



HAL
open science

Étude théorique et expérimentale du réarrangement de Hock

Agathe Fayet

► **To cite this version:**

Agathe Fayet. Étude théorique et expérimentale du réarrangement de Hock. Chimie organique. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS425 . tel-04304298

HAL Id: tel-04304298

<https://hal.science/tel-04304298>

Submitted on 17 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sorbonne Université

ED388

Laboratoire de Chimie Théorique / Laboratoire de Synthèse Organique

Etude Théorique et Expérimentale du Réarrangement de Hock

Par Agathe Fayet

Thèse de doctorat de Chimie

Dirigée par Gilles Frison et Bastien Nay

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2023

Devant un jury composé de :

Dr. PERRIN Marie-Eve, Directrice de recherche CNRS	Présidente
Pr. GANDON Vincent, Professeur Université Paris-Saclay	Rapporteur
Dr. MIQUEU Karinne, Directrice de recherche CNRS	Rapporteuse
Dr. FERRIE Laurent, Chargé de recherche CNRS	Examineur
Dr. FRISON Gilles, Directeur de recherche CNRS	Directeur de thèse
Dr. NAY Bastien, Directeur de recherche CNRS	Co-Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers Marie-Eve Perrin, Vincent Gandon, Karinne Miqueu et Laurent Ferrié qui ont consacré leur temps précieux à la lecture et à l'évaluation de mon travail. Leur expertise a été d'une grande aide pour moi. Je souhaite plus particulièrement remercier Marie-Eve Perrin, la présidente du jury, qui a suivi mon parcours professionnel avec intérêt et une présence remarquable depuis 2019. Ses conseils avisés et son soutien constant m'ont été d'une aide précieuse tout au long de ce voyage intellectuel.

Je tiens également à remercier mes directeurs de thèse Gilles Frison et Bastien Nay. Leurs conseils éclairés, leur patience et leur bienveillance ont grandement contribué à ma progression académique personnelle. Gilles a enrichi mon expérience de doctorat grâce à des discussions scientifiques de qualité et à son ouverture d'esprit envers les multiples facettes de la science. Bastien m'a quant à lui appris la rigueur, l'efficacité et la persévérance, des compétences essentielles dans les moments les plus exigeants de ce parcours.

Je remercie également tous mes collègues du LCT et du LSO. Leur compagnie a créé une atmosphère chaleureuse et stimulante au sein du laboratoire. Je suis particulièrement reconnaissante envers Quentin, Benjamin et Antoine pour nos échanges scientifiques fructueux et les moments de vie quotidienne partagés au laboratoire, qui ont rendu cette expérience encore plus enrichissante.

Enfin, je souhaite exprimer ma plus sincère reconnaissance à mon mari Amaury, ma famille et mes amis. Leur intérêt pour mon travail et leur soutien durant ces trois années ont été des piliers pour ma réussite.

Abréviations

Å	angström
Ar	Aromatique
Ac	acetyl
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
BV	Baeyer-Villiger
CC	clusters-couplés
CLOA	combinaison linéaire d'orbitales atomiques
CN	nitrile
DCE	dichloroéthane
Equiv.	équivalent
GGA	approximation du gradient généralisé
HATU	hexafluorophosphate de <i>N,N</i> -diméthylméthaniminium
HER	réaction d'évolution de l'hydrogène
HOZ	hétéro-ozonide
HPLC	chromatographie à haute performance liquide
IBO	orbitales de liaisons intrinsèques
IC	intermédiaires de Criegee
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IRC	coordonnées de réactions intrinsèques
LDA	approximation de la densité locale
m-CPA	acide m-chlorobenzoïque

m-CPBA	acide m-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
ML	apprentissage automatique (Machine Learning)
NBO	orbitales de liaisons naturelles
Nu	nucléophile
OA	orbitale atomique
OM	orbitale moléculaire
OMe	méthoxy
Ph	phényle
QH	approximation quasi harmonique
RRHO	approximation de l'oscillateur harmonique à rotor rigide
RRHO ^{1/2}	RRHO avec facteur de 0,5 pour les termes entropiques
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TFAA	acide trifluoroacétique
TFPAA	acide trifluoroperacétique
THF	tétrahydrofurane
TMB	1,3,5-triméthoxybenzène
TMS	triméthylsilane

Avant propos

Le réarrangement de Hock est une réaction impliquant la rupture hétérolytique d'une liaison C α -C β adjacente à une fonction peroxyde sous catalyse acide de Brønsted ou de Lewis. Cette réaction entraîne la migration 1,2 du carbone β vers l'oxygène le plus proche du groupement peroxyde. Malgré son importance dans des applications industrielles telles que le procédé au cumène, il existe un manque de connaissance manifeste concernant cette réaction.

Afin de combler cette lacune et d'apporter de nouvelles perspectives sur la physico-chimie et les applications potentielles du réarrangement de Hock, cette thèse se fixe comme objectif de combiner une démarche de recherche intégrant des expériences de synthèses et des modélisations. Le **Chapitre 1** constitue ainsi une introduction à la chimie quantique, aux réarrangements de peroxydes, et illustre la complémentarité entre théorie et expérience dans divers domaines de la chimie.

Dans le cadre de nos travaux, nous avons entrepris la première étude au niveau DFT de la réaction de Hock, présentée dans le **Chapitre 2**, en nous concentrant sur des dérivés hydroperoxydes d'indane et de tétraline. En déterminant un niveau de calcul adéquat, nous avons pu analyser en détail le mécanisme réactionnel et fournir une explication claire concernant la réactivité observée.

En vue d'élargir le champ d'application de la réaction de Hock, le **Chapitre 3** décrit le développement de nouvelles réactions tandem impliquant ce réarrangement. Cette démarche vise à explorer de nouvelles opportunités pour la synthèse de composés fonctionnalisés ou de produits naturels.

Enfin, pour compléter les études réalisées par Anderson et Smith, nous avons effectué une étude théorique et expérimentale de la sélectivité sp²/sp³ du clivage de Hock sur des substrats peroxyde dérivés du 1-phénylcyclobutyle, présentée dans le **Chapitre 4**.

En rassemblant ces différentes investigations, cette thèse espère contribuer à enrichir notre compréhension fondamentale du réarrangement de Hock, tout en explorant ses applications potentielles dans divers domaines de la chimie.

Table des Matières

Remerciements	iii
Abréviations	v
Avant propos.....	vii
Table des Matières	ix
CHAPITRE 1. INTRODUCTION GENERALE.....	2
Définitions.....	4
1. Développement d'outils informatiques pour la chimie.....	6
1.1. Principe de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	8
1.2. Paramètres importants de la DFT : la fonctionnelle.....	10
1.3. Paramètre important de la DFT : la base.....	12
1.4. Paramètre important de la DFT : le modèle de solvatation.....	15
1.5. Méthodes post-Hartree-Fock (post-H-F).....	17
2. Symbiose entre chimie théorique et chimie expérimentale.....	18
3. DFT et synthèse organique pour les réarrangements de peroxydes	23
3.1 Types de rearrangements.....	23
3.2 Réarrangement de Criegee et intermédiaires de Criegee.....	30
3.3 Réarrangement de Baeyer-Villiger	38
4. Objectifs de la thèse de doctorat : étude du réarrangement de Hock	48
CHAPITRE 2. ETUDE THEORIQUE DU REARRANGEMENT DE HOCK.....	54
1. Choix de paramètres de calculs adaptés pour l'étude DFT	56
1.1. Revue de littérature sur les études DFT de réarrangements de peroxydes.....	56
1.2. Etude du réarrangement de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par BF_3 ...	58
1.2.1 Influence du choix de la fonctionnelle sur la géométrie du système.....	59
1.2.2 Influence du choix de la base sur la géométrie du système.....	63
1.2.3 Influence de la géométrie de l'état de transition sur les énergies.....	65
1.3. Etude du réarrangement de l'hydroperoxyde d'allyle catalysé par BH_3	68
1.3.1 Influence du choix de la fonctionnelle sur la géométrie du système	69
1.3.2 Influence du choix de la fonctionnelle sur l'énergie obtenue à partir d'une géométrie donnée	72
1.4. Etude du réarrangement de d'hydroperoxyde de 1-phénylcycloalkyle	76

1.5.	Prise en compte des termes entropiques en DFT	80
2.	Etude DFT du mécanisme du réarrangement de Hock	81
2.1	Réaction secondaires potentielles	82
2.2	Profil énergétique complet avec InCl ₃ monomérique.....	83
2.3	Etudes de la structure du catalyseur de la réaction.....	96
2.4	Modification du substrat hydroperoxyde d'indan-1-yle : étude de trois autres composés et comparaison avec une étude expérimentale.....	107
3.	Conclusion.....	112
CHAPITRE 3. DEVELOPPEMENT DE REACTIONS TANDEM INITIEES PAR LE CLIVAGE DE HOCK : REACTIVITE ET APPLICATIONS		
114		
1.	Développement de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai vers la synthèse de 2-allylchromanes.....	117
2.	Exemplifications sur les dérivés hydroperoxyde d'indan-1-yle.....	122
2.1	Synthèse des produits hydroperoxydes.....	123
2.2	Effet de substituants π -donneurs sur la réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai.....	127
2.3	Effet des substituants π -attracteurs sur la réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai.....	135
2.4	Autres substituants.....	137
3.	Test d'une variété de nucléophiles externes pour piéger l'intermédiaire de la réaction de Hock	140
3.1	Utilisation d'allylsilanes ramifiés pour piéger l'intermédiaire issu de la réaction de Hock.....	141
3.2	Nucléophiles non tolérés pour piéger l'intermédiaire	143
4.	Application de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai à la synthèse d'un produit naturel.....	148
4.1	Stratégie de synthèse.....	148
4.2	Synthèse de l'érythrococcamide B.....	149
5.	Génération de chiralité via le réarrangement de Hock	151
5.1	Introduction et hypothèses mécanistique à l'origine du développement d'une voie de synthèse asymétrique	151
5.2	Tentative de développement d'une version asymétrique de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai	154
6.	Conclusion.....	159

CHAPITRE 4. ETUDE DE LA SELECTIVITE SP ² /SP ³ DU REARRANGEMENT DE HOCK ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE TETRAHYDROFURANES-2-ARYLES	162
1. Introduction	164
2. Etude théorique et expérimentale de la sélectivité sp ² /sp ³ du clivage de Hock pour le substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle	165
3. Exemplification de la sélectivité sp ² /sp ³ sur des substrats hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle substitués	172
3.1 Synthèse de substrats 1-phénylcyclobutan-1-ol substitués	172
3.2 Effet d'un substituant OMe sur la sélectivité sp ² /sp ³ du réarrangement de Hock	173
3.3 Effet d'un substituant méthyle sur la sélectivité sp ² /sp ³ du réarrangement de Hock	180
3.4 Effet d'un substituant halogène sur la sélectivité sp ² /sp ³ du réarrangement de Hock	184
4. Test de différents nucléophiles externes pour piéger le composé oxocarbénium	186
5. Exemplification de la sélectivité sp ² /sp ³ sur des substrats variés	189
5.1 Synthèse des produits alcools	190
5.2 Substrat toléré pour réaliser la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai	193
5.3 Limitation de cette méthode	196
6. Conclusion	199
CHAPITRE 5. CONCLUSION GENERALE	202
CHAPITRE 6. PARTIE EXPERIMENTALE	210
X-ray crystallographic data for 174	222
Bibliographie	299

CHAPITRE 1.
INTRODUCTION
GENERALE

Définitions

Equation de Schrödinger : équation qui décrit comment l'état d'un système quantique comme celui d'une particule subatomique ou d'une molécule évolue dans le temps.

Opérateur Hamiltonien : Outil mathématique utilisé dans l'équation de Schrödinger pour décrire l'énergie totale d'un système tel qu'un atome ou une molécule.

Fonctionnelle de la densité : fonction mathématique qui permet de décrire l'énergie d'un système électronique en fonction de sa densité électronique.

Fonction d'onde : expression mathématique qui décrit le comportement ondulatoire d'une particule, comme un électron, dans un système quantique. Elle permet de calculer les probabilités de la trouver dans différentes régions de l'espace.

Etat quantique : description complète et unique de l'état d'un système quantique (position, mouvement, énergie), tel qu'un atome ou une molécule.

Déterminant de Slater : expression de la fonction d'onde d'un système à N électrons exprimé sous la forme d'un déterminant constitué avec les N spinorbitales individuelles des différents électrons. Cette écriture permet de construire une fonction d'onde antisymétrique pour les électrons, tenant compte du principe d'exclusion de Pauli qui stipule que deux électrons ne peuvent pas occuper le même état quantique simultanément. Il est utilisé comme approximation de la fonction d'onde réelle du système et constitue un point de départ de la méthode Hartree-Fock.

Energie d'échange corrélation : elle constitue une partie de l'énergie totale d'un système électronique. Elle représente les interactions complexes entre électrons qui ne peuvent pas être correctement décrites par des approches simples telles que l'interaction électrostatique. Sa formule analytique est inconnue et l'enjeu de la DFT est de développer des formules mathématiques pour la calculer.

Echange HF : approximation pour décrire les termes d'échanges entre les électrons d'un système quantique. Elle considère que chaque électron interagit avec un potentiel moyen créé par les autres électrons, sans tenir compte des termes de corrélations électroniques.

1. Développement d'outils informatiques pour la chimie

Dans la suite du manuscrit, le lecteur peut se référer à la section « Définition » en amont du Chapitre 1 pour avoir une explication synthétique des termes classiques de la mécanique quantique (indiqués par le symbole *).

L'idée de développer des approximations permettant la résolution de l'équation de Schrödinger* pour des systèmes réels existe depuis bien longtemps. En 1964 et 1965 grâce aux travaux pionnier de Hohenberg, Kohn et Sham, une telle théorie a notamment pu être mise en place^{1,2}. Ces derniers ont démontré qu'il était possible d'écrire n'importe quelle énergie comme une fonctionnelle de la densité*, évitant ainsi la résolution complète de l'équation de Schrödinger. Malgré cette démonstration révolutionnaire, la théorie de Hohenberg Kohn et Sham n'a suscité en chimie un réel intérêt que dans les années 1990 avec le développement de méthodes précises présentant de très bons résultats à l'échelle moléculaire (méthodes GGA et hybride-GGA) et grâce à l'accroissement des capacités de calculs. Cette théorie, appelée communément théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), fait partie des nombreux outils informatiques utilisés aujourd'hui et dont les avantages ont été démontrés à de nombreuses reprises³. Elle est notamment devenue très populaire car elle est la méthode proposant le meilleur rapport précision/coût de calcul par rapport aux autres méthodes de la chimie quantique. Par exemple, pour des molécules d'environ une trentaine d'atomes, le temps d'un calcul DFT peut varier de quelques minutes à quelques dizaines d'heures selon le nombre de fonctions mathématiques utilisées pour décrire les orbitales atomiques. Par ailleurs, si on appelle n la taille du système, il est à noter que le temps de calcul de la DFT augmente approximativement en n^3 ⁴. Ainsi, si la taille du système double, le temps de calcul sera multiplié par 8. Par comparaison, pour un même nombre de fonctions mathématiques utilisées pour décrire les orbitales atomiques, la méthode *ab initio* Hartree-Fock (HF) a une précision moindre pour des temps de calcul similaires, et les méthodes post-HF comme CCSD(T) sont, le plus souvent, plus précises que la

DFT mais ont un temps de calcul qui augmente en n^7 (pour CCSD(T)), soit un temps 128 fois plus long si le système double de taille⁴. La DFT est donc de nos jours une méthode incontournable de chimie quantique qui continue à être développée pour améliorer sa précision et son efficacité.

Afin de décrire la structure électronique d'un système comme une molécule par exemple, il faut résoudre l'équation suivante développée par Schrödinger en 1925⁵ :

$$i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{d}{dt} |\psi(t)\rangle = \hat{H} |\psi(t)\rangle \quad (1)$$

où \hbar est la constante de planck, \hat{H} l'opérateur hamiltonien* correspondant à l'énergie totale du système et $|\psi(t)\rangle$, la fonction d'onde*, est l'inconnue de l'équation. Cette équation permet de généraliser le fait qu'à toute particule massive non relativiste est associée une fonction d'onde. Résoudre l'équation de Schrödinger d'un système à N corps interagissant entre eux permet donc d'avoir accès à des grandeurs physiques sur le système telles que l'énergie ou d'autres observables.

Cette équation, très complexe, ne peut pas être résolue analytiquement lors d'études de systèmes moléculaires et certaines approximations ont été établies par les chercheurs pour la rendre plus simple. Par exemple, en 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de considérer la position des noyaux atomiques comme étant fixes par rapport au mouvement des électrons. D'autre part, grâce aux travaux de Rayleigh et Ritz^{6,7}, un principe variationnel consistant à dire que l'énergie de l'état fondamental d'un système sera toujours inférieure à la valeur moyenne de l'énergie calculée pour un état quantique* quelconque a pu être défini. Depuis, de nombreuses approches basées sur la physique quantique ont été développées afin de résoudre numériquement l'équation de Schrödinger. Parmi ces approches, la méthode CLOA (« combinaison linéaire d'orbitales atomiques »), introduite en 1929 par Lennard-Jones suppose que les

orbitales moléculaires (qui constituent la fonction d'onde) sont des combinaisons linéaires des orbitales atomiques, d'où son nom. Les coefficients de combinaison déterminent le degré de contribution de chaque orbitale atomique dans la nouvelle orbitale moléculaire et il est à noter que cette approche est communément utilisée dans les méthodes de chimie quantique. Parmi les méthodes de chimie quantique, la technique Hartree-Fock (HF)⁸⁻¹¹ est par exemple la méthode ab initio la plus connue. Cette dernière approxime la fonction d'onde comme un déterminant de Slater*¹² et vise à minimiser l'énergie d'un système pour une fonction d'onde d'essai. En partant d'orbitales moléculaires approximatives et en résolvant l'équation de Schrödinger, la méthode HF permet d'obtenir un ensemble d'orbitales moléculaires plus précis, puis, de manière itérative, les résultats obtenus sont réutilisés pour résoudre de nouveau l'équation de Schrödinger jusqu'à ce que l'énergie du système converge. Cette méthode pose cependant quelques problèmes car elle ne prend pas en compte les contributions électroniques de type corrélations. En effet, le mouvement d'un électron est en réalité corrélé avec celui des autres et il est nécessaire de prendre en compte cette énergie de corrélation pour accéder à l'énergie exacte d'un système. Ainsi, pour remédier à ce problème, il faut utiliser des méthodes plus performantes telles que la DFT ou les méthodes post-HF, que nous avons utilisé au cours de cette thèse et qui vont être explicitées dans la suite du manuscrit.

Nous allons premièrement nous intéresser à la DFT.

1.1. Principe de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie DFT montre que la densité électronique $\rho(x,y,z) = \rho(\mathbf{r})$ contient toutes les informations nécessaires pour décrire les propriétés électroniques d'un système quantique. Dans l'approximation de Born-Oppenheimer, cette théorie permet de remplacer la fonction d'onde multiélectronique des méthodes ab initio qui dépend de

$3N$ variables (N étant le nombre d'électrons) par la densité électronique qui dépend de 3 variables seulement, en tant que paramètre de base pour les calculs. La théorie repose ainsi sur une grandeur mathématique appelée « fonctionnelle de la densité » (F) qui peut être définie de la manière suivante :

pour une fonction f, F vérifie l'égalité : $F(f) = x, x$ étant un scalaire (2)

En particulier en chimie quantique, l'énergie E est une fonctionnelle de la densité, d'où :

$$E = F(\rho) \quad (3)$$

En d'autres termes, la fonctionnelle F est utilisée pour calculer l'énergie électronique du système en fonction de la densité électronique. Son expression analytique est inconnue et l'enjeu de la DFT est de développer des expressions mathématiques approchées de F pour avoir accès à la meilleure estimation possible de l'énergie totale du système. Pour simplifier ce problème, les équations de Kohn-Sham¹³ ont été développées afin de décomposer l'énergie du système en une part que l'on sait calculer et une part inconnue. Pour cela, ces derniers ont fait l'hypothèse de remplacer un système à N électrons en interaction, correspondant au système réel, par un système fictif à N particules interagissant avec un potentiel extérieur. Ces particules sont des électrons fictifs ayant les mêmes propriétés que les électrons réels, mais ils sont indépendants les uns des autres. Cette approche a ainsi permis aux chercheurs de décomposer l'énergie de la manière suivante :

$$E(\rho) = E_{cin}(\rho) + \int V(r)\rho(r)dr + E_h(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad (4)$$

Où E_{cin} est l'énergie cinétique de Kohn-Sham, $V(r)$ le potentiel d'interaction noyau-électron, E_h l'énergie coulombienne qui représente les interactions électron-électron et E_{xc} l'énergie d'échange-corrélation*. Cette équation est intéressante car elle permet de séparer les termes de la fonctionnelle $E(\rho)$ pour lesquelles une expression analytique est

connue, les 3 premiers, de $\text{Exc}(\rho)$, appelée aussi fonctionnelle d'échange-corrélation. $\text{Exc}(\rho)$ est le terme clé de la DFT car il contient toute la partie analytiquement inconnue. L'objectif de la DFT est donc d'évaluer l'inconnue Exc le plus précisément possible et pour cela, il existe de nombreuses approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation. Ces fonctionnelles sont en général désignées par un groupe de lettres et de chiffres dont la première partie correspond au terme d'échange et la seconde partie au terme de corrélation. Il est à noter que l'énergie totale est minimisée par la densité électronique optimale qui décrit le système quantique étudié (principe variationnel) et que, en pratique, cette minimisation est effectuée en résolvant les équations de Kohn-Sham de manière itérative pour obtenir la meilleure densité électronique¹³.

Il existe, en plus du choix de l'approche DFT, d'autres paramètres intervenant dans les calculs qui doivent être choisis avec précision. Nous allons en expliciter trois principaux : la fonctionnelle, la base d'orbitales atomiques et le modèle de solvatation.

1.2. Paramètres importants de la DFT : la fonctionnelle

Premièrement, on peut nommer deux principales approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation utilisées en DFT ; l'approximation de la densité locale (LDA) et l'approximation du gradient généralisé (GGA). La méthode LDA suppose que la densité électronique peut être traitée localement comme un gaz d'électrons uniforme. Ainsi, seuls des termes ne dépendant que de la valeur de la densité en r sont inclus dans l'expression de Exc . Cependant, cette méthode souffre d'un manque de précision important. Par exemple, elle a été testée pour calculer les énergies d'atomisation sur deux ensembles de molécules (test G2-1 et test G2-2) et présente une erreur moyenne de 39,7 kcal/mol pour le premier ensemble et 91,4 kcal/mol pour le second¹⁴. En effet, la densité électronique des systèmes réels est non-homogène et la LDA ne rend pas

compte de cet aspect-là. Pour pallier aux défauts de la LDA, les méthodes GGA ont donc été développées. Celles-ci considèrent que les fonctions d'échange-corrélation dépendent de la densité électronique en chaque point mais aussi du gradient de la densité électronique. On passe alors à l'utilisation d'un gaz d'électrons non uniforme. Bien que ces fonctionnelles apportent une nette amélioration (erreur moyenne de 8,1 kcal/mol et 17,0 kcal/mol sur les tests G2-1 et G2-2) par rapport aux méthodes locales, elles manquent toutefois encore de précisions et ont été raffinées au fil du temps. En effet, elles ne prennent par exemple pas en compte les interactions intermoléculaires et introduisent un biais concernant l'interaction des électrons avec eux-mêmes. Les méthodes dites « méta-GGA » vont plus loin dans la prise en compte de la non-homogénéité de la densité et peuvent par exemple prendre en compte le laplacien de la densité (dérivée seconde) ou d'autres termes que le gradient. D'autres fonctionnelles dites « hybrides GGA » ou « hybrides méta-GGA » ont également été développées. Celles-ci sont composées d'une combinaison d'énergie issue de l'échange HF* et d'énergie issue des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA ou méta-GGA. La plus connue d'entre elle est la fonctionnelle d'échange de Becke à trois paramètres (B3)¹⁵. Celle-ci peut être associée par exemple aux fonctionnelles de corrélation développées par Lee, Yang et Parr (LYP) ou encore Perdrew et Wang (PW) avec les variantes 86 et 91^{16,17}, d'où le nom des fonctionnelles B3LYP ou B3PW91. Un problème général lié à ces méthodes est la difficulté à prendre correctement en compte les interactions de Van der Waals qui peuvent avoir un impact significatif sur la structure des molécules et leurs propriétés électroniques. En particulier, les interactions entre multipôles induits (Forces de dispersion) ne sont pas prises en compte dans l'expression de ces fonctionnelles. Pour pallier à cela, Grimme proposa en 2006 d'ajouter un terme de dispersion empirique noté « D » à ces fonctionnelles^{18,19}. Ce terme, calculé à partir de paramètres empiriques, permet de reproduire les énergies pour une série de molécules de référence. Il est donc couramment utilisé pour améliorer la description des

interactions à force faible et a été amélioré depuis, comme par exemple avec les nouvelles versions « D2 » et « D3 ». La méthode D3 est de nos jours la plus utilisée, d'où le nom de la très populaire fonctionnelle B3LYP-D3 par exemple²⁰. Les exemples de fonctionnelles mentionnées précédemment ne constituent qu'une infime partie parmi la multitude de méthodes développées par les différents groupes de recherches et, lors de travaux DFT, il est donc primordial de tester différents types de fonctionnelles sur le système étudié pour sélectionner une méthode adaptée à ce dernier. En effet, les résultats obtenus peuvent varier grandement en fonction de la méthode utilisée, sans qu'il soit en général possible de dire, a priori, qu'elle fonctionnelle va donner les meilleurs résultats. Pour résoudre cette difficulté, de très nombreux articles scientifiques réalisent notamment ce qu'on appelle des « benchmark » de fonctionnelles²¹⁻²⁶. Le but est de tester une gamme très large de méthodes sur un système afin de mettre en valeurs les avantages et les inconvénients de ces outils par rapport au système étudié. Finalement, cela permet de choisir une méthode adaptée à l'étude et dont les résultats seront robustes.

Quelle que soit la fonctionnelle DFT utilisée, celle-ci n'est pas universelle et présente des approximations et donc une précision limitée, le plus souvent inférieure à la précision chimique (1 kcal/mol). Il est toutefois possible d'utiliser des méthodes appelées « post HF » en complément de cette dernière. Ces méthodes seront développées dans la suite du manuscrit (partie 1.5).

1.3. Paramètre important de la DFT : la base

Une autre entité primordiale en DFT, et plus généralement en chimie quantique, est le choix de la base utilisée pour les calculs. Une base est un ensemble de fonctions mathématiques permettant de modéliser les orbitales moléculaires (OM) du système d'intérêt. Ces OM sont développées comme combinaison linéaire de ces fonctions avec

des poids ou coefficients à déterminer. Les fonctions utilisées sont habituellement des fonctions centrées sur les atomes et représentent les orbitales atomiques (OA). Ces fonctions mathématiques peuvent être de différentes formes. Une des formes classiquement utilisées est d'utiliser des fonctions gaussiennes pour décrire la distribution radiale des électrons autour des noyaux atomiques. Chaque fonction gaussienne est appelée une fonction primitive de la base. Celles-ci peuvent ensuite être combinées pour constituer les fonctions mathématiques dites contractées qui définissent la base. On peut compter deux principaux types de bases, les bases minimales et les bases à valence séparées. Les bases minimales les plus connues s'écrivent sous la forme STO-nG où n est le nombre de fonctions primitives gaussiennes inclus dans chaque fonction mathématique qui décrit une orbitale atomique. Ces bases sont donc dites minimales car chaque orbitale atomique est modélisée par une unique fonction contractée. Dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence ont le même nombre de primitives gaussiennes. Elles sont relativement peu coûteuses en énergie, ce qui permet d'obtenir des résultats rapidement, cependant, leur utilisation est insuffisante pour obtenir des résultats pertinents en chimie moléculaire. C'est ainsi que les bases à valence séparées entrent en jeu. Pour celles-ci, les orbitales de valences sont représentées par plusieurs fonctions mathématiques contractées, chacune pouvant, comme indiqué précédemment, être composée d'une combinaison linéaire fixée de fonctions gaussiennes primitives. Elles peuvent donc être des bases de valence double, triple, quadruple,... On parle alors de base double, triple, quadruple,... zêta de valence. Les plus connues des chimistes théoriciens sont sans doute les bases de Pople²⁷. Elle s'écrivent sous la forme X-YZWG où X est le nombre de gaussiennes primitives dans chaque fonction mathématique décrivant les OA de cœur. Y, Z et W correspondent aux OA de valence. Celles-ci sont représentées par deux (dans ce cas seuls Y et Z apparaissent) ou trois fonctions contractées comportant respectivement Y, Z et W gaussiennes primitives. Un exemple de base de Pople est 6-31G. Il existe aussi dans les

bases de Pople des signes « + » et « * » utilisés pour indiquer respectivement l'inclusion de fonctions diffuses ou de fonctions de polarisation. Il est à noter que le signe « * » se note maintenant plus souvent « (x,x) » car une gamme plus large de fonctions de polarisation a été développée depuis l'invention de ce symbole ((2d,2p), (2d,3f), etc). Une fonction diffuse est une fonction mathématique supplémentaire qui est ajoutée pour améliorer la représentation des électrons situés loin du noyau atomique, c'est-à-dire les électrons de valence diffus. Les fonctions diffuses permettent notamment d'améliorer la description des interactions électroniques dans les régions externes des atomes et sont nécessaires dans le cas de systèmes anioniques par exemple. Une fonction de polarisation est une fonction mathématique supplémentaire permettant de prendre en compte les effets de la polarisation électronique induite par le potentiel créé par les autres noyaux atomiques du système. En effet, les noyaux atomiques attirent les électrons vers eux, ce qui peut entraîner une déformation de la distribution électronique autour du noyau. Les fonctions de polarisation sont ainsi spécifiquement conçues pour capturer ces effets et sont particulièrement importantes pour les atomes impliqués dans des liaisons covalentes, où les électrons sont partagés entre les noyaux et peuvent donc être fortement polarisés par ces derniers. Il est important de noter que l'inclusion de fonctions diffuses ou de polarisation augmente le coût de calcul car elles augmentent le nombre total de fonctions de base utilisées dans les calculs. Parmi les bases à valence séparées, il existe également les bases à corrélation consistante polarisées de type « cc-p », ou bases de Dunning²⁸, souvent utilisées dans le but d'obtenir des résultats encore plus précis. Ces bases peuvent aller jusqu'au sextuple zêta pour les OA de valence et incluent des fonctions de polarisation de plus en plus grandes (c'est-à-dire des fonctions représentant des OA de nombre quantique secondaire de plus en plus grand d, f, g,...), ce qui donne des résultats de plus en plus précis. Finalement, dans le cas d'un atome lourd comme un métal de transition par exemple, un pseudo-potentiel en complément de la base pour modéliser les OA est souvent utilisé. Cela permet non seulement de

réduire le temps de calcul en réduisant le nombre d'électrons explicitement considéré, mais surtout, cela permet d'inclure les effets relativistes à moindre coût. Les pseudo-potentiels et leur base de valence associée consistent à traiter de manière implicite les électrons de cœur et de manière explicite les électrons de valence. Pour cela, le potentiel d'interaction coulombienne du noyau et les effets des électrons de cœur sont remplacés par un potentiel « effectif ».

Il est à noter que le temps de calcul dépend du nombre de fonctions de la base. En effet, plus la base sera étendue, plus le calcul sera long. Malgré cela, une base restreinte, moins coûteuse, engendre plus de contraintes sur la densité électronique qu'une base étendue et donc permet en général des résultats moins qualitatifs. Choisir une base adaptée à son système est donc crucial pour obtenir des résultats solides. Il s'agit de trouver le juste compromis entre une taille de base suffisante pour avoir confiance dans les résultats obtenus, mais pas trop élevée pour éviter des temps de calculs trop importants.

1.4. Paramètre important de la DFT : le modèle de solvation

Enfin, un autre paramètre à prendre en compte est le solvant. En effet, lorsque l'on étudie une réaction de chimie organique au laboratoire, la plupart du temps elle se déroule en solution et non en phase gazeuse. Afin de rendre compte de ce phénomène, il existe plusieurs manières de procéder pour inclure l'effet de la solvation dans les modélisations. Le solvant peut ainsi être pris en compte de manière implicite, explicite ou les deux. Dans le premier cas, l'approche consiste à remplacer la configuration complexe des molécules de solvant par un milieu polarisable continu. L'objectif est de reproduire la réponse électrostatique du solvant sans avoir à prendre en compte les molécules de solvant et leur arrangement dans la modélisation. Le paramètre principal de la méthode de solvation implicite est la constante diélectrique ϵ qui définit le degré

de polarisabilité du solvant. Plus concrètement, lors du calcul, les molécules étudiées sont encapsulées dans une cavité qui est ensuite immergée dans un continuum polarisable décrivant le solvant de manière homogène. La distribution de charge des molécules rencontre le champ diélectrique continu à la surface de la cavité, ce qui polarise le milieu environnant et crée un changement de polarisation sur les molécules. Parmi ces modèles, les plus utilisés en DFT sont les modèles continus polarisables (PCM)²⁹, les modèles de solvation basés sur la densité (SMD)³⁰, et le modèle de solvation COSMO³¹.

