uniquement la polymérisation plutôt que la formation du produit attendu (entrée 5). À l'opposé, nous avons utilisé l'oxadiazoline **1-8** et avons chauffé le mélange réactionnel à 150 °C. Cette fois on pouvait isoler une quantité de produit **1-2a** représentant 87% de rendement, mais toujours sans inhiber complètement la polymérisation (entrée 6). Cette hausse de température peut avoir plusieurs effets. Elle augmente la vitesse de dégradation de l'oxadiazoline et ainsi augmente la concentration effective du diméthoxycarbène. Elle peut rendre réversibles les étapes menant au polymère ('ceiling temperature'). Elle peut finalement favoriser la réaction souhaité si celle-ci ne passe pas par le même mécanisme que la réaction de polymérisation, par exemple si la polymérisation est radicalaire. Les deux meilleures conditions, permettant chacune des rendements de 59% (entrée 3) et de 87% (entrée 6) en produit **1-2a** ont donc été combinées (entrée 7). Un rendement moindre que celui obtenu grâce à l'augmentation de la température seule (entrée 6) a été observé. Possiblement, un excès de diméthoxycarbène mène à des réactions secondaires avec le produit final à cette température.

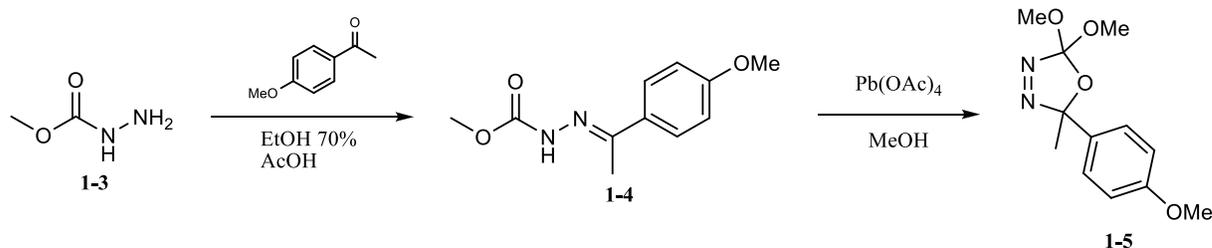


Schéma 43.

La réaction a ensuite été réalisée sans solvant, mais aucun produit n'a été formé (entrée 8). Le carbène dimérise dans ces conditions, ce qui, sur grande échelle, peut être problématique puisque le dimère reste une espèce nucléophile.

Différents solvants ont par la suite été utilisés pour tenter d'optimiser le rendement de la réaction : des solvants plus polaires tels que l'acétonitrile (entrée 10) et le dioxane (entrée 12) ont donné lieu à des rendements semblables, environnant les 40% en produit de réaction. Le DMF quant à lui réagit

directement avec le carbène et le produit de départ **1-1a** demeure intact (entrée 11). Un solvant moins polaire, tel que le méthylcyclohexane a aussi été essayé, donnant un rendement de 40% en produit de réaction (entrée 9), soit semblable à celui obtenu dans le toluène.

Ainsi, la hausse de température s'avère être la meilleure amélioration. On croit qu'elle n'empêche pas la polymérisation, mais accélère plutôt le chemin réactionnel souhaité par un mécanisme que l'on ignore toujours.

Des additifs ont ensuite été ajoutés dans le but de piéger tout intermédiaire menant à la polymérisation ou d'augmenter la vitesse de la réaction désirée (tableau 2). Les inhibiteurs tels que TEMPO et BHT ont été utilisés en quantité catalytique pour piéger toute espèce radicalaire (entrées 1 et 2). Nous n'avons observé que la disparition des additifs et la présence d'autant de polymères qu'obtenu avec les conditions de réaction rapportées dans le tableau 1, entrée 2, ce qui signifie que les additifs réagissent en partie avec le diméthoxycarbène pour l'éliminer ou bien avec un intermédiaire de la réaction menant au cycloadduit **1-2a** pour empêcher sa formation. Le BHT, pour sa part, réagit très rapidement avec le diméthoxycarbène par insertion sur le lien OH, ainsi la réaction elle-même n'est pas affectée, mais la quantité effective de carbène est réduite (entrée 2). Les rendements en orthoester **1-1a** dans les deux cas sont inférieurs à 20% après purification par chromatographie éclair sur gel de silice. Un troisième additif (TMSCl), pouvant piéger les alcoolates formés lors de la réaction a été ajouté pour tenter d'obtenir de l'information sur les intermédiaires formés, mais il a mené à plusieurs produits secondaires qui n'ont pu être séparés par chromatographie éclair (entrée 3).

Tableau 2. Résultats de l'optimisation de la cycloaddition (4+1) entre le carbène issu de l'oxadiazoline **I-8** et l'énal **1-1a** en présence additifs.

Entrée	éq. I-8	T (°C)	Additif	Rdt (%)
1	2	111	TEMPO 10 mol%	< 20
2	2	111	BHT 10 mol%	< 20
3	3	111	TMSCl 100 mol%	< 20
4	3	111	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ 20 mol%	< 20
5	3	111	Cu(SO ₄) 20 mol%	0
6	3	150	Cu(SO ₄) 20 mol%	> 5
7	3	111	Cu(acac) ₂ 20 mol%	> 25
8	3	150	Cu(acac) ₂ 20 mol%	> 5
9	3	111	ZnBr ₂ 20 mol%	0
10	3	150	ZnBr ₂ 20 mol%	0
11	3	150	CeAc ₃ 20 mol%	0
12	3	150	YbOTf ₃ 20 mol%	< 20
13	3	111	BF ₃ •OEt 100 mol%	0

Des acides de Lewis ont été utilisés pour tenter de favoriser la réaction désirée par rapport à la réaction de polymérisation. L'acide de Lewis à base de titane Ti(O-*i*Pr)₄ a été utilisé puisqu'il ne présentait aucun risque pour l'orthoester formé, comme démontré à la section 2.1 (entrée 4). Malheureusement, le rendement en produit désiré n'a pas augmenté. Par la suite, des acides à base de cuivre, compatibles avec le diméthoxycarbène, ont été utilisés. Ceux-ci ont présenté de bons résultats pour le professeur Rigby, favorisant la cycloaddition (4+1) du diméthoxycarbène sur les vinylicyanates par rapport à d'autres chemin réactionnels.⁴³ Cependant, dans tous ces cas, on observe une baisse de rendement en produit de cycloaddition **I-2a** (entrées 5 à 8). La réaction avec le sel de cuivre offrant le meilleur potentiel est celle rapportée à l'entrée 7. Celle-ci fournit une bonne quantité de cycloadduit (25%), mais même lorsque l'entièreté de la quantité d'oxadiazoline est consommée, on retrouve encore beaucoup de produit de départ. De plus, la réaction présente plus de produits secondaires que la réaction sans métal (c.f. tableau 1, entrée 2). Le bromure de zinc, quant à lui, donne majoritairement le produit d'aldol entre l'acétone (provenant de la décomposition de l'oxadiazoline **1-8**) et l'énal, sans trace du cycloadduit **I-2a** (entrées 9 et 10). Les acides de Lewis oxophiles tels que le cérium et l'ytterbium, étant dans la famille des

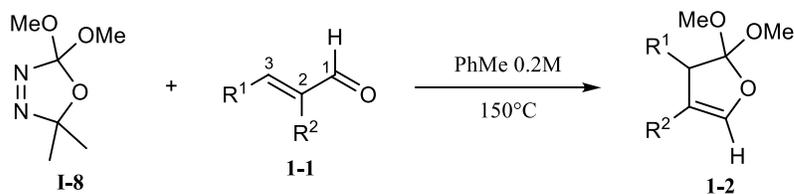
lanthanides, ont été utilisés dans le but de d'activer l'aldéhyde de départ (entrées 11 et 12). Tous deux n'offrent cependant pas de bons rendements en cycloadduit-(4+1), et ce même à 150 °C. Finalement, le trifluoroborane a été employé dans le but d'activer l'aldéhyde **1-1a**, mais celui-ci semble avoir réagi très rapidement avec l'oxadiazoline de départ **I-8**, provoquant un dégagement de gaz dès l'ajout de l'acide de Lewis (entrée 13).

Parmi les acides de Lewis essayés, aucun ne semble avoir eu de répercussion positive sur la réaction désirée. Des acides de Lewis oxophiles et des acides de Lewis comme le cuivre capable de former des carbénoïdes métalliques ont été utilisés, mais aucun n'a promu la réaction de cycloaddition (4+1).

1.1.2 Étude de la généralité et des limitations de la cycloaddition dans le cas des énales

À la suite de cette première optimisation, une gamme de substrats présentés dans le tableau 3 ont été étudiés pour circonscrire les limitations de la méthode dans le cas des énales : à savoir quels groupements fonctionnels étaient tolérés et les limitations des points de vue stérique et électronique.

Tableau 3. Résultats de l'étude des limitations de la cycloaddition (4+1) dans le cas des énal.



Entrée	Énal 1-1	R ¹	R ²	équiv. I-8	Rdt 1-2 (%) ^a
1	1-1a	H	<i>n</i> -Bu	2,0	84
2	1-1b	-(CH ₂) ₄ -		2,0	22
3	1-1c	TBSO(CH ₂) ₃	H	3,5	17
4	1-1d	<i>n</i> -Heptane	H	2,5	11
5	1-1e	Ph	H	3,5	0
6	1-1f	<i>p</i> -(MeO)Ph	H	3,5	65 ^b
7	1-1g	<i>p</i> -(CO ₂ Me)Ph	H	3,5	0
8	1-1h	<i>p</i> -(NO ₂)Ph	H	3,5	0

a) Rendements en produit purifié. b) Rendement du produit secondaire **1-2.2f**

Les entrées 1 à 5 démontrent l'effet de l'encombrement stérique aux positions 2 et 3 de l'énal. Les rendements obtenus indiquent qu'une position 3 non encombrée favorise la cycloaddition (4+1) (entrée 1), alors qu'une position 2 encombrée favorise plutôt la polymérisation (entrées 2 à 4), dont le polymère résultant représente toujours le reste de la masse attendue. Il y a aussi des arguments conformationnels, qui seront discuté à la section 1.2.2.

Lorsque l'alcène est conjugué avec un noyau aromatique, seul l'aryle enrichi en électrons à l'aide d'un groupement méthoxyle en *para* mène à un produit majoritaire **1-2.2f** avec un rendement de 65% qui n'est pas le produit attendu **1-2f** (entrée 6). Lorsque l'aldéhyde est substitué à la position 3 avec un aromatique non activé ou appauvri en électrons à l'aide d'un groupement ester ou d'un nitro, on n'obtient que de la polymérisation (entrées 5, 7 et 8). Le produit majoritaire obtenu à partir de l'aldéhyde **1-1f** est issu d'une addition-1,2 représentée au schéma 44. Cette addition mène à l'époxyde **1-7**, qui ouvre ensuite à

l'intermédiaire **1-8**, aidé du groupement donneur d'électrons sur le phényle, pour ensuite cycliser au produit observé **1-2.2f**, qui est semblable au cycloadduit attendu **1-2f**. Il est facile de différencier le produit attendu **1-2f** de celui obtenu **1-2.2f** par spectroscopie RMN du proton.

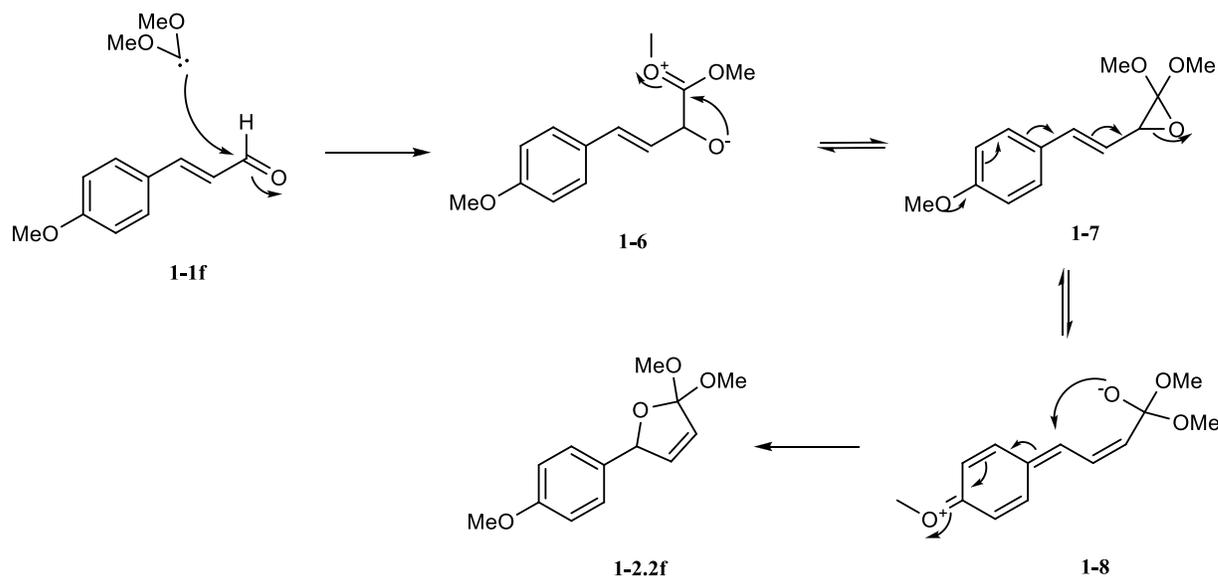


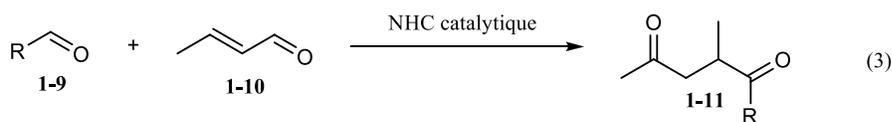
Schéma 44.

1.2 Travaux sur la nature du carbène dans le but de réduire la polymérisation des énales.

Suite à la première optimisation pour tenter de réduire la polymérisation lors de la réaction de cycloaddition (4+1) entre le diméthoxycarbène et des énales, une seconde optimisation a été effectuée, cette fois en apportant des changements plus importants au niveau de la nature du carbène et en cherchant des substrats alternatifs aux énales.

1.2.1 Utilisation d'aminocarbènes

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) de mésyles et de *t*-butyles ont d'abord été préparés et utilisés, étant facilement accessibles. Par la suite l'énal y a été ajouté, mais aucun produit de cycloaddition (4+1) n'a pu être isolé. La non-réactivité des NHCs n'a cependant rien de surprenant, puisque la réaction de Stetter peut se faire entre des aldéhydes **1-9** et des énales **1-10** et n'utilise qu'une quantité catalytique de NHC, ce qui présume de leur plus grande stabilité et de la réversibilité de leur addition sur des aldéhydes (éq. 3).



Les aminoalkoxycarbènes ont par la suite été testés puisqu'ils avaient déjà été utilisés par le professeur Rigby sur des isocyanates et démontraient une réactivité semblable aux dialcoxycarbènes pour la réaction de cycloaddition (4+1) (c.f. figure 18). Les premières oxadiazolines **1-16** et **1-17** qui ont été synthétisées sont des précurseurs d'aminoalkoxycarbènes cycliques correspondants. La synthèse de ce genre de composés comporte quatre étapes (schéma 45).

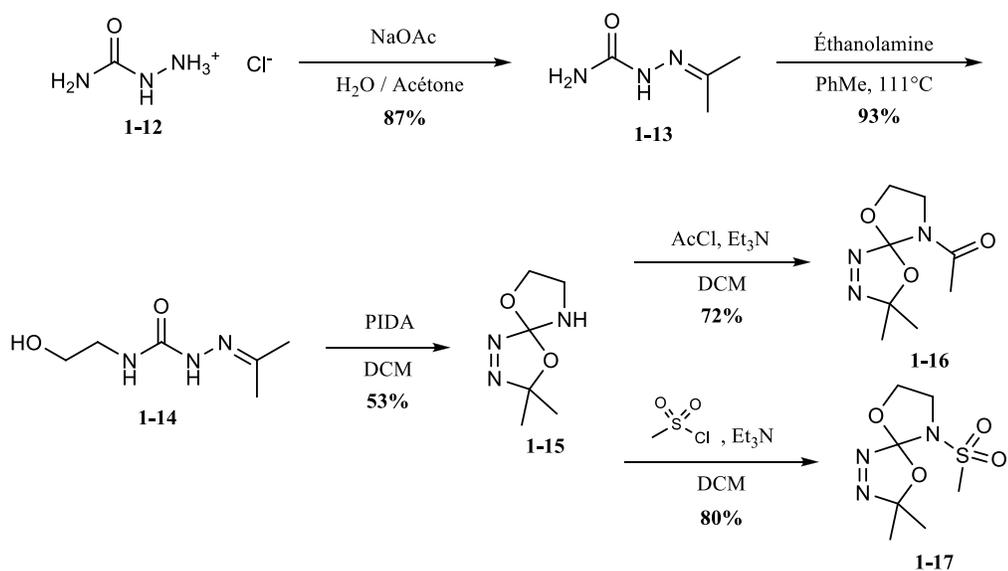


Schéma 45.

L'électronégativité plus faible de l'atome d'azote rend le carbène correspondant plus nucléophile qu'un dialcoxycarbène. Ainsi, pour tenter de diminuer sa nucléophilie, l'azote a été substitué par un groupement acétyle ou méthanesulfonyle.

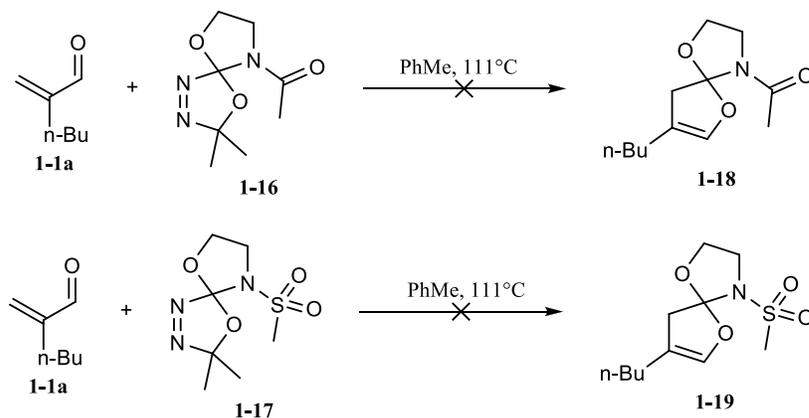


Schéma 46.

Aucun des deux nouveaux carbènes employés n'a donné lieu à la réaction de cycloaddition (4+1) désirée (schéma 46). L'amide **1-16** a donné lieu à plusieurs produits, dont deux qui ont pu être purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice. Bien qu'aucun d'entre eux n'a pu être identifié, ils ne pourraient correspondre au produit désiré.

Le sulfonamide **1-17** n'a donné lieu qu'à des produits de dégradation du carbène. Si l'oxadiazoline **1-17** est chauffée en présence ou non de l'énal **1-1a**, le même patron de dégradation est observé par RMN du produit brut. Ainsi, on obtient le produit de départ **1-1a** intact et le carbène est complètement dégradé.

Les carbènes fabriqués par le professeur Rigby ne comportent cependant pas de groupement électroattracteur sur l'azote. Ainsi, Julie Le Bescont, une stagiaire, a fabriqué, à l'été 2016, le précurseur **1-20** portant cette fois un méthyle sur l'azote. La dégradation du carbène **1-22** pour former l'isocyanate **1-23** est cependant plus rapide que l'attaque sur l'aldéhyde **1-1a** et aucun produit de cycloaddition (4+1) n'a été observé (schéma 47).

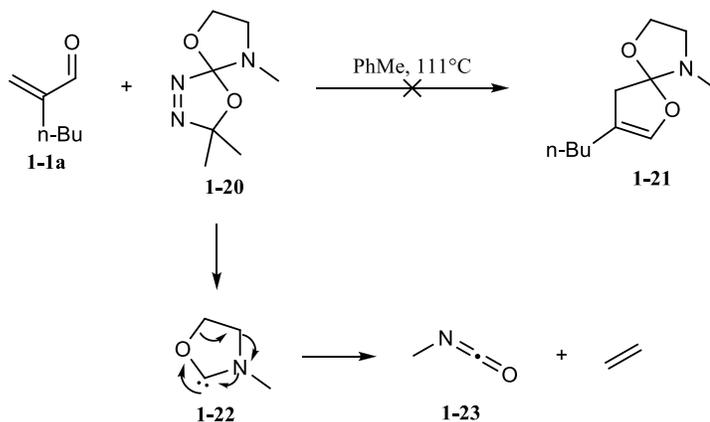


Schéma 47.

1.2.2 Utilisation de thiocarbènes

Suite aux échecs des expériences avec les carbènes comportant un atome d'azote, des carbènes comportant un atome de soufre ont eux aussi été testés. Le professeur Rigby avait aussi utilisé des dithiocarbènes pour la cycloaddition sur des isocyanates (c.f. schéma 27), favorisant encore une fois la cycloaddition (4+1), par rapport au dérivé hydantoïne (c.f. schéma 25). La synthèse d'alkoxythio- et de dithiocarbènes a donc été entamée. La synthèse de ce premier précurseur est typique et se produit par une *trans*-acétalisation de l'oxadiazoline **1-24** vers le précurseur d'alkoxythiocarbène **1-25**. La synthèse du dithiocarbène quant à elle suit la méthode publiée par le professeur Rigby, passant par deux étapes, allant du CDI **1-26** vers l'oxadiazoline **1-28** (schéma 48).

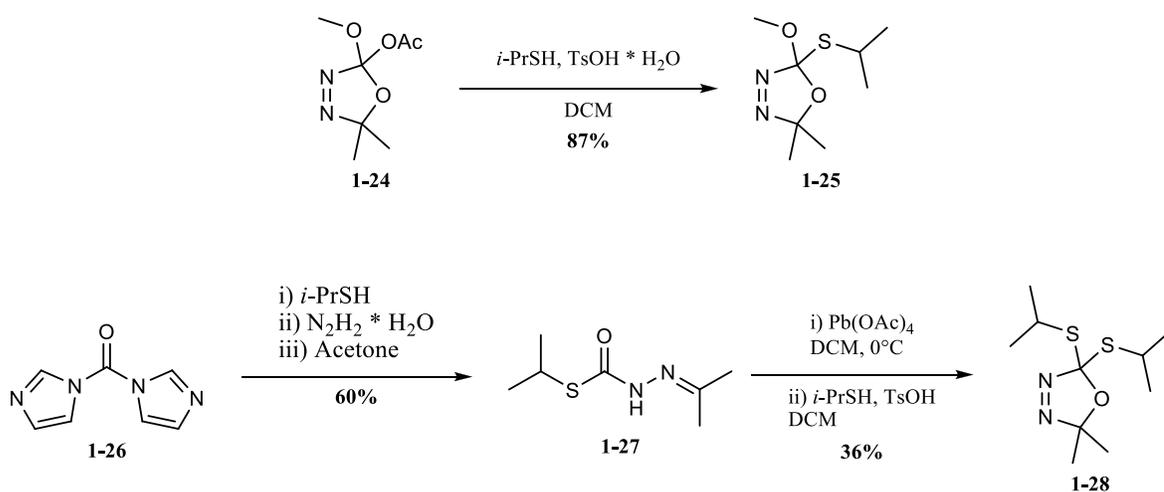


Schéma 48.

Les deux oxadiazolines n'ont cependant pas démontré la même réactivité que celle observée dans les expériences publiées par le groupe de Rigby. Elles n'ont pas donné lieu à la cycloaddition (4+1) sur l'énal **1-1d**. Cet énal a été employé puisqu'il présente des difficultés pour la cycloaddition (4+1). Ainsi, il serait souhaitable d'obtenir un bon rendement de réaction avec ce genre de carbonyles insaturés, substitué en C2. Lorsqu'on utilise l'alkoxythiocarbène provenant de l'oxadiazoline **1-25**, on obtient son produit d'addition-1,2 sur l'aldéhyde **1-1d**, suivie d'un réarrangement semi-pinacolique, qui sera discuté à la section 1.4. Cependant lorsqu'on utilise le dithiocarbène **1-28** on perd toute réactivité avec l'aldéhyde **1-1d** qui est récupéré intact.

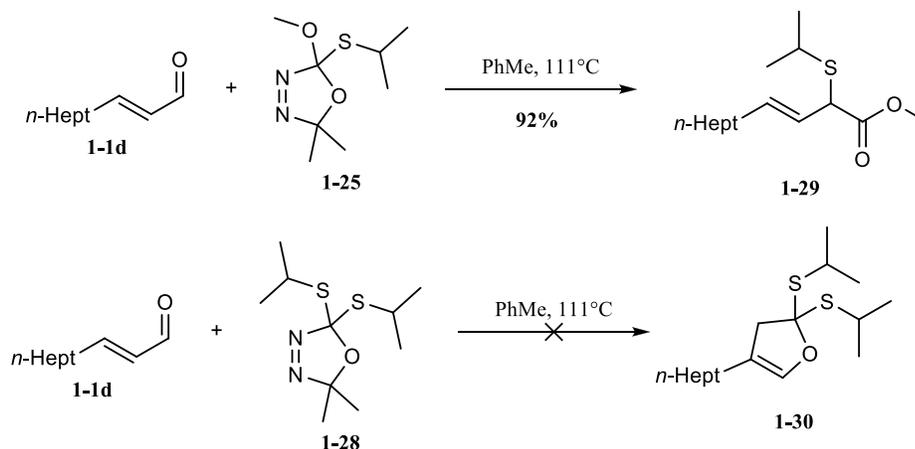


Schéma 49.

1.2.3 Utilisation de dialkoxycarbènes modifiés

Suite à ces essais infructueux, de nouveaux précurseurs de dialkoxycarbènes ont été synthétisés. Le but était de moduler la réactivité du dialkoxycarbène de façon à augmenter la proportion d'addition-1,4 sur les aldéhydes α,β -insaturés. Par exemple, un fragment 1,3-dioxolane tel que celui contenu dans la structure **1-34**, pourrait affecter la capacité des oxygènes à donner des électrons dans l'orbitale p vide du carbène. Quelques embûches ont été rencontrées lors de la synthèse du précurseur **1-34** (schéma 50). Comme démontré dans les schémas 50 et 51, les tentatives de synthèse de ce précurseur ont échoué, principalement dû à l'impossibilité de préparer l'intermédiaire **1-33**. Lorsque le diol **1-32** a été monoprotégé, il a été possible de préparer l'analogue **1-37**, mais impossible de le déprotéger à l'aide de TBAF. Cette réaction donnait lieu à de la décomposition.

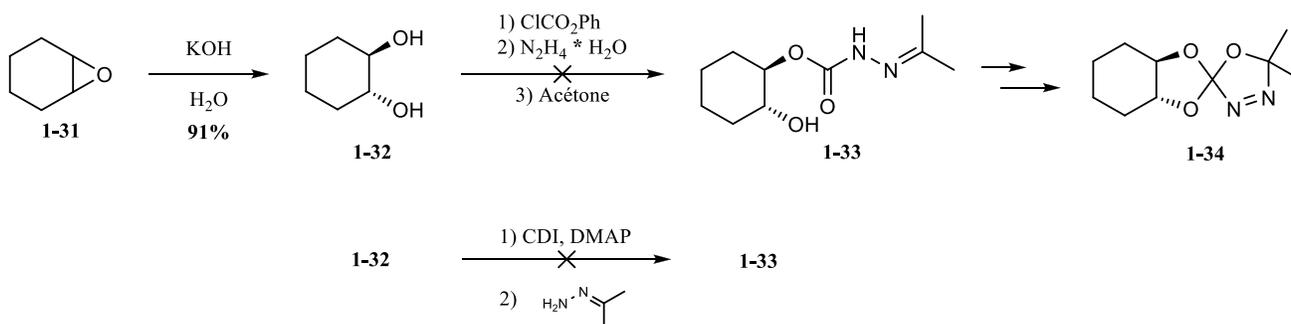


Schéma 50.

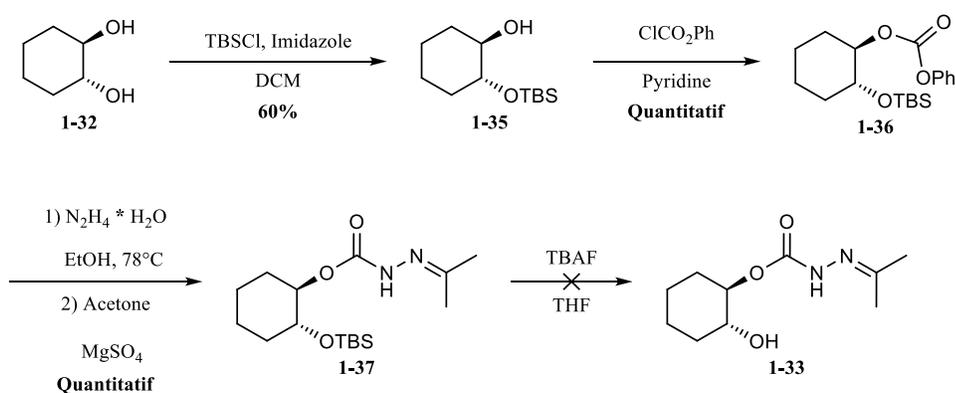


Schéma 51.

Une oxadiazoline **1-39** comportant un phénol à la place d'un groupement méthoxyle a été fabriquée facilement à partir de l'oxadiazoline **1-24** avec du phénol (schéma 52).

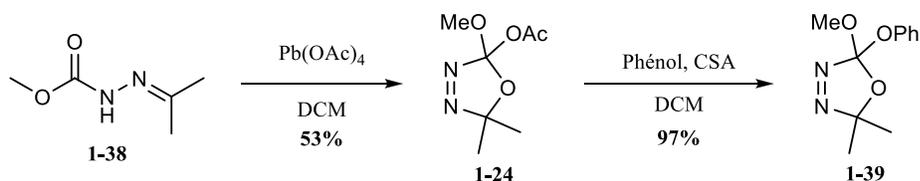


Schéma 52.

Cette oxadiazoline **1-39** a ensuite été testée sur le 2-butylacroléine et a donné lieu à de la cycloaddition (4+1), et ce, sans produits de polymérisation observable par RMN du proton (schéma 53)! De plus, le rendement en produit **1-40** est supérieur à celui obtenu avec le diméthoxycarbène à 111 °C. Cependant, à 150 °C, on n'obtient plus l'orthoester **1-40**, mais plutôt du 2-méthoxyfuranne **1-41** provenant de l'orthoester **1-40** suite à l'élimination du phénol. Le phénol ainsi produit pourrait ensuite réagir avec une

quantité de carbène par insertion de celui-ci dans le lien OH. De plus, le furanne pourrait lui-même réagir avec le substrat de départ (réaction de Diels-Alder) ou bien directement avec le carbène. La cause du rendement moyen en produit **1-40** à 111 °C peut aussi être attribuée à ces réactions.

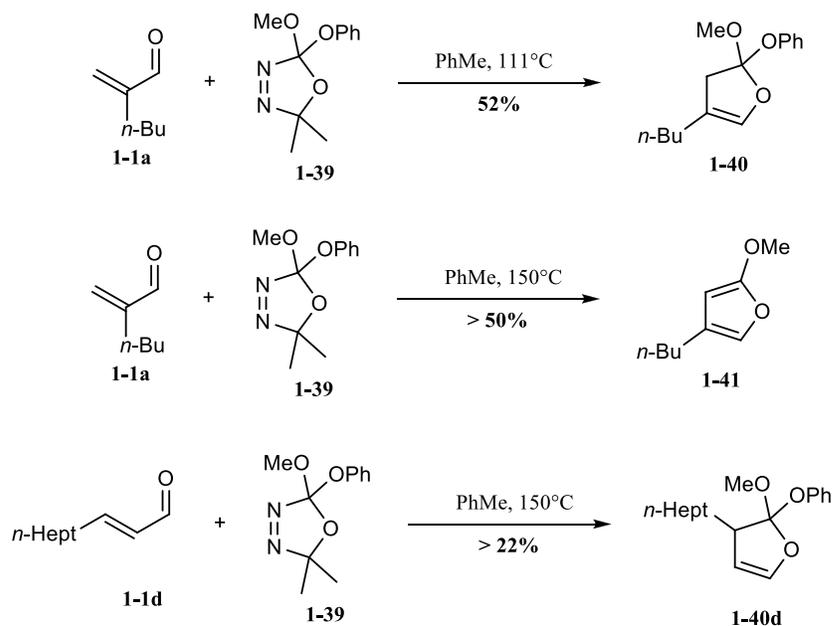


Schéma 53.

Par la suite, le *trans*-2-décénal **1-1d** a remplacé la *n*-butylacroléine, et a mené à l'orthoester **1-40d** correspondant dans un rendement inférieur à 22% mais toujours sans formation de polymère. Ce faible rendement indique qu'il y a toujours un problème, mais que celui-ci n'est plus relié à la polymérisation. Nous pensons que la formation prématurée du furanne pendant la cycloaddition (4+1) est à l'origine de ce problème, tel qu'expliqué ci-dessus. Il est possible qu'il se forme des oligomères plus courts, qui n'apparaissent pas de la même façon que le polymère par RMN du proton.

Le diphénoxycarbène a lui aussi été préparé pour tenter la cycloaddition sur l'énone **1-1d**. Dans ce cas, on ne retrouve que le produit de départ et le carbène dégradé (non montré).

1.2 Changement structurel de l'énal dans le but de réduire leur polymérisation

1.2.2. Formation d'un complexe Fe-énal

L'énal de départ **1-1a** a été modifié dans le but de permettre une meilleure réactivité par rapport au diméthoxy- ou méthoxyphénocarbène. L'énal **1-1a** est connu pour adopter préférentiellement la conformation *s-trans*.⁵⁹ Ainsi, si l'addition du carbène passe d'abord par l'attaque-1,4 sur l'énal et que celui-ci est dans cette conformation, on obtient l'énol **E-1-1a**, qui doit d'abord isomériser en énol **Z-1-1a** avant de cycliser en orthoester correspondant. Il est possible que l'énol **E-1-1a** réagisse alors avec d'autres espèces dans le milieu réactionnel à une vitesse compétitive avec son isomérisation.

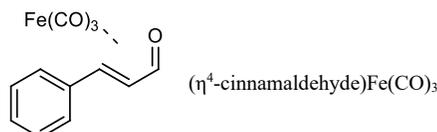
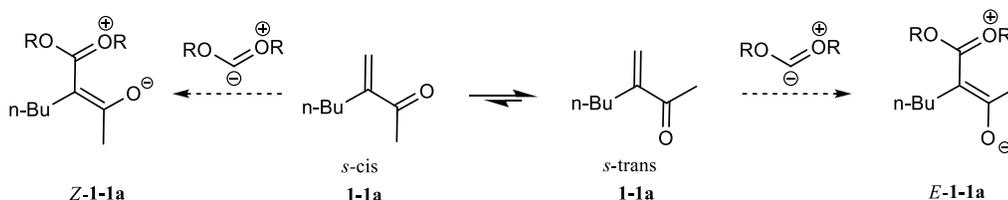


Figure 19. Conformation du 2-butylacroléine **25a**

En favorisant l'énal *s-cis*, il pourrait être possible de réduire la polymérisation en favorisant la formation de l'énol **Z-1-1a** et donc la cyclisation voulue. Des complexes $(\eta^4\text{-énone})\text{Fe}(\text{CO})_3$ ont donc été fabriqués à partir du cinnamaldéhyde dans l'optique de figer la conformation *s-cis* (figure 19).⁶⁰ Suite à la réaction avec le diméthoxycarbène, on ne retrouve aucun cycloadduit et les deux produits majoritaires ne présentent aucun méthoxyle. De plus, l'un d'entre eux possède deux nouveaux groupements méthyles. Les structures exactes n'ont pas été élucidées, mais la réactivité obtenue n'était pas celle souhaitée.

1.2.2. Utilisation de chlorures d'acyle et d'acylsilanes

Une alternative aux énals peut être de remplacer l'hydrogène de l'aldéhyde par un groupement X qui peut être facilement réduit par la suite. Ainsi, une fois la réaction de cycloaddition (4+1) effectuée, il ne suffirait que de réduire ou cliver le lien C-X de l'adduit **1-43** pour obtenir l'orthoester **1-44**, c'est-à-dire le même produit qu'à partir de l'aldéhyde directement (schéma 54). Le désavantage de ce genre de méthode est l'ajout d'une étape réactionnelle pour mener à **1-43**.

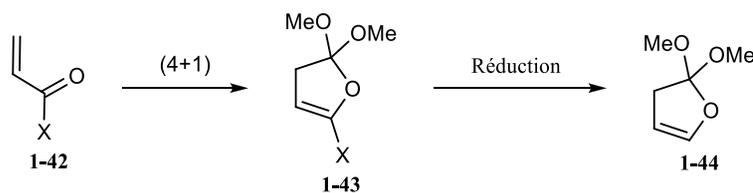


Schéma 54.

Pour obtenir ce genre de système, on peut utiliser des chlorures d'acyle α,β -insaturés. Lorsque le chlorure d'acyle **1-45** a été réagi avec l'oxadiazoline **1-8**, nous n'avons pas obtenu la formation du cycloadduit attendu, mais plutôt la formation d'un α -cétoester, qui réagit ensuite sur lui-même par la réaction d'hétéro Diels-Alder pour donner le produit **1-46** (schéma 55).

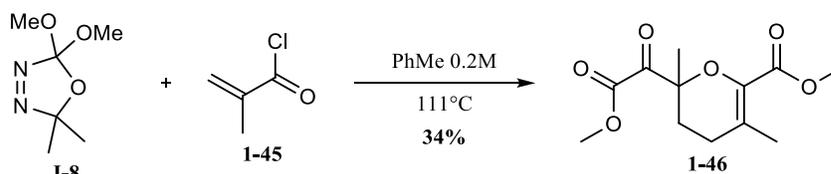


Schéma 55.

Un second chlorure d'acyle **1-47** a été employé pour tenter de piéger le cétoester dans le milieu et voir si cette réaction était reproductible (schéma 56). En effet, un produit d'addition **1-48** du diméthoxycarbène sur le produit de départ **1-47** a été isolé. Ce résultat confirme que la formation de l' α -cétoester a eu lieu, donnant suite aux résultats publiés par le groupe de Hoffmann.²⁵

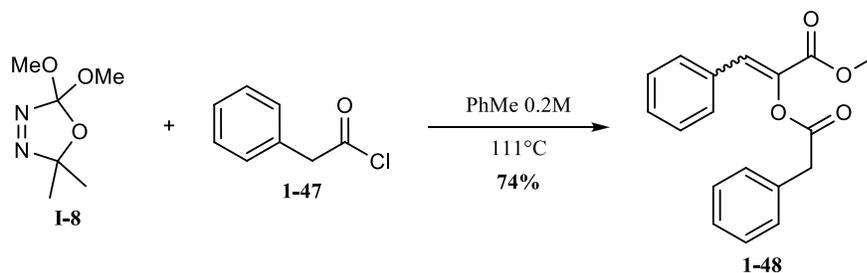


Schéma 56.

Suite à ces résultats négatifs, un autre groupement pouvant être clivé a été utilisé. La (*E*)-1-(triméthylsilyl)-2-hexén-1-one (**1-51**) a donc été synthétisée. La méthode de synthèse comporte deux étapes, passant d'abord par un réarrangement rétro-Brook, donnant accès à l'alcool α -silylé **1-50** (schéma 57). Plusieurs méthodes d'oxydation ont ensuite été tentées sans succès sur l'alcool **1-50**, mais la plupart (Swern, IBX) n'ont donné lieu qu'à l'aldéhyde. Il n'y a que l'oxydation de Narasaka qui a donné la cétone désirée **1-51**.⁶¹

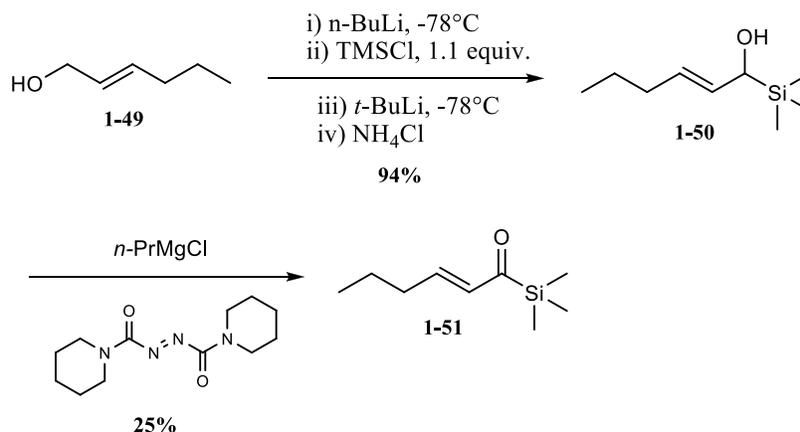


Schéma 57.

La réaction entre cette cétone **1-51** et le diméthoxycarbène a cependant donné lieu à la cycloaddition (4+1) à moins de 53% (schéma 58). Un mélange du produit désiré **1-52** et du produit d'addition-1,2 **1-53**, qui résulte d'un réarrangement de Brook, a été obtenu. Suite à ce résultat décevant, une seconde énone silylée avec, cette fois, un triisopropylsilyl (TIPS) a été imaginée. Malheureusement, nous n'avons pu la synthétiser car le réarrangement rétro-Brook tel que montré dans le schéma 57 pour l'alcool **1-50** n'a pas fonctionné, ne donnant lieu qu'à l'alcool silylé (non montré).

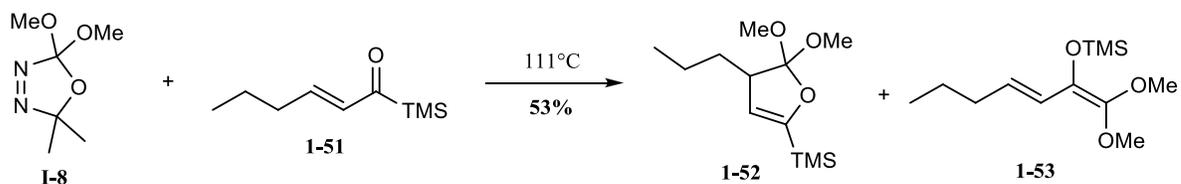


Schéma 58.

1.3 Étude de la cycloaddition (4+1) formelle sur des énones

Les substrats sur lesquels la réaction a été effectuée sont représentés au tableau 4. La plupart des substrats sont disponibles commercialement. L'énone **1-54a** a été fabriquée à partir de l'aldéhyde **1-1a** sur lequel on a effectué une méthylation avec un réactif de Grignard pour donner l'alcool **1-56** que l'on a oxydé par la suite avec du IBX (schéma 59).

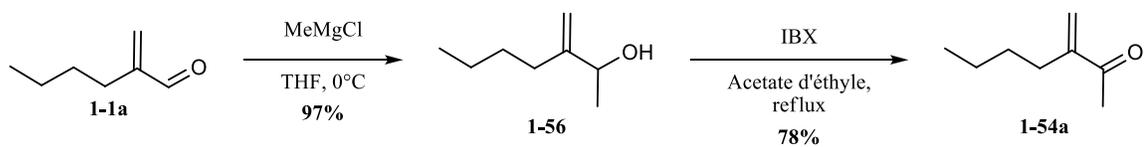
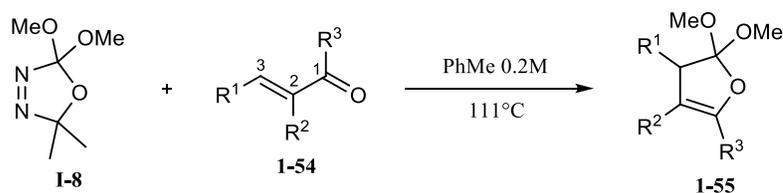


Schéma 59.

Tableau 4. Résultats de l'étude des limitations de la cycloaddition (4+1) sur les énone **1-54**.



Entrée	Énone	R ¹	R ²	R ³	éq. 1-8	Rdt 1-55 (%) ^a
1	1-54a	H	<i>n</i> -Bu	Me	3,5	57
2	1-54b		-(CH ₂) ₄ -	Me	6,0	<10 + Produit de départ
3	1-54c	TBSO(CH ₂) ₃	H	Me	3,5	82
4	1-54d	Br(CH ₂) ₃	H	Me	3,5	90
5	1-54e	Me	Me	Me	5,0	38 (90% BRSM)
6	1-54f	<i>n</i> -Ethyl	-(CH ₂) ₄ -		4,0	87
7	1-54g	CO ₂ Me	H	Me	1,5	93
8	1-54h	H	H	Ph	1,5	74
9	1-57i	Ph	H	Ph	3,5	62 (1-58a)

a) Rendements en produit purifié.

Comme pour les énales, les six premiers substrats ont été choisis pour sonder l'influence de l'encombrement stérique sur leur réactivité avec le carbène (entrées 1 à 6). Dans le cas de l'énone **1-54a**, où la double liaison est terminale, on observe une baisse de rendement du produit **1-55a** (entrée 1) par rapport à celui obtenu avec l'énaal correspondant (57% contre 84% c.f. tableau 3, entrée 1). Il est probable que la présence du méthyle au lieu de l'hydrogène défavorise la conformation *s-cis* de la cétone de départ **1-54a** dû à la répulsion stérique entre le *n*-butyle et le méthyle (R² et R³). Lorsqu'un cycle à six membres relie les positions 2 et 3, on observe cette fois un produit de départ intact et moins de 10% de produit désiré **1-55b** (entrée 2). Même lorsqu'on additionne l'oxadiazoline sur une période de 10 heures, un maximum de 10% de conversion en produit **1-55b** est observé par RMN du proton. Dans ce cas, le carbène dimérise avant d'avoir une collision productive avec l'énone **1-54b**, malgré que cette énone n'existe qu'en conformation *s-cis*. Lorsqu'on met une chaîne alkyle à la position 3, cette fois on obtient un excellent

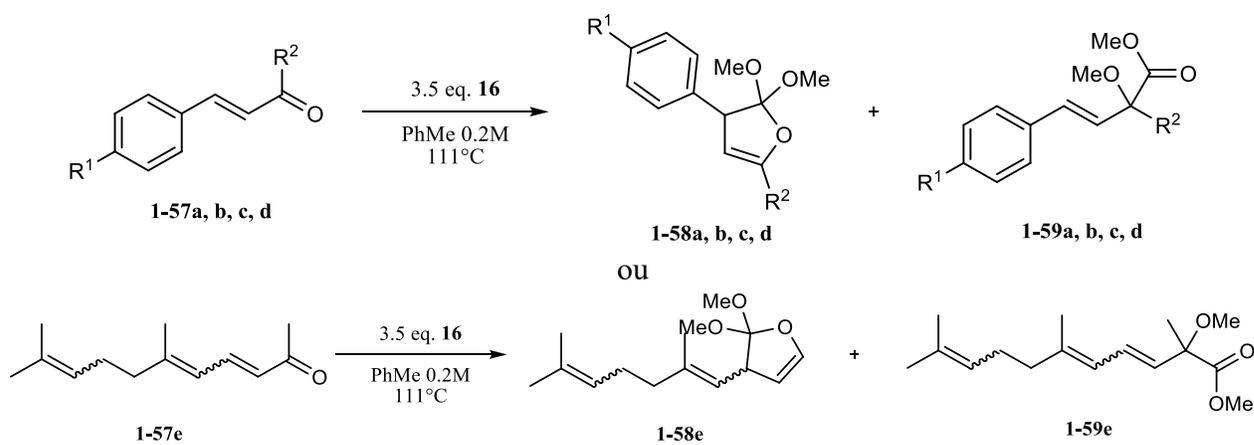
rendement de 82% (entrée 3), nettement supérieur à celui obtenu à partir de l'aldéhyde correspondant **1-1c** (c.f. tableau 3, entrée 3). Ce rendement est conservé lorsqu'on utilise un bromure plutôt qu'un alcool protégé (entrée 4). Ces résultats aux entrées 3 et 4 indiquent que les groupements OTBS et Br sont compatibles avec les conditions de réaction. En comparant les résultats des entrées 1 et 3, on peut donc conclure que la substitution en C2 est moins bonne que la substitution en C3 et que des substituants en C2 et en C3 (entrée 2) causent un effet stérique suffisant pour grandement ralentir la réaction. Cette tendance a été confirmée avec l'entrée 5. Par contre, lorsqu'on fixe l'énone dans une position *s-cis* comme dans le cas de **1-54f**, même si celle-ci est encombrée, on obtient tout de même un rendement de 87% (entrée 6). Ceci indique que l'effet stérique des substituants doit contribuer à réduire la concentration de l'énone **1-54b** ou **1-54e** dans sa conformation planaire nécessaire à la conjugaison du système π et à l'addition du diméthoxycarbène.

Par la suite, le substrat **1-54g** avec un ester conjugué dans l'énone a été employé et sa réaction avec le diméthoxycarbène présente une régiosélectivité parfaite pour la cétone (par rapport à l'ester) ainsi qu'un excellent rendement de 92% (entrée 7). Finalement, les substrats **1-54h** et **1-57i**, dont le produit de cycloaddition possède une double liaison conjuguée dans le phényle, offrent des rendements de 66% et 74%, respectivement (entrées 8 et 9).

Comme c'était le cas pour les aldéhydes insaturés, lorsque la position 3 de l'énone est substituée avec un groupement aryle, la réaction voulue devient difficile. Les rendements en orthoester cyclique chutent et on obtient un second produit parfois majoritaire **1-59a-e** (tableau 5). Ce type de produit a aussi été obtenu par Warkentin et son groupe en faisant réagir la fluorénone avec le diméthoxycarbène. Ils ont étudié le mécanisme de cette réaction par marquage isotopique et ils ont conclu que ce produit provenait de l'addition-1,2 sur la cétone (schéma 14).³¹ Le tableau 5 présente les résultats que nous avons obtenus avec les énonés substituées à la position 3 avec un groupement aryle : on remarque que lorsqu'on appauvrit l'aryle avec un ester en position *para* on obtient plus de produit désiré **1-58d** et moins de produit secondaire **1-59d** (entrée 4), alors que lorsqu'on enrichit celui-ci avec un groupement méthoxyle on obtient plus de produit issu de l'addition-1,2 (**1-59c**) et moins de cycloadduit **1-58c**. Nous pensons que la position 3 de l'énone (addition-1,4) est plus affectée que le carbonyle (addition-1,2) par le changement électronique causé par le substituant en *para* de l'aryle. Plus cette position est riche en électrons, moins elle favorise l'addition-1,4 et par le fait même la formation du produit désiré **1-58**. Si la pseudoionone **1-**

57e est utilisée, soit une diénone, on obtient le produit secondaire **1-59e** ainsi que du produit de départ intact (entrée 5).

Tableau 5. Résultats de l'étude des effets électroniques des énonés conjugués **1-57** pour la cycloaddition (4+1).



Entrée	Énone	R ¹	R ²	1-57		
				1-58 (%)^a	1-59 (%)^a	récupéré (%) ^a
1	1-57a	H	Ph	62	22	0
2	1-57b	MeO	Me	17 (27)	36 (58)	38
3	1-57c	H	Me	24 (33)	31 (42)	26
4	1-57d	CO ₂ Me	Me	44 (52)	21 (25)	16
5	1-57e			0	33 (97) ^b	66

a) Rendements en produit purifié (rendements corrigés entre parenthèses).

Nous avons ensuite synthétisé un système **1-62** présentant une conjugaison croisée. Pour l'obtenir, nous avons additionné l'anion d'un alcynylthiophène **1-60** sur l'acroléine et avons oxydé l'alcool résultant **1-61** avec du IBX (schéma 60).

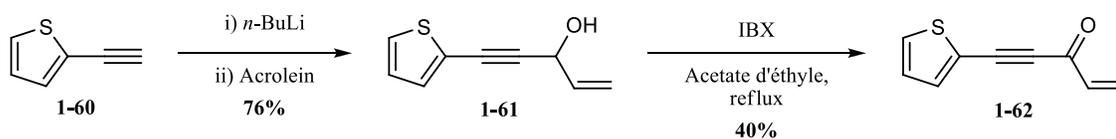


Schéma 60.

Lorsque nous avons soumis cette énone aux conditions de cycloaddition (4+1), nous avons obtenu un produit **1-63** sur lequel le carbène avait additionné à deux endroits. Il est probable que celui-ci additionne d'abord sur la triple liaison, laissant l'énone disponible pour une autre addition. En effet, une addition initiale sur l'énone donnerait un produit où la triple liaison n'est plus conjuguée avec un carbonyle, donc peu prone à une cyclopropénation. On pourrait limiter la quantité d'oxadiazoline **I-8** à 1 équivalent pour prouver sur quelle insaturation le carbène additionne en premier. Ce substrat n'a cependant pas été exploré davantage.

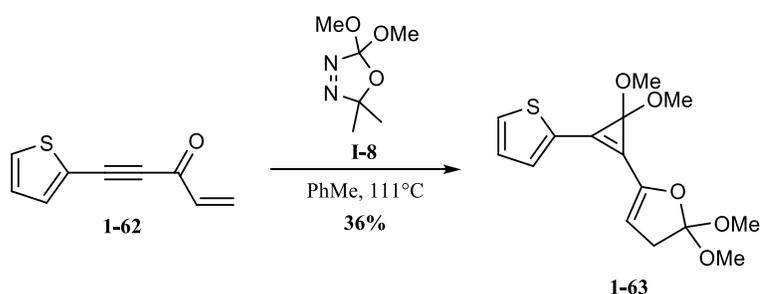


Schéma 61.

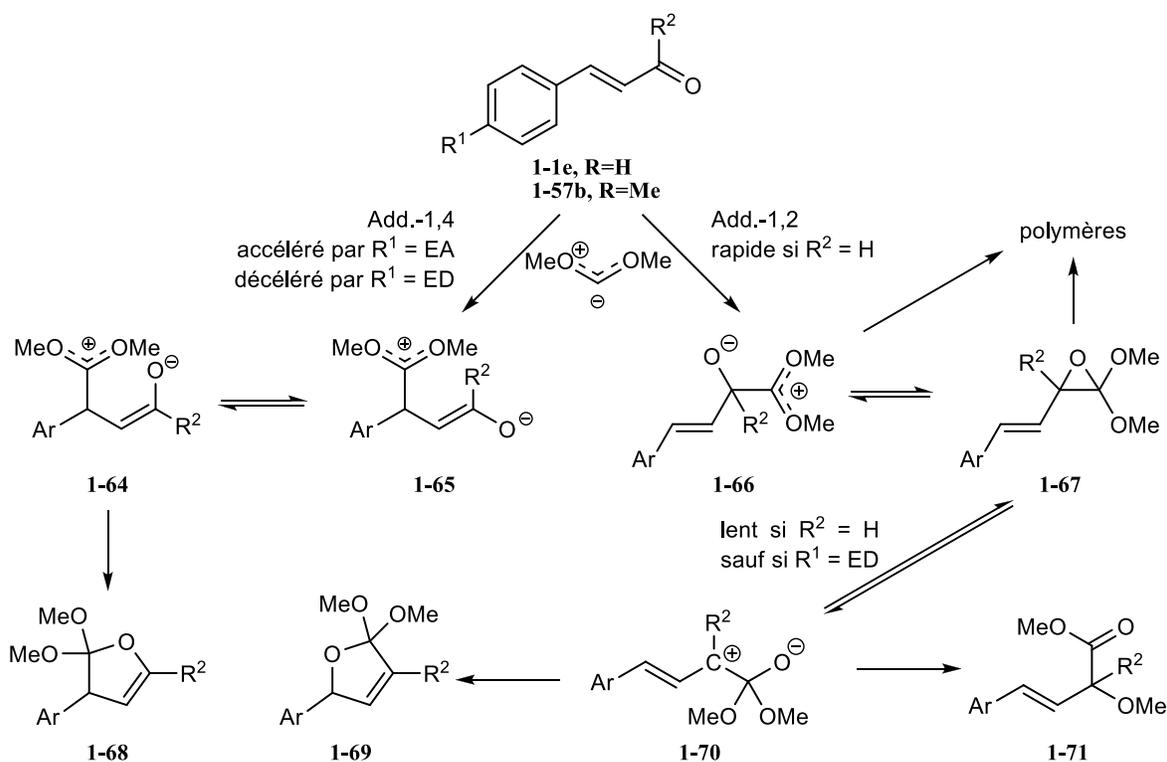
1.4 Comparaison entre la cycloaddition (4+1) formelle sur les énales et les énonés.

Les résultats obtenus jusqu'à présent nous permettent d'abord de conclure un nombre de choses qui sont résumées dans le schéma 62. Il semble que la réaction entre le diméthoxycarbène et les énales tolère mal l'encombrement en β de l'aldéhyde α,β -insaturé. Cet encombrement pourrait défavoriser l'addition-1,4, et permettre à l'addition-1,2 de prédominer, en particulier dans le cas des aldéhydes, et mener à leur polymérisation. En effet, on observe dans le cas des énales que lorsque l'alcène est conjugué avec un groupement aryle en position β , seule la polymérisation se produit, à l'exception du substrat **1-1f** qui mène à un produit d'addition-1,2 du diméthoxycarbène sur l'aldéhyde. Pourtant, dans le cas des énonés correspondantes, on observe une plus grande proportion de l'orthoester désiré **1-58** accompagné d'un second produit d'addition-1,2 **1-59**. On peut spéculer que l'attaque-1,2 sur les énonés est généralement plus difficile que sur les énales.

On peut aussi proposer que l'addition-1,2 du diméthoxycarbène sur les aldéhydes est la cause de leur polymérisation. Pour prouver cette possibilité, le précurseur de carbène **I-8** a été mis en présence du benzaldéhyde et chauffé à 111 °C (non montré). Une grande quantité de polymère a été obtenue,

démontrant ainsi que l'addition-1,2 sur un aldéhyde peut mener à sa polymérisation. Cet aldéhyde est connu pour polymériser de lui-même, cependant dans ce cas-ci, les spectres RMN démontrent qu'il y a présence de groupements méthoxyles sur le polymère obtenu.

On remarque la formation d'un produit de réarrangement semi-pinacologique dans le cas des énones (produit **1-71**) dont le mécanisme est montré au schéma 62. Dans le cas des énals ($R^2 = H$), l'absence de ce produit peut indiquer que le carbocation secondaire **1-70** formé n'est pas suffisamment stable comparativement au carbocation tertiaire obtenu dans le cas des énones ($R^2 \neq H$). Il est possible que la polymérisation soit plus rapide dans ce cas. La formation du produit **1-2f** ($R^2 = H$, $R^1 = OMe$) est une évidence supportant cette affirmation puisque la présence du groupement méthoxyle stabiliserait le carbocation **1-70**.



Pour confirmer l'hypothèse que la proportion des différents produits de réaction dépend de l'addition initiale du diméthoxycarbène sur le carbonyle α,β -insaturé (addition-1,2 vs -1,4), le substrat **1-72** a été employé (schéma 63). Celui-ci ne peut donner de cycloadduit-(4+1) puisqu'un tel produit violerait la

règle de Bredt.⁶² Deux produits, **1-73** et **1-74**, ont été obtenus en majorité et émanent de l'addition-1,4 du diméthoxycarbène sur l'énone. Aucun produit provenant de l'addition-1,2 n'a été isolé. Cela démontre que les énones ont tendance à subir plus souvent une addition-1,4 qu'une addition-1,2 du diméthoxycarbène, en contraste avec les énals qui subissent plutôt une addition-1,2 du même carbène. Le rendement faible en produit **1-73** peut être expliqué par sa volatilité. Bien que la structure du produit **1-74** ne soit pas entièrement élucidée, elle présente tout de même très clairement la cyclopenténone monosubstituée à la position 3 par spectrométrie RMN du carbone et du proton.

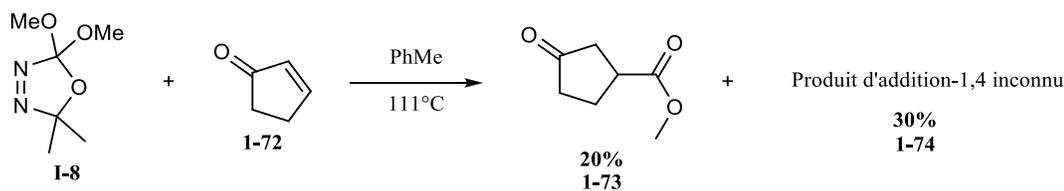


Schéma 63.

1.5 Conclusion

En conclusion, la cycloaddition (4+1) est possible entre le diméthoxycarbène et les carbonyles α,β -insaturés et passe tout d'abord par une attaque-1,4 sur le substrat de départ. L'addition sur les énals mène à un second produit majoritaire soupçonné d'être un polymère provenant de l'addition-1,2 sur l'aldéhyde.

L'addition est favorable sur les énones, où elle ne présente aucun problème de polymérisation. Les rendements dans ce cas-ci sont pour la plupart excellents, mais parfois diminués par un encombrement trop important.

CHAPITRE 2 : FORMATION DE FURANNES ET DE BUTÉNOLIDES À PARTIR DES ORTHOESTERS OBTENUS

2.1 Introduction

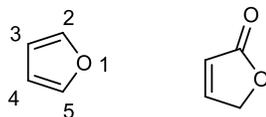


Figure 20. Furanne et furanone.

Les furannes sont des groupements très répandus au sein des molécules naturelles (figure 22) et sont d'un très grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique et l'industrie des matériaux.⁶³ Contrairement aux furannes, les furanones, ou buténolides, ne sont pas très répandues dans l'industrie des polymères conducteurs et des matériaux en général, mais demeurent tout de même une sous-structure clé dans les molécules naturelles.

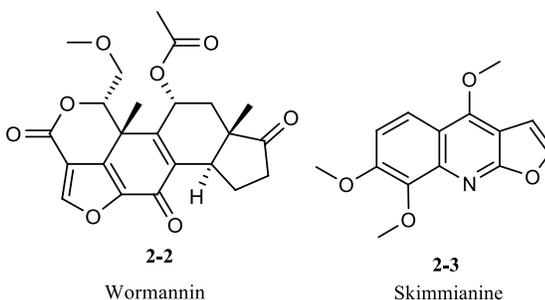


Figure 21. Molécules naturelles possédant un furanne.

2.1.1 Méthodes existantes pour fabriquer des furannes par réaction intramoléculaire

Plusieurs méthodes existent déjà pour fabriquer les furannes. Parmi les plus anciennes et les plus utilisés figure la méthode de Paal-Knorr, qui nécessite une dicétone de départ **2-4** pour fournir le furanne correspondant **2-5** (figure 22).⁶⁴ Cette méthode permet d'obtenir un substituant à chacune des positions du furanne, mais est restreinte par les conditions acides fortes requises pour la cyclisation. En effet, les furannes sont souvent des molécules instables.

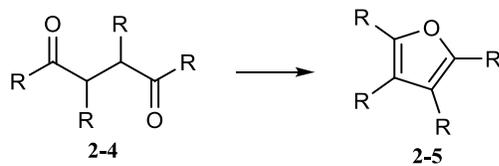


Figure 22. Synthèse de furanne Paal-Knorr

Par contre, pour une majorité de méthodes existantes pour fabriquer les furannes, obtenir un substituant à la fois à la position 3 et à la position 4 est impossible (c.f. figure 20). Plusieurs méthodes utilisent une cyclisation de type *5-endo-dig* d'un dérivé oxygéné sur une triple liaison catalysée par un acide de Lewis. Ainsi, les furannes **2-7**, **2-9**, et **2-11** peuvent être dérivés de substrats possédant une triple liaison et une cétone (**2-6**), un époxyde (**2-8**) ou un diol (**2-10**) (schéma 64).⁶⁵

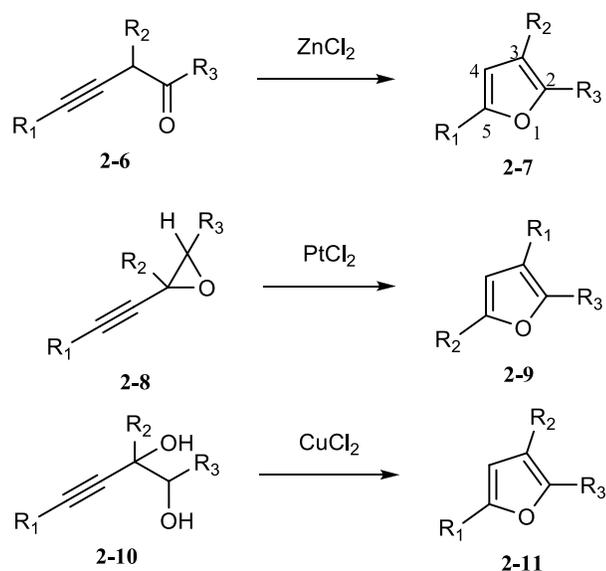


Schéma 64.

Ces méthodes n'offrent pas l'accès aux furannes substitués à la position 4. De plus, les modifications du furanne résultant sont limitées à l'alkylation aux positions 3 et 5 et non à la position 4 (c.f. figure 20).

2.1.2 Méthodes existantes pour fabriquer des furannes à partir de carbène

Il existe quelques exemples de cycloadditions-(4+1) entre un carbène et une énone pour donner le furanne correspondant. Le groupe du professeur Barluenga (schéma 65) a effectué une cycloaddition (4+1) transformant ensuite l'acétal obtenu en furanne à l'aide d'un acide faible et de gel de silice.⁴⁷ Bien que la stratégie derrière cet exemple soit conceptuellement similaire à la nôtre, cette réaction est restreinte à quelques alkoxy-carbène de chrome possédant un groupement vinylique. À notre connaissance, la méthode n'a pas été explorée davantage.

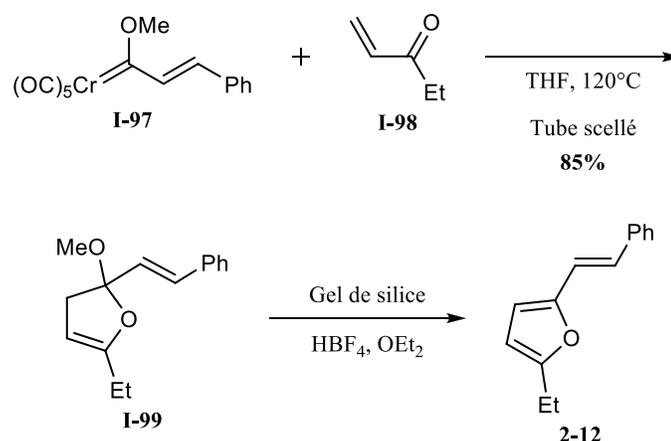


Schéma 65.

Un autre exemple de carbène menant à un furanne est retrouvé dans la littérature, mais celui-ci ne provient pas d'une cycloaddition (4+1). Il s'agit plutôt d'une cycloaddition-(3+2) d'un carbène de cuivre fabriqué à partir d'un groupement diazo. Celui-ci mène à un orthoester d'énol qui est ensuite transformé en furanne à l'aide de *t*-butoxyde d'aluminium (schéma 66).⁶⁶

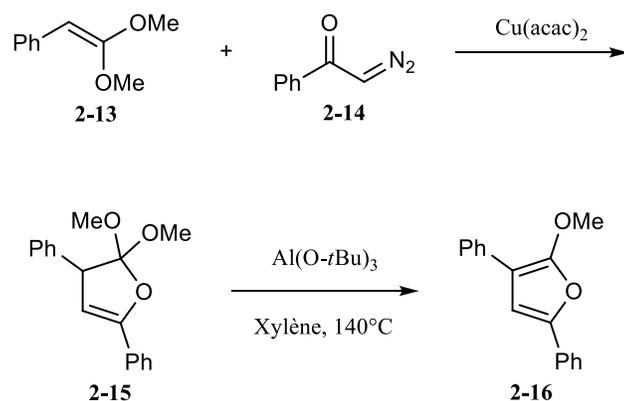


Schéma 66.

2.1.3 Comparaison entre l'orthoester d'énol, le furanne et la furanone

Les orthoesters d'énol **2-19** sont des molécules qui possèdent déjà le bon niveau d'oxydation pour mener à la furanone **2-17** (schéma 67). Cependant, deux produits, **2-21** et **2-17**, peuvent être obtenus à partir de l'orthoester **2-19** lorsqu'il est mis en milieu aqueux acide.

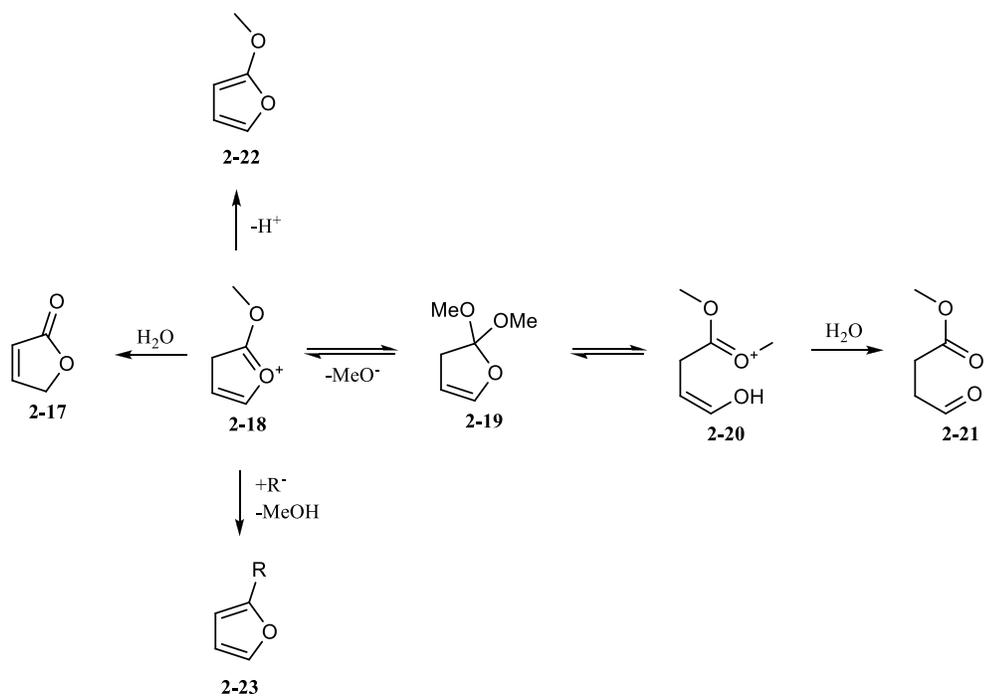


Schéma 67.

De plus, il est possible d'obtenir le méthoxyfuranne **2-22** à partir de la molécule **2-18**, par l'élimination d'un proton. Ainsi, en utilisant un acide de Lewis pouvant servir d'acide puis de base, comme l'a été le *t*-butoxyde d'aluminium pour le professeur Scarpati (c.f. section 2.2.2),⁶¹ il serait possible d'obtenir le méthoxyfuranne. Le furanne **2-23**, quant à lui, pourrait être obtenu à partir de addition d'un groupement R sur l'intermédiaire **2-18**.

2.2 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne

2.2.1 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne à l'aide d'une base

Les premières conditions tentées visaient l'élimination du méthanoate par une base. Le DBU a d'abord été utilisé (schéma 68), et la réaction à température ambiante permet la conversion très lente du substrat dérivé de la chalcone **1-55i** en furanne **2-24i**, mais lorsque la solution est chauffée à 70 °C, il y a dégradation du furanne **2-24i**. Le substrat **1-55h**, quant à lui, ne réagit pas lorsqu'il est soumis aux mêmes conditions. En deuxième lieu, une base un peu plus forte telle que le KHMDS a été employé avec le substrat **1-55h**, mais aucune réaction ne s'est produite.

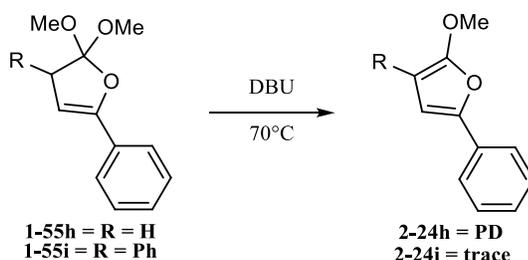


Schéma 68.

Le substrat **1-55g** possédant un ester a lui aussi été mis en présence de DBU et a réagi pour donner le méthoxyfuranne **2-24g** à plus de 93% (schéma 69).