Contrairement à cette première approche, la modélisation avec un solvant explicite prend en compte les molécules de solvant dans le calcul et constitue ainsi une méthode plus coûteuse en termes de temps, car non seulement la taille du système augmente, mais aussi sa flexibilité, entraînant l'existence de très nombreuses conformations possibles. Dans le cas d'un solvant très coordonnant par exemple, s'affranchir de cette méthode peut entraîner un biais car le solvant peut avoir un rôle primordial dans la réaction. Les cas où les modèles de solvant implicite suffisent sont souvent ceux impliquant des solvants peu polaires et peu coordonnants. Un bon compromis peut être d'utiliser une méthode combinant les deux approches. Pour cela, il est utile de représenter peu de molécules de solvant de manière explicite, en supposant qu'au-delà d'une certaine distance, ces dernières n'auront plus d'effet majeur sur la réactivité et ainsi leur prise en compte implicite suffit.

Malgré tous ces outils sophistiqués, la DFT présente certaines limites. En effet, les nombreuses approximations pour les fonctions d'échange et de corrélation peuvent conduire à des erreurs systématiques dans les résultats. De plus, la DFT a du mal à décrire les interactions électroniques fortement corrélées. Dans ce cas, l'utilisation de méthodes plus précises comme les méthodes post-HF peut apporter une amélioration sensible des résultats. En effet, ces méthodes prennent mieux en compte les corrélations électroniques que la DFT standard.

1.5. Méthodes post-Hartree-Fock (post-H-F)

Dans la théorie HF, la corrélation électronique n'est pas prise en compte, ce qui conduit à des résultats moins précis qu'avec les méthodes DFT, pour un coût de calcul similaire. Cependant, cette méthode peut être complétée dans un deuxième temps par différentes approches permettant d'inclure à posteriori cette corrélation électronique. Des méthodes performantes permettant d'inclure la corrélation électronique ont ainsi été développées. Une méthode couramment utilisée est la méthode des clusters-couplés (CC)³². Son principe se base sur l'utilisation de la fonction d'onde HF à laquelle sont rajoutés des configurations électroniques excitées construites à partir de cette fonction d'onde HF. Dans l'approche CC, la fonction d'onde s'écrit à partir de l'exponentielle d'un opérateur d'excitation (ou opérateur cluster) qui agit sur la fonction d'onde HF. Il existe différents niveaux de calculs notés CCD, CCSD ou CCSD(T), où S, D et T correspondent respectivement à une simple, double ou triple excitation, c'est-à-dire au type d'excitations considérées dans l'opérateur cluster. La méthode CCSD(T) est considérée en chimie quantique comme la méthode la plus précise pour le calcul de propriétés moléculaires (« golden standard ») mais elle est très coûteuse. En ce sens, elle est utilisée le plus souvent sur des systèmes de petites à moyennes tailles car son coût de calcul et la mémoire nécessaire augmentent rapidement (en n^7 où n est la taille du système étudié). Les méthodes clusters couplés sont ainsi majoritairement utilisées en complément de méthodes moins coûteuses comme la DFT. Elles peuvent par exemple jouer le rôle de référence pour définir un niveau de calcul DFT adapté au système, ou bien être utilisées pour vérifier les valeurs de certains résultats clés de l'étude.

D'autres méthodes telles que celles basées sur la théorie de la perturbation de Møller-Plesset (MP n)³³, l'interaction de configuration (IC) ou la multi-configuration SCF (MC-SCF) existent³⁴ mais ne seront pas traitées dans ce manuscrit car elles n'ont pas été utilisées dans ce travail.

2. Symbiose entre chimie théorique et chimie expérimentale

Les outils de chimie quantique jouent un rôle crucial dans la compréhension de la structure, des propriétés et du comportement des molécules. En effet, ces méthodes permettent de prédire les propriétés moléculaires avec une précision sans précédent et sont ainsi utilisées en symbiose avec la chimie expérimentale pour fournir des informations essentielles. Par exemple, la DFT permet de rationaliser des observations expérimentales grâce à l'étude de mécanismes réactionnels, de prédire certains résultats expérimentaux, ou encore de guider la synthèse de nouveaux composés. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons illustrer certains de ces aspects de la complémentarité entre DFT et chimie expérimentale en nous appuyant sur quelques exemples issus de la littérature.

En 2012, Zhuo et al. ont réalisé une étude expérimentale et théorique de la cycloisomérisation des 1,6-énynes catalysée par InCl_3 ³⁵ (Figure 1.1). Lors de cette étude, les auteurs ont observé que la réaction conduisait à la formation de diènes non-conjugués, des produits inattendus de cette réaction. Grâce à des études DFT, ils ont pu démontrer que le catalyseur de la réaction était en réalité InCl_2^+ , un catalyseur qui n'avait jamais été mis en évidence auparavant. Ils ont observé qu' InCl_2^+ constituait la seule structure dérivée du chlorure d'indium(III) permettant l'accès à ces diènes non conjugués. Les auteurs ont ainsi pu expliciter le mécanisme de la réaction (Figure 1.1) : elle débute par la coordination de InCl_2^+ (généralisé *in-situ*) à l'alcyne du substrat **1**, formant ainsi le cation vinylique **2**. Ensuite, une cyclopropanation avec l'alcène donne le cation homoallylique **3** qui subit un réarrangement [1,3] pour former un nouveau cation homoallylique plus stable (**4**). Finalement, la coordination d' InCl_2^+ à l'alcène de ce dernier intermédiaire permet une migration [1,2] d'hydrogène menant à la formation du diène non-conjugué **5a**. Ceci est rendu possible car l'état de transition associé à cette migration est plus bas en énergie que celui de la migration [1,2] menant au diène conjugué.

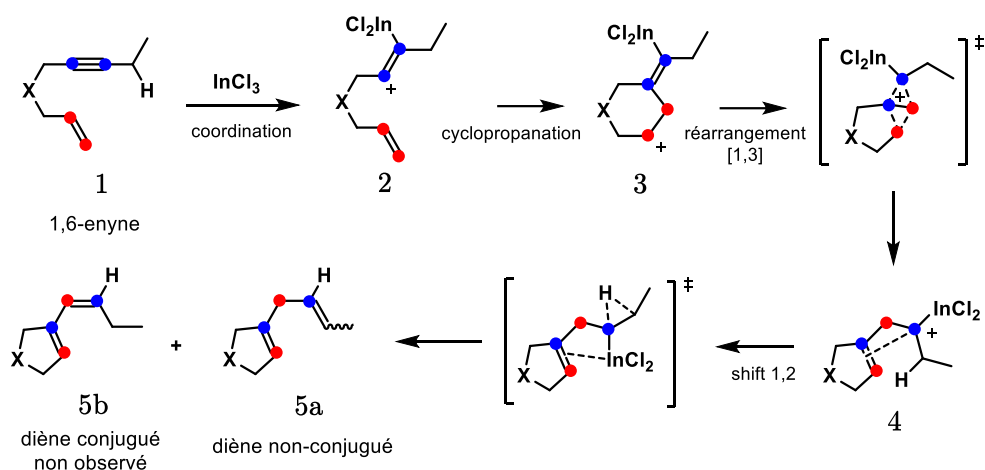


Figure 1.1 : Cycloisomérisation d'1,6-énynes catalysée par InCl_2^+ .

Les calculs ont ainsi fourni des explications concrètes et précises sur la préférence de la réaction pour produire des diènes non-conjugués plutôt que des diènes conjugués. De plus, lors de ces travaux, la DFT a donné des informations cruciales pour guider les expériences en fournissant des hypothèses à tester. Par exemple, elle a prédit que la migration [1,2] d'hydrogène menant à la formation d'un diène conjugué était possible si le groupement éthyle du substrat de départ était remplacé par un méthyle. Cette prédiction a pu être vérifiée expérimentalement avec l'obtention de diènes conjugués dans ce cas particulier.

Plus récemment, en 2019, Kim et al.³⁶ ont utilisé la DFT pour prédire les états de transition impliqués dans les étapes clés de la synthèse totale de la paspaline A (**6**) et de l'emindole PB (**7**) (Figure 1.2).

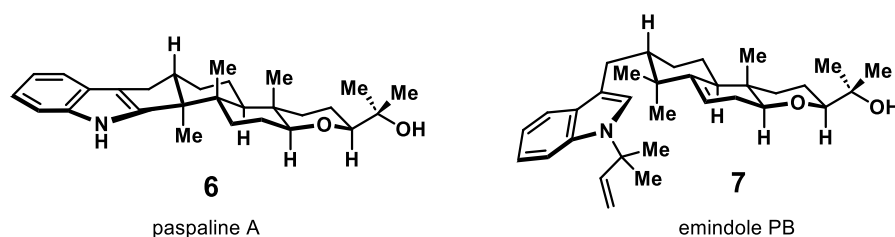


Figure 1.2 : Paspaline A et emindole PB.

En particulier, la DFT a été utilisée pour éclairer l'étape de réarrangement d'un carbocation dans la synthèse totale de la paspaline A et de l'emindole PB. Il était espéré que les calculs pourraient être utilisés pour sélectionner l'intermédiaire le plus énergétiquement favorable pour ce réarrangement clé, permettant ainsi de guider le reste de la recherche rétrosynthétique. Les auteurs ont ainsi présélectionné trois composés de structures différentes (8,9,10) (Figure 1.3, A) pouvant subir le réarrangement et ont calculé, grâce à la DFT, les états de transition des réactions compétitives de cyclisation et de migration [1,2] du groupement méthyle pour ces composés (Figure 1.3, B).

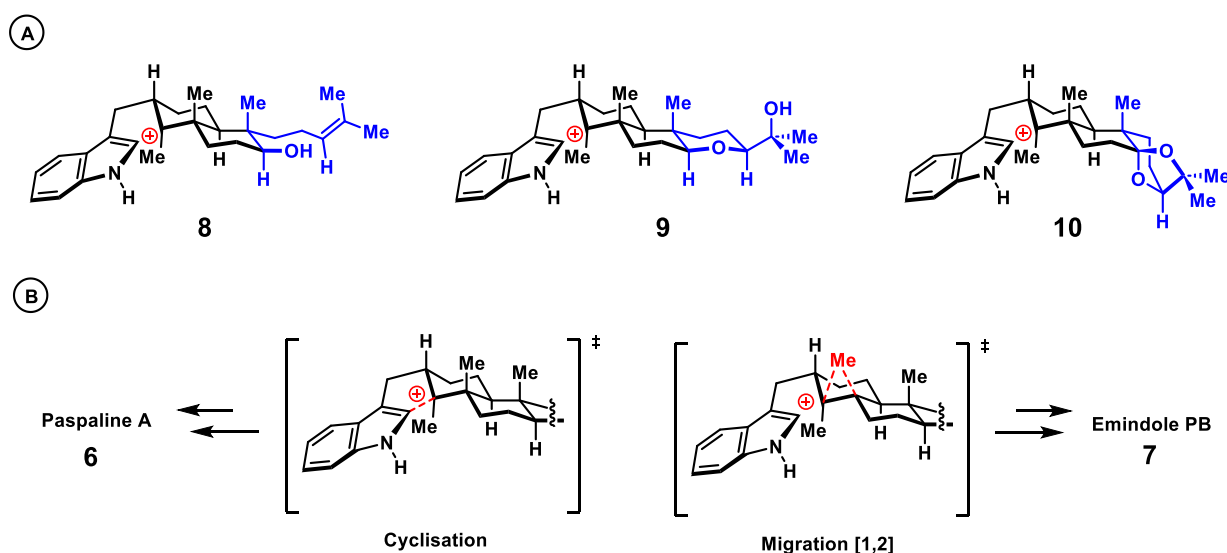


Figure 1.3 : (A) Intermédiaires clés pour la synthèse totale de la paspaline A et de l'emindole PB, (B) cyclisation vs migration [1,2]

Ils ont montré que le composé acétal bicyclique 10 était celui comportant le gap énergétique le plus grand entre les deux états de transitions possibles (4,5 kcal/mol pour 10, 3,9 kcal/mol pour 8 et 3,0 kcal/mol pour 9), menant favorablement à la cyclisation en vue de la synthèse de la paspaline A (6). En plus de cela, les auteurs ont évalué les différents stéréoisomères possibles résultants de cette cyclisation et ont calculé que la formation du produit souhaité (cycle à 5 chaînons trans-fusionné)

constituait le chemin énergétique le plus favorable de 1,3 kcal/mol. Expérimentalement, les auteurs ont observé le produit issu de la cyclisation, mais aussi celui issu de la migration 1,2 du méthyle, avec un ratio 3:1 en faveur de la migration. Il est à noter que les auteurs avaient fait plusieurs approximations dans leur étude théorique, par exemple, les calculs ont été effectués en phase gazeuse et le système choisi était simplifié, ce qui peut expliquer des variations entre théorie et expérience. Cette étude préliminaire a tout de même permis aux auteurs de choisir la structure d'un intermédiaire de réaction clé, en vue de synthétiser la paspaline A. Grâce à ce travail, ils ont pu réduire d'environ deux tiers le nombre d'étapes pour cette synthèse. La synthèse de l'emindole PB 7 a, quant à elle, a été réalisée pour la première fois. Elle a été effectuée à partir du produit résultant de la migration 1,2 du méthyle du composé **10**. L'utilité de la DFT pour optimiser les stratégies de synthèse organique peut ainsi être d'une grande importance en synthèse totale.

En 2020, Sun et al.³⁷ ont proposé une approche permettant d'accélérer la découverte de catalyseurs en combinant des calculs DFT et des modèles d'apprentissage automatique (Machine Learning, ML). Les auteurs se sont en particulier intéressés à la réaction d'évolution de l'hydrogène (HER) en dihydrogène (H₂), qui est une alternative aux hydrocarbures. Ils ont utilisé le graphdyne comme structure de base poreuse pour l'ancrage des catalyseurs. Leurs travaux couvrent tous les métaux de transition et les lanthanides, ce qui permet le criblage de catalyseurs potentiels. Ils ont ainsi étudié le processus HER en calculant les énergies d'adsorption, de désorption et les différents chemins réactionnels possibles selon les sites actifs de chaque catalyseur dans le graphdyne. L'apprentissage automatique est utilisé ici en complément de la DFT pour prédire la performance du processus HER dans chaque cas. Les données utilisées pour construire le modèle d'apprentissage automatique comprennent notamment les résultats des calculs théoriques menés par les chercheurs, l'électronégativité, l'affinité électronique, le potentiel d'ionisation, les électrons d/f, les sites actifs et les nombres

de masse. A l'aide de tous ces paramètres, les auteurs ont ainsi pu comparer les valeurs prédites des énergies d'adsorption de H, 2H et H₂ avec leurs valeurs calculées. Cette étude exhaustive a ainsi donné l'occasion aux auteurs de définir les espèces les plus aptes à catalyser la réaction HER et d'écarter celles qui sont à priori inadaptées pour catalyser ce processus. En effet, d'après la littérature, les électrocatalyseurs basés sur le platine sont les plus utilisés. Cependant, ces derniers présentent un coût très élevé et des ressources limitées, d'où la nécessité d'explorer des alternatives plus vertes comme les métaux de transition non nobles. L'étude a ainsi mis en évidence que des métaux tels que le nickel, le fer ou le cobalt pourraient constituer une bonne alternative au platine. De plus, une étude sur les terres rares a démontré que le samarium ainsi que l'euporium pourraient également constituer de bons candidats pour l'électrocatalyse du processus HER. Au contraire, des métaux classiques tels que le zinc, le ruthénium ou l'or ont pu être écartés. Ces travaux fournissent ainsi des directives essentielles pour la conception de nouveaux catalyseurs et soulignent l'importance des outils informatiques en tant qu'approche générale dans des domaines liés à l'énergie.

La chimie théorique et la chimie expérimentale sont donc deux domaines complémentaires permettant de faire des progrès significatifs dans notre compréhension de la nature et dans la création de nouvelles méthodes de synthèse. D'une part, la chimie théorique fournit des outils puissants pour explorer et comprendre les phénomènes moléculaires au niveau fondamental, ce qui permet entre autres d'économiser du temps et des ressources en guidant les expériences vers des voies plus prometteuses. D'autre part, la chimie expérimentale offre des résultats concrets qui permettent de valider ou réfuter les prédictions théoriques. Cette dernière permet également de découvrir de nouvelles réactions et de caractériser les produits issus d'une réaction.

Dans la suite du manuscrit nous allons nous intéresser plus précisément aux réarrangements de peroxydes dont la réaction de Hock fait partie et nous allons illustrer comment la DFT et les outils théoriques ont permis d'approfondir notre compréhension de certaines de ces réactions. Nous verrons qu'il existe un manque d'utilisation de ces outils théoriques pour l'étude du réarrangement de Hock, d'où leur utilisation dans ces travaux de thèse.

3. DFT et synthèse organique pour les réarrangements de peroxydes

3.1 Types de réarrangements

Les réarrangements de peroxydes sont des réactions bien connues en chimie organique et utilisées depuis de nombreuses années en synthèse³⁸. Plus particulièrement, les composés peroxydes sont principalement connus pour être des oxydants puissants ainsi que des initiateurs de réactions radicalaires. Ils sont également présents dans de nombreux processus biologiques. Par exemple, la molécule de cholestérol **11** peut subir une réaction d'oxydation *in vivo* par l'oxygène singulet menant à la formation de l'hydroperoxyde cholestérol-5 α -OOH **12**. Ce dernier mène à la formation de l'atheronal A **13** (Figure 1.4) qui est responsable de nombreux problèmes cardiovasculaires chez l'homme, comme l'athérosclérose par exemple³⁹⁻⁴¹. L'atheronal A est le fruit d'un réarrangement de Hock que nous allons longuement évoquer dans ce manuscrit. Ainsi, du fait de leur importance tant en chimie qu'en biologie, comprendre la réactivité des peroxydes est un enjeu de longue date pour les chimistes et continue à susciter un intérêt scientifique spécifique.

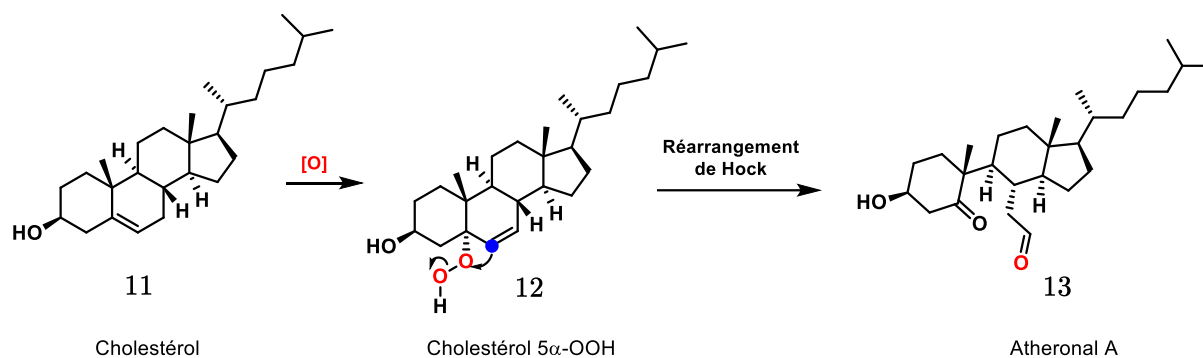


Figure 1.4 : Processus biologique d'oxydation du cholestérol

Il existe trois principales catégories de réarrangements de peroxydes : les réarrangements radicalaires, les réarrangements sous catalyse basique et ceux sous catalyse acide. La première catégorie regroupe les réarrangements de Schenk et de Smith⁴²⁻⁴⁴. En 1958, Schenk découvrit la migration d'un groupement hydroperoxyde OOH sur la molécule de cholestérol-5α-OOH (12) lorsqu'il laissa cette dernière dans une solution de chloroforme pendant 3 jours. Cette migration s'accompagnait d'une isomérisation allylique (Figure 1.15). Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer cette réaction, partageant une étape d'initiation commune qui conduit à la formation du radical cholestérol-5α-OO•. Le premier mécanisme implique un intermédiaire radicalaire au niveau du carbone issu de la fermeture du cycle (intermédiaire (a), Figure 1.5) mais ce dernier n'a jamais été démontré et a été réfuté par les études de Beckwith⁴⁵. Le deuxième mécanisme suggère un état de transition cyclique (état de transition (b), Figure 1.5), tandis que le dernier propose un mécanisme dissociatif produisant une espèce radicalaire allylique ainsi qu'un dioxygène triplet (intermédiaires (c), Figure 1.5). Des études menées séparément par Porter, Beckwith et Davies⁴⁵⁻⁴⁷ utilisant la méthode des traceurs isotopiques sur l'oxygène, a montré qu'il n'y avait aucune incorporation du dioxygène de l'atmosphère dans les produits issus du réarrangement de Schenk. Cette étude a suggéré que la formation de dioxygène triplet lors de la réaction était peu probable, renforçant ainsi l'hypothèse du mécanisme (b). Cependant, en approfondissant leurs recherches, Porter a observé un échange avec le dioxygène de

l'air lorsqu'il a utilisé des solvants à faible viscosité⁴⁸. Par conséquent, le mécanisme dissociatif (c) est également envisageable, et il semblerait que le réarrangement de Schenk puisse impliquer un mélange des voies (b) et (c).

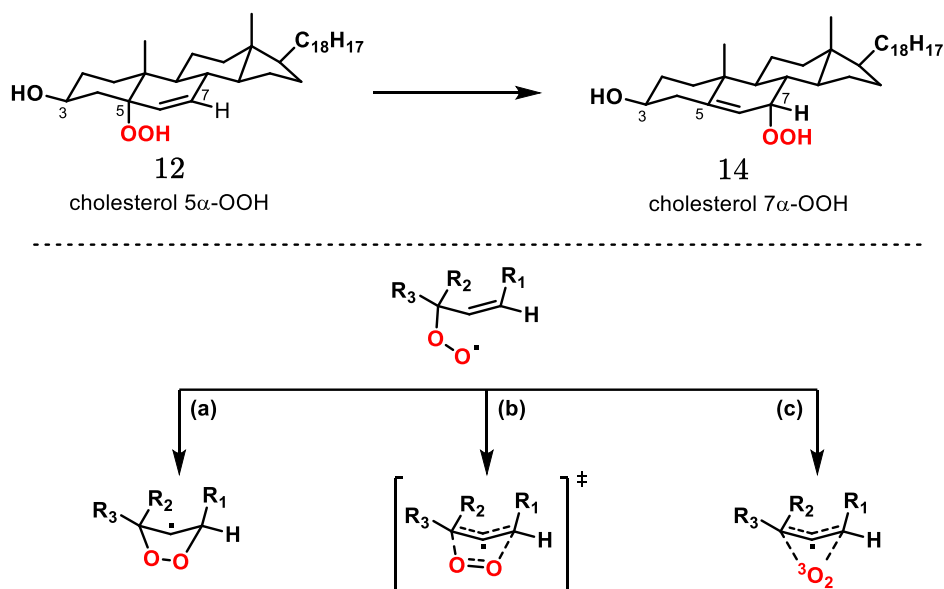


Figure 1.5 : Réarrangement de Schenk du cholestérol-5 α -OOH

En 1973, Smith découvrit une autre sorte de réarrangement d'hydroperoxydes allyliques⁴⁴. Il observa entre 20 et 30% d'épimérisation du cholestérol 7 α -OOH 14 en cholestérol 7 β -OOH 15 après l'avoir laissé 48h dans l'acétate d'éthyle à 40°C (Figure 1.6). Le mécanisme supposé du réarrangement de Smith passe par un intermédiaire radicalaire allylique et un dioxygène triplet. Il diffère du mécanisme du réarrangement de Schenk par la proximité entre l'intermédiaire radicalaire et le dioxygène triplet qui est moindre dans le réarrangement de Smith et permet d'avoir des échanges avec le dioxygène de l'air.

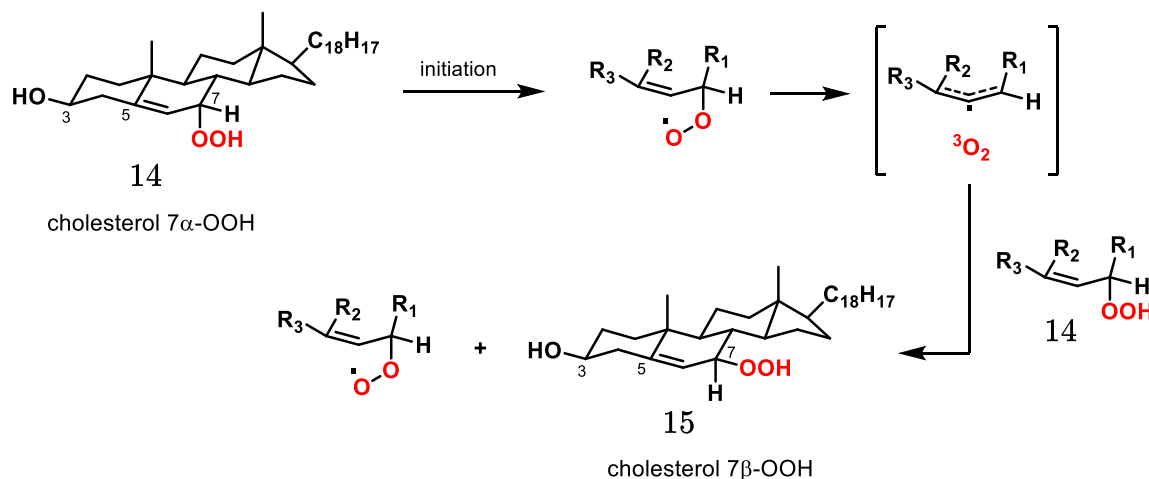


Figure 1.6 : Réarrangement de Smith

La seconde catégorie de réarrangement de peroxydes regroupe les réactions s'effectuant en conditions basiques. Le réarrangement de Kornblum-DeLaMare, appartenant à cette catégorie, fut mis en évidence en 1951⁴⁹. Les deux scientifiques observèrent la décomposition du peroxyde de 1-phényléthyle de *tert*-butyle **16** en acétophénone **17** et en *tert*-butanol **18** en présence d'hydroxyde de potassium (KOH), d'éthanoate de sodium (NaOEt) ou de pyridine (Figure 1.7). La première étape de la réaction consiste à déprotoner le carbone porteur du groupement peroxyde. Le doublet d'électron libre migre ainsi vers l'oxygène le plus proche du groupement peroxyde afin de créer une nouvelle liaison π C-O de façon concomitante avec le clivage de la liaison σ O-O. Il résulte de cette réaction la formation d'acétophénone et de *tert*-butanoate ; ce dernier étant reprotoné par la base hydrogénée.

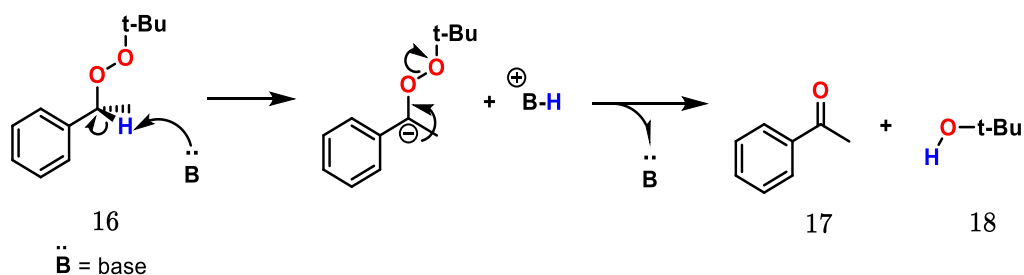


Figure 1.7 : Réarrangement de Kornblum-DeLaMare du peroxyde de 1-phényléthyle de *tert*-butyle.

Le réarrangement de Baeyer-Villiger (BV) sera détaillé dans la 3^{ème} catégorie de réarrangements car il est le plus souvent observé en milieu acide, cependant, ce dernier a aussi été observé en milieux basiques⁵⁰ et il a donc également une place dans cette 2nde catégorie de réarrangements.

La dernière catégorie de réarrangements de peroxydes regroupe les réactions s'effectuant en milieu acide. Parmi ces réactions, on retrouve les réactions de BV, Criegee et Hock. Baeyer et Villiger furent les premiers à observer ce type de réarrangements en 1899⁵¹. Ils testèrent la réaction entre différentes cétones ; la menthone **19**, la tétrahydro-carvone **20** ou le camphre **21**, et l'acide de Caro (H_2SO_5) et observèrent la formation des lactones correspondantes (**22**, **23** et **24**) (Figure 1.8).

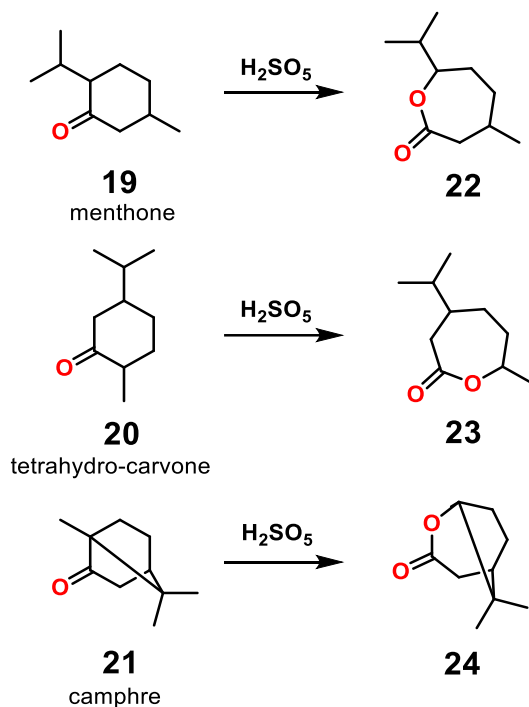


Figure 1.8 : Réactions observées par Baeyer et Villiger en 1899.

Cette réaction de BV peut être perçue comme un sous-ensemble de la réaction de Criegee dans la mesure où elle fait intervenir un intermédiaire peroxyester communément appelé « intermédiaire de Criegee » (IC, **27**) (Figure 1.9). Elle diffère

toutefois du réarrangement de Criegee car cet intermédiaire est préparé à partir d'une cétone et d'un peracide alors que dans la réaction de Criegee, il provient de la réaction entre un alcool tertiaire (25) et un peracide (26) (Figure 1.9). Une étude plus détaillée des réactions de BV et de Criegee sera réalisée dans les parties suivantes.

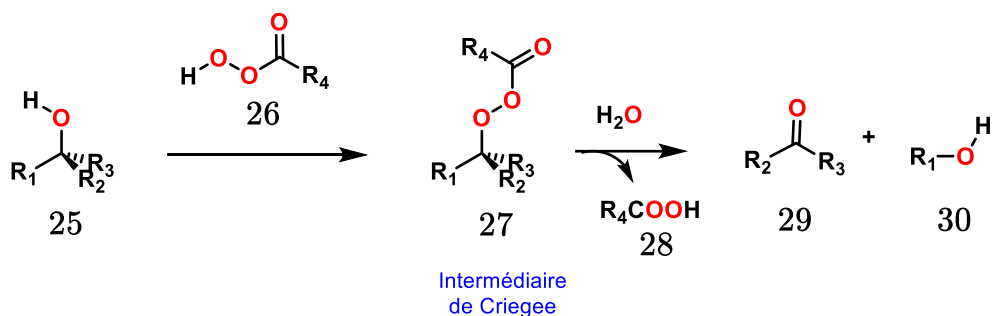


Figure 1.9 : Réarrangement de Criegee entre un alcool tertiaire et un peracide

Pour finir, le réarrangement de Hock, qui est l'objet d'étude de cette thèse, fut observé pour la première fois en 1936 par le chimiste allemand Franz Heinrich August Hock⁵² (Figure 1.10). Ce réarrangement peut être promu en présence d'acides de Brønsted ou d'acides de Lewis et permet le clivage oxydant d'une liaison C-C en α d'un groupement hydroperoxyde. Suite à la rupture de la liaison C-C, l'intermédiaire cationique **33** formé appelé « oxocarbénium » peut être piégé par une molécule d'eau jouant le rôle de nucléophile pour former de nouveaux composés carbonylés et dérivés alcools (**34** et **35**).

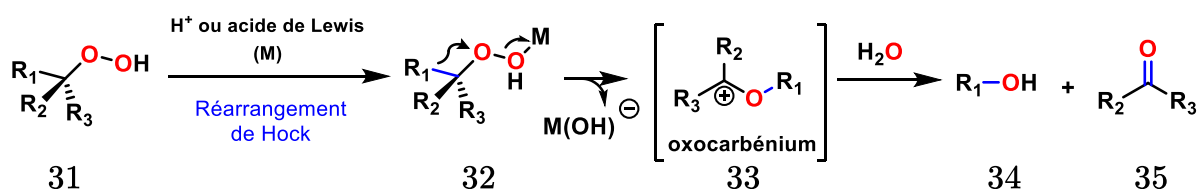


Figure 1.10 : Réarrangement de Hock

Il est intéressant de noter que la réaction de Hock n'a suscité un intérêt particulier auprès de la communauté scientifique que 30 ans après sa découverte, en 1944. En effet, à cette époque, Hock et Lang en parallèle d'Udris et Sergeev, décrivent le clivage oxydant de l'hydroperoxyde de cumène en présence d'acide sulfurique (Figure 1.11)⁵³. Premièrement, le cumène **38** est formé à partir de benzène **36** et de propylène **37** en présence d'acide phosphorique (H_3PO_4) grâce à une réaction de Friedel Crafts. Ensuite, la position benzylique de la molécule de cumène est oxydée grâce à l'oxygène de l'air, ce qui permet la formation du radical cumène **39**. A ce stade, le radical cumène peut se lier à une molécule de dioxygène de l'air pour former le nouveau radical peroxyde de cumène **40**. Ce dernier se transforme en hydroperoxyde de cumène **41** grâce à l'abstraction de l'hydrogène en position benzylique d'une autre molécule de cumène. L'hydroperoxyde formé est alors soumis à des conditions acides, ce qui permet de protoner l'oxygène terminal du groupement OOH (**42**). Ceci engendre la migration du groupe phényle vers l'oxygène adjacent du groupement OOH en parallèle avec la rupture de la liaison σ O-O et le départ d'une molécule d'eau. Le composé cationique **43** ainsi formé peut être piégé à son tour par une molécule d'eau, engendrant, suite à une prototropie, la formation de phénol (**44**) et d'acétone (**45**) (Figure 1.11).

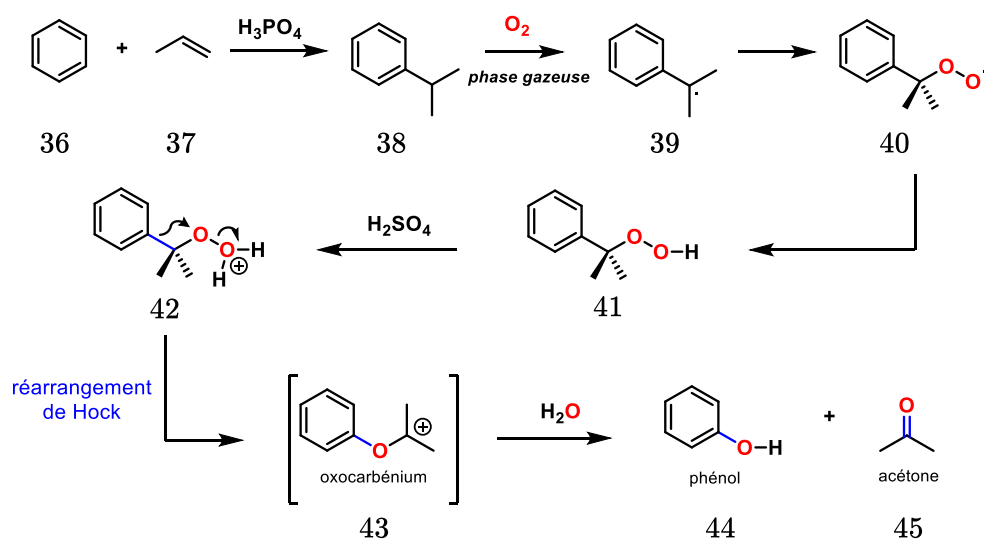


Figure 1.11 : Formation de l'hydroperoxyde de cumène et réarrangement de Hock.

Cette dernière réaction, connue aujourd'hui sous le nom de « procédé au cumène » est une application majeure de la réaction de Hock à échelle industrielle puisqu'elle est responsable de la synthèse de plusieurs millions de tonnes de phénol et d'acétone chaque année⁵⁴.

3.2 Réarrangement de Criegee et intermédiaires de Criegee

La réaction de Criegee est une des réactions les plus importantes impliquant des réarrangements de peroxydes. Cette dernière fut découverte en 1944 par Rudolf Criegee⁵⁵ qui observa le réarrangement du peracétate de décaline **46** en un de ses isomères, l'ester de cyclodécanol **47** (Figure 1.12).

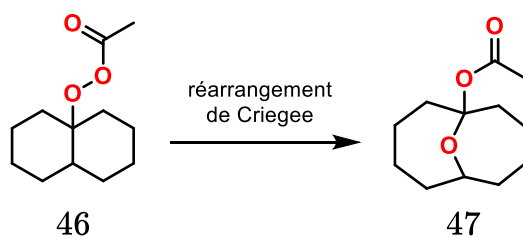


Figure 1.12 : Découverte du réarrangement de Criegee

Le mécanisme de cette réaction (Figure 1.13) peut être expliqué de la manière suivante : premièrement, la réaction entre un alcool tertiaire et un peracide permet la formation de l'intermédiaire de Criegee (IC, **27**). Ensuite, cet intermédiaire clé se réarrange par la migration d'un groupement alkyle vers l'oxygène le plus proche du peracide, ce qui déclenche la rupture de la liaison σ O-O de ce dernier. Ainsi, un intermédiaire cationique « oxocarbenium » **48** est formé et est communément piégé par une molécule d'eau pour former de nouveaux composés carbonylés et alcools (**28**, **29** et **30**). Dans le cas de la réaction initiale de Criegee (Figure 1.12), on notera que le substrat **46** est l'intermédiaire de Criegee et que le produit **47** est issu de l'interaction entre

l'intermédiaire oxocarbénium et le groupe carboxylate. Ceci montre que l'étape finale de piégeage du réarrangement de Criegee peut être différente selon les substrats.

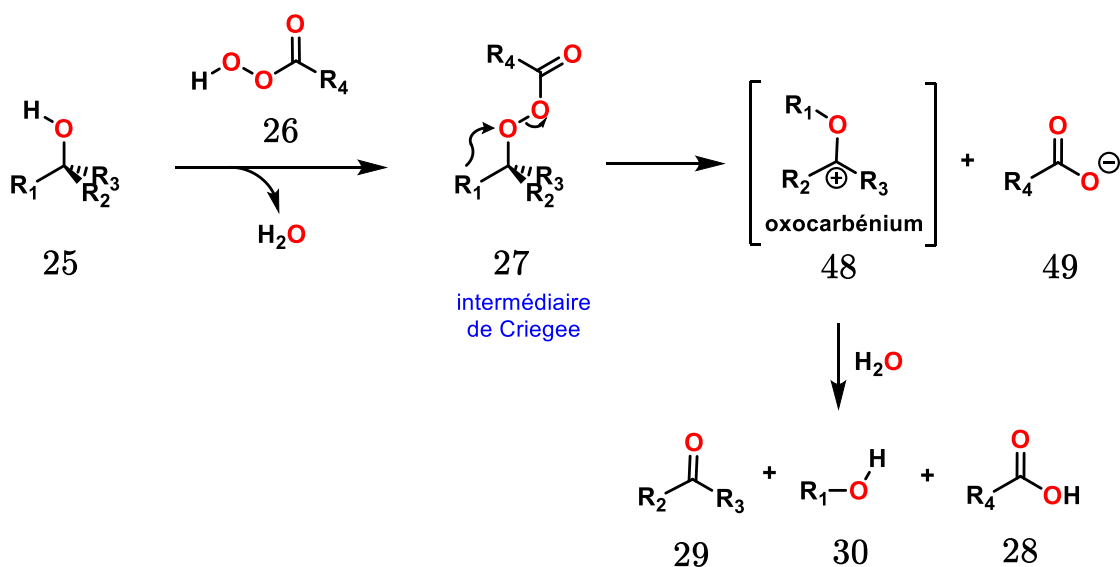


Figure 1.13 : Mécanisme du réarrangement de Criegee à partir d'un alcool et d'un péroxycarboxylique.

Ce réarrangement fut appliqué à plusieurs types de substrats avec la migration de composés benzyliques, allyliques en encore de carbones aliphatiques^{55,56} (Figure 1.14 et Figure 1.12), ce qui démontre l'étendu des possibilités de ce type de réactions.

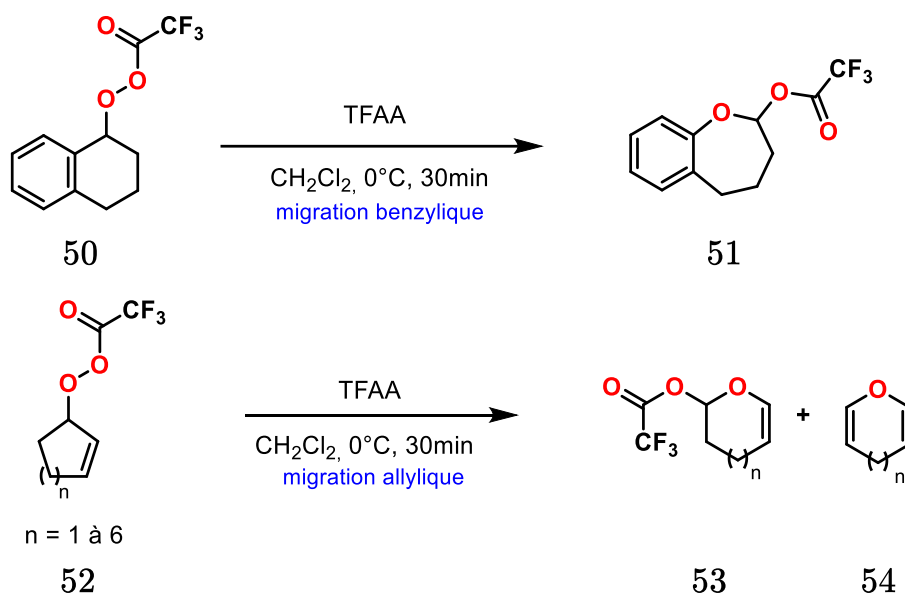


Figure 1.14 : Réarrangements de Criegee benzylique et allylique

De plus, contrairement au réarrangement de BV, le réarrangement de Criegee ne se limite pas à l'insertion d'un seul oxygène. En effet, des insertions successives ont été observées par Krasutsky et al.⁵⁷ sur des composés trifluoroacétate de *tert*-butyle en présence d'excès d'acide trifluoroacétique (Figure 1.15).

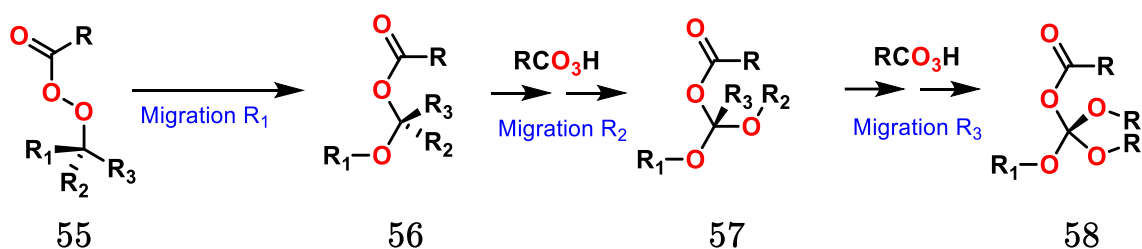


Figure 1.15 : Insertion successive d'oxygène lors de réarrangements de Criegee successifs

Au-delà de ces multiples développements méthodologiques, cette réaction, ou plus précisément ces intermédiaires de Criegee (ICs), ont plusieurs applications concrètes. Par exemple, en synthèse organique, Srikrishna et al. utilisèrent des ICs comme

intermédiaires clés pour la synthèse de sesquiterpènes tricycliques tels que la mayurone (62) ou l'*ent*-thujopsène (63)⁵⁸ (Figure 1.16).

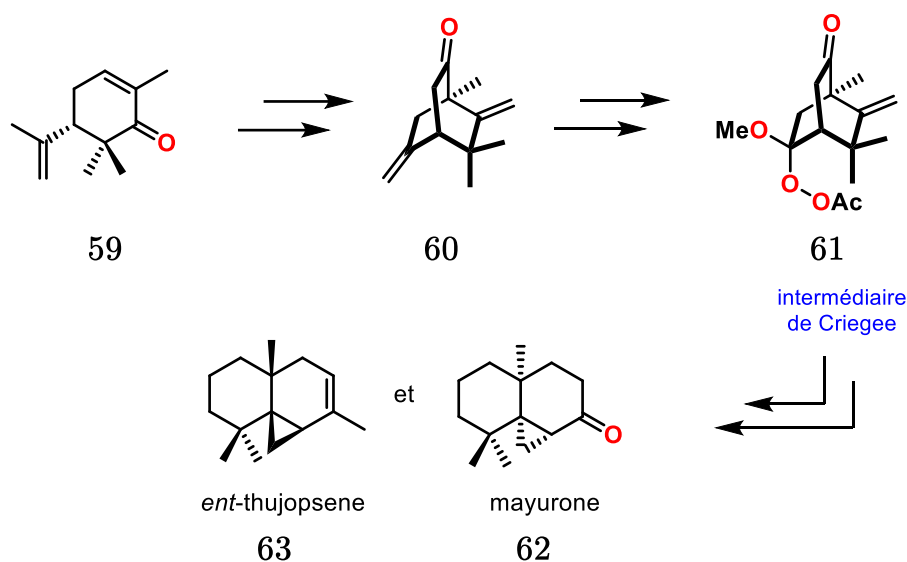


Figure 1.16 Synthèse de la mayurone et de l'*ent*-thujopsène via un IC.

Plus récemment encore, les ICs ont regagné l'intérêt des scientifiques dû à leur important rôle environnemental⁵⁹⁻⁷⁴ ou encore leur rôle dans la chimie de l'alimentation⁷⁵. Notamment, la réaction entre les ICs et le dioxyde de soufre (SO₂) dans l'atmosphère est un thème qui a été particulièrement étudié. En effet, l'ozonolyse des alcènes présent dans l'atmosphère est responsable de la formation d'ICs et ces derniers engendrent la formation de trioxyde de soufre (SO₃) en réagissant avec le SO₂ atmosphérique (Figure 1.17). SO₃ est un composé qui pose problème au niveau environnemental car il est potentiellement un précurseur pour la formation d'aérosols dans l'atmosphère qui pourrait participer au dérèglement climatique et à la formation de « pluies acides »^{59,70}.

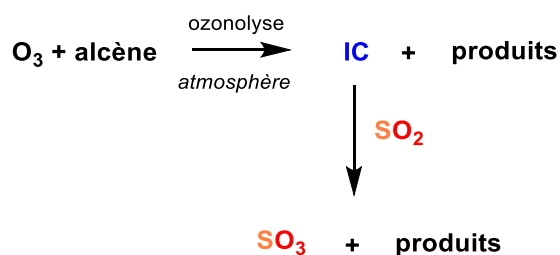
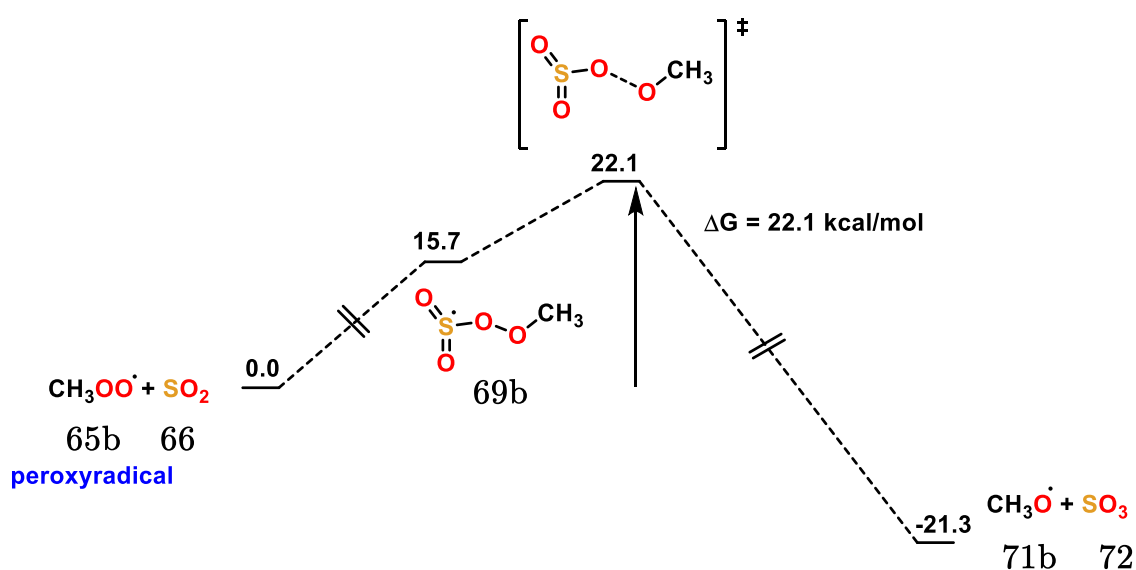


Figure 1.17 Schéma de la formation d'intermédiaires de Criegee par ozonolyse dans l'atmosphère et oxydation de SO₂ en SO₃⁵⁹.

L'oxydation de SO₂ par les ICs est un phénomène connu depuis bien longtemps^{65,70} mais dont la vitesse de réaction ou encore les mécanismes impliqués restent flous. Dès lors, grâce au développement d'outils informatiques tels que les méthodes *ab initio* ou la DFT, la chimie théorique a permis de contribuer de manière significative à notre compréhension des chemins réactionnels impliqués dans le milieu atmosphérique^{60-62,64,73,74,76}. Dans la suite, les ICs mentionnés sont des ICs simplifiés par les auteurs et sont en réalité des oxydes de carbonyle (C=O⁺-O⁻).

Premièrement, les différentes études théoriques menées ont pu écarter la possibilité de l'oxydation de SO₂ par des peroxyradicaux dans l'atmosphère. En effet, Kurtén et al.⁷³ ont observé que les barrières énergétiques correspondant à la réaction entre SO₂ et les peroxyradicaux étaient bien supérieures à celles entre SO₂ et les ICs (+22,1 kcal/mol vs +11,1 kcal/mol, Figure 1.18). Ces dernières réactions étant donc plus rapides, les ICs devraient être les principaux oxydants responsables de la formation de SO₃⁷³. A ce stade-là, les auteurs indiquent toutefois que ces études ne prennent pas en compte la stabilité des ICs, ce qui limite la pertinence de ces réactions en milieu atmosphérique.

(A) Oxydation de SO₂ en SO₃ par le peroxyradical CH₃OO



(B) Oxydation de SO₂ en SO₃ par l'IC simplifié CH₂O

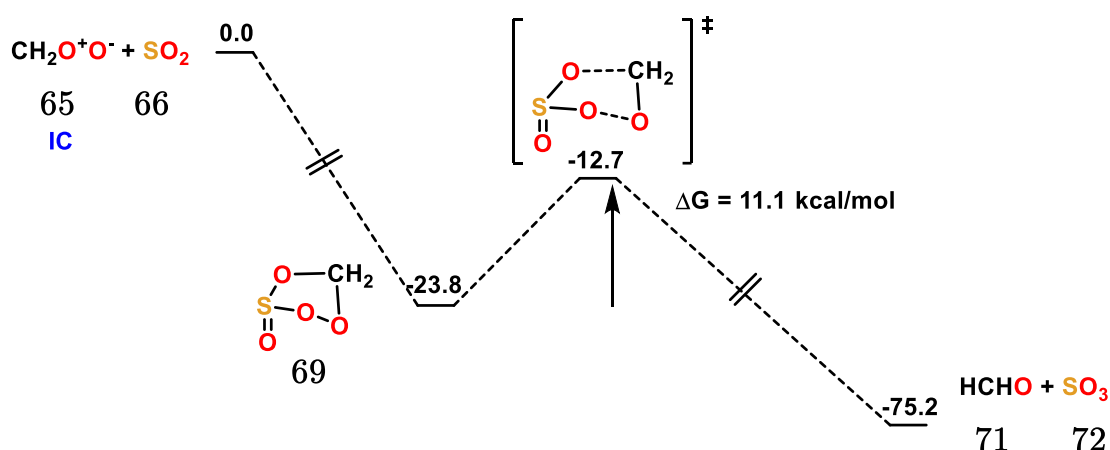


Figure 1.18 : Profil énergétique de l'oxydation de SO₂ en SO₃ par le peroxyradical CH₃OO (A) ou par l'IC simplifié CH₂O⁺• (B). Calcul effectué au niveau UCCSD(T)-F12a/VDZ-F12//UB3LYP/aug-cc-pV(T+d)Z. Tous les intermédiaires de réactions ne sont pas représentés⁷³.

Malgré cela, un effort conséquent a été réalisé par de nombreux théoriciens dans le but d'élucider le mécanisme de ces réactions⁷⁴. La réaction peut ainsi être expliquée en plusieurs étapes (Figure 1.19). Tout d'abord, on observe la formation de deux complexes dipôle-dipôle *endo* ou *exo* (67 et 68) entre l'IC simplifié CH₂O 65 et SO₂ (66). Puis, suite à une cycloaddition 1,3 entre le dipôle CH₂O⁺• et une des doubles liaisons S=O, on obtient la formation de deux adduits à 5 chaînons 69 et 70 appelés

communément hétéro-ozonides (HOZ). Ces adduits HOZ peuvent subir trois réactions différentes. Premièrement, il peut y avoir une cycloréversion concertée permettant la formation de HCHO + SO₃ (**71** et **72**) (chemin réactionnel (1), Figure 1.19). Ensuite, la décomposition des HOZ en HC(O)OH et SO₂ (**73** et **66**) est rendue possible par la migration 1,2 d'un des deux atomes d'hydrogène de l'adduit (chemin réactionnel (2), Figure 1.19). Enfin, une rupture homolytique de la liaison O-O est envisageable (chemin réactionnel (3), Figure 1.19). Pour chacun de ces chemins réactionnels, les auteurs ont démontré que les réactions impliquant l'adduit *exo* **70** étaient plus hautes en énergie que les réactions respectives de l'adduit *endo* **69**. De plus, en prenant en compte les réactions depuis chaque adduit, il est prédit que le chemin de cycloréversion menant à la formation de SO₃ est plus bas en énergie de 5-8 kcal/mol que la rupture homolytique de la liaison O-O et de 10-12 kcal/mol par rapport à la migration 1,2 d'un atome d'hydrogène. Dès lors, les auteurs ont pu calculer un rendement théorique de 97% pour la formation de SO₃ et ces résultats concordent avec les tests expérimentaux réalisés^{59,65-}

^{68,71,72}.

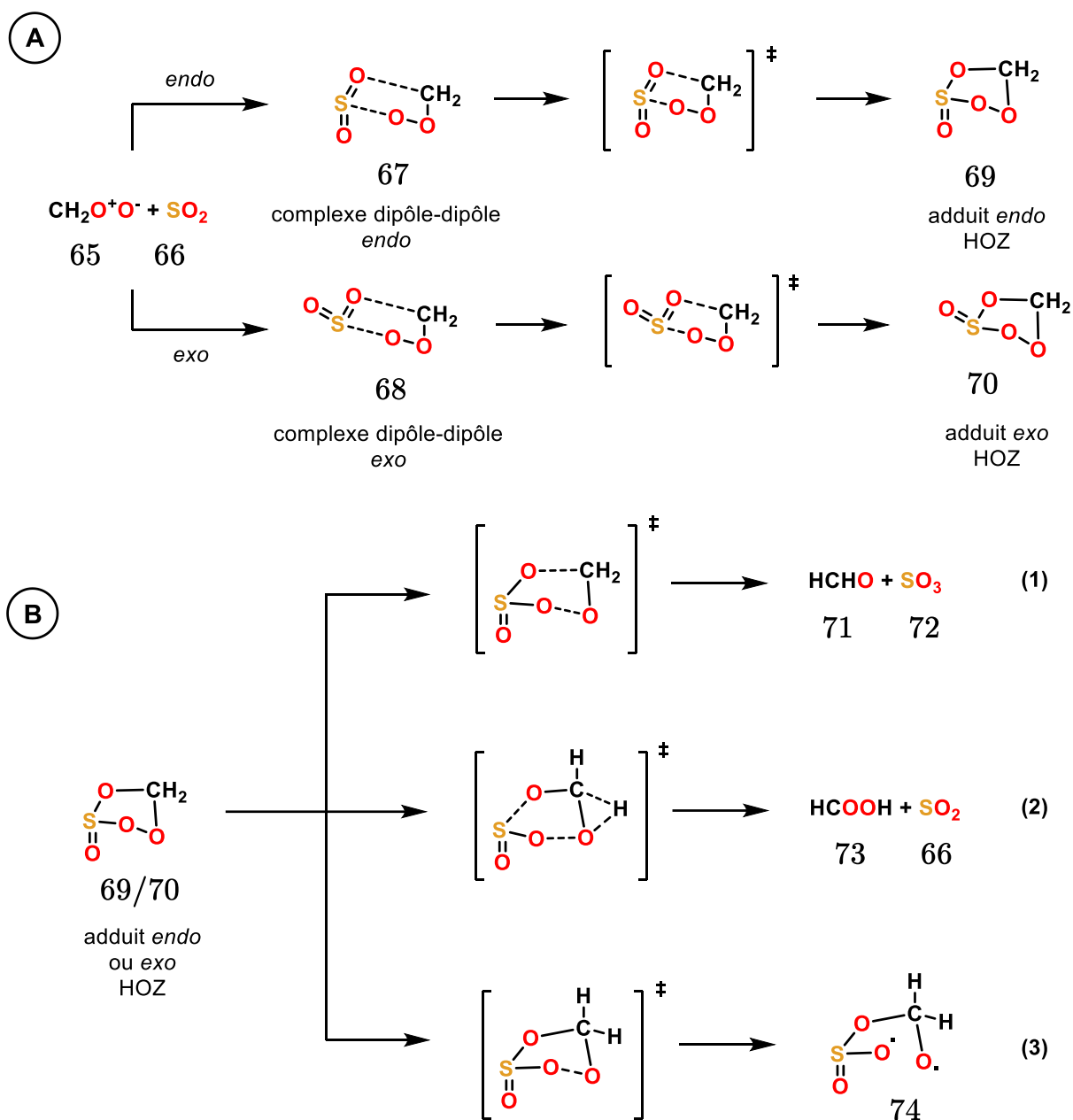


Figure 1.19 : Formation de HOZ à partir de l'IC simplifié CH_2OO et SO_2 (A), Voies possibles pour la décomposition des HOZ (B)

Dès lors, les outils théoriques et notamment la DFT apparaissent comme un complément à haute valeur ajoutée aux études expérimentales. En effet, la chimie théorique permet de comprendre en profondeur les mécanismes réactionnels, d'obtenir des informations qualitatives ou quantitatives sur ces derniers, et est en ce sens un domaine complémentaire essentiel à la chimie expérimentale.

3.3 Réarrangement de Baeyer-Villiger

Comme expliqué dans les parties précédentes, de la même manière que le réarrangement de Criegee, l'oxydation de BV fait elle aussi intervenir des ICs. Toutefois, contrairement à la réaction de Criegee, le réarrangement de BV implique le plus souvent une réaction entre une cétone (**75**) et un peracide (**76**) et se déroule en deux étapes. Premièrement, l'oxygène le plus nucléophile du groupement peracide vient attaquer le carbone électrophile de la cétone. L'intermédiaire formé, appelé donc intermédiaire de Criegee (**77**), se réarrange sous catalyse acide pour former un composé ester **78** (ou lactone si cyclique) et un acide carboxylique **79** (Figure 1.20).

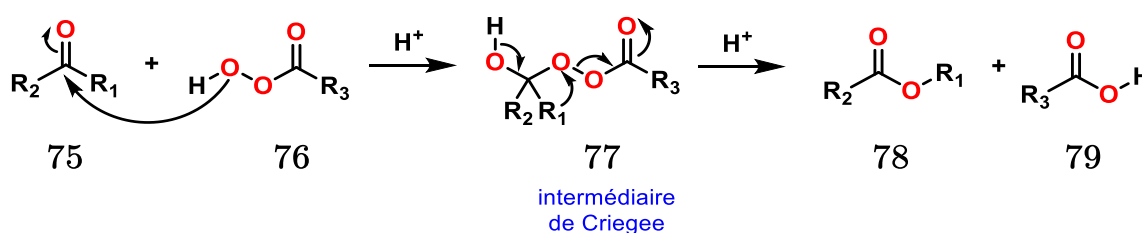


Figure 1.20 : Mécanisme de la réaction de BV entre une cétone et un peracide.

Le réarrangement de BV est une réaction polyvalente qui, depuis sa découverte en 1899, a été exploitée à de nombreuses reprises en synthèse organique. Ainsi, l'une de ses applications les plus importantes est la synthèse de lactones et d'esters à partir de cétones. En effet, les lactones issues de ce réarrangement présentent un intérêt dans plusieurs domaines tels que l'industrie de l'aromatisation⁷⁷, ou encore l'industrie pharmaceutique⁷⁸⁻⁸⁰. Cette réaction a aussi été largement utilisée pour la synthèse de produits naturels tels que des diterpénoïdes *ent*-kauranes (**80** et **81**)⁸¹ ou des analogues alcaloïdiques de withasomnines (**88**) qui présentent une activité intéressante pour l'inhibition des enzymes cyclooxygénase 1 et 2^{82,83} (Figure 1.21).

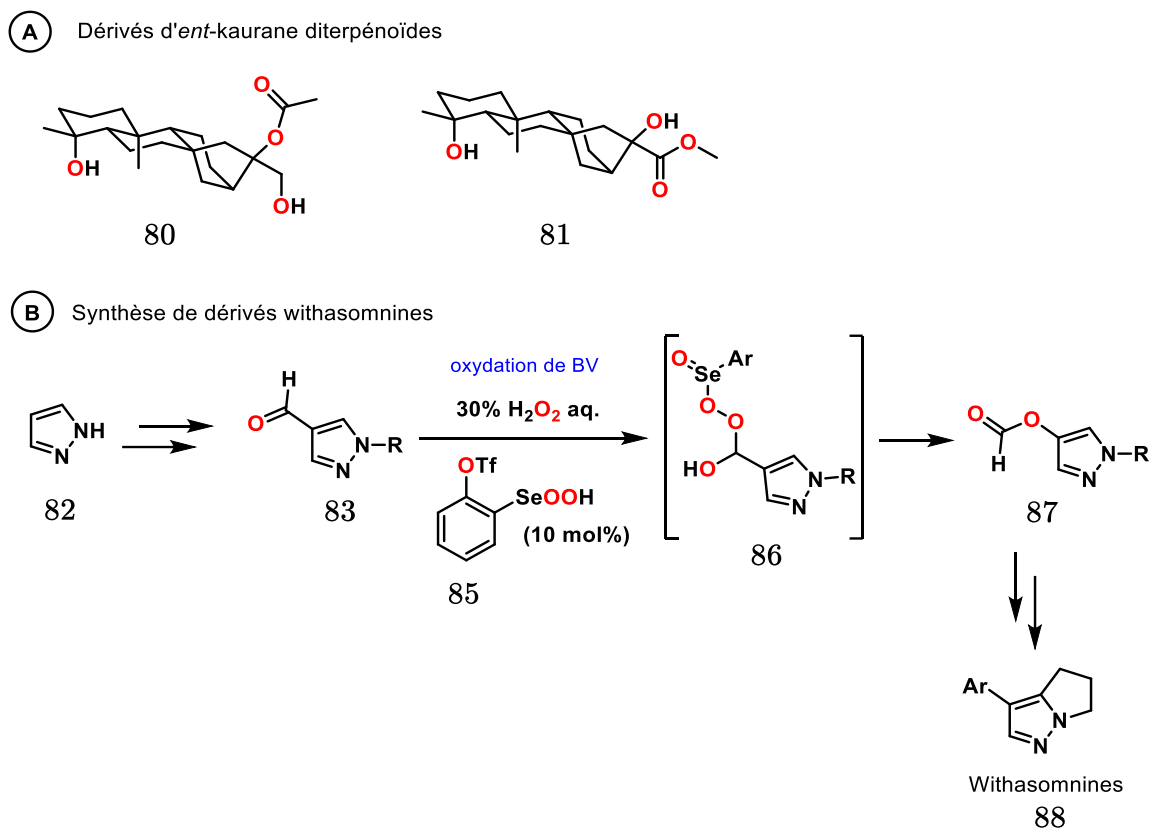


Figure 1.21 : Exemples de diterpénoïdes *ent*-kauranes dont la synthèse a utilisé un réarrangement de BV (A), et synthèse de dérivés alcaloïdiques withasomnines (B)

D'autre part, l'oxydation de BV joue un rôle important dans les organismes vivants : il existe des enzymes naturelles appelées monooxygénases de BV qui sont capables de catalyser le réarrangement de BV de divers composés organiques^{84,85}. Ces enzymes utilisent NADPH, une coenzyme présente dans toutes les cellules du vivant, et le dioxygène (O₂) pour catalyser l'insertion d'un atome d'oxygène dans une liaison C-C d'un composé carbonylé (Figure 1.22).

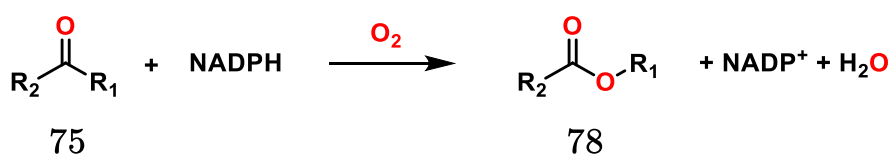


Figure 1.22 : Réaction de BV d'une monooxygénase de BV.

Ces monooxygénases de BV présentent plusieurs avantages : elles sont responsables d'une sélectivité élevée pour les produits issus de la réaction, les conditions de réactions sont relativement douces et leur efficacité importante conduit à de nombreuses applications pour la synthèse de composés chiraux⁸⁶.

Dès lors, au vu des nombreux intérêts de la réaction de BV et afin d'exploiter au maximum son potentiel, cette réaction a bénéficié de manière significative des progrès informatiques. Dès les années 2000, les scientifiques se sont notamment intéressés à l'étude exhaustive du mécanisme de la réaction⁸⁷⁻⁹², à l'effet du catalyseur^{87,88,91,93,94} ou du solvant⁹⁵, à la régiosélectivité⁹⁶⁻⁹⁹ ou encore à l'énantiosélectivité de ce réarrangement¹⁰⁰.