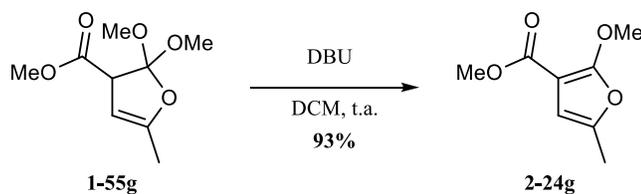


Schéma 69.

Plus tard, la déprotonation de l'orthoester **1-1a** à la position 5 a été tentée à l'aide de *n*-buthyllithium. Pour essayer de prouver la formation de l'anion, nous avons l'intention de le piéger avec de l'eau lourde. Cependant, nous avons isolé le méthoxyfuranne **2-24a**, et ce quantitativement (schéma 70). Il est donc possible d'obtenir les 2-méthoxyfurannes en milieu basique dans les cas où le substrat ne contient pas de fonction incompatible avec des organolithiens.

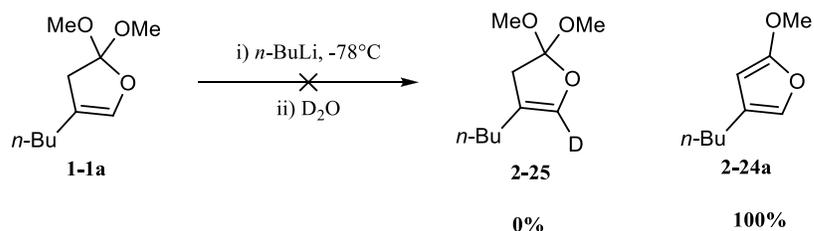


Schéma 70.

2.2.2 Transformation de l'orthoester en méthoxyfuranne à l'aide d'un acide de Lewis

Des conditions publiées dans la littérature utilisant du *t*-butoxyde d'aluminium avaient déjà été utilisées pour convertir le substrat **1-55h** en furanne **2-24h** à 68%.⁶⁶ L'*i*-propoxyde d'aluminium était cependant moins coûteux et présentait à première vue les mêmes avantages que le *t*-butoxyde d'aluminium, donc nous avons acheté celui-ci. Après quelques essais un mélange du produit désiré **2-24h** accompagné d'un second produit de transacétalisation **2-26** a été obtenu et non séparé (schéma 71).

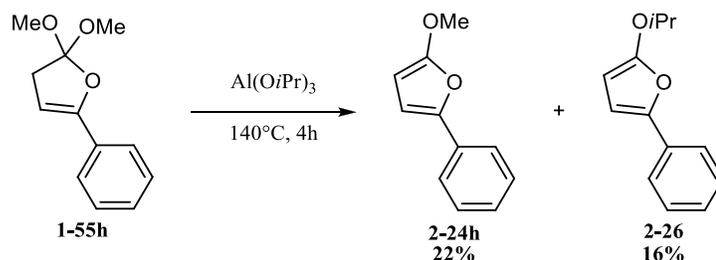
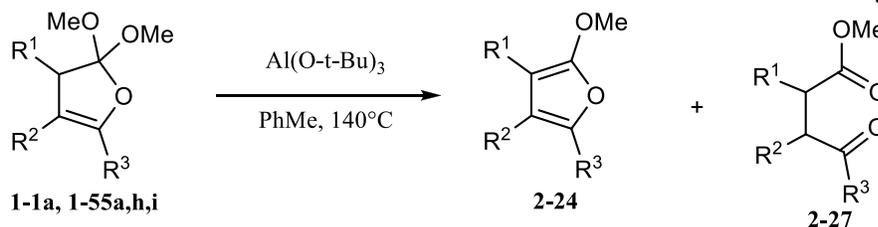


Schéma 71.

Lorsqu'on utilise le *t*-butoxyde d'aluminium, contrairement à l'*i*-propoxyde d'aluminium, on ne retrouve pas de 2-*t*-butoxy-5-phénylfuranne. En changeant les conditions légèrement, c'est-à-dire en utilisant du toluène à 140 °C dans un tube scellé plutôt que du xylène au reflux, il a été possible d'obtenir 87% du produit **2-24a** (tableau 6, entrée 3). La méthode est également efficace pour les substrats **1-1a** et **1-55a** (entrées 1 et 2), présentant des rendements en furanne de 80 et 77% respectivement. L'orthoester **1-55i** nécessite des temps de réaction beaucoup plus longs et la transformation ne se complète jamais, ce qui explique le faible rendement de 27% (entrée 4). Cependant, la réaction d'élimination avec ce substrat est

elle aussi publiée dans le même article et les auteurs obtiennent le furanne à l'aide de KOH aqueux à plus de 70%.

Tableau 6. Résultats de la transformation de différents orthoesters à l'aide du *t*-butoxyde d'aluminium.

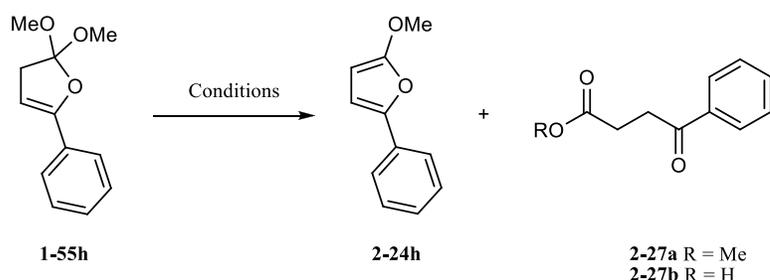


Entrée	Orthoester	R ¹	R ²	R ³	Furanne	(%) ^a
1	1-1a	H	<i>n</i> -Bu	H	2-24a	80
2	1-55a	H	<i>n</i> -Bu	Me	2-24b	77
3	1-55h	H	H	Ph	2-24h	87
4	1-55i	Ph	H	Ph	2-24i	27

a) Rendements en produit purifié.

Cette dernière méthode nécessite cependant une haute température et un temps de réaction qui varie beaucoup, ainsi nous avons voulu trouver une alternative et avons tenté plusieurs autres acides de Lewis avec l'orthoester **1-55h**, parfois en ajoutant une base encombrée si rien ne se produisait. Cependant, dans la plupart des cas un mélange du produit désiré **2-24h** avec un produit d'ouverture **2-27**, également observé par le professeur Namboothiri,⁵⁸ était obtenu. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'essais de différents acides pour la formation du furanne **2-24h** à partir de l'orthoester **1-55h**.



Entrée	Acide	éq.	T (°C)	Ratio 2-24h : 2-27a ou 2-27b	Résultat
1	HBF ₄ / gel de silice	1,3	t.a.	0 : 1	2-27a (100%) ^a
2	AcOH	6M	t.a	0 : 1	2-27a (100%) ^a
3	TiCl ₄ /DIPEA	2/6	50	1 : 1	2-24h, 2-27a (100%) ^a
4	Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl	2	140	0 : 1	2-27b (100%) ^a
5	Ti(O <i>t</i> -Bu) ₄ /Et ₃ N	2	140	-	1-54h (0%) ^a
6	AlMe ₃	2	t.a.	1 : 0	2-24h (69%) ^b

a) Conversion. b) Rendement en produit purifié.

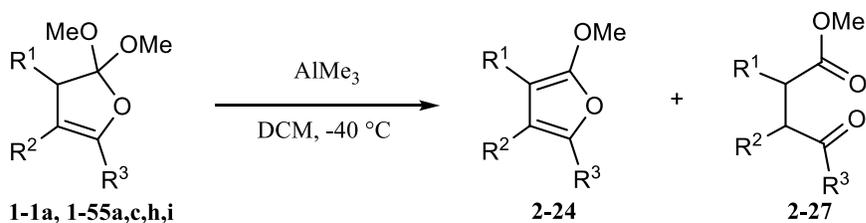
Le HBF₄ avait déjà été rapporté dans la littérature par le professeur Barluenga et son groupe pour transformer des acétals d'énol en furanne (c.f. schéma 65). Dans notre cas, il n'y a que du produit d'ouverture **2-27a** qui a été observé (entrée 1). Si un acide de Brønsted, tel que l'acide acétique, est utilisé, on obtient une conversion de 100% vers le produit ouvert **2-27a** (entrée 2). Lorsqu'on utilise le tétrachlorure de titane on observe une conversion entière avec un ratio de 1 : 1 des produits désirés **2-24h** et ouvert **2-27a** (entrée 3). Un complexe de titane plus riche en électrons a ensuite été utilisé donnant cette fois-ci l'acide **2-27b** seulement (entrée 4). Les acides de Lewis à base de titane semblent moins réactifs que ceux à base d'aluminium, si on compare le *t*-butoxyde de titane (entrée 5) au *t*-butoxyde d'aluminium (c.f. tableau 6, entrée 3).

La seconde condition qui a mené à un succès a été celle utilisant encore une fois un acide de Lewis à base d'aluminium, soit le triméthylaluminium (tableau 7, entrée 6). Cette méthode offre l'avantage de pouvoir être effectuée à basse température et d'être terminée en moins d'une heure.

Le tableau 8 montre les résultats compilés pour la réaction d'élimination du méthanol dans le cas de quelques orthoesters d'énol lorsque le triméthylaluminium est utilisé. Les entrées 1 et 5 montrent des rendements plus faibles en furanne **2-24a** et **2-24i** en raison de l'ouverture du cycle à cinq membres qui est en compétition avec la réaction désirée (formation du produit **2-27a** et **2-27i**). Ces deux réactions ont été effectuées à température ambiante, car les orthoesters **1-1a** et **1-55i** donnent de moins bons rendements en méthoxyfuranne à basse température (-40 °C). Ce phénomène peut être expliqué par le facteur entropique, qui favorise la réaction désirée d'élimination du méthanol par rapport à celle où il y a ouverture du cycle. Alors, une hausse plutôt qu'une baisse de la température est avantageuse.

Les autres substrats (**1-55a** et **c**) ne mènent à aucun produit d'ouverture du cycle (entrées 2 à 4) et à un excellent rendement en furanne correspondant. L'orthoester **1-55h** donne aussi un excellent rendement en furanne **2-24h** de 85% (entrée 4).

Tableau 8. Résultats de la transformation de différents orthoesters à l'aide du triméthylaluminium.



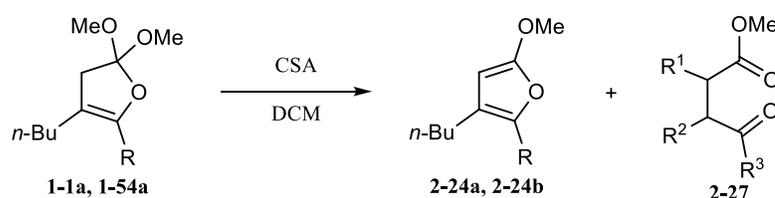
Entrée	Orthoester	R ¹	R ²	R ³	Furanne	(%) ^a
1	1-1a	H	<i>n</i> -Bu	H	2-24a	68 ^b
2	1-55a	H	<i>n</i> -Bu	Me	2-24b	95
3	1-55c	TBSO(CH ₂) ₃	H	Me	2-24c	100
4	1-55h	H	H	Ph	2-24h	85
5	1-55i	Ph	H	Ph	2-24i	43 ^b

a) Rendements en produit purifié. b) Ces réactions ont été effectuées à température ambiante.

2.2.1 Transformation des orthoesters en méthoxyfurannes à l'aide d'un acide de Brønsted

En plus des acides de Lewis, des acides de Brønsted ont été testés. L'acide acétique à température ambiante n'a donné que du produit d'hydrolyse **2-27a** (c.f. tableau 7). L'acide camphorsulfonique, quant à elle, lui a permis d'obtenir d'excellents rendements de 100% en méthoxyfuranne correspondant pour les substrats **1-1a** et **1-55a** (tableau 9). Il n'y a aucune ouverture de cycle qui se produit. Par contre, si l'on chauffe le milieu réactionnel au reflux du toluène, le produit d'ouverture (c.f. **2-27a**) est graduellement formé.

Tableau 9. Résultats de la transformation des orthoesters **1-1a** et **1-55a** à l'aide d'acide camphorsulfonique.



Entrée	Orthoester	R ¹	R ²	R ³	Furanne	(%) ^a
1	1-1a	H	n-Bu	H	2-24a	100
2	1-55a	H	n-Bu	Me	2-24b	100

a) Rendements en produit purifié.

2.3 Transformation de l'orthoester en furanone

La furanone **2-28** a d'abord été formée à partir de l'orthoester **1-1a** dans le chloroforme avec de l'acide chlorhydrique concentré. Cette réaction a très bien fonctionné, ne donnant lieu à aucun produit d'ouverture (c.f. **2-27**) et un rendement quantitatif en buténolide **2-28** (schéma 72).

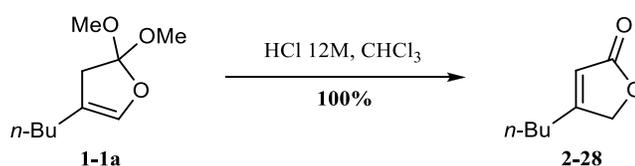


Schéma 72.

Pour vérifier le mécanisme qui mène à la furanone **2-28**, la même réaction a été effectuée avec le méthoxyfuranne **2-24a** et le buténolide a été obtenu quantitativement. On observe dans le milieu réactionnel la formation de méthanol, ce qui indique que l'eau présente dans la solution attaque l'oxonium **2-30** formé (schéma 73), mais on observe aussi la formation de MeCl, indiquant qu'une désalkylation du méthyle de l'intermédiaire **2-30** est en compétition avec son hydrolyse.

Des conditions désalkylantes ont été testées sur l'orthoester **1-1a**, dans le but d'obtenir l'isomère *3H* de la furanone **2-31** à partir de l'intermédiaire **2-29** par désalkylation de l'oxonium formé (tableau 10). Ce chemin réactionnel peut cependant fournir tout le même la *5H*-furanone par une tautomérie.

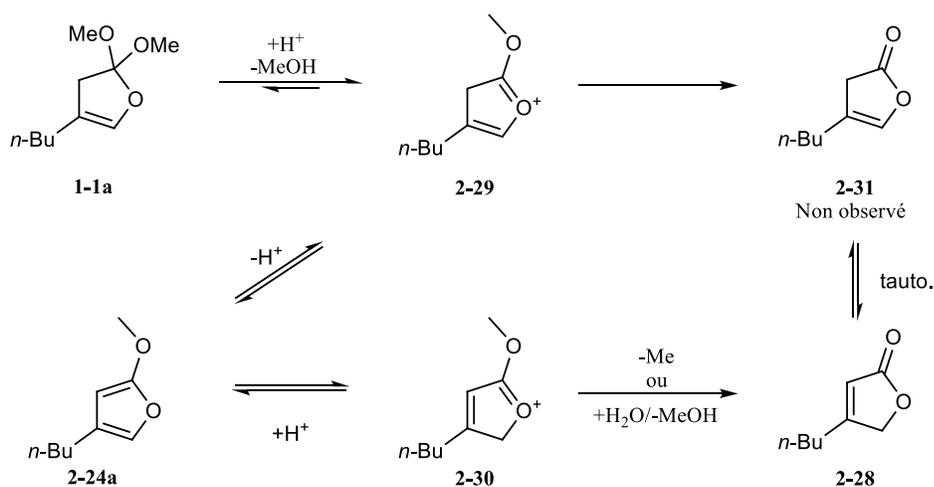
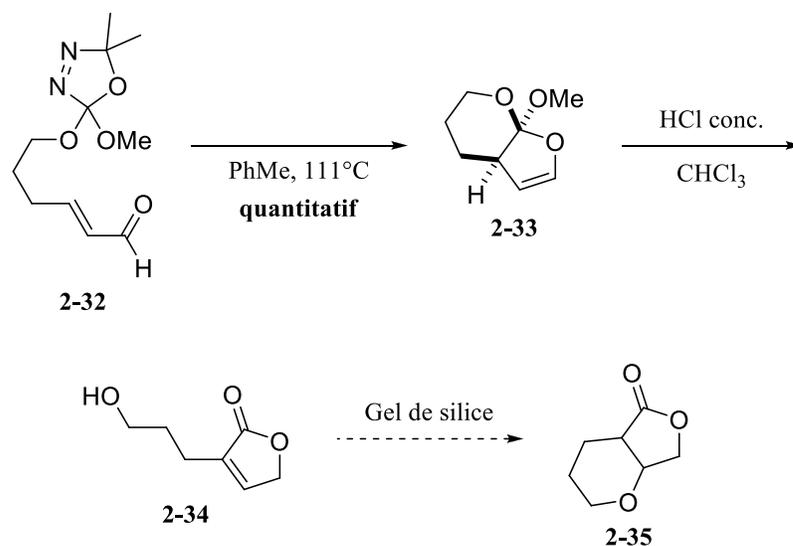


Tableau 10. Résultats des tentatives de formation de la 3H-furanone **2-31**.

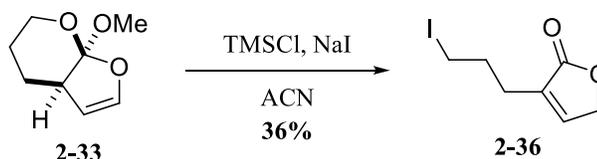
Entrée	Conditions	T (°C)	Temps	Rdt en 3H-furanone 2-31 (%)	Rdt en 5H-furanone 2-28 (%)
1	NaI	80	2 h	Produit de départ	Produit de départ
2	Chlorure de pyridinium	t.a.	3 h	0	> 75%
3	HCl 12M	- 78	5 min	0	> 95%
4	TBAI	t.a.	1 h	Produit de départ	Produit de départ
5	HCl 0,05M	t.a.	5 min	0	Trace
6	TMSI	t.a.	5 min	0	> 95%

Parmi les conditions essayées (tableau 10), aucune ne s'est avérée prometteuse pour obtenir la furanone **2-31**. On retrouve le produit de départ **1-1a** dans des conditions de désalkylation sans acide de Lewis, telles que montré aux entrées 1 et 4. On isole le buténolide **2-28** lorsqu'il y a un acide présent, que ce soit un acide de Brønsted (entrées 2 et 3) ou bien un acide de Lewis (entrée 6). Le TMSI s'avère même très efficace pour obtenir le buténolide **2-28** de façon quantitative (entrée 6). Dans ce cas il est impossible de déterminer si le mécanisme procède par un tautomérie de **2-31** vers **2-28** ou bien de **2-30** vers **2-28**.

D'autres substrats ont été soumis aux conditions utilisant du HCl concentré, tels que l'orthoester développé par Kristina Dupont-Gaudet, résultant de la cycloaddition (4+1) intramoléculaire.²⁴ Suite à la synthèse de celui-ci, le buténolide **2-34** (schéma 74) n'a pu être isolé. Il est possible que celui-ci cyclise en produit **2-35** lors de la chromatographie sur gel de silice, puisque **2-34** était toujours présent dans le spectre RMN du mélange brut de la réaction. La présence de **2-35** n'est qu'une supposition puisqu'aucun produit n'a pu être isolé après la chromatographie.



Puisque toutes les autres conditions de réaction donnaient plusieurs produits secondaires, les conditions utilisant du TMSI (TMSCl et NaI) ont été employées pour tenter de former le buténolide **2-34**. Le produit obtenu n'était cependant pas le produit attendu **2-34**. Le seul produit obtenu était celui provenant de la désalkylation **2-36** de la chaîne alkyle par l'atome d'iode (schéma 75). Le produit **2-36** est par contre instable en présence de gel de silice, alors il n'a pu être isolé qu'avec seulement 36% de rendement, et ce même si le spectre RMN proton du produit brut ne montre la présence d'aucun autre produit. Cette transformation est intéressante en soi, mais indique aussi qu'il est probable que la *3H*-furanone se conjugue en *5H*-furanone peu importe les conditions réactionnelles ce qui expliquerait notre incapacité à former la *3H*-furanone (c.f. les résultats du tableau 10).



2.4 Transformation de l'orthoester en furanne non substitué à la position 2

L'accès facile aux furanones rend possible la préparation de furannes substitués à la position 2. Pour obtenir un hydrogène à cette position, l'orthoester d'énol doit être réduit. Les premières conditions de réduction de l'orthoester **1-1a** ont été tentées dans un seul pot réactionnel à l'aide de NaBH₃CN. Celui-ci

est stable en milieu légèrement acide et pourrait réduire l'oxonium **2-29** ou **2-30** (c.f. schéma 73) et produire le furanne **2-37** après élimination de méthanol (schéma 76).

Lorsque l'orthoester **1-1a** a été mis dans ces conditions, il y a eu formation de plusieurs produits de réduction tel que le dihydrofuranne **2-39** et de sur-réduction tel que le dihydrofuranne **2-38**. La formation de la *5H*-furanone **2-31** a été favorisée, ce qui peut être expliqué par une hydrolyse de l'oxonium **2-30** plus rapide que sa réduction (c.f. schéma 73). Finalement, le furanne désiré **2-37** n'a été observé qu'en trace seulement.

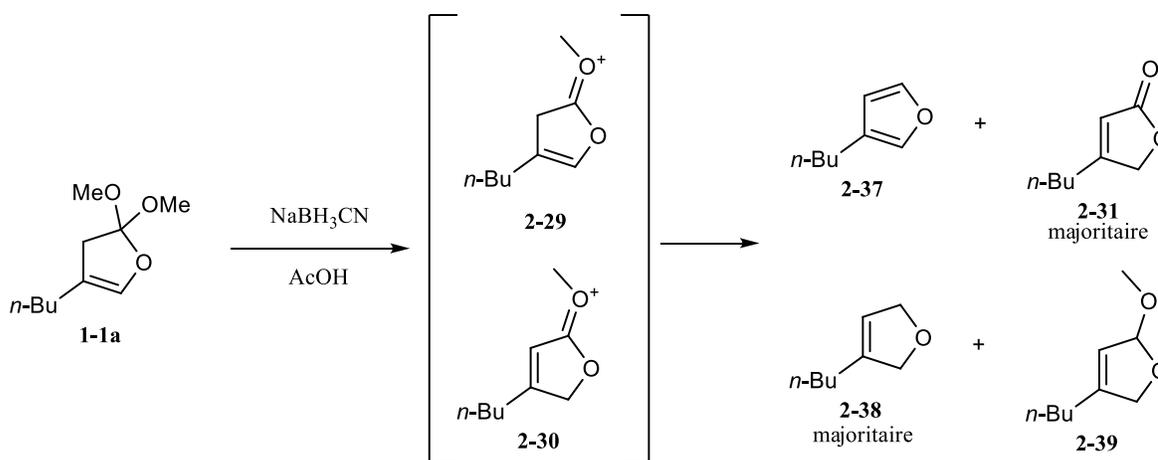


Schéma 76.

Puisque le buténolide **2-31** est formé en grande quantité et que l'hydrure utilisé n'est pas suffisamment puissant pour rapidement réduire l'oxonium **2-30**, la réduction a été effectuée en deux étapes. D'abord la formation de la *5H*-furanone **2-31** à l'aide de HCl a été effectuée, suivie de sa réduction par le DIBAL-H (schéma 77). Cette réduction s'est également avérée difficile puisqu'il y avait sur-réduction à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et que le substrat **1-1a** demeurait intact à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La température de la réaction ainsi que le nombre d'équivalents de DIBAL-H doivent être soigneusement ajustés pour obtenir le produit désiré quantitativement. Une température de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ avec 1 équivalent de DIBAL-H s'est avérée optimale.

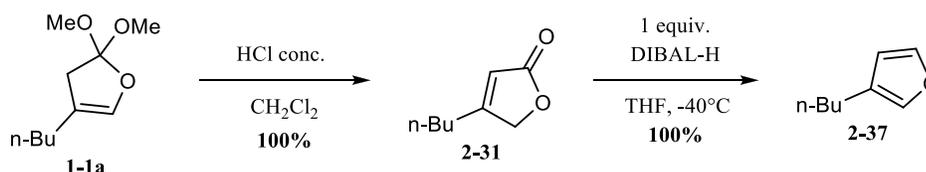


Schéma 77.

2.5 Transformation de l'orthoester en furanne

Suite à la réduction de l'orthoester **1-1a** à l'aide d'un hydrure d'aluminium, nous avons voulu utiliser un carbone nucléophile pour former un furanne tétrasubstitué. Pour ce faire, un orthoester trisubstitué tel que l'orthoester **1-55f** doit être utilisé (schéma 78). La furanone a d'abord été fabriquée puis soumise à l'alkylation à l'aide d'un réactif de Grignard, le chlorure de propylmagnésium. Le produit de cette réaction est ensuite mis sous condition acide pour éliminer l'alcool et former le tétrahydrobenzofuranne tétrasubstitué **2-40** avec 96% de rendement pour la séquence réactionnelle de trois étapes.

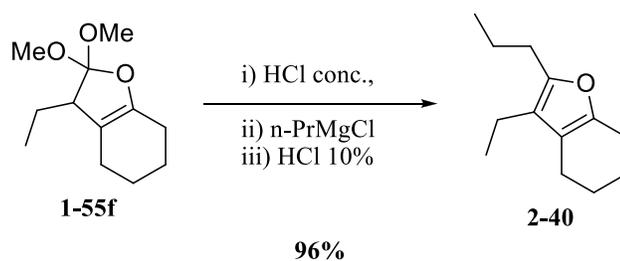


Schéma 78.

Suite à ce succès, nous avons voulu répéter cette addition d'un réactif de Grignard sur une seconde furanone, cette fois en effectuant une addition intramoléculaire. En ajoutant du magnésium métallique à l'iodure **2-36**, nous pensions obtenir le furanne bicyclique **2-41** (schéma 79). Les nombreux essais n'ont cependant jamais mené à l'activation du substrat avec le magnésium, et seulement le produit de départ était isolé.

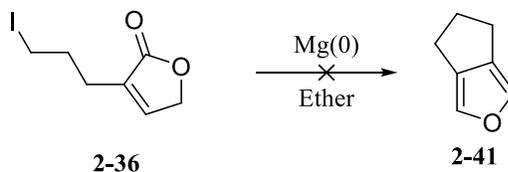


Schéma 79.

Nous avons tenté de procéder à un échange halogène-métal avec le *t*-butyllithium, mais il y a eu dégradation du substrat en plusieurs produits non identifiés. Nous avons suspecté que l'atome d'iode était problématique, nous l'avons donc remplacé par un atome de chlore avant de procéder à la cyclisation. Nous avons donc tenté la réaction précédemment décrite au schéma 75, mais sans l'ajout de l'iodure de sodium. Cependant, il ne s'est produit que de la décomposition du substrat, démontrant que le chlorure

ne peut effectuer la désalkylation. Nous avons tenté de fabriquer la furanone **2-42** à partir de l'orthoester **1-55d** et l'avons obtenu sous forme de mélange avec le produit d'ouverture **2-43** (schéma 80).

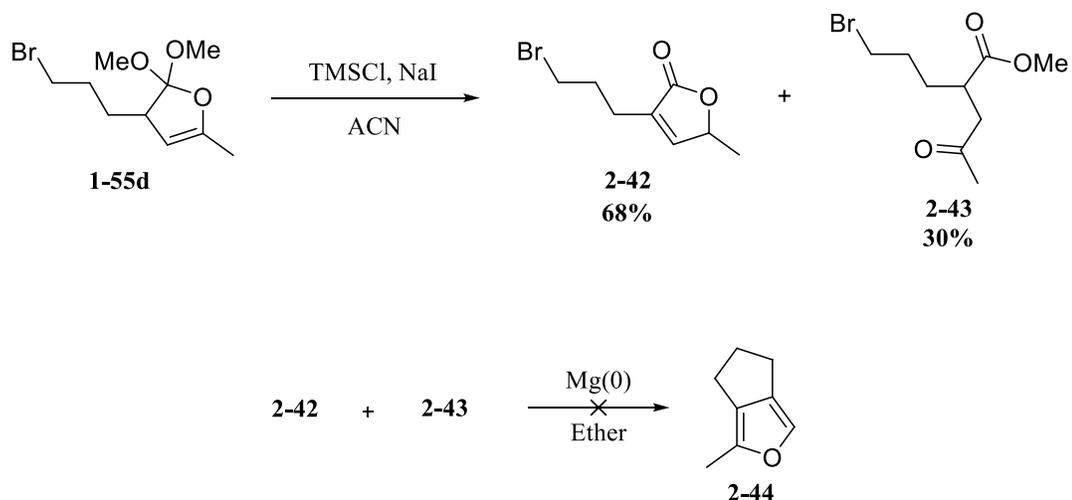


Schéma 80.

Nous avons dû utiliser les conditions avec le TMSI pour parvenir à ce résultat. De plus, les produits **2-42** et **2-43** ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice. Le mélange des deux produits a donc été soumis aux conditions de réaction de Grignard et la réaction n'a mené qu'à la décomposition des deux produits.

Finalement, nous avons abandonné l'addition intramoléculaire du réactif de Grignard. Une addition intermoléculaire du bromure de vinylmagnésium sur le mélange de substrats a aussi été tentée mais sans succès (schéma 81).

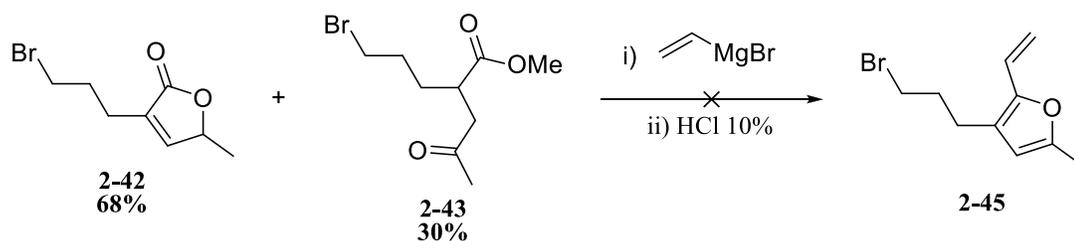


Schéma 81.

2.6 Synthèse de benzofuranne

Suite aux résultats obtenus avec l'aldéhyde **1-1f** (c.f. schéma 44) et en tenant compte du mécanisme de cette réaction, il devient possible d'imaginer utiliser le même genre de système pour obtenir des benzofurannes. À partir d'un benzaldéhyde substitué en position 4 par un groupement électrodonneur, on peut imaginer qu'un mécanisme similaire, mènerait à la formation du benzofuranne (schéma 82). La réaction a été tentée avec deux substrats comportant un groupement électrodonneur : le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 4-diméthylaminobenzaldéhyde. La réaction ne fonctionne dans aucun cas et donne lieu au produit **2-51** (schéma 82). Le réarrangement semi-pinacologique (ou bien le mécanisme non concerté), probablement dû à l'aromatisation du benzyle, est plus facile que l'attaque de l'anion **2-48**. Ainsi il n'y a aucune trace du produit **2-50** souhaité.

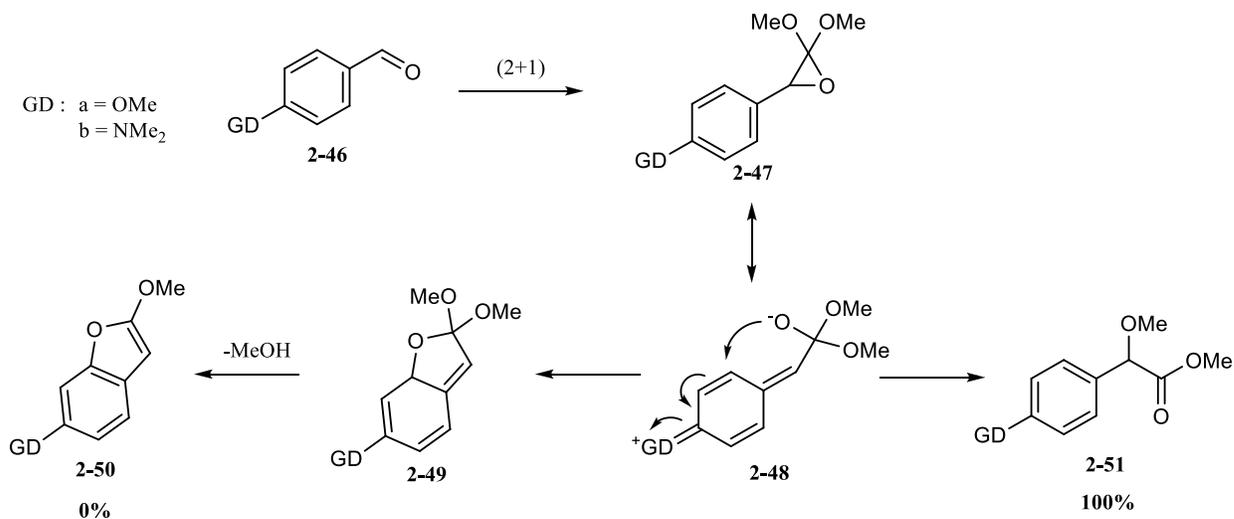


Schéma 82.

La transformation du produit **2-51b** obtenu en benzofuranne **2-50** a ensuite été tentée sous plusieurs conditions telles que du HCl ou du triméthylaluminium. L'acide de Brønsted n'a mené à aucune réaction et seul le produit de départ était isolé.

L'action du triméthylaluminium sur l'ester **2-51b** a mené au β-méthylester **2-52** (schéma 83). La synthèse de benzofuranne à partir de cette voie a donc été abandonnée.

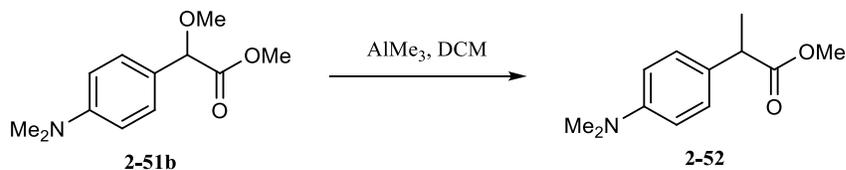


Schéma 83.

Une autre voie de synthèse de benzofuranne a ensuite été explorée, cette fois à partir de molécules non aromatiques. En utilisant des précurseurs de l'orthoquinométhane **2-57**, tel que le chlorure **2-56** accessible en trois étapes (schéma 84), la cycloaddition (4+1) subséquente devrait restaurer l'aromaticité de ce dernier et donner directement la molécule **2-58**. Le produit obtenu est cependant la molécule **2-59**, ce qui indique que l'intermédiaire **2-57** a bel et bien été formé, mais que celui-ci subit une déprotonation qui restaure l'aromaticité, plutôt que l'attaque du carbène. La raison de cette déprotonation peut être une trop grande concentration en fluorure, ainsi la réaction a été répétée sans excès de fluorure, mais le même genre de résultat a été obtenu, indiquant que le carbène lui-même peut servir de base.

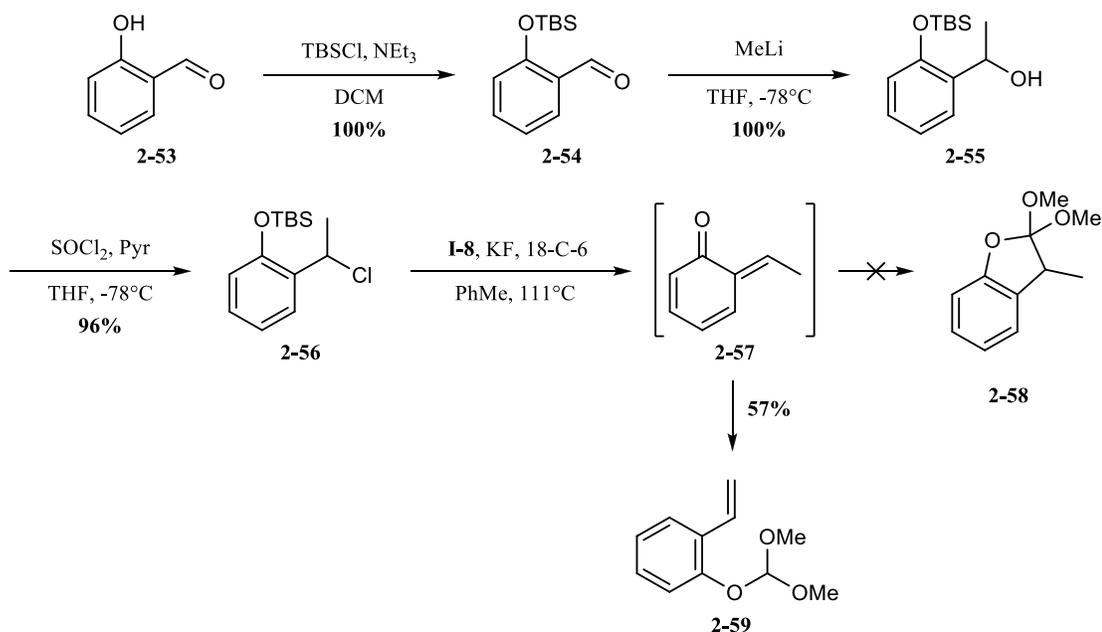


Schéma 84.

Nous avons donc synthétisé le précurseur sans substituant **2-61**, ne comportant pas de proton pouvant subir une élimination (schéma 85). Malheureusement, sa réaction avec le diméthoxycarbène n'a donné aucun produit identifiable par RMN. La raison peut être une trop grande instabilité de l'intermédiaire **2-62** à 110 °C. Celui-ci décompose peut-être avant de pouvoir réagir avec le diméthoxycarbène.

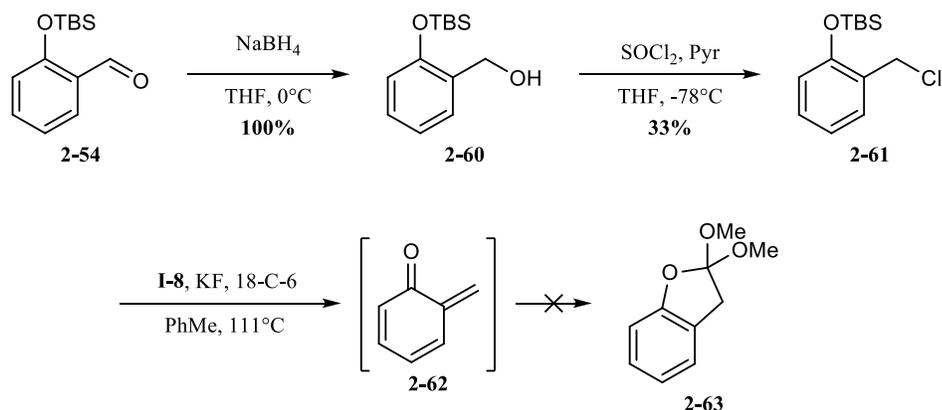


Schéma 85.

La synthèse des benzofurannes a donc été mise de côté. Dans le futur, nous pourrions nous attarder à un autre genre de précurseur qui ne nécessite aucun additif pour former l'orthoquinométhane **2-62**, tel que **2-64**, qui génère in situ le nitrile **2-65**. Celui-ci ne peut réagir directement avec la quinone et laisserait donc le temps au carbène de faire son travail (schéma 86).⁶⁷

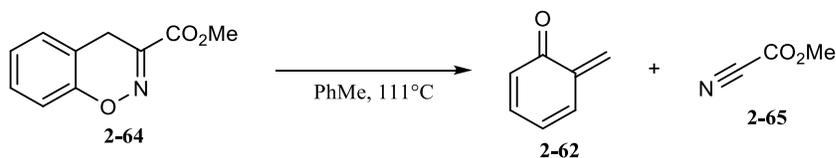


Schéma 86.

2.7 Conclusion

En somme, les orthoesters obtenus suite à la cycloaddition (4+1) permettent d'obtenir les méthoxyfurannes correspondant sous plusieurs conditions acides et même basiques. Des acides Lewis à base d'aluminium se sont montrés particulièrement efficaces, de même que l'acide camphorsulfonique, un acide de Brønsted.

Les buténolides sont également accessibles par l'utilisation d'acide chlorhydrique concentré à partir du furanne et de l'orthoester, ainsi qu'en utilisant un agent désalkylant servant aussi d'acide de Lewis, tel le TMSI.

Il a été montré que les furannes substitués ou non en position 2 sont eux aussi accessibles à partir de la furanone correspondante.

Finalement les benzofurannes n'ont pu être obtenus, que ce soit en utilisant l'orthoquinométhane ou le 4-diméthylaminobenzaldéhyde.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux de Francis Beaumier et de Kristina Dupont-Gaudet m'ont aiguillé vers le sujet de ma recherche. Au cours de ma maîtrise, je me suis attardé à effectuer une cycloaddition (4+1) du diméthoxycarbène sur des énones et des aldéhydes. J'ai ensuite poussé plus loin les recherches en effectuant la synthèse de méthoxyfurannes, de furannes et de furanones à partir des orthoesters obtenus.

Le chapitre 1 de ce mémoire explique les divers obstacles rencontrés lors de la cycloaddition (4+1). Lors de l'utilisation d'énals, on observe la formation d'un polymère qui est souvent majoritaire. Nous avons proposé, suite à différents essais, que cette polymérisation proviendrait de l'addition-1,2 du diméthoxycarbène sur l'énal. Plusieurs alternatives ont été explorées, et seule l'utilisation du méthoxyphénoxycarbène a fonctionné jusqu'à maintenant pour empêcher cette polymérisation.

Par la suite, l'étude s'est tournée vers les énones, qui montrent une excellente réactivité pour la cycloaddition (4+1). Seul un encombrement trop important sur les substrats limite la méthode.

Comme décrit dans le chapitre deux, les orthoesters formés lors de la cycloaddition (4+1) ont été utilisés pour former divers dérivés de furannes, soit les méthoxyfurannes, les furanones et les furannes. Plusieurs conditions différentes ont été développées rendant l'accès à ces dérivés facile et efficace.

Les furannes substitués ou non à la position 2 se sont montrés faciles d'accès suite à la réduction de l'orthoester. Le passage par la furanone s'est avéré essentiel pour accéder à la réduction de l'orthoester.

Finalement, nous avons tenté d'accéder aux benzofurannes par deux différentes méthodes, mais aucune n'a été suffisamment prometteuse pour poursuivre les recherches dans cette direction.

TRAVAUX FUTURS

A.1 Induction asymétrique à partir d'un carbène chiral

La synthèse asymétrique est un défi qui s'offre aux chimistes depuis plusieurs décennies. De plus, la pureté énantiomérique des agents thérapeutiques est nécessaire en chimie pharmaceutique, puisque deux énantiomères peuvent avoir des effets totalement différents sur un organisme vivant. Il devient donc très important de développer des outils qui permettent d'induire cette asymétrie, tout en limitant la formation d'un des deux énantiomères et ainsi limiter les pertes en produits coûteux.

Il existe à ce jour deux modèles d'inductions asymétriques pour la cycloaddition (4+1) des carbènes libres. Ils ont été développés par le professeur Rigby pour la réaction entre le carbène dérivé de l'oxadiazoline et les isocyanates (c.f. schéma 31 et figure 17).⁴²

Notre groupe de recherche a étudié la cycloaddition (4+1) intramoléculaire entre un dialkoxycarbène et un diène pauvre en électrons.²⁴ Une synthèse asymétrique du carotol employant cette stratégie a été récemment publiée, utilisant un auxiliaire chiral sur le carbène provenant d'une oxadiazoline (c.f. schéma 31).⁴⁴ Plusieurs auxiliaires chiraux ont été essayés, mais aucun résultat ne dépasse 40% d'excès diastéréomérique jusqu'à maintenant. Un des meilleurs résultats obtenus est celui employant le menthol **A-1**, menant au produit **A-2** ayant un excès diastéréomérique de 22% (schéma 87).⁶⁸

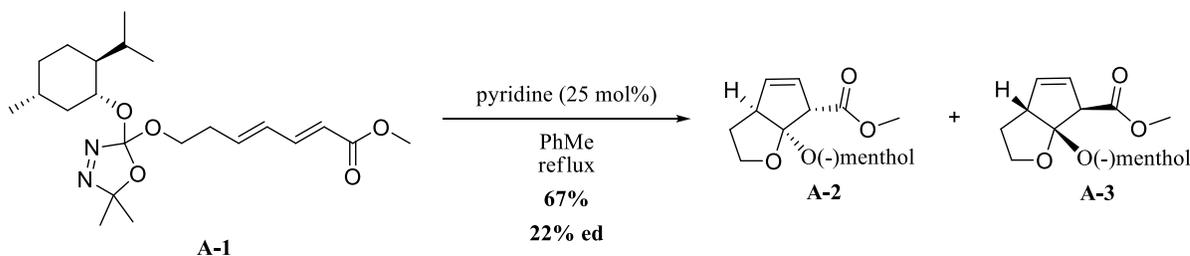


Schéma 87.

Pour la version intermoléculaire de cette réaction, une oxadiazoline portant deux copules chirales (**A-4** à la figure 23) ou encore une oxadiazoline comportant un acétal cyclique chiral encombré sur les deux faces (**I-90**) peut être imaginée. Les chances d'obtenir une bonne induction asymétrique lors de la cycloaddition (4+1) avec des carbonyles α,β -insaturés sont, selon nous, meilleures dues à la symétrie C_2 de ces systèmes.

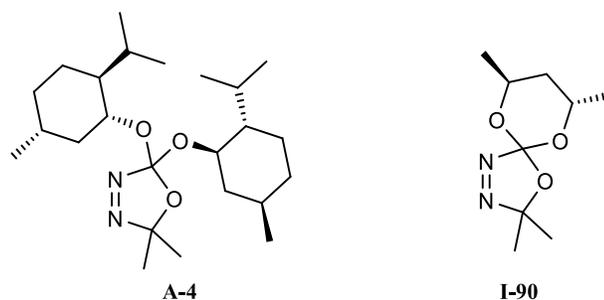


Figure 23. Oxadiazolines chirales.

Il est aussi possible d'utiliser la troisième substitution de l'amine pour rapprocher la chiralité du centre réactionnel. Le groupe du professeur Rigby a utilisé ce genre de précurseurs (**A-5**, schéma 88) et a obtenu le produit **A-7** avec un excès diastéréomérique de 44%. Cependant, les aminoalkoxycarbènes ne fonctionnent pas très bien, voire pas du tout pour le genre de cycloaddition (4+1) que l'on souhaite faire.⁶⁹ On doit donc trouver le bon substituant à mettre sur l'azote afin d'obtenir la réactivité souhaitée.

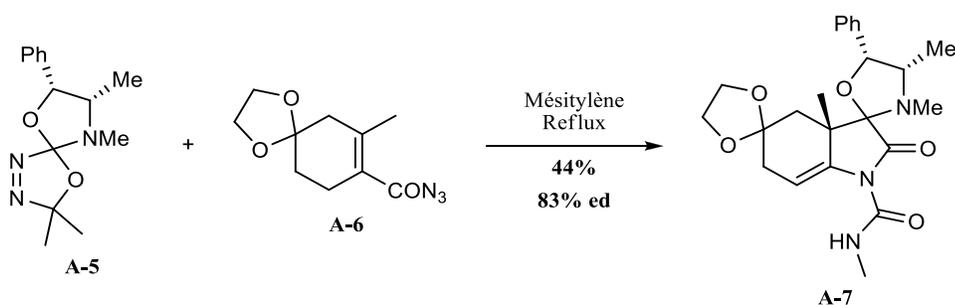
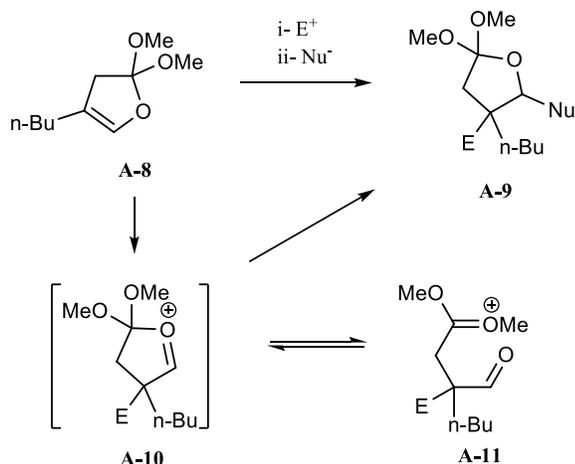


Schéma 88.

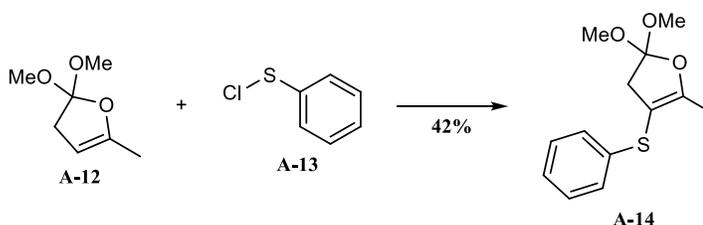
A.2 Attaque nucléophile de l'énol généré par la cycloaddition (4+1)

La cycloaddition (4+1) permet de générer un orthoester d'énol **A-8** (schéma 89). Cet énol pourrait ensuite être utilisé comme nucléophile, générant ainsi un oxonium **A-10** qui pourrait être lui-même piégé par un nucléophile pour donner la molécule **A-9**.



L'oxonium **A-10** est cependant en équilibre avec la forme ouverte **A-11** représenté au schéma 89, qui pourrait aussi être piégé par le nucléophile (non montré).

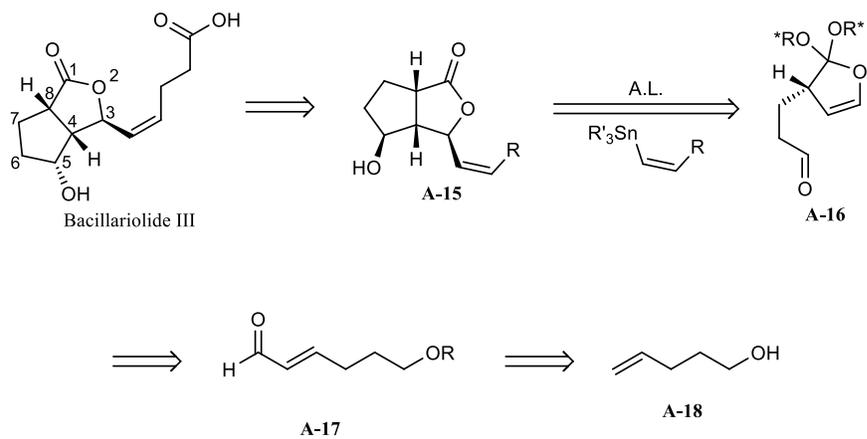
Il existe un seul exemple dans la littérature de ce genre de réaction, effectuée par le groupe du professeur Kulinkovich, qui présente une addition de l'énol **A-12** sur un électrophile **A-13**, puis régénération de la double liaison par une réaction d'élimination pour donner l'orthoester **A-14** (schéma 90). Cet exemple présente un bon potentiel pour la première étape désirée, mais ils obtiennent l'ouverture du cycle pour la plupart des autres substrats qu'ils ont testés.⁷⁰



A.3 Synthèse de produit naturel employant la méthode développée

Une fois la réaction diastéréosélective au point, une cible comme la bacillariolide III sera utilisée pour démontrer le potentiel de la méthode (schéma 91). Cette synthèse requiert cependant une amélioration de notre méthode en ce qui a trait aux énales. Une rétrosynthèse élaborée est présentée au schéma 91,

employant à la fois la stratégie de cycloaddition (4+1) asymétrique sur un énal **A-17** et l'attaque de l'énol sur un électrophile intramoléculaire **A-16**, tel que discuté à la section **A-2**.



RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Doering, W. V. E.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162.
- ² Pour une revue sur l'utilité des carbènes NHC, voir : Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature*, **2014**, *510*, 485.
- ³ Pour une revue sur les carbènes stables, voir : Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- ⁴ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compilé par A. D. McNaught et A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML version corrigée en ligne: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) créé par M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; mises à jour compilées par A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook
- ⁵ Itoh, T.; Nakata, Y.; Hirai, K.; Tomioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *128*, 957.
- ⁶ (a) Chen, X.; Hong, P. J.; Dai, S. *Huaxue Tongbao*, **1993**, *11*, 29. (b) Nerdel, F.; Dahl, H.; Weyerstahl, P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 809. (c) Kung, F. E.; Bissinger, W. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2739.
- ⁷ Wanzlick, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 75.
- ⁸ Hoffmann, R. W.; Haeuser, H. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 891.
- ⁹ Moss, R. A.; Wlostowski, M.; Shen, S.; Krogh-Jespersen, K.; Matro, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4443.
- ¹⁰ Warkentin, J. *Acc Chem Res.* **2009**, *42*, 205.
- ¹¹ Malihi, F.; Clive, D. L. J.; Chang, C-C.; Minaruzzaman, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 996.
- ¹² Lemal, D. M.; Gosselink, E. P.; McGregor, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 582.
- ¹³ Hoffmann, R. W.; Barth, W.; Schuttler, R.; Mayer, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3297.
- ¹⁴ Du, X.-M.; Fan, H.; Goodman, J. L.; Kesselmayr, M. A.; Krogh-Jespersen, K.; LaVilla, J. A.; Moss, R. A.; Shen, S.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1920.
- ¹⁵ Burkard, N.; Bender, T.; Westmeier, J.; Nardmann, C.; Huss, M.; Wiczorek, H.; Grond, S.; von Zezschwitz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2176.
- ¹⁶ Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267.
- ¹⁷ Couture, P.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1264.
- ¹⁸ Er, H-T.; Pole, D.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1480.
- ¹⁹ Boivert, L. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2006, 464 pages.

- 20 Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256.
- 21 Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411.
- 22 Doyle, M.; Bagheri, V.; Wandless, T.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C.; Loh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.
- 23 (a) Corey E. J.; Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353. (b) Johnson W. A.; LaCount, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417. (c) Edwards, M. G.; Paxton, R. J.; Pugh, D. S.; Whitwood, A. C.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **2008**, *20*, 3279.
- 24 (a) Beaumier, F.; Dupuis, M.; Spino, C.; Legault, C. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5938. (b) Spino, C.; Rezaei, H.; Bélanger, F.; Dupont-Gaudet, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926.
- 25 Hoffman, R. W.; Lilienblum, W.; Dittrich, B. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3395.
- 26 (a) Rondan, N. G.; Houkt, K. N.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1770. (b) Moss R. A. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 58. (c) Avery Sader, C.; Houk, K. N. *ARKIVOC* **2014**, *3*, 170. (d) Zhang, M.; Moss, R. A.; Thompson, J.; Krogh-Jespersen, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 843.
- 27 Morilla, M.; Molina, J.; Diaz-Requejo, M.; Belderrain, T. M.; Nicasio, C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914.
- 28 Reimlinger, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233.
- 29 Patra, A.; Bhunia, A.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4798.
- 30 Venneri, P. C.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1194.
- 31 Pole, D. L.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4065.
- 32 Dawid, M.; Mloston, G.; Warkentin, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2184.
- 33 Boisvert, L.; Beaumier, F.; Spino, C. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5361.
- 34 Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2857.
- 35 Saltiel, J.; Metts, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2232.
- 36 Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046.
- 37 Hoffman, R. W.; Lilienblum, W.; Steinbach, K. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1759.
- 38 Neureiter, N. P. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 2044.
- 39 (a) Kummell, A.; Seitz, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2743. (b) Gerninghaus, C.; Kummell, A.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 733. (c) Imming, P.; Kummell, A.; Seitz, G. *Heterocycles* **1993**, *35*, 299. (d) Frenzen, G.; Kummell, A.; Meyer-Dulheuer, C.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1803.

- 40 Haug, E.; Kantlehner, W.; Hagen, H.; Speh, P.; Brauner, H.-J. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**,
605.
- 41 Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Ahmed, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12848.
- 42 Rigby, J. H.; Laurent, S.; Dong, W.; Danca, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10101.
- 43 Rigby, J. H.; Brouet, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2542.
- 44 Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2473.
- 45 Rigby, J. H.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 263.
- 46 Gund, M.; Déry, M.; Amzallag, V.; Spino, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4280.
- 47 Barluenga, J.; Fanlo, H.; Lopez, S.; Florez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1.
- 48 D. Lefebvre, Louis-Philippe, Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, 2012, 331
pages.
- 49 Olcay Anaç, O. Ozdemir, A. D.; Sezer, O. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 290.
- 50 Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.
- 51 Pour une revue complète des cycloaddition (4+1) utilisant des isonitriles, voir : Kaur, T.;
Wadhwa, P.; Bagchia, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6958.
- 52 Shaabani, A.; Farrokhzad, F. *J. Chem. Res.* **1997**, 344.
- 53 Bornadiego, A.; Daíaz, J.; Marcos, C. F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6165.
- 54 Sliwinska, A.; Warkentin, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 13.
- 55 Katritzky, A. R.; Cheng, D.; Leeming, P.; Ghiviriga, I.; Hartshorn, C. M.; Steel, P. J. *J.*
Heterocycl. Chem. **1996**, *33*, 1935.
- 56 (a) Dion, A.; Dubé, P. ; Spino, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5601. (b) Spino, C.; Hill, B.; Dubé, P.;
Gingras, S. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 81.
- 57 Dupont-Gaudet, K. Mémoire de maitrise, Université de Sherbrooke, 2006, 250 pages.
- 58 Gururaja, G. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *11*, 2048.
- 59 Liljefors, T.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2745.
- 60 Howell, J. A. S.; Kola, J. C.; Dixon, D. T.; Burkinshaw, P. M.; Thomas, M. J. *J. Organomet.*
Chem. **1984**, *266*, 83.
- 61 Koichi Narasaka, K.; Morikawa, A.; Saigo, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**,
50, 2773.
- 62 IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compilé par
A. D. McNaught et A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML

version corrigée en ligne: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) créé par M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; mises à jour compilées par A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.

63 Huang, P.; Du, J.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 6244.

64 (a) Paal, C. *Chem. Ber.* **1884**, *17* (2), 2863. (b) Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2756.

65 (a) Sniady, A.; Durham, A.; Morreale, M. S.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1175. (b) Yoshida, M.; Al-Amin, M.; Matsuda, K.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5021. (c) Gabriele, B.; Veltri, L.; Plastina, P.; Mancuso, R.; Vetere, M. V.; Maltese, V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4919.

66 Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 553.

67 Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwadaa, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 669.

68 Déry, M. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, 2015, 605 pages.

69 Le Bescont, J. Rapport de stage, Université de Sherbrooke, 2016, 66 pages.

70 Kulinkovich, O. G.; Tishchenko, I. G. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1988**, *2*, 163.

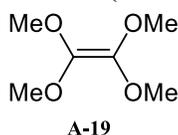
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

General procedures

All reactions were performed under an inert atmosphere of argon in glassware that had been flame-dried or oven-dried overnight. Solvents were distilled from potassium/benzophenone (tetrahydrofuran) or sodium/benzophenone (toluene, ether) ketyls prior to use. DCM and triethylamine were distilled over calcium hydride prior to use. Proton nuclear magnetic (^1H NMR) spectrums were recorded on a 300 or 400 MHz spectrometer. NMR samples were dissolved in chloroform-*d* or acetonitrile-*d*₃ and chemical shifts are reported in ppm relative to the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dddd = doublet of doublets of doublets of doublets, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet), coupling constant. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on a 75.5 MHz spectrometer. LRMS analyses were performed on a GC system spectrometer (30 m length, 25 μ OD, DB-5ms column) coupled with a mass spectrometer. High-resolution spectrometry was performed by electrospray time-of-flight. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plate UV 254, vanillin, KMnO_4 , PMA, or by ^1H NMR. Silica gel (particule size: 230-400 mesh) was used for flash chromatography. Melting points are uncorrected.

To make sure there was no acid or metal trace into the (4+1)-cycloaddition reactions, the glassware was always previously washed with hexane, DCM, acetone, water, concentrated HCl, water, concentrated NH_4OH , water and anhydrous ethanol. The glassware was then oven-dried overnight.

In all cases, when using more than one equiv. of the carbene, the dimethoxycarbene dimer **A-19** could also be isolated as a side product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (s, 12H).



General procedure A for the (4+1)-addition of dimethoxycarbene to enals: The enal (1 equiv.) is added to anhydrous toluene (0.2 M) into an oven dried sealed tube. The 2,5-dihydro-2,2-dimethoxy-5,5-dimethyl-1,3,4-oxadiazole (**I-8**) is then added and the reaction is put at 150 °C for

20 hr (time required to consume all of the oxadiazoline (**I-8**)). The solvent is then evaporated under reduced pressure and the crude product is further purified on trimethylamine saturated silica with ethyl acetate and hexanes or by distillation.

General procedure B for the (4+1)-addition of dimethoxycarbene to enones: The enone (1 equiv.) is added to anhydrous toluene (0.2 M) into an oven dried flask. 2,5-Dihydro-2,2-dimethoxy-5,5-dimethyl-1,3,4-oxadiazole (**I-8**) is then added and the reaction is put at reflux for 20 hr (time required to consume all the oxadiazoline (**I-8**)). The solvent is then evaporated under reduced pressure and the crude product is further purified on trimethylamine saturated silica with ethyl acetate and hexanes or by distillation.

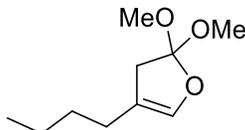
General procedures for transformations of the orthoesters

General procedure C with AlMe₃: The orthoester (1 equiv.) is added to anhydrous DCM (0.1 M) into an oven dried flask. The mixture is cooled to -42 °C using an acetonitrile/dry ice bath and a 2 M solution in hexanes of trimethylaluminum (1.2 equiv.) is added over 30 min. The reaction is left to react for an additional hour at -42 °C, and then it is slowly warmed up to 0 °C over 30 min. A 1 M NaOH solution is then added to the mixture and it was stirred for 10 min at 0 °C. The solution is extracted three times with DCM, the organic phase is dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture is then further purified on triethylamine saturated silica with DCM and hexanes in a 1:4 ratio.

General procedure D with Al(*t*-OBu)₃: In an oven dried sealed tube was added the orthoester (1 equiv.) and the Aluminum *t*-butoxide (2 equiv.). Toluene (0.45 M) was then added. The tube was put at 140 °C for 4 hr. The reaction was then cooled to rt, quenched with an aqueous solution of 10% NaOH and then extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was then further purified on triethylamine saturated silica with DCM and hexanes in a 1:4 ratio.

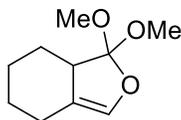
Experimental procedures

4-Butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2a**)



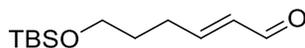
2-Butylacrolein (0.12 mL, 0.89 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 2 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 4-butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2a**) as colorless oil (139 mg, 84%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.58 (s, 2H), 2.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.46-1.20 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 137.0 (d), 124.3 (s), 114.8 (s), 50.0 (q), 39.0 (t), 29.9 (t), 26.1 (t), 22.4 (t), 13.9 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2955 (s), 1669 (m), 1460 (m), 1274-900 (br). **LRMS** (m/z , relative intensity) 186 (MH^+ , 58), 155 (67), 143 (12) 112 (100). **HRMS** calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 209.1148 (MNa^+), found: 209.1156 (MNa^+).

1,1-Dimethoxy-1,4,5,6,7,7a-hexahydroisobenzofuran (**1-2b**)



Cyclohex-1-enecarboxaldehyde (0.12 mL, 0.89 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 1,1-dimethoxy-1,4,5,6,7,7a-hexahydroisobenzofuran (**1-2b**) as colorless oil (58 mg, 34%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.02-1.72 (m, 3H), 1.51-1.08 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 133.1 (d), 123.9 (s), 117.3 (s), 50.0 (q), 49.6 (q), 47.6 (d), 27.4 (t), 26.4 (t), 25.0 (t), 23.9 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2930 (m), 1723 (m), 1449 (m), 1243-935 (br). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 207.0992 (MNa^+), found: 207.0984 (MNa^+).

(*E*)-6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-enal

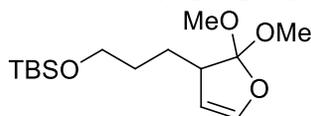


To a solution of *t*-butyldimethyl(pent-4-enyloxy)silane (350 mg, 1.8 mmol, 1 equiv.), made from a previously reported method,¹ and crotonaldehyde (0.25 mL, 3.0 mmol, 1.7 equiv.) in anhydrous

¹Jian-Peng, Y.; Min, G.; Ying, L.; Fa-Jun, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6294

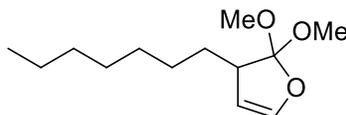
DCM (30 mL) was added a solution of Grubbs second generation catalyst (74 mg, 0.09 mmol, 5mol%) in DCM (5 mL). The mixture was heated to reflux temperature and stirred at that temperature for 18 hr. The solution was then cooled to rt and evaporated on the mechanical pump. The mixture was then further purified by flash chromatography on silica gel using hexanes:ether in a 9:1 ratio, affording (*E*)-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hex-2-enal as orange oil (205 mg, 51%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.16 (ddt, *J* = 15.6, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.75 (dt, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.²

t-Butyl(3-(2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**1-2c**)



(*E*)-6-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-enal (205 mg, 0.9 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford *t*-butyl(3-(2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**1-2c**) as colorless oil (15 mg, 17%) and a complex polymer as colorless oil (170 mg, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (dd, *J* = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 142.20 (d), 124.23 (s), 105.54 (d), 63.25 (t), 50.14 (q), 49.98 (q), 46.32 (d), 31.03 (t), 25.97 (q), 25.90 (t), 18.36 (s), -5.27 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2952 (s), 2857 (s), 1744 (m), 1622 (m), 1471 (m), 1289-903 (br). HRMS by ESI calcd for C₁₅H₃₀O₄Si: 325.1811 (MNa⁺), found: 325.1806 (MNa⁺).

3-Heptyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2d**)

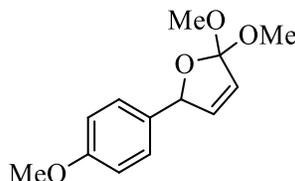


trans-2-Decenal (0.12 mL, 0.65 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 2.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 3-heptyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2d**) as colorless oil (15 mg, 11%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 6.35 (dd, *J* = 3.0, 2.4 Hz, 1H), 5.13-

²Lauer, M. G.; Henderson, W. H.; Awad, A.; Stambuli, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6000

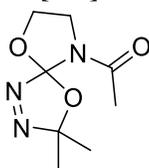
5.08 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.31 (wide s, $J = 18.2$ Hz, 10H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). The carbon spectrum could not be obtained because the product degraded overnight in the NMR. **HRMS** by ESI calcd for $C_{13}H_{24}O_3$: 251.1617 (MNa⁺), found: 251.1618 (MNa⁺).

2,2-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuran (1-2.2f)



4-Methoxycinnamaldehyde (119 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**1-8**) to afford 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuran (**1-2.2f**) as colorless oil (112 mg, 65%). **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (s), 159.8 (s), 134.3 (d), 128.6 (s), 128.0 (d), 121.2 (d), 114.0 (d), 81.5 (q), 57.2 (q), 55.3 (q), 52.3 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2953 (br), 2836 (m), 1749 (s), 1609 (s), 1306-962 (br). **HRMS** by ESI calcd for $C_{13}H_{16}O_4$: 259.0946 (MNa⁺), found: 259.0939 (MNa⁺).

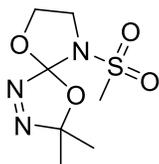
1-(3,3-Dimethyl-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-en-9-yl)ethanone (1-16)



To a flamed-dried flask was added DCM (17 mL), triethylamine (0.72 mL, 5.2 mmol, 1.35 equiv.) and 3,3-dimethyl-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-ene (500 mg, 3.8 mmol, 1 equiv.) and the mixture was cooled to 0 °C. A solution of acetyl chloride (0.33 mL, 4.6 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (3 mL) was then added dropwise at 0 °C over 15 min. The solution was stirred at rt for 18 hr. The mixture was diluted in DCM (200 mL) and washed with water, 1N HCl, and brine. The product was recrystallized from DCM and hexane from rt to -20 °C to afford 1-(3,3-dimethyl-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-en-9-yl)ethanone (**1-16**) as a white solid (545 mg, 74%). The

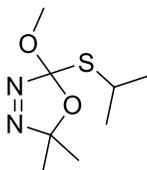
characterization corresponds to the one previously reported by Warkentin.³ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.44-4.17 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 & 1.75 (2s, 3H, rotamers), 1.57 & 1.51 (2s, 3H, rotamers) IR (neat) ν (cm⁻¹) 1681 (vs), 1401 (s), 1353 (m), 1203 (m).

3,3-Dimethyl-9-(methylsulfonyl)-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-ene (1-17)



3,3-Dimethyl-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-ene (400 mg, 2.6 mmol, 1 equiv.) made from a reported method³ was dissolved in dichloromethane (5 ml) and cooled to 0 °C. Triethylamine (0.43 ml, 3.1 mmol, 1.2 equiv.) was added, followed by the dropwise addition of mesylchloride (0.21 ml, 2.7 mmol, 1.05 equiv.). The ice bath was removed and the reaction was stirred at rt for 42 hr. The reaction mixture was diluted with DCM (20 mL), the phases were separated, and the organic phase washed with 0.5N HCl and then with brine. The organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica with 40% ethyl acetate in hexanes to afford a white solid (480 mg, 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.44-4.26 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 133.1 (q), 120.7 (q), 65.3 (t), 47.1 (t), 39.8 (q), 25.1 (q), 22.2 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 1343 (vs), 1218 (w), 1121 (vs) HRMS by ESI calcd for C₇H₁₃N₃O₄S: 258.0519 (MNa⁺), found: 258.0523 (MNa⁺).

2-(*i*-Propylthio)-2-methoxy-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (1-25)

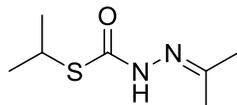


2-Methoxy-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl acetate (2.0 g, 11 mmol, 1 equiv.) was added in DCM (50 mL) and *p*-TsOH monohydrate (0.1 g, 0.53 mmol, 0.05 equiv.) was added. 2-propanethiol was then added and the reaction was left to react for 18 hr. KOH pellets were then added and let stir until the reaction became clear. Then water was added and the mixture was

³ Couture, P.; Warkentin, J., *Can. J. Chem.*, **1997**, *75*, 1264

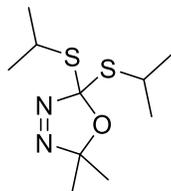
stirred for another 10 min. The phases were separated and the aqueous phase extracted with DCM three times. The organic phase was washed with 1N NaOH twice and then with brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes and ethyl acetate in a 19:1 ratio. The separation gave 2-(*i*-propylthio)-2-methoxy-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (**1-25**) as yellowish oil (1.26 g, 58%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 137.17 (s), 121.69 (s), 51.53 (q), 35.70 (d), 25.50 (q), 24.83 (q), 23.88 (q), 23.14 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957 (w), 1460 (w), 1375 (w), 1105 (s), 1059 (s). An exact mass could not be obtained, the product is too unstable.

(*S*)-*i*-Propyl 2-(propan-2-ylidene)hydrazinecarbothioate (1-27)



To a solution of 1,1-Carbonyldiimidazole (1.05 g, 6.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) was added 2-propanethiol (1.33 mL, 14.3 mmol, 2.2 equiv.) at rt, the reaction mixture was stirred for 24 h. Hydrazine monohydrate (0.73 mL, 9.7 mmol, 1.5 equiv.) was then added and stirring was continued for an additional 56 hr at rt. At this time, acetone (5.25 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. The solvent was removed under reduced pressure and NaOH 1 N was added to the mixture. The aqueous layer was extracted twice with DCM, the combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes and ethyl acetate in a 4:1 ratio to give (*S*)-*i*-propyl 2-(propan-2-ylidene)hydrazinecarbothioate (**1-27**) as a white solid (0.68g, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (broad s, 1H), 3.65 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (s), 150.8 (s), 34.1 (d), 25.4 (q), 23.4 (q), 16.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3208 (m), 2973 (w), 1640 (vs), 1450 (w), 1315 (s), 1219 (vs). HRMS by ESI calcd for C₇H₁₄N₂OS: 197.0719 (MNa⁺), found: 197.0706 (MNa⁺).

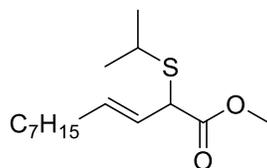
2,2-Bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (1-28)



To a stirred solution of (*S*)-*i*-propyl 2-(propan-2-ylidene)hydrazinecarbothioate (612 mg, 3.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of Pb(OAc)₄ (1.9 g, 4.2 mmol, 1.2 equiv.) in DCM (5 mL). When the addition was complete, the yellow solution was stirred 3 h at 0 °C. The lead precipitate was filtered through Celite and the cake was washed with DCM (3x5 mL). The organic layer was washed with a cold aqueous NaHCO₃ solution (5% in weight, 100 mL), cold brine (50 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The yellow organic layer was filtered through Celite and the solvent was removed under reduced pressure to afford the nearly pure 2,2-bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole as bright yellow oil which was used as in in next step without further purification (815 mg, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.42 (dd, *J* = 10.1, 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (s), 133.6 (s), 124.8 (s), 36.14 (d), 25.1 (q), 24.1 (q), 23.3 (q), 23.1 (q), 21.7 (q).