Par exemple, lors de leur étude, Snowden et al. ont cherché à déterminer si la migration du groupe carbonyle lors du réarrangement de BV se produisait dans la conformation *anti* ou gauche (89 et 90)⁹⁰ (Figure 1.23). Pour cela, ils ont effectué des expériences sur différents substrats et ont découverts que la réaction se déroulait principalement via la voie *anti*. Pour comprendre l'origine de cette sélectivité, les auteurs ont réalisé des études DFT, ce qui leur a permis de mettre en évidence que la voie *anti* était favorisée thermodynamiquement en raison des effets stériques et électroniques. En effet, selon la méthode et le système utilisés, la migration anti-périplanaire peut être favorisée de 3,8 kcal/mol à 33,8 kcal/mol pour un système cationique et de 5,7 kcal/mol à 58,0 kcal/mol pour un système anionique, les résultats ne favorisant jamais la migration gauche.

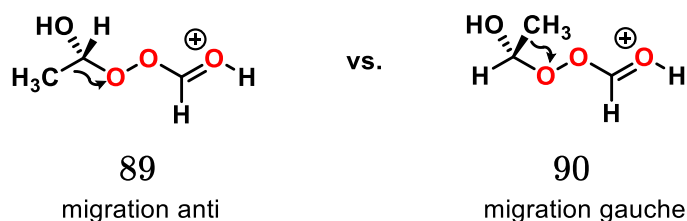


Figure 1.23 : Migration *anti* vs. migration gauche lors du réarrangement de BV

Dans une autre étude, Bach a évalué le rôle des acides de Brønsted pour la catalyse de la réaction de BV⁹³. Cette étude a mis en évidence que la première étape de la réaction (la formation de l'IC, de **91** à **92**) apparaissait comme l'étape limitante de l'oxydation de BV en l'absence d'acide pour catalyser la réaction (Figure 1.24). En revanche, en présence d'acide, le groupement COOH permet le transfert de l'hydrogène du groupement peracide vers le groupement carbonyle ce qui réduit de manière significative la barrière d'activation de la formation de l'IC (**91** à **95**). Finalement, Bach souligna que l'étape de migration du réarrangement de BV était iso-énergétique en présence d'acide acétique ou non (**92** à **93+94** et **95** à **93+94**) (Figure 1.24). Cependant, cette migration peut être influencée par la présence d'un acide fort.

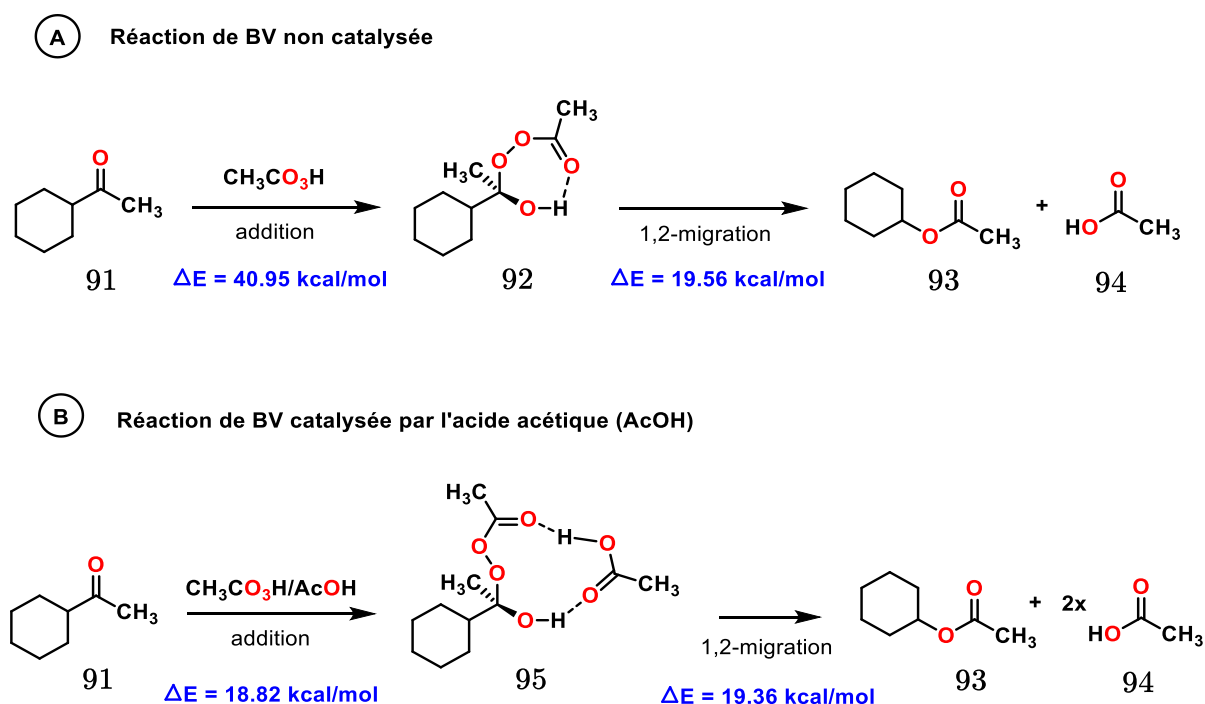
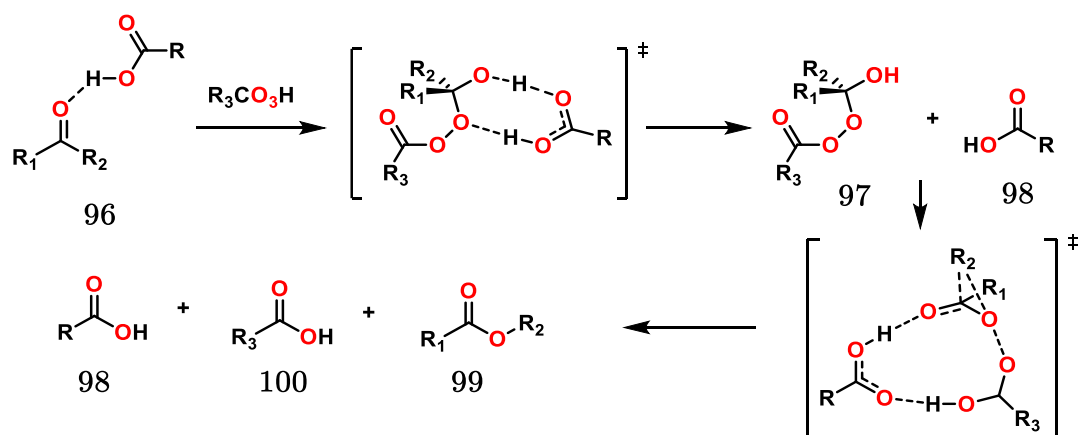


Figure 1.24 : Barrière énergétique des deux étapes de la réaction de BV non catalysée (A) et de la réaction de BV catalysée par AcOH (B)

Mora-Diez et al. ont quant à eux étudié l'effet du solvant sur le mécanisme de la réaction de BV entre la propanone et l'acide performique catalysée par l'acide

formique⁹⁵. Grâce à des outils DFT, les auteurs ont utilisé deux modèles de solvant (IEF-PCM et CPCM) permettant de prendre en compte l'influence du solvant de manière implicite. Le mot clé « implicite » signifie que les molécules de solvant ne sont pas prises en compte mais la constante diélectrique du solvant l'est. Il résulte de cette étude que peu importe le niveau de calcul et le modèle de solvant utilisés, l'étape de migration dans le réarrangement de BV est un processus non-ionique et concerté (Figure 1.25). En revanche, la première étape d'addition pour former l'IC dépend de la polarité du solvant. En effet, en présence de solvant peu polaire, l'étape d'addition passe par un mécanisme non-ionique concerté (Figure 1.25 (A)) mais, ce mécanisme devient de plus en plus énergétique au fur et à mesure que la polarité du solvant augmente. En particulier, le mécanisme d'addition semble être ionique dans l'eau, en prenant en compte une molécule de solvant de manière explicite (Figure 1.25 (B)). Ces observations ont pu être démontrées expérimentalement : dans les solvants de faible à moyenne polarité, la constante de vitesse des réactions de BV décroît quand la polarité du solvant augmente.

(A) Mécanisme du réarrangement de BV - solvant peu à moyennement polaire



(B) 1ère étape du mécanisme du réarrangement de BV dans l'eau

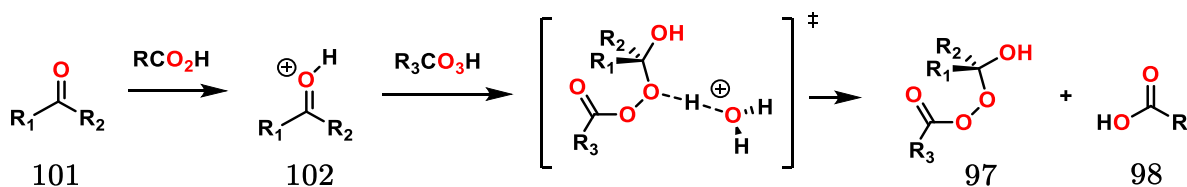


Figure 1.25 : Mécanisme de BV non-ionique concerté (A) et mécanisme de BV ionique dans l'eau (B)

En parallèle, Lino Reyes et al. ont étudié les effets de divers substituants sur l'oxydation de BV des acétophénones⁹⁷. En effet, à l'aide d'outils informatiques, les auteurs ont examiné les barrières énergétiques associées au réarrangement de BV pour une série d'acétophénones substituées en *para* par différents groupes (103) (Figure 1.26). L'étude a révélé que la présence de substituants donneurs tels que le méthoxy (OMe) a une double influence sur la cinétique de la première étape de la réaction de BV. Premièrement, celui-ci réduit l'électrophilie du carbonyle ce qui a pour effet de ralentir la réaction. Cependant, dans un second temps, le substituant électrodonneur augmente la basicité de l'oxygène du carbonyle. Ainsi, une fois l'oxygène protoné, l'électrophilie du carbone de la liaison C=O est alors accrue, facilitant l'addition du peroxyde. Ce second effet l'emporte légèrement sur le premier, ce qui explique l'augmentation de la vitesse de la réaction avec l'augmentation de la capacité électrodonneuse du substituant. D'autre part, le substituant OMe facilite également l'étape de migration

en stabilisant la charge partielle positive du groupe qui se déplace. En ce sens, si la migration constitue l'étape cinétiquement déterminante comme dans le cas du réarrangement de la *p*-méthoxyacétophénone, alors la vitesse de réaction de l'oxydation de BV est significativement augmentée. L'effet inverse peut être observé dans le cas de substituants électroattracteurs.

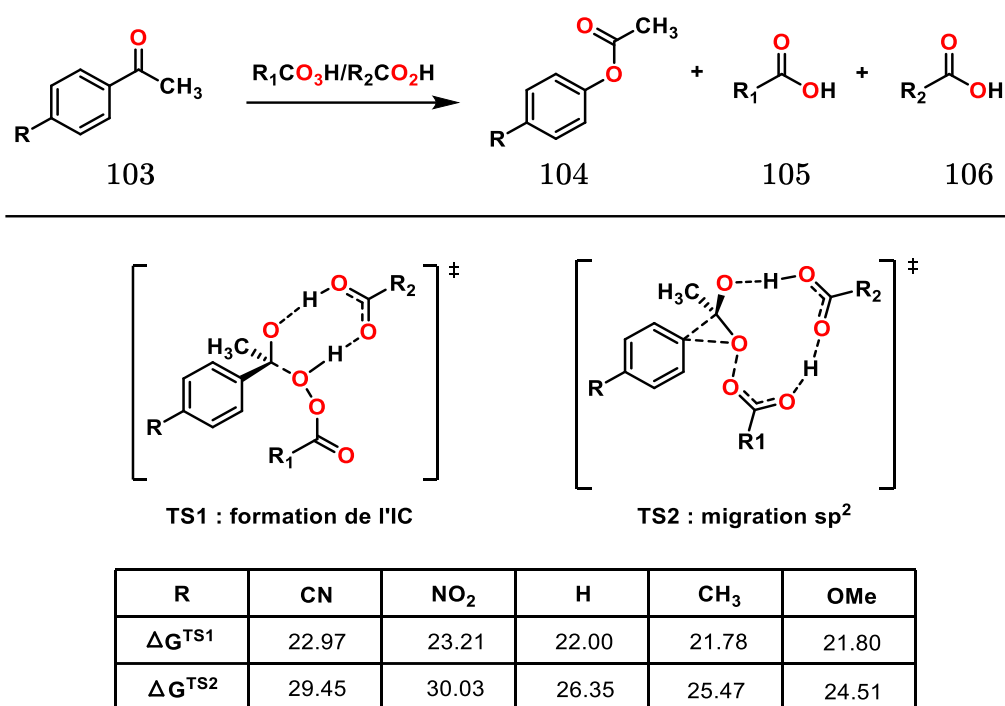


Figure 1.26 : Effet des substituants sur les barrières énergétiques de l'addition et de la migration de BV. Energie calculées au niveau MPWB1K/6-311++G(d,p)-IEFPCM//MPWB1K/6-311G(d,p), en kcal/mol.

Par ailleurs, de nombreuses avancées en catalyse asymétrique ont permis un accès rapide aux lactones chirales via la réaction de BV^{99,101}. Cette dernière ne créant pas de nouveaux centres chiraux, l'obtention d'une version énantiosélective de la réaction nécessite la résolution cinétique des cétones cycliques racémiques (107) ou alors la désymétrisation des substrats prochiraux ou méso-cycliques (108 et 109) (Figure 1.27). La résolution cinétique peut être « classique » ou « parallèle ». La première consiste à oxyder un seul énantiomère alors que l'autre reste intact, tandis que la deuxième

consiste à oxyder les deux énantiomères du mélange racémique de manière énantiospécifique et/ou régio-divergente. Autrement dit, lors d'une résolution cinétique parallèle, un des deux énantiomères sera converti en lactone classiquement attendue suite au réarrangement de BV (110) alors que l'autre se transformera en une autre lactone qui n'est pas le produit classique de la réaction (111) (Figure 1.27 (A)). D'autre part, dans le cas de la désymétrisation de cétones cycliques prochirales, l'oxydation de BV permet la formation de lactones énantioenrichies (112 et 113) (Figure 1.27 (B)).

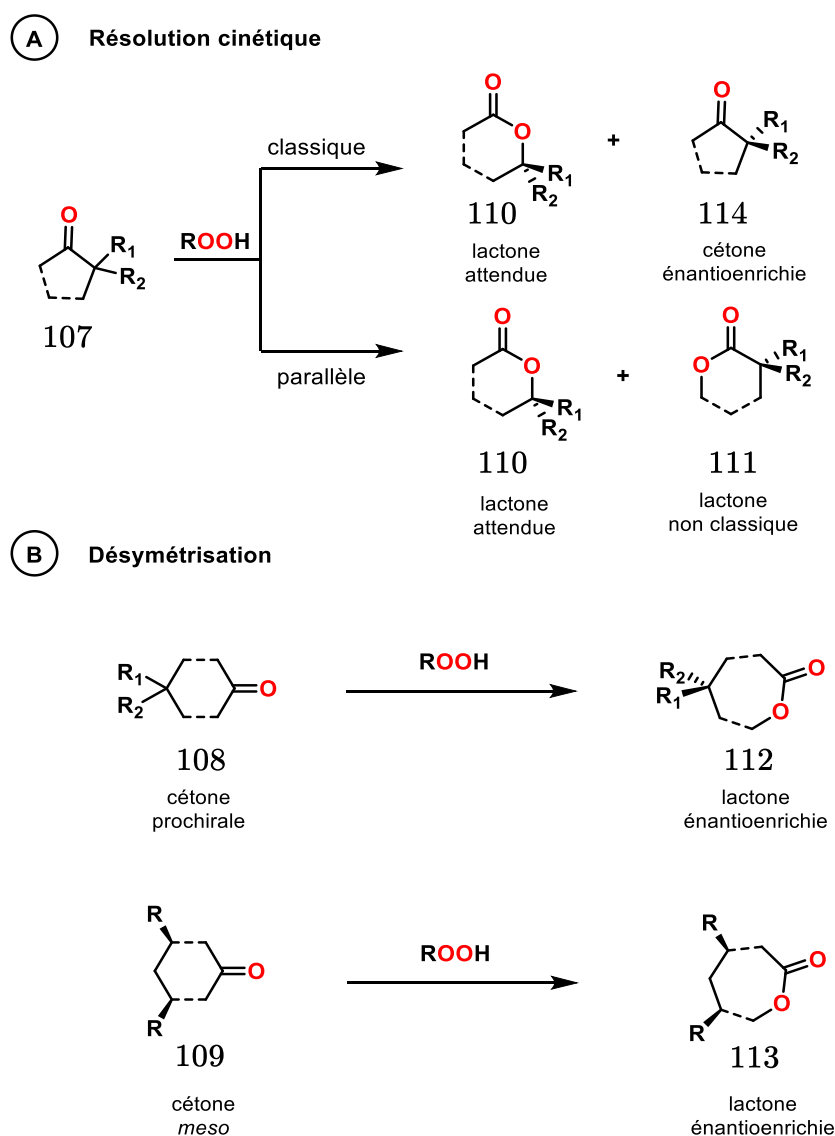


Figure 1.27 : Stratégies de synthèses asymétriques pour la réaction de BV.

Par exemple, en 2012, Zhou et al. ont développé une méthode de synthèse asymétrique pour la réaction de BV en présence de complexes N,N' -dioxyde de scandium(III) chiraux afin d'obtenir une série de γ -lactones optiquement actives avec de très bons rendements et excès énantiomériques⁹⁹ (Figure 1.28).

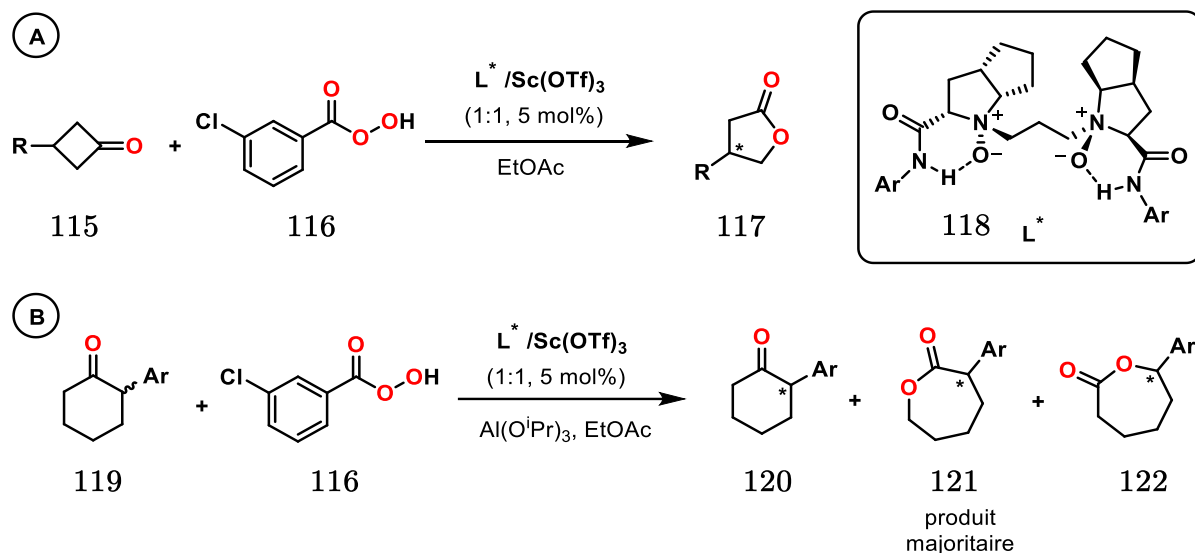


Figure 1.28 : Voies de synthèse asymétrique pour la réaction de BV

En particulier, les auteurs ont mis en évidence une régiosélectivité inattendue du réarrangement de BV (121) (Figure 1.28 (B)). En effet, en partant de composés cyclohexanones substitués par différents groupements aromatiques en position 2, ils ont observé la migration majoritaire du carbone secondaire hybridé sp^3 plutôt que la migration du carbone tertiaire porteur du cycle aromatique. Ces résultats ont été appuyés par des analyses cristallographiques des produits obtenus et les auteurs ont rationalisé la migration observée de la manière suivante : dû à l'environnement stérique généré par le catalyseur chiral, le carbone secondaire étant moins encombré, ce dernier peut migrer de manière anti-périplanaire plus facilement que le carbone tertiaire plus encombré. Ceci résulte alors en la formation d'une nouvelle lactone qui n'avait jamais été observée précédemment avec le réarrangement de BV.

En 2015, l'étude de Yang et al.¹⁰⁰ peut apparaître comme un complément aux études de Zhou et al.⁹⁹. En effet, les auteurs réalisèrent une étude théorique de l'oxydation de BV de la 4-phénylcyclohexanone **123** avec l'acide m-chloroperobenzoïque **116** (m-CPBA) catalysée par des complexes chiraux *N,N'*-dioxyde de scandium(III). Lors de cette étude, le mécanisme de la réaction fut investigué et les auteurs explorèrent l'effet de la structure du catalyseur sur l'énantiosélectivité de la réaction à l'aide de la DFT. Ils mirent en évidence que la réaction se déroule via un effet de coopérativité entre le complexe de scandium(III) et l'acide m-chlorobenzoïque (m-CBA). Les auteurs supposent qu'une très faible quantité de cet acide m-CBA, dérivée de m-CPBA, existe dans le milieu réactionnel dans la mesure où dans les conditions normales de réaction, il existe toujours un acide accompagnant le peracide. Ce catalyseur « bifonctionnel » a pour effet d'accélérer la réaction puisque la barrière énergétique de l'étape cinétiquement déterminante passe de 47,9 kcal/mol dans le cas où la 4-phénylcyclohexanone et m-CPBA se coordinent au complexe de scandium(III) à 20,7 kcal/mol dans le cas d'une coopérativité avec m-CBA. Les calculs réalisés suggèrent également que le ligand *N,N'*-dioxyde joue un rôle primordial dans le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction dû à une interaction répulsive entre le groupe chlorophényle de m-CPBA et le groupe 2,4,6-^{*i*}Pr₃C₆H₂ du ligand. Un effet stérique induit par le groupement aryle de la 4-phénylcyclohexanone et le squelette acide aminé du même ligand rajoute un effet crucial dans le contrôle de cet énantiosélectivité conduisant à la formation prédominante du produit R (Figure 1.29).

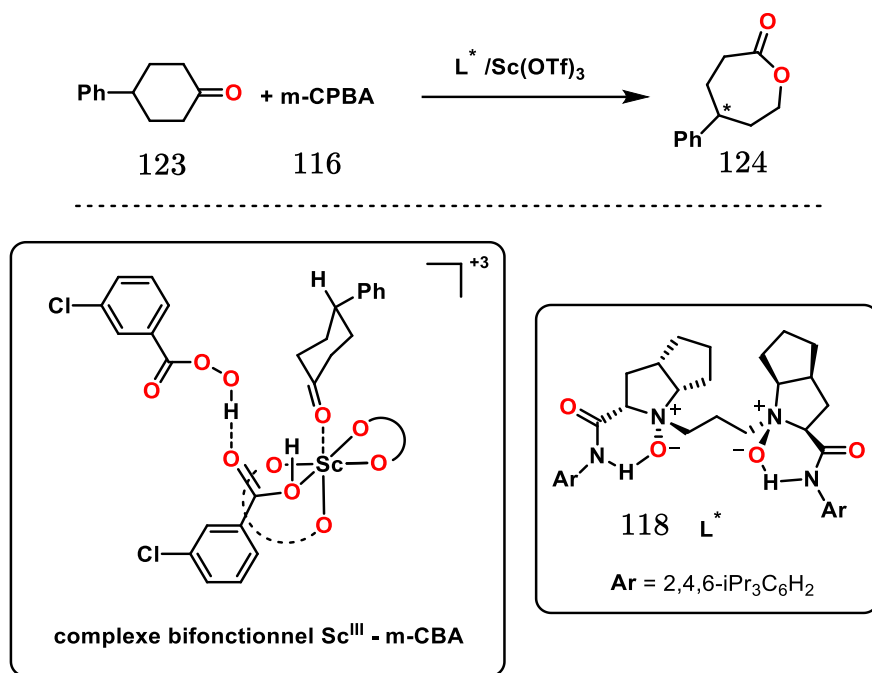


Figure 1.29 : Voie de synthèse asymétrique pour la réaction de BV

Dans l'ensemble, toutes ces études soulignent l'importance de considérer à la fois des approches expérimentales et théoriques dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse. Notamment, elles donnent un aperçu complet du mécanisme de la réaction de BV et offre une base pour la conception de nouveaux catalyseurs chiraux pour l'oxydation de BV asymétrique.

4. Objectifs de la thèse de doctorat : étude du réarrangement de Hock

Au regard de l'intérêt porté sur les réarrangements de peroxydes, l'objectif de cette thèse est de concilier théorie et expérience afin d'apporter des connaissances supplémentaires sur le réarrangement de Hock, qui reste une réaction relativement peu exploitée en synthèse organique.

Comme souligné précédemment, cette réaction est très importante dans la mesure où elle a des applications majeures dans l'industrie. En effet, depuis la découverte du procédé au cumène par Hock et Lang en 1944⁵³, la réaction de Hock a joué un rôle

essentiel dans la production de millions de tonnes de phénol et d'acétone chaque année. Plus récemment encore, ce réarrangement a également été utilisé par la société Sanofi comme étape clé pour la synthèse de l'artémisinine (**128**), un médicament antipaludique¹⁰² (Figure 1.30).

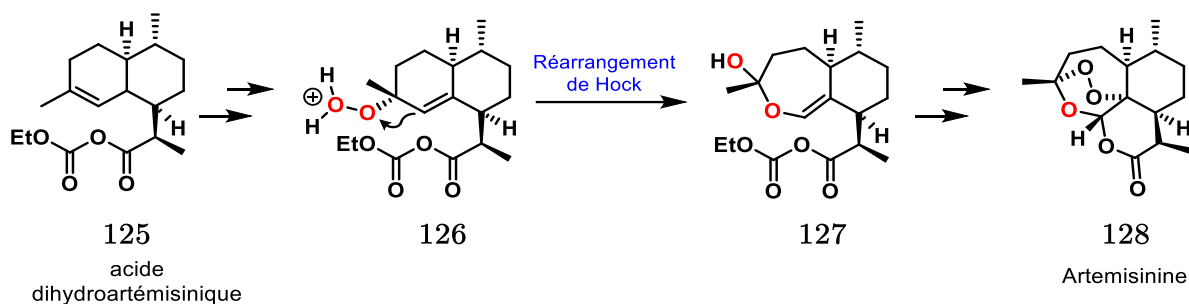


Figure 1.30 : Synthèse de l'artémisinine via le réarrangement de Hock

Malgré ces applications, exploiter le potentiel de la réaction de Hock pour développer de nouvelles voies de synthèse reste un véritable défi pour les chimistes organiciens. En effet, il n'existe que peu d'études concernant la sélectivité de ce réarrangement¹⁰³⁻¹⁰⁶, l'effet des substituants ou du catalyseur sur la réaction^{103,107-110} ou encore ses utilisations en synthèse organique^{38,111-117}. Nous allons ainsi illustrer quelques-uns de ces exemples.

En 1967, Anderson et Smith ont réalisé en parallèle deux études sur la sélectivité de la réaction de Hock et l'effet de substituants sur la réactivité de ce réarrangement. Dans leurs premiers travaux¹⁰³, les auteurs ont choisi comme substrats d'intérêt des composés hydroperoxyde de benzhydryle (**129**) et ont fait le choix de décorer un des deux aryles par un méthyle ou un chlore à différentes positions. Ces composés ont ainsi été engagés dans un réarrangement de Hock, ce qui permit aux auteurs d'observer quel aryle migrerait majoritairement (Figure 1.31). Il résulte de cette étude que lorsque le groupement aryle est substitué par un groupement électrodonneur comme le méthyle, ceci favorise sa migration par rapport au phényle (produit **132** et **133**). Au contraire, si l'aryle est substitué par un chlore alors c'est la migration du phényle qui est favorisée (produit

130 et 131). Le chlore est un groupement à la fois π -donneur et σ -attracteur en raison de son électronégativité importante. Il apparaît donc ici que l'effet σ -attracteur prédomine donc pour influencer la réactivité.

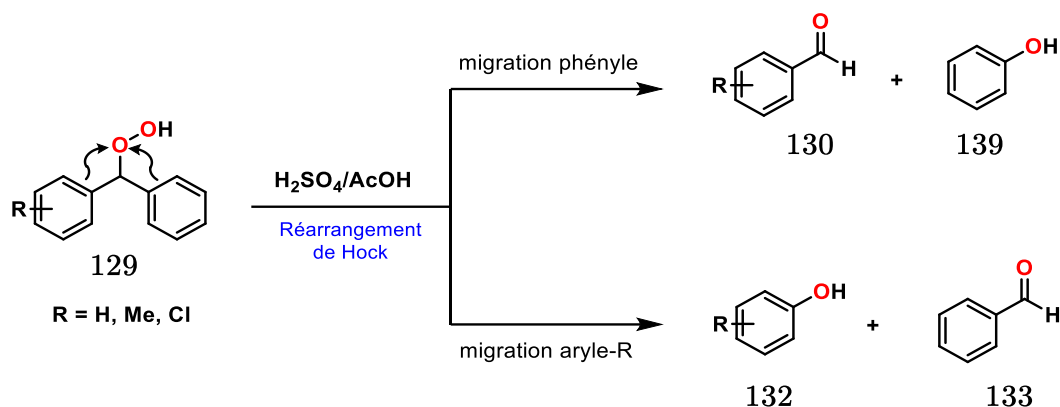


Figure 1.31 : Réarrangement de Hock d'hydroperoxydes de benzhydryle substitués

Dans leur seconde étude¹⁰⁴, les auteurs ont analysé le réarrangement des hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle (**133-135**) et ont observé le fait suivant : dans le cas de l'hydroperoxyde de phénylcyclobutyle **133** et de l'hydroperoxyde de phénylcyclopentyle **134**, le mécanisme du réarrangement de Hock se déroule en partie via une expansion du cycle carboné aliphatique (produit **136** et **137**) (Figure 1.32). Anderson et Smith ont expliqué cela par un relâchement favorable de la tension du cycle aliphatique dû à l'insertion d'un atome d'oxygène supplémentaire. En effet, cette migration sp^3 n'a pas été observée par les auteurs dans le cas de l'hydroperoxyde de phénylcyclohexyle **135** pour lequel la tension de cycle est faible. Pour ce dernier, c'est le carbone sp^2 du groupe phényle qui migre vers l'oxygène le plus proche du groupement peroxyde, conduisant au phénol et à la cyclohexanone (produit **142** et **139**).

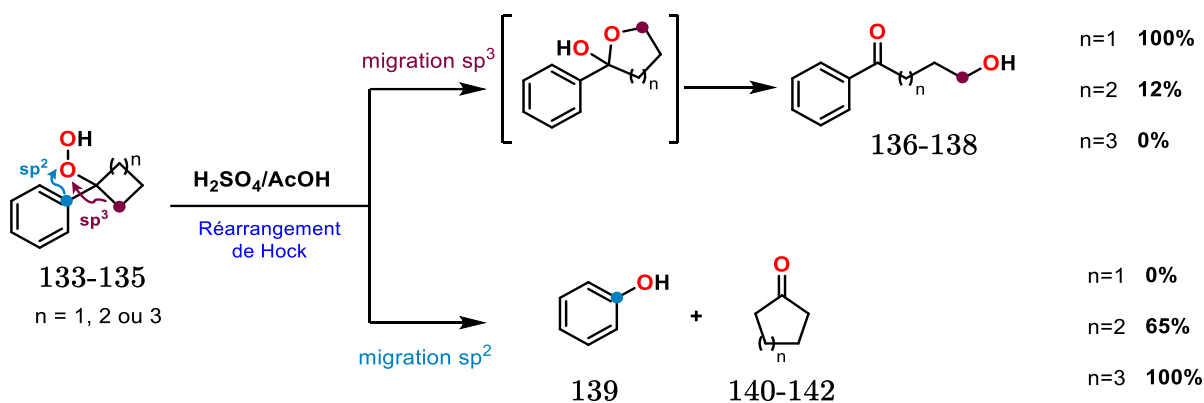


Figure 1.32 : Réarrangement de Hock des hydroperoxydes de phénylcycloalkyle

Plus tard en 2002, Lange et al.¹¹⁰ ont examiné l'effet de différents acides de Lewis sur la réactivité du réarrangement de Hock en testant leur capacité à catalyser le réarrangement de l'hydroperoxyde de 2,2,5-triméthylhexane **143** (Figure 1.33). Les auteurs ont constaté que les triflates d'étain et de lanthanide donnent de bons rendements (~70%), tandis que ceux de baryum, magnésium, cuivre et zinc sont moins efficaces avec des rendements autour de 50%. Le triflate d'yttrium et le triflate de sodium ont quant à eux montré une faible efficacité. Ces résultats ont démontré que la force de l'acide de Lewis n'était pas toujours proportionnelle à l'efficacité du réarrangement. Les auteurs ont également souligné l'importance du contre-ion et du solvant dans l'efficacité de la réaction, bien que la rationalisation de ces observations soit restée incomplète à cette époque.