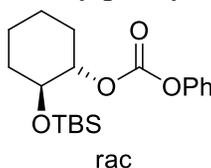
To a cold solution (0 °C) of 2,2-bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (815 mg, 3.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (7 mL) were added 2-propanethiol (0.98 mL, 11 mmol, 3 equiv.) and *p*-TsOH monohydrate (67 mg, 0.35 mmol, 0.1 equiv.). The yellow solution was stirred at 0 °C until the starting material was gone (approx. 2 h). When the reaction was complete, the solvent was removed under reduced pressure and kept at 0 °C. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using cold hexanes and ethyl acetate (-18 °C) in a 19:1 ratio. All the eluted fractions were kept at 0 °C. Evaporation of the fractions gave 2,2-bis(isopropylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (**1-28**) as pale yellow oil (316 mg, 36%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). Because of the instability of the molecule, only the ¹H NMR spectrum was acquired.

(*E*)-Methyl 2-(isopropylthio)undec-3-enoate (1-29)



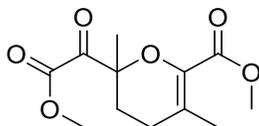
(*E*)-Dec-2-enal (0.12 mL, 0.65 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B using 3.0 equiv. of oxadiazoline (**I-8**) to give (*E*)-methyl 2-(*i*-propylthio)undec-3-enoate (**1-29**) as yellowish oil (163 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.76-5.49 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.06 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.44-1.21 (m, 16H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (s), 135.3 (d), 124.4 (d), 52.4 (q), 49.1 (d), 35.0 (d), 32.3 (t), 31.8 (t), 29.1 (t), 29.1 (t), 29.0 (t), 23.2 (q), 23.2 (q), 22.6 (t), 14.1 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957 (w), 1460 (w), 1375 (w), 1105 (s), 1059 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₅H₂₈O₂S: 295.1702 (MNa⁺), found: 295.1726 (MNa⁺).

(1*S*,2*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)cyclohexylphenylcarbonate (1-36**)**



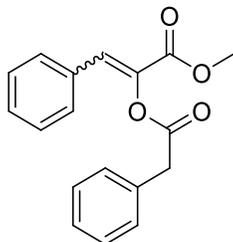
(1*S*,2*S*)-2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)cyclohexanol (500 mg, 2.2 mmol, 1 equiv.) was added into DCM (10 mL) along with pyridine (0.75 mL, 9.2 mmol, 4.25 equiv.). Phenyl chloroformate was then slowly added over 10 min. (0.30 mL, 2.4 mmol, 1.1 equiv.) on ice cooling and the reaction was left to react for 1 h at ice temperature and then 17 hr at rt. The reaction was then washed with 1N HCl and the aqueous layer was extracted once with DCM. The combined organic layers were washed with brine once and dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford (1*S*,2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl phenyl carbonate (**1-36**) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.16 (m, 5H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.53-1.27 (m, 4H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (d), 151.3 (d), 129.6 (d), 129.4 (d), 126.3 (d), 125.8 (d), 121.1 (d), 120.9 (d), 81.5 (d), 72.2 (d), 33.6 (t), 29.5 (t), 25.8 (q), 23.4 (t) 23.2 (t), 18.0 (t), -4.6 (s), -4.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2939 (vs), 2862 (s), 1761 (vs), 1586 (m), 1498 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₉H₃₀O₄Si: 373.1805 (MNa⁺), found: 373.1798 (MNa⁺).

Methyl 2-(2-methoxy-2-oxoacetyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate (1-46**)**



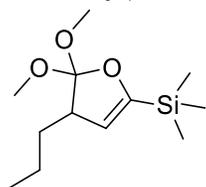
Methacryloyl chloride (0.1 mL, 1.0 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A with 2.0 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford methyl 2-(2-methoxy-2-oxoacetyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate (**1-46**) as colorless oil (46 mg, 34%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.76 (s, *J* = 16.5 Hz, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.95 (s, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.81-1.62 (m, 1H), 1.59 (s, *J* = 16.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 199.2 (s), 164.2 (s), 163.4 (s), 137.9 (s), 122.6 (s), 81.4 (s), 52.5 (q), 51.8 (q), 28.6 (t), 26.5 (t), 24.1 (q), 18.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953 (w), 1742 (vs), 1727 (vs), 1452 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₂H₁₆O₆: 297.0950 (MH₂ONa⁺), found: 297.0940 (MH₂ONa⁺).

Methyl 3-phenyl-2-(2-phenylacetoxy)acrylate (**1-48**)



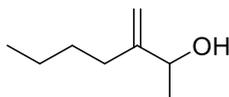
Phenylacetyl chloride (0.17 mL, 1.3 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure A using 1.15 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford (*Z*)-methyl 3-phenyl-2-(2-phenylacetoxy)acrylate (**1-48**) as colorless oil (142 mg, 74%, 88% BRSM). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 8H), 7.26-7.18 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (s), 163.0 (s), 136.8 (d), 132.8 (d), 131.8 (d), 130.2 (d), 129.7 (d), 129.6 (d), 128.8 (d), 128.6 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 52.6 (q), 41.2 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3031 (w), 1756 (vs), 1722 (vs), 1435 (m), 1268 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₈H₁₆O₄: 319.0940 (MNa⁺), found: 319.0937 (MNa⁺).

(5,5-Dimethoxy-4-propyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)trimethylsilane (**1-52**)



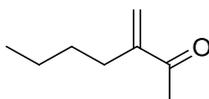
(*E*)-1-(Trimethylsilyl)hex-2-en-1-one (40 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.), which was made from a procedure previously reported,⁴ was treated according to the general procedure B with 3.0 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford (5,5-dimethoxy-4-propyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)trimethylsilane (**1-52**) (31 mg, 53%) as a complex mixture, which we were not able to separate by flash column chromatography. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.18 (s, 9H). The mixture was not pure enough for analysis of the ¹³C NMR. The molecular ion mass was not successfully obtained after two attempts.

3-Methyleneheptan-2-ol (**1-56**)



Methylmagnesium chloride 3M in THF (9.0 mL, 3M in ether, 27 mmol, 1.2 equiv.) was put into THF (20 mL) at 0 °C. To the solution was slowly added a 0.6 M solution of 2-butylacrolein (3.0 mL, 23 mmol, 1 equiv.) dissolved into THF (40 mL) over 20 min. The reaction was then left to react for 45 min from 0 °C to rt. The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase was washed with diethyl ether (3 x 75 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure affording 3-methyleneheptan-2-ol (**1-56**) as colorless oil (2.8 g, 97%). The crude product was pure enough to proceed to the next step. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.05 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 5H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.⁵

3-Methyleneheptan-2-one (**1-54a**)

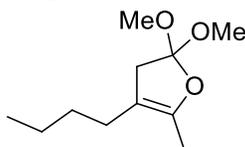


⁴ Danheiser, R. L.; Fink, D. M.; Okano, K.; Tsai, Y. M.; Szczepanski, S. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5393

⁵ Zhan, L.; Shengming, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2655

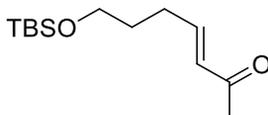
To a flask containing 3-methyleneheptan-2-ol (2.7 g, 21 mmol, 1 equiv.) was added ethyl acetate (100 mL). IBX (11.8 g, 42 mmol, 2 equiv.), made from a previously reported procedure,⁶ was then added all at once and the heterogenous solution was heated to reflux temperature for 5 hr. The heterogenous mixture was filtered on a pad of CeliteTM and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure to afford 3-methyleneheptan-2-one (**1-54a**) as yellow oil (1.6 g, 59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 5.77 (td, *J* = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 200.0 (s), 149.4 (s), 124.7 (t), 30.6 (t), 30.3 (t), 26.0 (q), 22.5 (t), 13.9 (q). HRMS by ESI calcd for C₈H₁₄O: 149.0937 (MNa⁺), found: 149.0933 (MNa⁺).

4-Butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55a**)



3-Methyleneheptan-2-one (206 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 4-butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55a**) as clear oil (124 mg, 65%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.33 (s, 6H), 2.59 (ddd, *J* = 3.3, 2.2, 1.2 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.39-1.20 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 145.1 (s), 122.3 (s), 107.2 (s), 49.8 (q), 39.7 (t), 30.5 (t), 25.7 (t), 22.3 (t), 13.9 (q), 11.1 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2926 (s), 1705 (m), 1441 (m), 1272-900 (br). HRMS by ESI calcd for C₁₁H₂₀O₃: 223.1305 (MNa⁺), found: 223.1303 (MNa⁺).

(*E*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (**1-54c**)

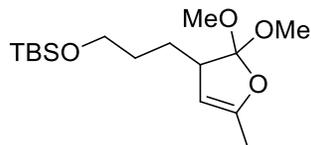


To a solution of *t*-butyldimethyl(pent-4-enyloxy)silane (500 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.), made from a previously reported method,¹ and 3-buten-2-one (0.26 mL, 3.2 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous DCM (10 mL) was added a solution of Grubbs' second generation catalyst (212 mg, 0.25 mmol, 10 mol%) in DCM (2.5 mL). The mixture was heated to reflux temperature and stirred for 18 hr.

⁶ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4537

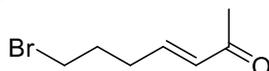
The solution was then cooled to rt and DMSO (0.12 ml, 1.8 mmol, 0.7 equiv.) was added. The mixture was stirred for another 10 hr. The solvent was evaporated using the mechanical pump and the mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes : ethyl acetate in a 9:1 ratio, to afford (*E*)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (**1-54c**) as colorless oil (506 mg, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dt, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 198.7 (s), 148.2 (d), 131.4 (d), 62.2 (t), 31.2 (t), 29.0 (d), 26.9 (q), 25.9 (q), 18.3 (s), -5.3 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2934 (m), 2852 (m), 1680 (s), 1257 (vs), 1360 (m). HRMS by ESI calcd for C₁₃H₂₆O₂Si: 265.1600 (MNa⁺), found: 265.1596 (MNa⁺).

***t*-Butyl(3-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (1-55c)**



(*E*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (200 mg, 0.82 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**1-8**) to afford *t*-butyl(3-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**1-55c**) as colorless oil (214 mg, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (dd, *J* = 2.1, 1.3 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 1.9, 1.3 Hz, 3H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 151.6 (s), 124.2 (s), 100.7 (d), 63.7 (t), 50.3 (q), 50.1 (q), 48.0 (d), 31.4 (t), 26.5 (t), 26.3 (q), 18.7 (s), 14.2 (q), -4.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2944 (m), 2850 (m), 1684 (m), 1464 (m), 1257 (m), 1090 (vs). HRMS by ESI calcd for C₁₆H₃₂O₄Si: 339.1967 (MNa⁺), found: 339.1953 (MNa⁺).

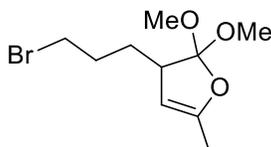
(*E*)-7-Bromo-3-hepten-2-one (1-54d)



5-Bromo-1-pentene (1.9 g, 13 mmol, 1 equiv.) was added to a dried flask along with DCM (5 mL). Grubbs' second generation catalyst (0.22 g, 0.25 mmol, 0.02 equiv.) was then added, followed by the addition of the methylvinylketone (4.6 mL, 51 mmol, 4 equiv.). The mixture was stirred for 16 h and then heated to reflux temperature for an additionnal 10 hr. The mixture was filtered through a pad of silica and evaporated under reduced pressure. The crude product was then flashed on silica

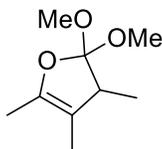
gel using petroleum ether and diethyl ether in a 90 : 10 ratio to afford (*E*)-7-bromo-3-hepten-2-one (**1-54d**) as colorless oil (2.2 g, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.79 (dt, 1H, *J* = 15.9, 6.4 Hz), 6.16 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 3.44 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.⁷

3-(3-Bromopropyl)-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55d**)



(*E*)-6-Bromo-3-hexen-2-one (1.0 g, 5.2 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.2 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 3-(3-bromopropyl)-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55d**) as colorless oil (1.24 g, 90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (s), 123.7 (s), 99.8 (d), 50.0 (q), 49.9 (q), 47.1 (d), 33.9 (t), 31.0 (t), 28.6 (t), 13.9 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2952, 2857, 1744, 1622, 1471, 1289-903. HRMS by ESI calcd for C₁₀H₁₇BrO₃: 287.0253 (MNa⁺), found: 287.0256 (MNa⁺).

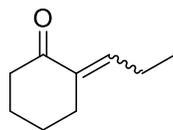
2,2-Dimethoxy-3,4,5-trimethyl-2,3-dihydrofuran (**1-54e**)



3-Methyl-3-penten-2-one (300 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure with 5.0 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-3,4,5-trimethyl-2,3-dihydrofuran (**1-54e**) as colorless oil (205 mg, 39% (>90% corrected yield)). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 3.32 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 1H), 1.72 (bs, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 143.2 (s), 122.2 (s), 108.1 (s), 49.1 (q), 48.9 (q), 45.7 (d), 12.2 (q), 10.1 (q), 8.6 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2293, 1720, 1449, 1260, 1304-870. HRMS by ESI calcd for C₉H₁₆O₃: 195.0992 (MNa⁺), found: 195.0999 (MNa⁺).

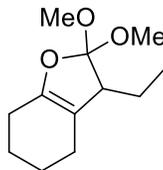
⁷ Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. *Tet. Lett.*, **2011**, 52, 1520

(*E*)- and (*Z*)-2-Propylidenecyclohexanone (**1-54f**)



Zinc chloride (1.16 g, 8.5 mmol, 0.85 equiv.) was melted into a flask under argon. Once the flask was cooled down, ethyl acetate (2.0 mL) was added, followed by diethylacetal propionaldehyde (1.34 mL, 11 mmol, 1.05 equiv.). The resulting solution was cooled down to 0 °C and cyclohexenyloxytrimethylsilane (1.9 g, 10 mmol, 1 equiv.) was slowly added over a 20 min. period. After the addition, the solution was warmed to rt over a period of 20 h. The mixture was transferred into a separatory funnel and washed with H₂O (4 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 mL), the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (4 × 2 mL), H₂O (2 × 2 mL), brine (2 and 1 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was then diluted with toluene (100 mL) and silica (13.5 g) was added. The heterogeneous mixture was heated to reflux temperature for 18 h using a Dean-Stark apparatus. After cooling down the reaction mixture, the silica was filtered off and the toluene was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using petroleum ether and diethyl ether with a 5-10% gradient of diethyl ether to afford (*E*)- and (*Z*)-2-Propylidenecyclohexanone (**1-54f**) as light yellow oil (0.77 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (ddd, 1H, *J* = 7.4, 4.7, 2.0 Hz), 2.47 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.42 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.11 (quint, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.⁸

3-Ethyl-2,2-dimethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran (**1-55f**)

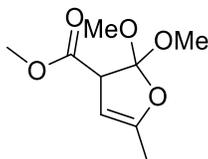


2-Propylidenecyclohexanone (**1-54f**) (305 mg, 2.21 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure with 4.0 equiv. of the oxadiazoline **7** to afford orthoester **1-55f** as clear oil (406 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.79-1.42 (m, 7H), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (s),

⁸Kazutsugu, M.; Yoichi, K.; Jun, T.; Yoshitomo, F.; Minoru, H. *Chem. Lett.*, **1998**, 283.

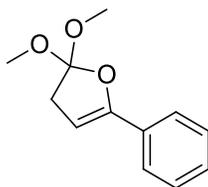
123.6 (s), 109.7 (s), 50.8 (d), 49.8 (q), 49.8 (q), 22.7 (t), 22.6 (t), 22.5 (t), 22.2 (t), 21.0 (t), 12.2 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2934 (s), 2845 (m), 1754 (vs), 1726 (vs), 1450 (s), 1367-875 (br). **HRMS** by ESI calcd for C₁₁H₁₆O₃(Na⁺): 219.0992, found: 219.0991.

Methyl 2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-carboxylate (**1-55g**)



Methyl *trans*-4-oxo-2-pentenoate (150 mg, 1.2 mmol, 1equiv.) was treated according to the general procedure B with 1.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford methyl 2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-carboxylate (**1-55g**) as colorless oil (214 mg, 93%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (s, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (s), 155.0 (s), 123.0 (s), 95.3 (d), 54.8 (d), 52.3 (q), 50.7 (q), 50.2 (q), 13.9 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2954 (m), 2847 (w), 1736 (vs), 1437 (s), 1358-900 (br). **HRMS** by ESI calcd for C₉H₁₄O₅: 225.0733 (MNa⁺), found: 225.0739 (MNa⁺).

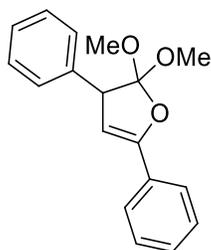
2,2-Dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-55h**)



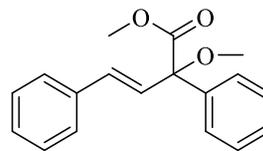
1-Phenylprop-2-en-1-one (202 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.), made from a previously reported method,⁹ was treated according to the general procedure B with 1.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-55h**) as colorless oil (234.10 mg, 74%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.55 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.39 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (s), 130.7 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 125.2 (s), 124.6 (d), 95.0 (d), 50.6 (q), 38.0 (t). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2946 (s), 2840 (m), 1734 (w), 1277 (s), 1086 (vs). **HRMS** by ESI calcd for C₁₂H₁₄O₃: 229.0835 (MNa⁺), found: 229.0838 (MNa⁺).

⁹Soda, C.; Suguru, T.; Kazutaka, S.; Seiji, I. *Angew. Chem.*, **2013**, *125*, 5930

2,2-Dimethoxy-3,5-diphenyl-2,3-dihydrofuran (1-58a) and (E)-Methyl 2-methoxy-2,4-diphenylbut-3-enoate (1-59a)



1-58a



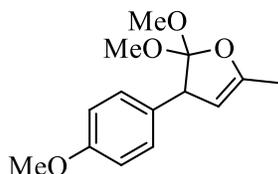
1-59a

(*E*)-Chalcone (250 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-3,5-diphenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58a**) as colorless oil (224 mg, 66%) and (*E*)-methyl 2-methoxy-2,4-diphenylbut-3-enoate (**1-59a**) as white solid (75 mg, 22%).

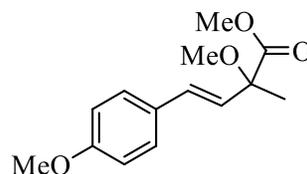
1-58a : colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 8H), 5.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.07 (s, 3H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature¹⁰.

1-59a : white solid, m.p. 73 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52-7.44 (m, 4H), 7.42-7.27 (m, 6H), 6.77 (dd, 2H, $J = 16.3$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.3 (s), 139.6 (s), 136.4 (s), 132.9 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 128.8 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 126.9 (d), 84.9 (s), 53.3 (q), 52.8 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3058 (m), 3024 (m), 2950 (m), 1738 (vs), 1237 (vs) 1223-948 (br). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 305.1148 (MNa^+), found: 305.1157 (MNa^+).

2,2-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydrofuran (1-58b) and (E)-Methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enoate (1-59b)



1-58b



1-59b

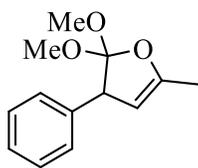
¹⁰ Gururaja, G. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. *Euro. J. Org. Chem.*, **2011**, *11*, 2048

(*E*)-4-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-2-one (125 mg, 0.71 mmol, 1 equiv.), made from a previously reported method,¹¹ was treated according with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-58b**) as a white solid (31 mg, 17%) and (*E*)-methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enoate (**1-59b**) as yellow oil (65 mg, 36%). Starting material was also recovered (48 mg, 38%).

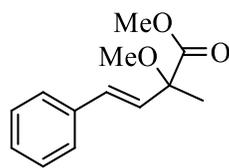
1-58b : white solid, mp 38-40 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.15 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.96 (dd, *J* = 1.8, 1.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (s), 152.3 (s), 130.5 (s), 129.9 (d), 123.8 (s), 113.4 (d), 101.5 (d), 55.2 (q), 54.6 (d), 51.0 (q), 50.9 (q), 49.6 (q), 13.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2933 (w), 1680 (w), 1505 (vs), 1305-954 (br). HRMS by ESI calcd for C₁₄H₁₈O₄: 273.1103 (MNa⁺), found: 273.1095 (MNa⁺).

1-59b : colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (s), 166.8 (s), 140.7 (s), 131.9 (d), 130.3 (d), 129.9 (d), 129.4 (s), 126.6 (d), 80.4 (s), 52.6 (q), 52.5 (q), 52.1 (q), 22.7 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957 (w), 1731 (vs), 1505 (vs), 1435 (m), 1250 (vs). HRMS by ESI calcd for C₁₄H₁₈O₄: 273.1103 (MNa⁺), found: 273.1097 (MNa⁺).

2,2-Dimethoxy-5-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58c**) and (*E*)-Methyl 2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-enoate (**1-59c**)



1-58c



1-59c

(*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-one (125 mg, 0.86 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-5-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58c**) as a white solid (44 mg, 24%) and (*E*)-methyl 2-methoxy-2-methyl-4-

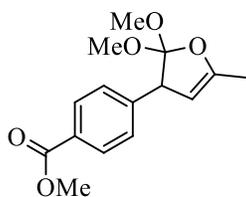
¹¹Kristina Z.; Arno, D.; Benjamin, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1135

phenylbut-3-enoate (**1-59c**) as a yellow oil (58 mg, 31%). Starting material was also recovered (33 mg, 26%).

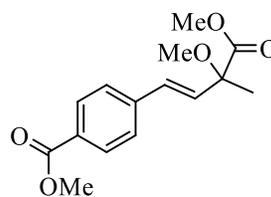
1-58c : white solid, mp 38-40 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.83 (dd, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 1.8, 1.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 152.9 (s), 138.8 (s), 129.3 (d), 128.3 (d), 127.2 (d), 124.2 (s), 101.5 (d), 55.6 (d), 51.1 (q), 50.0 (q), 14.1 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2957 (w), 1680 (m), 1461 (m), 1316-950 (br). HRMS by ESI calcd for C₁₃H₁₆O₄: 259.0946 (MNa⁺), found: 259.0939 (MNa⁺).

1-59c : colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (s), 136.5 (s), 131.7 (d), 129.3 (d), 128.9 (d), 128.3 (d), 126.9 (d), 80.7 (s), 52.8 (q), 52.6 (q), 22.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2947 (w), 1735 (vs), 1440 (m), 1245 (m), 1115 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₃H₁₆O₃: 243.0997 (MNa⁺), found: 243.0996 (MNa⁺).

Methyl 4-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)benzoate (**1-58d**) and (*E*)-Methyl 4-(3,4-dimethoxy-3-methyl-4-oxobut-1-enyl)benzoate (**1-59d**)



1-58d



1-59d

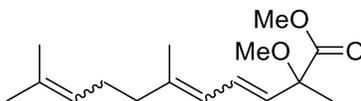
(*E*)-Methyl 4-(3-oxobut-1-enyl)benzoate (150 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.), made from a previously reported method,⁸ was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford methyl 4-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)benzoate (**1-58d**) as white solid (91 mg, 44%) and (*E*)-methyl 4-(3,4-dimethoxy-3-methyl-4-oxobut-1-enyl)benzoate (**1-59d**) as colorless oil (42 mg, 21%). Starting material was also recovered (24 mg, 16%).

1-58d : white solid, mp 38-40 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.94 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 4.80 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 3H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (s), 153.3 (s), 144.0 (s), 129.2 (d), 129.0 (d), 128.8 (s), 123.8 (s), 100.5 (d), 55.1 (d), 52.0 (q), 50.8 (q), 49.8 (q), 13.8 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹)

¹) 2947 (w), 1715 (s), 1675 (m), 1272 (s) 1344-902 (br). **HRMS** by ESI calcd for C₁₅H₁₈O₅: 301.1052 (MNa⁺), found: 301.1045 (MNa⁺).

1-59d : colorless oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (s), 166.8 (s), 140.7 (s), 131.9 (d), 130.3 (d), 129.9 (d), 129.4 (s), 126.6 (d), 80.4 (s), 52.6 (q), 52.5 (q), 52.1 (q), 22.7 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2943 (w), 1721 (vs), 1605 (w), 1425 (m), 1270 (s). **HRMS** by ESI calcd for C₁₅H₁₈O₅: 301.1052 (MNa⁺), found: 301.1047 (MNa⁺).

2,2-Dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (1-59e)

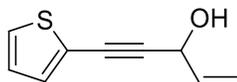


Pseudoionone (153 mg, 1,5 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-59e**) as yellow oil (70 mg, 33%) of inseparable isomers. Starting material was also recovered (96 mg, 63%)

Isomer A: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 4H), 1.79 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (s), 140.9 (s), 131.8 (s), 129.9 (d), 128.3 (d), 123.8 (d), 123.7 (d), 80.4 (s), 52.4 (q), 52.2 (q), 40.0 (t), 26.5 (t), 25.7(q), 22.4 (q), 17.7 (q), 16.9 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2930 (s), 2359 (m), 1736 (vs), 1449 (m), 1250 (s). **HRMS** by ESI calcd for C₁₆H₂₆O₃: 289.1774 (MNa⁺), found: 289.1776 (MNa⁺).

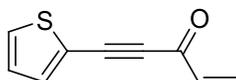
Isomer B: **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (dd, *J* = 15.9, 10.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (s), 141.1 (s), 132.0 (s), 129.6 (d), 128.2 (d), 124.6 (d), 123.8 (d), 80.4 (s), 52.3 (q), 52.1 (q), 32.5 (t), 26.8 (t), 23.9 (q), 22.5 (q), 17.6 (q), 16.9 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2930 (s), 2359 (m), 1736 (vs), 1449 (m), 1250 (s). **HRMS** by ESI calcd for C₁₆H₂₆O₃: 289.1774 (MNa⁺), found: 289.1776 (MNa⁺).

5-(Thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-ol (1-61)



2-Ethynylthiophene (447 mg, 4.1 mmol, 1 equiv.) was added directly into a dried flask and was put under argon. THF (15 mL) was then added and the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of *n*-BuLi in hexanes (2.5 M, 2 mL, 5 mmol, 1.2 equiv.) was then added over 10 min. and the substrate was left to deprotonate for 30 min. Acrolein (0.36 mL, 5.4 mmol, 1 equiv.) was then added over 1 min. and the mixture was left at rt for 2 hr. The mixture was then quenched with water, extracted three times with diethyl ether, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated under pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica saturated with triethylamine using hexanes and ethyl acetate in a 85 : 15 ratio to afford **1-61** as orange oil (513 mg, 76%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 6.07 (ddd, $J = 17.0, 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 136.6 (s), 136.6 (s), 132.5 (d), 127.5 (d), 127.0 (d), 116.8 (t), 91.6 (s), 79.6 (s) 63.8 (d). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3100 (wide) 2964 (s), 2874 (s), 2132 (m). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{OS}$: 187.0188 (MNa⁺), found: 187.0189 (MNa⁺). Product was very unstable in solution.

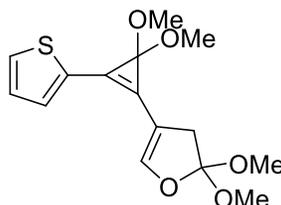
5-(Thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-one (1-62)



To a flask containing 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-ol (523 mg, 3.2 mmol, 1 equiv.) was added ethyl acetate (15 mL). IBX (1.8 g, 6.4 mmol, 2 equiv.) was added all at once and the heterogenous solution was heated to reflux temperature for 20 h. The heterogenous mixture was filtered on a pad of CeliteTM and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes and ethyl acetate in a 93 : 7 ratio to afford 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-one (**1-62**) as orange oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.4, 9.9$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 9.9, 1.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (d), 136.6 (d), 133.2 (t), 131.5 (d), 127.7 (d) (Note : none of the quaternary carbons were visible on $^{13}\text{C NMR}$ despite our efforts. The product decomposes rather rapidly). **IR** (neat) ν

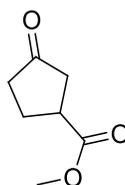
(cm^{-1}) 2944 (s), 2822 (s), 2138 (m), 1732 (vs). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{OS}$: 185.0032 (MNa^+), found: 185.0032 (MNa^+).

3-(3,3-Dimethoxy-2-(thiophen-2-yl)cycloprop-1-enyl)-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-63**)



5-(Thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-one (76 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of oxadiazoline (**I-8**) to give 3-(3,3-dimethoxy-2-(thiophen-2-yl)cycloprop-1-enyl)-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-63**) as orange oil (52 mg, 36%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 7.72 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 3.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 6H), 3.41 (s, 6H), 3.31 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CD_3CN) δ 143.5 (s), 131.4 (d), 131.1 (d), 128.9 (s), 128.5 (d), 124.7 (s), 120.1 (s), 112.6 (s), 106.3 (d), 86.9 (s), 54.4 (q), 49.8 (q), 37.4 (t). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2948 (w), 1737 (s), 1438 (m), 1211 (s), 1078 (vs). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$: 333.0767 (MNa^+), found: 333.0769 (MNa^+).

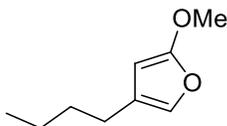
Methyl 3-oxocyclopentanecarboxylate (**1-67**)



Cyclopentenone (60 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure B with 3.5 equiv. of the oxadiazoline (**I-8**) to afford methyl 3-oxocyclopentanecarboxylate (**1-67**) as colorless oil (21 mg, 20%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42 (dq, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹²

¹²Brindaban C. R.; Jyotirmoy, D.; Sankar K. G. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2603

4-Butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**)

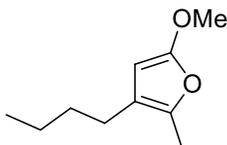


4-Butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (188 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure C at rt to afford 4-butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**) as colorless oil (105 mg, 68%).

4-Butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (201 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure D to afford 4-butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**) as colorless oil (134 mg, 80%).

4-Butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was added to an oven dried flask under argon. Chloroform was then added (1.5 mL), followed by camphor sulfonic acid (8.4 mg, 5mol%). After 5 min. the solution was washed once with aqueous NaHCO₃ then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford 4-butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**) as colorless oil (39 mg, 95%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (s), 128.6 (d), 127.0 (s), 81.0 (d), 57.7 (q), 31.9 (t), 25.5 (t), 22.5 (t), 14.0 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2931 (m), 2860 (m), 1757 (m), 1613 (vs), 1573 (s), 1439 (m), 1398 (s). **HRMS** by ESI calcd for C₉H₁₄O₂: 177.0886 (MNa⁺), found: 177.0873 (MNa⁺).

3-Butyl-5-methoxy-2-methylfuran (**2-24b**)

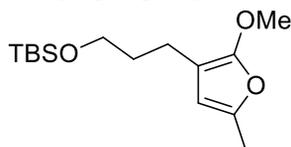


4-Butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (84 mg, 0.42 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure C to afford 3-butyl-5-methoxy-2-methylfuran (**2-24b**) as colorless oil (67 mg, 95%).

4-Butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure D to afford 3-butyl-5-methoxy-2-methylfuran (**2-24b**) as colorless oil (32 mg, 77%).

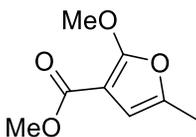
4-Butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (112 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) was added to an oven dried flask under argon. Chloroform was then added (3 mL), followed by camphor sulfonic acid (8.4 mg, 5mol%). After 5 min. the solution was washed once with aqueous NaHCO₃ then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford 3-butyl-5-methoxy-2-methylfuran (**2-24b**) as colorless oil (89 mg, 95%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 136.6, 119.9, 80.8, 57.5, 32.4, 24.9, 22.3, 13.9, 10.9. **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2930 (br), 1603 (s), 1297 (m). **HRMS** by ESI calcd for C₁₀H₁₆O₂: 207.0992 (MNa⁺), found: 207.0994 (MNa⁺).

***t*-Butyl(3-(2-methoxy-5-methylfuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (2-24c)**



t-Butyl(3-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (150 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure C to afford *t*-butyl(3-(2-methoxy-5-methylfuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**2-24c**) as colorless oil (134 mg, 100%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (s), 141.9 (s), 107.8 (d), 99.7 (s), 62.6 (t), 60.4 (q), 33.2 (t), 26.0 (q), 19.6 (t), 18.3 (s), 13.6 (q), -5.3 (q). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) 2934 (m), 1737 (w), 1649 (m), 1438 (m), 1243 (s). **HRMS** by ESI calcd for C₁₅H₂₈O₃Si: 323.1655 (MNaO⁺), found: 323.1643 (MNaO⁺).

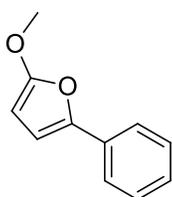
Methyl 2-methoxy-5-methylfuran-3-carboxylate (2-24g)



To a solution of methyl 2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-carboxylate (95 mg, 0.47 mmol, 1equiv.) in dry DCM (2.5 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (0.14 mL, 0.94 mmol, 2 equiv.) over 10 seconds. The reaction was put at reflux for 2 hr. It was then quenched with a 1 M HCl aqueous solution and extracted with DCM twice. The organic layer was dried over

anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography on triethylamine saturated silica with hexanes and ethyl acetate in a 9:1 ratio to afford methyl 2-methoxy-5-methylfuran-3-carboxylate (**2-24g**) as white solid (74 mg, 93%) m.p. 62-64 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (s), 161.2 (s), 141.9 (s), 106.9 (d), 91.7 (s), 58.2 (q), 51.3 (q), 13.3 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 2956 (w), 2359 (s), 1707 (vs), 1597 (vs), 1447 (s). HRMS by ESI calcd for C₈H₁₀O₄: 193.0471 (MNa⁺), found: 193.0479 (MNa⁺).

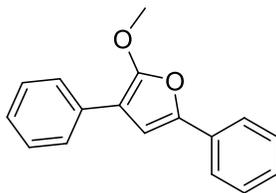
2-Methoxy-5-phenylfuran (2-24h)



2,2-Dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (1.0 g, 5.0 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure C to afford 2-methoxy-5-phenylfuran (**2-24h**) as a white solid (742 mg, 85%).

2,2-Dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (70 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure D to afford 2-methoxy-5-phenylfuran (**2-24h**) as a white solid (52 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.52 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (s), 144.4 (s), 131.2 (s), 128.9 (d), 126.6 (d), 122.9 (d), 106.6 (d), 82.0 (d), 58.1 (q). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3128 (m), 2935 (m), 1599 (vs), 1368 (s), 1265 (s). HRMS by ESI calcd for C₁₁H₁₀O₂: 213.0522 (MNaO⁺), found: 213.0531 (MNaO⁺).

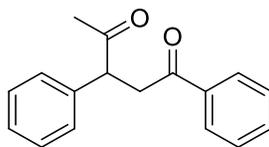
2-Methoxy-3,5-diphenylfuran (2-24i)



2,2-Dimethoxy-3,5-diphenyl-2,3-dihydrofuran (300 mg, 1.06 mmol, 1 equiv.) was treated according to the general procedure C at rt to afford 2-methoxy-3,5-diphenylfuran (**30f**) as colorless oil (114 mg, 43%) and two pale yellow oils (57 mg, 21%), (41 mg, 15%). ¹H NMR (300 MHz,

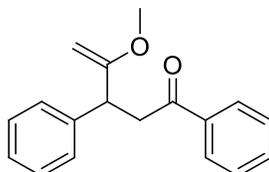
CDCl₃) δ δ 7.68-7.61 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.16 (s, 3H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹³

1,3-Diphenylpentane-1,4-dione



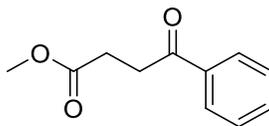
Pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 4H), 4.46 (dd, *J* = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 18.1, 10.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 18.1, 3.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹⁴

4-Methoxy-1,3-diphenylpent-4-en-1-one



Pale yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 5H), 4.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 18.9, 2.5 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 16.9, 7.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 16.9, 6.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 198.3 (s), 164.5 (s), 142.3 (s), 137.1 (s), 133.0 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 128.1 (d), 127.7 (d), 126.66 (d), 82.0 (t), 55.1 (q), 46.2 (d), 42.3 (t). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3060 (w), 2929 (m), 1686 (vs), 1598 (m), 1448 (m). HRMS by ESI calcd for C₁₈H₁₈O₂: 289.1199 (MNa⁺), found: 289.1211 (MNa⁺).

Methyl 4-oxo-4-phenylbutanoate (2-27a)



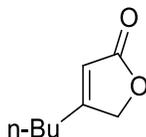
2,2-Dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (52 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was added into a flask. Glacial acetic acid (4.2 mL) was added and the reaction mixture was refluxed for 1 hr. The crude NMR of the mixture showed that the cycle opened as a major product (>90% by GC), with traces

¹³ Spina R.; Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem.-Eur. J.*, **2013**, *19*, 3817

¹⁴ Anita E. M.; Ashwin R. B.; Karl A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2314

of the furan derivative. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹⁵

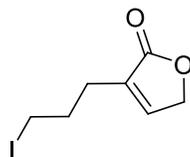
4-Butylfuran-2(5H)-one (2-28)



4-Butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (25 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was added to a flask with CHCl_3 (0.5 mL). Concentrated HCl (13 μL , 0.16 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction was done within 5 min. Water was added and the mixture was extracted three times using chloroform. The product was then further purified by flash chromatography with hexanes : ethyl acetate in a 17 : 5 ratio to obtain 4-butylfuran-2(5H)-one (**2-28**) as colorless oil (18 mg, 93%).

4-Butyl-2-methoxyfuran (15 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) was added to a flask with acetonitrile (0.8 mL). TMSI (0.01 mL, 0.07 mmol, 0.85 equiv.) was added and the mixture was stirred for 5 min. The crude mixture showed 100% conversion to 4-butylfuran-2(5H)-one. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42 (dq, $J = 14.3$, 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (s), 170.6 (s), 115.3 (d), 73.0 (t), 29.3 (t), 28.3 (t), 22.3 (t), 13.7 (q). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹⁶

3-(3-Iodopropyl)furan-2(5H)-one (2-36)



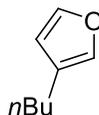
7a-Methoxy-4,5,6,7a-tetrahydro-3aH-furo[2,3-b]pyran (81 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.) was added into an oven-dried flask and then acetonitrile (5 mL) was added along NaI (194 mg, 1.3 mmol, 2.5

¹⁵Bunrit, A.; Dahlstrand, C.; Olsson, S. K.; Srifa, P.; Huang, G.; Orthaber, A.; Sjoberg, P. J. R.; Biswas, S.; Himo, F.; Samec, J. S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 4646

¹⁶Pelletier, S. W.; Djarmati, Z.; Lajsčić, S. D.; Mic'ovic', I. V.; Yang, D. T. C. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1659

equiv.). Freshly distilled TMSCl (0.16 mL, 1.3 mmol, 2.5 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 15 min. Water and diethyl ether (10 mL each) was then added to the mixture, the aqueous phase was separated and extracted three times with diethyl ether. The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using hexanes : ethyl acetate in a gradient from 5 to 20% of EtOAc to afford 3-(3-iodopropyl)furan-2(5H)-one (**2-36**) as slightly yellow oil (47 mg, 36%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.21 (m, 1H), 4.81 (bs, 2H), 3.21 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.46 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (s), 145.4 (d), 132.4 (s), 70.2 (t), 30.6 (t), 26.3 (t), 5.4 (t). HRMS by ESI calcd for C₇H₉IO₂: 274.9539 (MNa⁺), found: 274.9542 (MNa⁺).

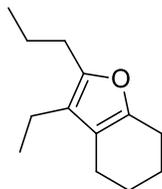
3-Butylfuran (2-37)



4-Butylfuran-2(5H)-one (78 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) was added into an oven-dried flask along with THF (5 mL). The mixture was put at -40 °C using an acetonitrile / dry ice bath. A 1 M solution of DIBAL-H in toluene (0.56 mL, 0.56 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 2 h at -40 °C. A 10% solution of aqueous HCl was added and the mixture was allowed to cool down to RT and stirred for an additional 30 min. The mixture was then put into a separatory funnel and HCl 1N was added until the mixture became clear. It was extracted three times using diethyl ether, was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. 3-Butylfuran (**2-37**) is volatile but a quantitative conversion was calcd based on NMR spectroscopy. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (bt, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.30 (bs, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.39 (dq, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹⁷

3-Ethyl-2-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (2-38)

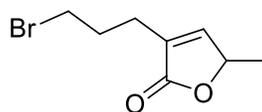
¹⁷Hisao, N.; Masaharu, S.; Kenji, I. *Chem. Letters*, **1981**, 1363.



3-Ethyl-2,2-dimethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran (100 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) was dissolved into CHCl_3 (2.3 mL) directly into a separatory funnel. HCl conc. (0.59 mL) was added and the mixture was shaken for 30 seconds. Water was added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted three times with chloroform. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure to give 3-ethyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-one as colorless oil which was used directly into the next step. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (dd, 1H, $J = 11.2, 6.2$ Hz), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.27 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.14 (tt, 1H, $J = 11.5, 5.8$ Hz), 1.97 (dd, 2H, $J = 34.1, 13.3$ Hz), 1.47 (ddt, 1H, $J = 26.9, 13.5, 3.0$ Hz), 1.34-1.16 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (s), 162.3 (s), 125.1 (s), 79.8 (d), 34.4 (t), 26.5 (t), 26.1 (t), 22.8 (t), 16.6 (t), 13.3 (q). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 2952 (m), 2852 (m), 1672 (s). **HRMS** by ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 189.0886 (MNa^+), found: 189.0892 (MNa^+).

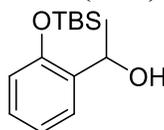
3-Ethyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-one (40 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) was added into an oven dried flask along with diethyl ether (0.6 mL). The mixture was heated to reflux temperature while a solution of propylmagnesiumchloride (0.2 mL, 1.41 M, 1.2 equiv.) was added over 1 h. After the addition, the mixture was refluxed for an additional 4 h. The mixture was cooled down to RT and a 10% HCl solution was added (0.6 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Ether was added (10 mL) along with water (10 mL) and the phases were separated. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried using MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford 3-ethyl-2-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (**2-38**) as colorless oil (45 mg, 96%). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 2.61-2.48 (m, 4H), 2.42-2.27 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 148.4 (s), 147.8 (s), 120.0 (s), 117.4 (s), 28.2 (t), 23.2 (2x CH_2), 23.1 (t), 22.5 (t), 21.0 (t), 17.0 (t), 15.2 (q), 13.9 (q). Product doesn't ionise on ESI for HRMS.

3-(3-Bromopropyl)-5-methylfuran-2(5H)-one (2-42)



3-(3-Bromopropyl)-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (500 mg, 1.89 mmol, 1 equiv.) was added into an oven-dried flask and then acetonitrile (9.4 mL) was added along NaI (622 mg, 4.2 mmol, 2.2 equiv.). Freshly distilled TMSCl (0.53 mL, 4.2 mmol, 2.2 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 15 min. Water and diethyl ether (10 mL each) was then added to the mixture, the aqueous phase was separated and extracted three times with diethyl ether. The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel using a gradient from 20 to 25% of EtOAc in hexanes, to afford a mixture of 3-(3-bromopropyl)-5-methylfuran-2(5H)-one (**2-42**) and methyl 5-bromo-2-(2-oxopropyl)pentanoate (**2-43**) in a 2:1 ratio as yellow oil (364 mg, 88%, mixture). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.08 (m, 1H), 5.04 (qd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). The carbon NMR was not realized since it was a mixture of two inseparables product.

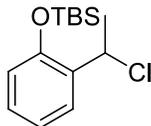
1-(2-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethanol (**2-55**)



Methylolithium (1M in hexanes, 41 mL, 41 mmol, 2.7 equiv.) was added dropwise to a solution of 2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde (3.6 g, 15 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (75 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, then excess methylolithium was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl solution. The resultant biphasic mixture was allowed to warm to rt, and the layers were separated. The organic layer was sequentially washed with water and brine, then dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was concentrated under reduced pressure to afford 1-(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethanol (**2-55**) (3.8 g, 100%) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.08-1.02 (m, 9H), 0.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.¹⁸

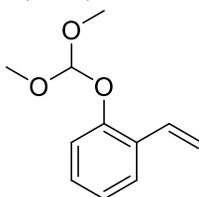
¹⁸ Khan, A. T.; Ghosh, S.; Choudhury, L. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2198.

***t*-Butyl(2-(1-chloroethyl)phenoxy)dimethylsilane (2-56)**



Thionyl chloride (0.61 g, 0.38 mL, 5.2 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise to a cooled solution of 1-(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethanol (1.0 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (0.83 mL 10 mmol, 2.6 equiv) in THF (40 mL) at -78 °C. The resultant reaction mixture was warmed to rt and stirred at that temperature for 20h. The excess thionyl chloride was quenched by the addition of water. The layers were separated and the organic layer was washed sequentially with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the dried solution was concentrated to afford *t*-butyl(2-(1-chloroethyl)phenoxy)dimethylsilane (**2-56**) (1.0 g, 96%) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (s, *J* = 3.0 Hz, 9H), 0.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H). The characterization data corresponds to the one reported previously in the literature.²⁰

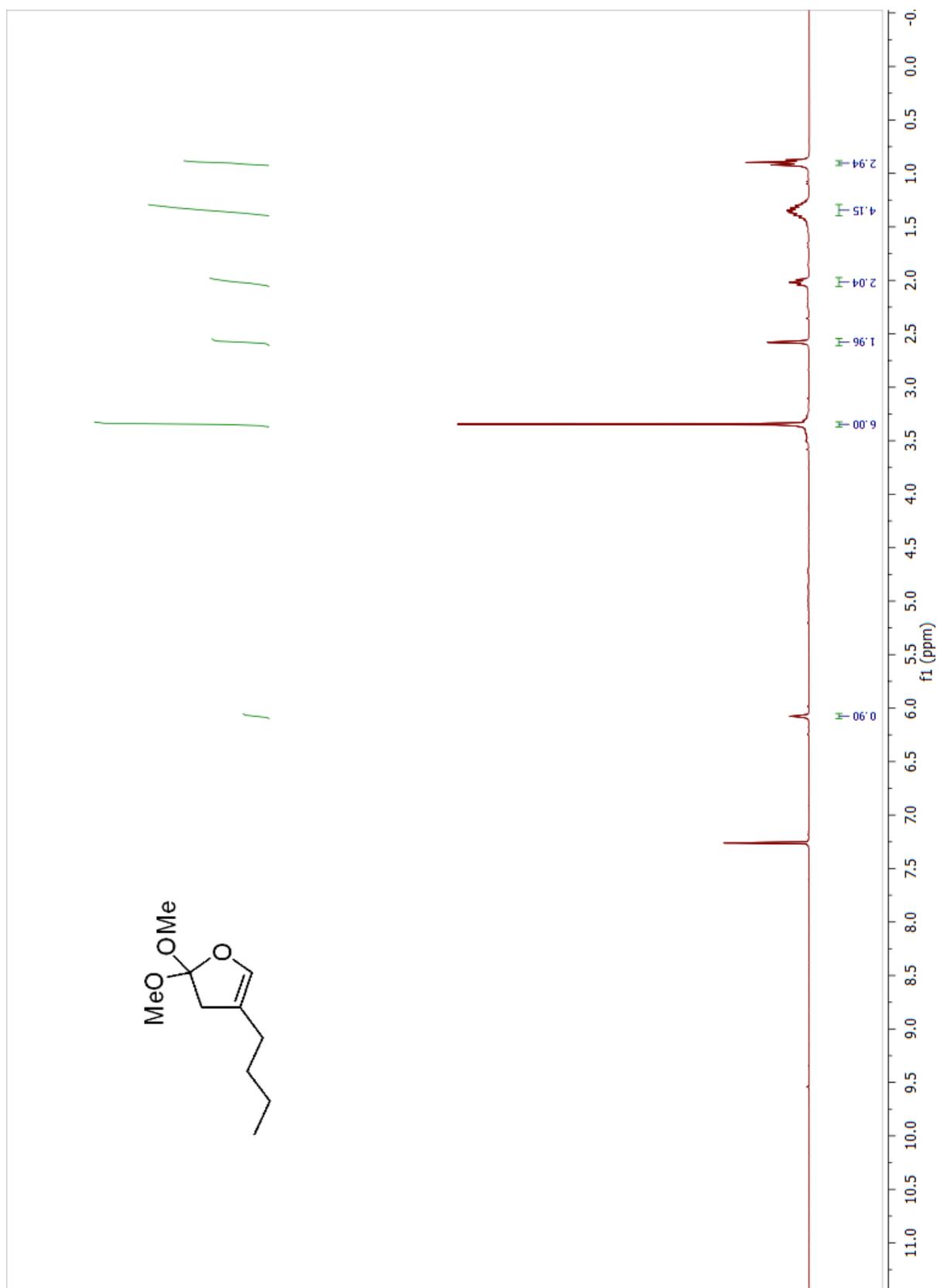
1-(Dimethoxymethoxy)-2-vinylbenzene (2-59)



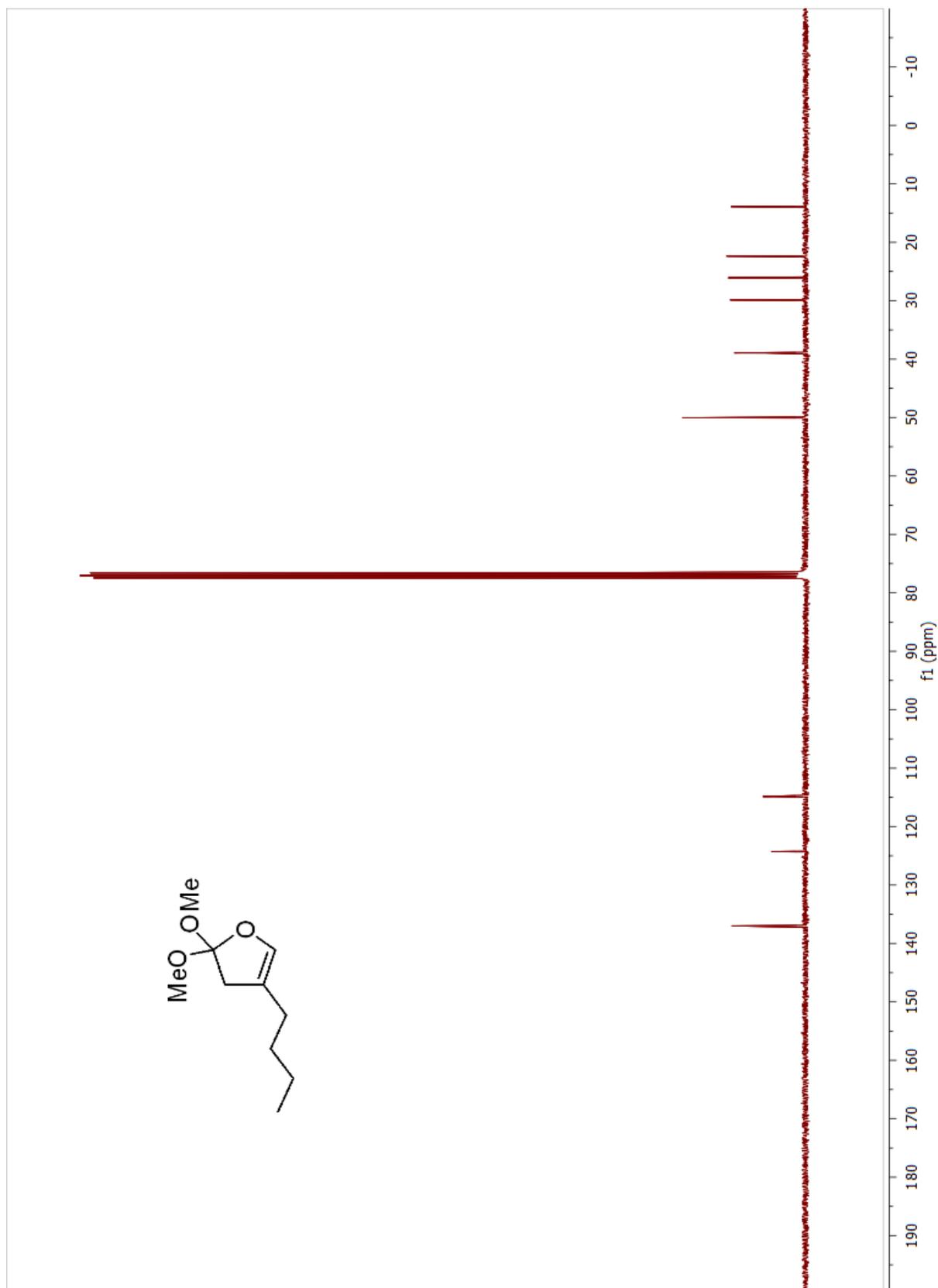
t-butyl(2-(1-chloroethyl)phenoxy)dimethylsilane (75 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) was added to an oven dried flask, along toluene (1.5 mL). Oven dried KF (32 mg, 0.55 mmol, 2 equiv.) was added to the mixture, followed by 18-crown-6 (73 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.). Finally the oxadiazoline (**1-8**) was added and the reaction was put at reflux for 20 hr. The reaction was cooled to rt, evaporated under reduced pressure and further purified by flash chromatography on triethylamine saturated silica using ethyl acetate : hexanes in a 5 : 95 ratio to afford 1-(dimethoxymethoxy)-2-vinylbenzene (**2-59**) (31 mg, 57%) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CH₃CN) δ 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 5.82 (dd, *J* = 17.8, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.2, 1.4 Hz, 1H), 3.43 (s, *J* = 4.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CH₃CN) δ 151.9 (s), 131.2 (d), 128.9 (d), 127.9 (s), 126.3 (d), 122.7 (d), 116.6 (d), 114.6 (t), 113.4 (d), 51.0 (q). HRMS by ESI calcd for C₁₁H₁₄O₃: 217.0835 (MNa⁺), found: 217.0836 (MNa⁺).

ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

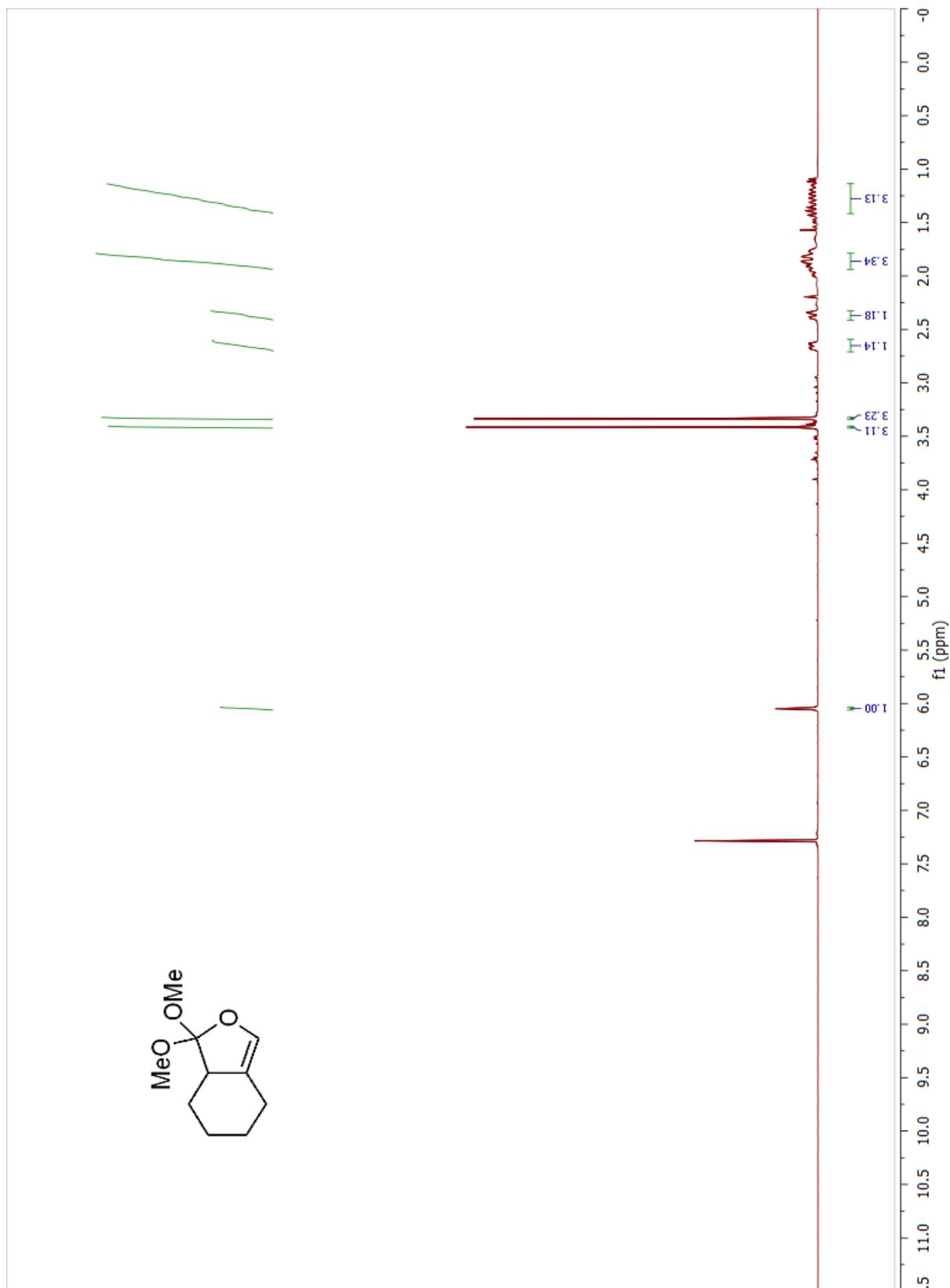
¹H NMR of 4-butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2a**)



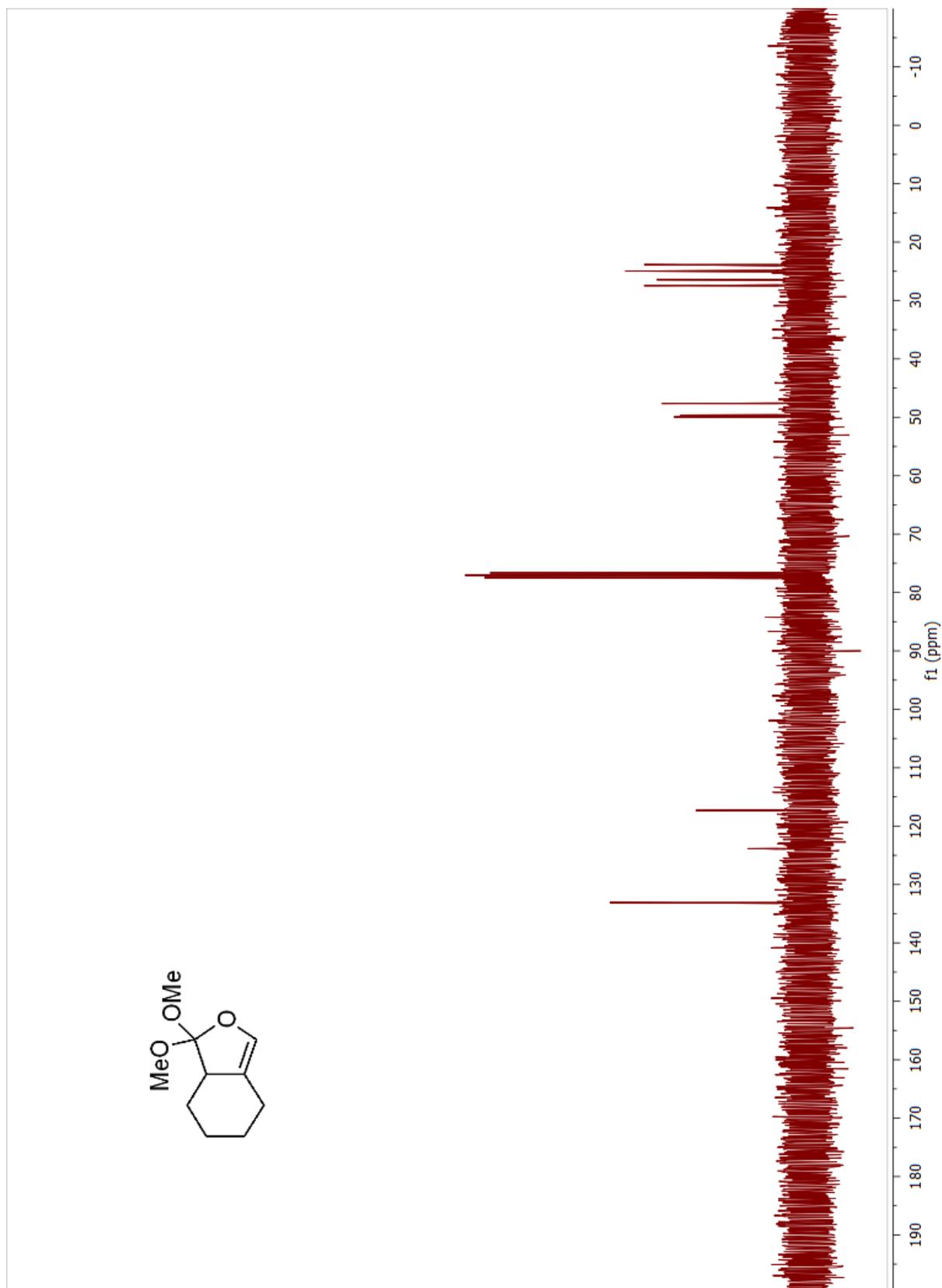
¹³C NMR of 4-butyl-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-2a**)



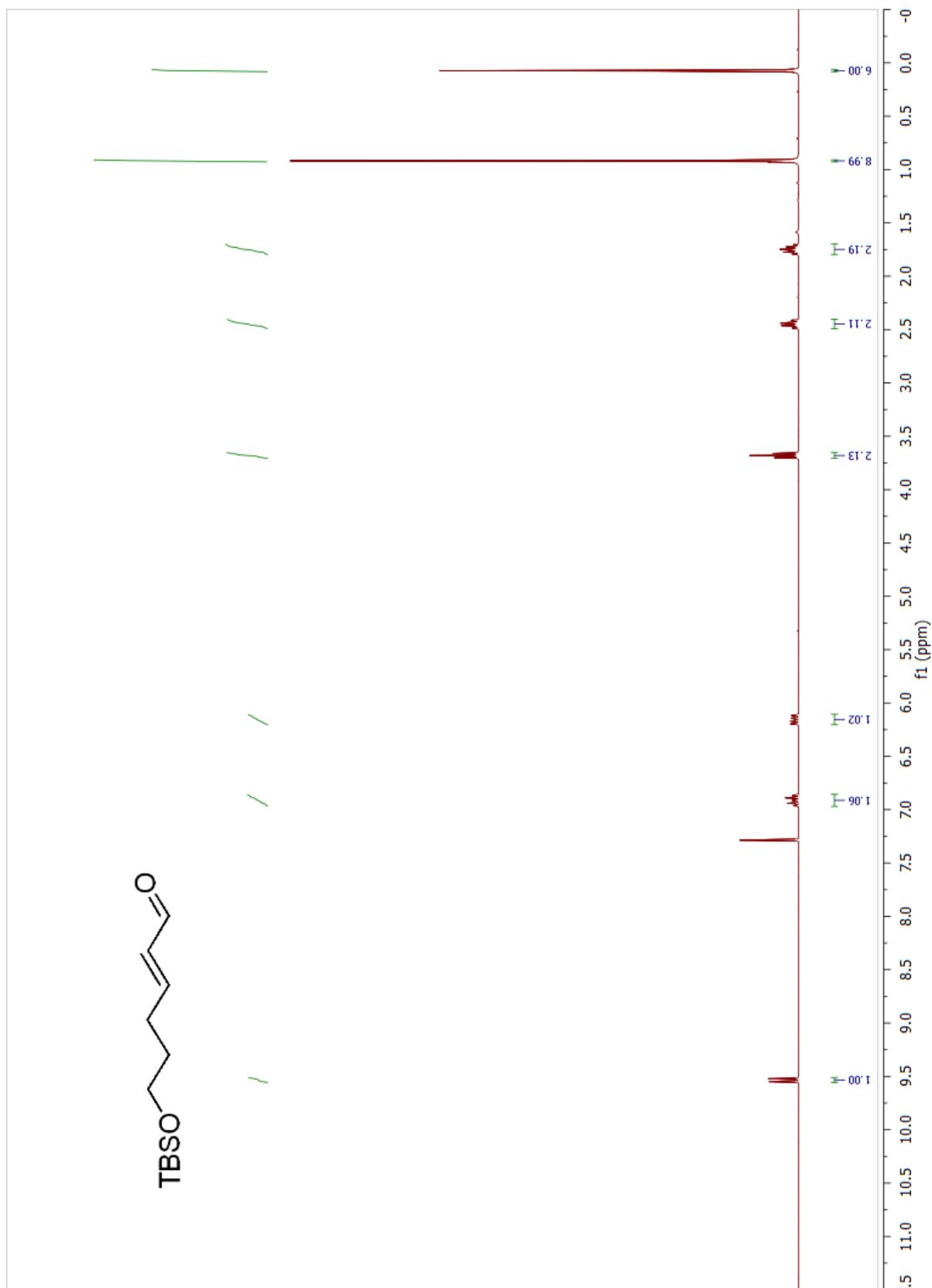
¹H NMR of 1,1-dimethoxy-1,4,5,6,7,7a-hexahydroisobenzofuran (**1-2b**)



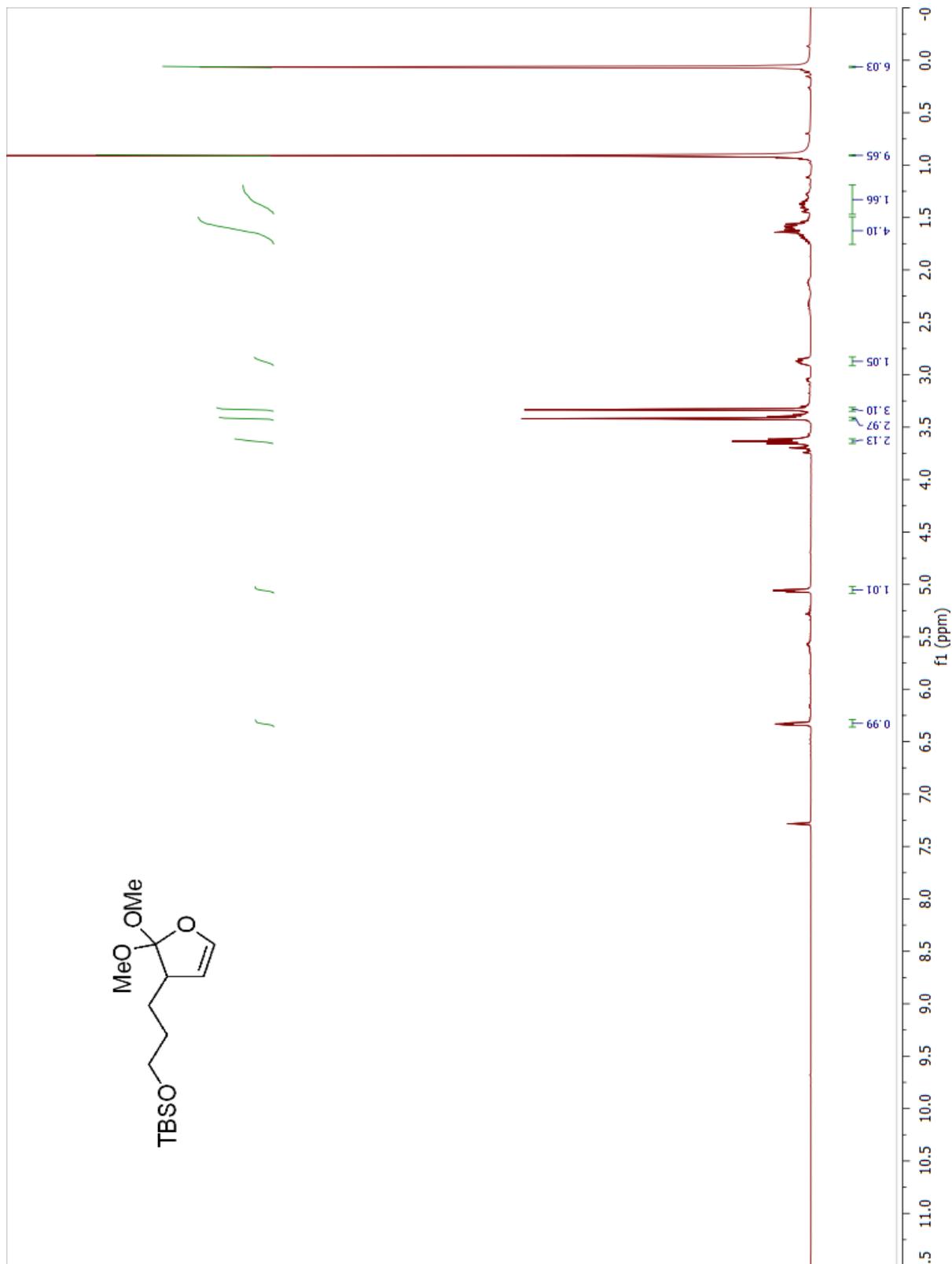
¹³C NMR of 1,1-dimethoxy-1,4,5,6,7,7a-hexahydroisobenzofuran (1-2b)



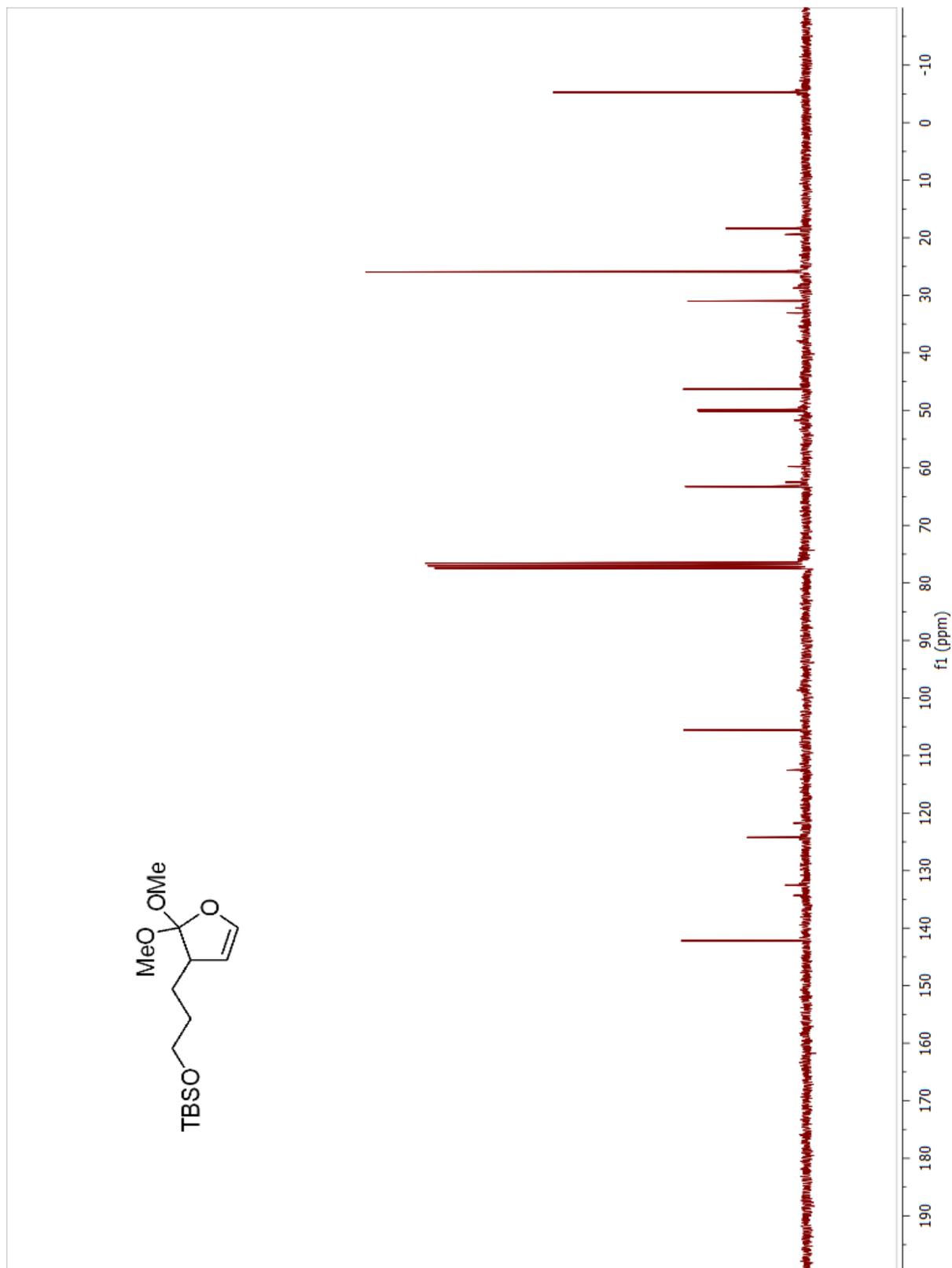
¹H NMR of (*E*)-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hex-2-enal



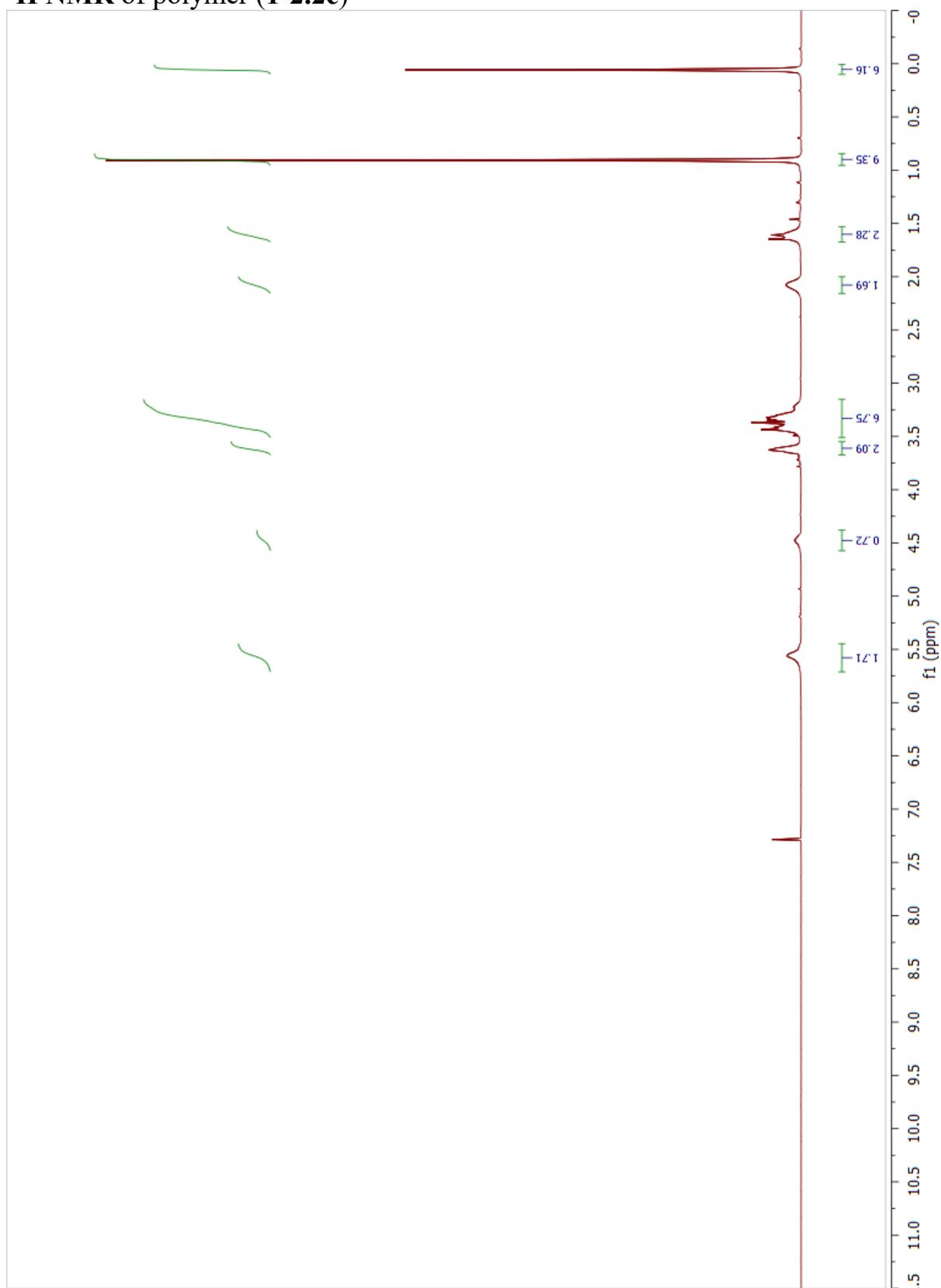
¹H NMR of *t*-butyl(3-(2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (1-2c)



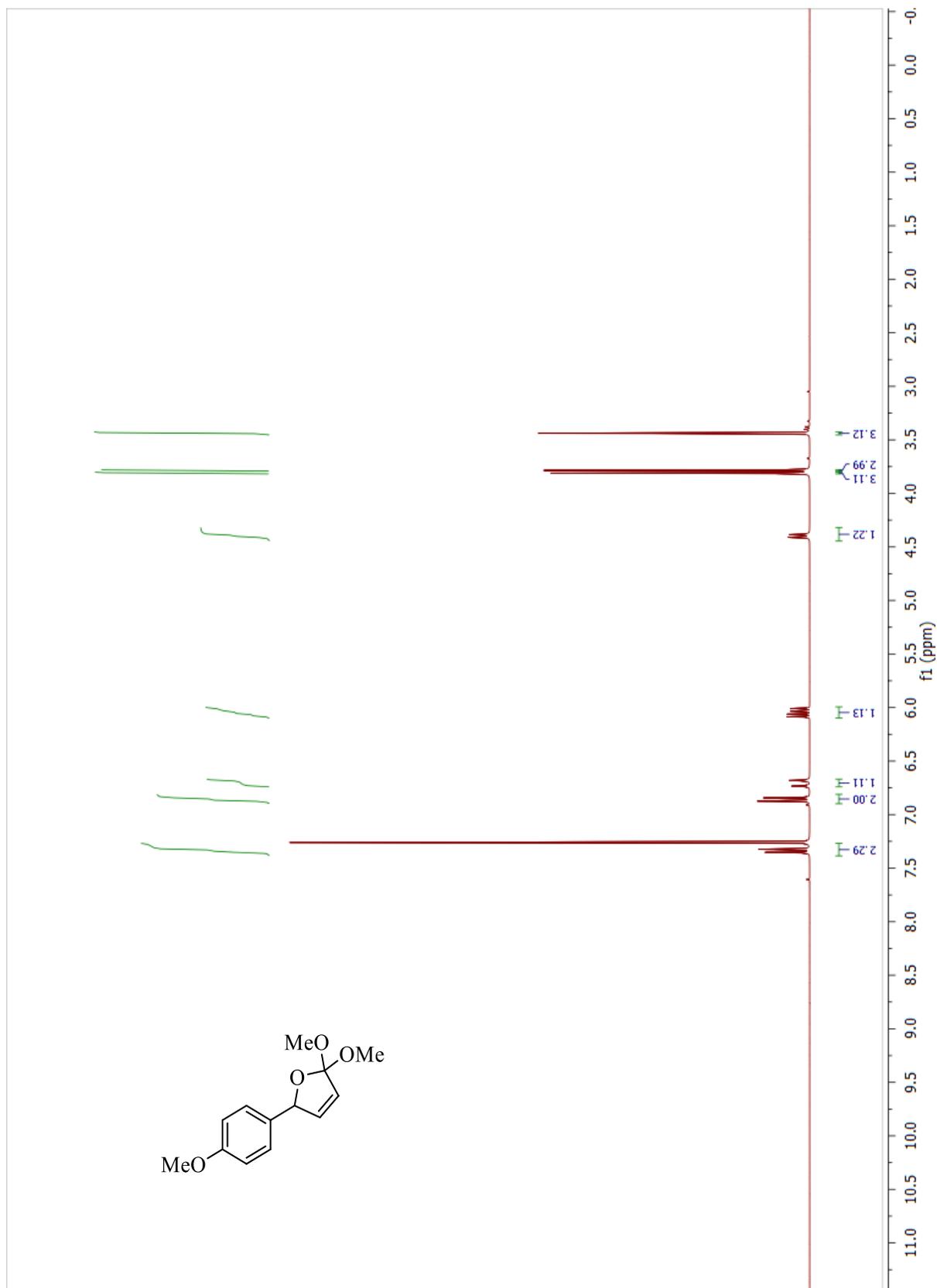
¹³C NMR of *t*-butyl(3-(2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**1-2c**)



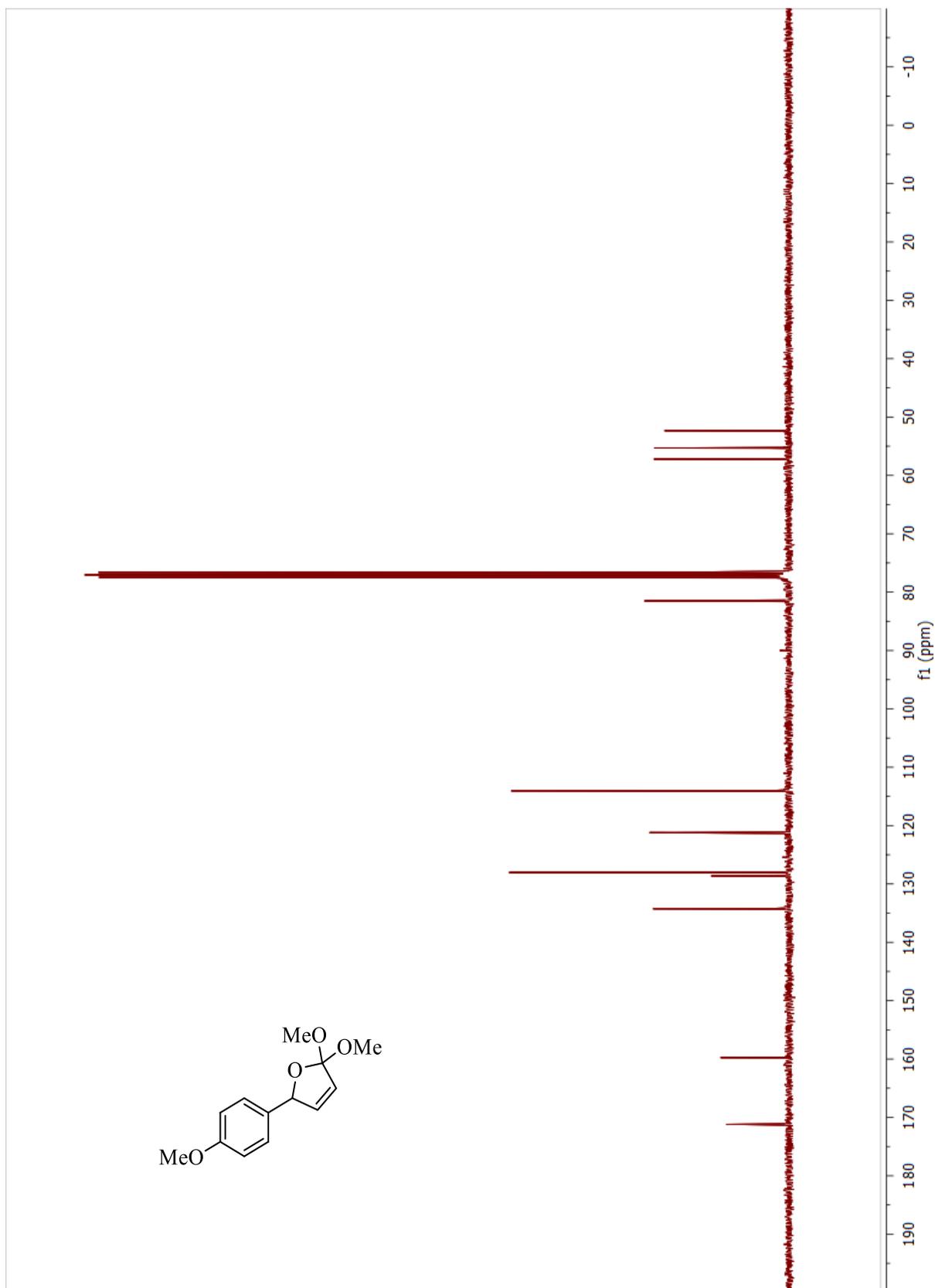
¹H NMR of polymer (1-2.2c)



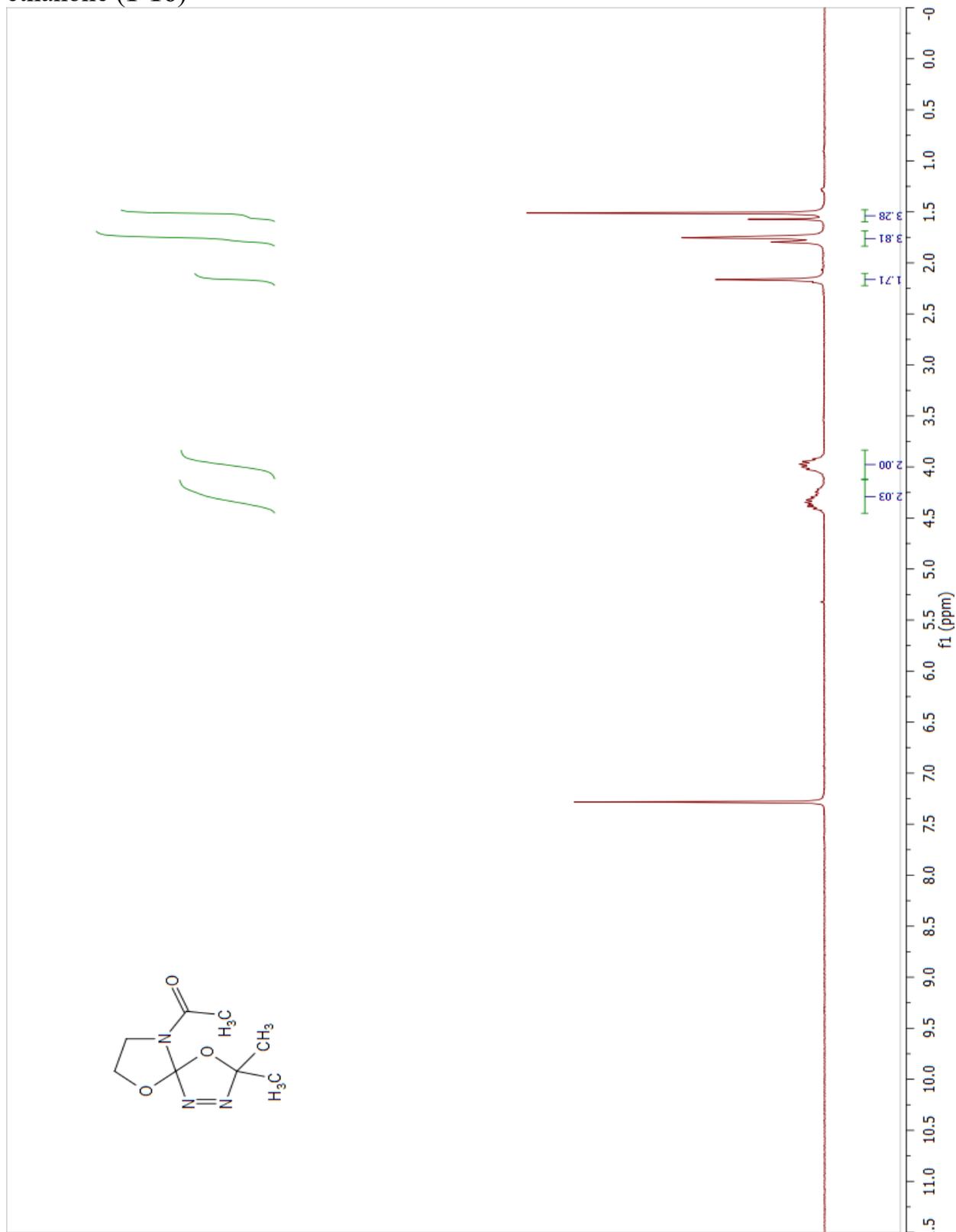
¹H NMR of 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuran (**1-2.2f**)



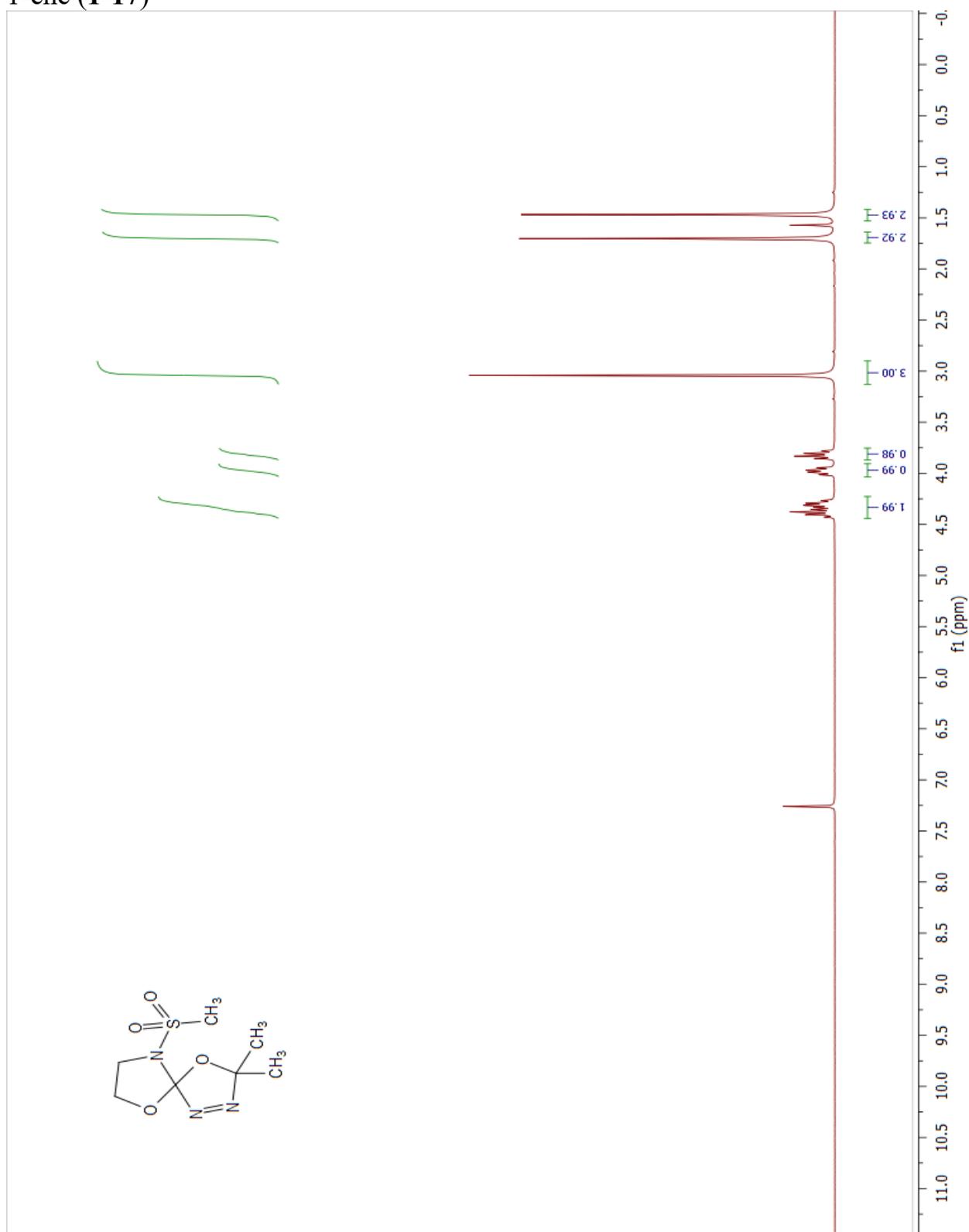
¹³C NMR of 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrofuran (1-2.2f)



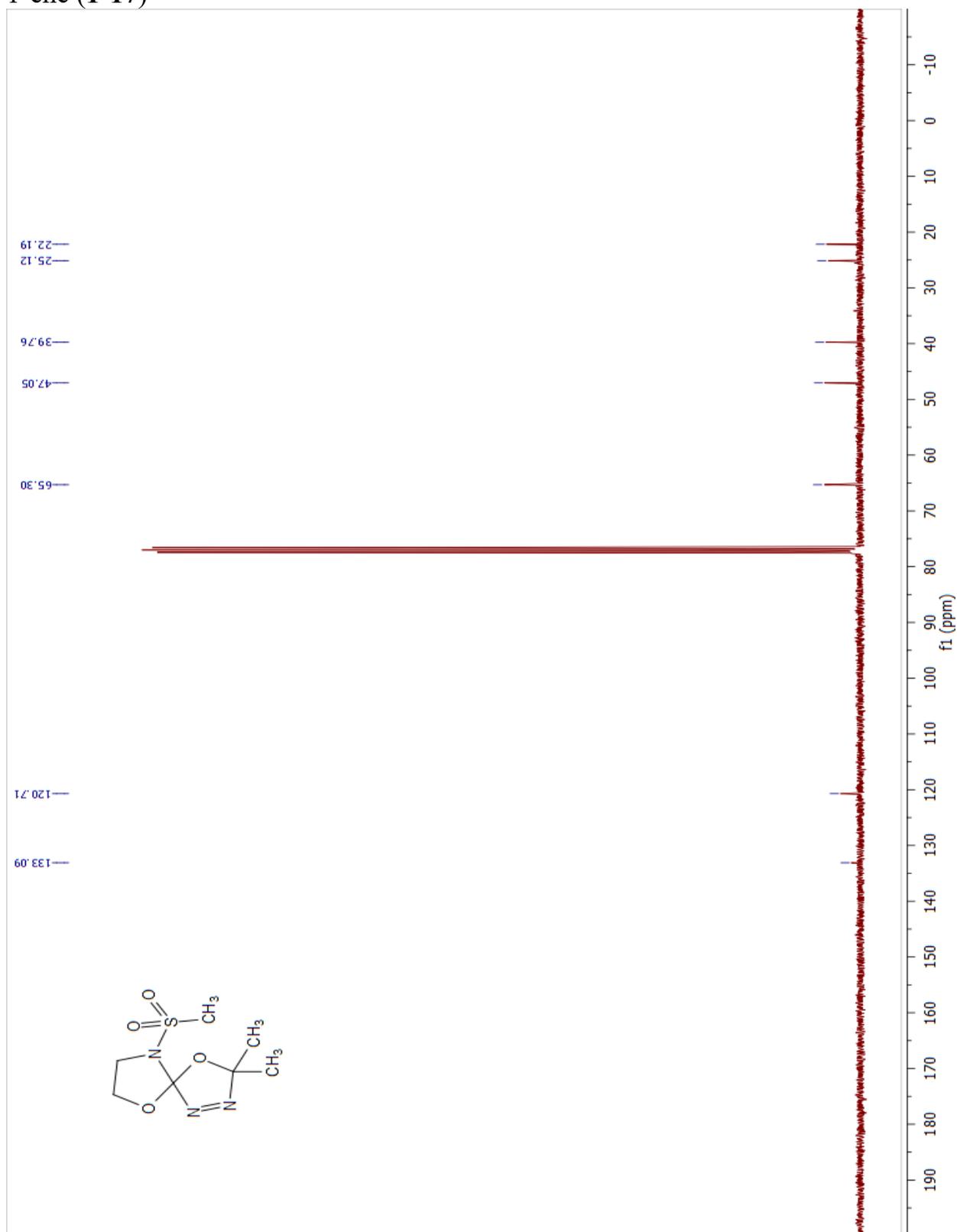
¹H NMR of 1-(3,3-dimethyl-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-en-9-yl)ethanone (1-16)



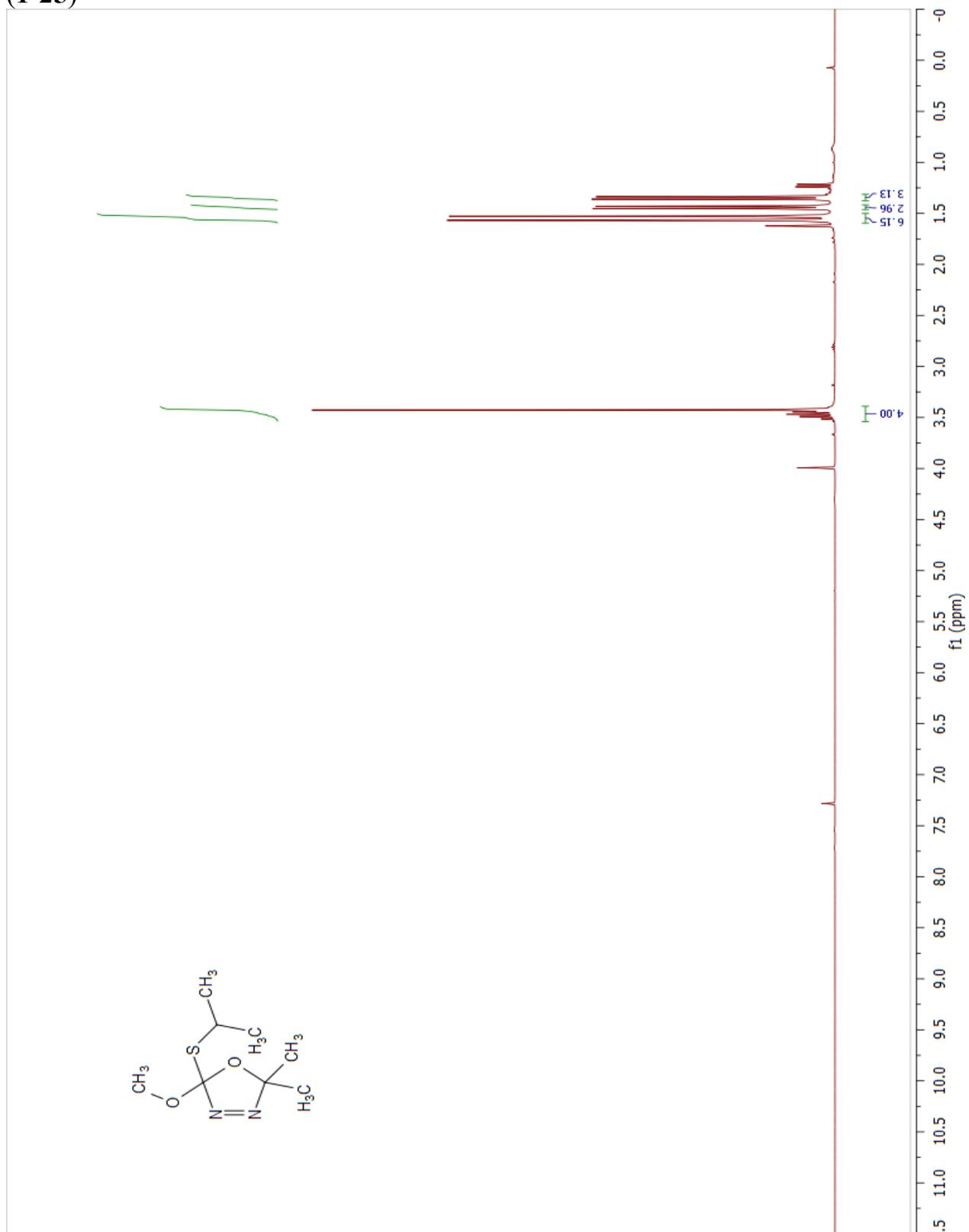
¹H NMR of 3,3-dimethyl-9-(methylsulfonyl)-4,6-dioxa-1,2,9-triazaspiro[4.4] non-1-ene (**1-17**)



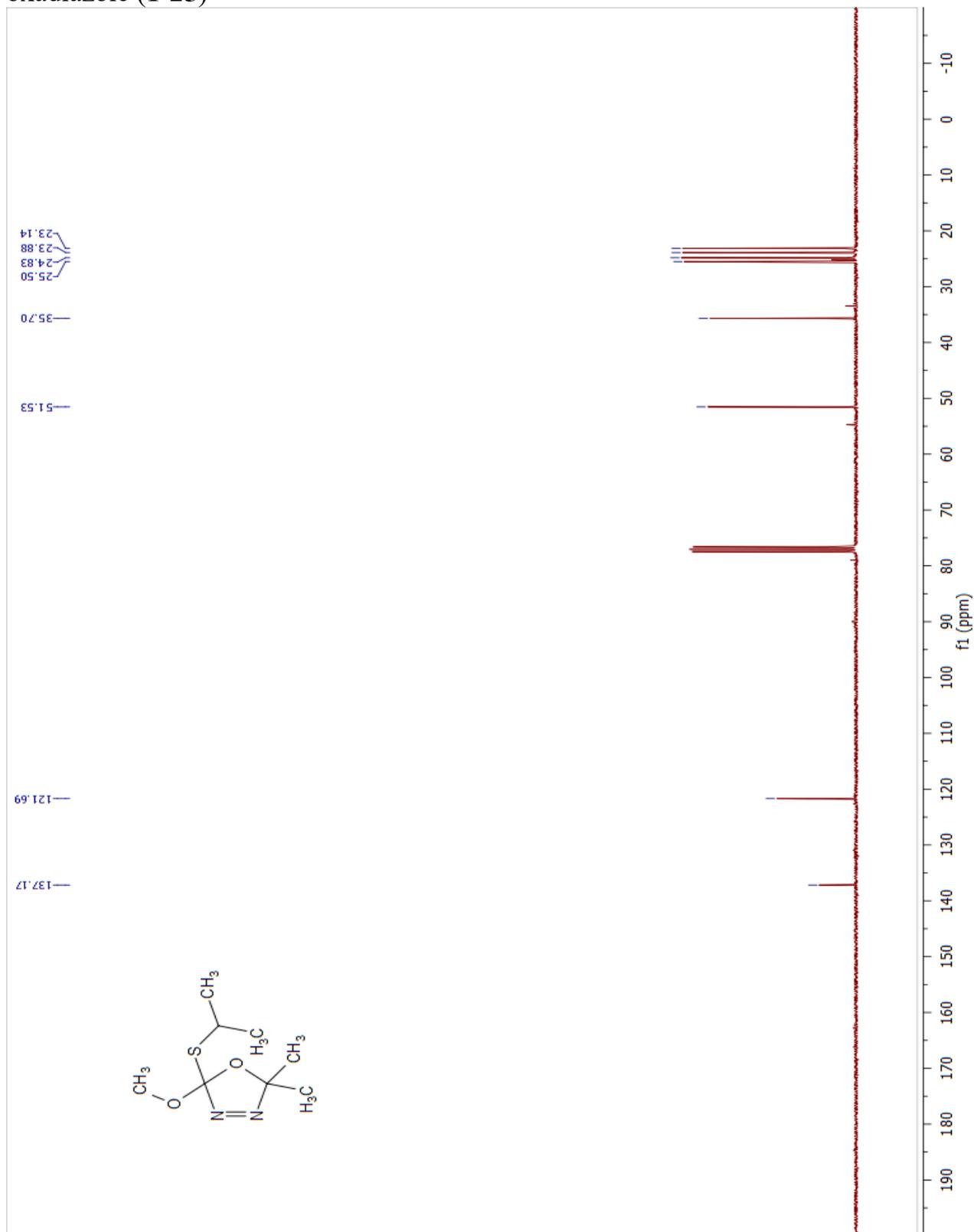
¹³C NMR of 3,3-dimethyl-9-(methylsulfonyl)-4,6-dioxo-1,2,9-triazaspiro[4.4]non-1-ene (1-17)



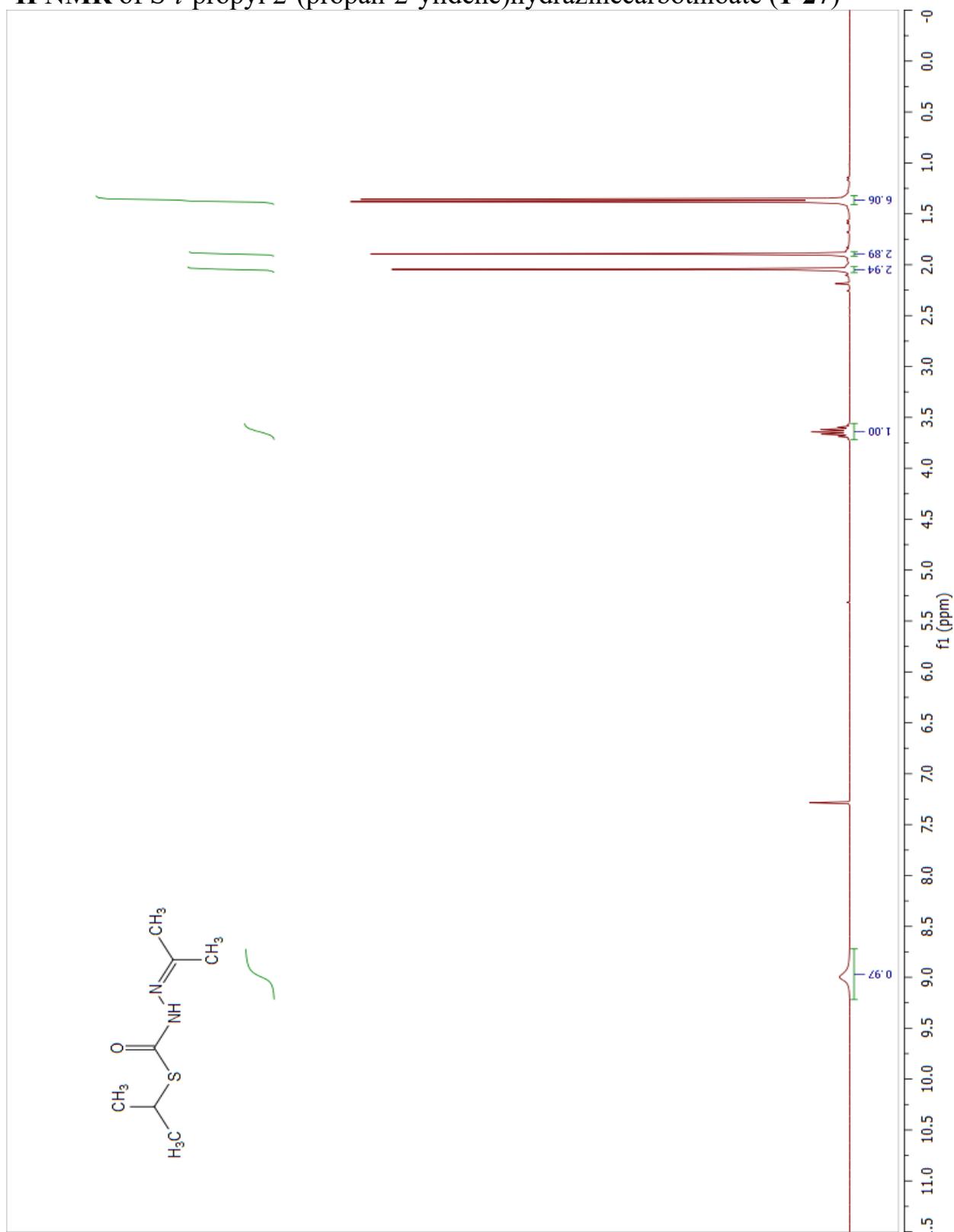
¹H NMR of 2-(*i*-propylthio)-2-methoxy-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (1-25)



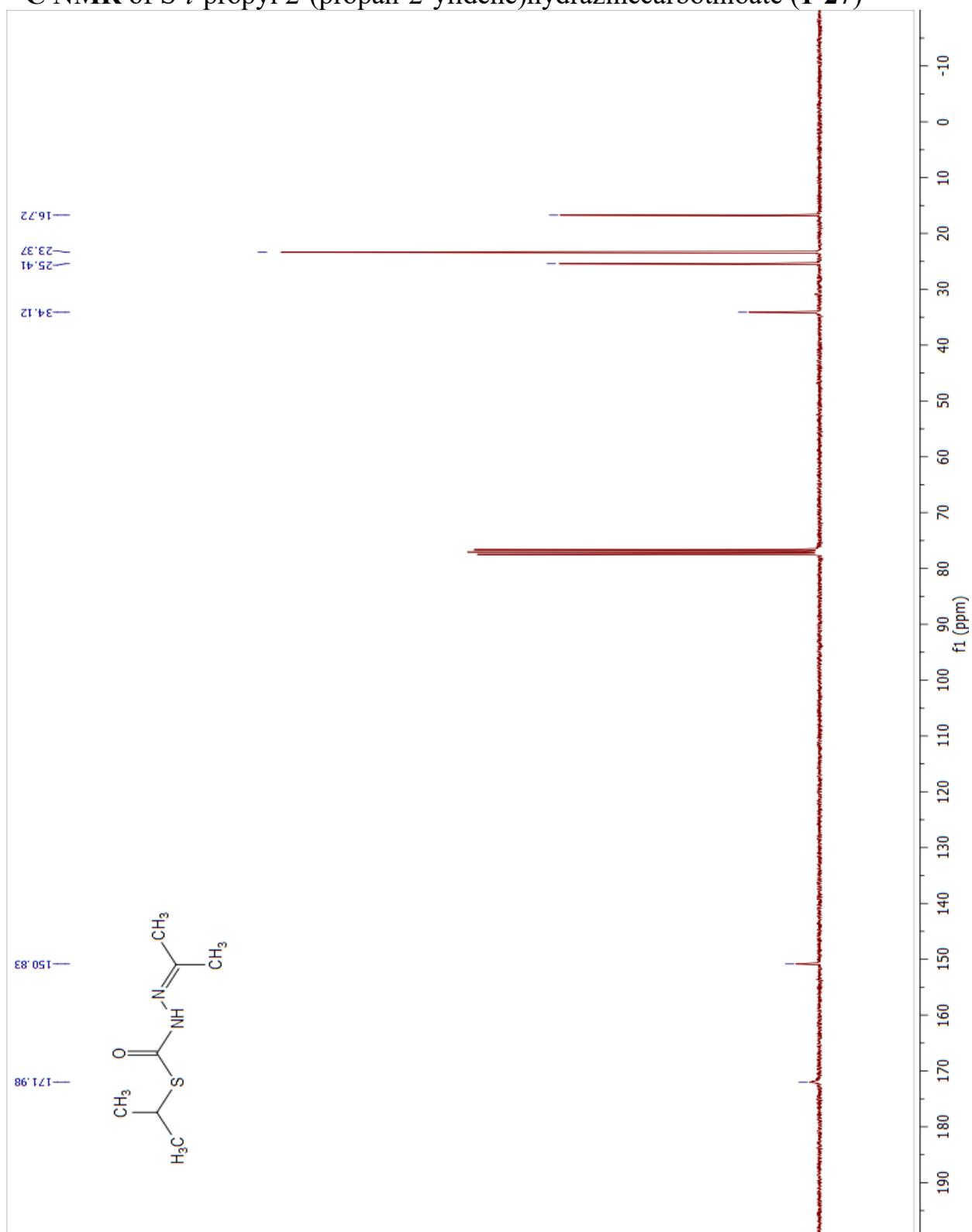
¹³C NMR of 2-(*i*-propylthio)-2-methoxy-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (**1-25**)



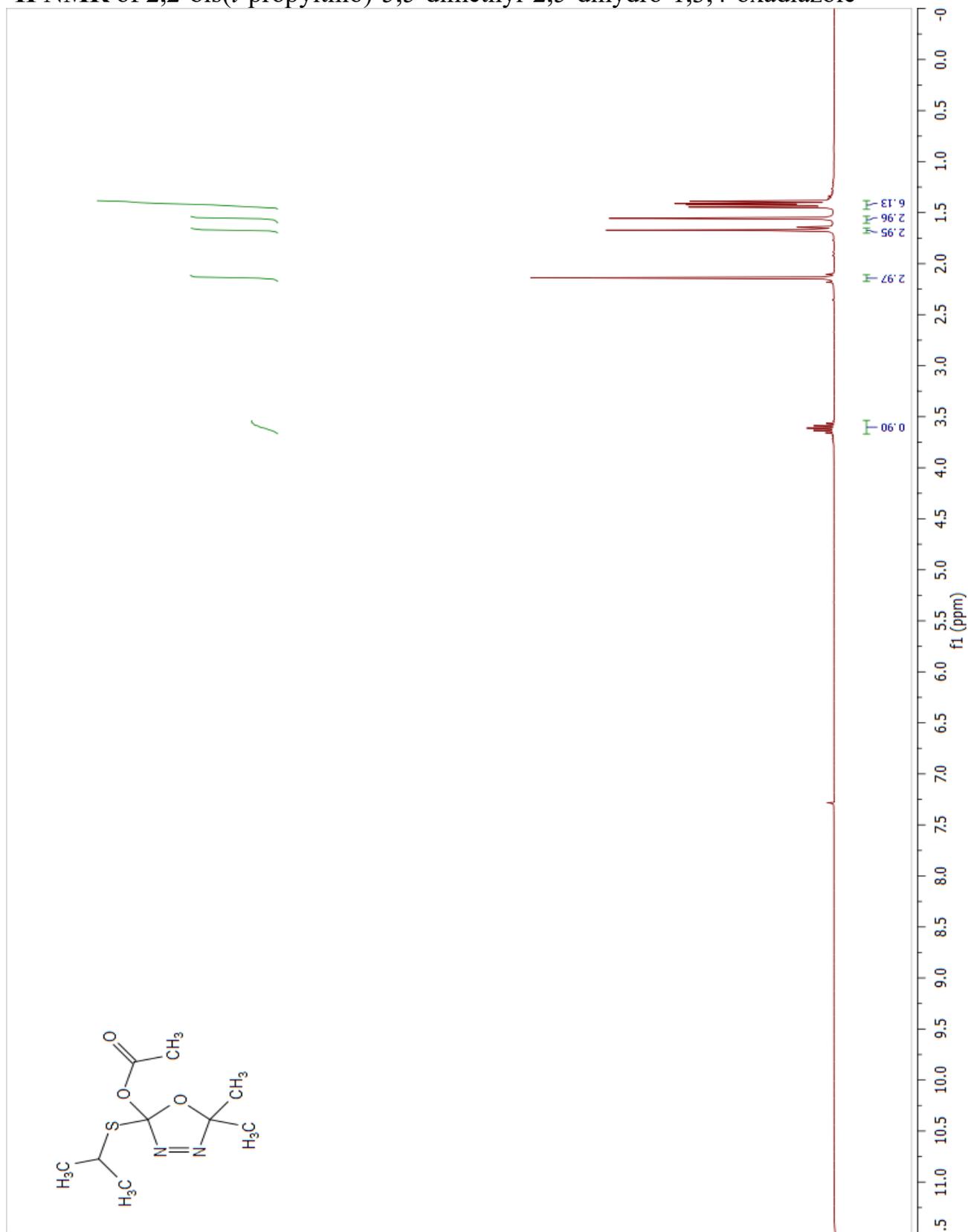
¹H NMR of S-*i*-propyl 2-(propan-2-ylidene)hydrazinecarbothioate (1-27)



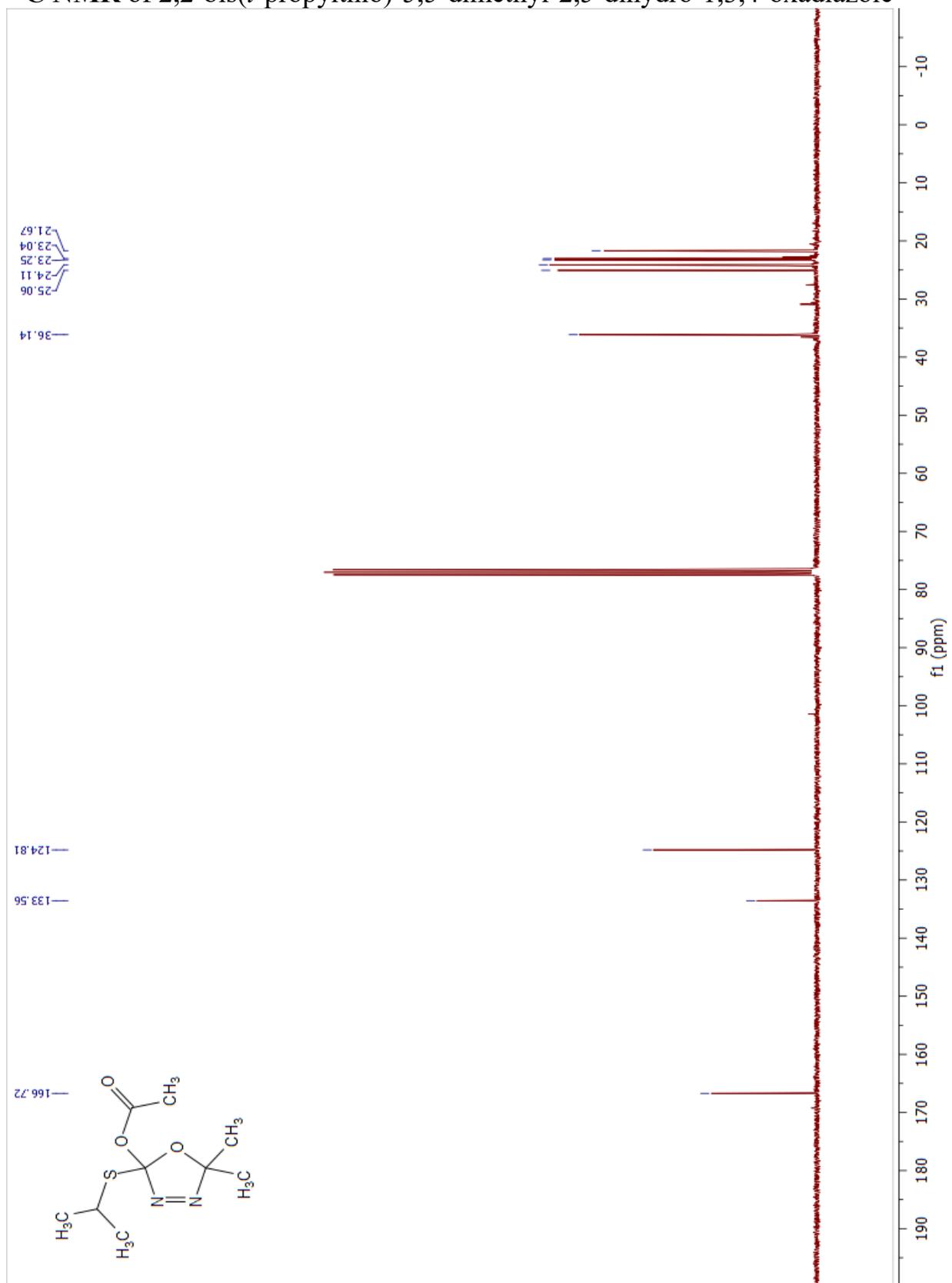
¹³C NMR of S-*i*-propyl 2-(propan-2-ylidene)hydrazinecarbothioate (1-27)



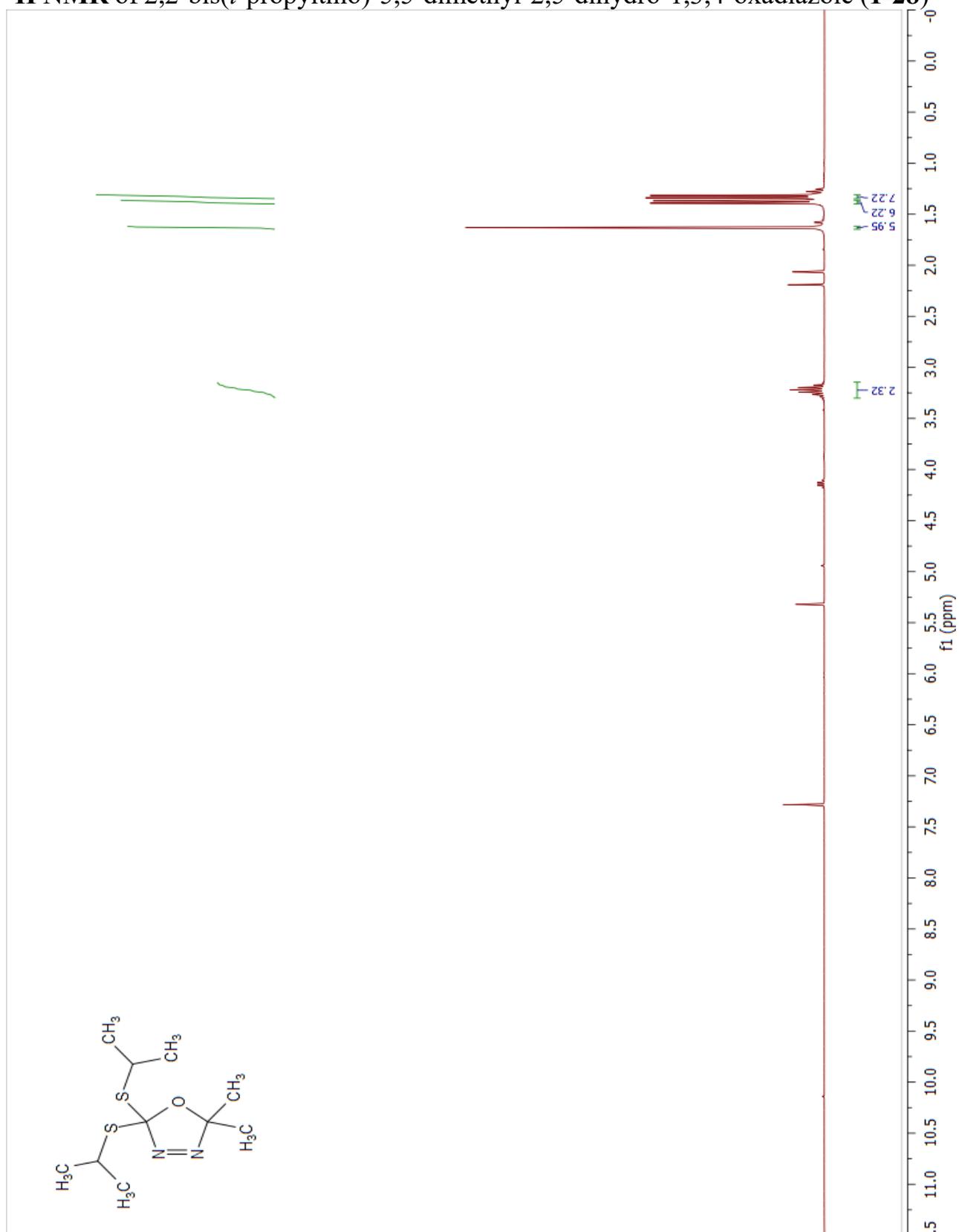
¹H NMR of 2,2-bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole



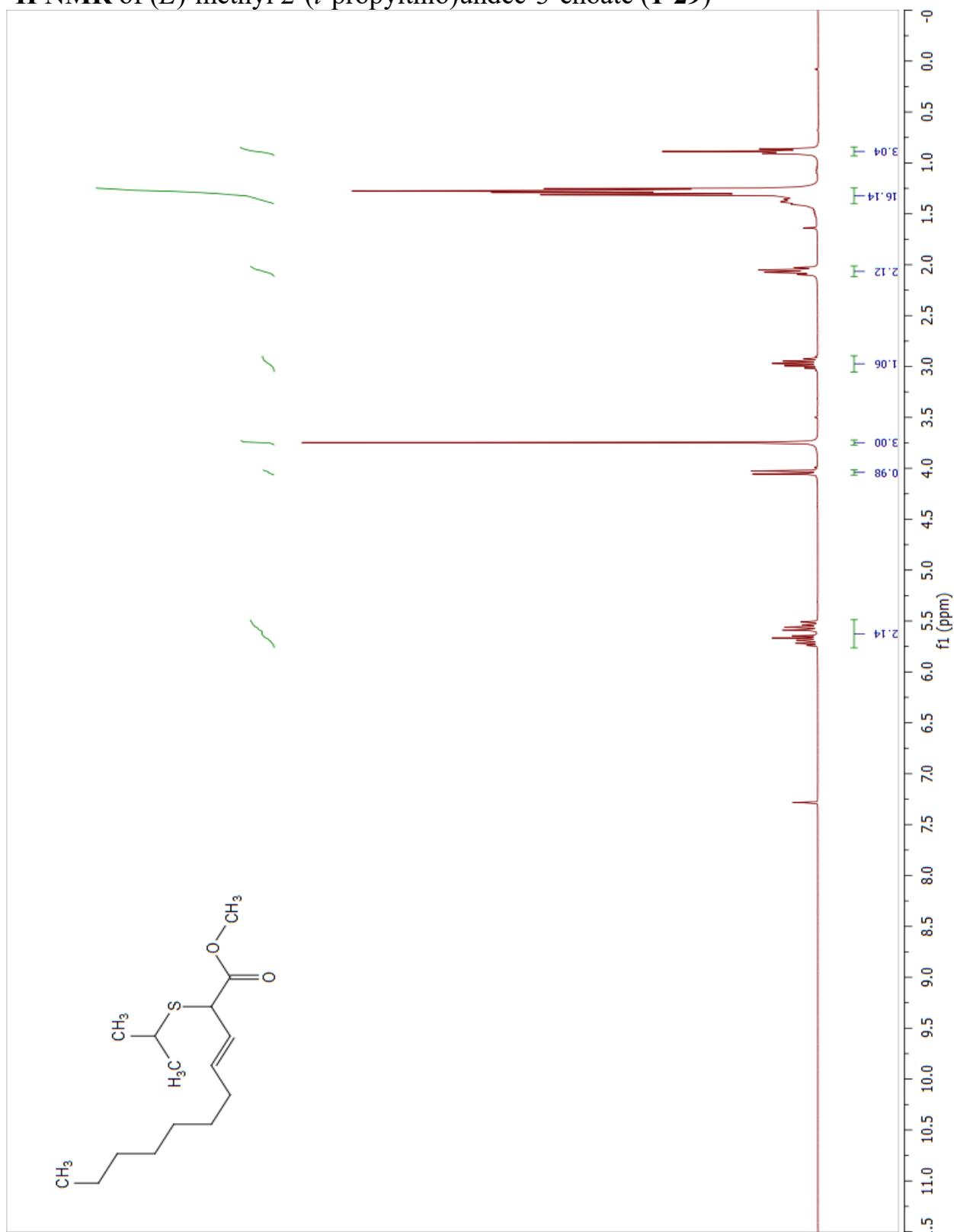
^{13}C NMR of 2,2-bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole



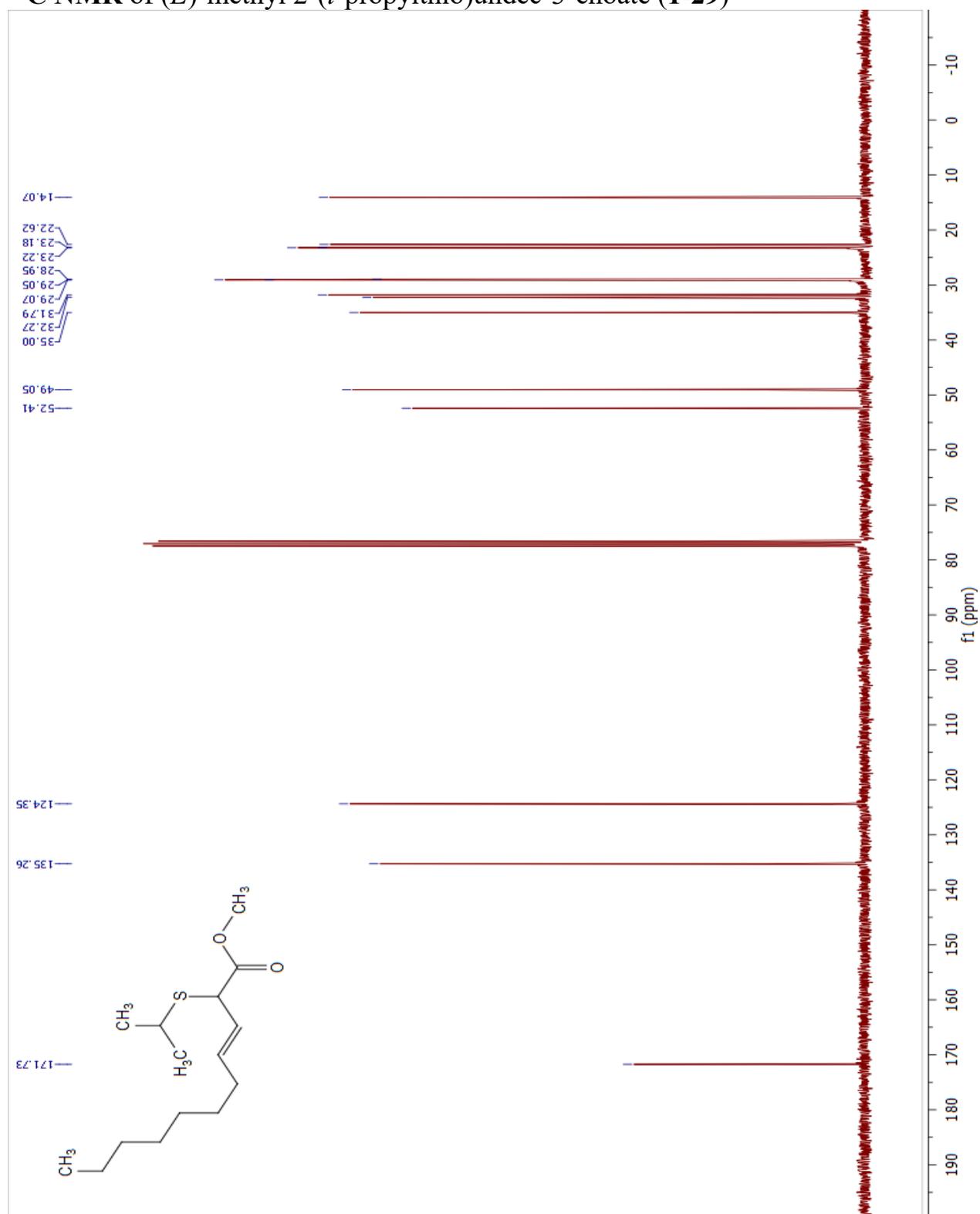
¹H NMR of 2,2-bis(*i*-propylthio)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-oxadiazole (1-28)



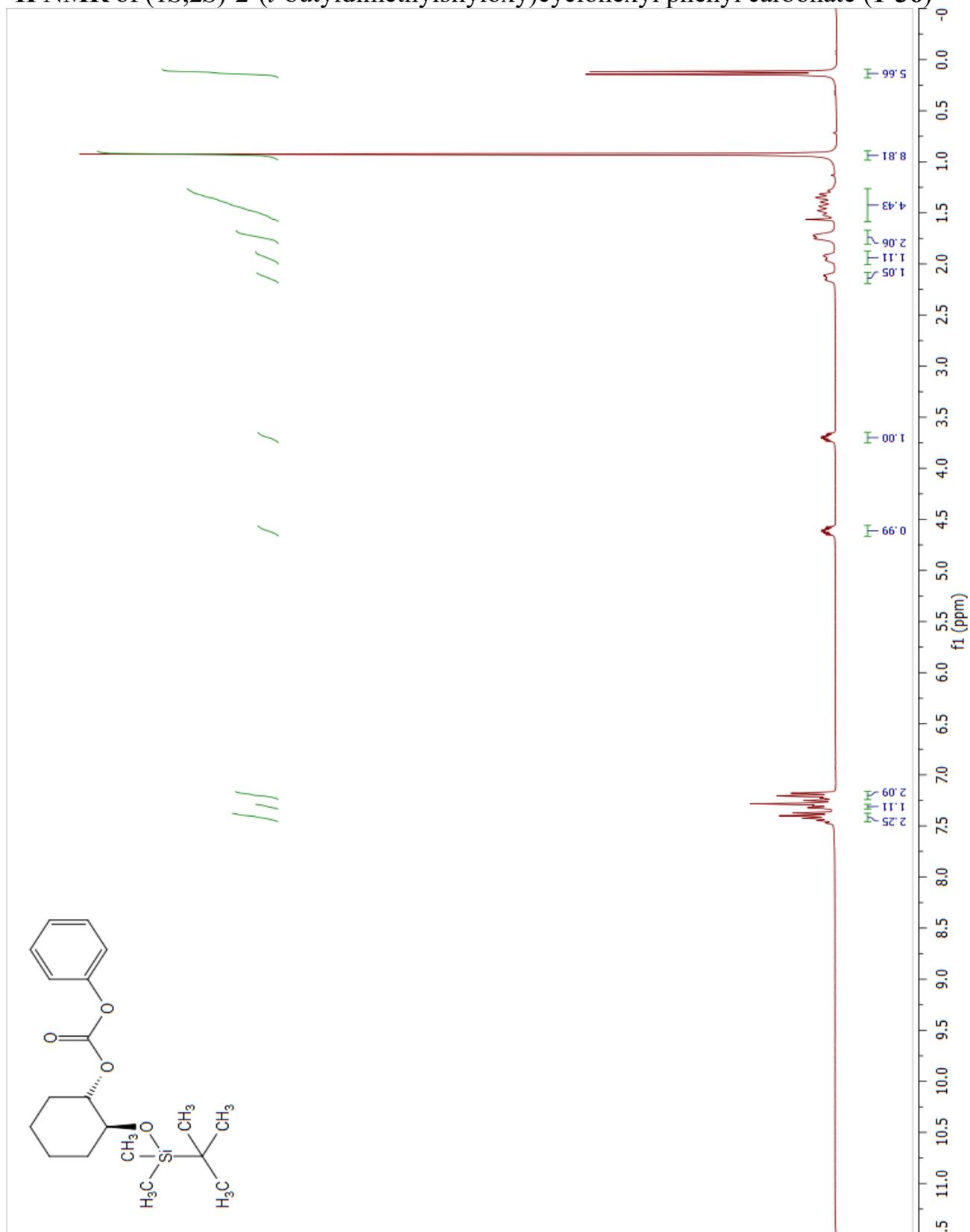
¹H NMR of (*E*)-methyl 2-(*i*-propylthio)undec-3-enoate (1-29)



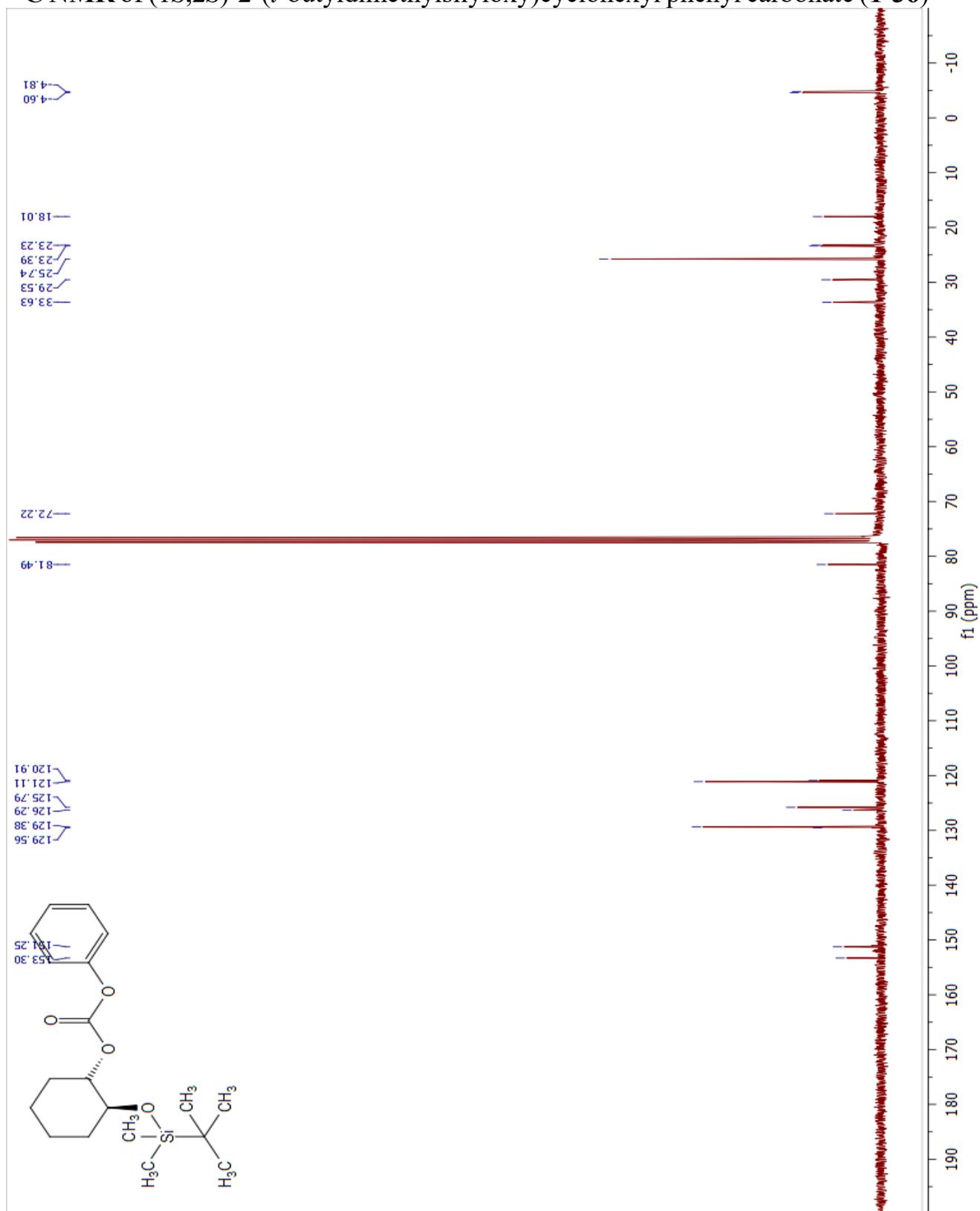
¹³C NMR of (*E*)-methyl 2-(*i*-propylthio)undec-3-enoate (1-29)



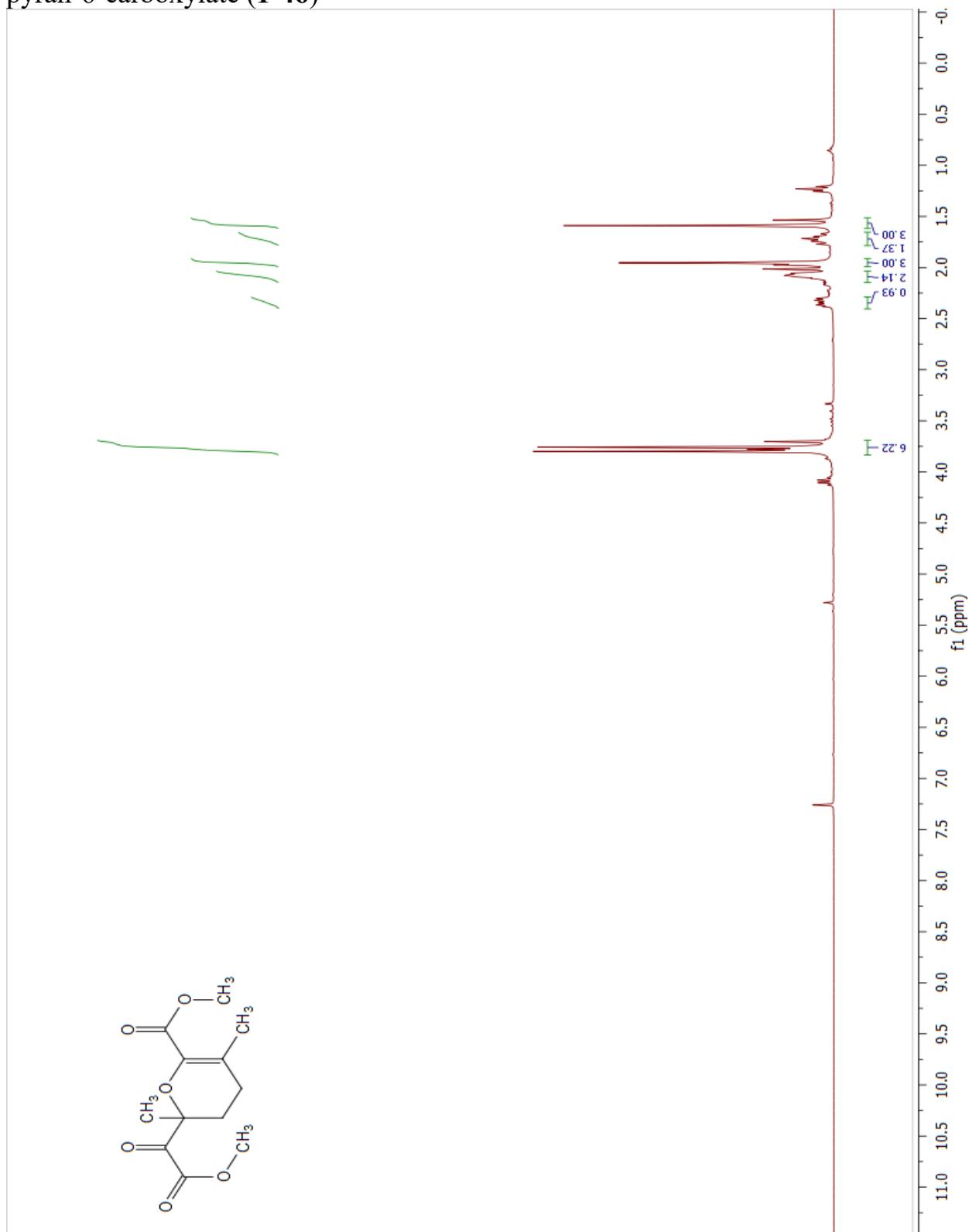
¹H NMR of (1*S*,2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl phenyl carbonate (1-36)



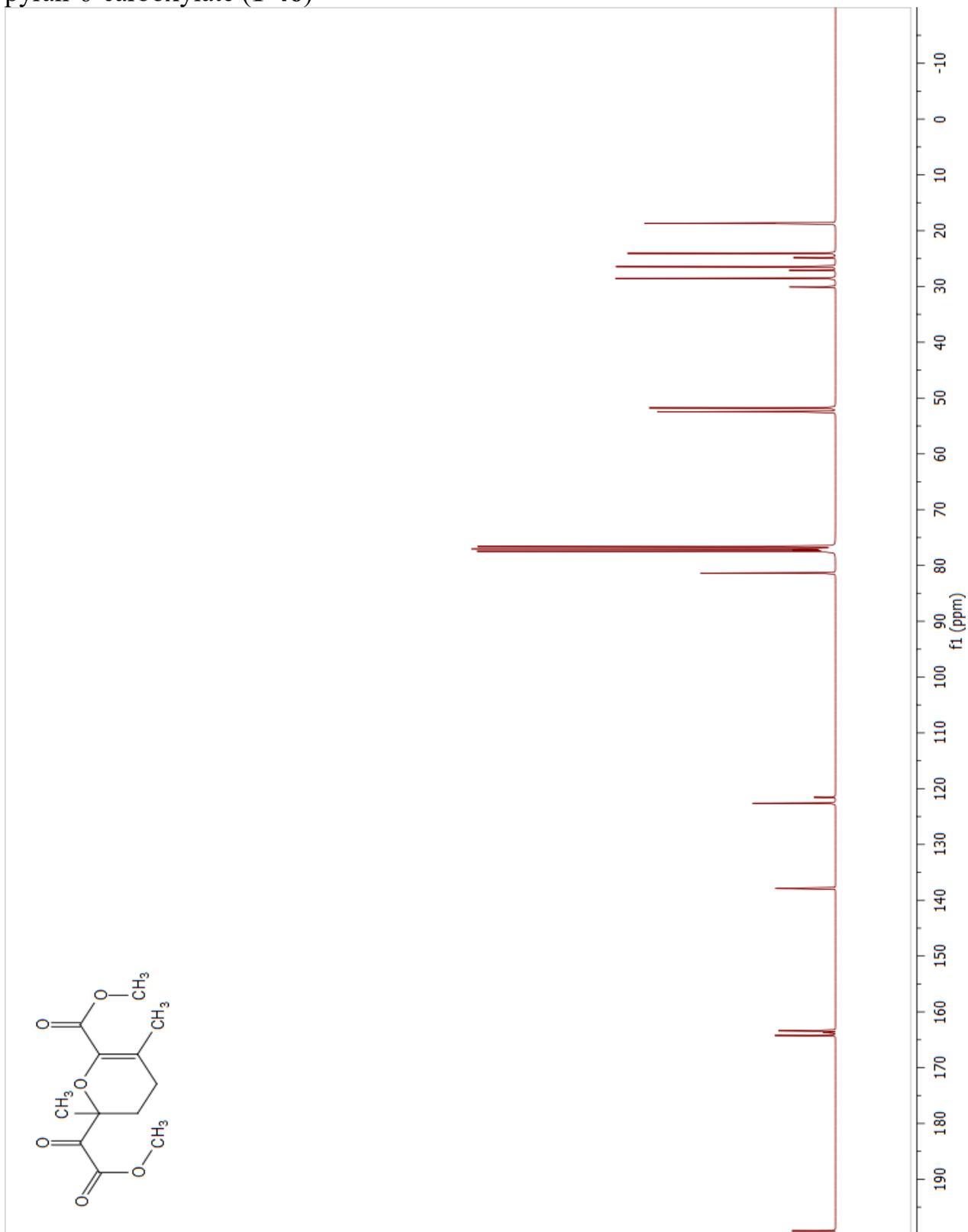
^{13}C NMR of (1*S*,2*S*)-2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl phenyl carbonate (1-36)