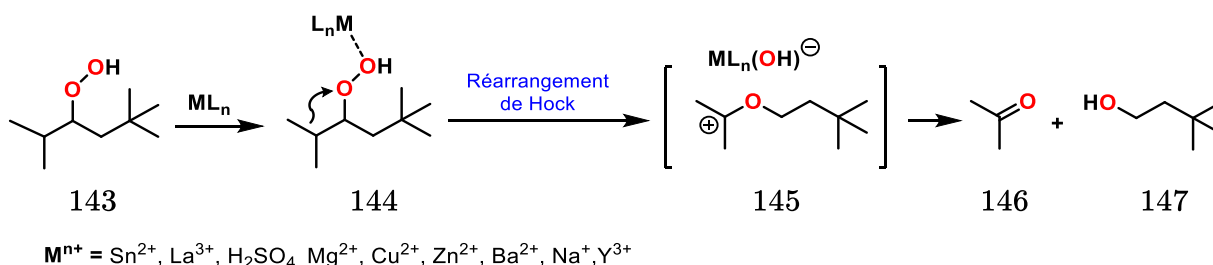


Figure 1.33 : Réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde de 2,2,5-triméthylhexane

La réaction de Hock a également été utilisée à quelques reprises en synthèse organique^{38,111-117}. Par exemple, en 2017, Laroche et Nay ont présenté une méthode "biomimétique" permettant la fonctionnalisation tardive de différents acides résiniques (Figure 1.34 (A))¹¹⁷. Cette méthode implique notamment l'utilisation de la photooxygénation par l'oxygène singulet, ainsi que la réaction de Kornblum-DeLaMare ou le réarrangement de Hock (149 à 150). D'autre part, le réarrangement de peroxydes de *tert*-butyle catalysé par un acide de Brønsted a constitué une nouvelle méthode pour la synthèse de furanes 2,3-disubstitués (152)¹¹⁶ (Figure 1.34 (B)).

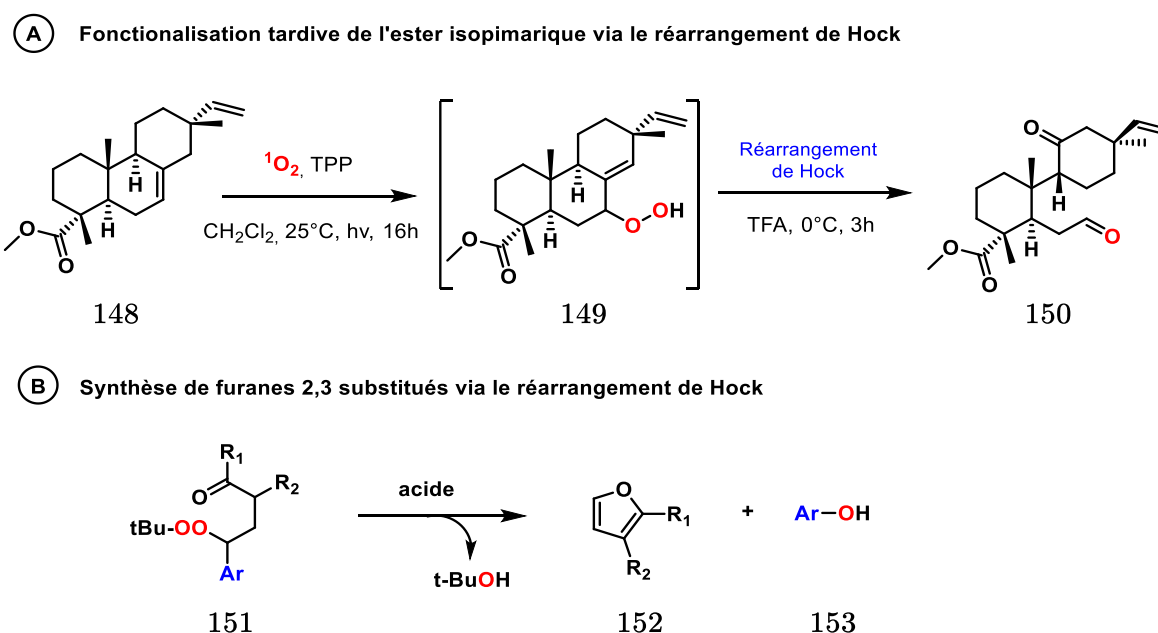


Figure 1.34 : Fonctionnalisation tardive de l'ester isomérique via le réarrangement de Hock (A), synthèse de furanes 2,3-disubstitués via le réarrangement de Hock (B)

Nonobstant ces études intéressantes sur la réaction de Hock, il n'existe à notre connaissance aucune étude théorique de cette réaction et son mécanisme n'a jamais été analysé de manière approfondie. Dès lors, les travaux exposés dans ce manuscrit ont pour objectif de combler un manque de connaissance sur le réarrangement de Hock. Pour ce faire, nous avons réalisé la première étude théorique au niveau DFT de cette

réaction. Celle-ci est décrite dans le Chapitre 2 de ce manuscrit. Les travaux ont consisté à déterminer un niveau de calcul adapté à nos modélisations pour ensuite étudier le mécanisme de la réaction de Hock sur des dérivés hydroperoxydes d'indane et de tétraline. Ceci nous a ainsi permis de fournir une explication claire de la réactivité observée et des effets de substituants. De plus, afin d'étendre le champ d'application de la réaction de Hock, le Chapitre 3 présente l'un des enjeux de cette thèse, qui était de développer de nouvelles réactions tandem impliquant ce réarrangement. Finalement, une étude théorique et expérimentale de la sélectivité sp^2/sp^3 du clivage de Hock a été réalisée et est présentée dans le Chapitre 4.

CHAPITRE 2. ETUDE
THEORIQUE DU
REARRANGEMENT
DE HOCK

1. Choix de paramètres de calculs adaptés pour l'étude DFT

1.1. Revue de littérature sur les études DFT de réarrangements de peroxydes

Nous avons vu en introduction l'importance de bien choisir ses paramètres de calculs lors d'une étude DFT (Chapitre 1 § 1.1 à 1.4). Dans cette partie, nous allons voir quelles fonctionnelles ont été utilisées dans la littérature pour étudier les réarrangements de peroxyde, ce qui pourra nous fournir des pistes concernant le niveau de calcul à sélectionner pour notre étude.

Premièrement, le réarrangement de Criegee a été modélisé en utilisant plusieurs fonctionnelles différentes. En 2001, Krasutsky et al.¹¹⁸ utilisèrent la fonctionnelle B3LYP associée à la base de Pople 6-31G(d,p), sans justifier leur choix, pour l'étude d'un double réarrangement de Criegee à partir de l'homoadamantane **154** et l'acide trifluoroacétique (TFPAA) (Figure 2.1).

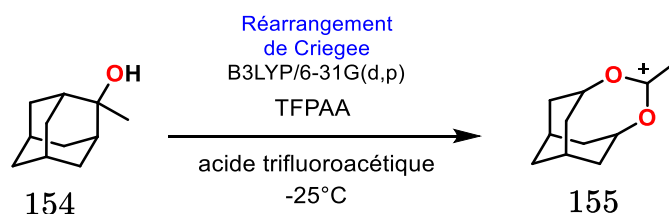


Figure 2.1 : Réarrangement de Criegee de l'homoadamantane catalysée par le TFPAA.

Plus tard, en 2011, Kurtén et al.⁷³ utilisèrent la même fonctionnelle associée à la base aug-cc-pV(T+d)Z afin d'optimiser les géométries de leurs molécules incluant des intermédiaires de Criegee pour l'oxydation de SO₂ en SO₃. Ils justifèrent le choix de la base utilisée par le fait qu'elle améliore la description des liaisons incluant le soufre, mais ne justifèrent pas le choix de la fonctionnelle utilisée. Ils réalisèrent des calculs finaux d'énergie sur ces géométries optimisées, avec la méthode CCSD(T)-F12a^{119,120}, qui est une méthode approchée très efficace de CCSD(T). En 2014, Kumar et al.¹²¹ ont

étudié la tautomérisation d'intermédiaires de Criegee sous catalyse acide en réalisant des optimisations de géométrie grâce à la fonctionnelle hybride meta-GGA M06-2X. Ce niveau de théorie s'était déjà avéré adéquat pour étudier le réarrangement de Criegee grâce à une étude réalisée par les mêmes auteurs¹²². Ces derniers avaient alors comparé les énergies calculées avec M06-2X aux énergies calculées avec la méthode post-HF CCSD(T). La méthode CCSD(T) jouait ici le rôle de référence pour les calculs et il avait été observé que les énergies M06-2X et CCSD(T) étaient proches (écart maximal de 3,5 kcal/mol), ce qui a permis aux auteurs de poursuivre leur étude avec la fonctionnelle M06-2X. En 2017, Zhong et al.¹²³ utilisèrent la même fonctionnelle pour étudier la stabilité de certains ICs à l'interface de milieux aqueux, sans pour autant justifier l'utilisation de ce niveau de calcul. En 2021, Long et al.¹²⁴ ont développé une fonctionnelle hybride méta-GGA M06CR spécialement adaptée pour les réactions impliquant des ICs. Cette fonctionnelle a été conçue à l'aide d'une re-paramétrisation de la fonctionnelle revM06¹²⁵. Elle a notamment été paramétrée à l'aide de 450 données dont 22 incluant les énergies de réactions de réarrangements de Criegee.

Quant au réarrangement de BV, il a été majoritairement étudié dans les années 2000 avec les fonctionnelles B3LYP et MPWB1K^{88-91,94-96,126-129}. Ces fonctionnelles se sont révélées pertinentes pour la prédiction de différents paramètres de la réaction de BV. Cependant, plus récemment, la fonctionnelle B3LYP-D3, qui est une version améliorée de B3LYP avec inclusion de la dispersion, a été préférée pour modéliser l'oxydation de BV^{130,131}. Finalement, Yang et al. ont également étudié l'oxydation de BV de la cyclohexanone à l'aide de la fonctionnelle M06-2X associée au terme de dispersion empirique de Grimme D3¹³².

Bien que ces informations nous donnent des indications sur les fonctionnelles utilisées dans la littérature pour modéliser des réarrangements de peroxydes, parfois sans que les auteurs justifient leur choix, il nous a semblé pertinent, comme première étape de nos travaux théoriques, de tester plusieurs niveaux de calculs pour déterminer quelle

fonctionnelle serait la plus adaptée à notre étude. En particulier, parmi toutes les méthodes existantes, au regard de la popularité des fonctionnelles B3LYP, B3LYP-D3 et M06-2X, il sera intéressant de les tester pour modéliser la réaction de Hock afin d'établir leur pertinence.

1.2. Etude du réarrangement de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par BF_3

Sachant que le réarrangement de Hock est une réaction catalysée par un acide de Brønsted ou de Lewis (Chapitre 1), nous avons débuté cette étude d'évaluation des niveaux de calculs en nous basant sur un système d'intérêt particulier pour nos tests expérimentaux, constitué de l'hydroperoxyde d'indan-1-yl **156** et de l'acide de Lewis classique BF_3 (Figure 2.2).

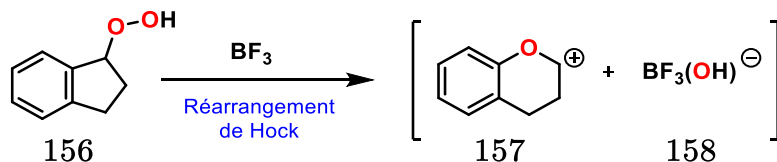


Figure 2.2 : Réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** catalysé par BF_3 .

Le but de ces travaux était de tester l'influence de différents paramètres de calculs sur la géométrie et les énergies de ce système simple afin de déterminer un niveau de calcul adapté à notre étude. Pour cela, les calculs ont été effectués en phase gazeuse et 8 fonctionnelles différentes ont été utilisées : B3LYP, B3LYP-D3, B3PW91, M06, M06-L, M06-2X, ωB97X et $\omega\text{B97X-D}$.

Les fonctionnelles B3LYP et B3LYP-D3 ont déjà été explicitées précédemment et ont largement été utilisées pour modéliser l'oxydation de BV. B3PW91 est une fonctionnelle hybride GGA qui associe la fonctionnelle d'échange de Becke (B3) à la fonctionnelle de corrélation de Perdew-Wang (W91)¹⁷. Les fonctionnelles de la famille M06^{133,134} ont été

développées par le groupe de Truhlar et sont de type hybride méta-GGA (pour M06 et M06-2X) et méta-GGA (pour M06-L). Celles-ci ont été conçues pour fonctionner à la fois pour les molécules ne contenant que des atomes du groupe principal et aussi pour les complexes des métaux de transitions. Elles sont composées de nombreux paramètres empiriques leur permettant d'obtenir globalement de bons résultats. M06-2X et M06-L sont des variantes de la fonctionnelle M06. M06-2X comporte deux fois plus d'échange HF que M06 (54% vs 27%) et M06-L ne comporte aucun échange HF. Enfin les fonctionnelles ω B97X et ω B97X-D sont deux fonctionnelles hybrides GGA à séparation de portée permettant de mieux décrire les interactions électroniques à longue portée. Nous avons décidé de les inclure dans cette étude car de nombreux travaux récents montrent qu'elles fournissent des résultats pertinents pour des travaux de modélisation de cycles catalytiques¹³⁵⁻¹³⁷. La différence principale entre ces deux méthodes est que ω B97X-D contient en plus un terme de dispersion qui peut être crucial pour la modélisation de complexes métalliques ou de systèmes non-covalents¹³⁷.

1.2.1 Influence du choix de la fonctionnelle sur la géométrie du système

Toutes les fonctionnelles mentionnées précédemment ont été utilisées pour optimiser la géométrie des réactifs, des produits et de l'état de transition du réarrangement de Hock (Figure 2.2) à l'aide de la base de Pople 6-31G(d,p) en phase gazeuse. Intéressons-nous d'abord à la géométrie des réactifs **156** et BF_3 et des produits oxocarbenium **157** et $\text{BF}_3(\text{OH})^-$. Il est à noter que nous nous sommes limités à la comparaison des longueurs de liaisons entre les atomes réactifs, ce qui nous a semblé être le choix le plus pertinent à ce stade de notre étude (Figure 2.3).

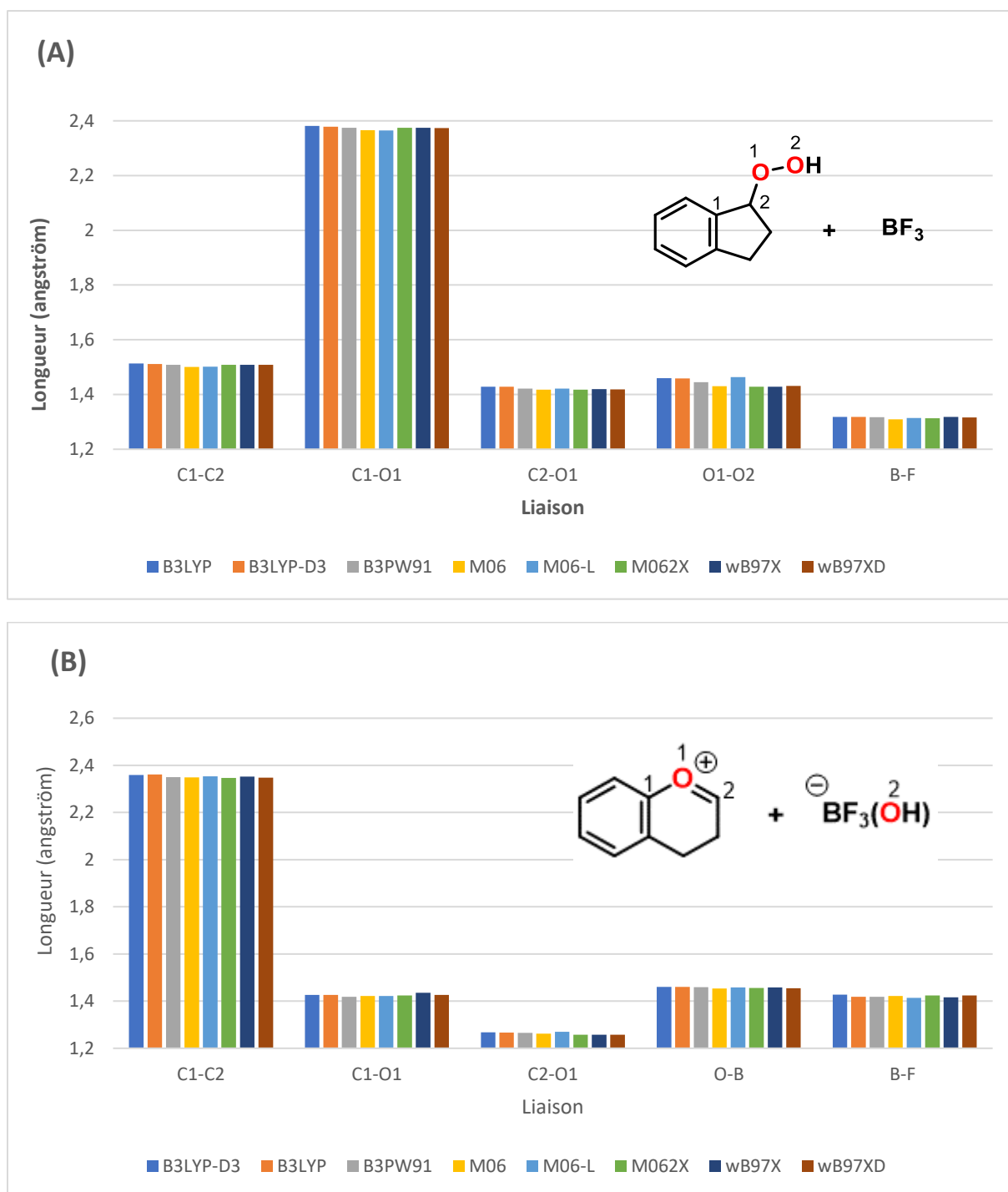


Figure 2.3 : Histogrammes des longueurs de liaisons caractéristiques des réactifs (A) et des produits (B) du clivage de Hock en fonction de la fonctionnelle utilisée pour les calculs.

Nos résultats montrent que les différentes fonctionnelles utilisées donnent des longueurs de liaisons très proches, que ce soit pour les réactifs ou les produits du réarrangement de Hock. Par exemple, pour les réactifs, la différence la plus significative concerne la

liaison O1-O2 avec un écart maximal de 0,034 Å entre les fonctionnelles M06-2X et ω B97X (1,428 Å dans les deux cas), et M06-L (1,464 Å). Pour les produits, il s'agit de la liaison C1-O1 avec un écart de 0.017 Å pour les fonctionnelles B3PW91 (1,418 Å) et ω B97X (1,435 Å). De manière générale, les liaisons sont très similaires, ce qui est un résultat plutôt cohérent au regard de la simplicité des molécules étudiées et de la qualité attendue des fonctionnelles utilisées.

Il était bien sûr important de comparer également ces fonctionnelles sur l'état de transition du réarrangement de Hock (Figure 2.4).

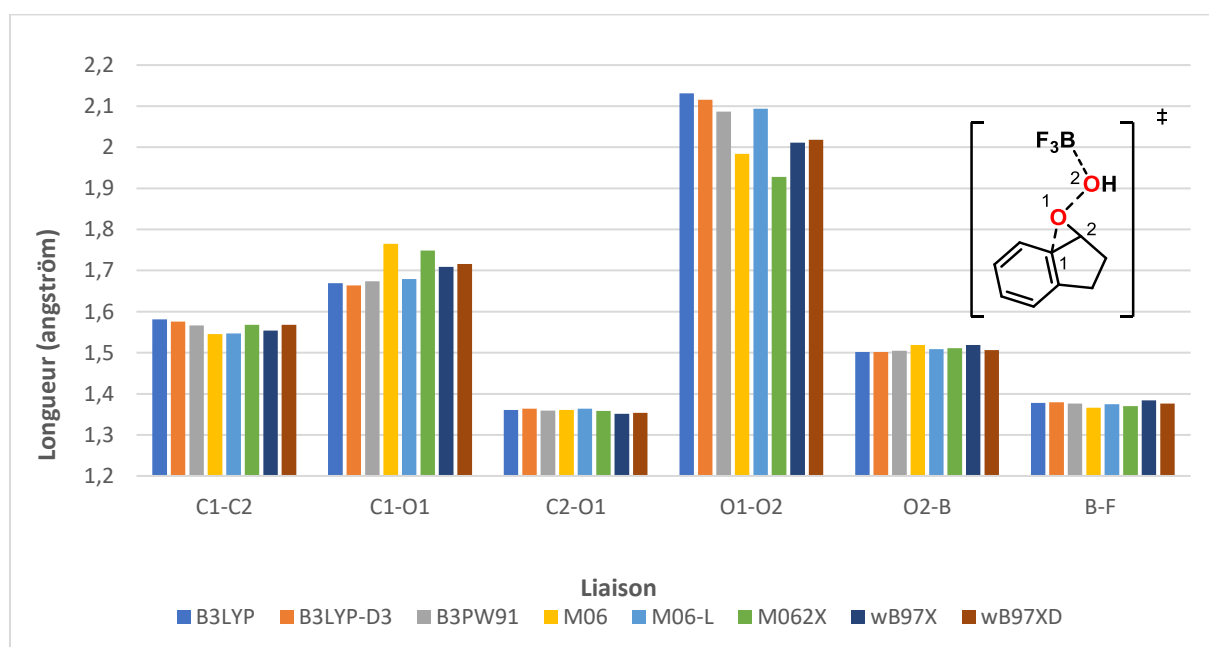


Figure 2.4 : Histogramme des longueurs de liaisons caractéristiques de l'état de transition du clivage de Hock en fonction de la fonctionnelle utilisée pour les calculs.

Dans ce cas, des résultats assez différents sont obtenus. En effet, on remarque que les longueurs de liaisons obtenues pour l'état de transition sont bien plus dépendantes de la méthode de calcul utilisées que pour les réactifs et les produits. Parmi les 6 liaisons sélectionnées, 3 correspondent à des liaisons dont la longueur varie très peu au cours de la réaction (C2-O1, O2-B et B-F) alors que les 3 autres correspondent à des liaisons

qui se créent (C1-O1) ou se rompent (C1-C2 et O1-O2). Si les écarts de longueurs pour les liaisons C2-O1, O2-B et B-F restent très faibles (0,018 Å au maximum), ils sont beaucoup plus importants pour les trois autres liaisons. Pour la liaison C1-C2, on observe une variation qui reste encore modérée, avec un écart maximal de 0,036 Å entre les valeurs obtenues pour les fonctionnelles B3LYP (1,581 Å) et M06 (1,545 Å). Pour la liaison C1-O1, l'écart maximal atteint 0,100 Å, cette fois-ci entre les fonctionnelles B3LYP-D3 (1,664 Å) et M06 (1,765 Å). L'écart le plus marquant est obtenu pour la liaison O1-O2 qui présente une différence de 0,203 Å entre les fonctionnelles B3LYP (2,131 Å) et M06-2X (1,928 Å). De manière générale, on remarque que M06 et M06-2X fournissent une liaison O1-O2 courte (1.928-1.984 Å) alors que B3LYP, B3LYP-D3, B3PW91 et M06-L donnent une liaison O1-O2 longue (2,087-2,131 Å), ω B97X et ω B97X-D produisant des valeurs intermédiaires (2,011-2,018 Å). L'inverse est observé pour la liaison C1-O1 : elle est longue avec les fonctionnelles M06 et M06-2X (1,749-1,765 Å), intermédiaire avec ω B97X et ω B97X-D (1,709-1,716 Å) et courte avec B3LYP, B3LYP-D3, B3PW91 et M06-L (1,664-1,679 Å). Sachant que lors du réarrangement de Hock il y a rupture des liaisons C1-C2, O1-O2 et formation de la liaison C1-O1, il est possible d'interpréter les résultats obtenus en termes d'état de transition « précoce » ou « tardif ». Ainsi, la création de la liaison C1-O1 et la rupture de la liaison O1-O2, et dans une moindre mesure C1-C2, sont moins amorcées dans les géométries obtenues avec les fonctionnelles M06 et M06-2X que dans celles obtenues avec les fonctionnelles B3LYP et B3LYP-D3. En considérant les géométries obtenues depuis celle la plus proche des réactifs (état de transition précoce) à celle la plus proche des produits (état de transition tardif), il devient ainsi possible de classer approximativement les fonctionnelles : M06 \approx M06-2X < ω B97X \approx ω B97X-D < B3PW91 \approx M06-L \leq B3LYP \approx B3LYP-D3. Dans l'ensemble, les géométries obtenues sont sensiblement différentes et à ce stade, rien ne permet de privilégier une géométrie plutôt qu'une autre. Ces résultats ne permettent donc pas de conclure quant au choix d'une fonctionnelle pour réaliser

les optimisations de géométrie de notre étude, mais ils confirment l'importance du choix de la fonctionnelle et l'intérêt de réaliser ces travaux préliminaires pour justifier ce choix.

Il est à noter que les calculs précédents ont été effectués à l'aide de la base 6-31G(d,p) qui est une base de taille modeste. Outre l'influence de la fonctionnelle, nous avons également voulu tester l'influence de différentes bases sur la géométrie de l'état de transition de notre système.

1.2.2 Influence du choix de la base sur la géométrie du système

Les calculs réalisés dans cette partie ont été effectués, toujours en phase gazeuse, à l'aide de la fonctionnelle B3LYP-D3. Ce choix a été fait car même si cette méthode donne un état de transition très tardif, elle a été couramment utilisée pour modéliser la réaction de Baeyer-Villiger^{130,131}. Les bases de Pople suivantes ont été testées : 6-31G(d,p), 6-311G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p) et 6-311++G(d,p). Ceci permet d'observer non seulement la différence entre une base double ou triple zêta (6-31G(d,p) vs 6-311G(d,p)), mais aussi l'effet des fonctions diffuses sur la géométrie de l'état de transition du clivage de Hock (6-31G(d,p) vs 6-31+G(d,p) ou 6-311G(d,p) vs 6-311+G(d,p) / 6-311++G(d,p)). Dans cette partie, nous allons uniquement nous intéresser aux liaisons C1-C2, C1-O1 et O1-O2 pour lesquelles les variations les plus importantes sont attendues (Figure 2.5), alors que les autres liaisons, illustrées par le cas de la liaison C2-O1, devraient être très peu dépendantes de la base d'OA, comme elles le sont de la fonctionnelle.

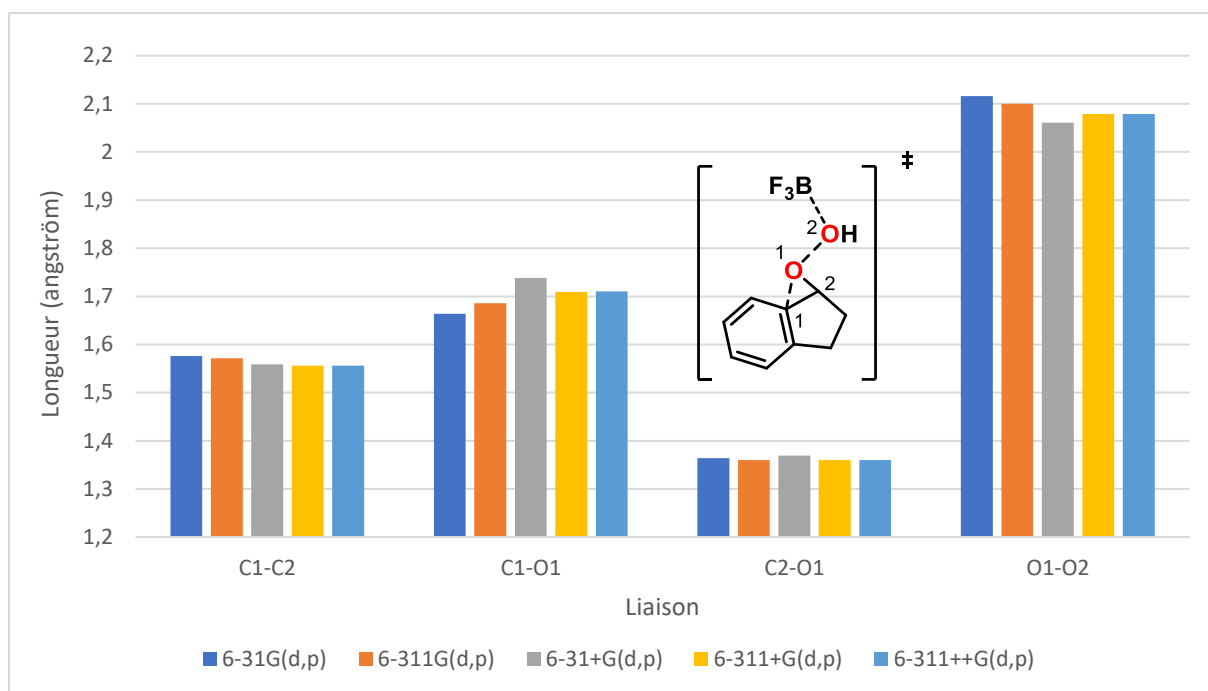


Figure 2.5 : Histogramme des longueurs de liaisons caractéristiques de l'état de transition du clivage de Hock en fonction de la base utilisée pour les calculs.

Un examen rapide des résultats montre effectivement une dépendance de la longueur des liaisons C1-C2, C1-O1 et O1-O2 à la base d'OA utilisée, même si ces variations sont significativement plus faibles que celles observées pour les fonctionnelles. On remarque ainsi que la différence maximale est obtenue pour la liaison C1-O1 (0,072 Å) entre les bases 6-31G(d,p) (1,664 Å) et 6-31+G(d,p) (1,738 Å).

Le passage d'une base double zêta à triple zêta a peu d'influence. Ainsi, entre la base 6-31G(d,p) et la base 6-311G(d,p), l'écart maximal est de 0,022 Å pour la liaison C1-O1, et la différence de longueur entre les autres liaisons est inférieure à 0,016 Å. Les variations entre 6-31+G(d,p) et 6-311+G(d,p) sont similaires en intensité, avec cependant une singularité notable : Le passage de 6-31G(d,p) à 6-311G(d,p) conduit à un état de transition légèrement plus précoce, alors que le passage de 6-31+G(d,p) à 6-311+G(d,p) conduit à un état de transition plus tardif.

Comme indiqué ci-dessus, l'ajout de fonctions diffusent à un impact un peu plus significatif sur la géométrie avec, par exemple, des différences de 0,072 Å (liaison C1-

O1) et 0,055 Å (liaison O1-O2) obtenues entre les bases 6-31G(d,p) et 6-31+G(d,p). On remarque cependant que l'ajout d'une fonction diffuse sur les atomes d'hydrogène (6-311+G(d,p) vs 6-311++G(d,p)) n'a aucun impact sur la géométrie car les longueurs de liaisons obtenues sont les mêmes.

L'ensemble des résultats précédents montre une dépendance forte du niveau de calcul, en particulier concernant la fonctionnelle utilisée, sur la géométrie de l'état de transition de la réaction de Hock. Nous nous sommes alors interrogées pour savoir si ces différences avaient un impact sur les énergies relatives calculées, et en particulier la barrière d'activation de cette réaction.

1.2.3 Influence de la géométrie de l'état de transition sur les énergies

Premièrement, la géométrie obtenue étant très dépendante de la fonctionnelle utilisée pour le calcul (§ 1.2.1), nous avons comparé les énergies obtenues issues de ces optimisations de géométrie (Figure 2.6).

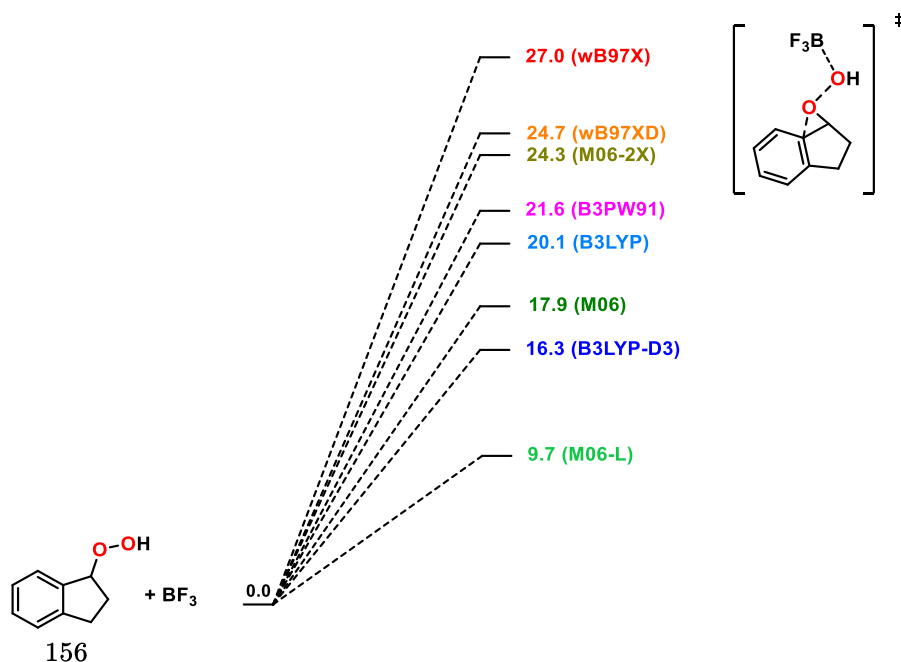


Figure 2.6 : Barrière d'activation de l'état de transition du réarrangement de Hock en fonction de la fonctionnelle utilisée (tous les calculs sont effectués en phase gazeuse avec la base 6-31G(d,p)). Energies libre en kcal/mol.