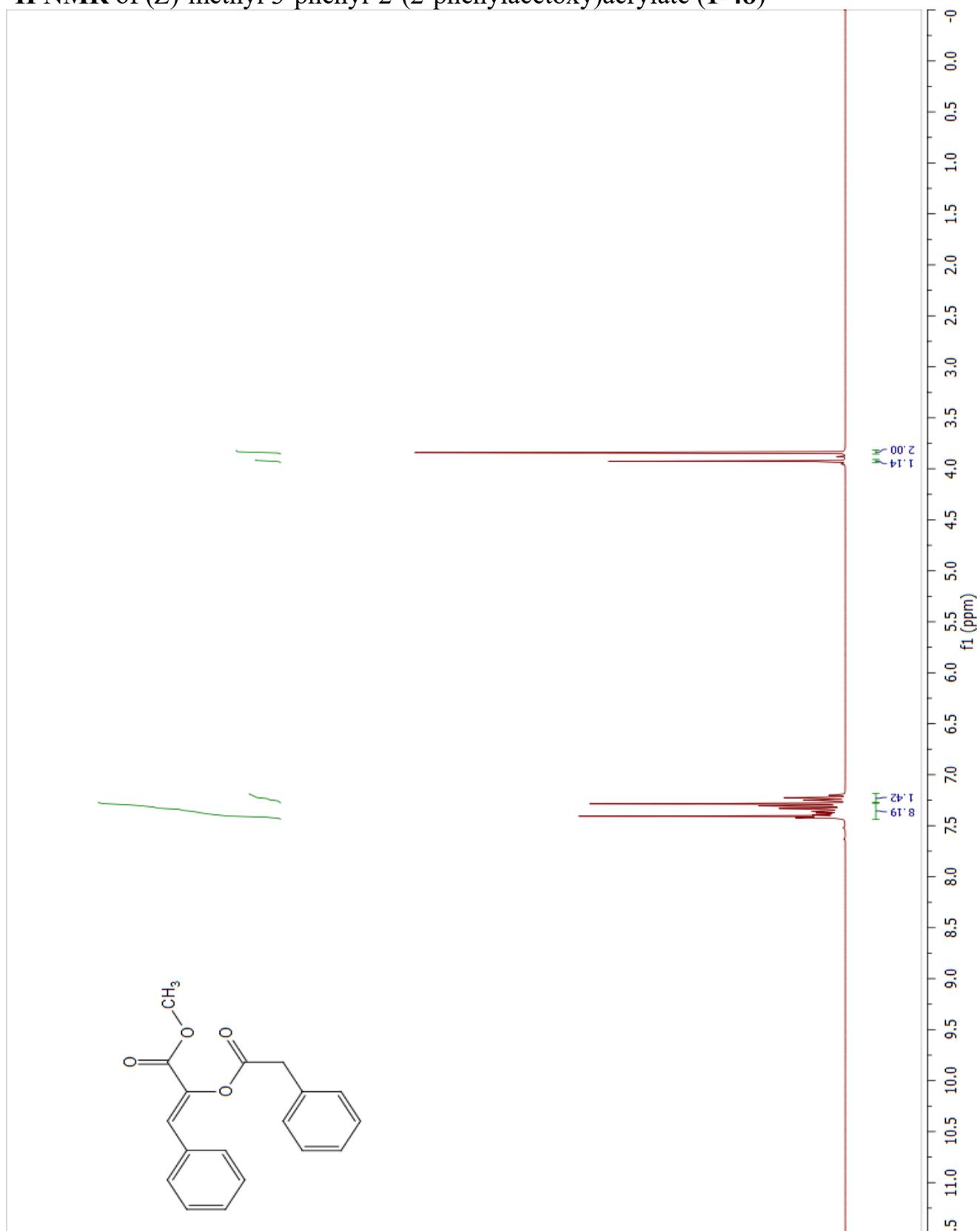
¹H NMR of methyl 2-(2-methoxy-2-oxoacetyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate (**1-46**)



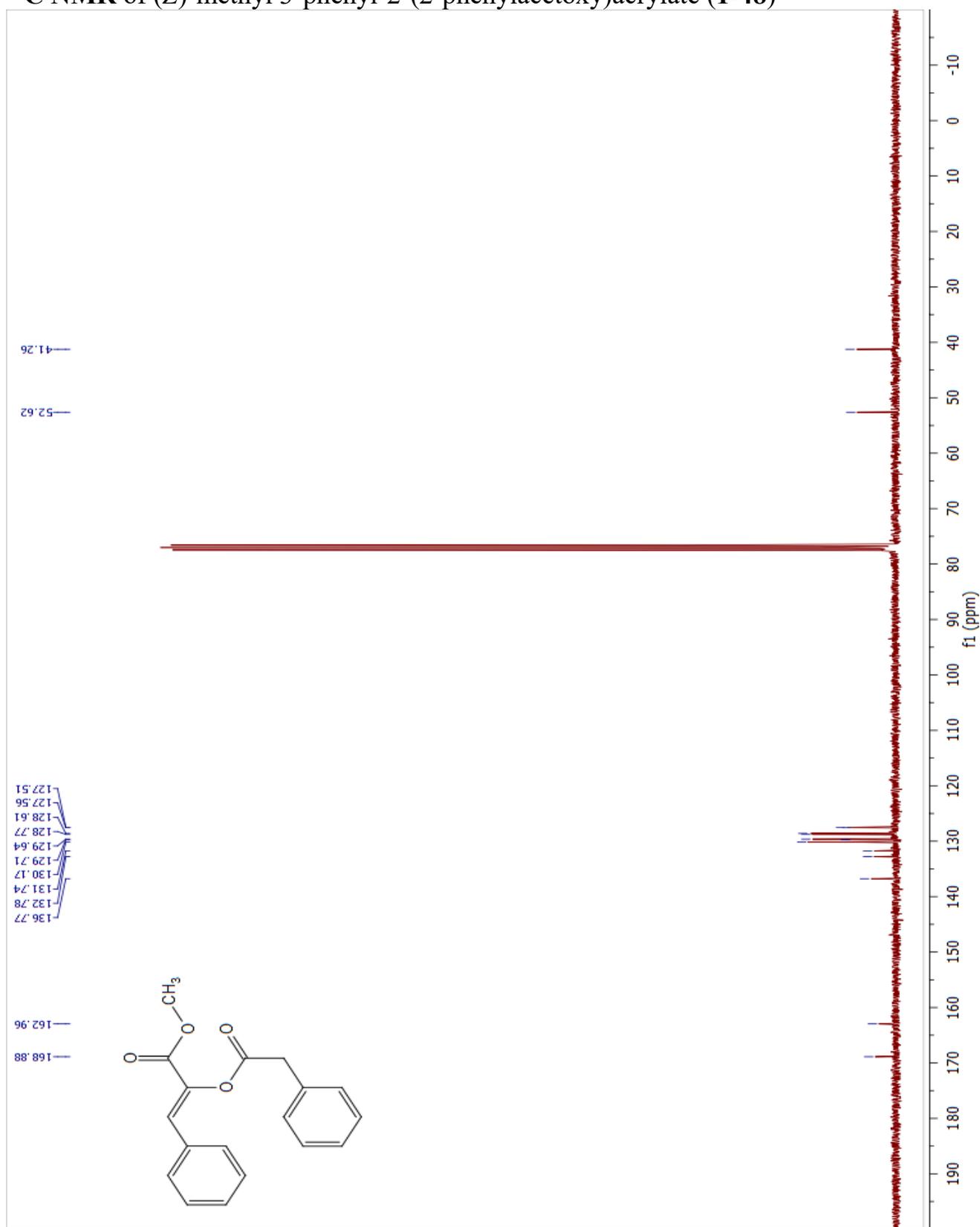
¹³C NMR of methyl 2-(2-methoxy-2-oxoacetyl)-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylate (**1-46**)



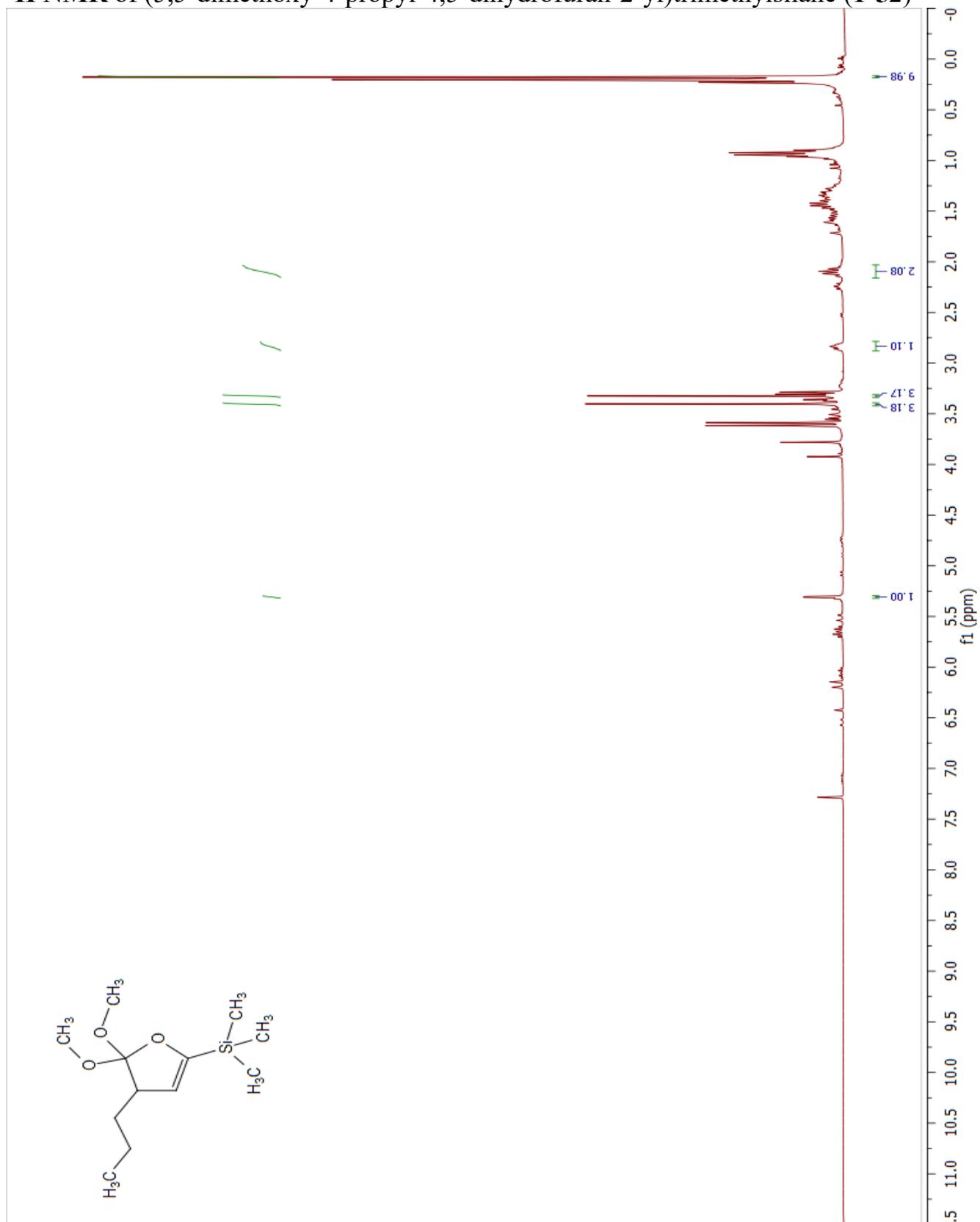
¹H NMR of (Z)-methyl 3-phenyl-2-(2-phenylacetoxy)acrylate (**1-48**)



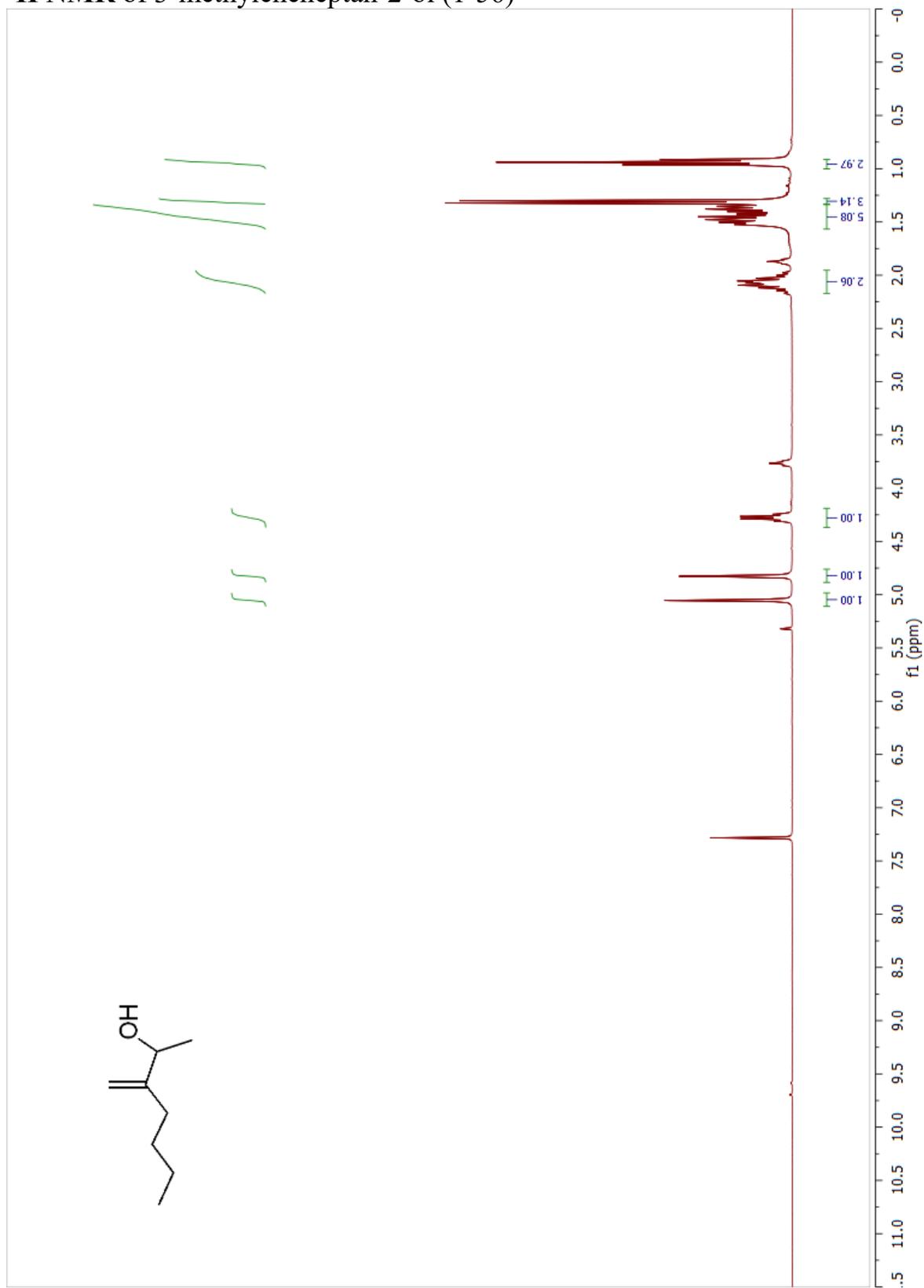
¹³C NMR of (Z)-methyl 3-phenyl-2-(2-phenylacetoxy)acrylate (1-48)



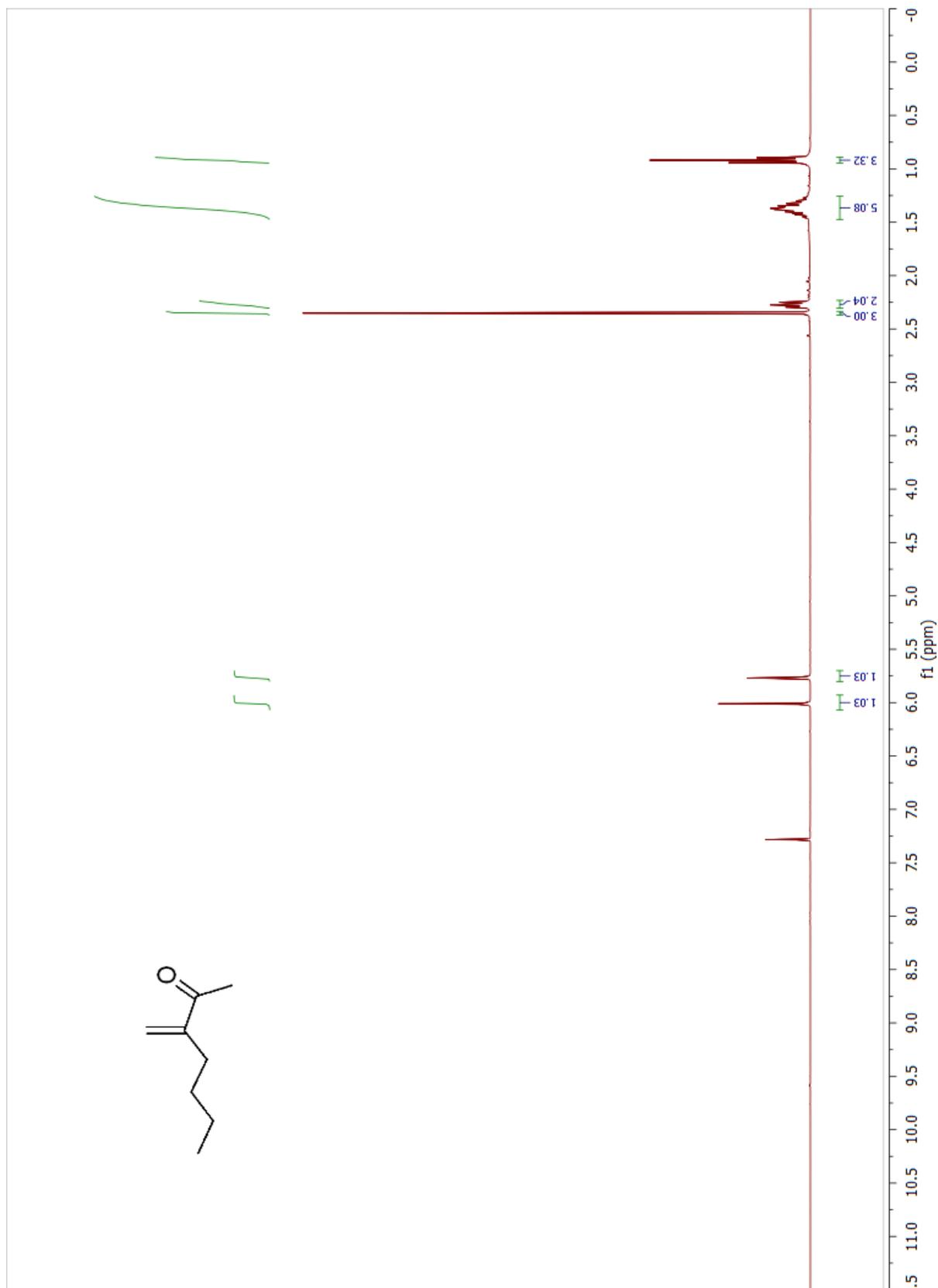
¹H NMR of (5,5-dimethoxy-4-propyl-4,5-dihydrofuran-2-yl)trimethylsilane (**1-52**)



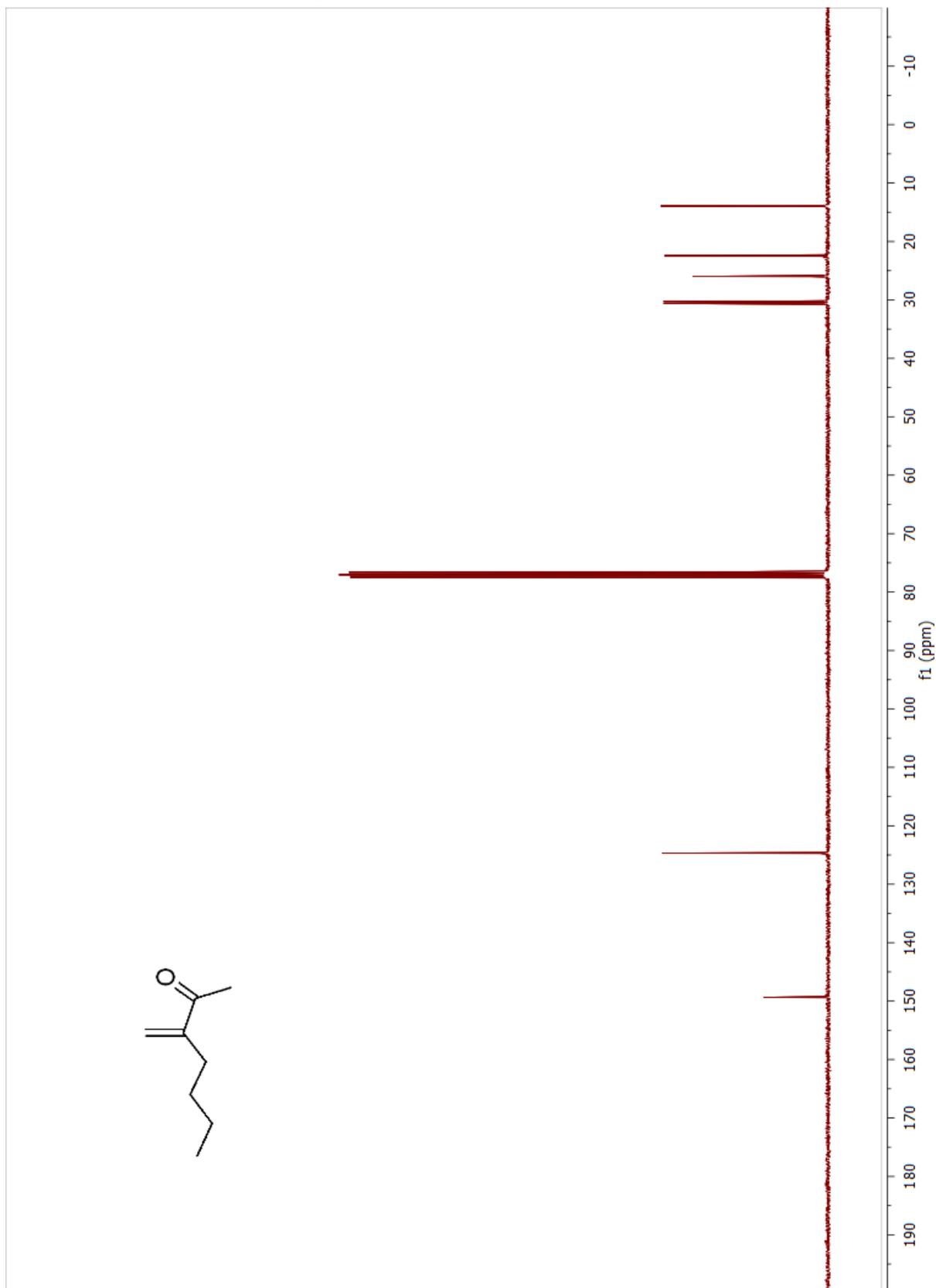
¹H NMR of 3-methyleneheptan-2-ol (1-56)



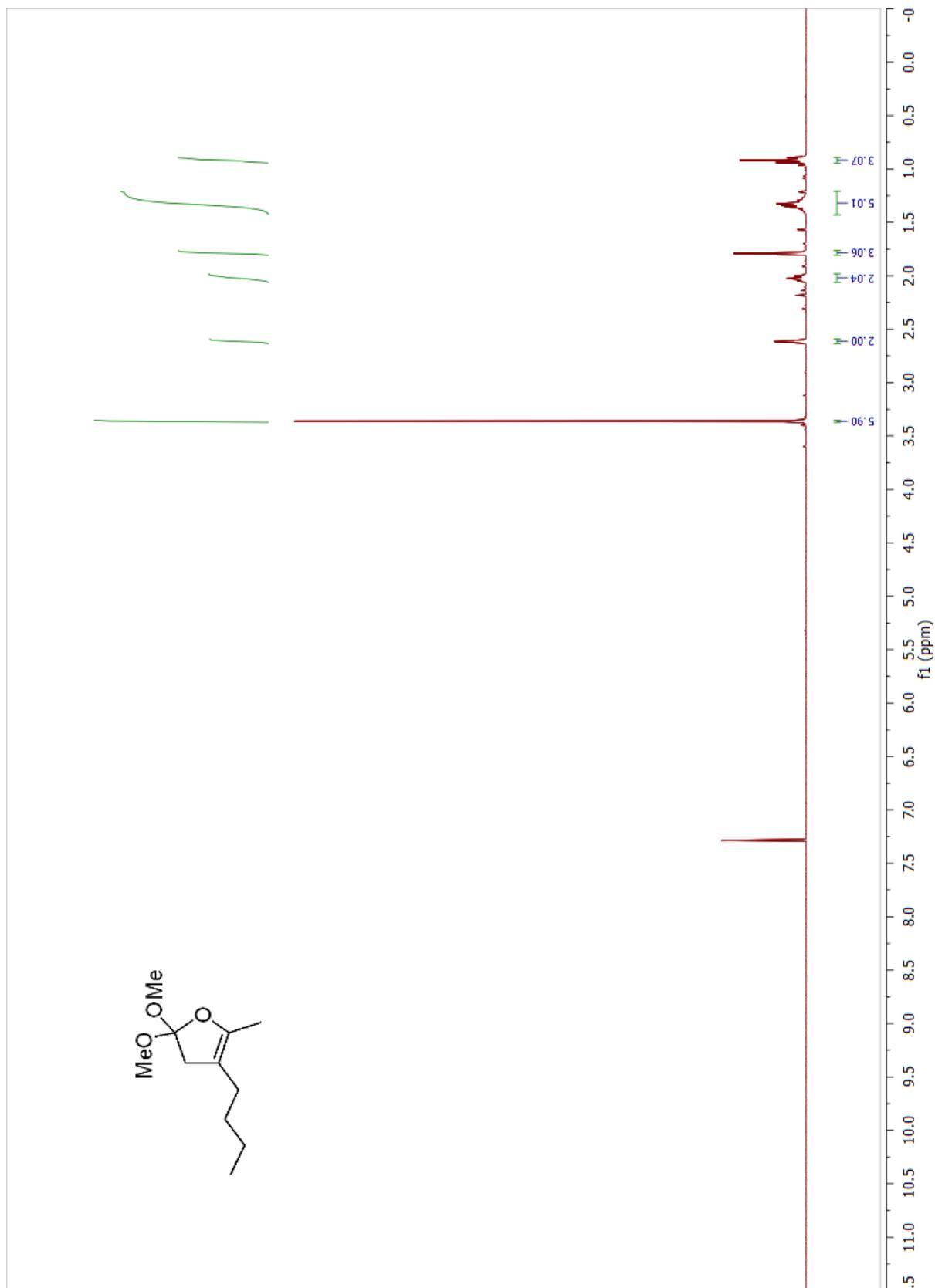
¹H NMR of 3-methyleneheptan-2-one (1-54a)



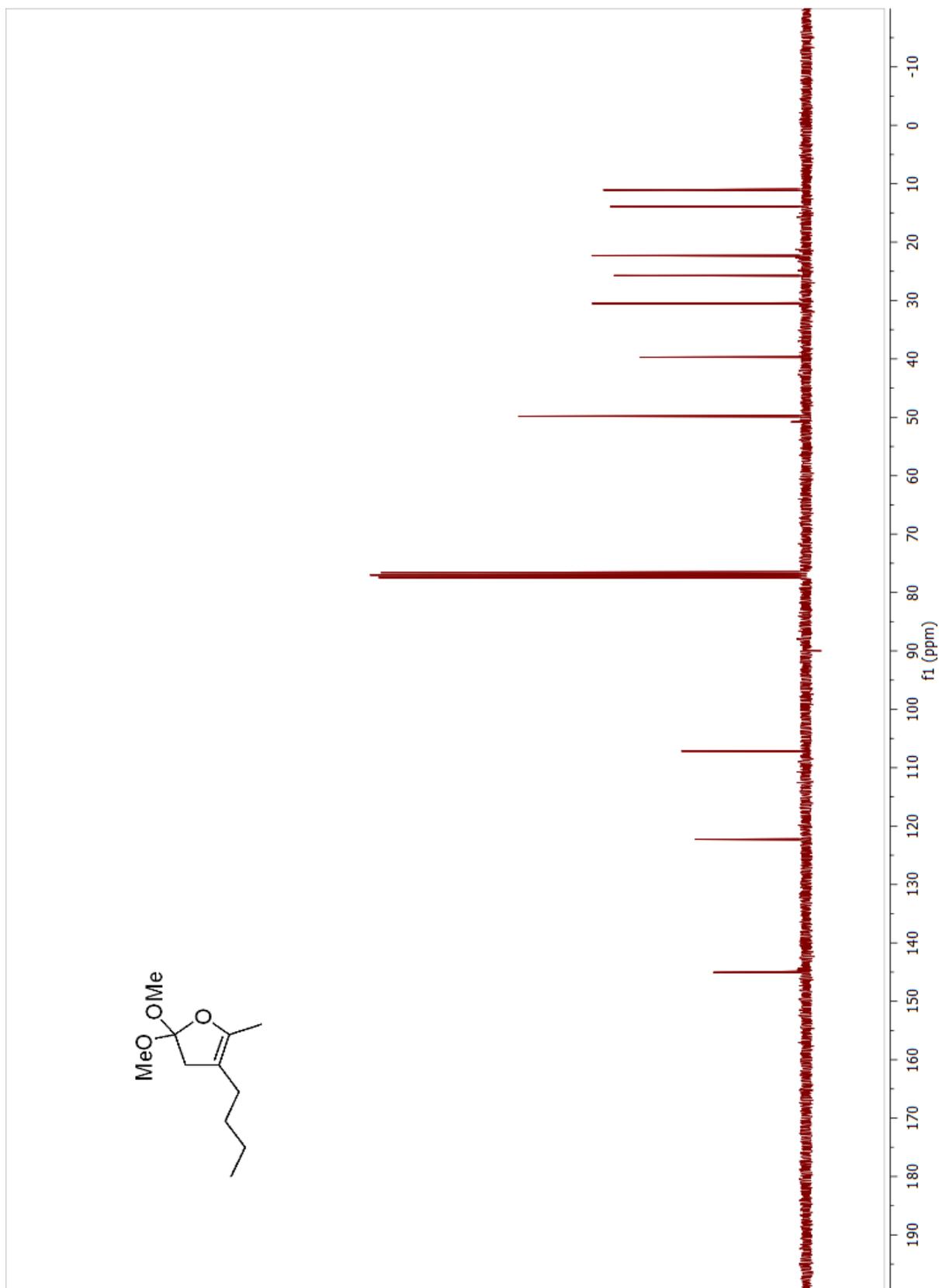
¹³C NMR of 3-methyleneheptan-2-one (1-54a)



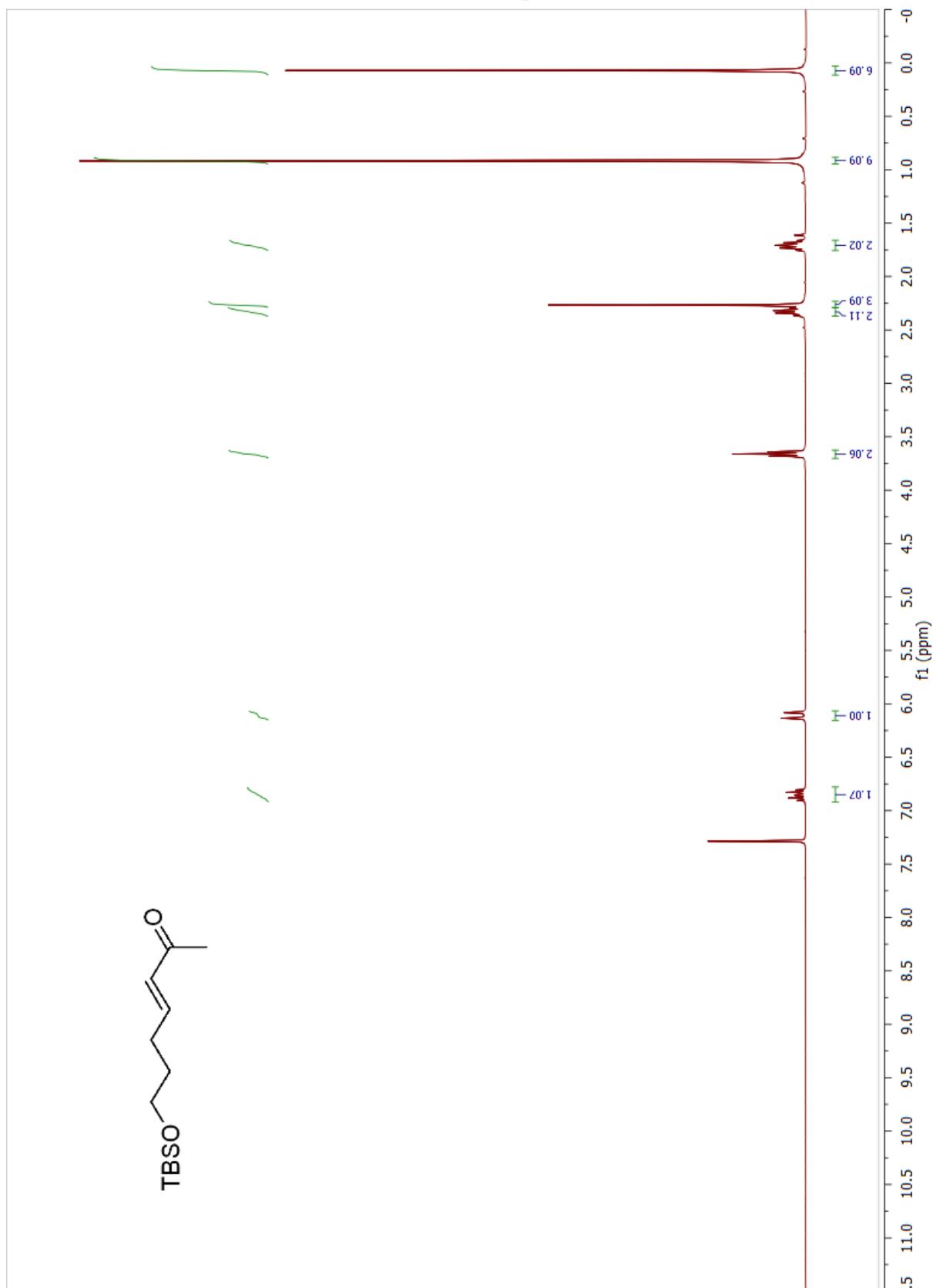
¹H NMR of 4-butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55a**)



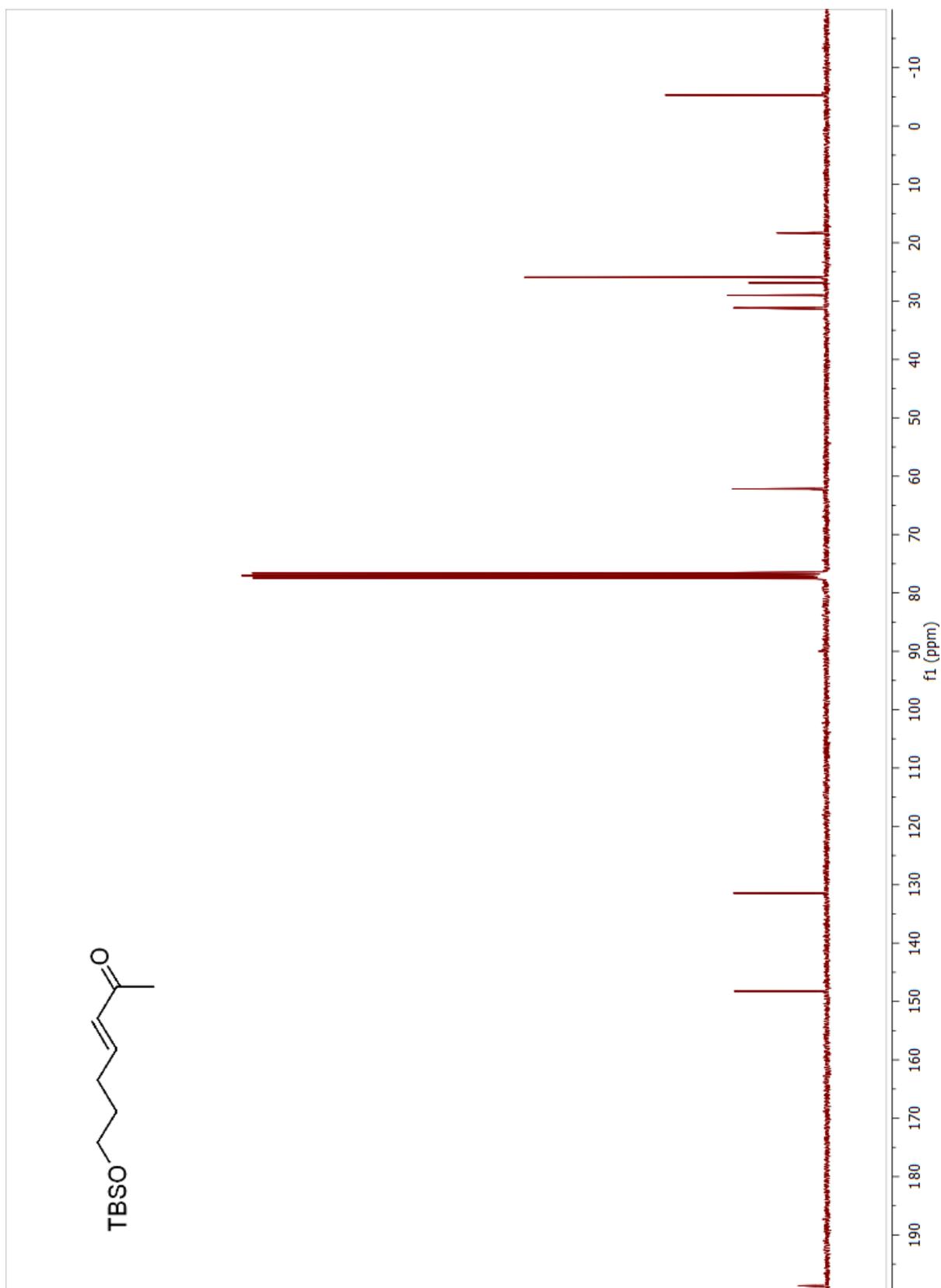
¹³C NMR of 4-butyl-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (1-55a)



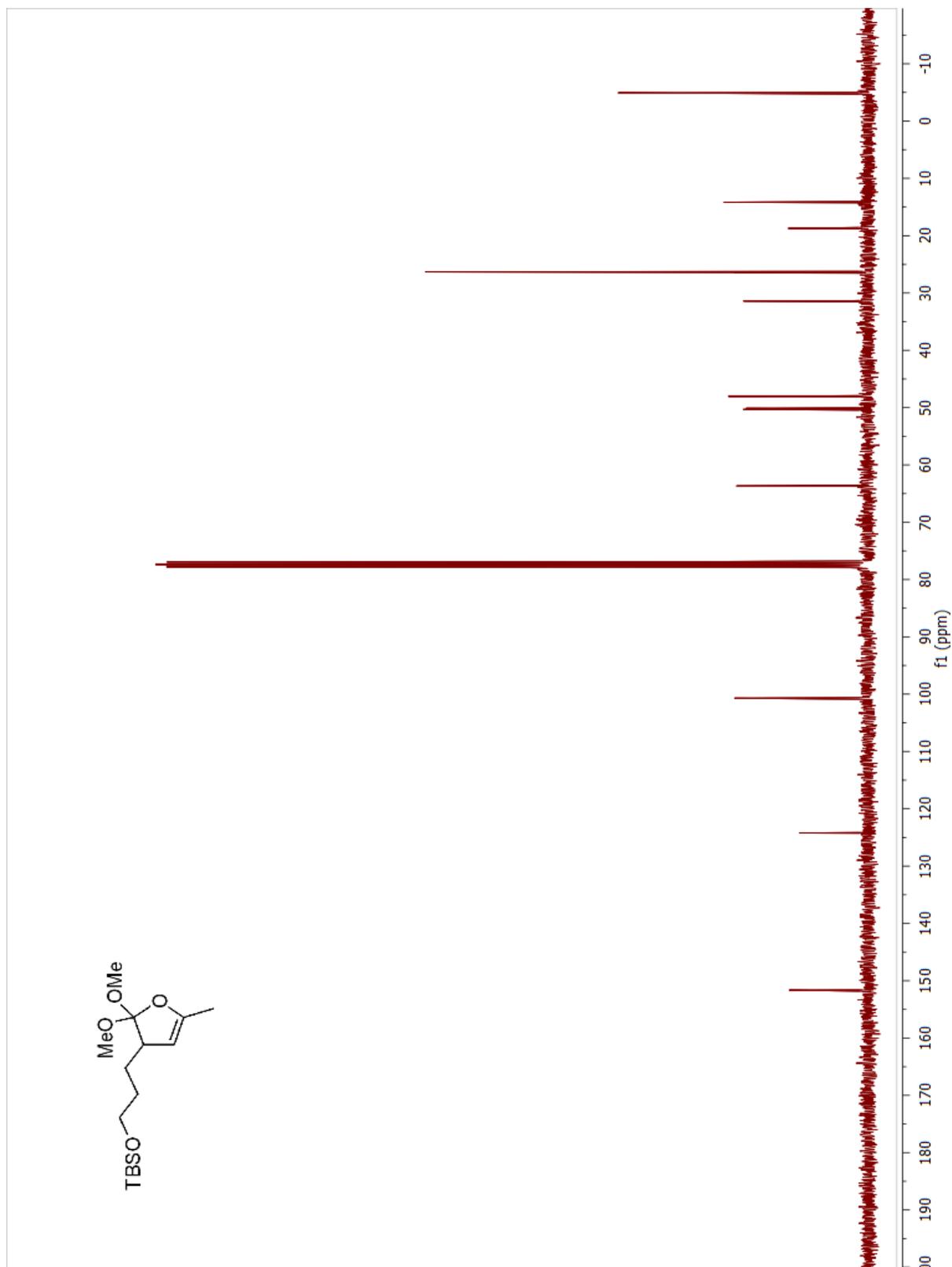
¹H NMR of (*E*)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (**1-54c**)



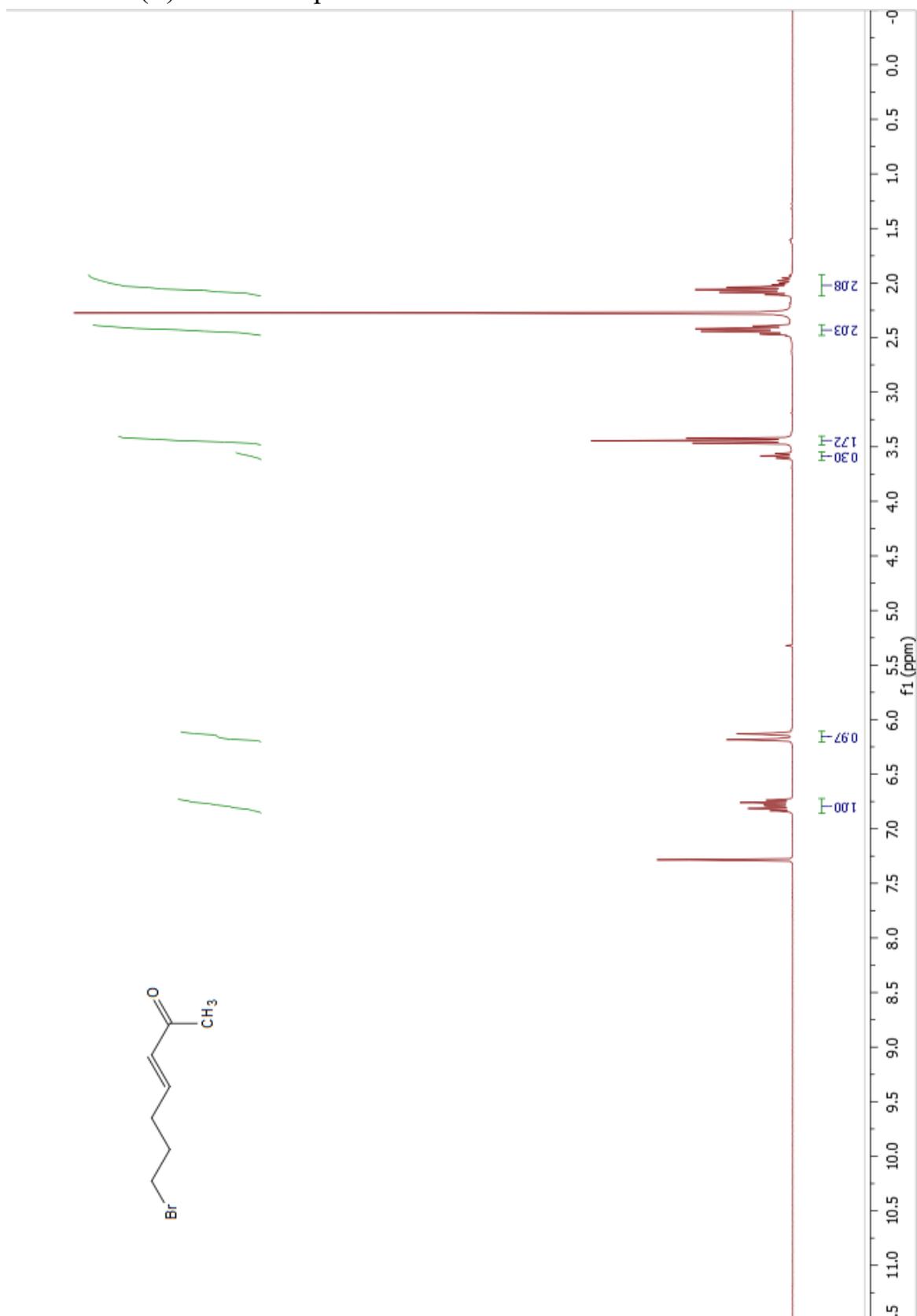
¹³C NMR of (*E*)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hept-3-en-2-one (**1-54c**)



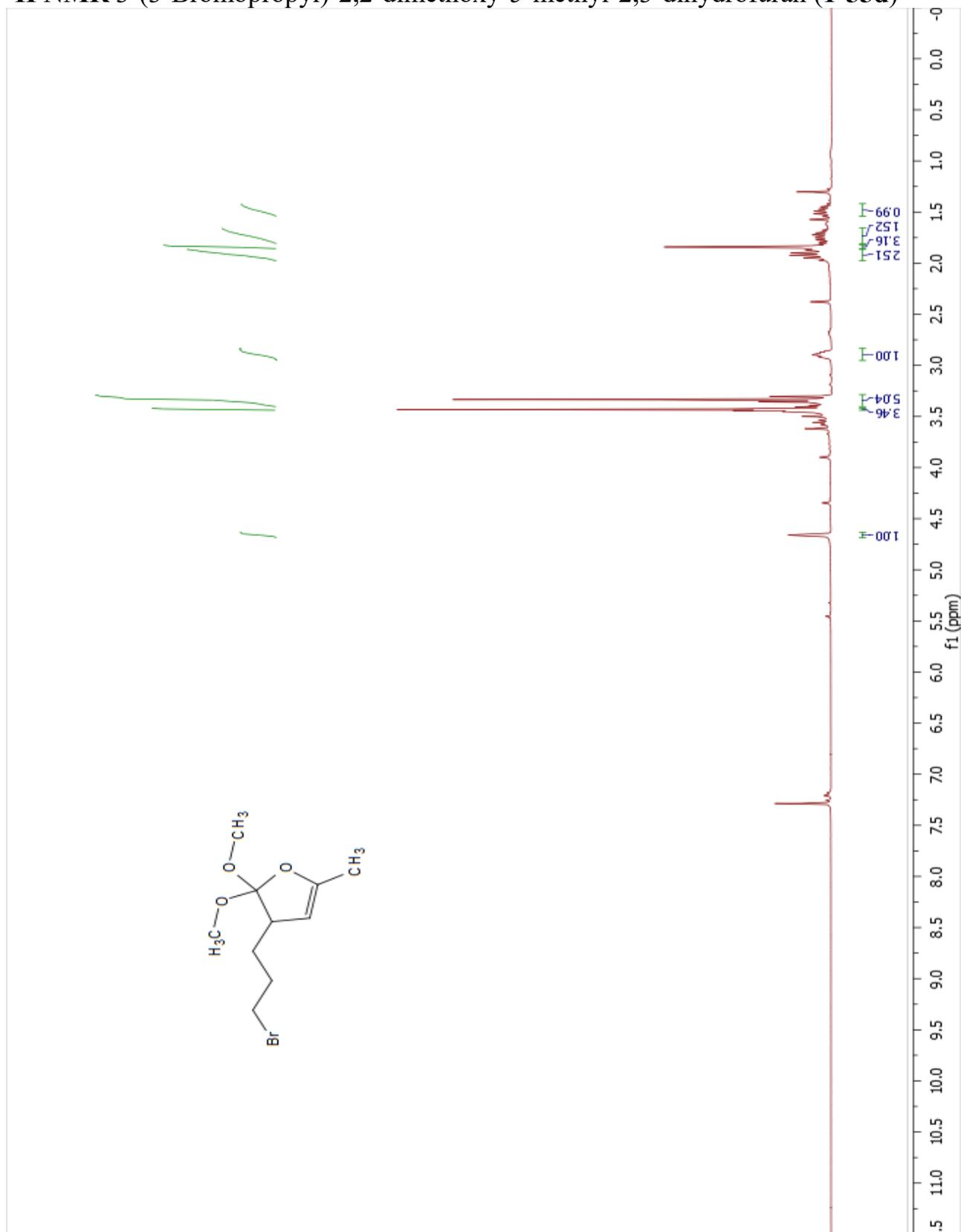
¹³C NMR of *t*-butyl(3-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)propoxy)dimethylsilane (**1-55c**)



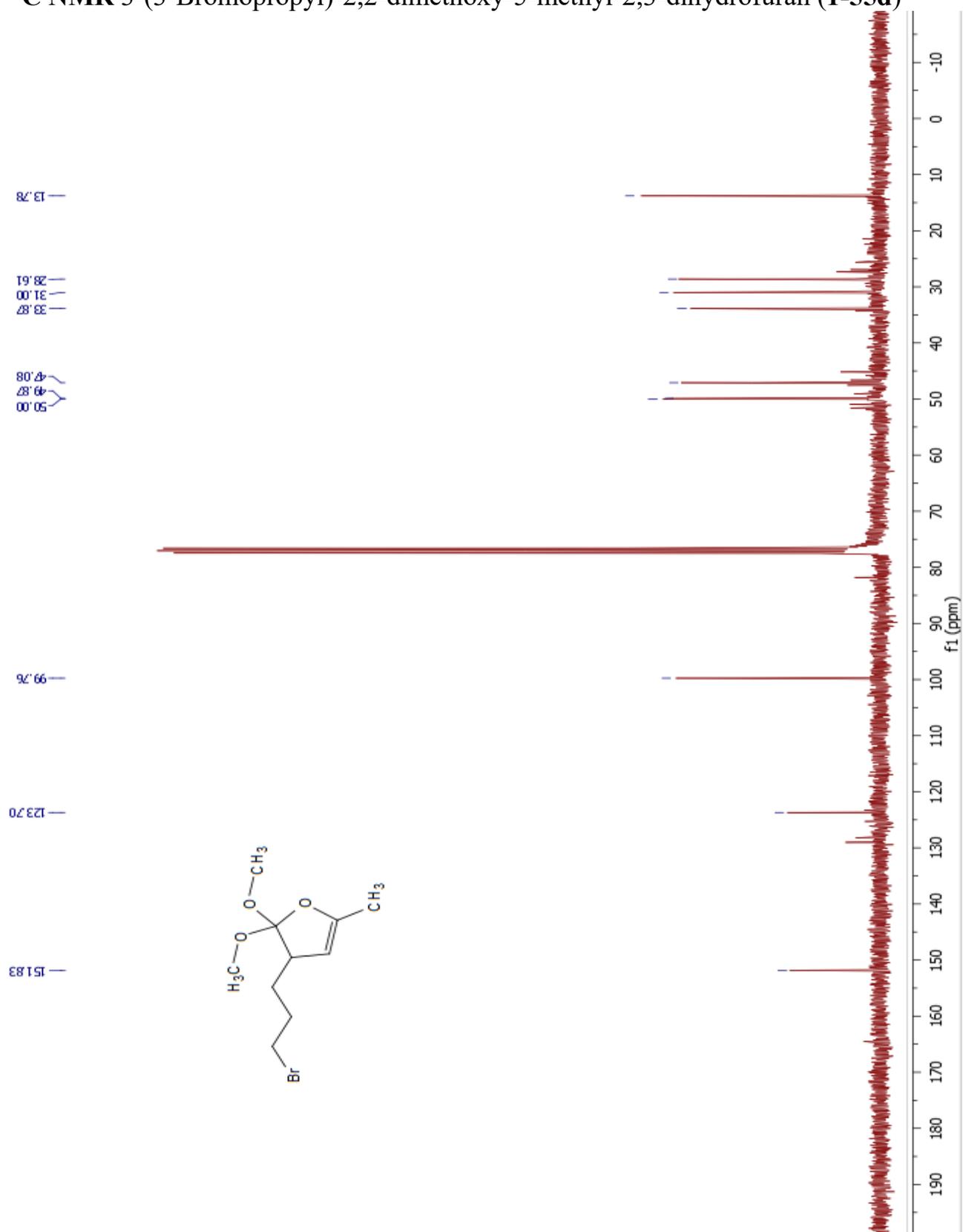
¹H NMR of (*E*)-7-bromohept-3-en-2-one



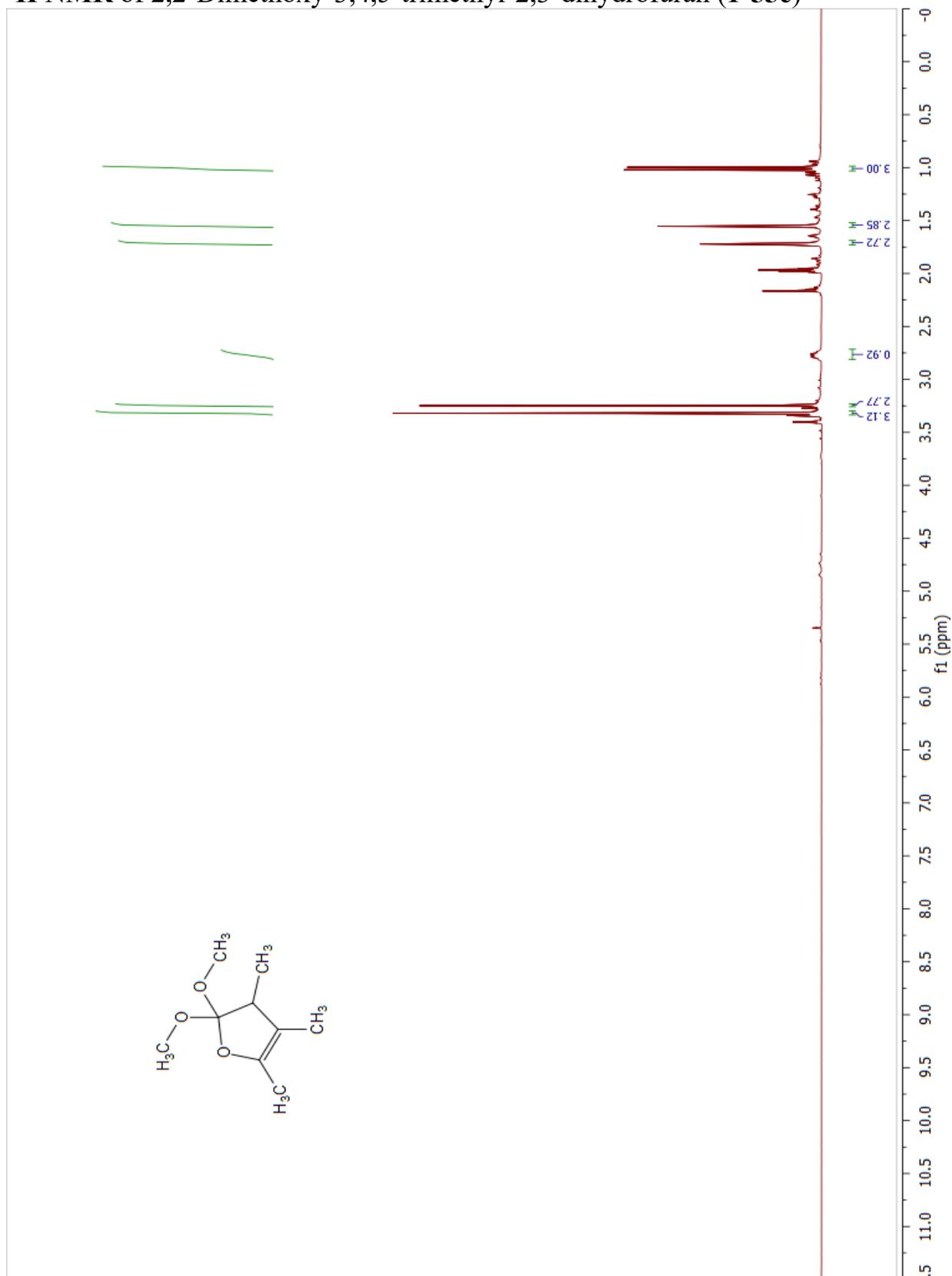
¹H NMR 3-(3-Bromopropyl)-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55d**)



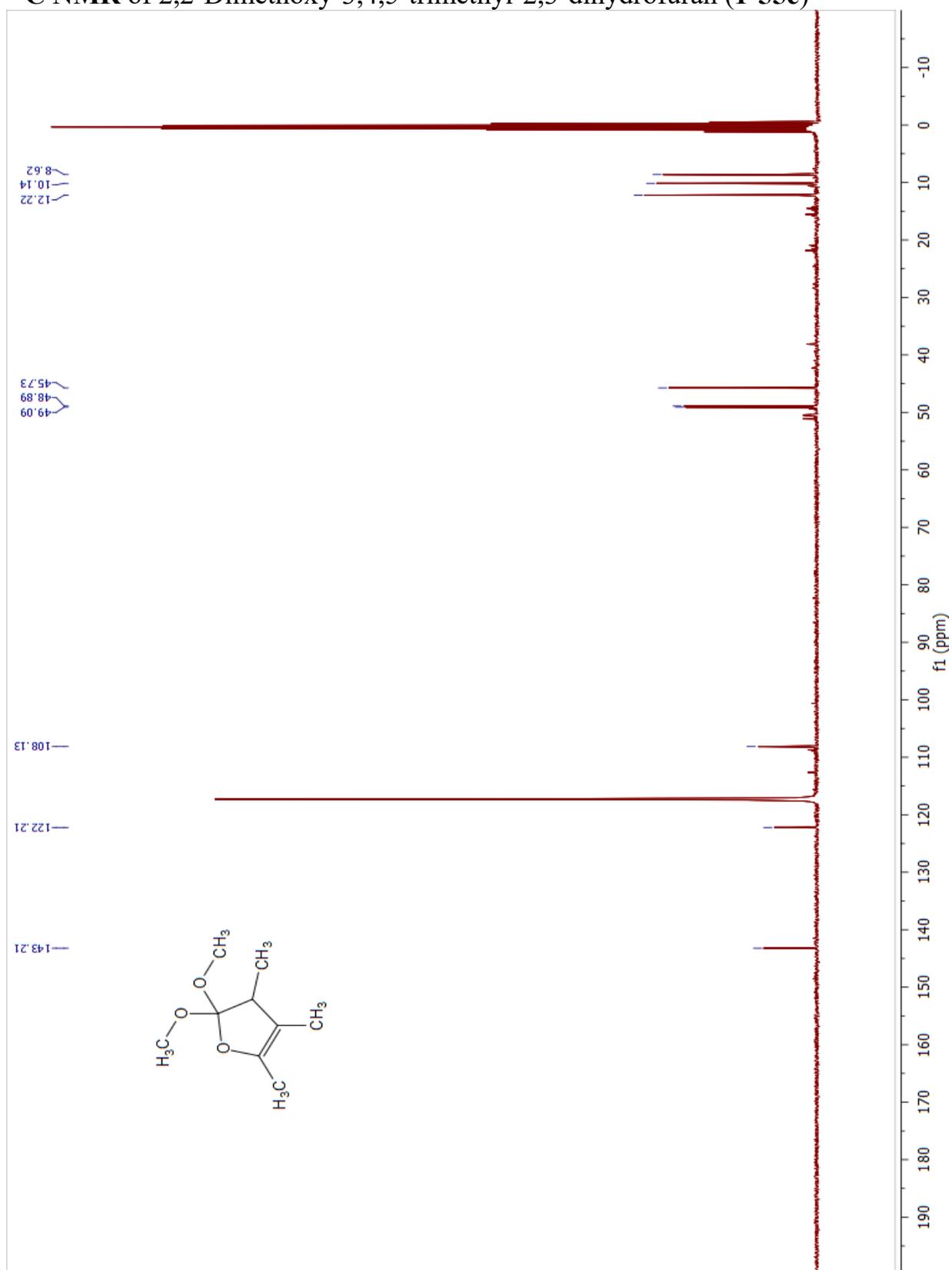
¹³C NMR 3-(3-Bromopropyl)-2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran (**1-55d**)



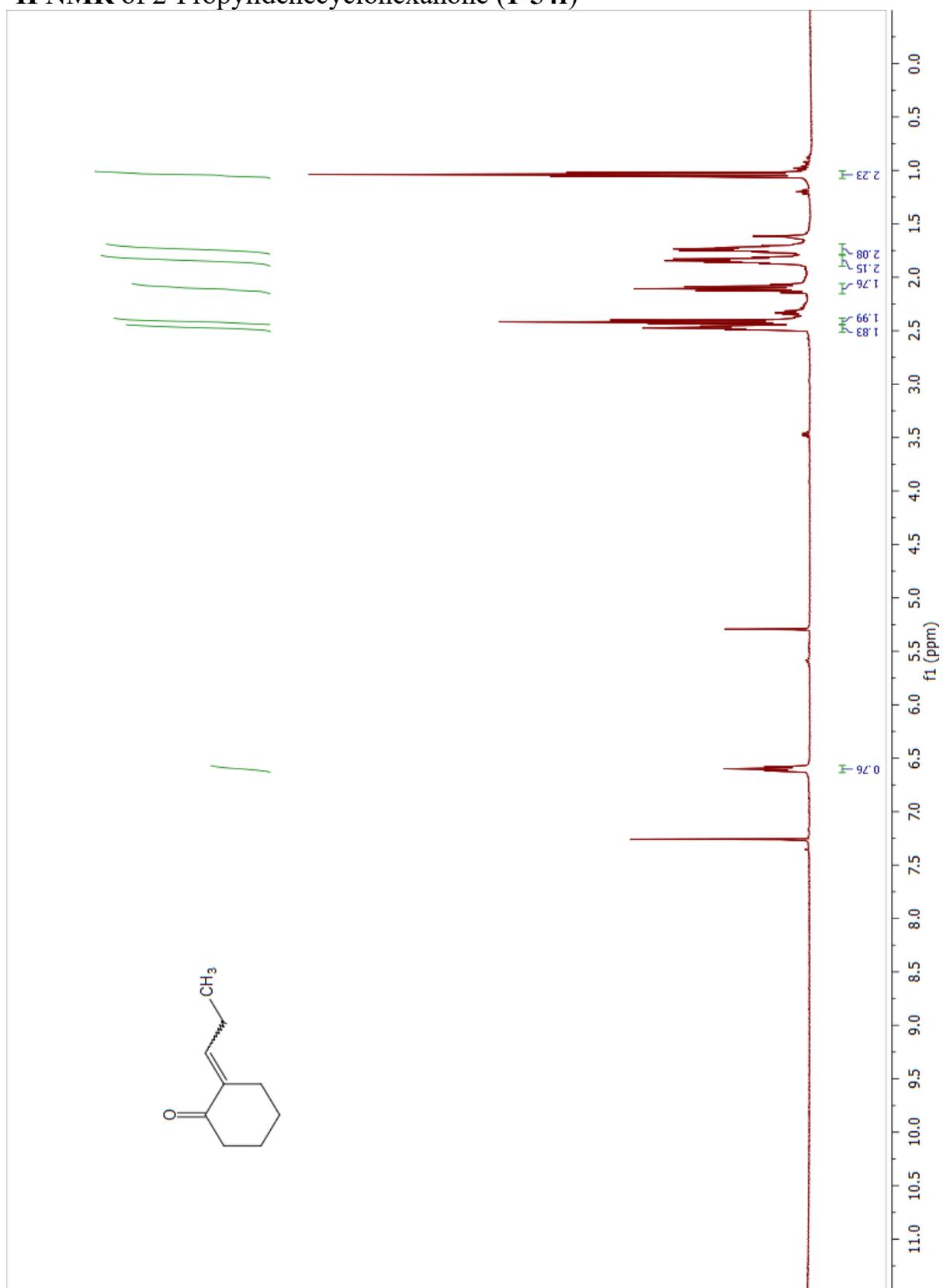
¹H NMR of 2,2-Dimethoxy-3,4,5-trimethyl-2,3-dihydrofuran (1-55e)



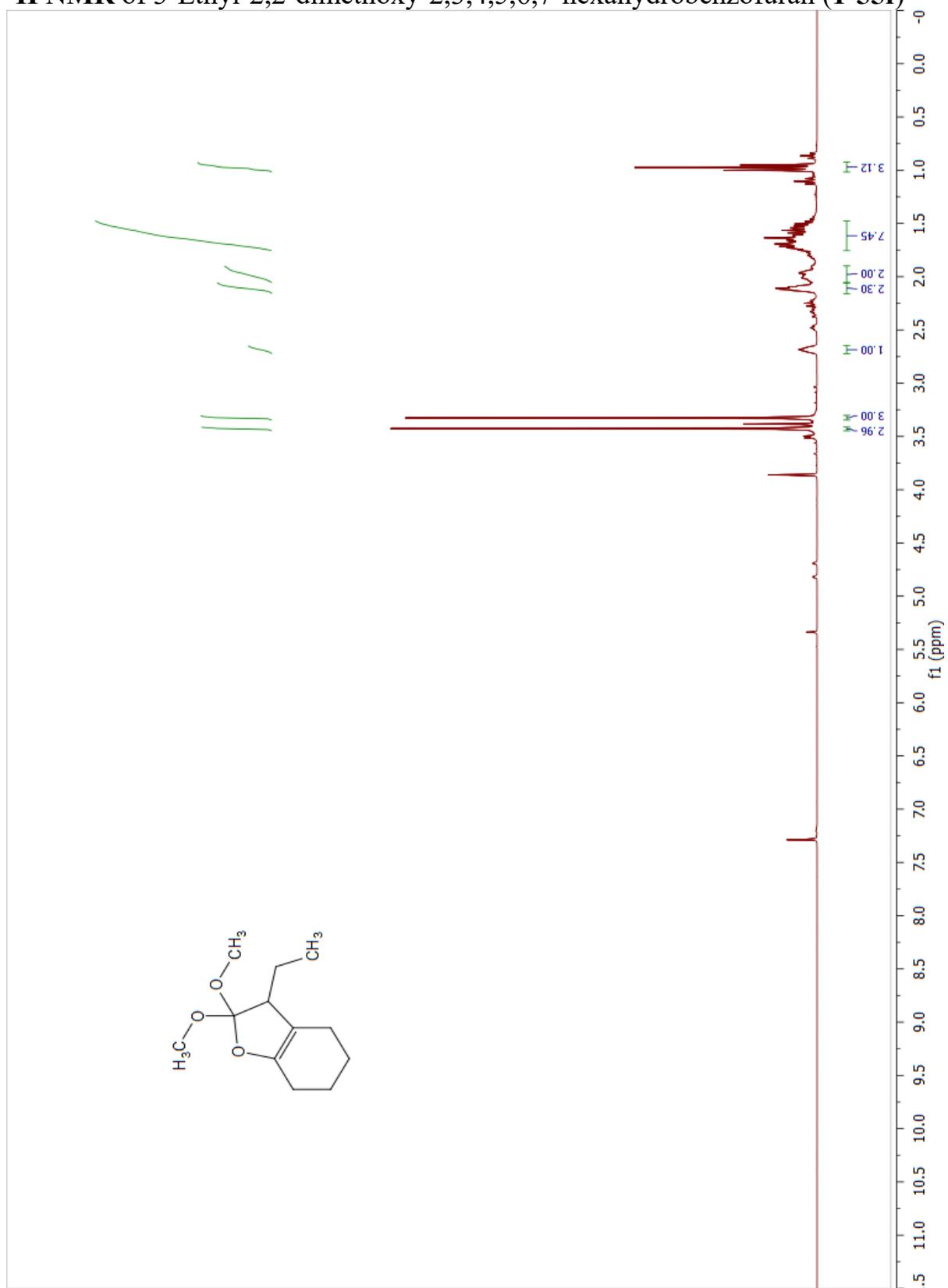
¹³C NMR of 2,2-Dimethoxy-3,4,5-trimethyl-2,3-dihydrofuran (**1-55e**)



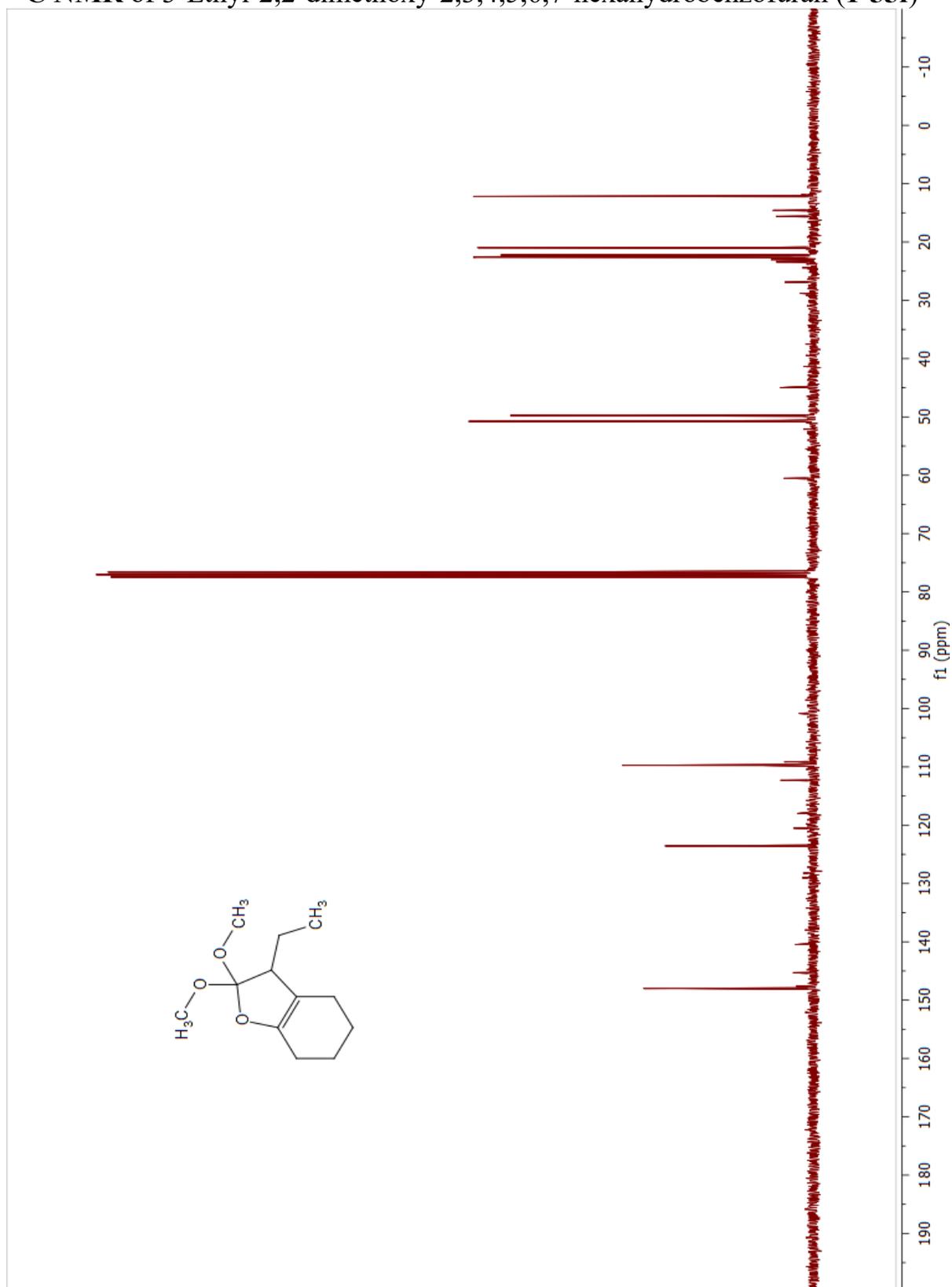
¹H NMR of 2-Propylidenecyclohexanone (1-54f)