En prenant comme référence les deux réactifs séparés, on observe que les barrières énergétiques obtenues associées à l'état de transition du clivage de Hock sont très différentes selon la méthode utilisée. Ainsi, on obtient une différence de 17,3 kcal/mol entre les valeurs obtenues avec les méthodes M06-L (9,7 kcal/mol) et ω B97X (27,0 kcal/mol). Cet écart de valeur, du simple au triple, était assez inattendu au regard de la simplicité du système et des fonctionnelles utilisées, toutes considérées le plus souvent comme fournissant des résultats fiables.

D'autre part, on remarque que la différence entre les barrières obtenues avec ces différentes fonctionnelles ne suivent pas les différences observées pour les géométries. Ainsi, M06 et B3LYP-D3, qui représentaient les géométries les plus éloignées, fournissent des barrières d'activation très semblables (17,9 vs 16,3 kcal/mol).

Un dernier élément restait à tester : quel est l'effet direct de la géométrie sur les énergies obtenues ? Nous avons ainsi calculé avec un même niveau de calcul la barrière d'activation pour des géométries différentes de l'état de transition et des réactifs. Pour

cela, nous avons sélectionné les 5 géométries obtenues en faisant varier la base d'OA (Figure 2.5) et nous avons réalisé des calculs finaux d'énergie à l'aide de la fonctionnelle B3LYP-D3 et de la base étendue aug-cc-pVTZ (Figure 2.7).

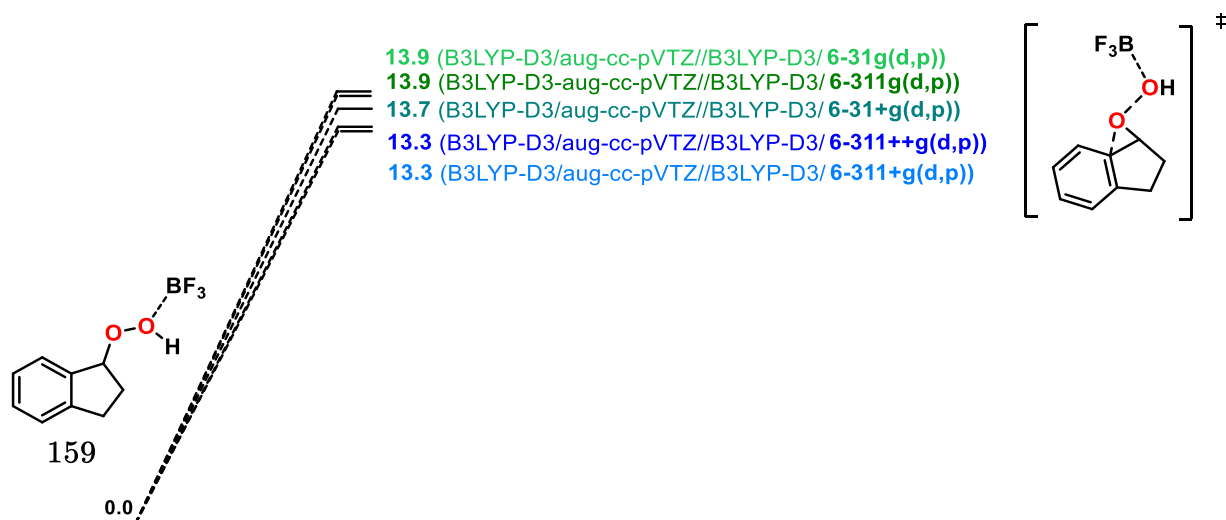


Figure 2.7 : Barrière d'activation du réarrangement de Hock calculé au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ en fonction du niveau de calcul utilisé pour optimiser la géométrie. Energies libre en kcal/mol.

L'écart énergétique le plus important obtenu est de 0,6 kcal/mol, suggérant que la géométrie n'a pas d'impact significatif sur les énergies relatives obtenues. Ce résultat est cependant obtenu pour des géométries qui ne sont pas très dissemblables.

L'ensemble des résultats précédents renforce l'importance de sélectionner correctement le niveau de calcul utilisé pour étudier le mécanisme de la réaction de Hock. En effet, les différentes fonctionnelles utilisées présentent des géométries et des barrières d'activation très différentes. Même si l'effet de géométries différentes pourrait être atténué par un calcul final d'énergie, rien ne permet d'identifier la méthode correcte pour réaliser ce calcul final d'énergie, car nous ne disposons pas de données expérimentales ou de calculs de référence sur le système étudié, et celui-ci est trop étendu pour pouvoir les réaliser. En conséquence, nous avons décidé de nous tourner vers un système modèle plus simple et plus petit pour étudier le réarrangement de Hock

au niveau de calcul le plus élevé possible, ceci afin de disposer de données de référence qui permettront de trancher entre les différentes fonctionnelles testées précédemment. Afin de ne pas multiplier les calculs d'optimisation de géométrie, nous avons retenu seulement trois des fonctionnelles utilisées précédemment, en nous basant sur les différences de géométries auxquelles elles conduisaient pour le réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par BF_3 . Ces fonctionnelles sont : M06, qui donnait l'état de transition le plus précoce, B3LYP-D3 qui donnait l'état de transition le plus tardif et ω B97X-D qui donnait une géométrie intermédiaire entre les deux.

1.3. Etude du réarrangement de l'hydroperoxyde d'allyle catalysé par BH_3

La réaction modèle que nous avons choisi d'étudier est le réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'allyle catalysé par l'acide de Lewis BH_3 (Figure 2.8). Bien que peu réaliste d'un point de vue expérimental, il présente l'avantage d'être de taille très modeste tout en préservant les éléments essentiels de la réaction de Hock (acide de Lewis BH_3 , migration d'un carbone sp^2 , peroxyde).



Figure 2.8 : Réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'allyle catalysé par BH_3 .

Afin d'obtenir la référence la plus robuste en termes de géométrie et d'énergie, nous souhaitons avoir le niveau de calcul le plus sophistiqué possible. Pour cela, nous avons réalisé les optimisations de géométrie en phase gazeuse à l'aide de la méthode CCSD

et de la base 6-311++G(d,p). Puis, nous avons effectué des calculs d'énergie finaux à l'aide de la méthode CCSD(T) et de la base aug-cc-pVTZ.

1.3.1 Influence du choix de la fonctionnelle sur la géométrie du système

Comme expliqué dans la partie précédente, nous avons sélectionné les fonctionnelles M06, B3LYP-D3 et ω B97X-D pour optimiser la géométrie des réactifs, des produits et de l'état de transition du réarrangement de Hock sur le modèle décrit dans la Figure 2.8. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse à l'aide de la même base de Pople que pour la référence (6-311++G(d,p)). Dans ce manuscrit, nous nous sommes uniquement intéressés à la géométrie de l'état de transition car cette structure était, comme attendu, la seule pour laquelle des variations de géométries importantes ont été obtenues (Figure 2.9).

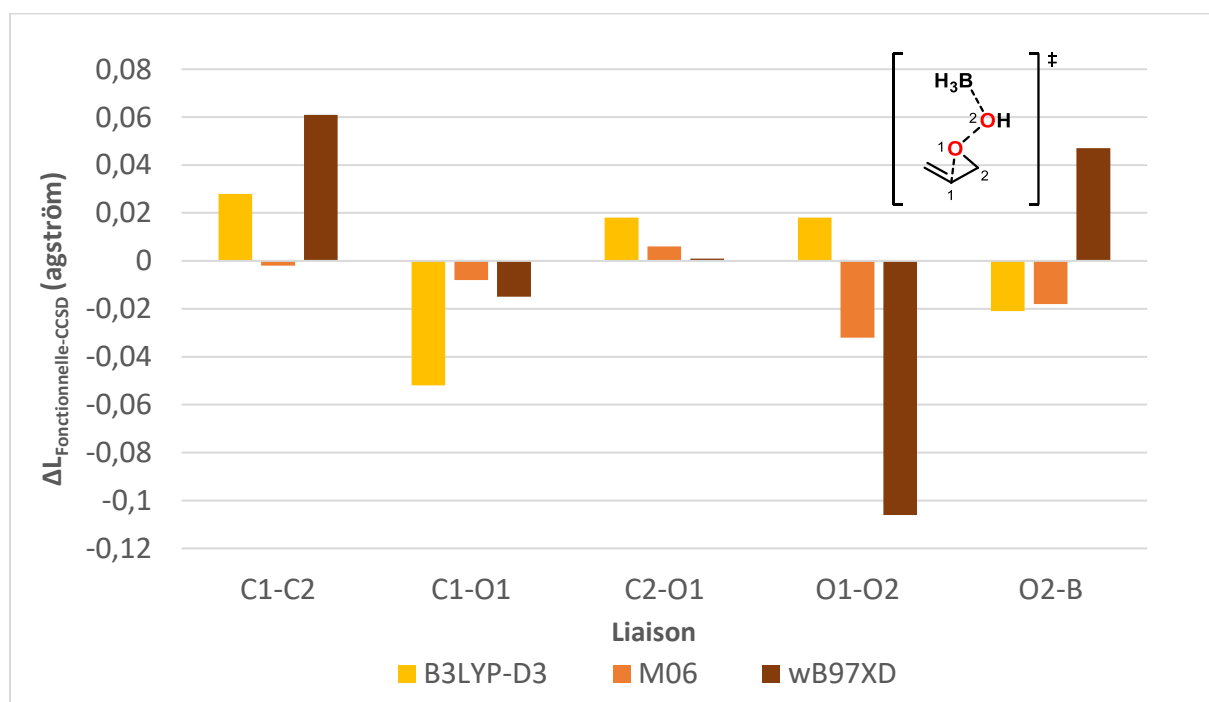


Figure 2.9 : Histogramme des écarts de longueurs des liaisons caractéristiques de l'état de transition du clivage de Hock par rapport à la longueur de référence CCSD, en fonction de fonctionnelle utilisée.

On remarque que pour ce système modèle, de même que pour le système étudié précédemment, il existe toujours une variation importante en termes de géométrie pour l'état de transition du réarrangement de Hock en fonction de la fonctionnelle utilisée. En effet, pour la liaison O1-O2 par exemple, nous avons obtenu un écart maximal de 0,124 angström entre la fonctionnelle B3LYP-D3 et ω B97X-D. On peut également noter que la liaisons C1-C2 la plus courte est obtenue avec la fonctionnelle M06, reproduisant les mêmes tendances que pour le système précédemment étudié en termes de précocité de l'état de transition. Néanmoins, bien que la liaison O1-O2 soit plus courte avec M06 qu'avec B3LYP-D3 ou CCSD, la liaison O1-O2 la plus courte a cette fois été obtenue avec la fonctionnelle ω B97XD, suggérant une légère différence de géométrie sur ce système avec l'utilisation de cette fonctionnelle. Par ailleurs, la liaison O1-O2 la plus longue est obtenue avec B3LYP-D3, allant dans le sens d'un état de transition plus tardif comme ce qui a été vu précédemment. Cette première analyse de nos résultats permet d'établir que les observations faites sur la géométrie de l'état de transition sont indépendantes du système étudié pour les fonctionnelles M06 et B3LYP-D3, mais semble être légèrement dépendante avec la fonctionnelle ω B97XD. L'étude d'un système modèle très simplifié n'a donc pas d'impact majeur sur notre analyse.

La comparaison des longueurs de liaisons obtenues avec les différentes fonctionnelles par rapport à la géométrie de référence indique que M06 présente les écarts les plus faibles par rapport à CCSD alors que ω B97X-D fournit les longueurs de liaison les plus éloignées.

Ce type de comparaison présente cependant un biais puisqu'il ne concerne que certaines longueurs de liaisons, dans notre cas uniquement celles qui incluent les atomes impliqués dans la rupture ou la formation d'une liaison. Il est également possible de comparer la totalité de la structure de deux géométries optimisées en réalisant un calcul de RMSD (Root-Mean-Square Deviation). Pour cela, les structures calculées par deux méthodes différentes sont superposées et alignées (avec le logiciel PyMOL) puis l'écart

entre les positions de tous les atomes de la molécule est calculé, ce qui fournit le RMSD. Ceci a été réalisé pour les structures de l'état de transition par rapport à la géométrie de référence CCSD (Tableau 2.1).

Tableau 2.1 : Calcul des RMSD entre la géométrie de l'état de transition obtenue à l'aide d'une fonctionnelle et la géométrie de référence CCSD à l'aide du logiciel PyMOL.

Fonctionnelle utilisée pour l'optimisation de géométrie	RMSD (Å) obtenu avec PyMOL
M06	0,274
B3LYP-D3	0,144
ω B97X-D	0,100

Etonnamment, les résultats indiquent que c'est M06 qui donne la géométrie la plus éloignée de la géométrie de référence alors que ω B97X-D donne la géométrie la plus proche de l'état de transition de référence. Comme indiqué ci-dessus, lors du calcul du RMSD, tous les atomes sont pris en compte, ce qui diffère de la méthode précédente qui n'incluait que les atomes impliqués dans la rupture ou la formation d'une liaison.

Ainsi, suivant la méthode utilisée pour comparer les géométries, des résultats opposés sont obtenus. A ce stade, il est donc difficile de conclure quant à l'utilisation préférentielle d'une méthode pour optimiser les géométries car aucune d'entre elle ne se démarque particulièrement.

Nous avons ainsi poursuivi notre étude sur ce modèle simplifié en nous intéressant à l'influence, pour une géométrie donnée, des méthodes de calculs de l'énergie.

1.3.2 Influence du choix de la fonctionnelle sur l'énergie obtenue à partir d'une géométrie donnée

Nous avons débuté ces travaux avec l'utilisation de notre géométrie de référence optimisée avec la méthode CCSD. L'idée était de calculer la barrière d'activation du réarrangement de Hock à l'aide des fonctionnelles utilisées précédemment sur le système hydroperoxyde d'indan-1yle pour les comparer à l'énergie de référence calculée avec la méthode CCSD(T) (Figure 2.10). La base aug-cc-pVTZ qui a été utilisée pour calculer l'énergie de référence a également été utilisée pour les autres calculs. De même, le terme correctif pour passer de l'énergie électronique à l'énergie libre est le même pour tous les calculs et correspond à celui obtenu au niveau CCSD/6-311++G(d,p).

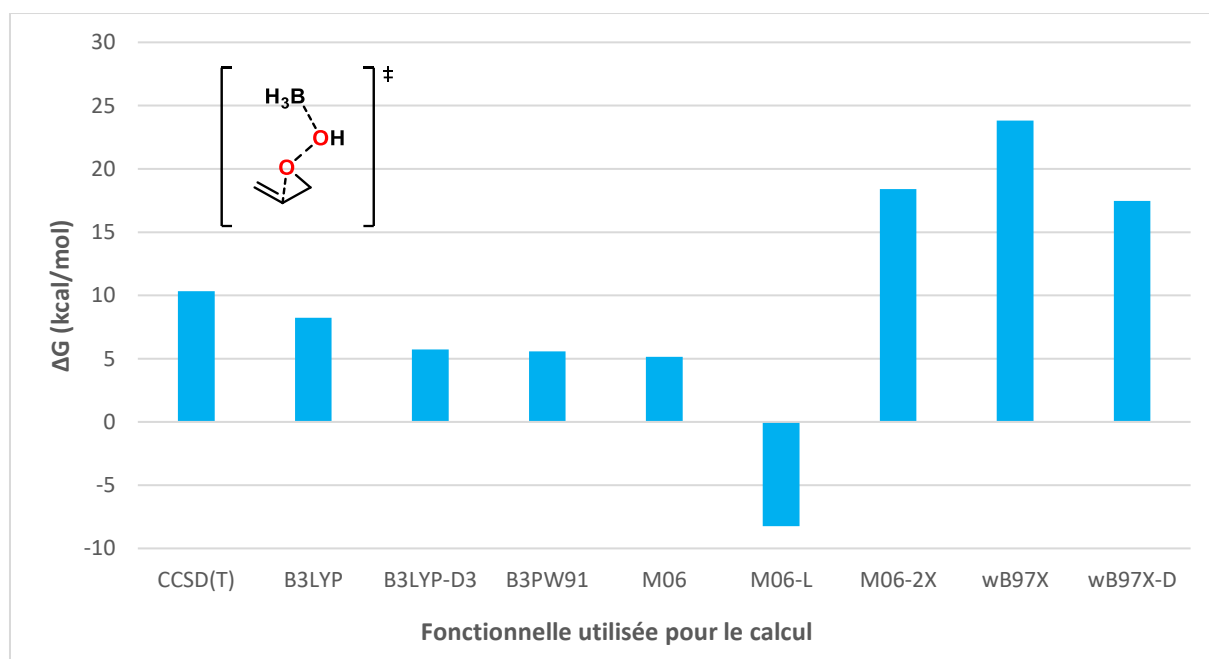


Figure 2.10 : Histogramme des barrières énergétiques de l'état de transition du clivage de Hock sur la géométrie de référence, en fonction de la fonctionnelle utilisée pour les calculs. La valeur calculée au niveau CCSD(T) est utilisée comme référence.

Les résultats obtenus confirment ceux obtenus précédemment (Figure 2.6) : suivant la fonctionnelle utilisée pour calculer l'énergie finale, une grande dispersion des résultats est obtenue pour la barrière d'activation, avec un écart de 32,1 kcal/mol entre la valeur

la plus faible (-8,3 kcal/mol avec M06-L) et la valeur la plus élevée (+23,8 kcal/mol avec ω B97X). Cela correspond là encore à un écart du simple au triple par rapport à la valeur cible de 10,3 kcal/mol obtenue avec CCSD(T). On constate également que les différentes fonctionnelles présentent les mêmes tendances que dans la Figure 2.6 : la fonctionnelle M06-L sous-estime fortement la barrière énergétique de l'état de transition du réarrangement de Hock puisqu'elle a un écart de 18,6 kcal/mol par rapport à l'énergie de référence CCSD(T) (10,3 kcal/mol), tandis que les fonctionnelles M06-2X, ω B97X et ω B97X-D ont tendance à la surestimer, avec des valeurs respectives de 8,1, 13,5 et 7,2 kcal/mol au-dessus de l'énergie de référence. Les autres fonctionnelles (B3LYP, B3LYP-D3, B3PW91 et M06) présentent des résultats intermédiaires, sous-estimant légèrement la valeur de la barrière énergétique avec un écart maximal de 5,1 kcal/mol pour M06.

Afin de voir si ces résultats étaient reproductibles sur d'autres géométries pour le même système d'étude, nous avons effectué les mêmes calculs sur les géométries obtenues avec B3LYP-D3, M06 et ω B97X-D en comparant les résultats avec ceux obtenus pour la géométrie de référence CCSD (Figure 2.11).

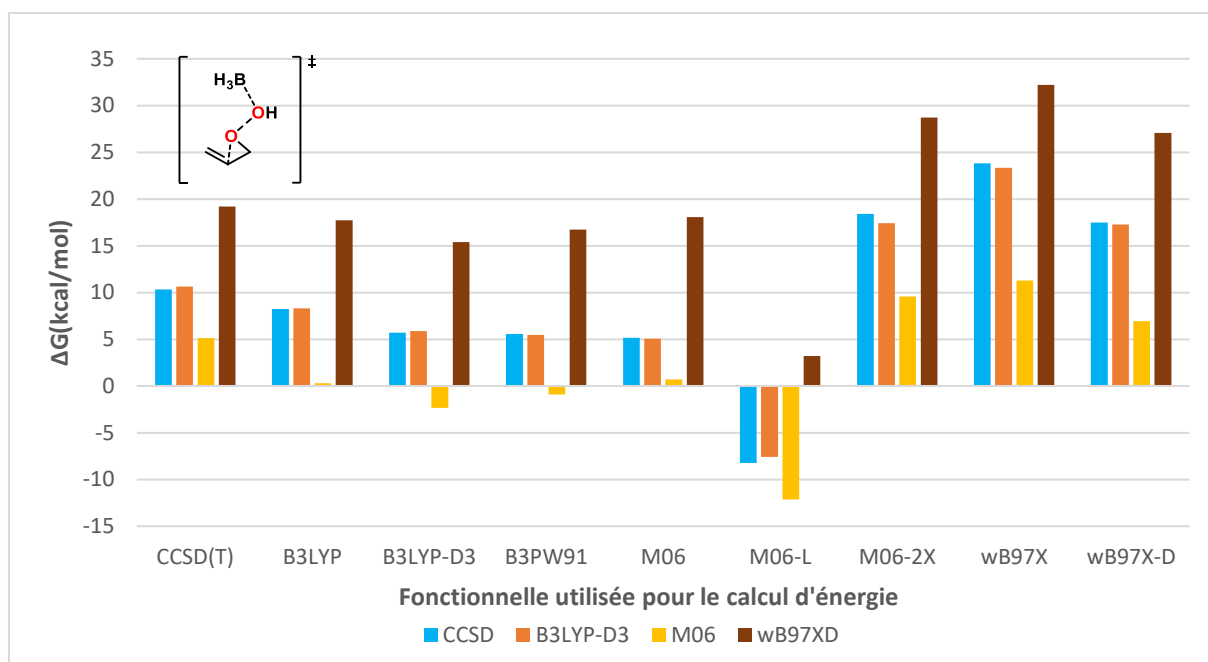


Figure 2.11 : Histogramme des barrières énergétiques de l'état de transition du clivage de Hock en fonction de la géométrie optimisée et du niveau de calcul utilisé pour le calcul final d'énergie.

Si l'on analyse la Figure 2.11 en comparant tout d'abord entre eux les histogrammes d'une même couleur, c'est-à-dire les résultats obtenus pour une même géométrie, le constat est clair : la même tendance, similaire à celle obtenue avec la géométrie CCSD (Figure 2.10) est observée. Ainsi, de la même manière que précédemment, on remarque que M06-L sous-estime systématiquement fortement l'énergie de l'état de transition. En effet, des écarts allant de 18,5 kcal/mol (géométrie CCSD en bleu clair) à 22,2 kcal/mol (géométrie M06 en jaune) en dessous de l'énergie CCSD(T) sont obtenus avec cette fonctionnelle. D'autre part, les mêmes tendances de surestimation de l'énergie (d'environ 10 kcal/mol) sont observées pour les fonctionnelles M06-2X, ωB97X et ωB97X-D par rapport aux énergies CCSD(T), pour une géométrie donnée.

Il est intéressant maintenant de comparer les résultats pour différentes géométries, pour un niveau de calcul de l'énergie fixé. Là encore, on observe une tendance systématique : la géométrie M06 (en jaune sur l'histogramme) sous-estime l'énergie de l'état de transition pour toutes les fonctionnelles utilisées, la géométrie ωB97X-D (en marron sur l'histogramme) surestime l'énergie dans tous les cas, et enfin, la géométrie B3LYP-D3

(en orange sur l’histogramme) donne des résultats très similaires à ceux obtenus pour la géométrie CCSD (en bleu clair sur l’histogramme) quelle que soit la méthode utilisée pour calculer la barrière d’activation.

L’ensemble de ces résultats permet de conclure, au moins partiellement, quant au choix du niveau de calcul à utiliser pour étudier le mécanisme de la réaction de Hock. Après optimisation de géométrie, quelle que soit la fonctionnelle utilisée, les structures obtenues présentent des différences par rapport à la géométrie de référence. Cependant, les géométries obtenues avec la fonctionnelle B3LYP-D3 sont celles qui permettent d’obtenir des énergies relatives très similaires à celles obtenues avec les géométries CCSD. Nous avons donc sélectionné cette fonctionnelle pour optimiser la géométrie de toutes les structures étudiées par la suite dans ce manuscrit. Pour calculer les énergies finales, nous avons décidé de conserver cette même fonctionnelle associée à la base d’OA aug-cc-pVTZ. Avec ce choix, on s’attend à avoir des barrières d’activation légèrement sous-estimées (d’environ 5 kcal/mol pour le modèle simplifié) par rapport à ce que donnerait un calcul CCSD(T), mais globalement acceptables. La Figure 2.11 suggère que le calcul final de l’énergie aurait également pu être réalisé avec la fonctionnelle B3LYP, avec pour ce modèle très simplifié une sous-estimation par rapport à la valeur CCSD(T) inférieure à celle obtenue avec B3LYP-D3. Cependant, dans le cas de systèmes réels plus étendus et présentant des substituants, on peut s’attendre à une influence plus significative des termes de dispersion, expliquant que le choix de B3LYP sans dispersion ne nous a pas semblé judicieux.

Il est à noter que les optimisations de géométrie sur le système modèle ont été réalisées à l’aide de la base 6-311++G(d,p). Cependant, nous avons estimé que cette base était trop coûteuse en ressource de calculs pour l’appliquer systématiquement à nos systèmes d’étude. Sachant que la base utilisée pour l’optimisation de géométrie a une influence mineure (Figure 2.7), nous avons envisagé d’optimiser les géométries au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p). Pour confirmer la pertinence de ces choix, nous nous sommes intéressés

à un dernier système qui a été étudié expérimentalement par Anderson et Smith¹⁰⁴ afin de voir si le niveau de calcul décrit ci-dessus était capable de reproduire les résultats expérimentaux.

1.4. Etude du réarrangement de d'hydroperoxyde de 1-phénylcycloalkyle

Lors de cette dernière étape, nous avons ainsi réalisé l'étude théorique du réarrangement de Hock des hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle en nous appuyant sur l'étude de Anderson et Smith présentée au Chapitre 1¹⁰⁴ (Figure 2.12).

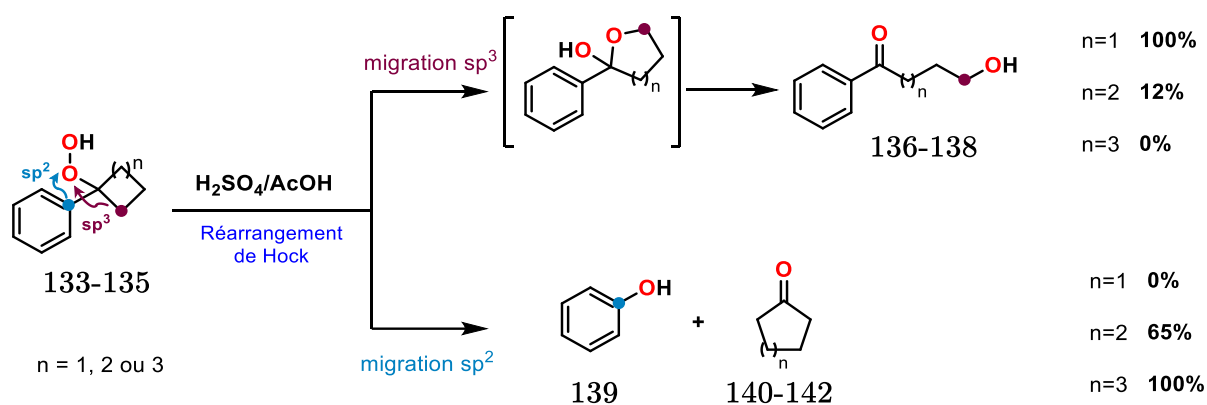


Figure 2.12 : Réarrangement de Hock des hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle catalysée par H_2SO_4 .

Pour rappel, ces auteurs se sont intéressés à la chimiosélectivité entre la migration d'un carbone sp^3 ou d'un carbone sp^2 sur ces substrats. D'après leurs travaux on sait que seule la migration sp^3 est observée pour le substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle, que les deux migrations sont observées avec l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle et enfin, que seule la migration sp^2 est observée avec l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclohexyle (Figure 2.12). A ce stade de nos travaux, la question posée aux calculs était simple : le niveau de calcul identifié (B3LYP-D3/aug-

cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p)) est-il en mesure de reproduire ces observations expérimentales ?

Avant de répondre à cette question, un dernier problème se posait, celui de la prise en compte des conditions expérimentales, que ce soit l'effet du solvant, la nature du solvant ou celle du catalyseur. Il est important de noter que les conditions expérimentales utilisées par Anderson et Smith ne sont pas celles que nous allons être amené à utiliser dans la suite du manuscrit. Cependant, comme nous le verrons par la suite (voir Chapitre 4), les conditions expérimentales ne modifient pas les tendances observées par Anderson et Smith sur ces systèmes. Nous avons donc fait le choix de réaliser ces modélisations non pas avec les conditions expérimentales de Anderson et Smith, mais en tenant compte des conditions expérimentales optimisées au laboratoire (Chapitre 4). Ainsi, l'acide de Lewis InCl_3 a été utilisé à la place de H_2SO_4 pour catalyser le clivage de Hock. A ce stade, il est important de noter que l'atome d'indium étant un atome lourd, ce dernier ne peut pas être modélisé ni par la base 6-31G(d,p) pour les optimisations de géométrie, ni par aug-cc-pVTZ pour les calculs finaux d'énergie. Nous avons alors décidé d'utiliser : (i) le potentiel effectif LANL2DZ¹³⁸ associé à sa base de valence double zêta pour modéliser l'atome d'indium lors de l'optimisation de géométrie des composés incluant de l'indium ; (ii) le potentiel effectif multi-électronique relativiste ECP28MDF¹³⁹ en combinaison avec la base de valence aug-cc-pVTZ-(PP) pour modéliser l'atome d'indium lors des calculs finaux d'énergie. Pour tous les autres atomes, nous avons réalisé les optimisations de géométrie avec la base 6-31G(d,p), et les calculs d'énergie finaux avec la base aug-cc-pVTZ en accord avec les résultats précédents. Enfin, expérimentalement, le solvant CH_2Cl_2 a été systématiquement utilisé. Ainsi, pour coller au mieux aux conditions expérimentales, nous avons inclus ce solvant de manière implicite à l'aide du modèle IEFPCM dans les calculs d'optimisation de géométrie et les calculs finaux d'énergies.

Pour reproduire les tests d'Anderson et Smith, nous avons calculé la barrière du réarrangement de Hock de la migration sp^2 et sp^3 dans le cas de chaque substrat hydroperoxyde de 1-phénylcycloalkyle (Figure 2.13).

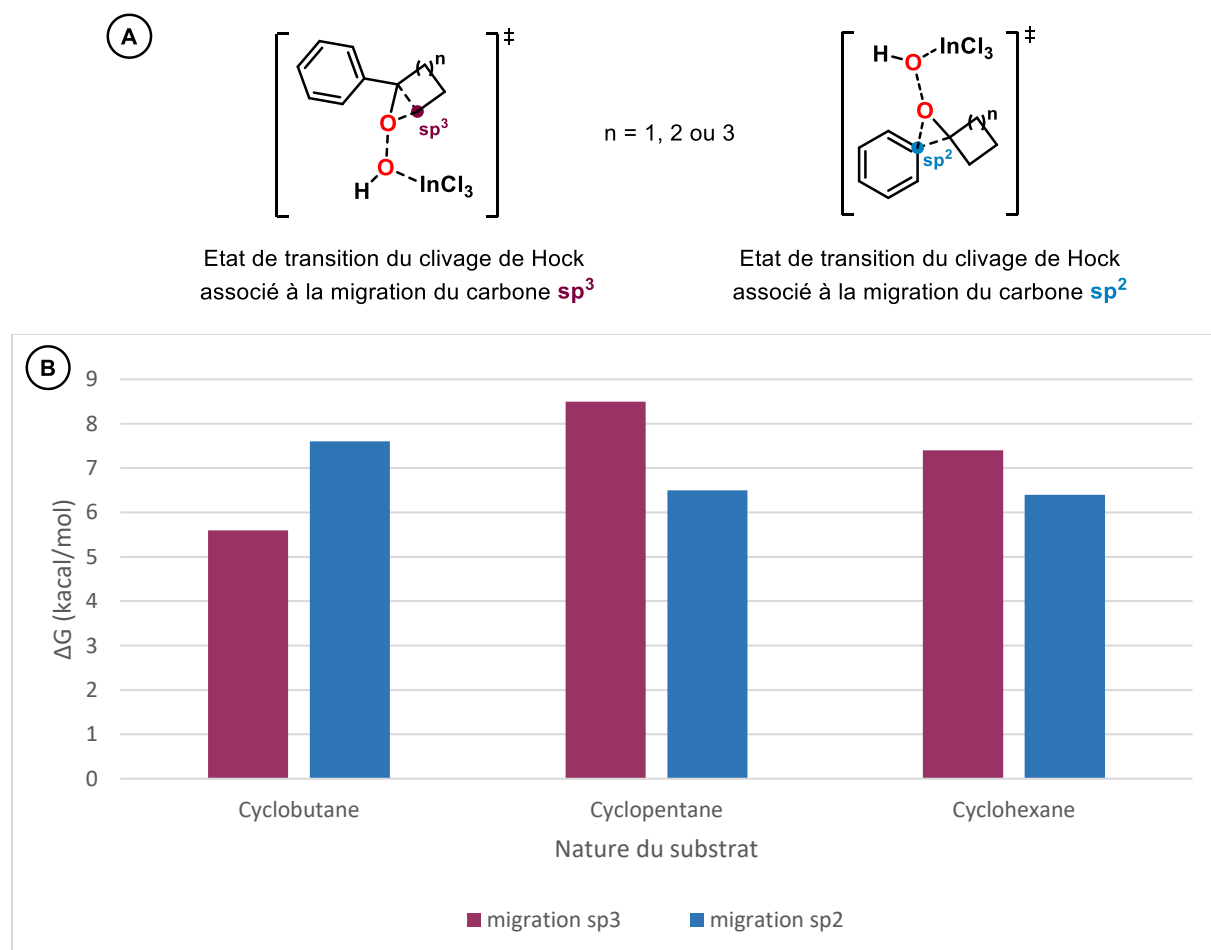


Figure 2.13 : Etat de transition du clivage de Hock associé à la migration sp^3 et à la migration sp^2 (A), Barrière énergétique du clivage de Hock associé à la migration sp^3 et sp^2 des substrats hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle catalysé par $InCl_3$ au niveau de calcul B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en utilisant le modèle IEFPCM(dichlorométhane) (B).

Tout d'abord, on observe que le réarrangement de Hock associée à la migration du carbone sp^3 est favorisé de 2,0 kcal/mol par rapport au réarrangement sp^2 pour le substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle, en accord avec les observations expérimentales d'Anderson et Smith. Par ailleurs, dans le cas des hydroperoxydes de 1-phénylcyclopentyle et 1-phénylcyclohexyle, la migration sp^2 est favorisée de

respectivement 2,0 kcal/mol et 1,0 kcal/mol par rapport à la migration du carbone sp^3 . Ainsi, les tendances expérimentales sont globalement reproduites à ce niveau de calcul : dans tous les cas la migration majoritaire est correctement prédite par la DFT. Cependant, on sait que dans le cas du substrat **134**, les auteurs ont observé une part de réarrangement sp^3 (12%) *via* l'expansion du cycle aliphatique. De plus, dans nos conditions expérimentales ($T=298K$), l'écart minimum d'énergie qu'il devrait y avoir entre les deux barrières pour avoir 100% d'un réarrangement et 0% de l'autre est d'environ 3,0 kcal/mol. On remarque que cette différence n'est jamais atteinte avec nos calculs, illustrant un faible désaccord avec les résultats expérimentaux. En effet, dans notre cas, un écart de 2,0 kcal/mol (composés **133** et **134**) représente un ratio théorique de 97:3 et un écart de 1,0 kcal/mol (composé **135**) représente un ratio de 84:16.

Les variabilités importantes des résultats observées dans ce chapitre en fonction du niveau de calcul utilisé montrent que la précision de nos modélisations peut être estimée au mieux de l'ordre de quelques kcal/mol. Sachant cela, ces derniers résultats sont en bon accord avec l'expérience puisqu'ils reproduisent la chimiosélectivité observée, même si des différences quantitatives de cet ordre de grandeur entre les résultats expérimentaux et ceux de nos calculs sont obtenus. En conclusion, nous pouvons juger le niveau de calcul satisfaisant. Ainsi, dans la suite du manuscrit, sauf indications contraires, toutes les énergies mentionnées ont été obtenues à l'aide du logiciel Gaussian 09 avec le niveau de calcul B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) (respectivement ECP ECP28DDF et LanL2DZ et bases de valence associées pour In) et avec le modèle de solvant IEFPCM(CH_2Cl_2) à la fois pour l'optimisation des géométries et le calcul final de l'énergie. Les énergies seront exprimées en kcal/mol et les références seront explicitées.

Avant de réaliser l'étude mécanistique du réarrangement de Hock, nous allons aborder un dernier point concernant la prise en compte des termes liés à l'entropie de nos systèmes.

1.5. Prise en compte des termes entropiques en DFT

Il est bien connu que le calcul des termes entropiques en DFT statique est assez approximatif et peut avoir un impact significatif lorsque le nombre de molécules change au cours de la réaction. Pour évaluer ce problème, nous avons choisi de comparer trois approches pour calculer ces termes correctifs pour le profil énergétique de la réaction de Hock.

La première approche utilise le traitement de l'oscillateur harmonique à rotor rigide (RRHO) pour toutes les fréquences. Cette approche est celle qui est utilisée par défaut dans le logiciel Gaussian pour fournir des termes correctifs d'énergie libre. Cependant, les entropies RRHO ont tendance à donner des valeurs surestimées pour les basses fréquences.

La seconde approche (RRHO1/2), de nature empirique, applique un facteur de 0,5 aux contributions entropiques pour minimiser l'erreur associée à l'approche RRHO. Cette approche a été recommandée et utilisée avec succès dans de nombreux travaux antérieurs¹⁴⁰⁻¹⁴³ bien qu'elle reste controversée¹⁴⁴.

Finalement, la dernière approche, que nous avons utilisée pour interpréter les résultats et choisir le chemin réactionnel correspondant au réarrangement de Hock, est une approche qui vise à corriger la mauvaise description des vibrations de basse fréquence par le traitement RRHO. Dans cette approche, comme proposé par Grimme, les termes entropiques pour les fréquences inférieures à 100 cm⁻¹ sont obtenus à partir de l'approximation du rotor libre, alors que l'approximation RRHO est conservée pour les fréquences supérieures. Ces termes correctifs sont calculés en utilisant le logiciel GoodVibes¹⁴⁵. Cette approche, appelée approche quasi-harmonique (QH) dans la suite du manuscrit, semble moins sujette aux controverses potentielles concernant l'influence des termes entropiques et sera donc privilégiée.

Tous les paramètres de calculs étant établis, nous allons désormais pouvoir nous intéresser en profondeur au mécanisme de la réaction de Hock.

2. Etude DFT du mécanisme du réarrangement de Hock

Les résultats de ces travaux ont récemment été publiés dans *ChemCatChem*¹⁴⁶ et ont été menés dans le cadre d'un financement ANR.

Un des objectifs de notre projet était de piéger le composé oxocarbénium du mécanisme classique de la réaction de Hock à l'aide d'un nucléophile externe (Figure 2.14).

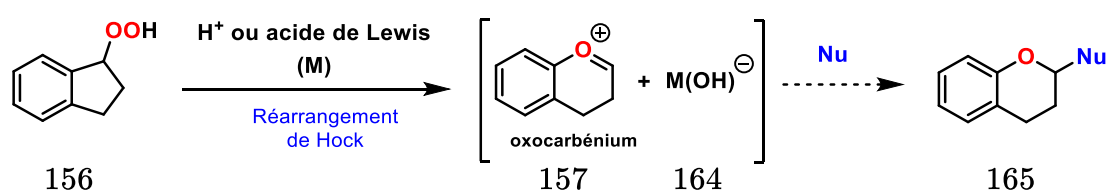


Figure 2.14 : Mécanisme classique du réarrangement de Hock interrompue par l'ajout d'un nucléophile externe.

Cependant, avant d'aborder ce couplage, nous avons d'abord décidé d'effectuer une étude mécanistique du clivage de Hock à l'aide de la DFT. Nous avons donc modélisé le réarrangement de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** catalysé au chlorure d'indium(III) ($InCl_3$) avec pour solvant de réaction le dichlorométhane (Figure 2.15).

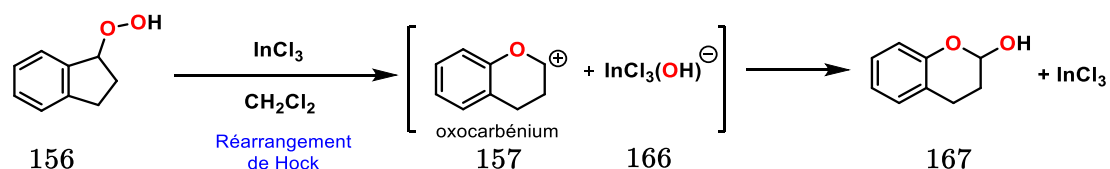


Figure 2.15 : Réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par $InCl_3$.

En parallèle de cette étude DFT, une étude expérimentale qui jouera le rôle de référence pour nos calculs a été réalisée sur le substrat **156** pour évaluer sa réactivité en présence de InCl_3 .

2.1 Réaction secondaires potentielles

Avant de s'intéresser au mécanisme du réarrangement de Hock en particulier, il est important lors d'une étude DFT d'envisager tous les chemins réactionnels possibles à partir des réactifs. Le but de cette étape est d'identifier le chemin le plus bas en énergie parmi tous ceux qui existent car il sera le plus favorable et le plus probable expérimentalement. Ainsi, en partant de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle et d'une molécule d' InCl_3 , trois chemins réactionnels principaux peuvent apparaître (Figure 2.16).

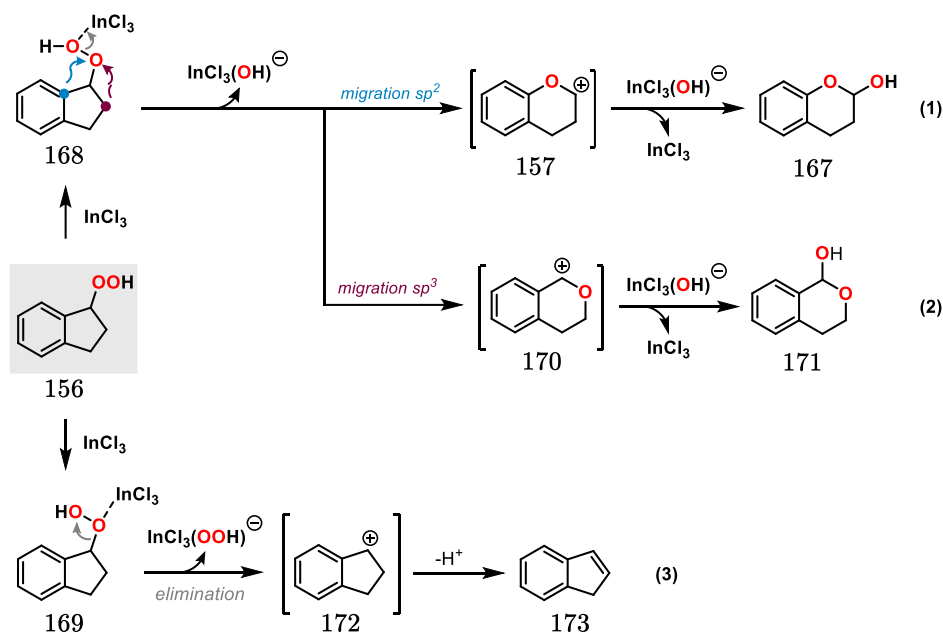


Figure 2.16 : Réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par InCl_3 et réactions secondaires potentielles.

Premièrement, suite à la coordination d' InCl_3 à l'oxygène externe du groupement hydroperoxyde (**168**), deux espèces oxocarbeniums peuvent se former, l'une issue de la migration du carbone sp^2 (**157**) (Figure 2.16 voie (1)), l'autre de la migration du carbone sp^3 (**170**) (Figure 2.16 voie (2)). Ces deux routes sont chacune associées à un réarrangement de Hock menant à des produits isomères benzoxacycliques (**167** et **171**). Toutefois, il est important de noter que la réaction de Hock associée à la migration du carbone hybridé sp^3 n'a jamais été observée sur ce substrat. On s'attend ainsi à ce que le chemin réactionnel (2) soit plus haut en énergie que le chemin (1). Enfin, la dernière voie plausible consiste en l'élimination du groupement hydroperoxyde qui pourrait se produire dans le cas où InCl_3 se coordine à l'oxygène interne du groupement OOH (**169**) (Figure 2.16 voie (3)). Dans ce cas, le carbocation benzylique résultant de cette élimination pourrait conduire à la formation de l'alcène **173** (indène) suite à l'élimination d'un proton.

Dans la suite de notre étude, nous allons donc prendre en compte toutes ces réactions.

2.2 Profil énergétique complet avec InCl_3 monomérique

Nous allons débiter notre étude du réarrangement de Hock par l'analyse des résultats expérimentaux qui nous serviront de références pour les calculs (Figure 2.17).

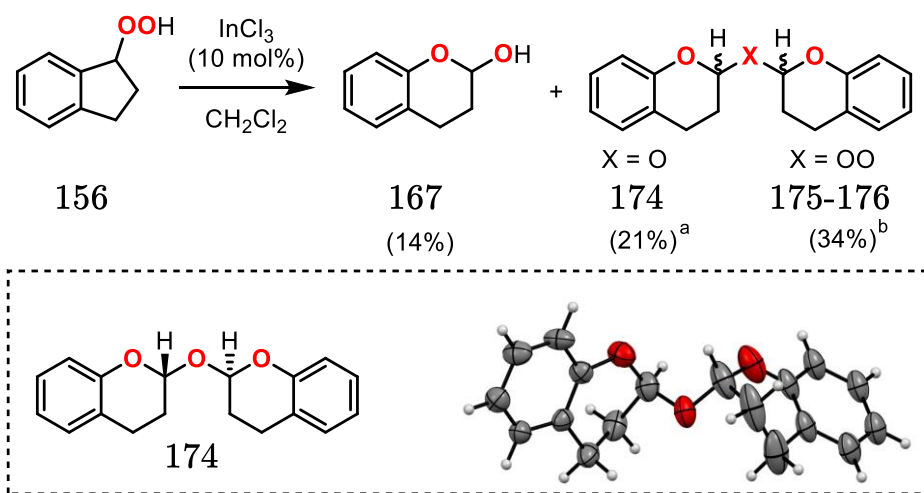


Figure 2.17 : Etude expérimentale du réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle et structure cristallographique aux rayons X de **174**.

On remarque que la voie (1) (Figure 2.16) correspondant à la migration du carbone sp^2 est exclusive pour le substrat **156**, ce qui est cohérent avec les études menées par Bosnidou et al.¹⁴⁷. **156** a ainsi donné lieu à la formation du lactol **167**, et du 2,2'-oxydichromane **174** ou des 2,2'-peroxydichromanes **175** et **176**, dérivés dimériques de **167**. L'isomère *anti* **174** nous a fourni des cristaux appropriés pour réaliser des analyses cristallographiques, ce qui nous a permis de l'identifier sans ambiguïté. D'autre part, les structures de **175** et **176** ont pu être confirmées grâce à des analyses RMN et HRMS. Ces peroxyacétals indiquent la potentielle libération de peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction (Figure 2.16, voie (3)). Cependant, l'indène **173**, un produit volatile et apolaire, n'a pas été identifié au cours du processus d'isolement.

Concentrons-nous maintenant sur l'étude DFT du mécanisme afin de mieux comprendre les évolutions électroniques au cours de la réaction de Hock. Nous avons établi notre étude à partir de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** interagissant avec une molécule d' InCl_3 . Ces deux espèces constituent la référence du profil énergétique, établie à 0.0 kcal/mol. Toutes les énergies mentionnées dans le corps du texte ont été corrigées à l'aide de l'approximation quasi-rigide de l'oscillateur harmonique du rotor de Grimme

à 298K¹⁴⁸ grâce au programme GoodVibes¹⁴⁵ (méthode QH). Cependant, les énergies RRHO et RRHO^{1/2} apparaîtront également à titre de comparaison sur les profils énergétiques.

Dans un premier temps, la coordination d'une molécule d'InCl₃ au groupement peroxyde de **156** fournit deux intermédiaires potentiels, **168** et **169**, selon l'oxygène impliqué (Figures 2.16 et 2.18). Ces deux coordinations sont exergoniques de 4,6 et 4,5 kcal/mol respectivement. L'état de transition TS₁₆₈₋₁₆₉ avec une barrière énergétique d'environ 3 kcal/mol permet une interconversion facile entre les deux intermédiaires (Figure 2.18). Nous avons d'abord considéré la réaction d'élimination provenant de la coordination à l'oxygène interne par InCl₃ (**169**). Il en résulte que la formation du carbocation **172** et de InCl₃(OOH)⁻ est endergonique de 17,3 kcal/mol. La dissociation de InCl₃(OOH)⁻ étant plus difficile que celle de InCl₃, cette voie est défavorisée et ne devrait à priori pas se produire expérimentalement (Figure 2.18).

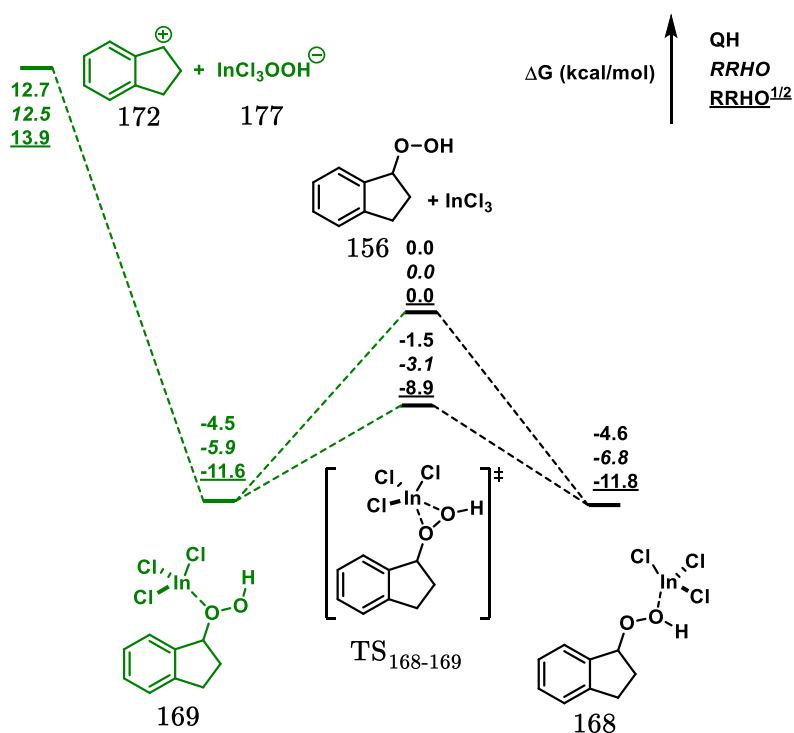


Figure 2.18 : Energies de coordination de InCl₃ à **156** et formation du carbocation **172** en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques (QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Par ailleurs, la coordination de InCl_3 à l'oxygène externe du groupement OOH (**168**) peut entraîner la formation de deux intermédiaires via $\text{TS}_{168-178}$ ou $\text{TS}_{168-179}$ (Figure 2.19). Ces deux états de transition impliquent un réarrangement de Hock : le premier correspond à la migration du carbone aryle sp^2 adjacent alors que le second correspond à la migration du carbone alkyle sp^3 . La barrière énergétique associée à $\text{TS}_{168-178}$ est favorisée de 9,5 kcal/mol par rapport à $\text{TS}_{168-179}$ et de 8,5 kcal/mol par rapport à la formation de **172** (Figure 2.19). Ces résultats suggèrent que seul le réarrangement de Hock impliquant la migration du carbone sp^2 peut se produire, ce qui est cohérent avec les résultats expérimentaux où aucun produit dérivé de **179** ou **172** n'a été observé.

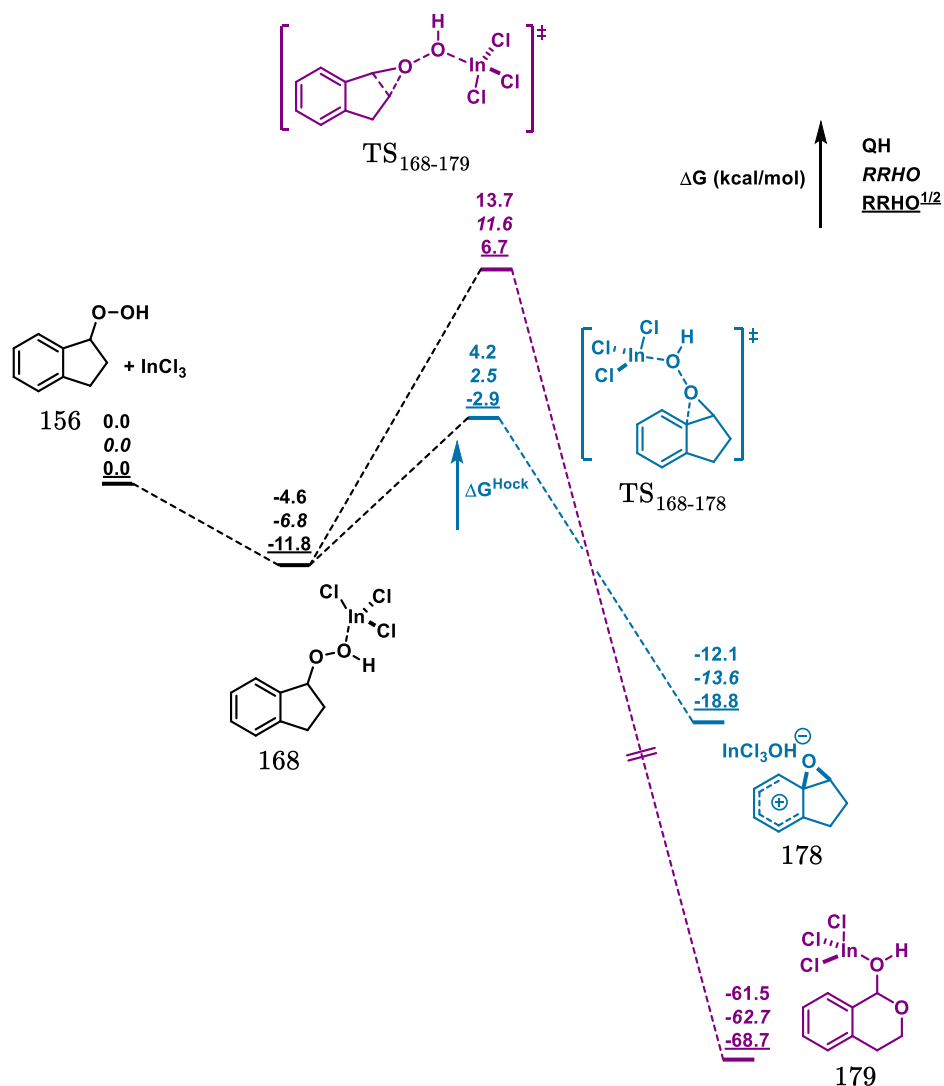


Figure 2.19 : Barrière d'activation du réarrangement de Hock de **156** catalysé par InCl₃ avec migration du carbone sp² vs sp³, en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques(QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Il est important de souligner que contrairement à TS₁₆₈₋₁₇₉, TS₁₆₈₋₁₇₈ conduit d'abord à la formation de l'intermédiaire de Wheland **178**, aussi appelé intermédiaire « benzénium », avant de former le produit de la réaction de Hock (Figure 2.20). En effet, **178** est connecté à **180**, sans barrière d'activation du fait des termes entropiques, via TS₁₇₈₋₁₈₀ qui correspond à la rupture de la liaison C-C. Un intermédiaire similaire à **178** n'existe pas dans le cas de la migration du carbone sp³ (Figure 2.19, chemin violet). La stabilisation de **178** par conjugaison explique la plus faible énergie de TS₁₆₈₋₁₇₈ par rapport à TS₁₆₈₋₁₇₉.

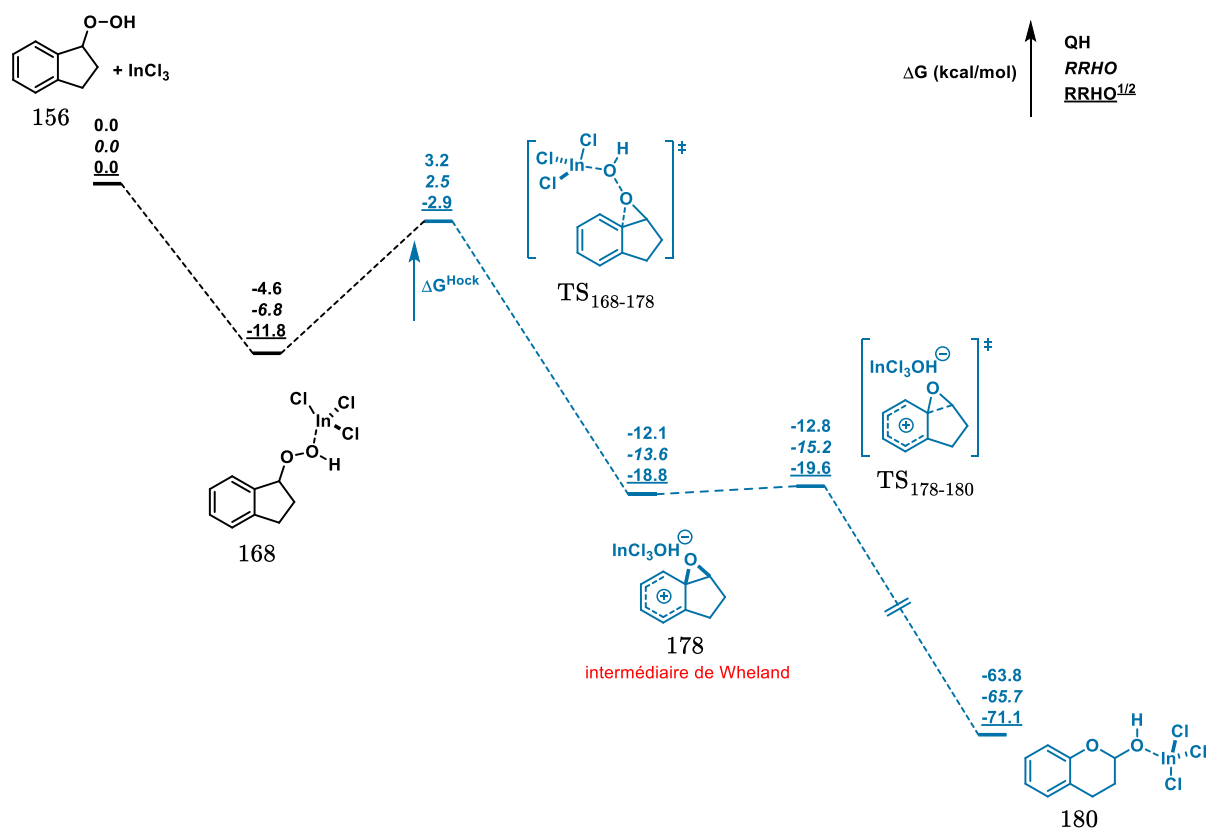


Figure 2.20 : Profil énergétique de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle (**156**) catalysé par InCl₃ en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques (QH/RRHO/RRHO^{1/2}). Mise en évidence d'un intermédiaire de Wheland.

Afin de mieux comprendre les changements de structures électroniques le long de ce chemin réactionnel, les orbitales de liaisons intrinsèques (IBO)¹⁴⁹⁻¹⁵¹ et les charges atomiques issues de l'analyse de population naturelle (charges NPA (Natural Population Analysis) notées aussi charges NBO car obtenues lors de l'analyse des orbitales naturelles de liaison (ou Natural Bond Orbital NBO))¹⁵² ont été calculées (Figure 2.21).

Les IBO peuvent être modélisées grâce au logiciel IboView développé par le groupe de Knizia¹⁴⁹. Ce logiciel permet notamment de suivre visuellement la relocalisation des OM lors d'une transformation chimique et est directement dérivé des premiers principes, c'est-à-dire que leur calcul découle directement des lois établies de la physique et ne repose pas sur des hypothèses telles que des modèles empiriques ou des paramètres

d'ajustement. Ainsi, les réarrangements électroniques, associés aux ruptures et formations de liaisons, représentés classiquement en chimie par les flèches de Robinson et Ingold lors d'un mécanisme réactionnel peuvent ici être directement visualisée en tant que transformation des IBO le long des coordonnées de réaction. Dès lors, pour effectuer ces calculs IBO, nous avons utilisé la méthode proposée par défaut par le logiciel, qui est constituée de la fonctionnelle PBE associée à la base def2-TZVP. PBE est une fonctionnelle d'échange GGA développée par Perdrew, Burke et Ernzerhof¹⁵³ et représente une amélioration de la fonctionnelle de Perdrew-Wang 1991 (PW91). Def2-TZVP est une base triple zêta comportant des fonctions de polarisation et a été développée par Schäfer et ses collègues en 1994¹⁵⁴. Ces calculs sont réalisés en phase gazeuse sur les géométries IEFPCM(CH₂Cl₂)-B3LYP-D3/6-31G(d,p).

Le principe de l'analyse NBO repose sur le concept d'orbitales atomiques naturelles. Une analyse de population NPA peut être réalisée sur ces OA naturelles, et celles-ci peuvent aussi être groupées afin de construire les orbitales naturelles de liaisons (NBO). Dans le cadre de l'analyse NBO, nous avons utilisé le logiciel NBO6 (interfacé avec Gaussian avec le mot clé NPA6) pour effectuer une analyse de la population naturelle et ainsi obtenir des charges partielles atomiques. Ceci permet d'estimer les charges partielles des atomes constituant nos molécules d'intérêt et ainsi de mieux comprendre certaines propriétés chimiques de celles-ci.

Les analyses IBO montrent que le réarrangement de Hock se produit avec un mouvement asynchrone de deux paires d'électrons (Figure 2.21). De **168** à **178**, une partie des électrons du système π est transférée à l'oxygène le plus proche du groupement OOH permettant ainsi la formation de la nouvelle liaison C-O et la rupture de la liaison hydroperoxyde O-O (Figure 2.21 (a)). Puis, de **178** à **180**, le clivage de la liaison C-C est associé à un transfert électronique de cette liaison vers le groupement phényle (Figure 2.21 (b)). Les analyses NBO soulignent le même phénomène. En effet, les charges portées par les atomes de carbone du cycle aromatique en *ortho* et *para* du

centre réactif sont moins négatives dans $\text{TS}_{168-178}$ et 178 que dans le complexe de coordination 168 (Figure 2.21 (c)). Par exemple, la charge portée par le carbone en *para* passe de $-0.23e$ à $-0.06e$, soit une perte de $0.17e$. Suite à $\text{TS}_{178-180}$, la formation de 180 permet aux atomes de carbone du cycle aromatique de retrouver leur charge d'origine. Sans surprise, les charges portées par les atomes de carbone en *mé*ta sont les mêmes le long du chemin réactionnel. Ceci est cohérent avec les formes mésomères classiques du fragment cation pentadiényle de 178 ¹⁵⁵.

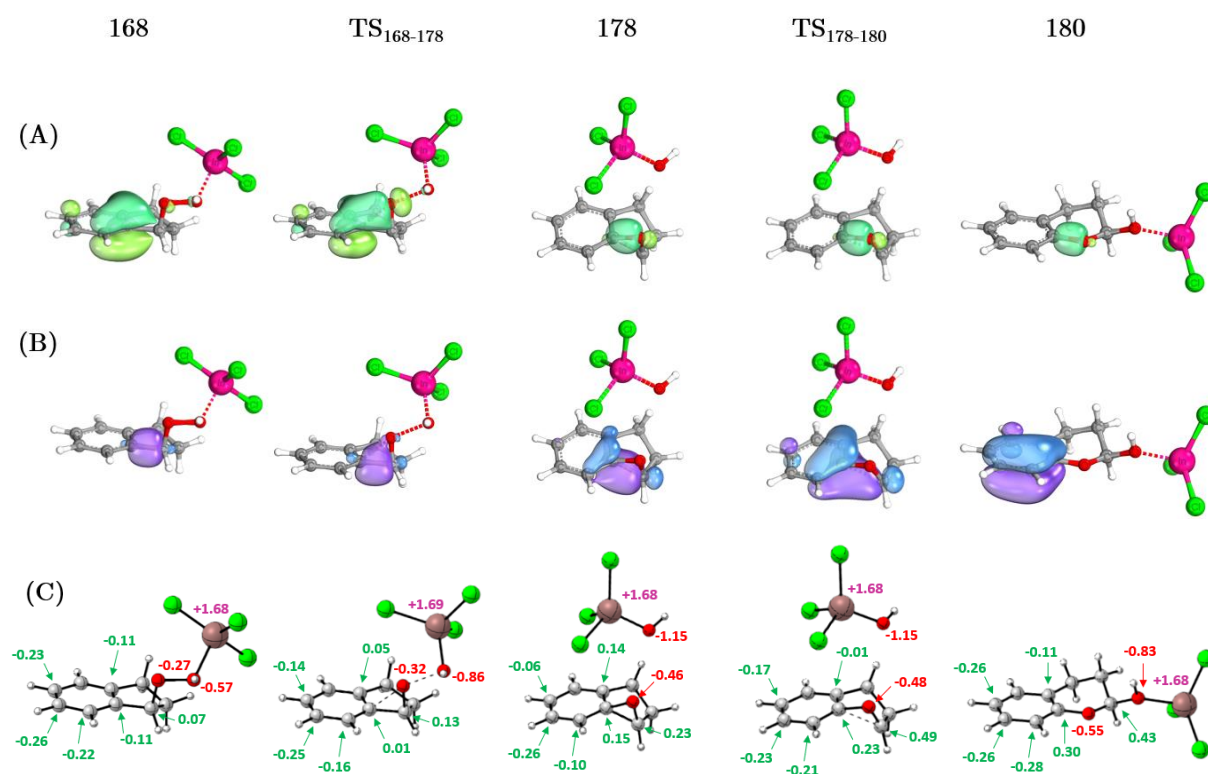


Figure 2.21 : Modifications de la structure électronique lors du réarrangement de Hock. Calcul IBO (a et b) et calcul des charges NBO (c) de **168** à **180**.