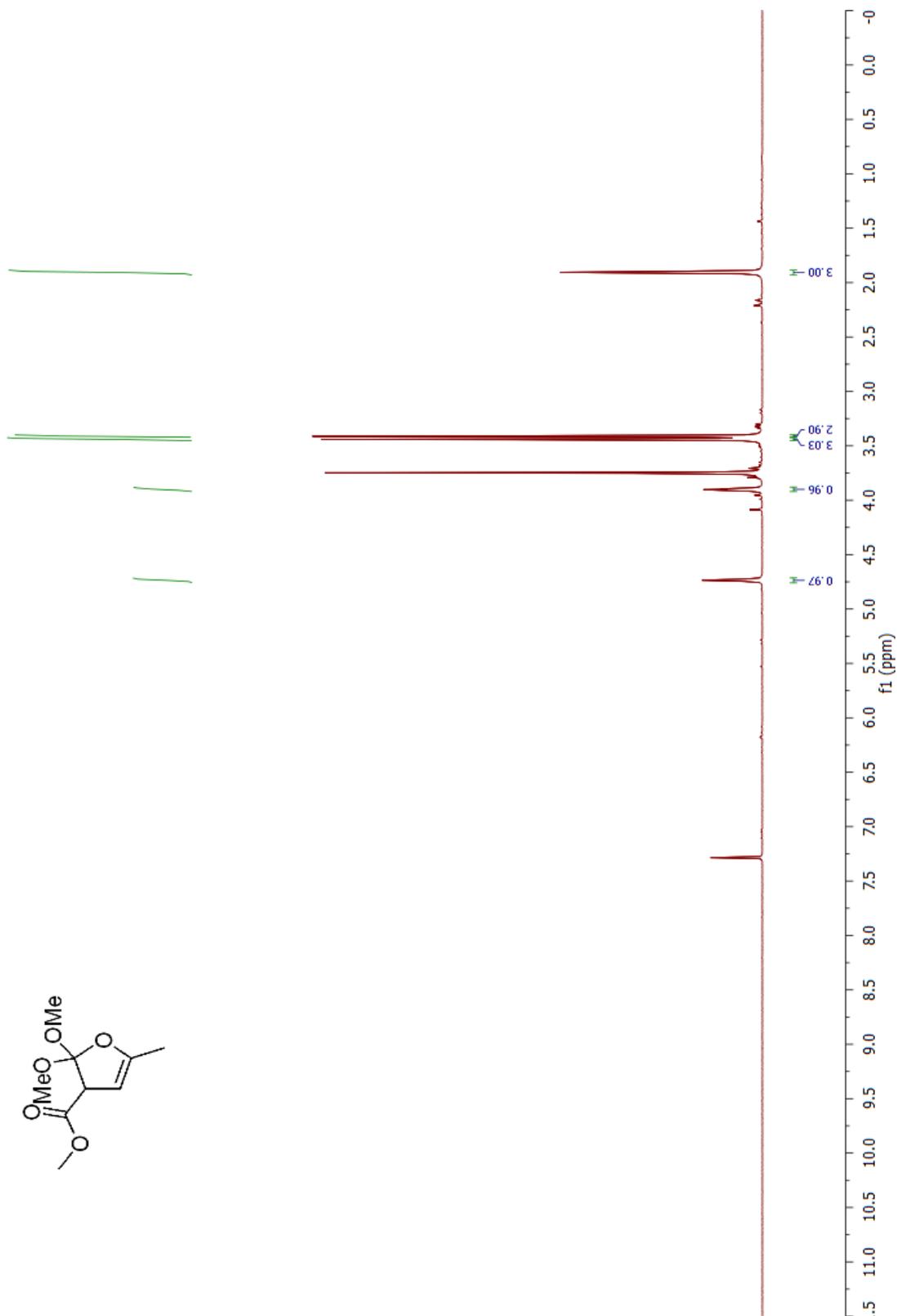
¹H NMR of 3-Ethyl-2,2-dimethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran (**1-55f**)



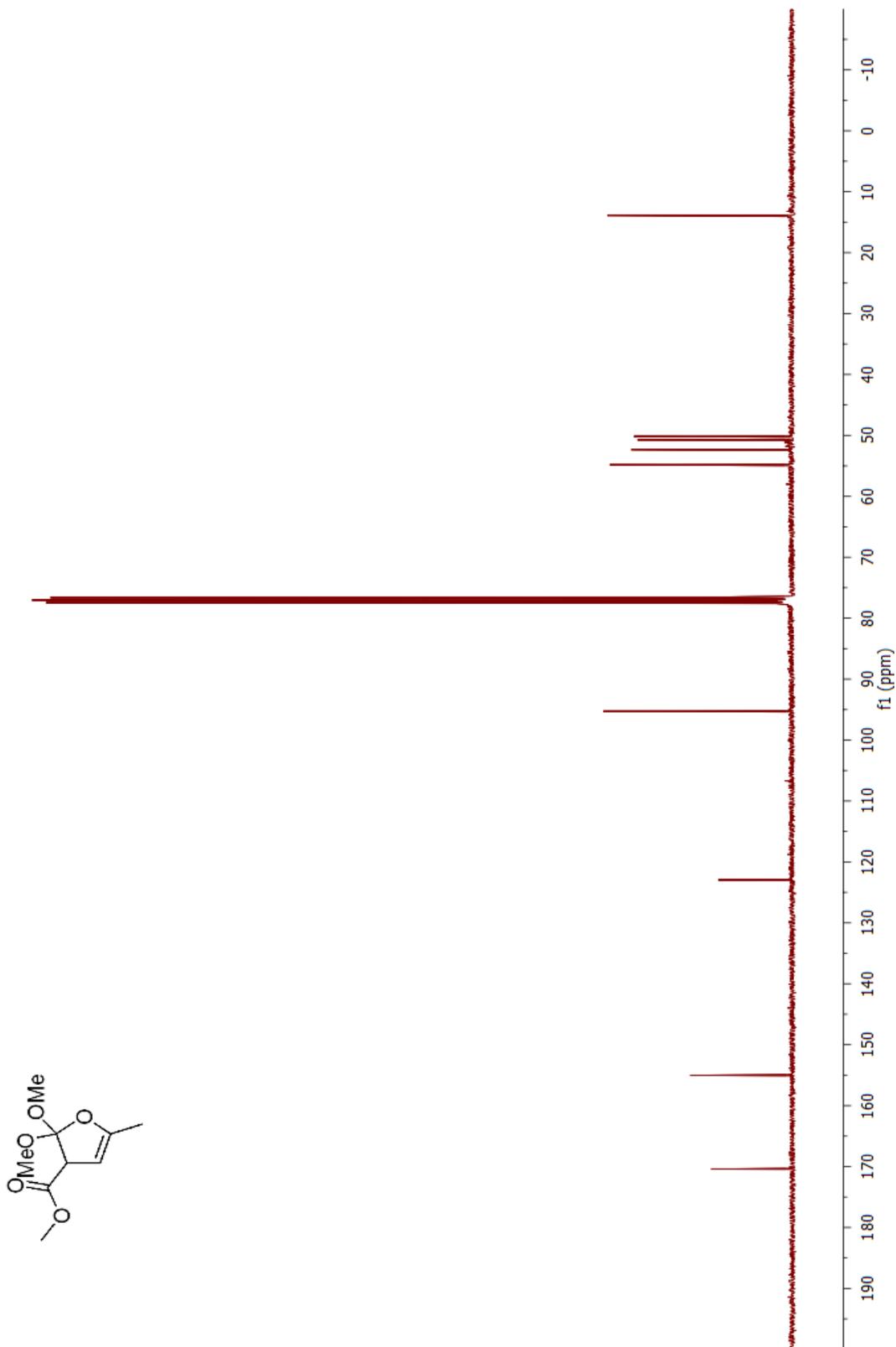
¹³C NMR of 3-Ethyl-2,2-dimethoxy-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran (1-55f)



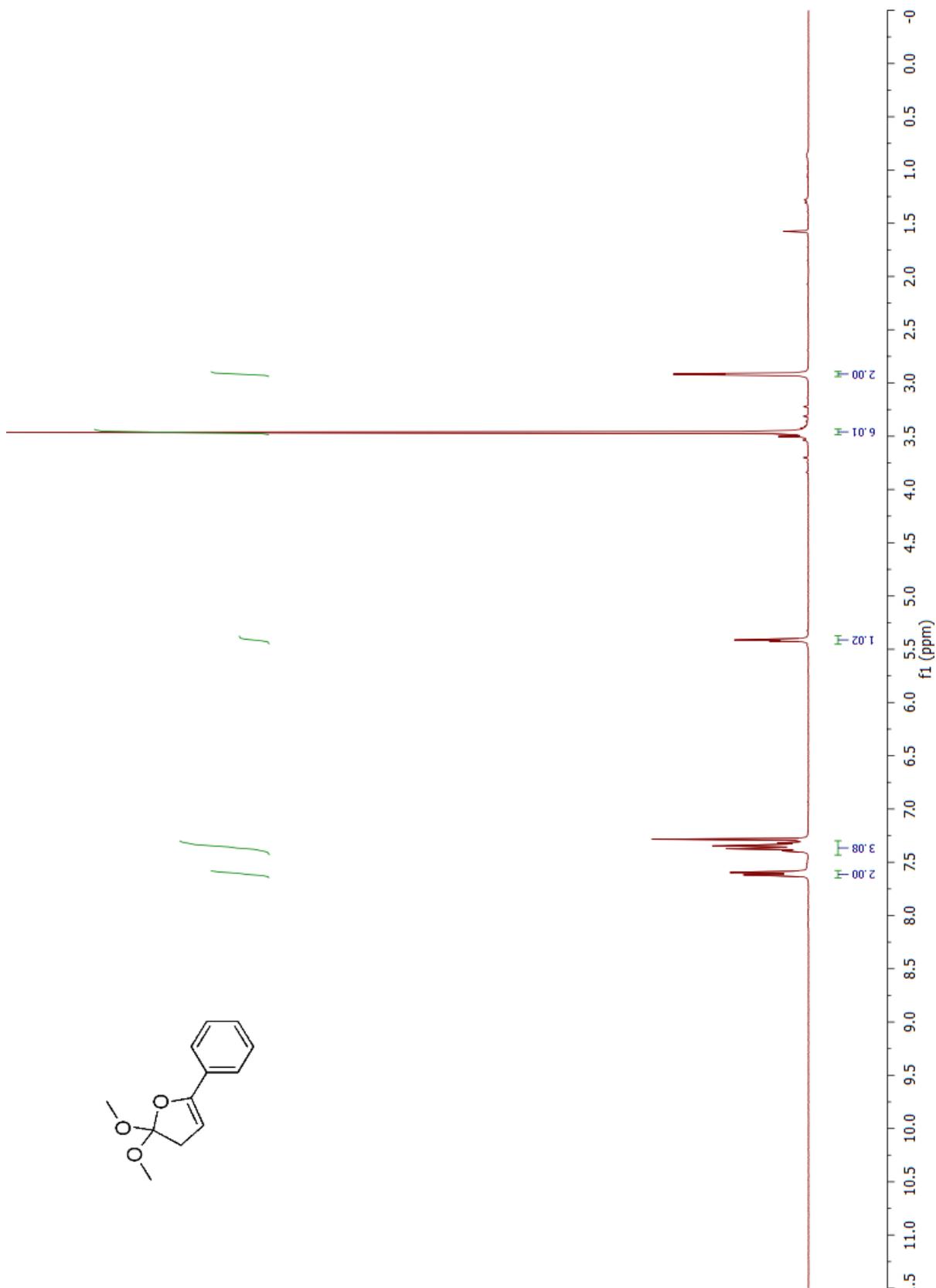
¹H NMR of methyl 2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-carboxylate (1-55g)



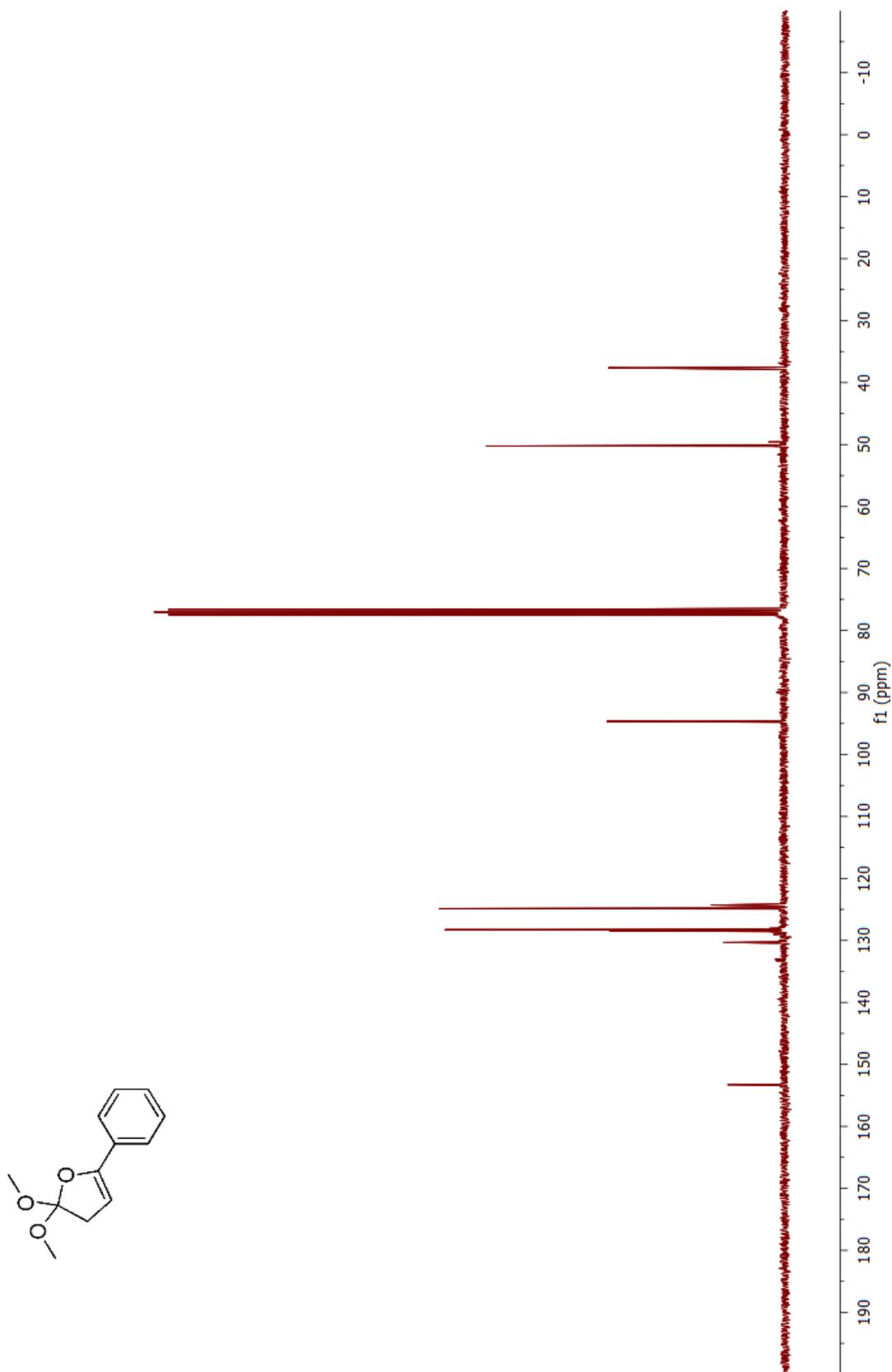
¹³C NMR of methyl 2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-carboxylate (1-55g)



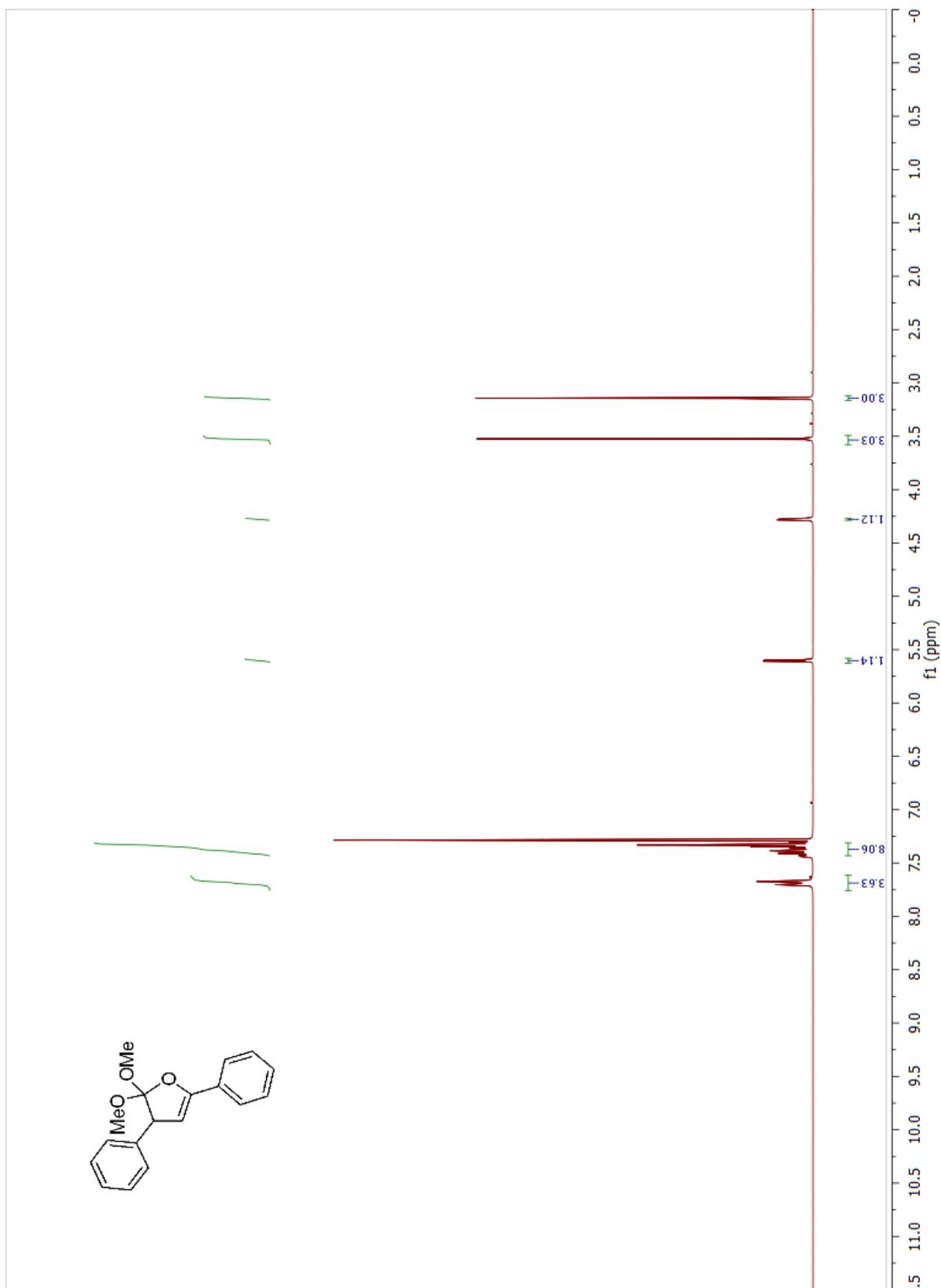
¹H NMR of 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-54h**)



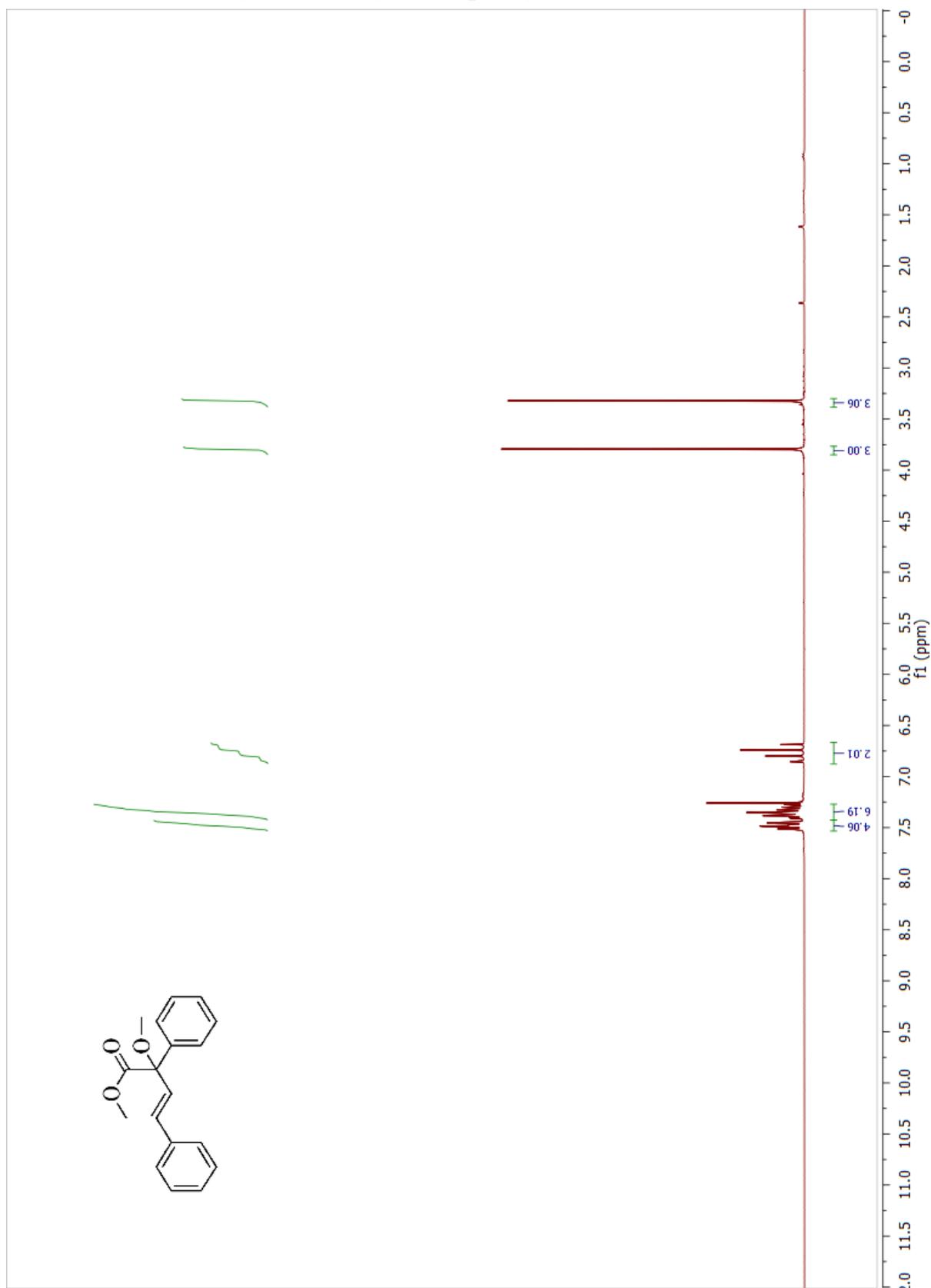
¹³C NMR of 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-54h**)



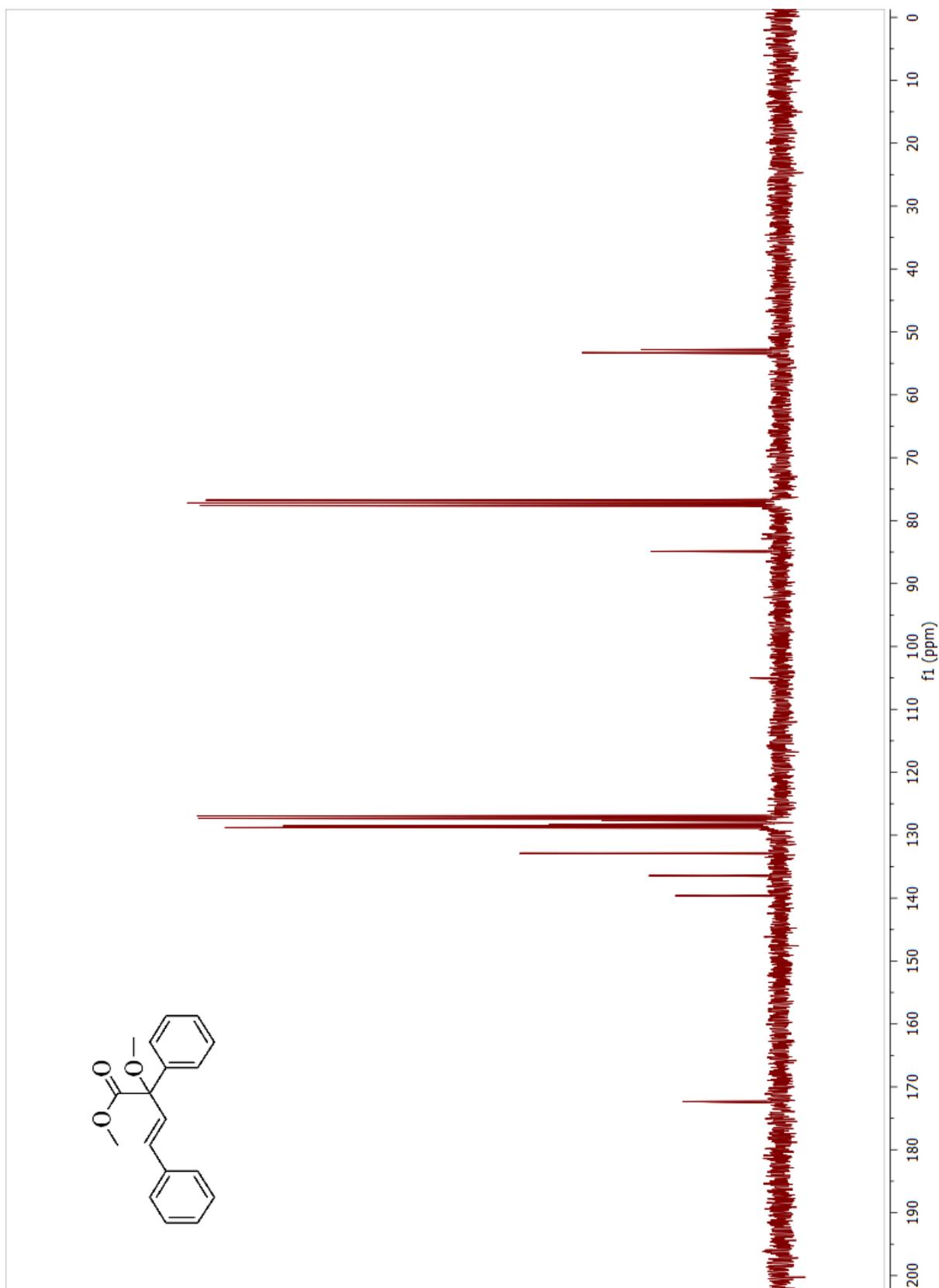
¹H NMR of 2,2-dimethoxy-3,5-diphenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58a**)



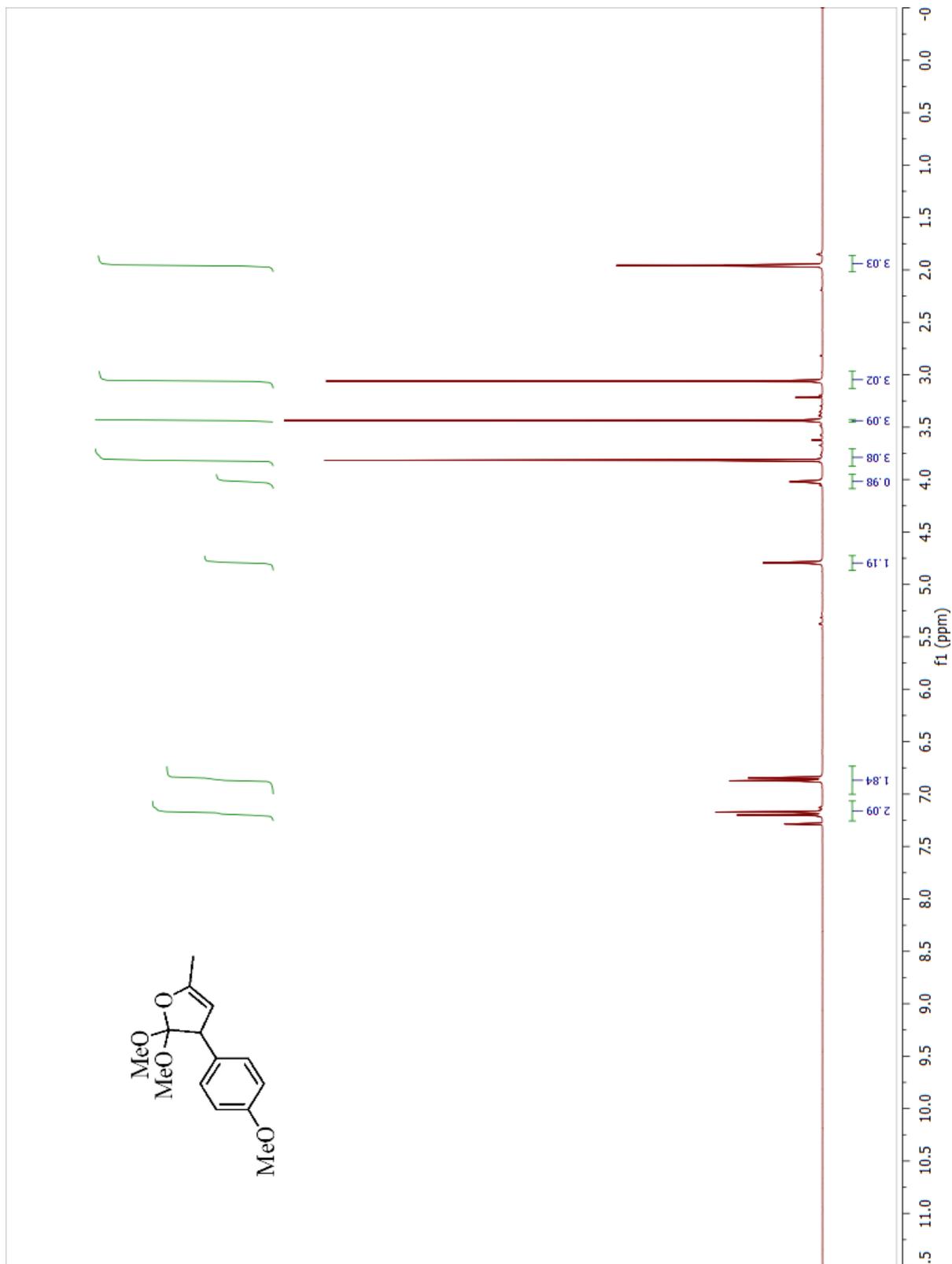
¹H NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-2,4-diphenylbut-3-enoate (**1-59a**)



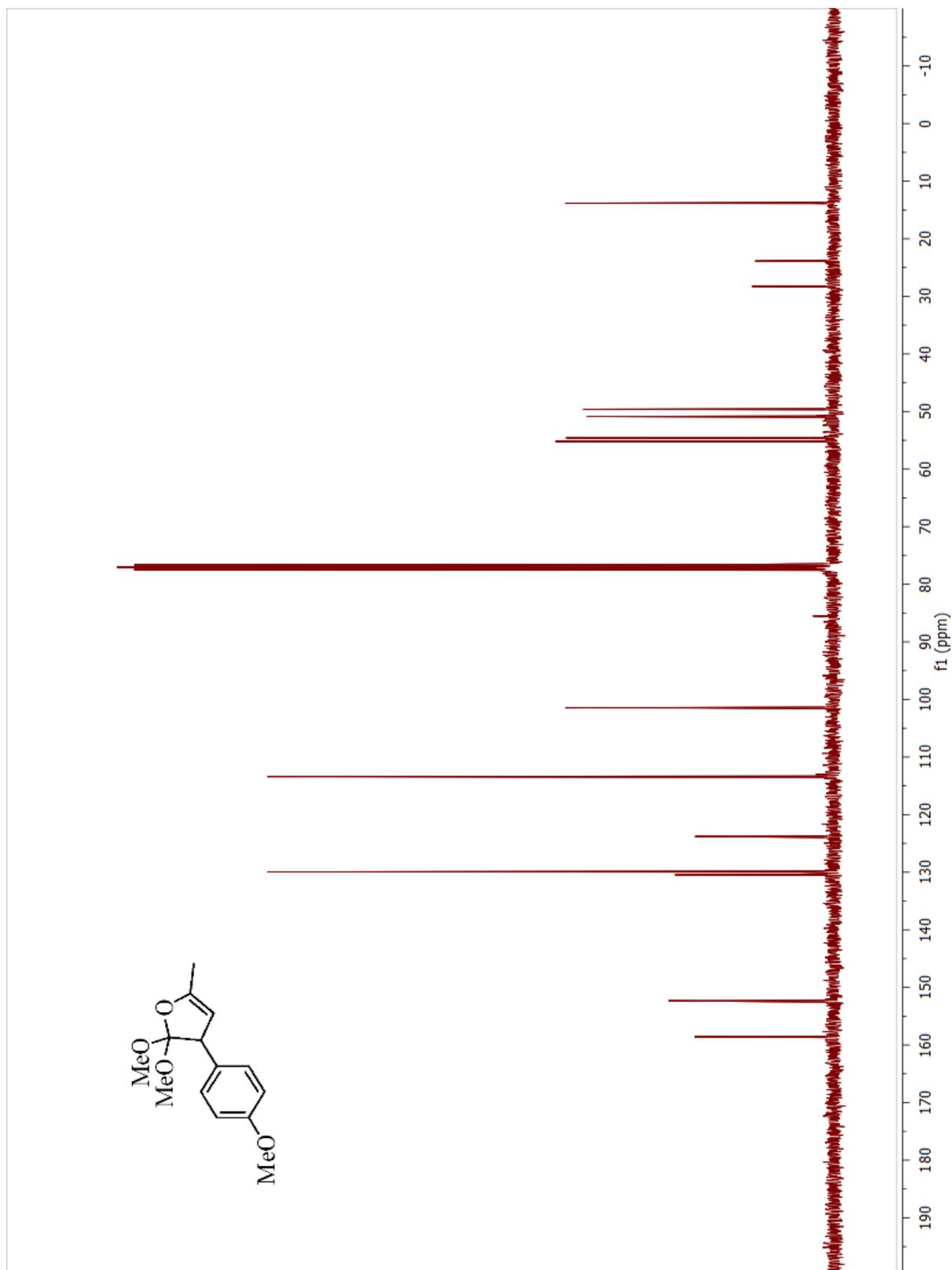
¹³C NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-2,4-diphenylbut-3-enoate (**1-59a**)



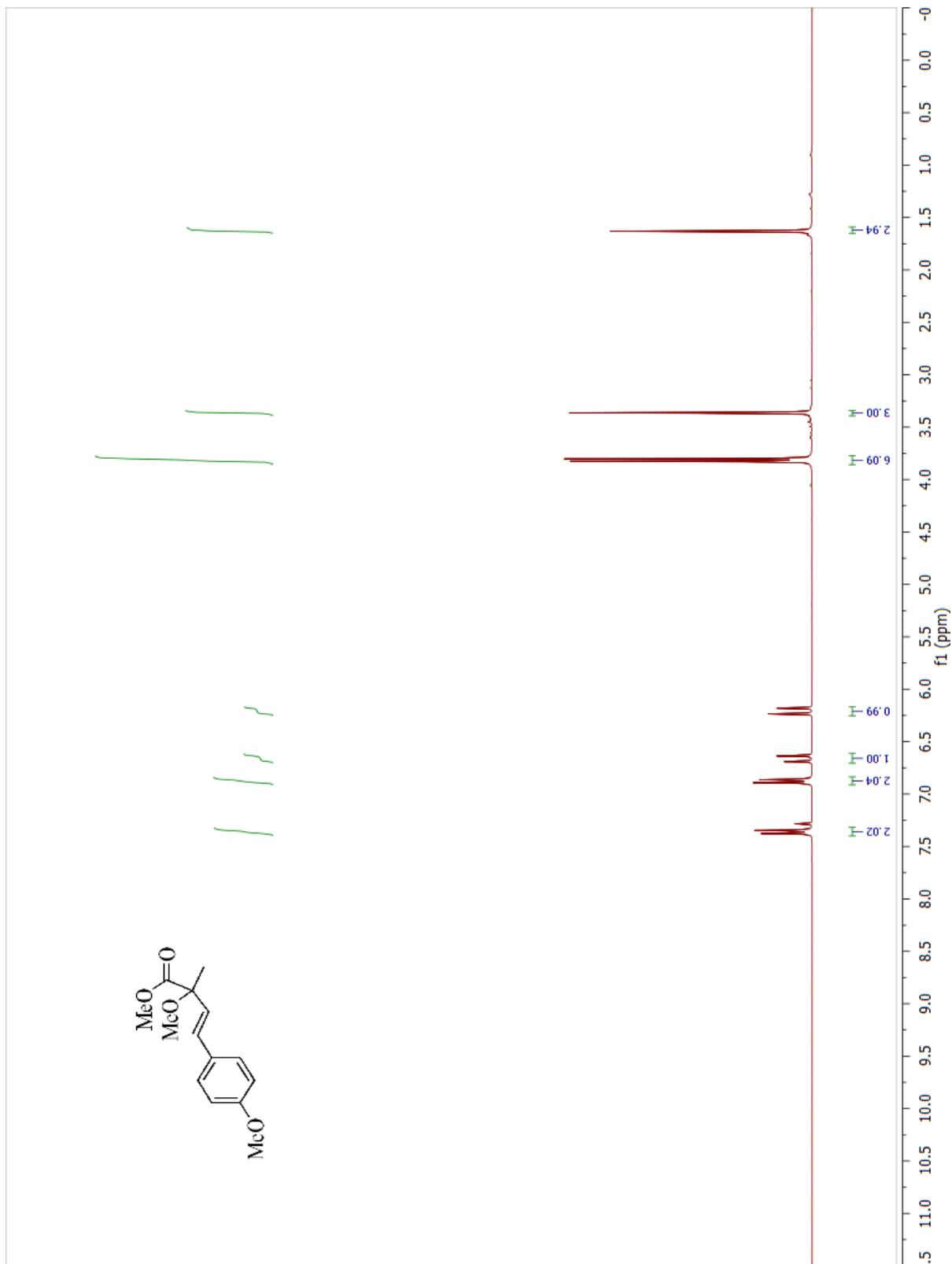
¹H NMR of 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydrofuran (1-58b)



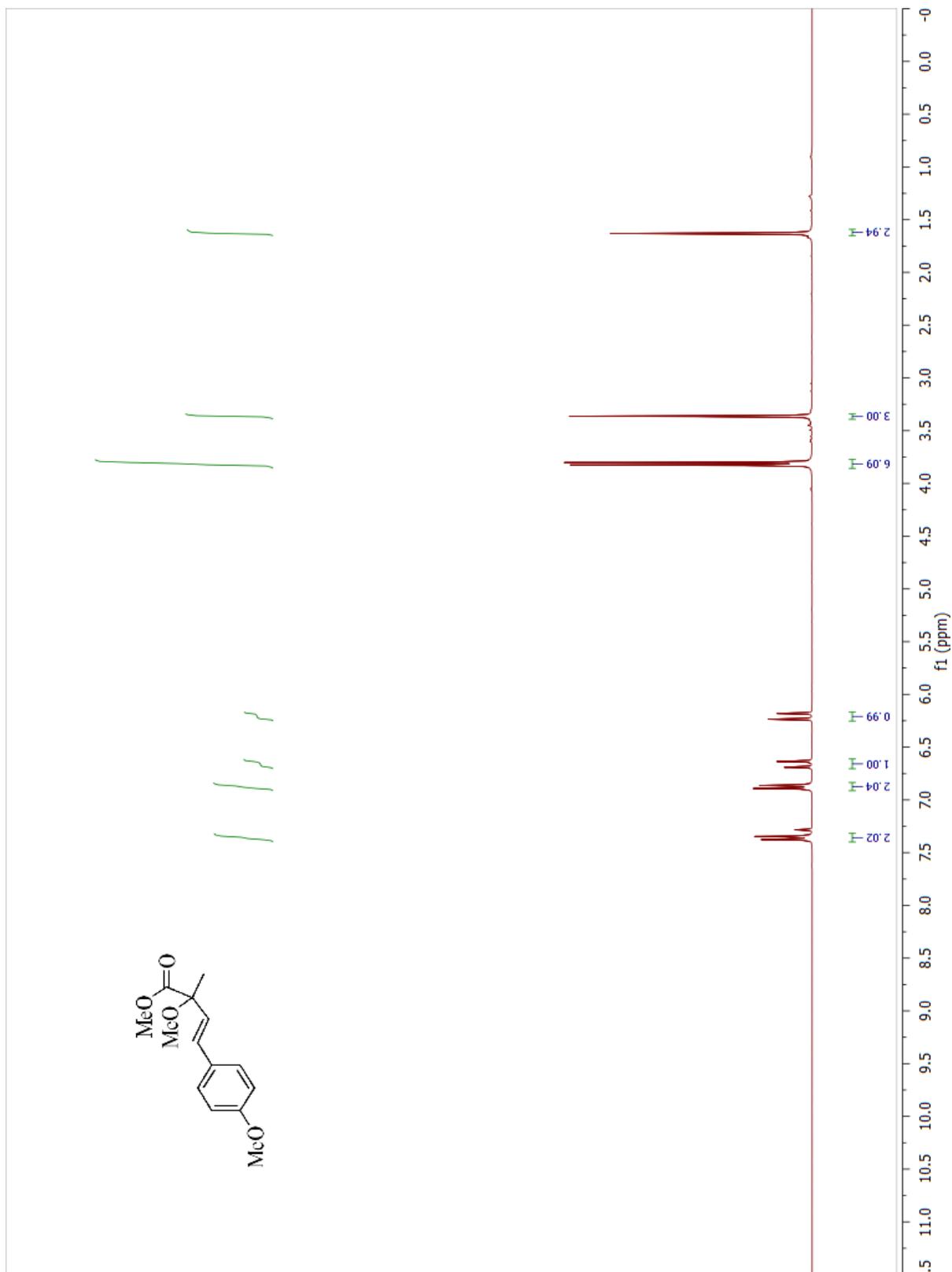
¹³C NMR of 2,2-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydrofuran (1-58b)



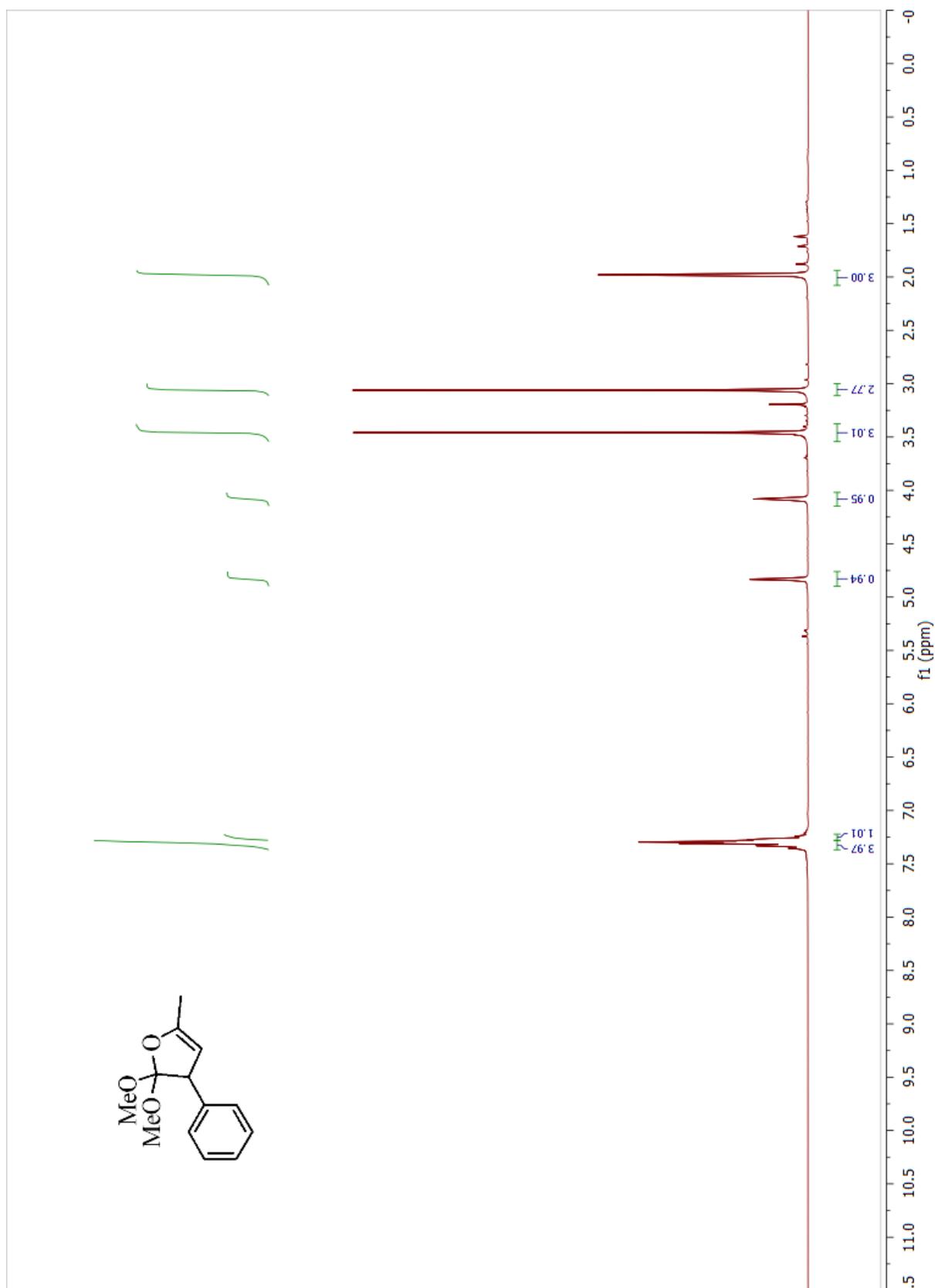
¹H NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enoate (1-59b)



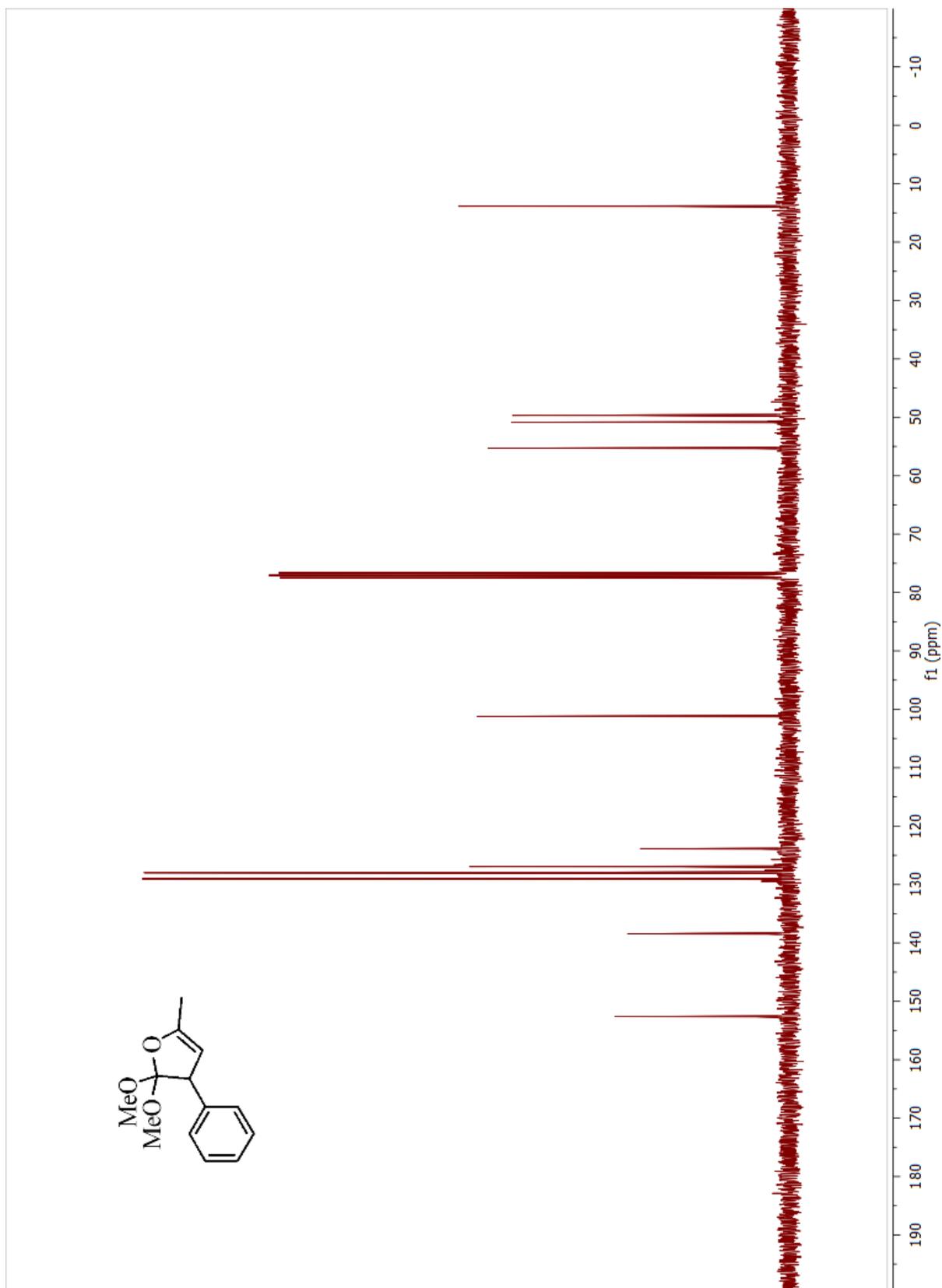
¹³C NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-enoate (1-59b)



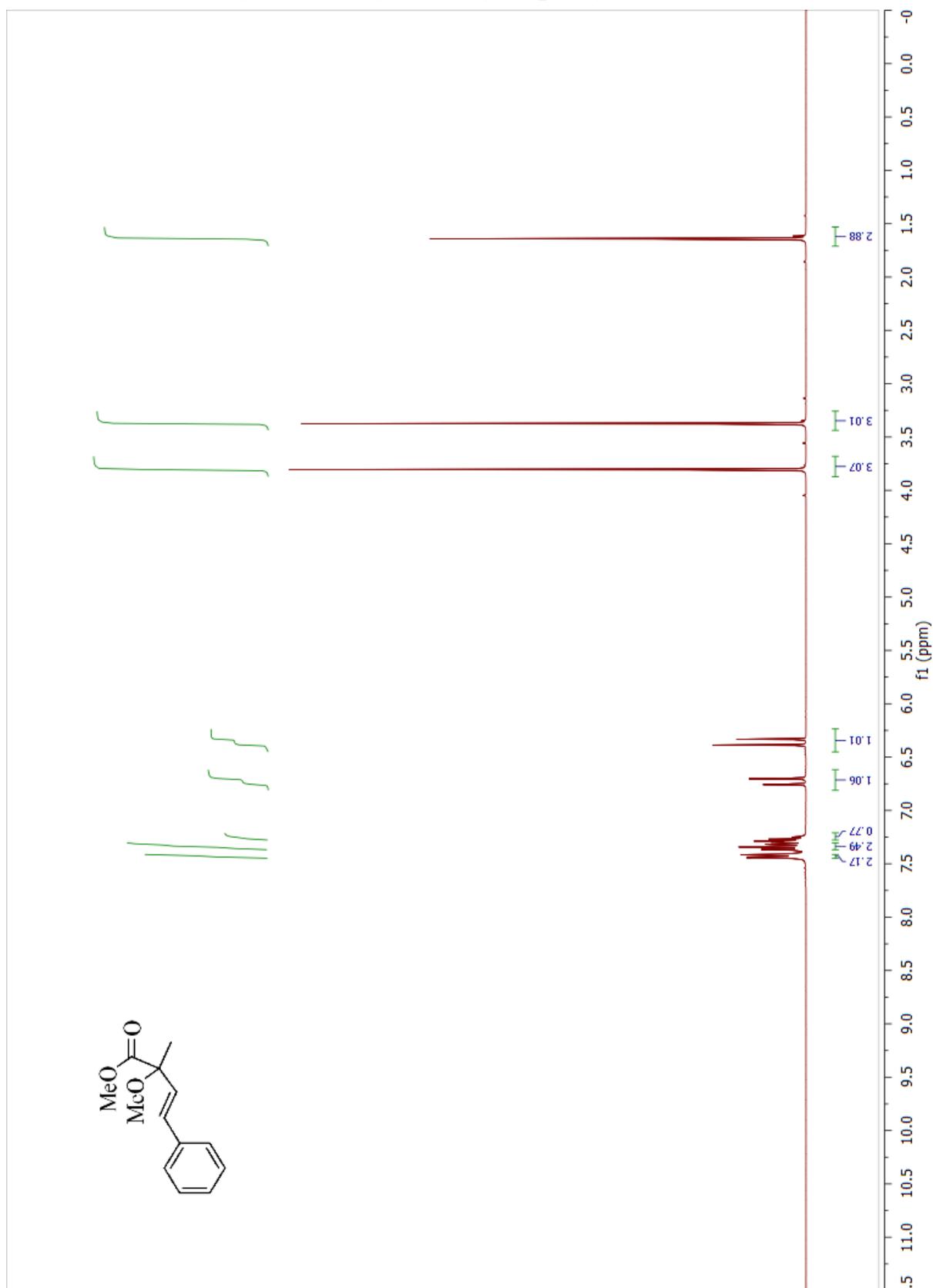
¹H NMR of 2,2-dimethoxy-5-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58c**)



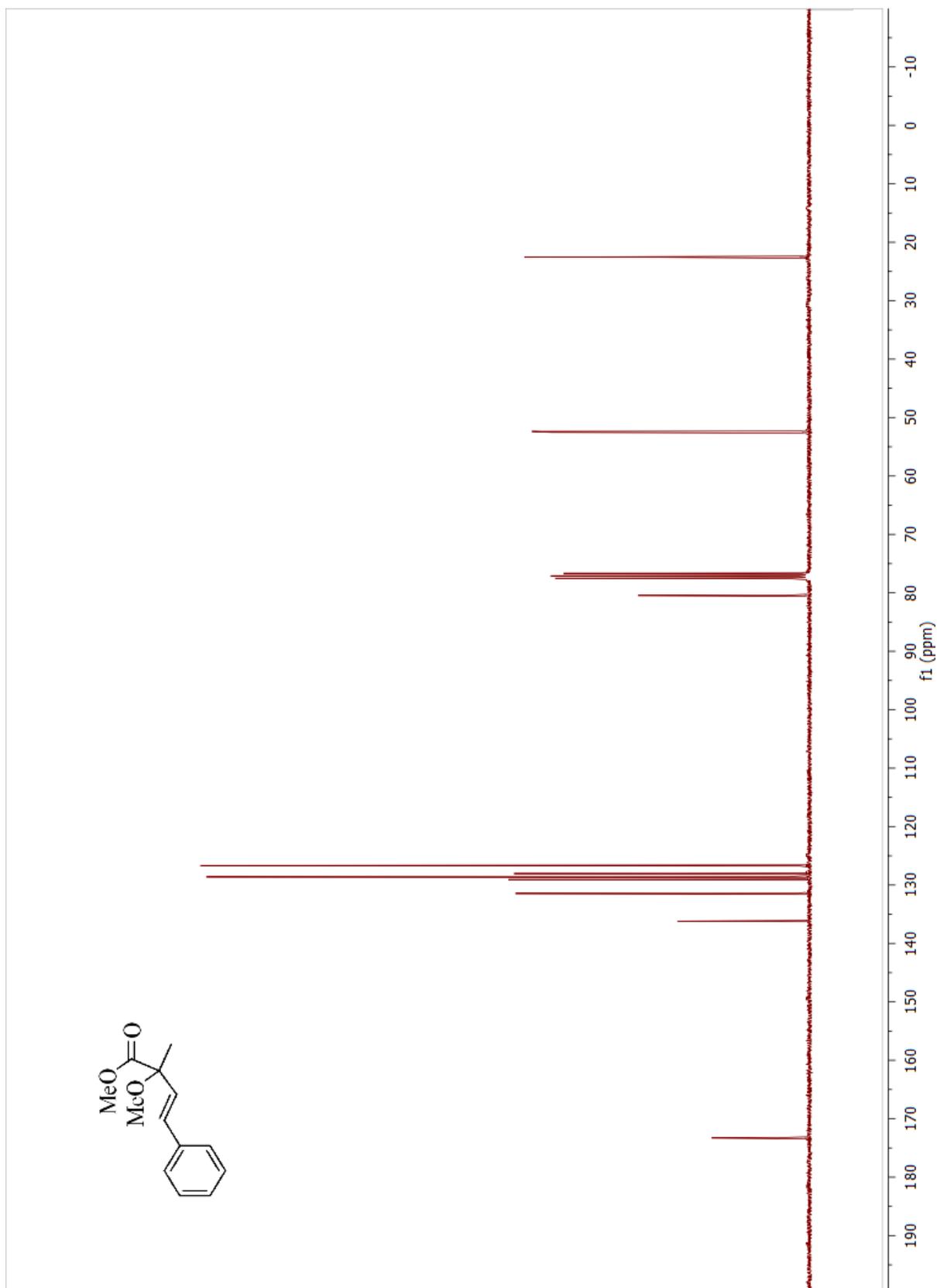
¹³C NMR of 2,2-dimethoxy-5-methyl-3-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-58c**)



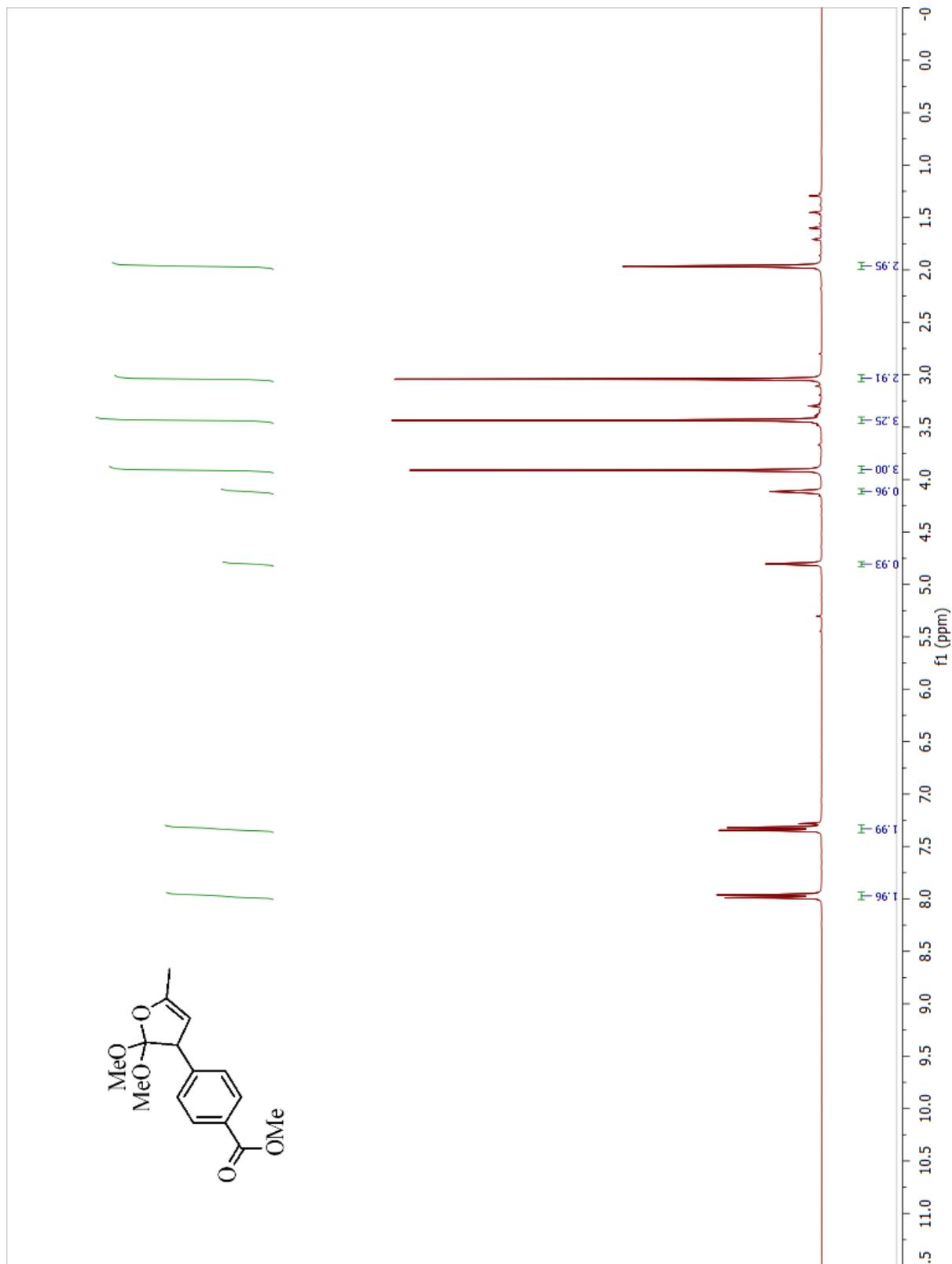
¹H NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-enoate (**1-59c**)



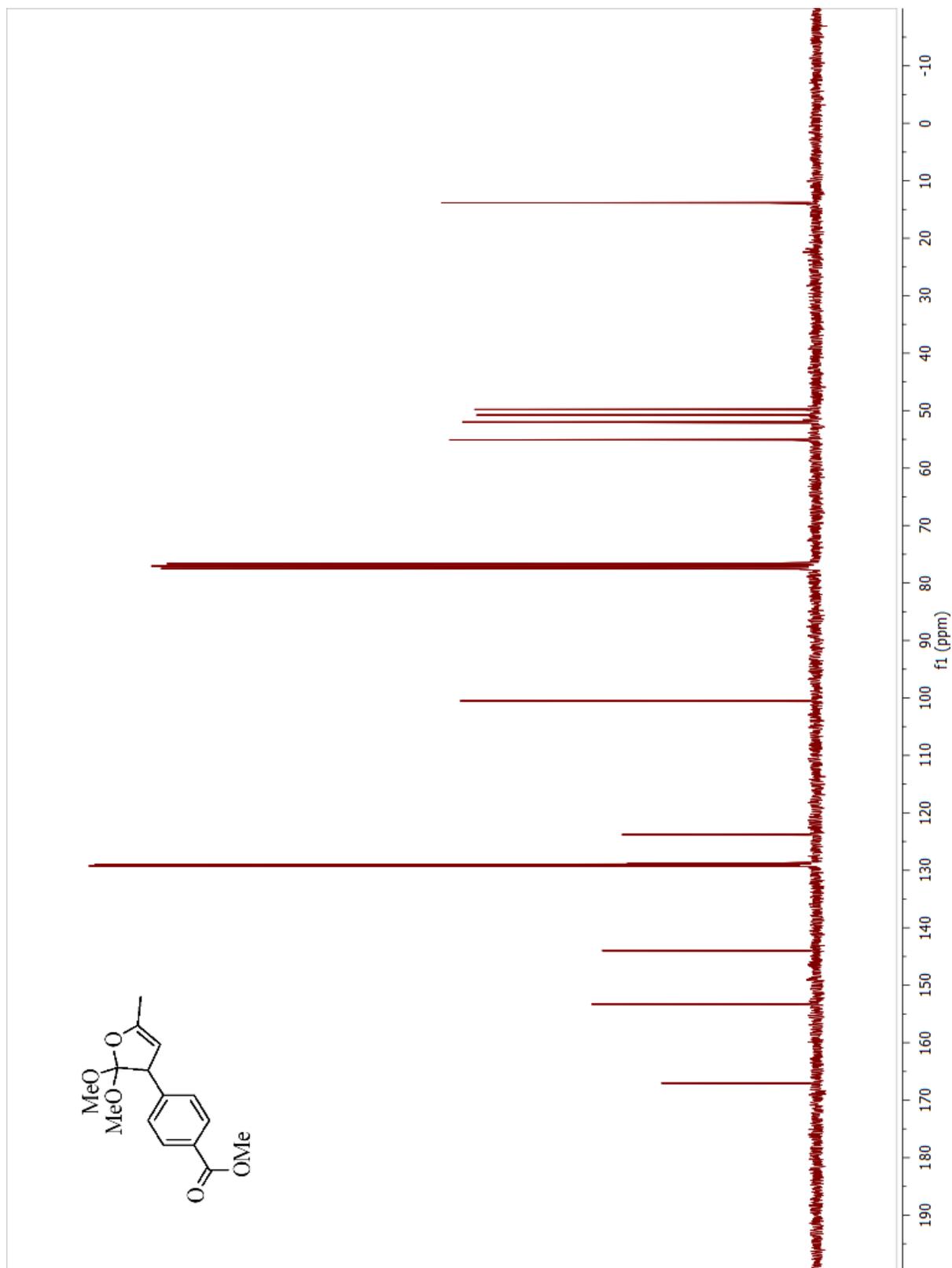
¹³C NMR of (*E*)-methyl 2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-enoate (**1-59c**)



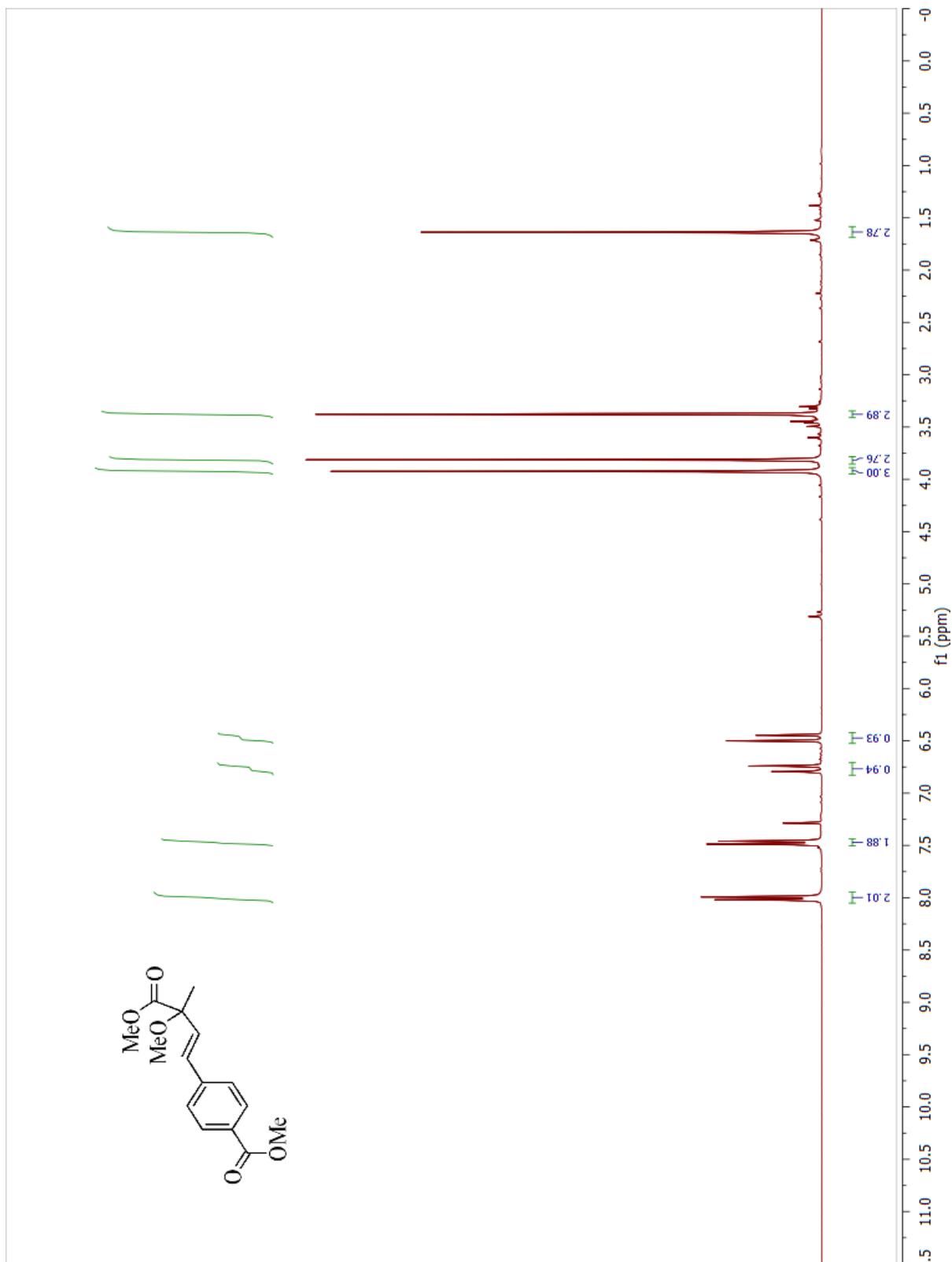
¹H NMR of methyl 4-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)benzoate (1-58d)



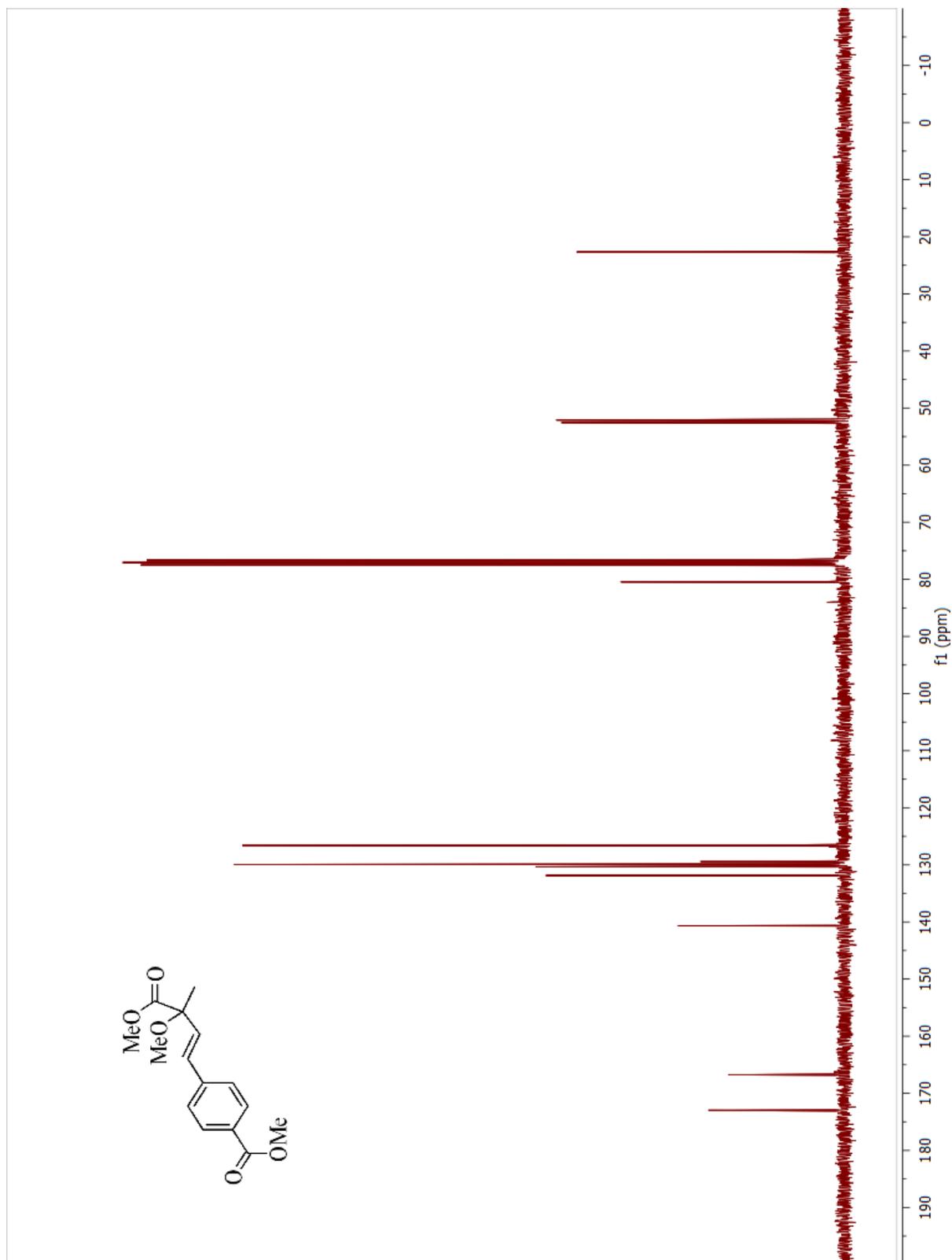
¹³C NMR of methyl 4-(2,2-dimethoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)benzoate (1-58d)



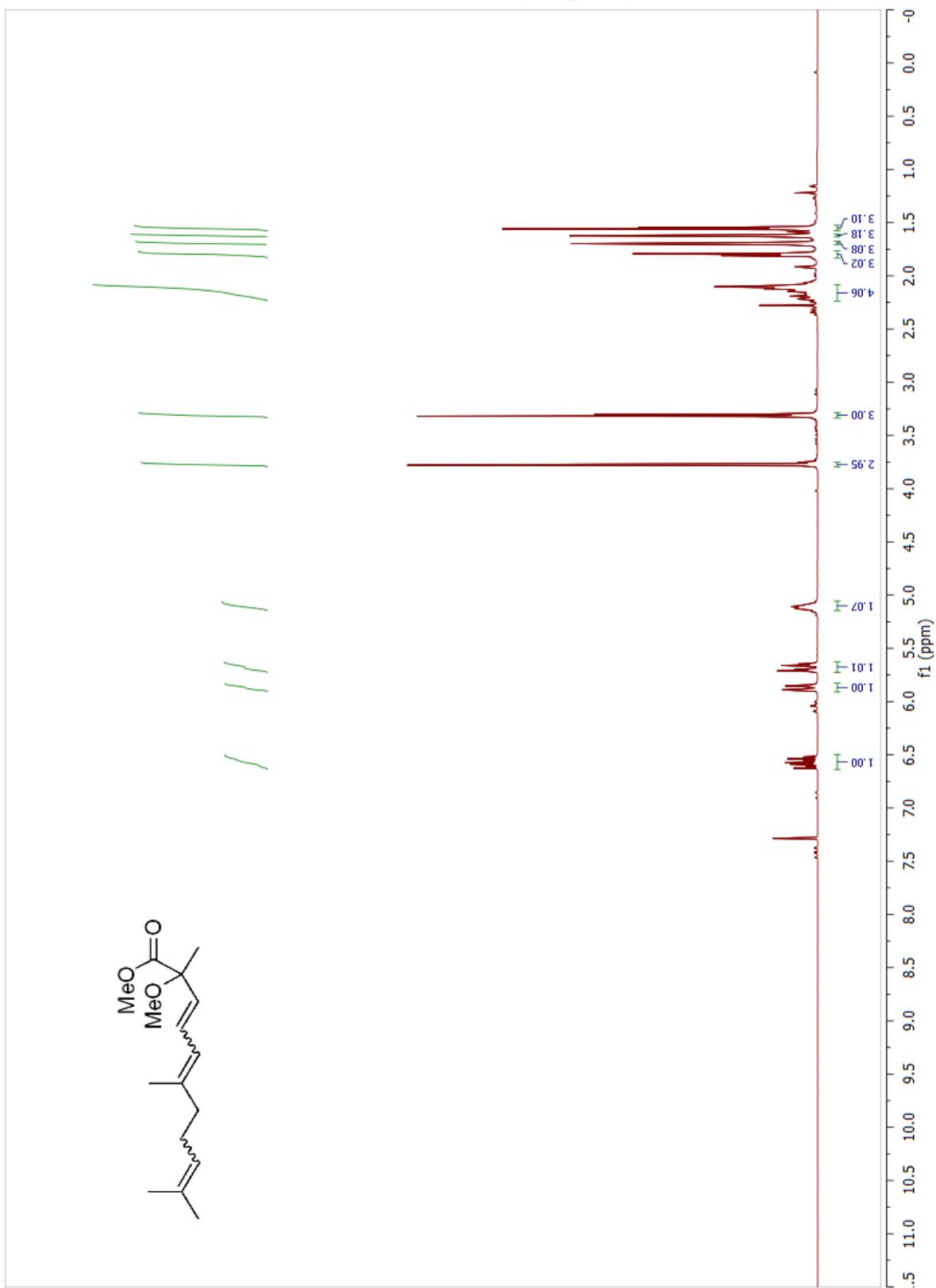
¹H NMR of (*E*)-methyl 4-(3,4-dimethoxy-3-methyl-4-oxobut-1-enyl)benzoate (1-59d)



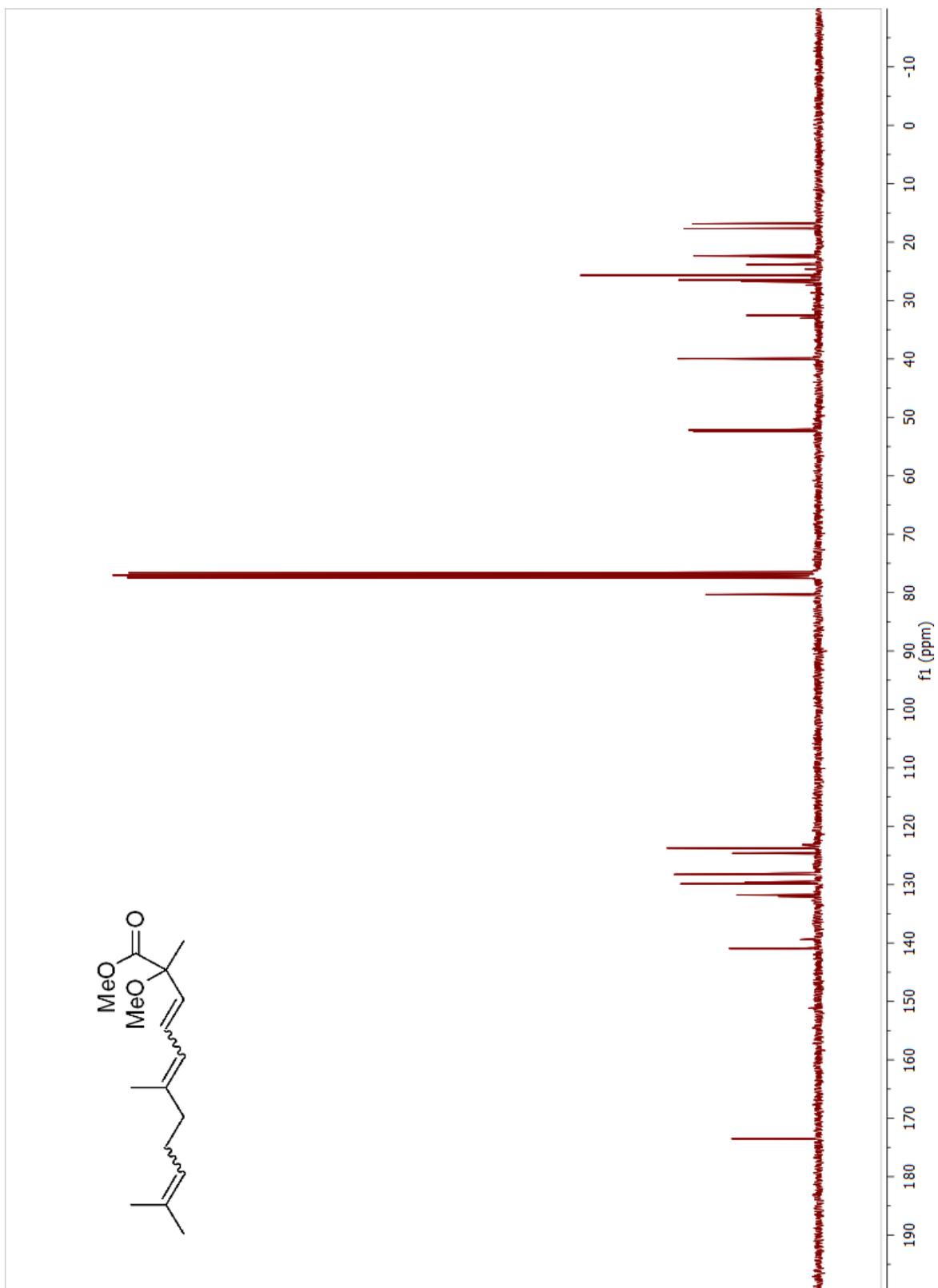
¹³C NMR of (*E*)-methyl 4-(3,4-dimethoxy-3-methyl-4-oxobut-1-enyl)benzoate (1-59d)



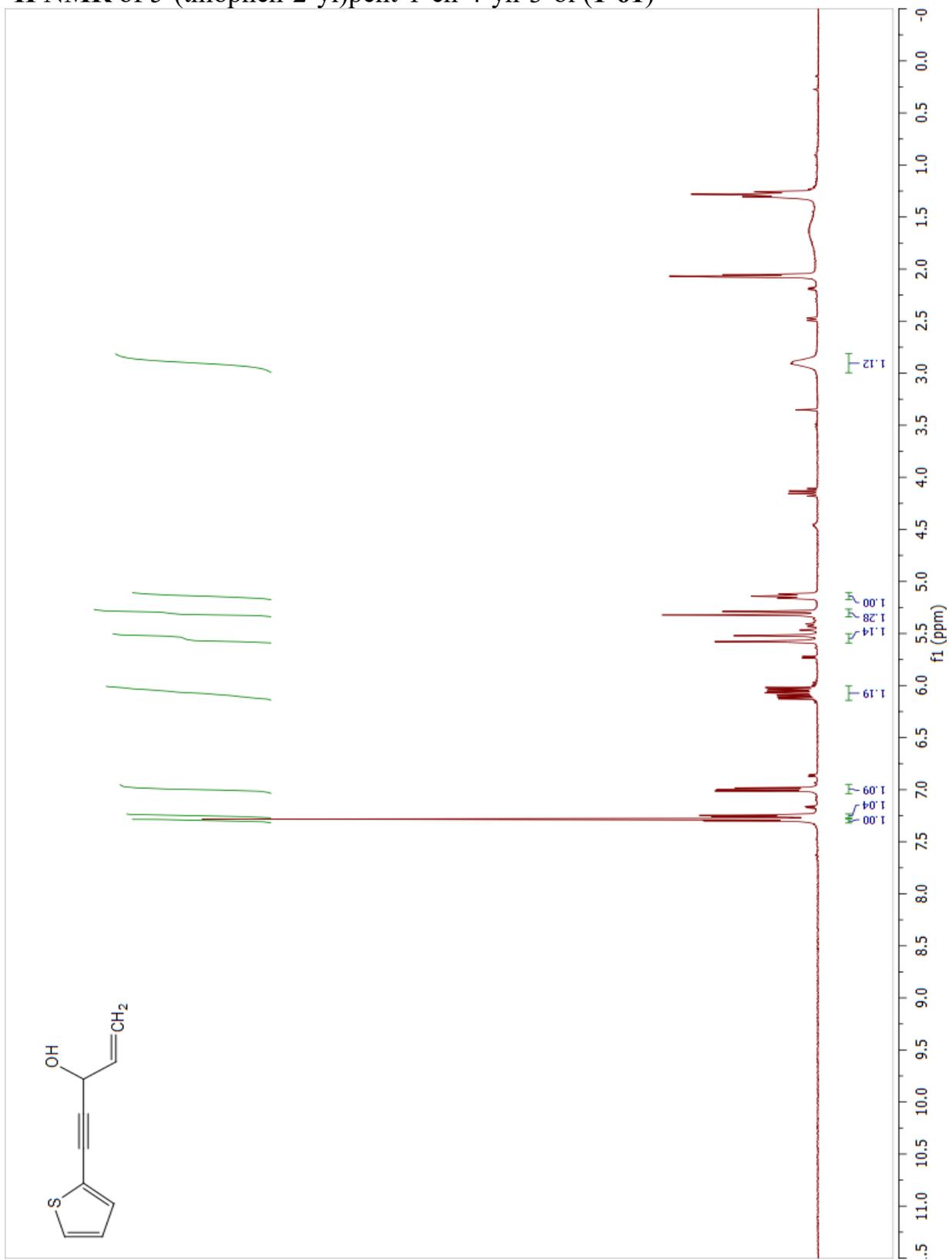
¹H NMR of mixture of isomers 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-59e**)



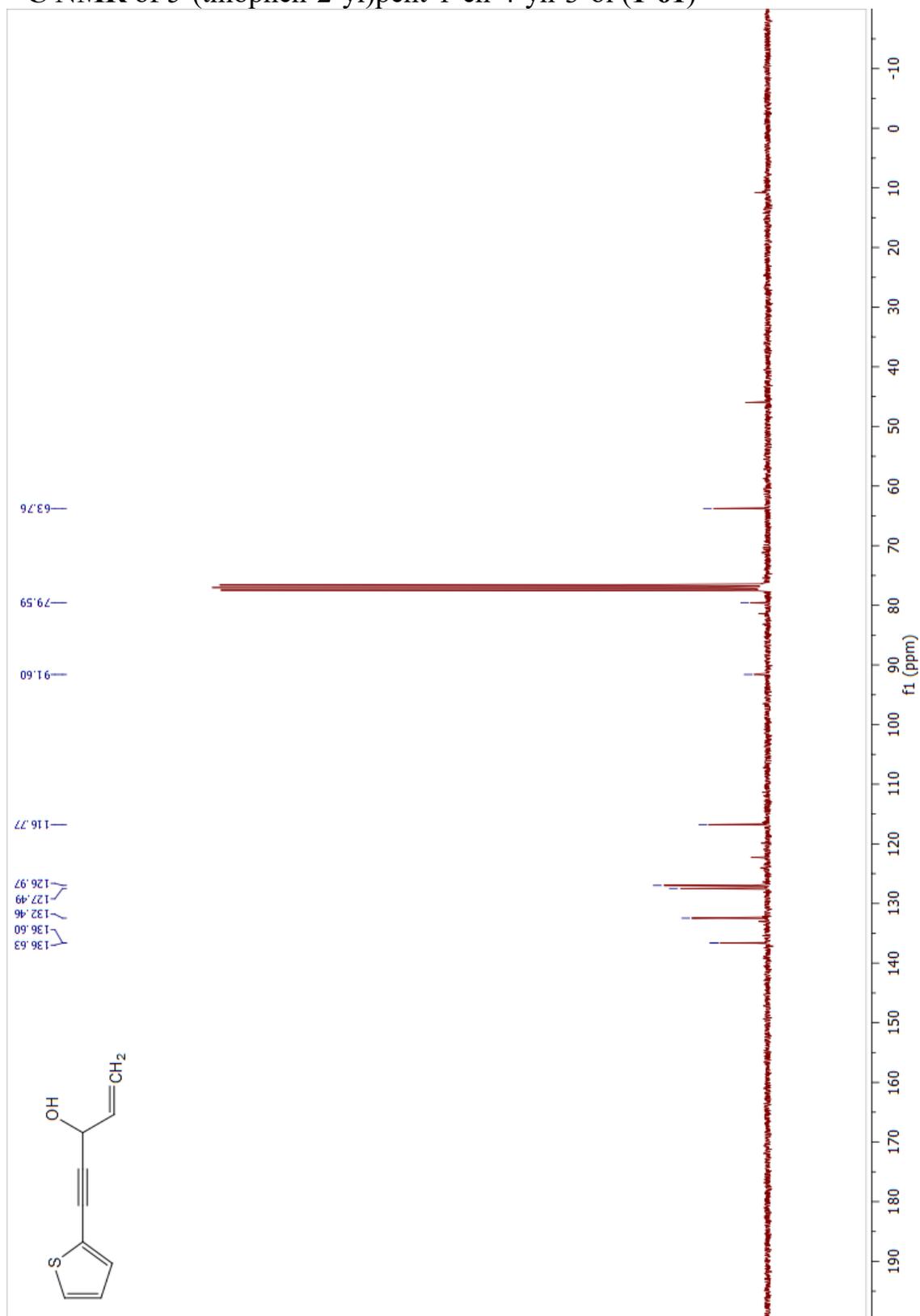
^{13}C NMR of mixture of isomers 2,2-dimethoxy-5-phenyl-2,3-dihydrofuran (**1-59e**)



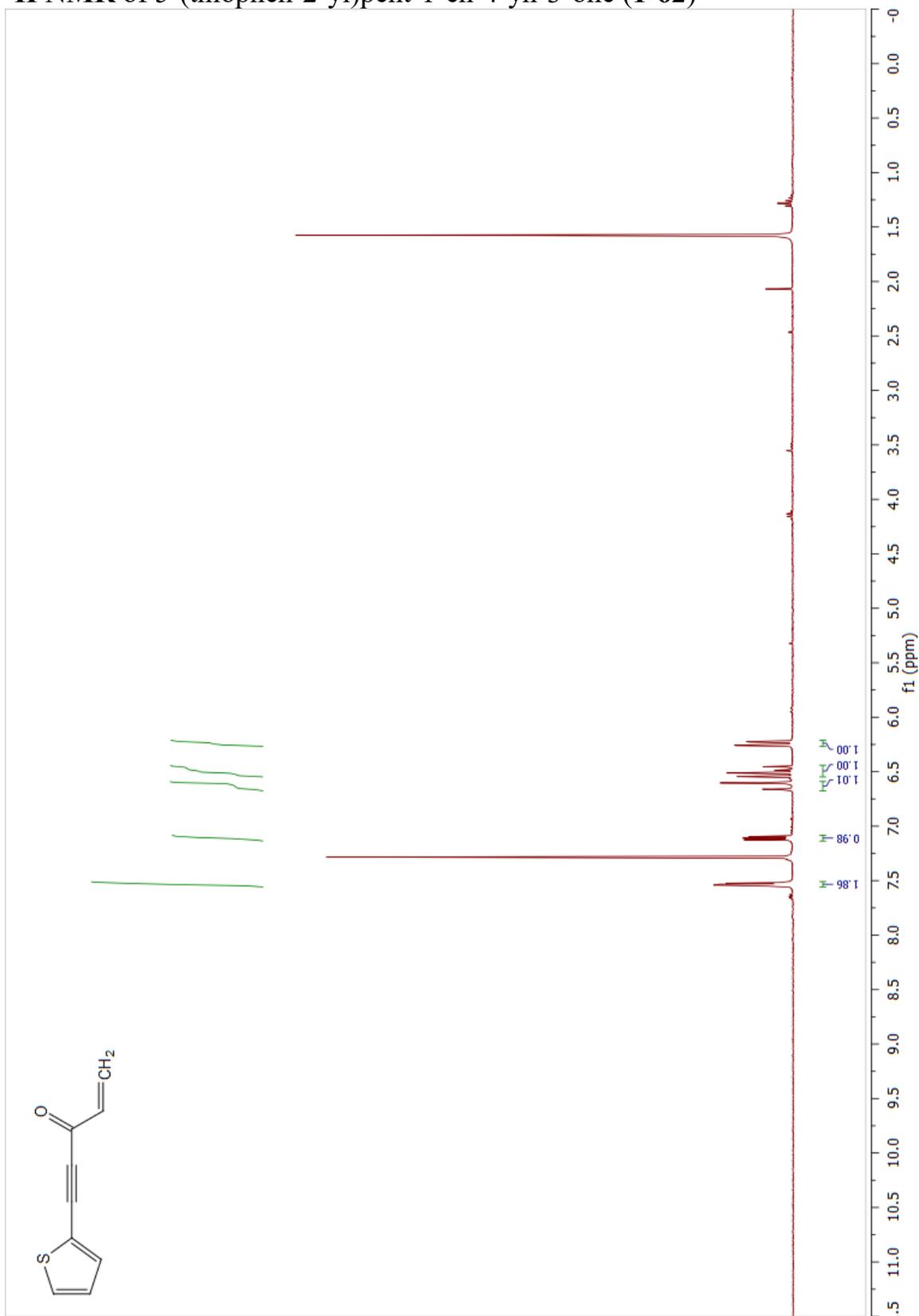
¹H NMR of 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-ol (**1-61**)



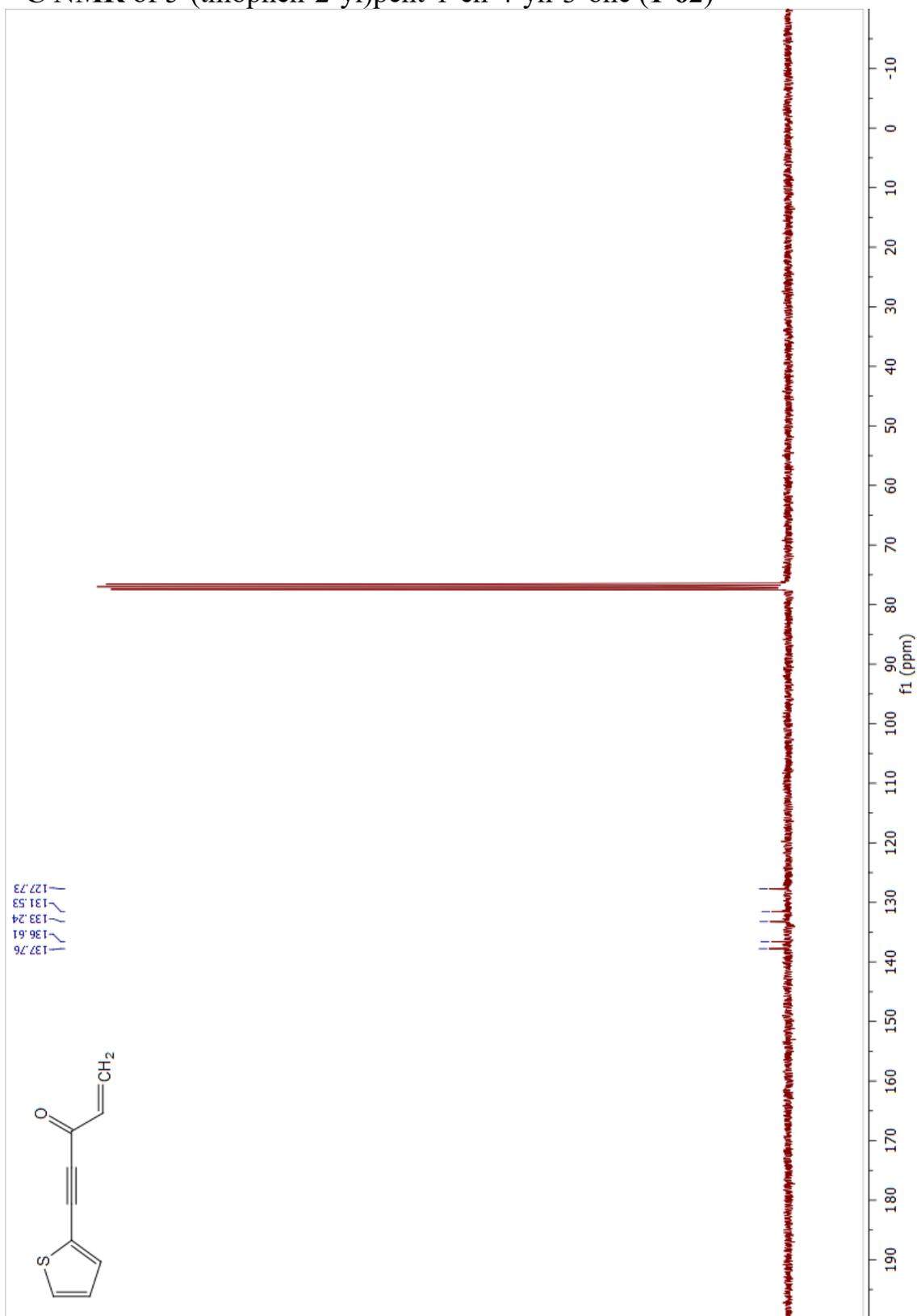
¹³C NMR of 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-ol (1-61)



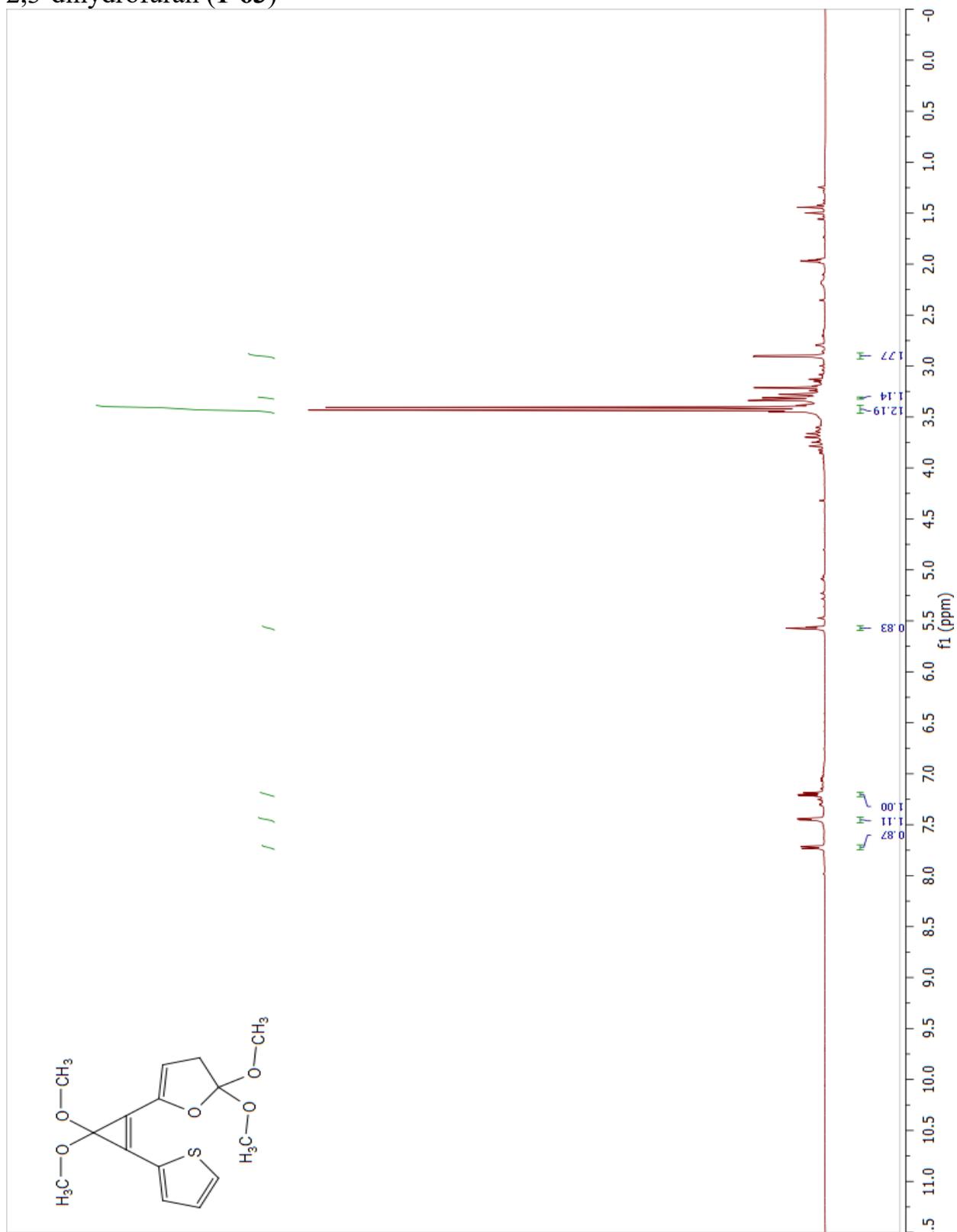
¹H NMR of 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-one (**1-62**)



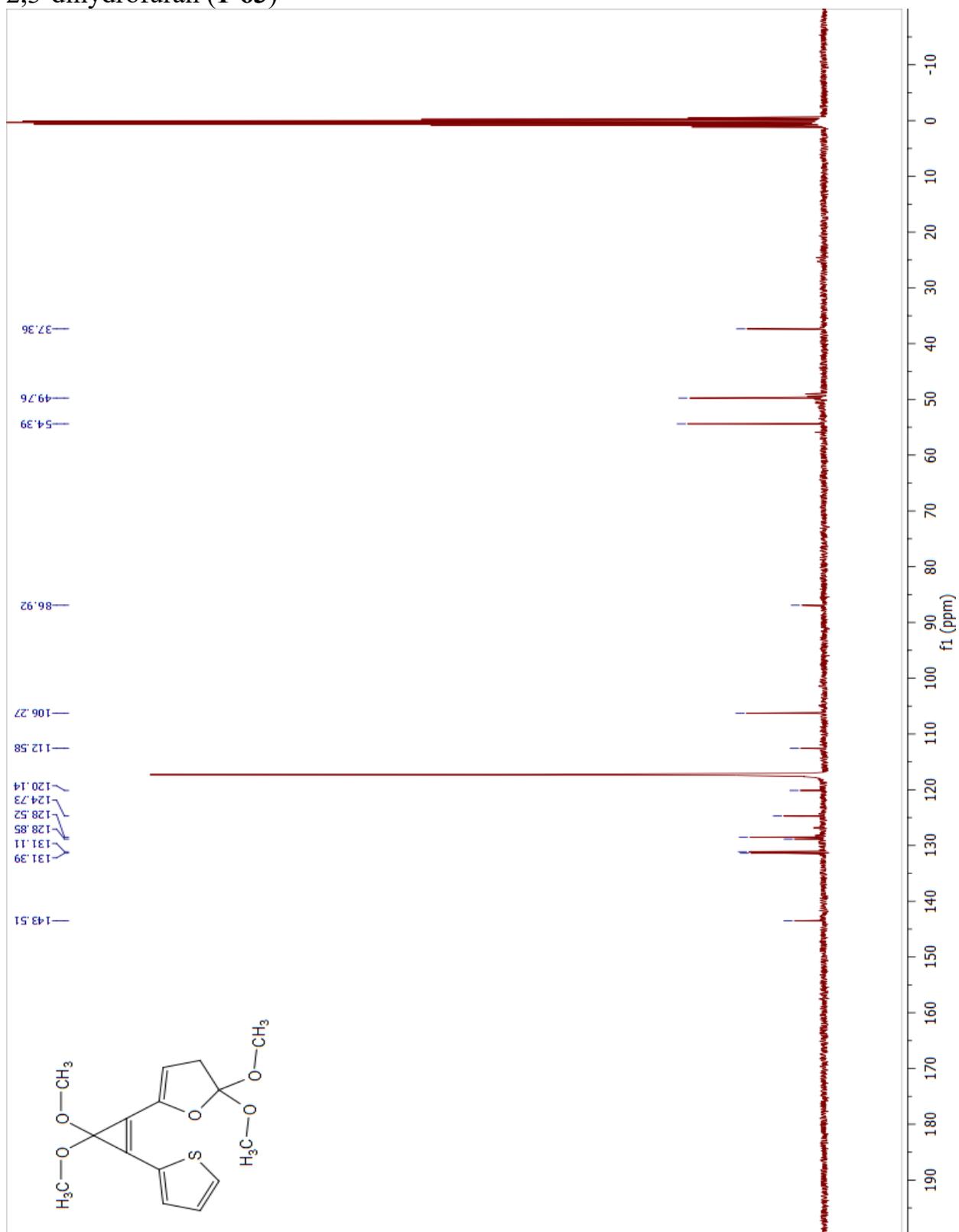
¹³C NMR of 5-(thiophen-2-yl)pent-1-en-4-yn-3-one (1-62)



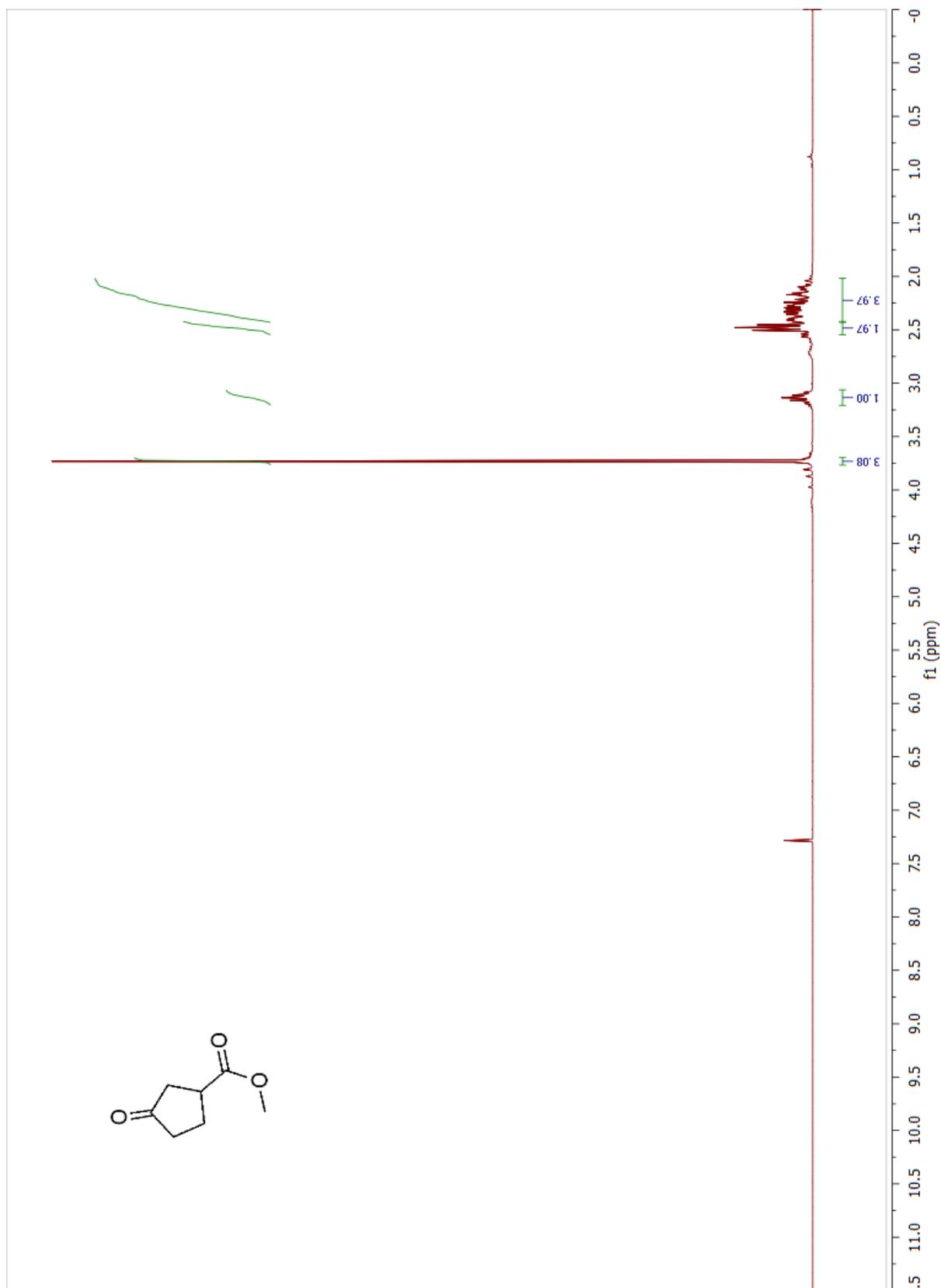
¹H NMR of 3-(3,3-dimethoxy-2-(thiophen-2-yl)cycloprop-1-enyl)-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (**1-63**)



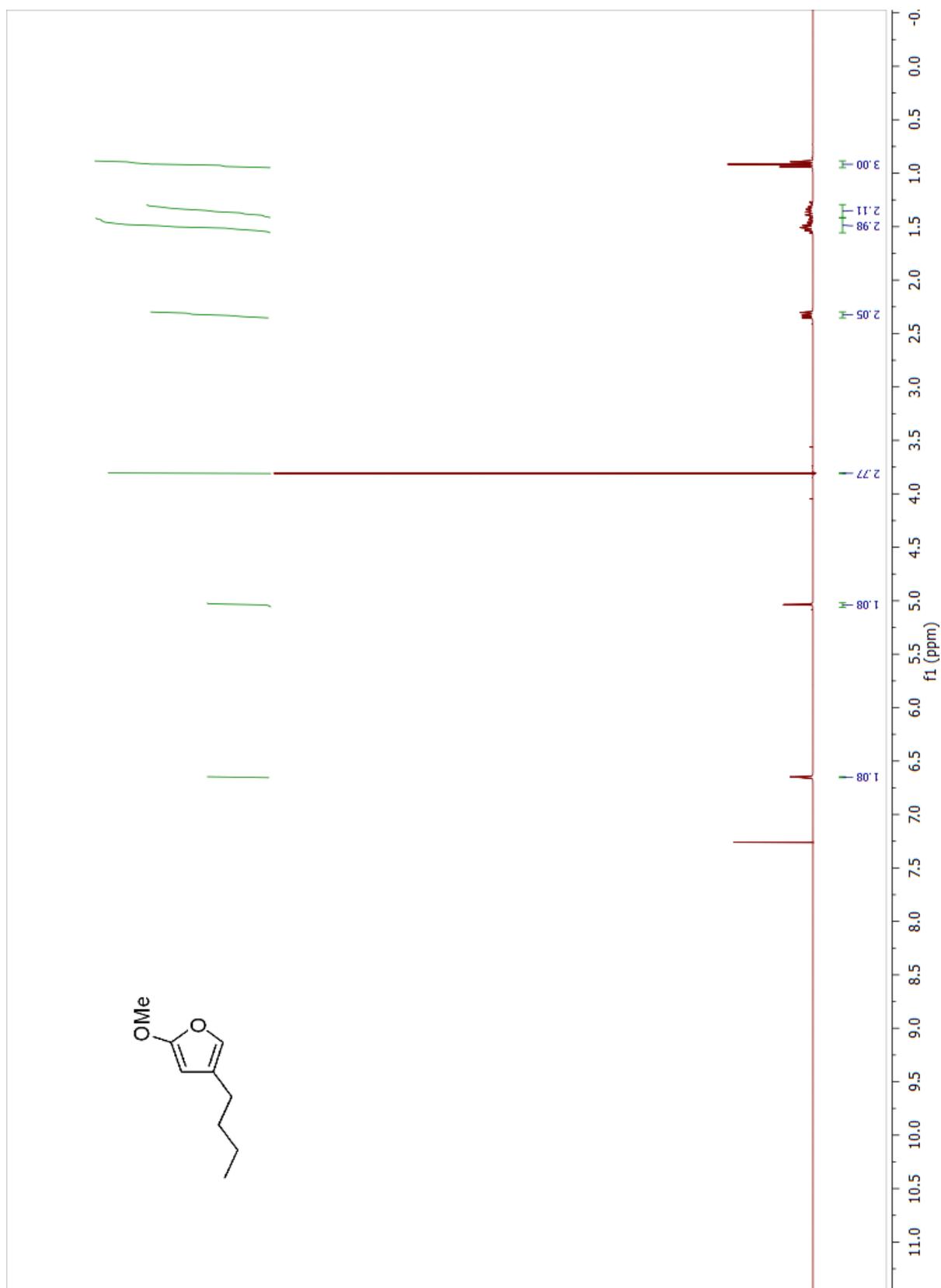
¹³C NMR of 3-(3,3-dimethoxy-2-(thiophen-2-yl)cycloprop-1-enyl)-2,2-dimethoxy-2,3-dihydrofuran (1-63)



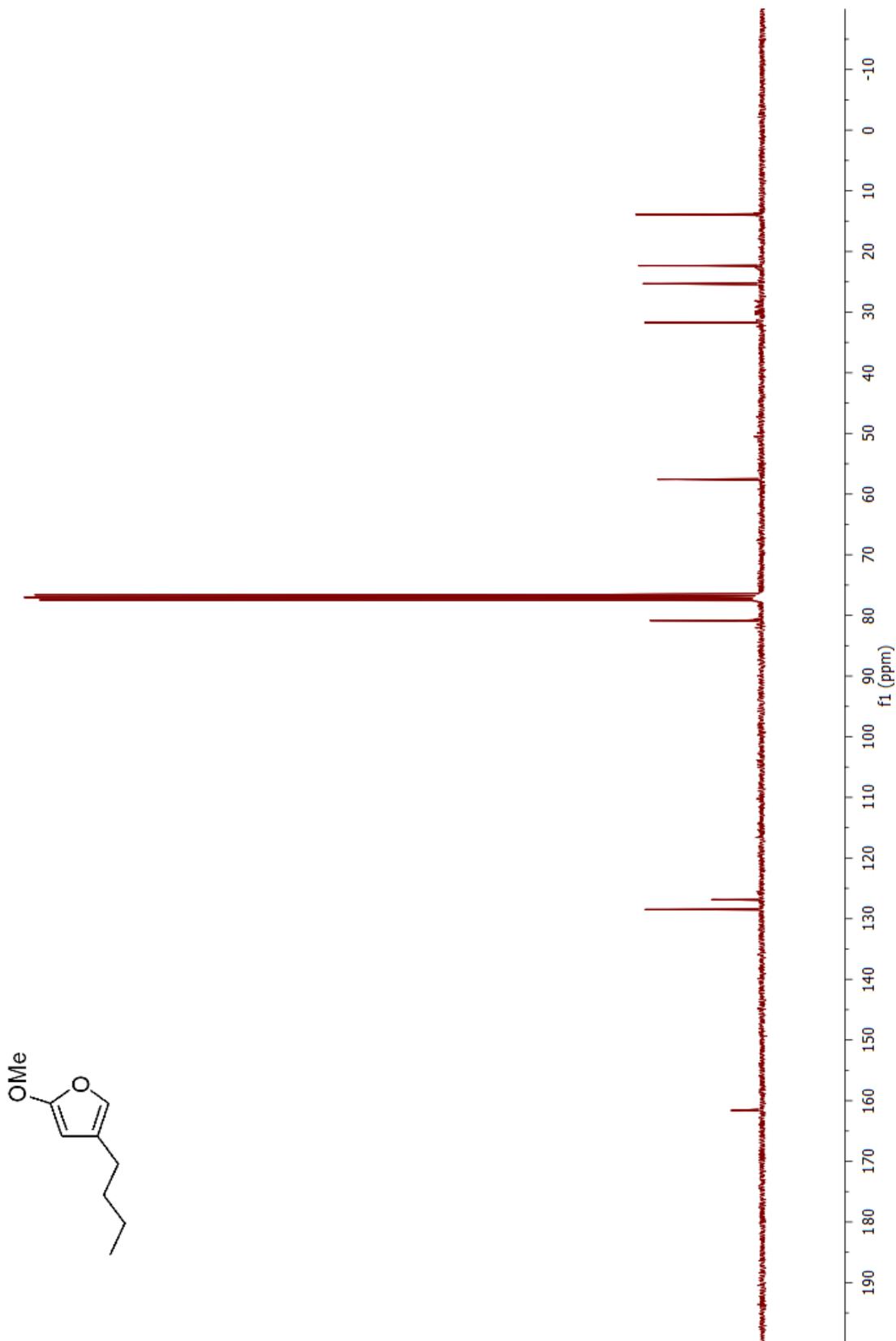
¹H NMR of methyl 3-oxocyclopentanecarboxylate (1-68)



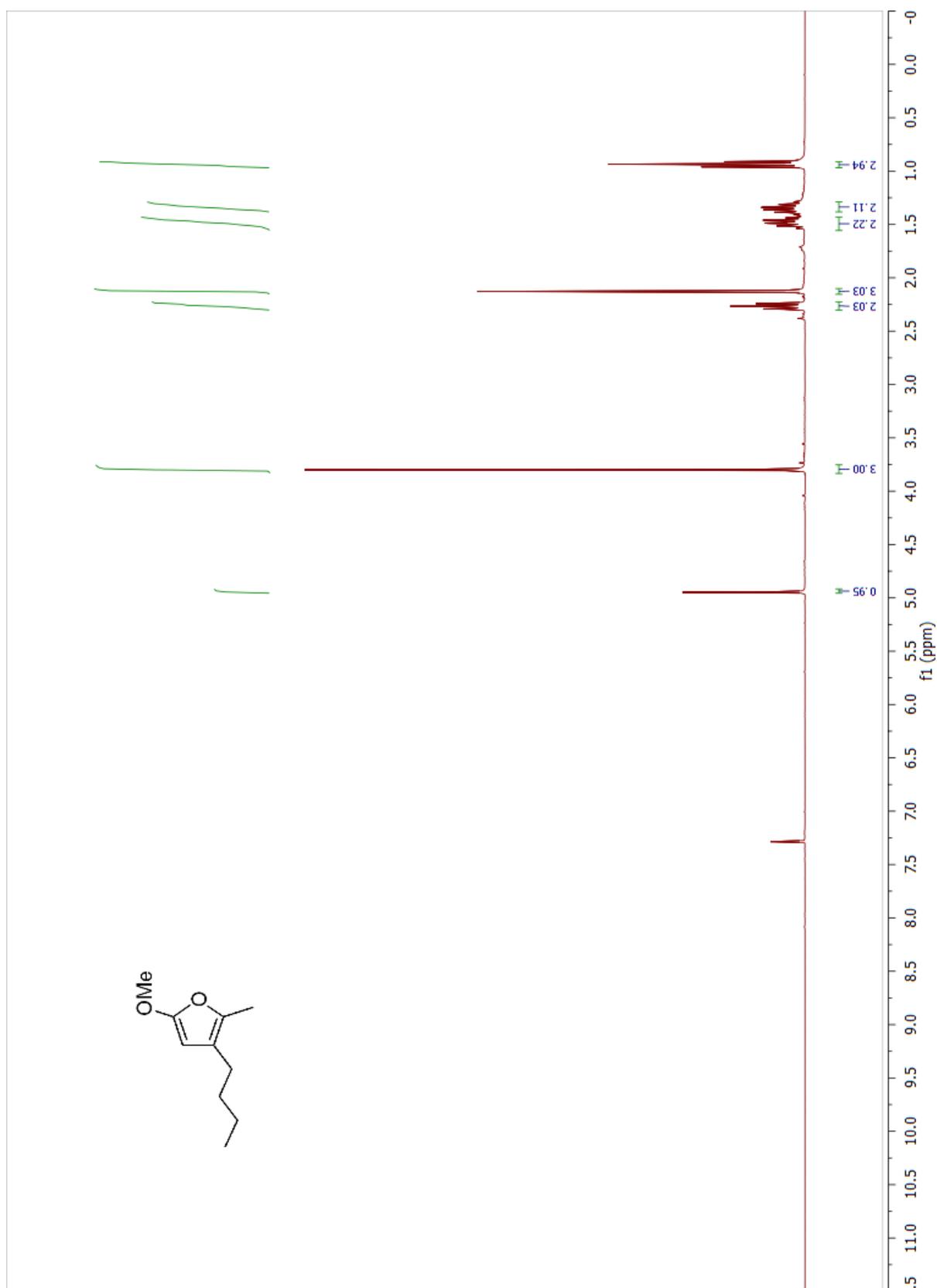
¹H NMR of 4-butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**)



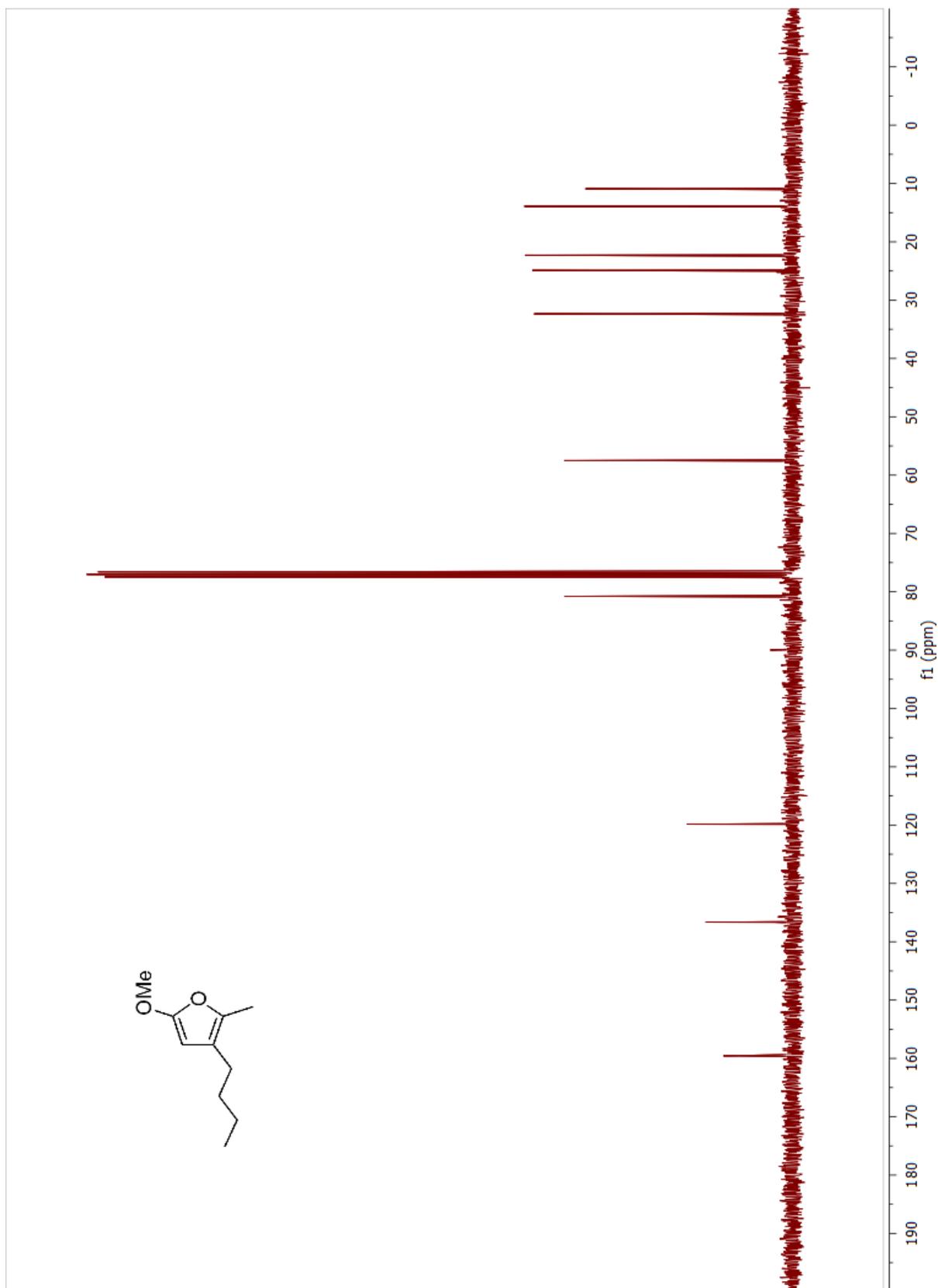
^{13}C NMR of 4-butyl-2-methoxyfuran (**2-24a**)



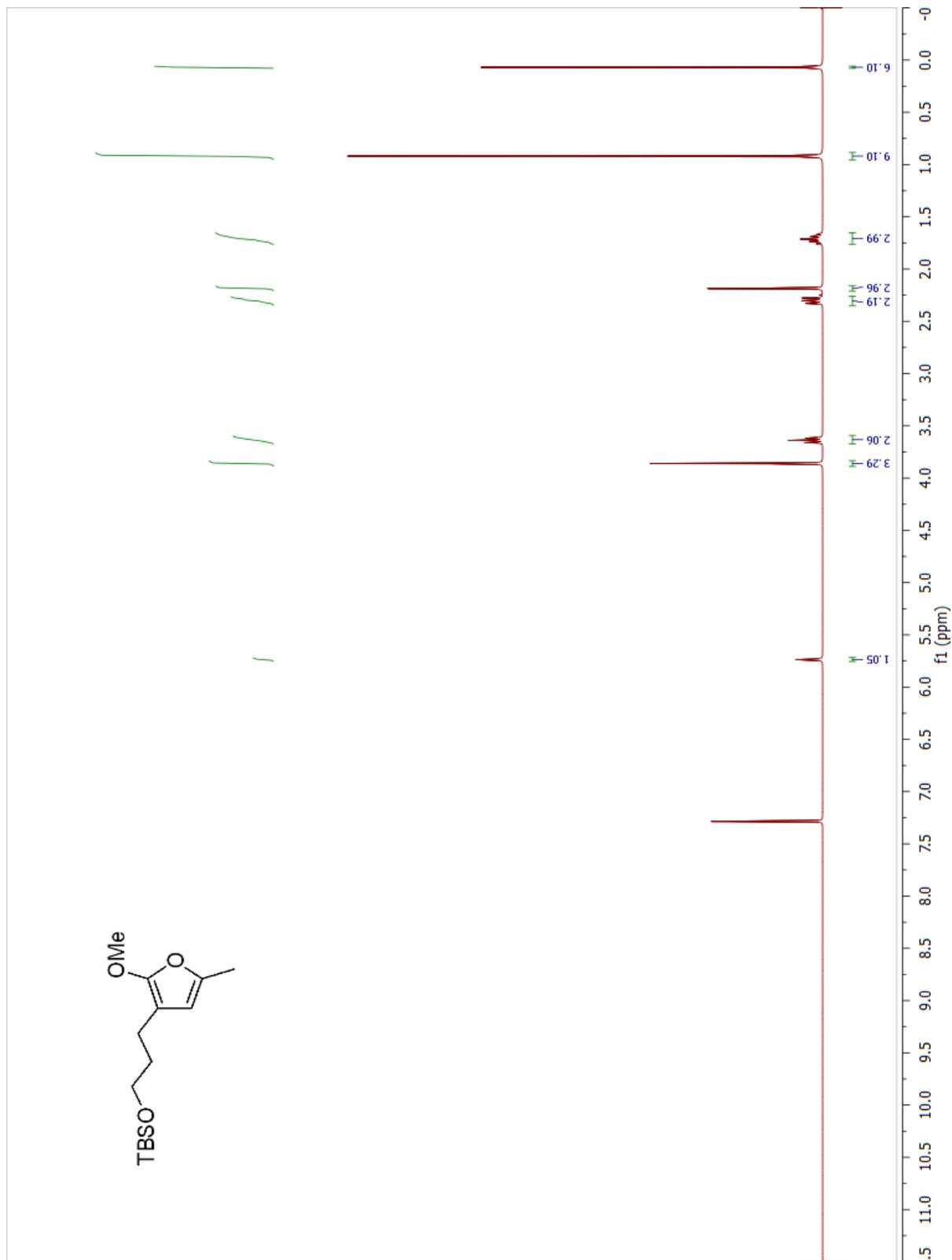
¹H NMR of 3-butyl-5-methoxy-2-methylfuran (2-24b)



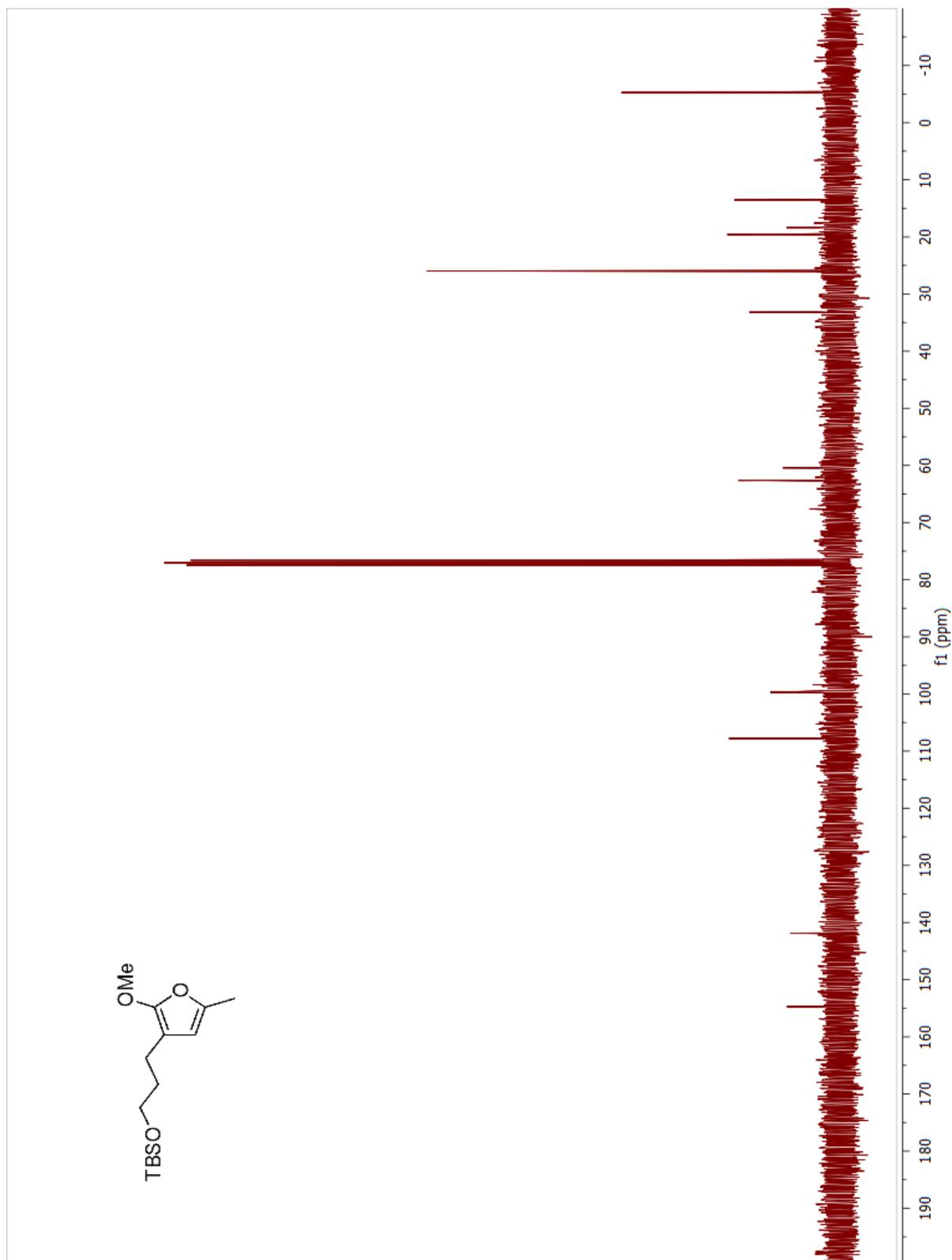
¹³C NMR of 3-butyl-5-methoxy-2-methylfuran (2-24b)



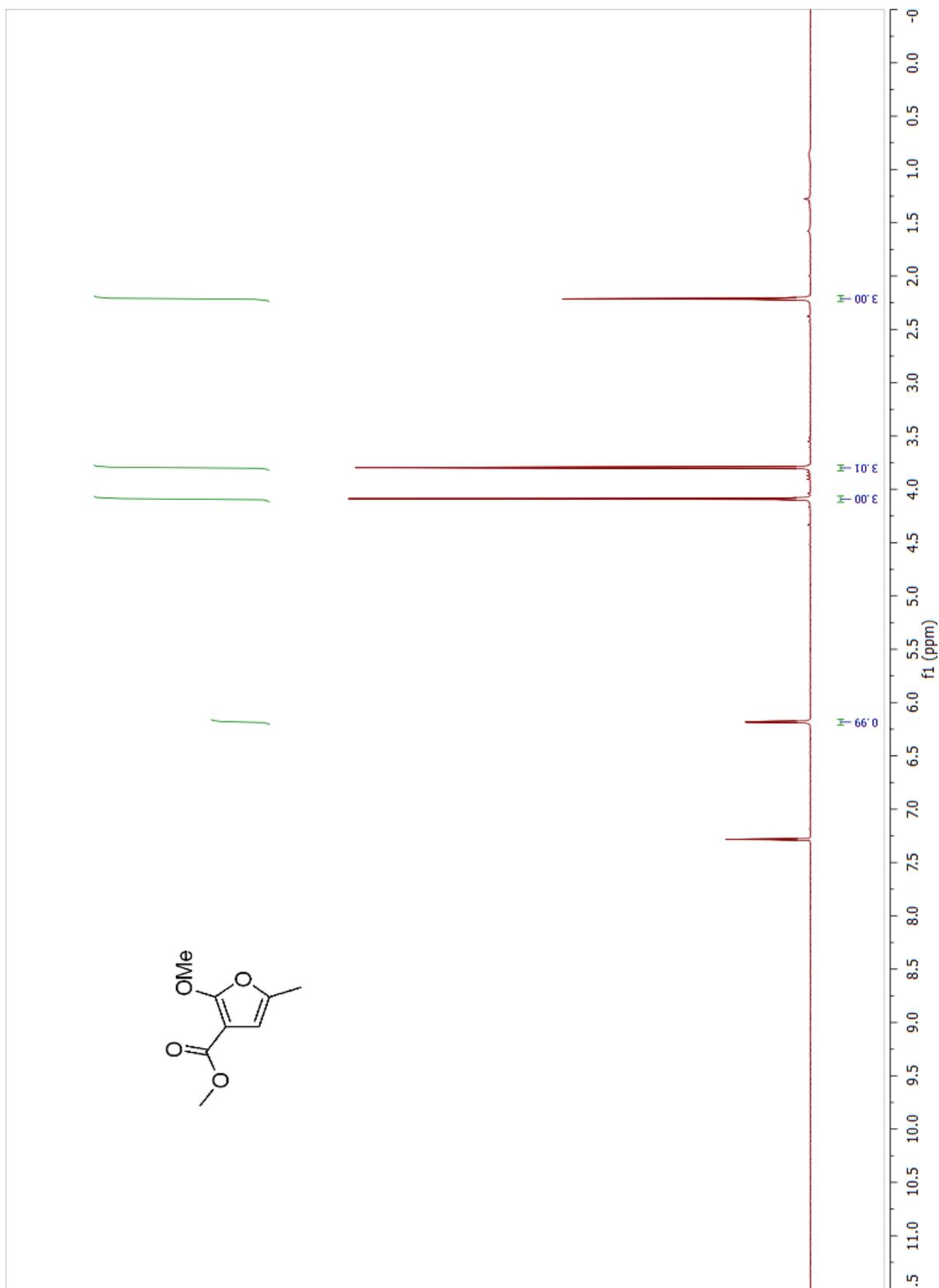
¹H NMR of *t*-butyl(3-(2-methoxy-5-methylfuran-3-yl)propoxy) dimethylsilane (2-24c)



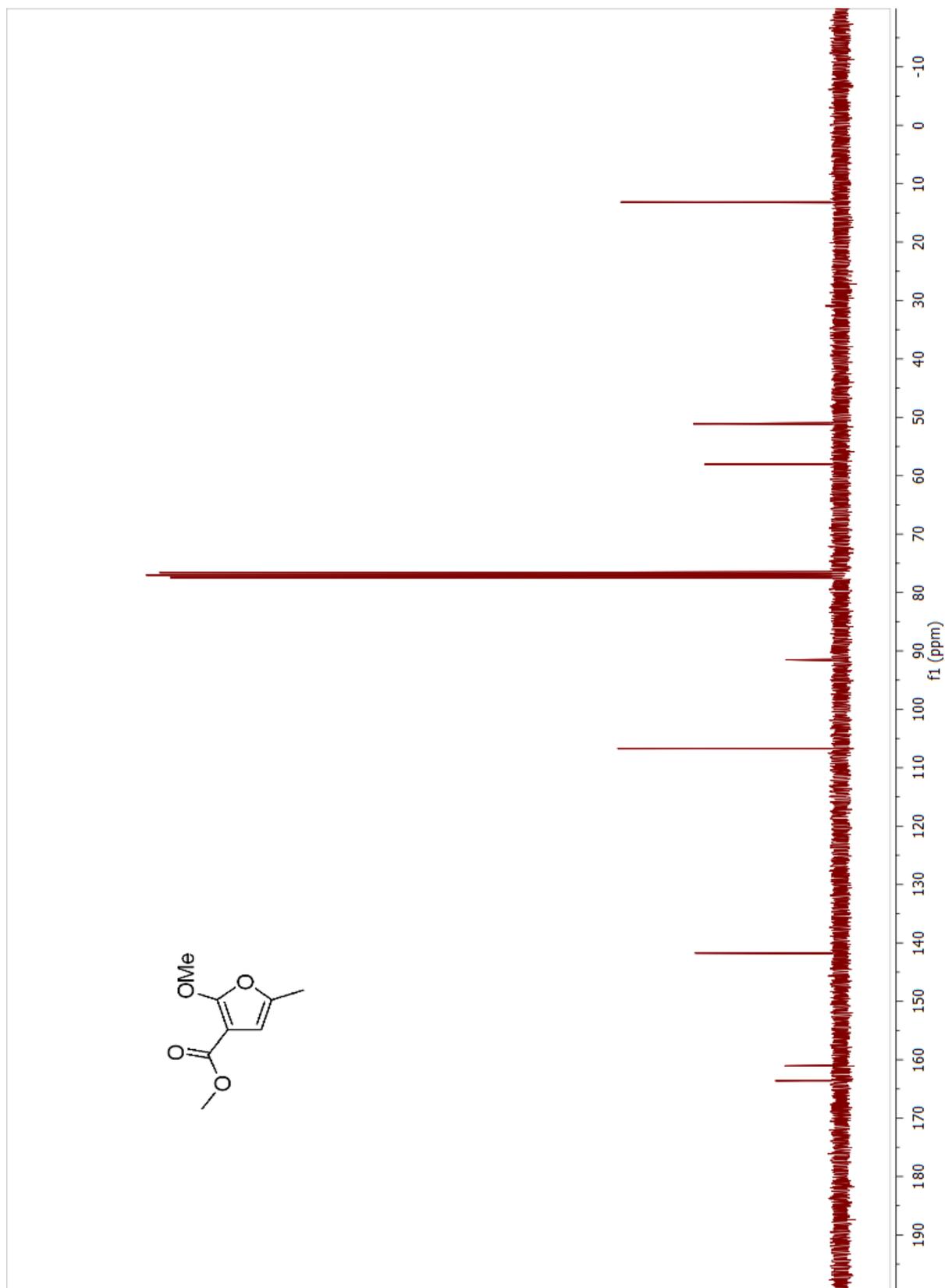
¹³C NMR of *t*-butyl(3-(2-methoxy-5-methylfuran-3-yl)propoxy) dimethylsilane (2-24c)



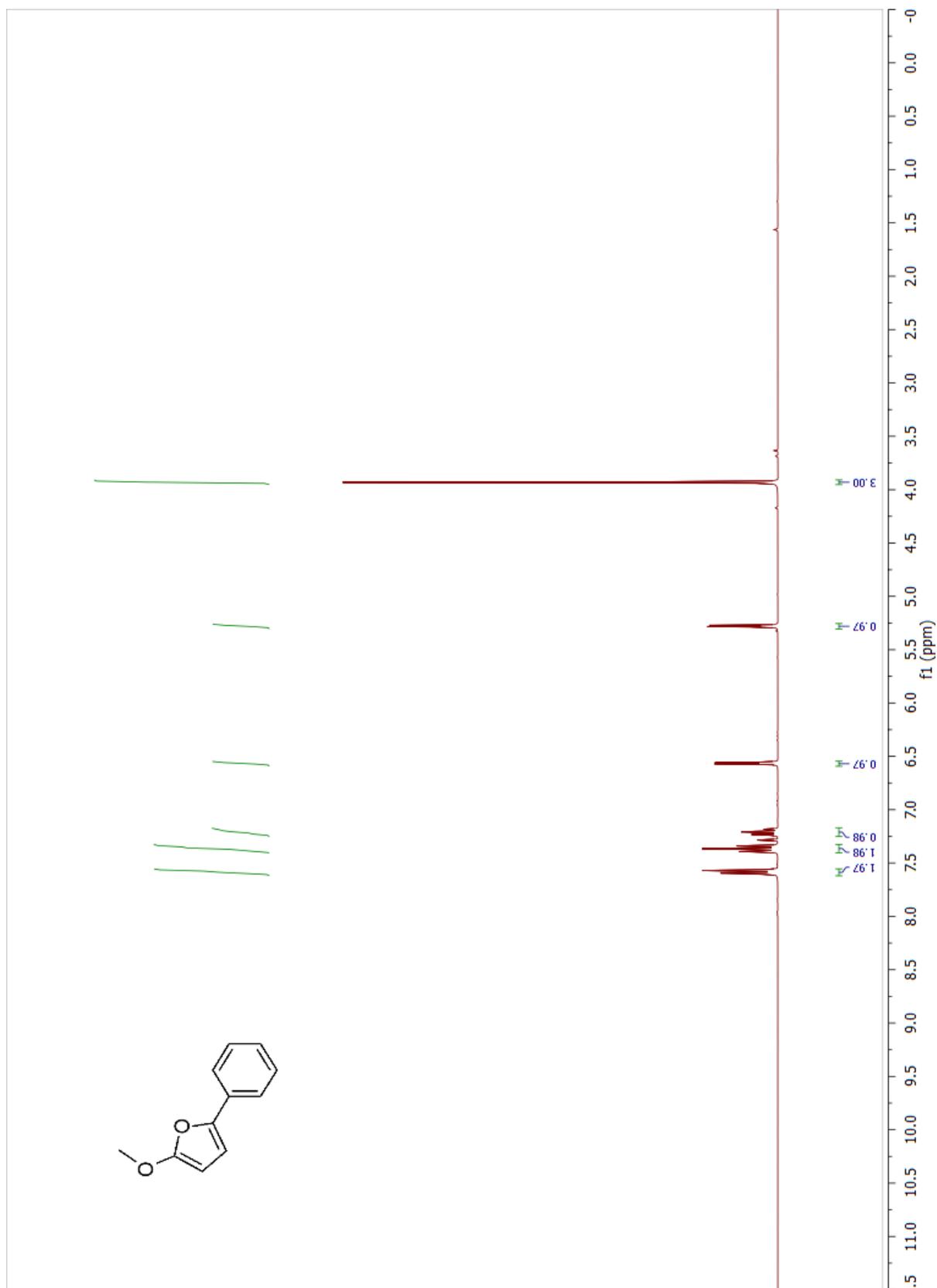
¹H NMR of methyl 2-methoxy-5-methylfuran-3-carboxylate (**2-24g**)



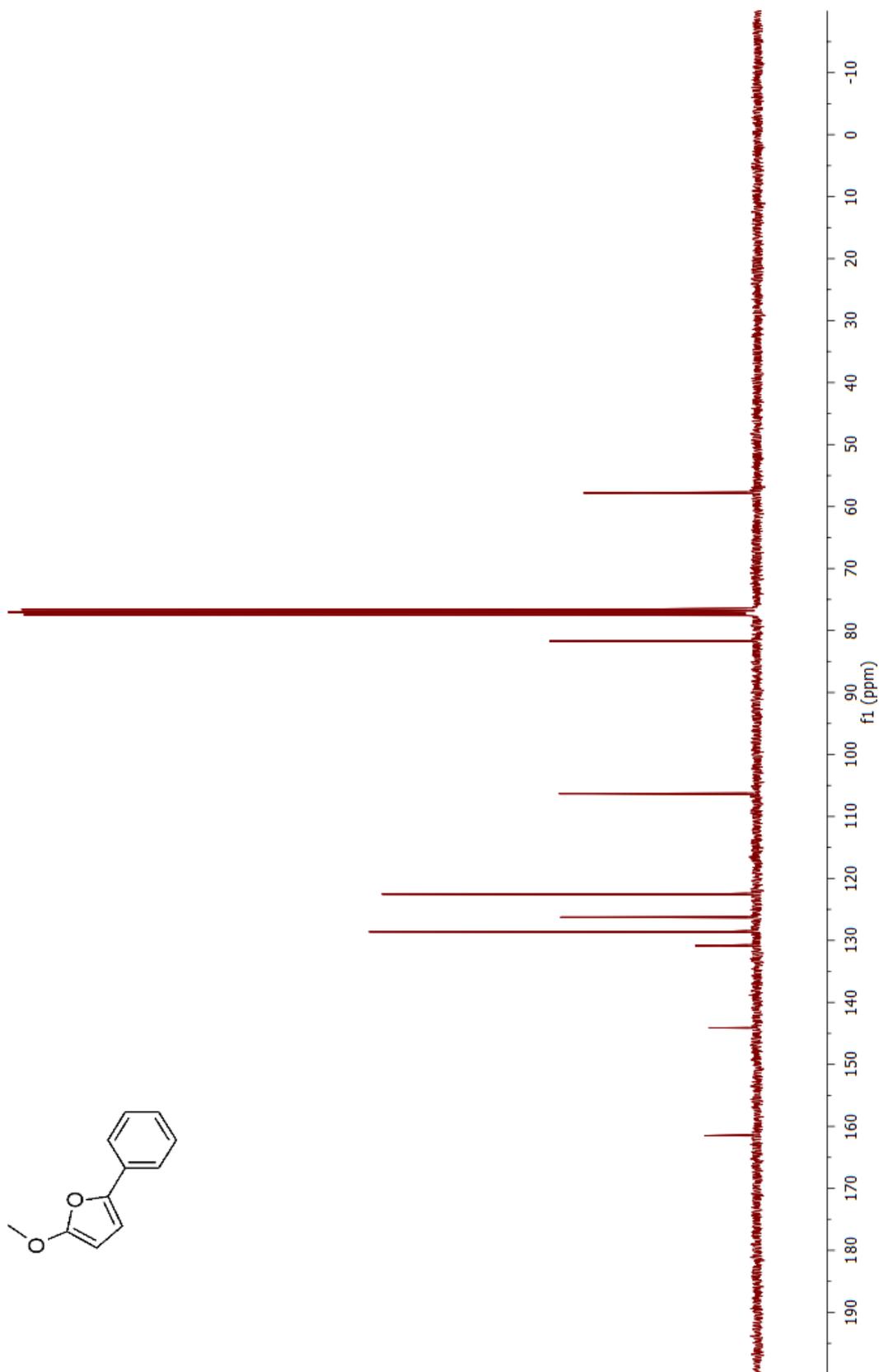
¹³C NMR of methyl 2-methoxy-5-methylfuran-3-carboxylate (2-24g)



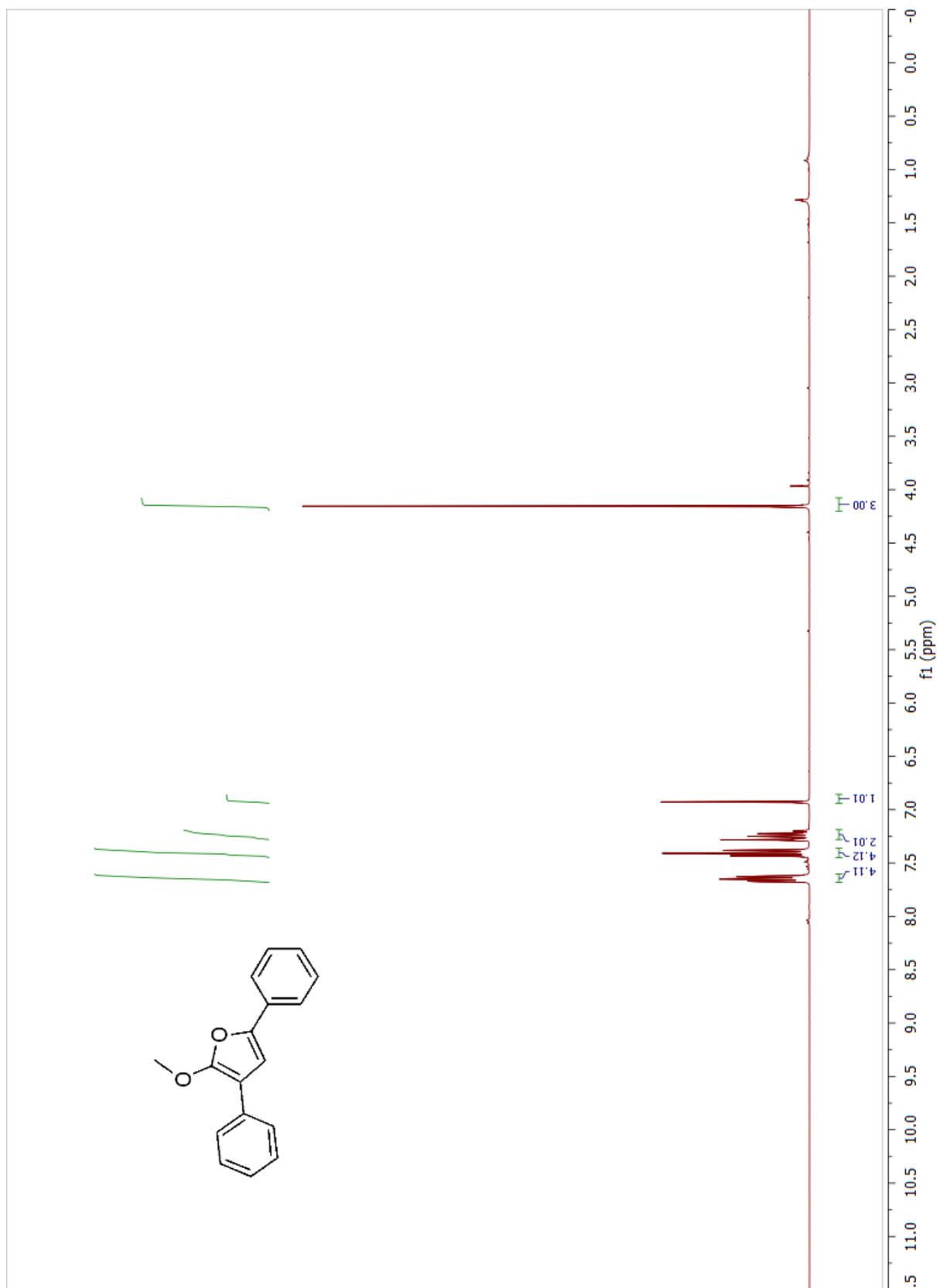
¹H NMR of 2-methoxy-5-phenylfuran (**2-24h**)



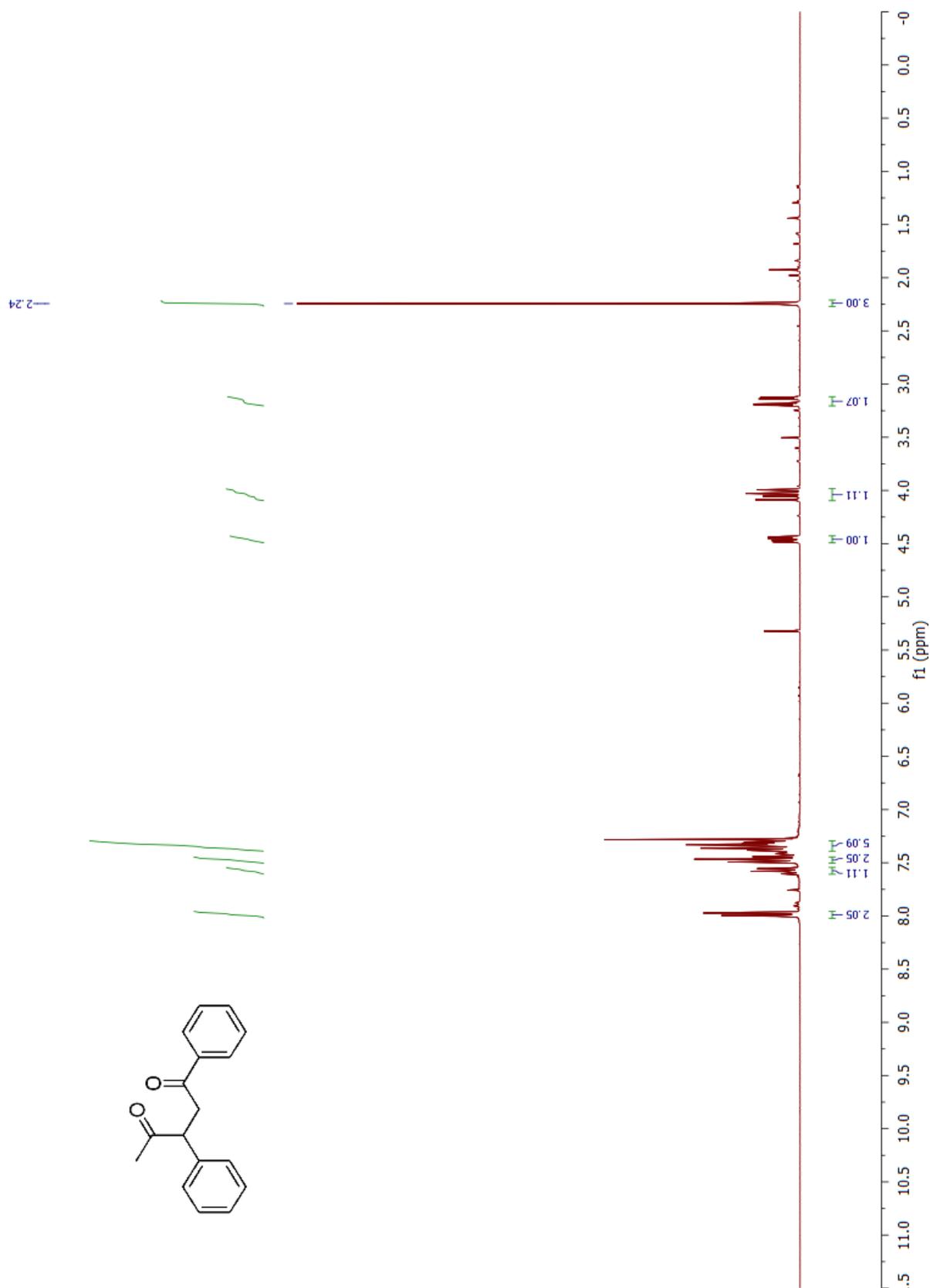
¹³C NMR of 2-methoxy-5-phenylfuran (2-24h)



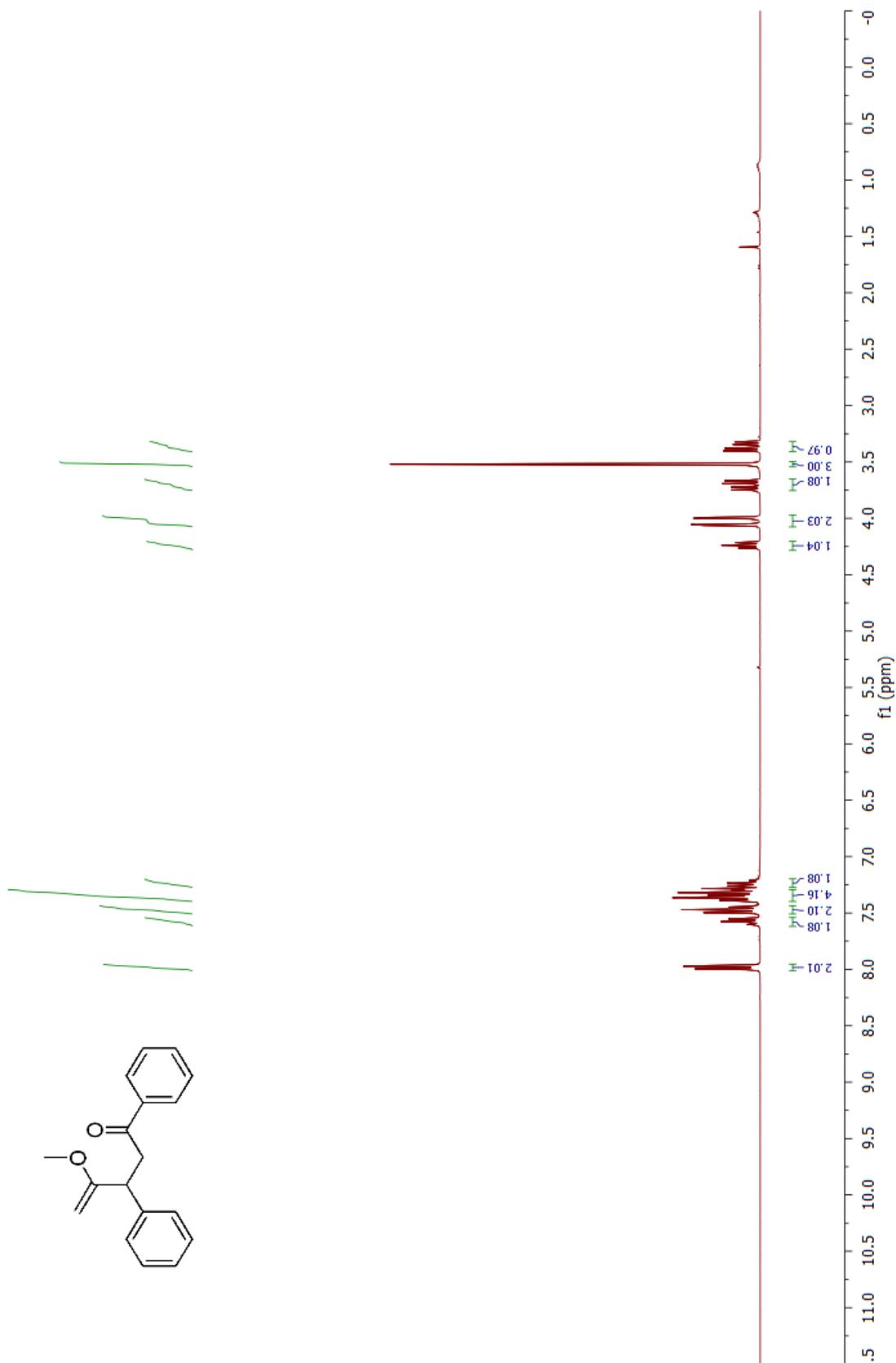
¹H NMR of 2-methoxy-3,5-diphenylfuran (2-24i)



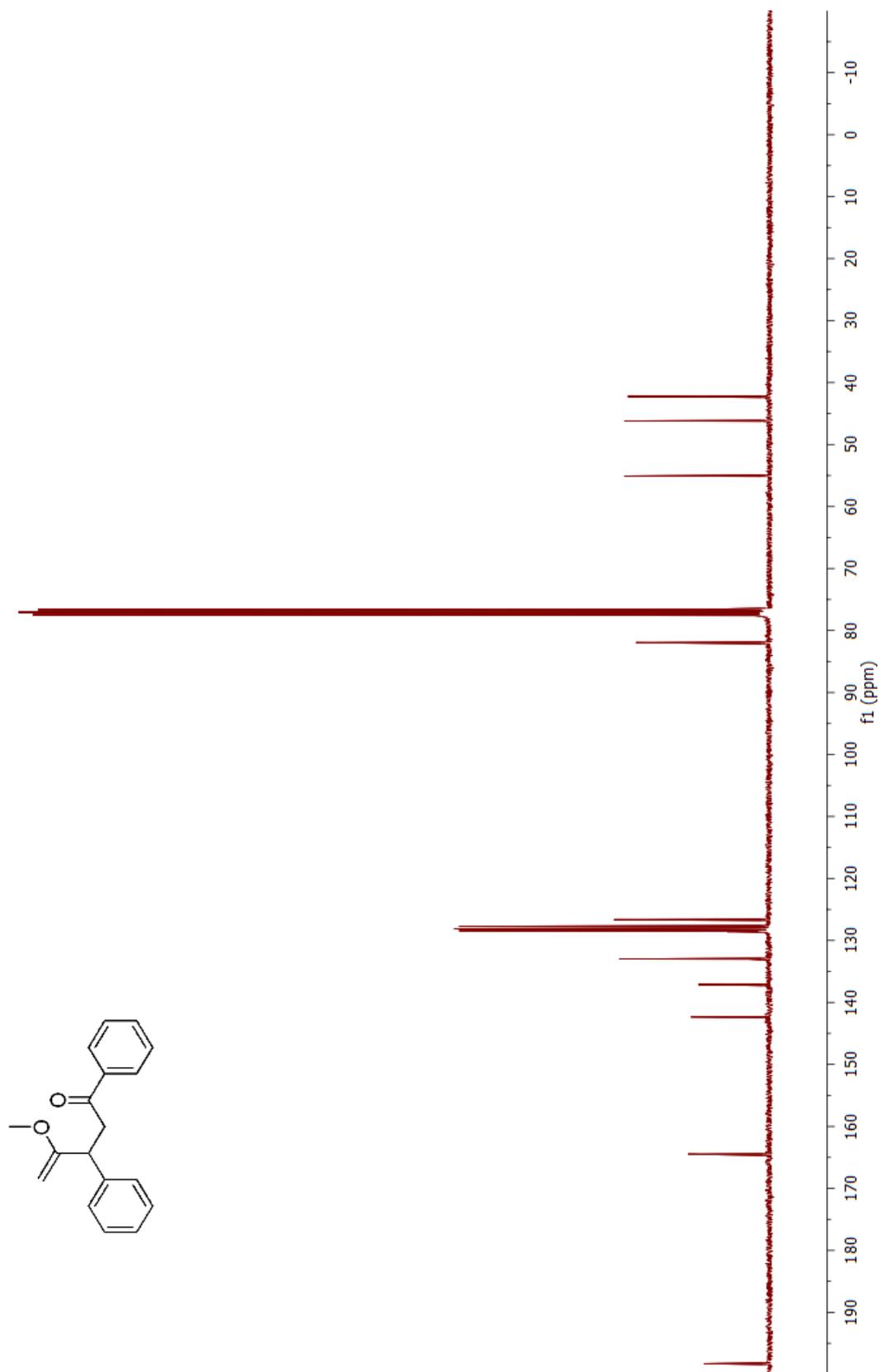
^1H NMR of 1,3-diphenylpentane-1,4-dione



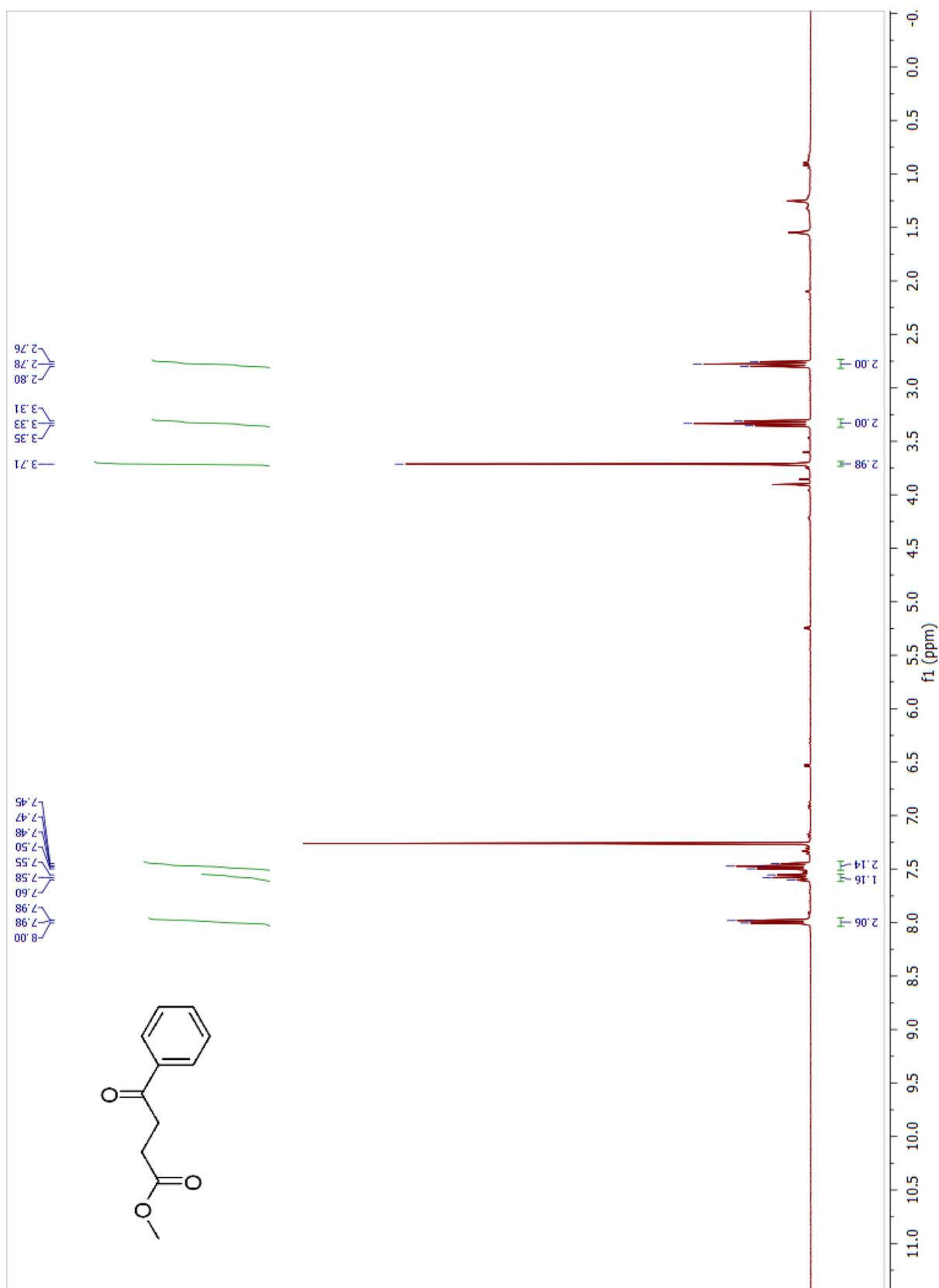
¹H NMR of 4-methoxy-1,3-diphenylpent-4-en-1-one



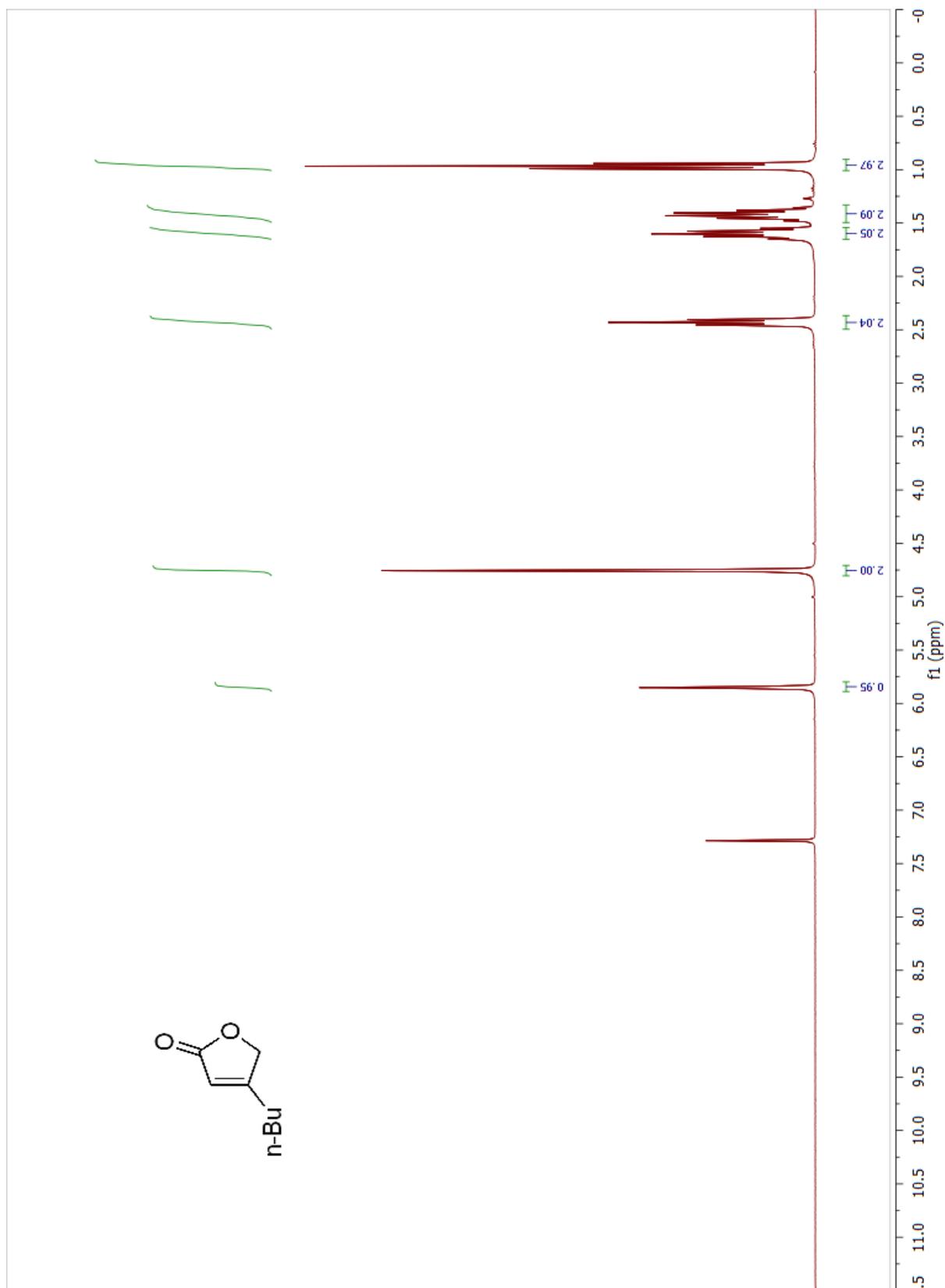
^{13}C NMR of 4-methoxy-1,3-diphenylpent-4-en-1-one



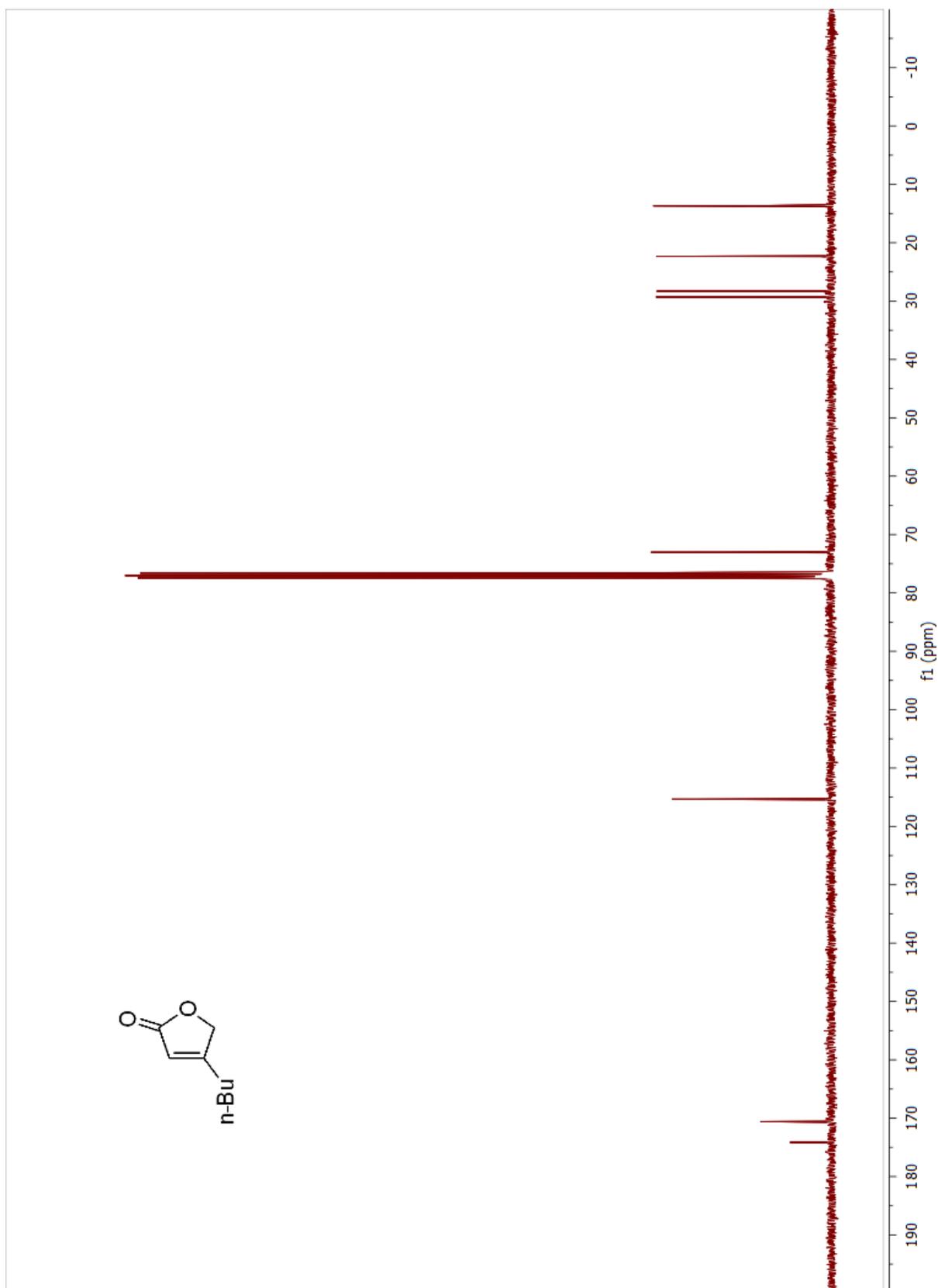
¹H NMR of methyl 4-oxo-4-phenylbutanoate (**2-27a**)



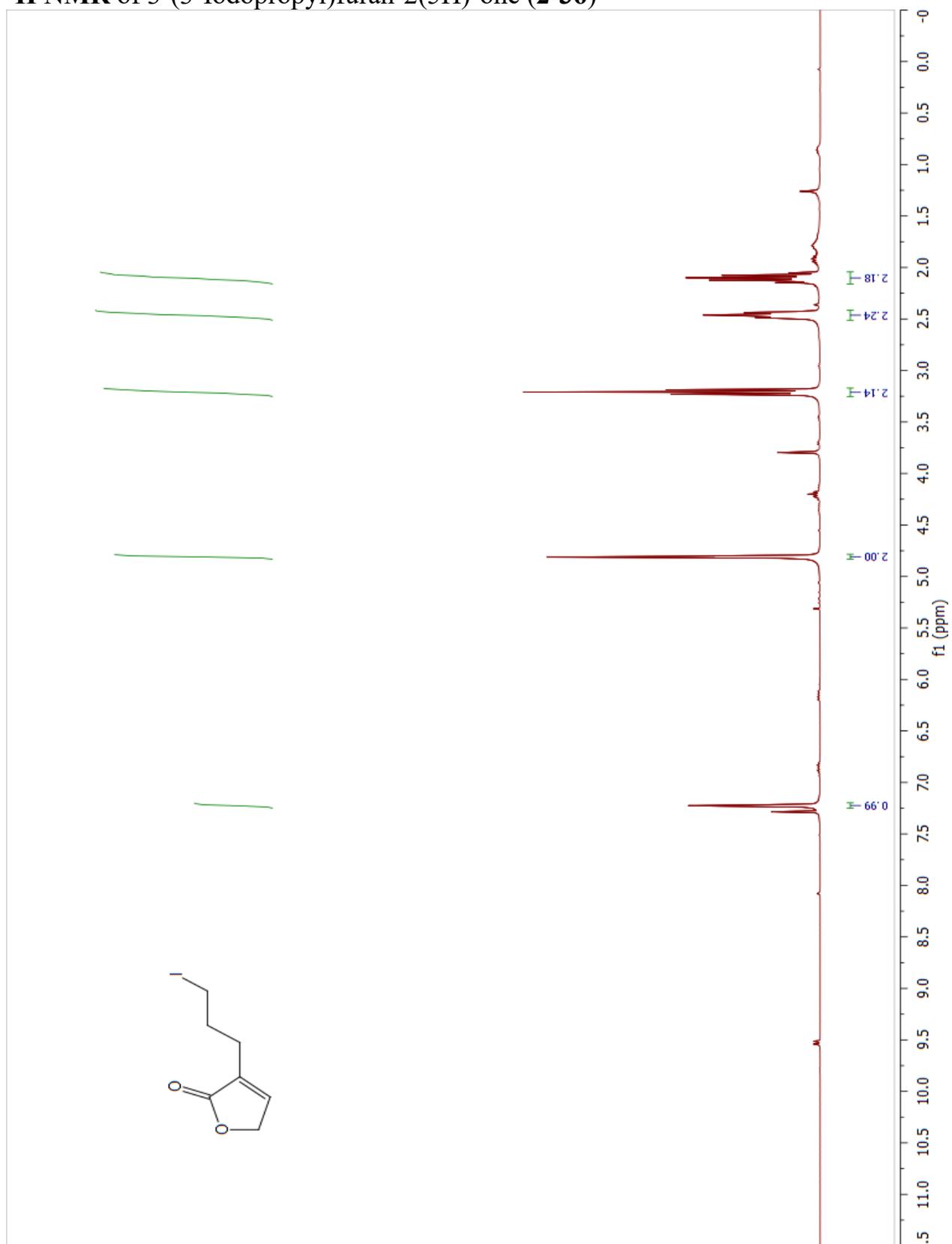
¹H NMR of 4-butylfuran-2(5H)-one (2-28)



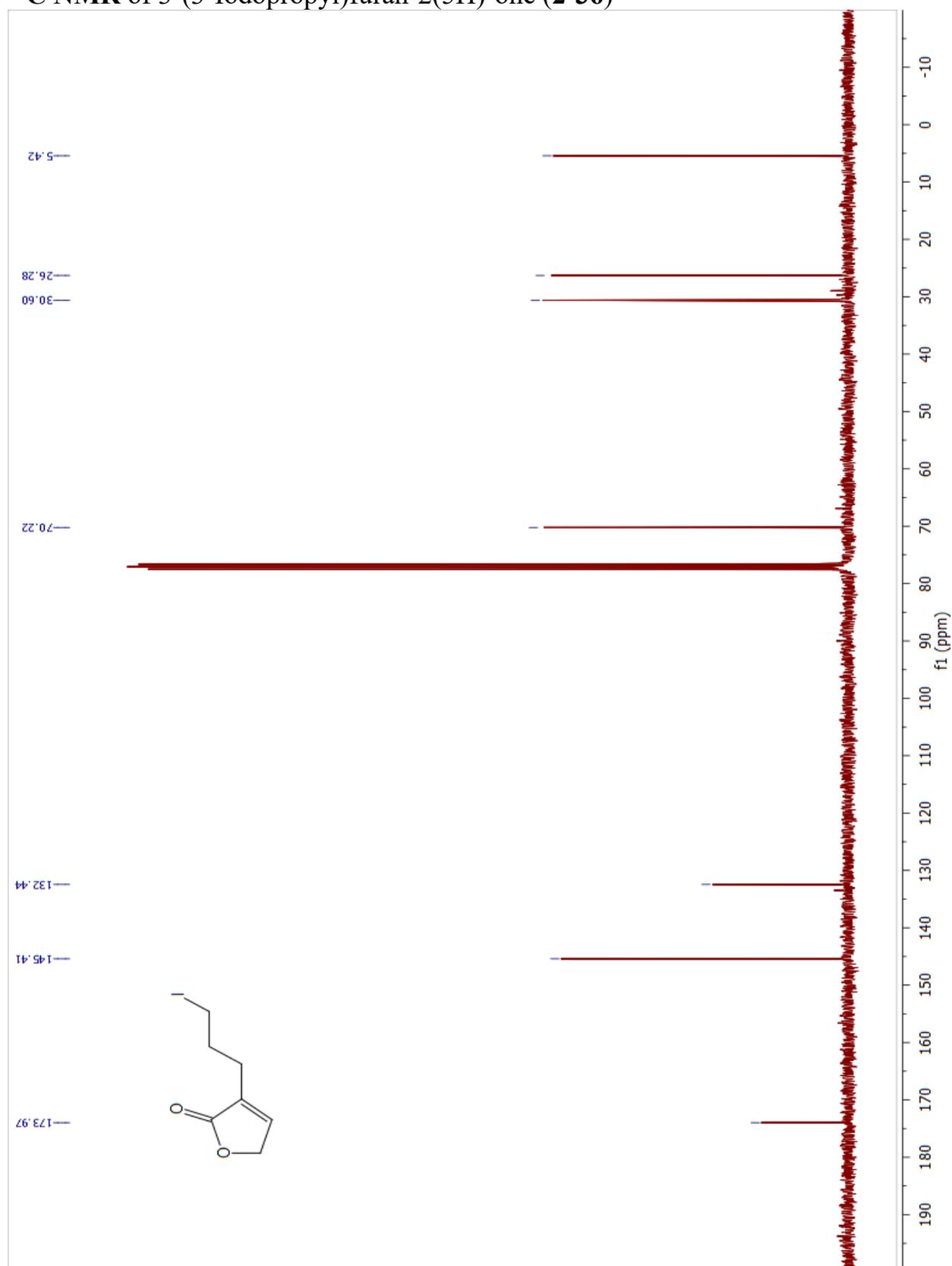
^{13}C NMR of 4-butylfuran-2(5H)-one (2-28)



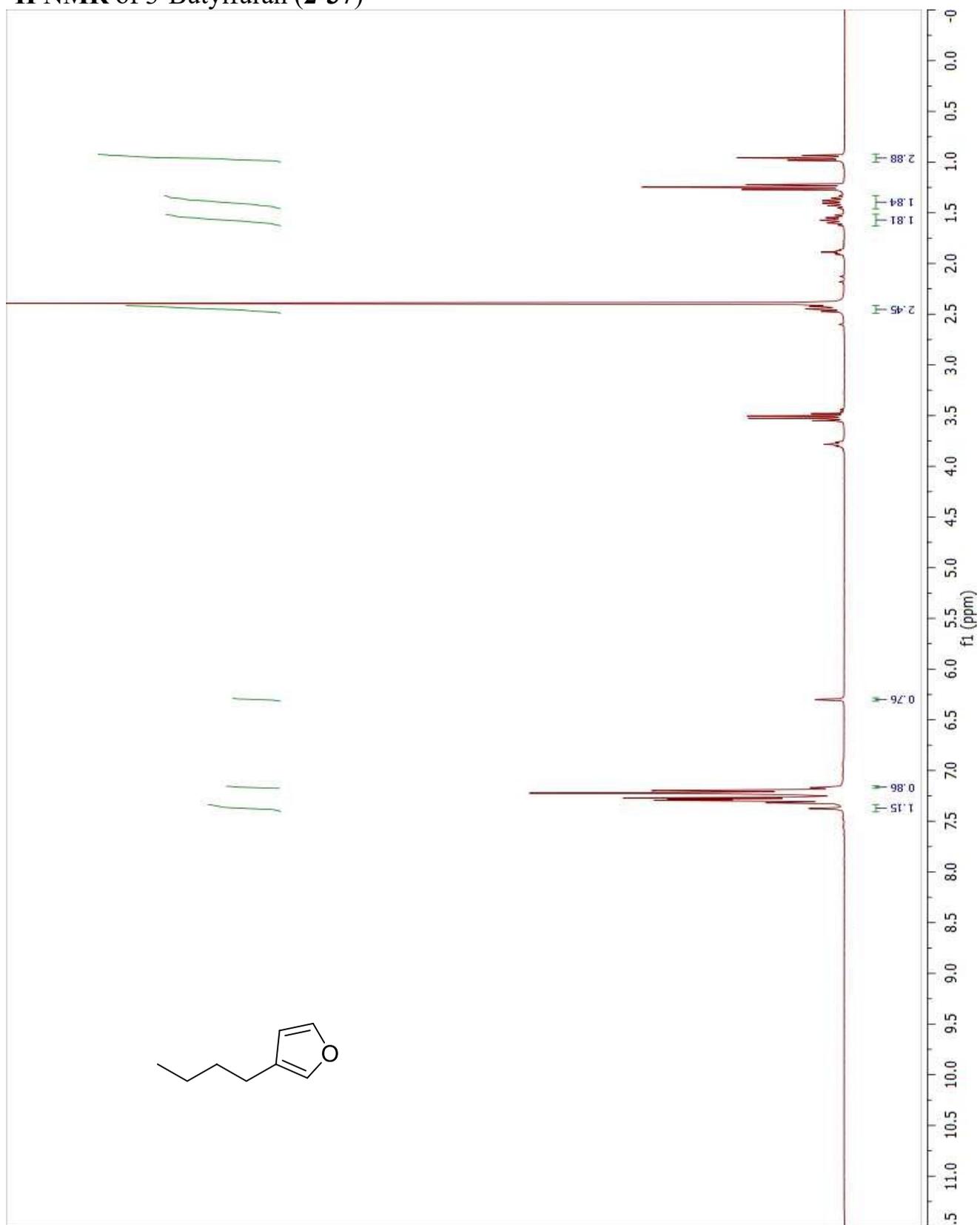
¹H NMR of 3-(3-Iodopropyl)furan-2(5H)-one (2-36)



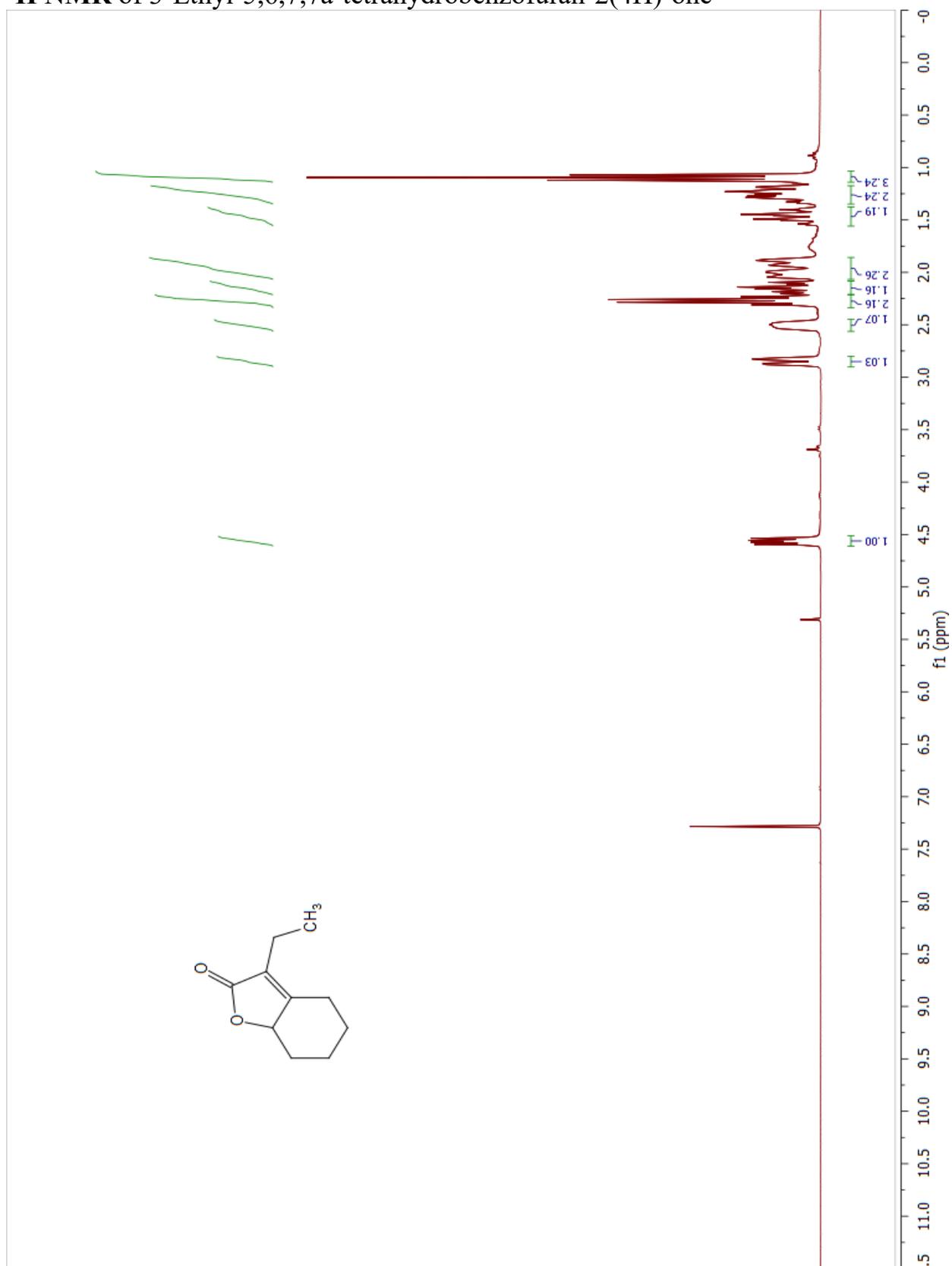
¹³C NMR of 3-(3-Iodopropyl)furan-2(5H)-one (2-36)



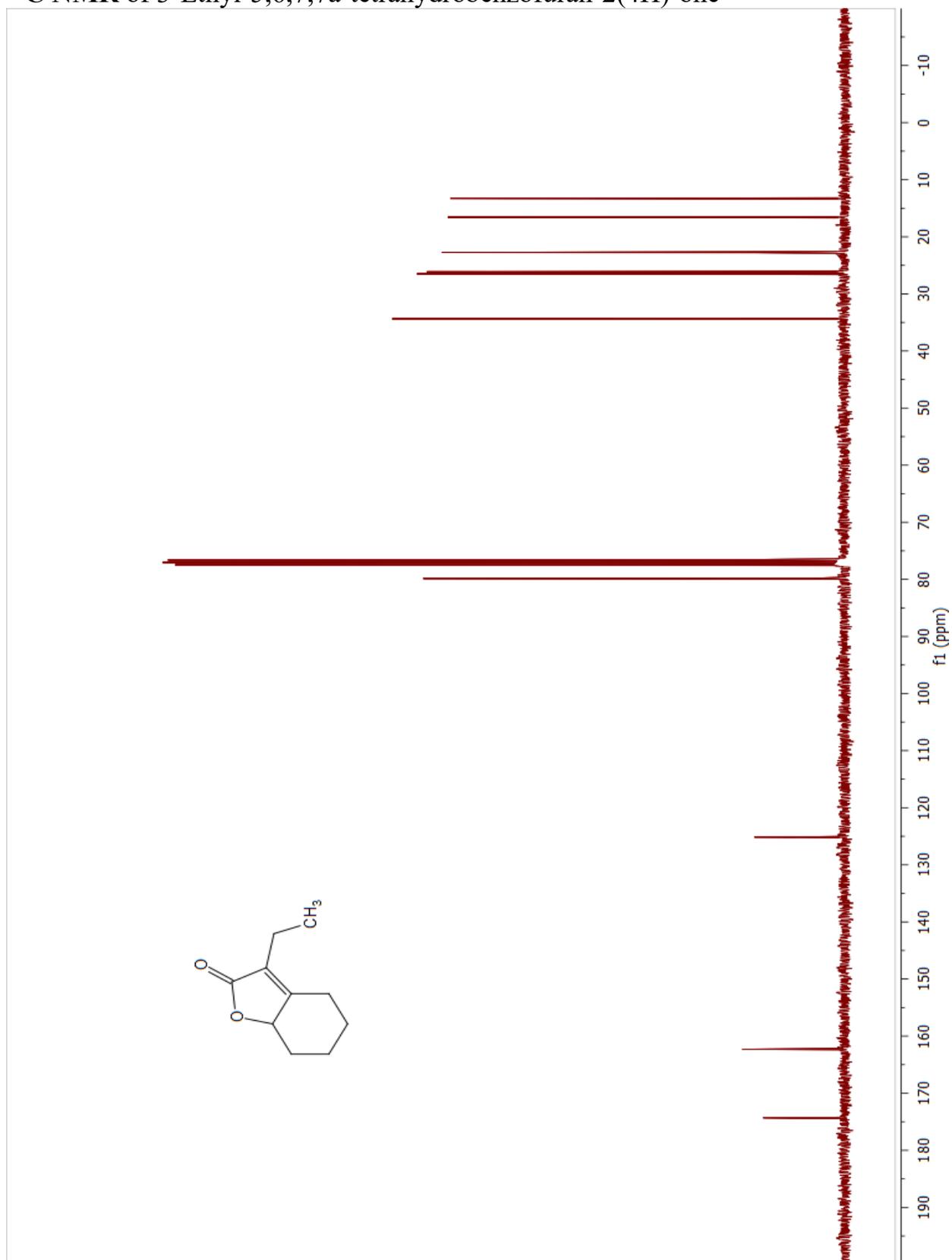
¹H NMR of 3-Butylfuran (2-37)



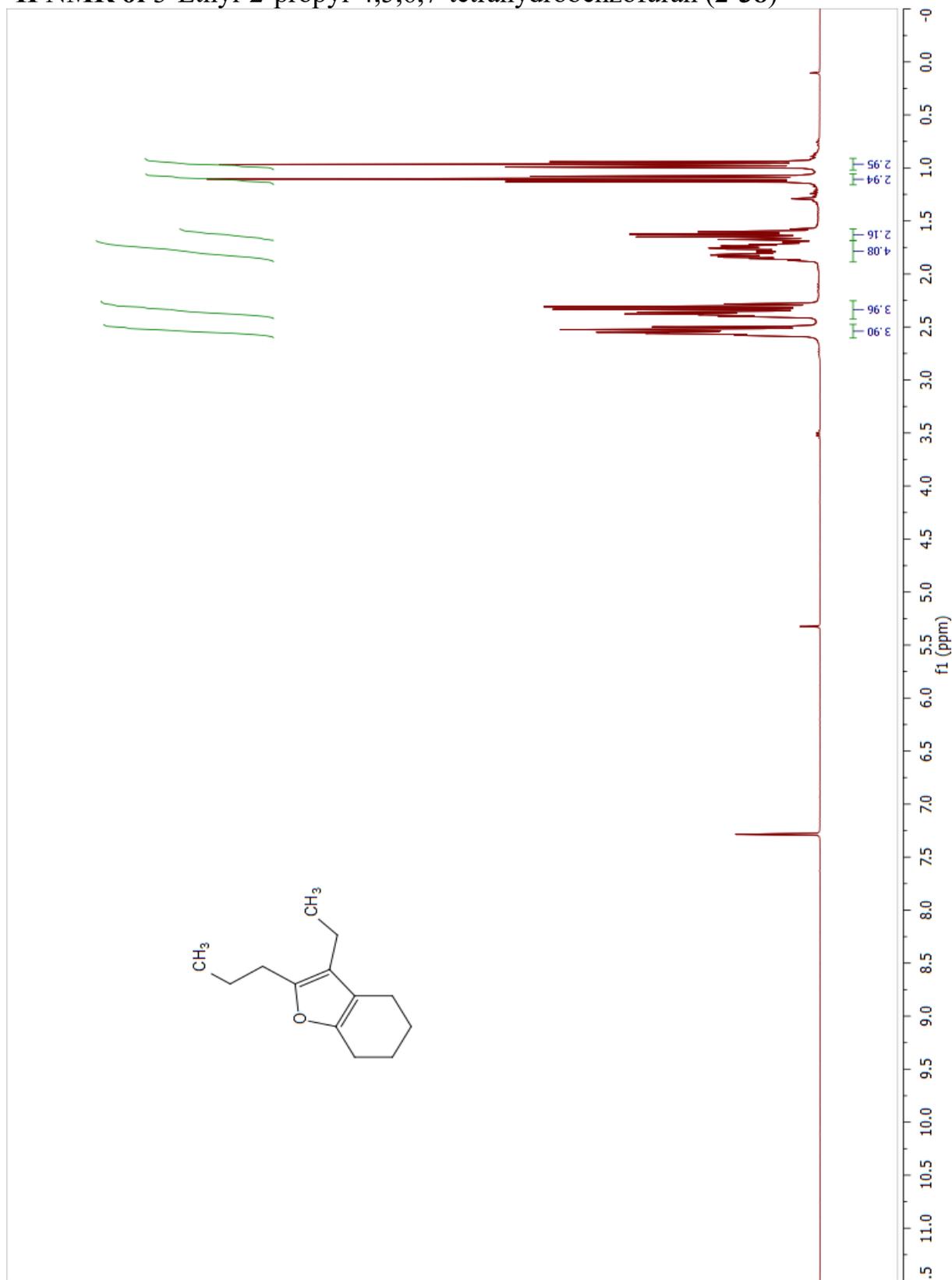
¹H NMR of 3-Ethyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-one



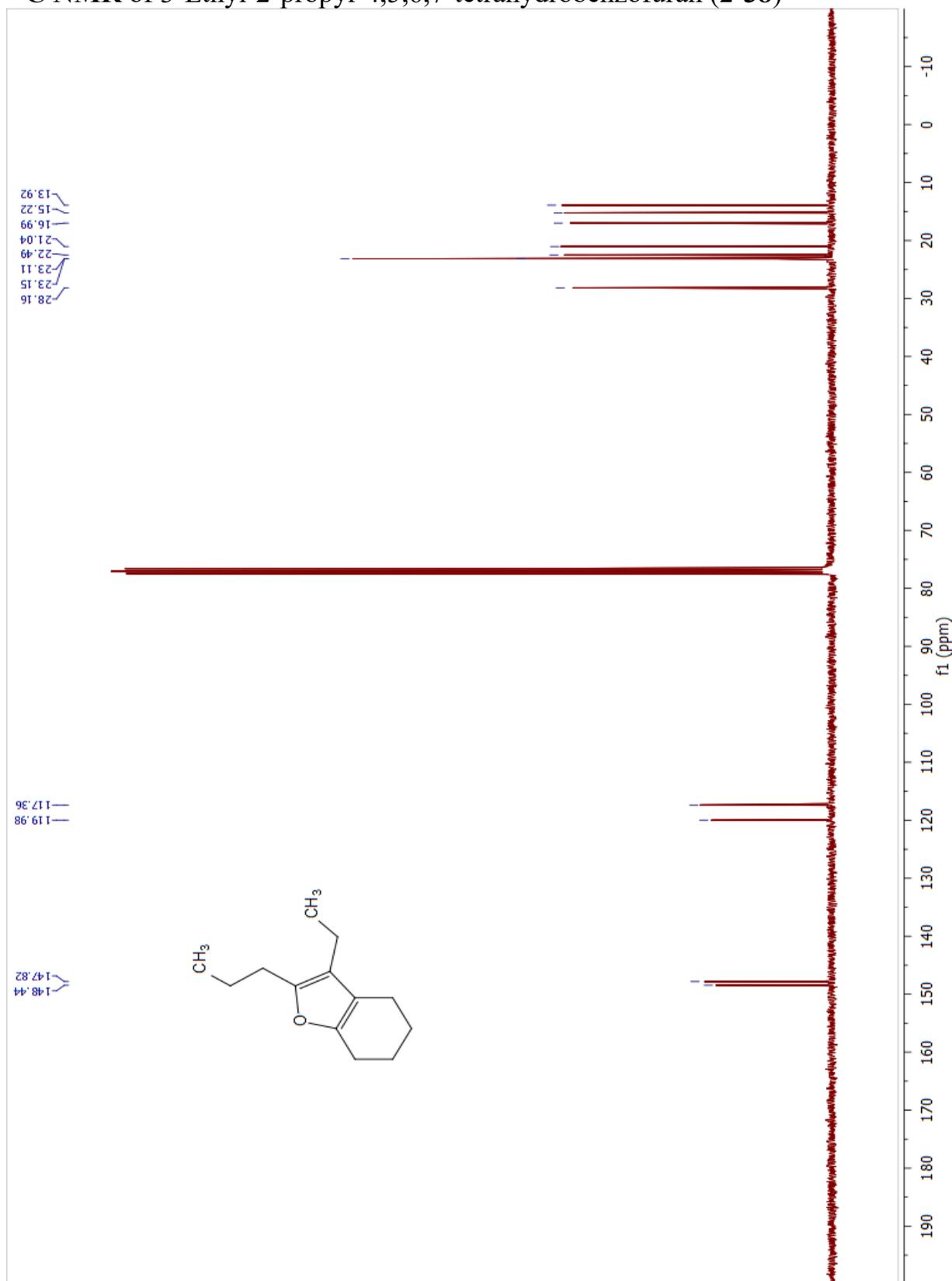
¹³C NMR of 3-Ethyl-5,6,7,7a-tetrahydrobenzofuran-2(4H)-one



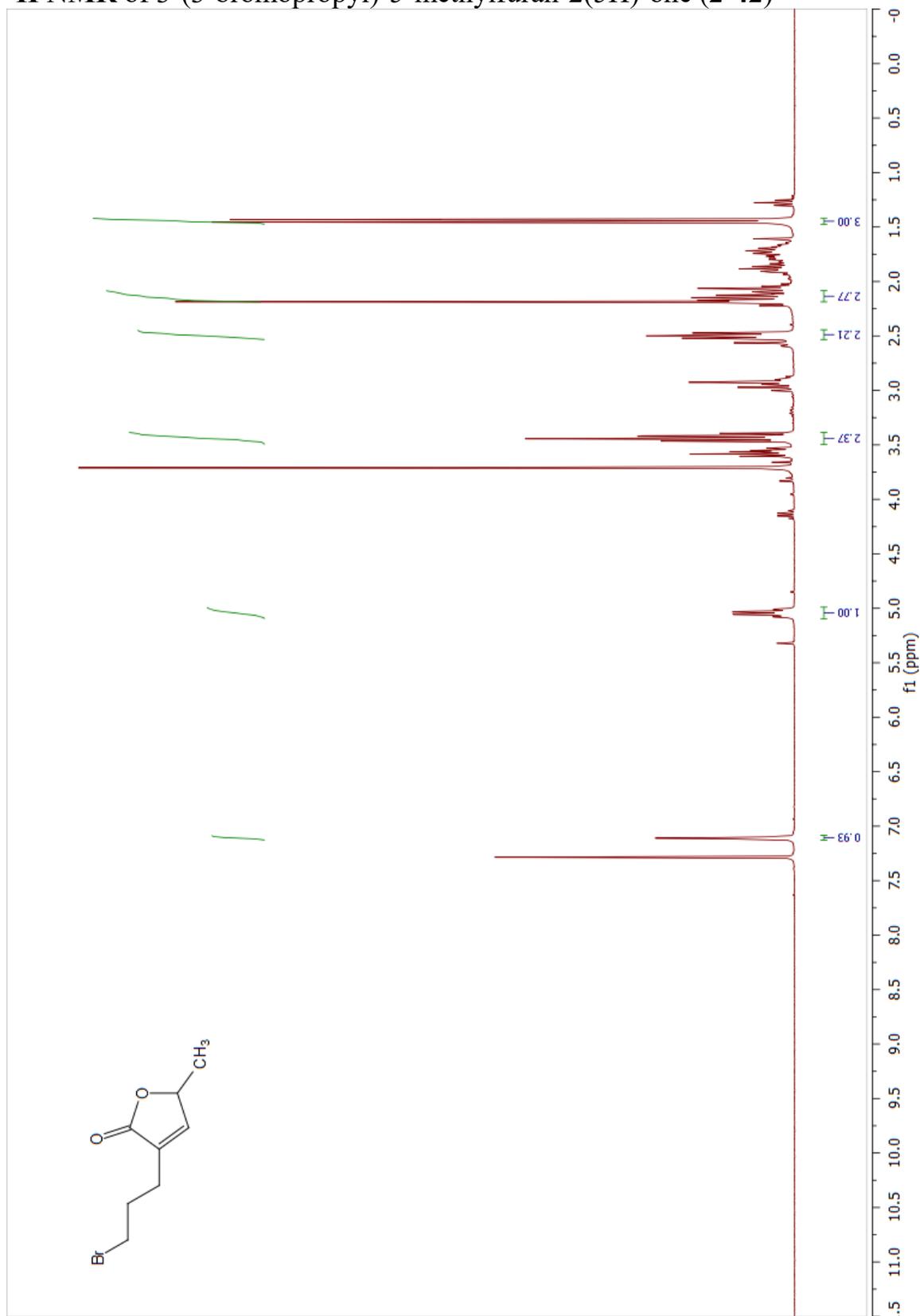
¹H NMR of 3-Ethyl-2-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (2-38)



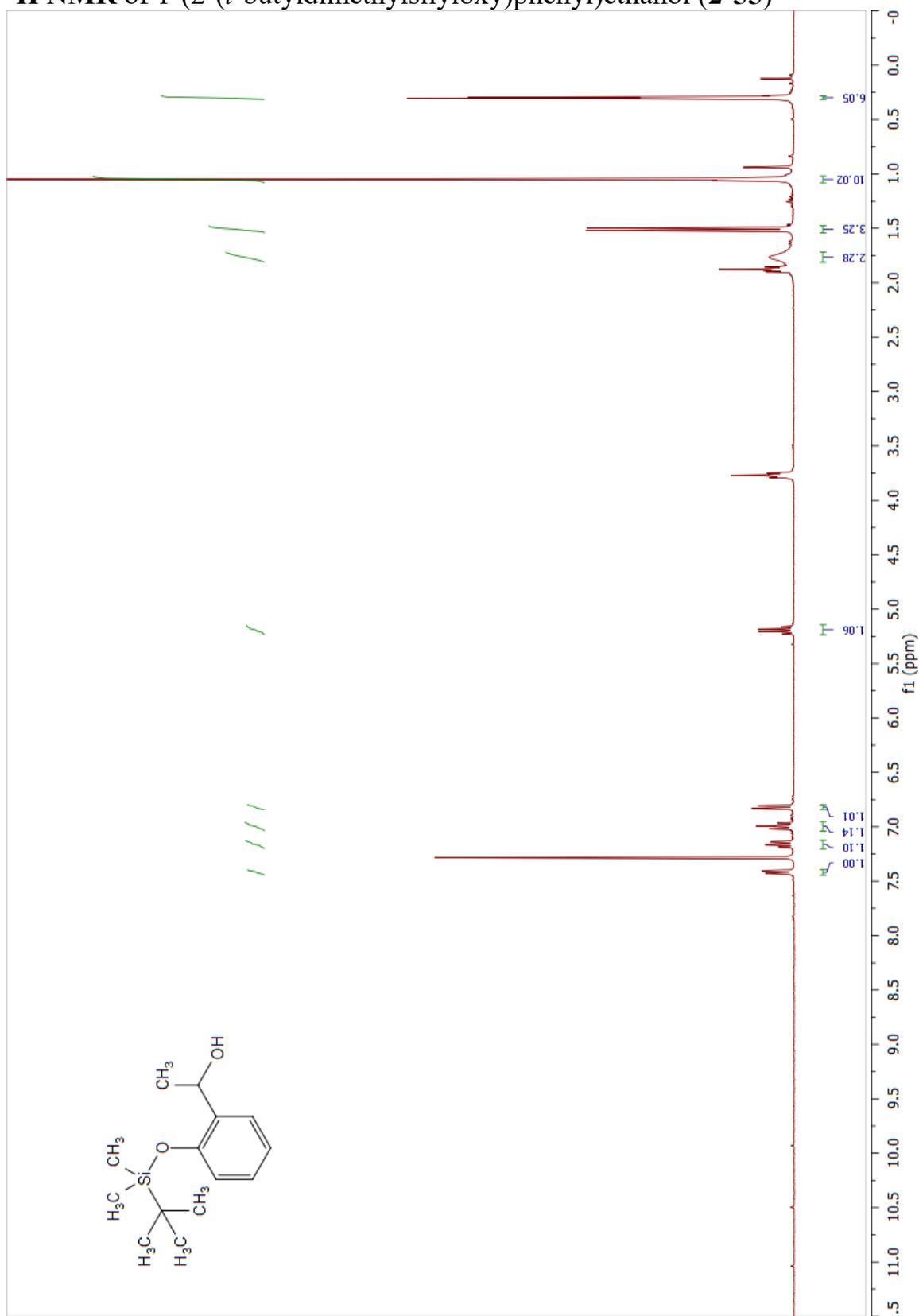
¹³C NMR of 3-Ethyl-2-propyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran (2-38)



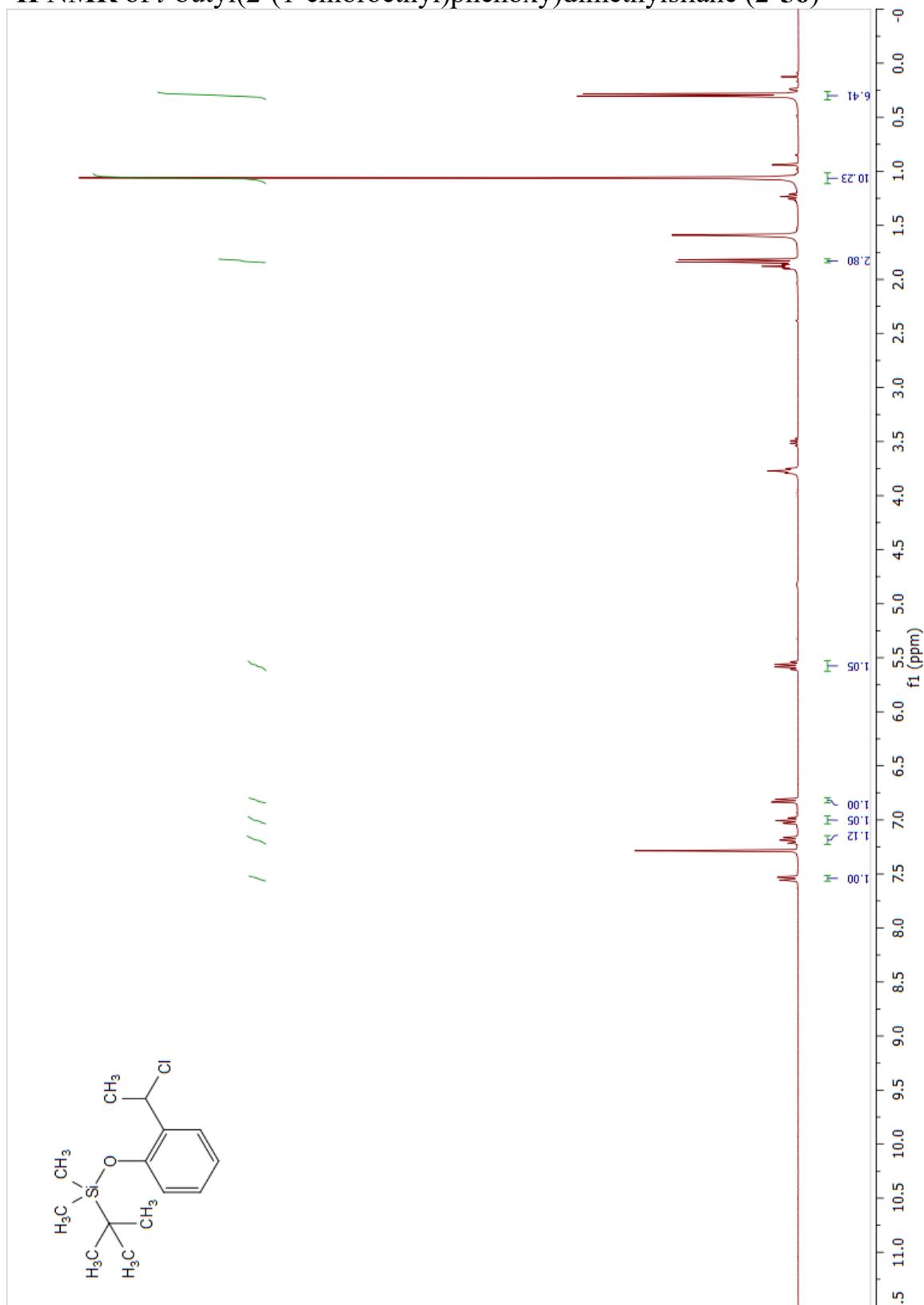
¹H NMR of 3-(3-bromopropyl)-5-methylfuran-2(5H)-one (2-42)



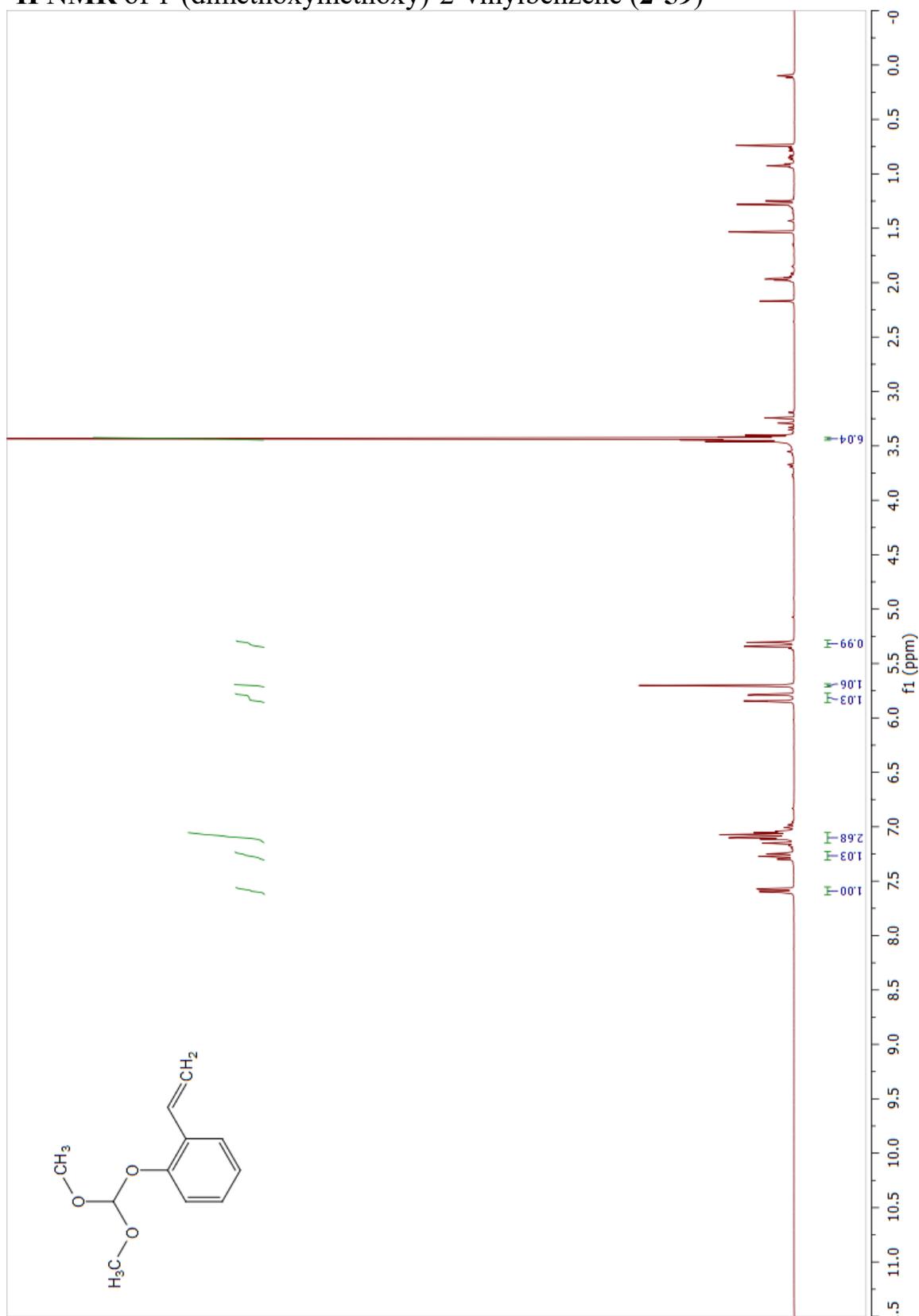
¹H NMR of 1-(2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)ethanol (2-55)



¹H NMR of *t*-butyl(2-(1-chloroethyl)phenoxy)dimethylsilane (2-56)



¹H NMR of 1-(dimethoxymethoxy)-2-vinylbenzene (2-59)



¹³C NMR of 1-(dimethoxymethoxy)-2-vinylbenzene (2-59)