Ce transfert d'électrons suggère également que le réarrangement de Hock peut être favorisé par des cycles aromatiques riches en électrons. Pour rendre compte de ce fait, le calcul de la barrière énergétique de l'état de transition de la réaction de Hock a été réalisé sur différents composés substitués par des groupements électroattracteurs et

électrodonneurs (Figure 2.22). Les calculs pour les substrats substitués en *para* ont confirmé que les substituants π -accepteurs (181 et 182) et π -donneurs (183 et 184) augmentent et diminuent respectivement la barrière énergétique du clivage de Hock. Ceci est donc en accord avec les analyses de l'évolution de la densité électronique au cours de la réaction (Figure 2.21). On peut remarquer que le composé 184 comportant un groupement OMe en *ortho* à un effet similaire à 185 sur la réaction de Hock, ce qui est en accord avec les résultats NBO (Figure 2.21 (c)). Par ailleurs, le substrat 186 souligne bien que la position *meta* n'a aucune influence sur la barrière du réarrangement puisqu'elle est très proche de celle du composé non substitué 156.

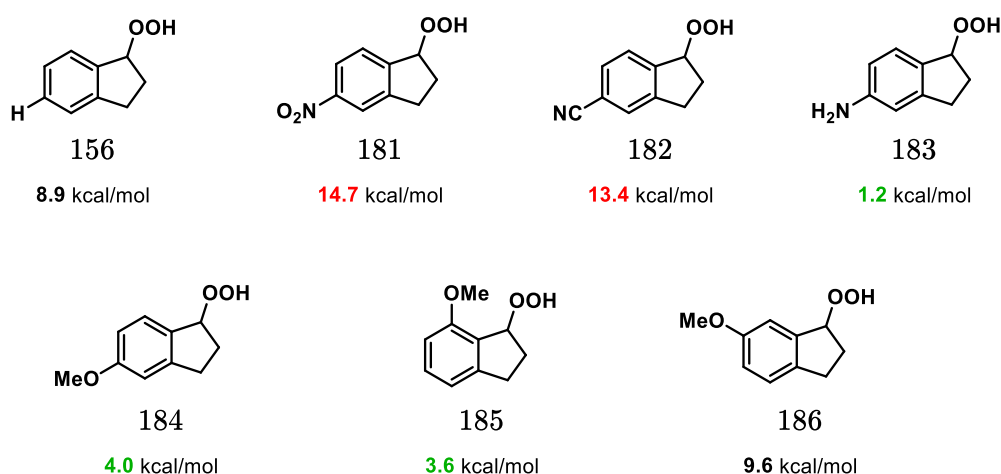


Figure 2.22 : Barrière énergétique du réarrangement de Hock pour divers composés substitués (méthode QH).

Finalement, depuis l'intermédiaire 180, la libération de $\text{InCl}_3(\text{OH})^-$ pour former l'espèce oxocarbénium 157 issue du mécanisme classique de la réaction de Hock est endergonique de 20,2 kcal/mol (Figure 2.23). En revanche, depuis 180, la libération du catalyseur seul pour générer 167 directement est endergonique de seulement 5,0 kcal/mol. Cette voie est donc largement préférée par rapport à la formation du composé cationique 157. De plus, on remarque que l'énergie de coordination de InCl_3 au produit 167 est très proche de l'énergie de coordination de InCl_3 au réactif 156. Autrement dit,

ceci suggère que le catalyseur possède des affinités de coordination très similaires pour le produit de départ et le produit d'arrivée, ce qui pourrait expliquer le turnover catalytique de cette réaction. Une étude plus approfondie de la structure du catalyseur devra toutefois être menée afin de répondre à ce point. Enfin, une question concernant la stabilité du produit lactol **167** se pose. Ce composé hémiacétal peut potentiellement subir une ouverture de cycle en milieu acide pour donner l'espèce **187**, toutefois, nos calculs montrent que le produit sous forme cyclique est légèrement plus stable. Ceci est cohérent avec les travaux expérimentaux réalisés, où le produit **187** n'a pas été observé (Figure 2.17).

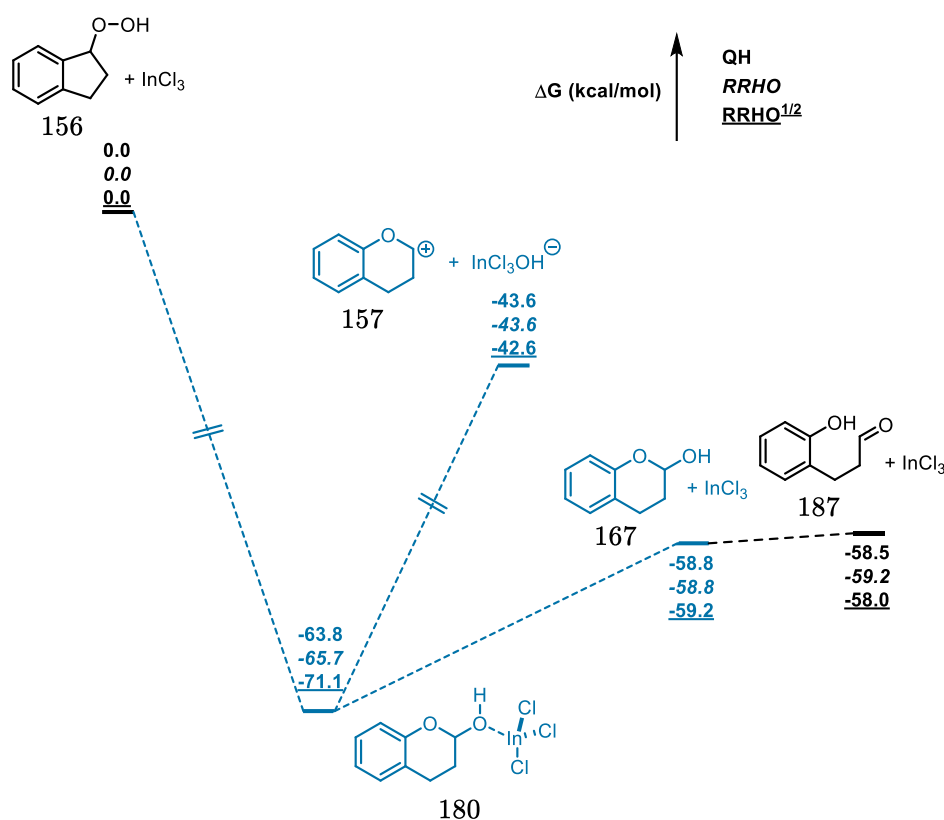


Figure 2.23 : Processus de dissociation du catalyseur et évaluation de la stabilité du produit (**167**) obtenu en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes d'entropies (QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Nous pouvons résumer le profil énergétique complet de la réaction entre **156** et une molécule d'InCl₃ sur la Figure 2.24. On remarque que quelle que soit la méthode utilisée

pour estimer les termes entropiques, le mécanisme présenté sur la Figure 2.24 reste globalement inchangé, même si certaines valeurs calculées, comme l'énergie de coordination de InCl_3 (passage de **156** à **168**), sont sensibles aux effets entropiques. On note également que, avec l'approximation RRHO, **187**, non observé expérimentalement, serait légèrement plus stable que **167**, ce qui n'est pas cohérent. Cet exemple montre l'importance du traitement des termes entropiques car des traitements différents peuvent conduire à des conclusions différentes, sans qu'il soit toujours possible de définir quel est le « bon » traitement. Nous allons donc garder ces trois méthodes pour la suite de notre étude qui consiste à explorer la structure active du catalyseur, ce qui peut changer le nombre de molécules coordonnées au cours de la réaction et donc modifier fortement la valeur des termes entropiques.

Avant d'amorcer ces nouveaux travaux, nous avons profité de cette première étude pour évaluer la méthode de solvant choisie (IEFPCM) en la comparant au modèle SMD sur le profil de la réaction de Hock (Figure 2.25). Ceci nous a permis de souligner que les résultats obtenus à partir de ces deux approches étaient très similaires, avec des barrières d'activation et des énergies de réactions équivalentes. La différence la plus significative réside dans l'énergie associée à la coordination/décoordination d' InCl_3 à partir des composés oxygénés où la méthode SMD donne systématiquement une énergie inférieure d'environ 4 kcal/mol par rapport à la méthode IEFPCM. Globalement, cela ne modifie pas les conclusions chimiques obtenues à l'aide du modèle IEFPCM, ce qui fait de ce dernier un modèle de solvatation satisfaisant.

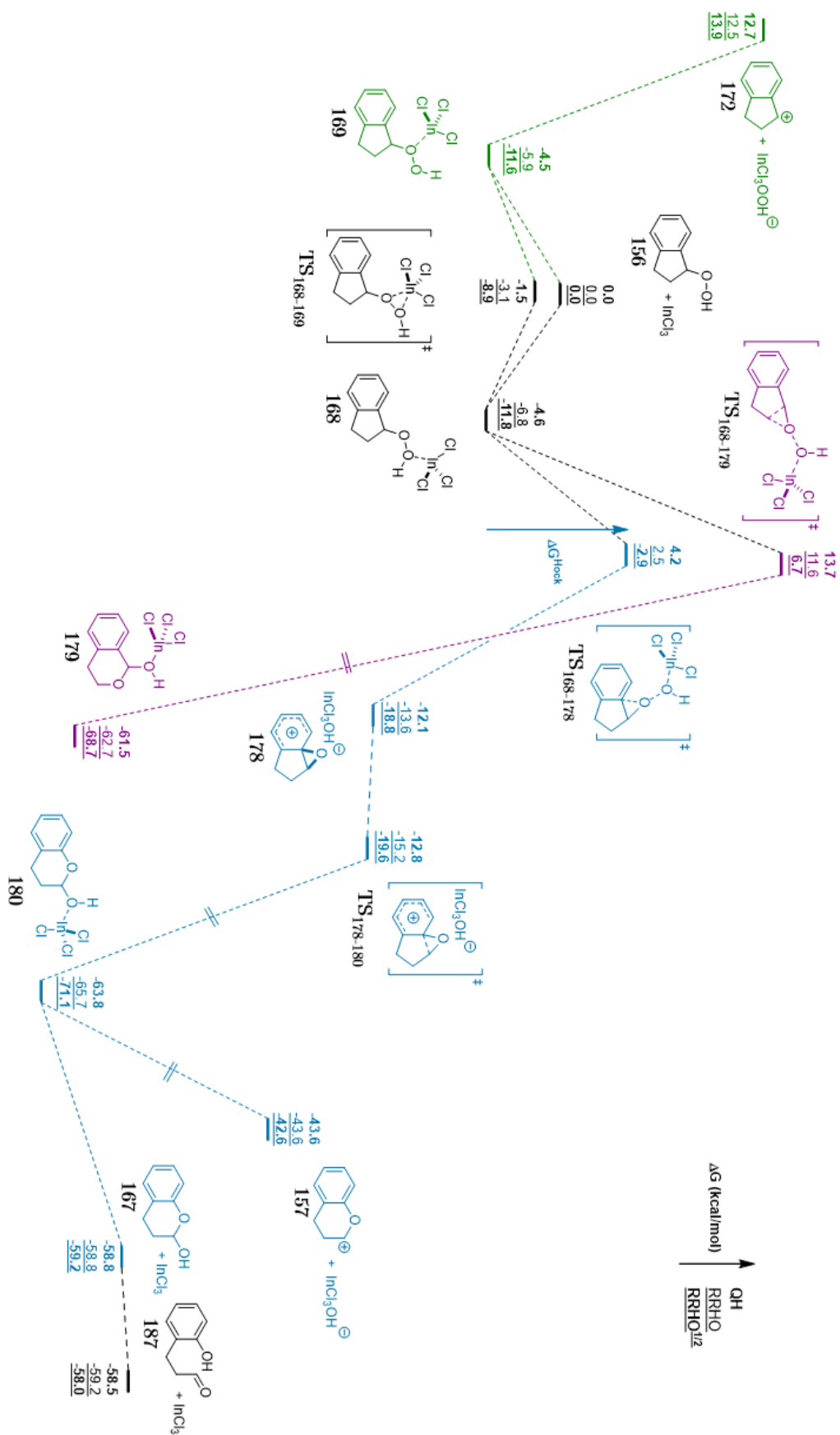


Figure 2.24 : Profil énergétique de la réaction de Hock de **156** catalysé par InCl_3 et des réactions secondaires potentielles avec différentes méthodes pour inclure l'entropie (QH, RRHO ou $\text{RRHO}^{1/2}$).

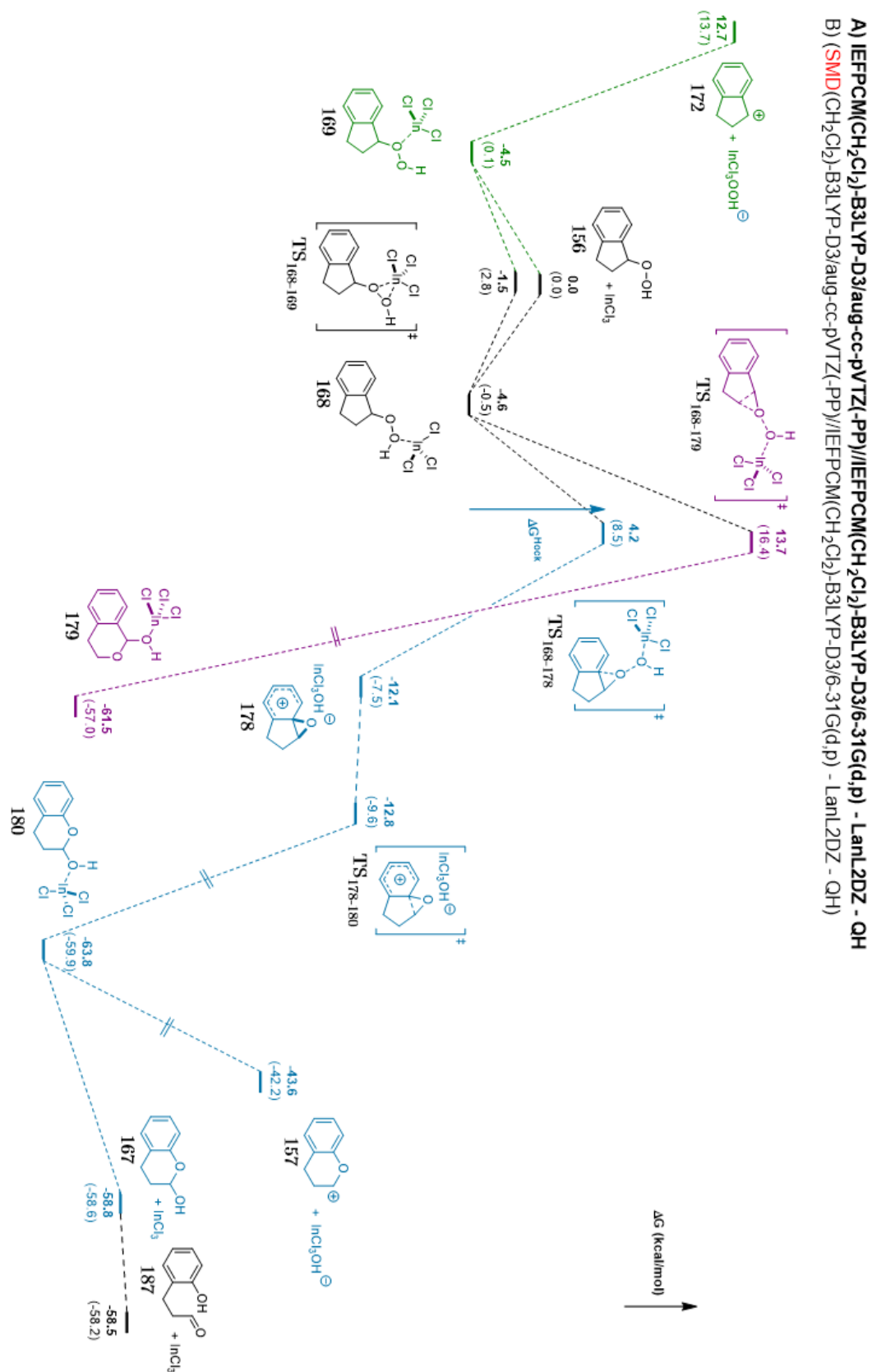


Figure 2.25 : Profil énergétique de la réaction de Hock catalysé par InCl_3 et des réactions secondaires avec IEFPCM vs SMD (valeurs entre parenthèses) pour modéliser le dichlorométhane. Energies issues de la méthode QH pour l'entropie.

2.3 Etudes de la structure du catalyseur de la réaction

InCl_3 est un catalyseur qui a déjà trouvé de nombreuses applications en synthèse organique¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. D'après les études qui existent dans la littérature, il peut notamment intervenir en tant que monomère ou comme une espèce cationique InCl_2^+ pour catalyser une réaction. C'est par exemple le cas de la cycloisomérisation des 1,6-énynes³⁵ présentée au Chapitre 1 (§ 2, Figure 1.1). Plus récemment encore, des études ont montré que les espèces catalytiquement actives des acides de Lewis du type AX_3 ($\text{A} = \text{Al}, \text{Ga}, \text{Fe}, \text{In}$ et $\text{X} = \text{H}, \text{Cl}$) étaient sous la forme dimérique A_2X_6 ou sous la forme d'un superélectrophile $\text{X}_2\text{A}-\text{X}-\text{AX}_3$ ¹⁶⁰⁻¹⁶³. Au regard de ces résultats, nous avons donc décidé d'investiguer la structure du catalyseur à l'indium pour le réarrangement de Hock de **156**.

Tout d'abord, il est important de noter qu'il existe en réalité n molécules d' InCl_3 dans le milieu réactionnel, $n \in \mathbb{N}$. En ce sens, nous avons décidé d'explorer la formation de polymères d' InCl_3 ($\text{In}_n\text{Cl}_{3n}$) comprenant jusqu'à quatre atomes d'indium (Figure 2.26). Nous avons établi que pour $n > 4$, on ne s'attendait pas à un gain de stabilité dans la mesure où la structure la plus stable a été obtenue avec $n = 2$. Ainsi, à partir de quatre molécules d' InCl_3 , une structure privilégiée constituée de deux complexes In_2Cl_6 (**188**) séparés a pu être identifiée, associée à un gain d'énergie de 19,2 kcal/mol. Il est à noter qu'il n'existe qu'un seul conformère de cet homodimère. Au contraire, à partir de $n = 3$, nous avons identifié plusieurs conformères de $\text{In}_n\text{Cl}_{3n}$, certains étant moins stables que d'autres. Par exemple, In_3Cl_9 linéaire (composé **189**) est plus stable que son conformère **190**. On observe le même phénomène dans le cas du tétramère $\text{In}_4\text{Cl}_{12}$ où **191** est plus stable que **192**. Dans l'ensemble, Il apparaît que les polymères $\text{In}_n\text{Cl}_{3n}$, avec $n > 2$, subissent une perte entropique trop importante ne pouvant pas compenser le gain énergétique associé à la polymérisation des différentes molécules de InCl_3 .

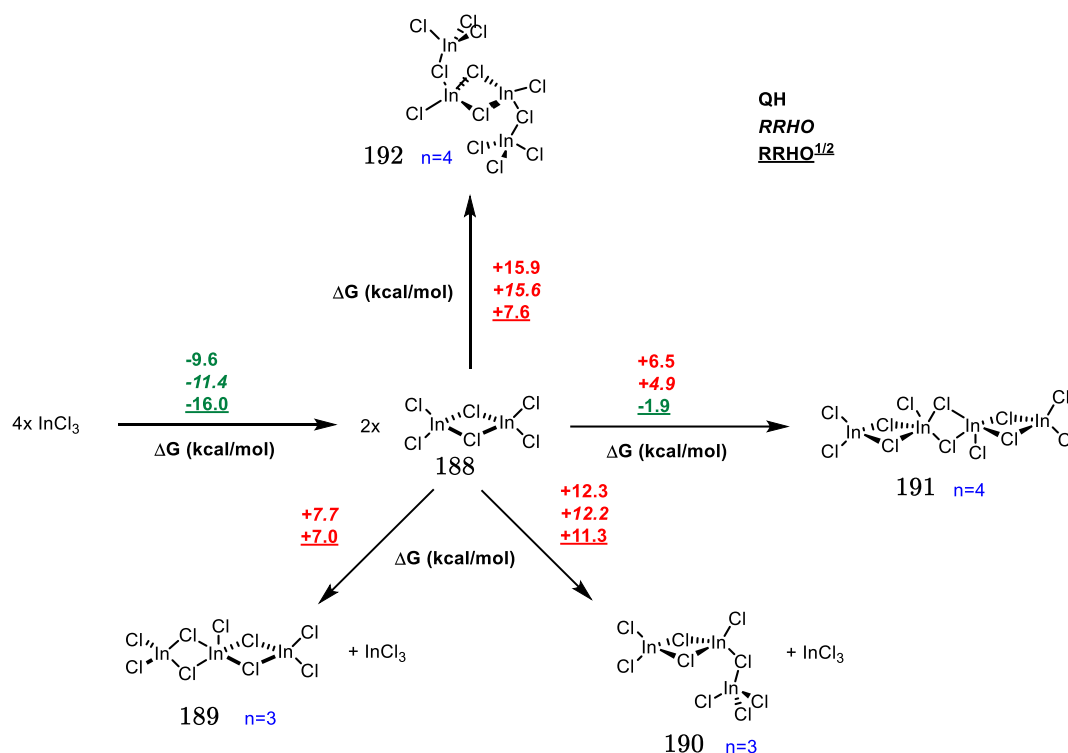


Figure 2.26 : Polymères $\text{In}_n\text{Cl}_{3n}$, $n \in [1; 4]$, calculés avec les méthodes QH, RRHO et RRHO^{1/2}.

Bien que In_2Cl_6 soit l'espèce privilégiée, nous avons envisagé la coordination de ces différents polymères à une molécule de substrat **156**. En effet, si le polymère de trichlorure d'indium impliqué est suffisamment électrophile, alors il pourrait promouvoir la réaction de Hock. Nous avons ainsi calculé la barrière du réarrangement de Hock à partir de ces différents composés (Figure 2.27). Malheureusement, l'état de transition de la réaction de Hock du complexe **156**- $\text{In}_4\text{Cl}_{12}$ n'a pas pu être trouvé. Malgré cela, nous avons observé qu'en passant du monomère au dimère, la barrière du réarrangement de Hock augmentait d'environ 2,0 kcal/mol et qu'elle était environ la même entre le dimère et le trimère. Finalement, au regard de ces résultats et de la plus importante stabilité du dimère In_2Cl_6 , nous avons décidé d'investiguer les chemins réactionnels possibles du réarrangement de Hock à partir de **156** et InCl_3 dimérique en s'affranchissant de la prise en compte de plus grands polymères d' InCl_3 .

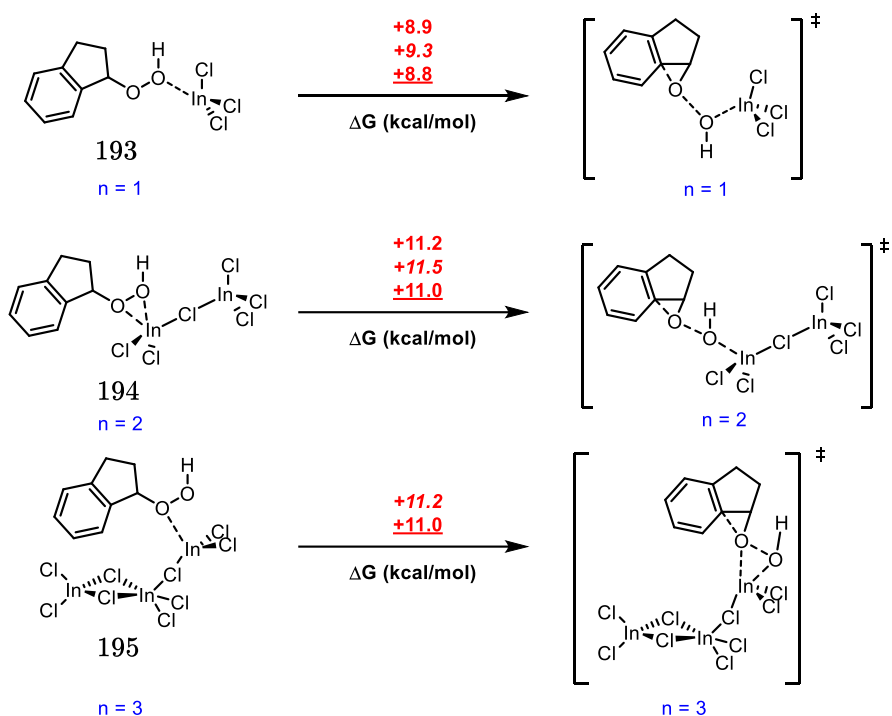


Figure 2.27 : Barrière d'activation du TS de Hock en fonction de la structure du catalyseur (barrières calculées avec les méthodes QH, *RRHO* et *RRHO*^{1/2}).

Tout d'abord, la dimérisation d' InCl_3 donne naissance à un homodimère très stable (In_2Cl_6 , **188**) dont la formation est favorisée de 9,6 kcal/mol (Figure 2.28). Il apparaît alors que InCl_3 sous sa forme monomérique est une espèce qui n'existe pas en solution. Dès lors, la référence de notre nouveau profil calculé ici sera composé de **156** + In_2Cl_6 , établie à 0,0 kcal/mol.

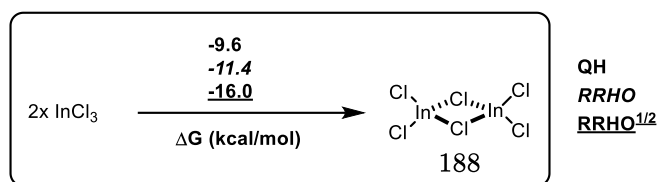


Figure 2.28 : Dimérisation de InCl_3 (calculée avec les méthodes QH/*RRHO*/*RRHO*^{1/2})

Le dimère In_2Cl_6 , où les deux atomes de In sont pontés par deux atomes de chlore, peut se coordonner à **156** conduisant à la formation de **196**. Cette coordination est moins

stabilisante que celle de InCl_3 (+1,7 vs -4,6 kcal/mol) et est légèrement endergonique en raison des termes entropiques. A partir de cet intermédiaire, de multiples processus sont possibles et ont été étudiés en détail (Figure 2.29).

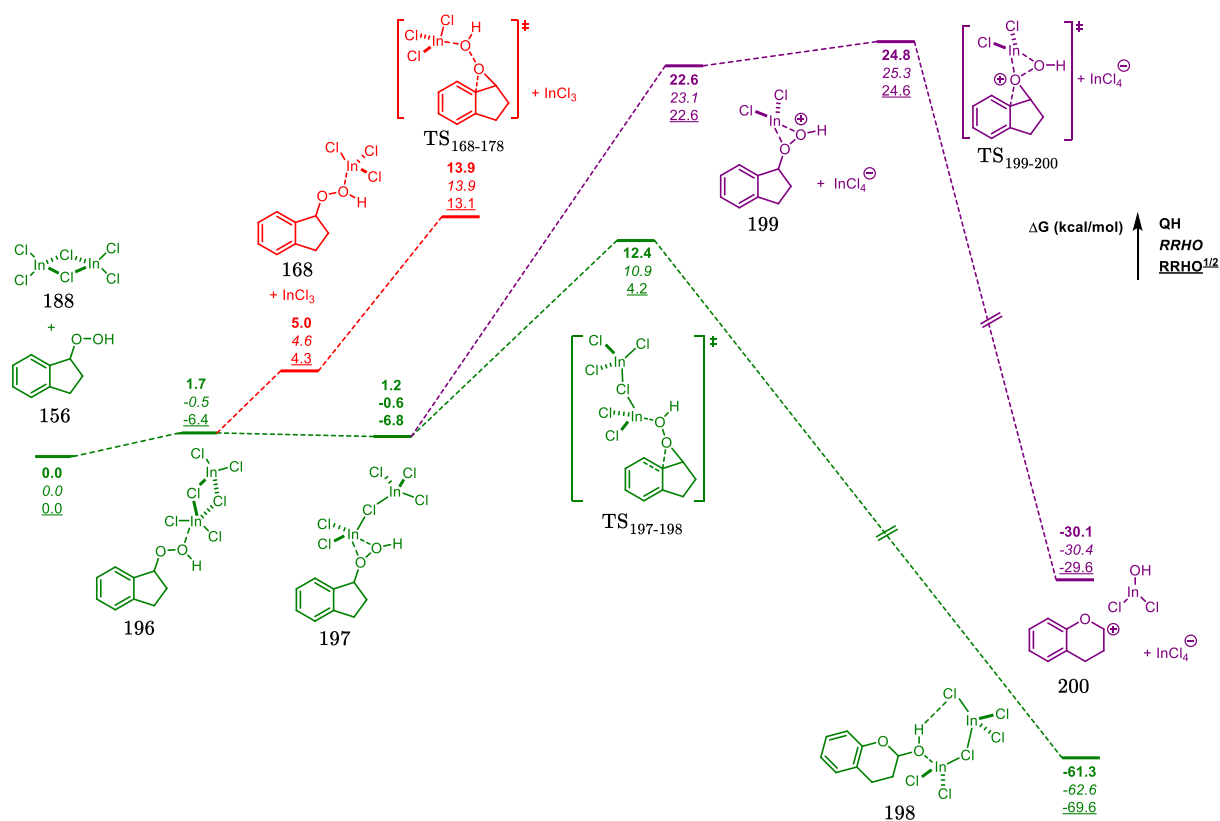


Figure 2.29 : Réarrangement de Hock de **156** catalysé par InCl_3 (rouge), In_2Cl_6 (vert) et InCl_2^+ (violet) en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques (QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Premièrement, In_2Cl_6 peut se dissocier, conduisant à la formation d'une molécule de InCl_3 libre et du complexe **168**. L'espèce **168** peut alors engendrer un réarrangement de Hock dont l'état de transition ($\text{TS}_{168-178}$) est situé à +13,9 kcal/mol par rapport à la référence (Figure 2.29, chemin rouge). D'autre part, **196** peut se réorganiser pour former la structure **197** pontée par un seul atome de chlore entre les deux atomes d'indium (Figure 2.29 chemin vert). Cette nouvelle structure adopte ainsi le squelette $\text{Cl}_2\text{In}-\text{Cl}-\text{InCl}_3$, comme observé par Gandon et al. pour Ga_2Cl_6 ou encore Al_2Cl_6 ¹⁶⁰. De manière inattendue, contrairement à Ga_2Cl_6 qui se comporte en tant que catalyseur

superélectrophile lors du réarrangement des 1,6-énynes¹⁶⁰ ou de la méthylation du benzène¹⁶¹, l'espèce dimérique **197** n'est pas un superélectrophile capable de favoriser le réarrangement de Hock. En effet, non seulement **197** n'est pas significativement plus stable que **196** ($-0,5$ kcal/mol), mais surtout, la barrière d'activation liée au réarrangement de Hock est dans ce cas plus élevée ($+11,2$ kcal/mol de **197** à $\text{TS}_{197-198}$) que dans le cas où InCl_3 monomère est le catalyseur de la réaction ($+8,9$ kcal/mol de **168** à $\text{TS}_{168-178}$) (Figure 2.29, chemin vert et rouge). En complément, une analyse NBO a été réalisée sur l'espèce **197** et souligne le fait que l'atome d'indium coordonné au groupement OOH de **197** a une charge positive plus importante ($+1,74e$) que l'autre atome d'indium ($+1,61e$). Malgré cela, les liaisons In-Cl-In du complexe **197** montrent que l'atome de chlore ponté est plus proche de $0,12$ angström de l'atome d'indium coordonné au groupement hydroperoxyde (Figure 2.30).

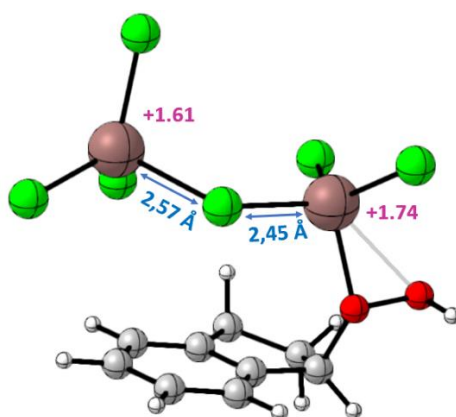


Figure 2.30 : Structure, charges NBO et longueurs de liaisons (en angström) de l'intermédiaire **197**.

Ces différences structurales et électroniques entre les deux atomes d'indium de **197** ne semblent pas suffisantes pour permettre une représentation sous la forme $[\text{InCl}_2^+ - \text{InCl}_4^-]$. D'autres calculs ont ainsi démontré que la formation du complexe **156-InCl}_2^+** (**199**) à partir de **197** était associée à une forte endergonicité, excluant toute possibilité pour InCl_2^+ d'être le catalyseur de la réaction de Hock (Figure 2.29, chemin violet). Nous

avons toutefois choisi de calculer la barrière du réarrangement de Hock catalysé par InCl_2^+ . Il a été observé que ce catalyseur baissait significativement la barrière d'activation du clivage de Hock par rapport à InCl_3 (+2,2 kcal/mol de **199** à $\text{TS}_{199-200}$ vs +8,9 kcal/mol de **156** à $\text{TS}_{168-178}$), lui conférant le rôle de superélectrophile pour cette réaction.

Pour finir, nous avons étudié la coordination possible de In_2Cl_6 à deux molécules de substrat hydroperoxydes **156** (Figure 2.31). Cette coordination conduit à la formation d'un intermédiaire dimérique symétrique **156**- In_2Cl_6 -**156** (**201**), processus faiblement endothermique (+3,4 kcal/mol). Malgré cela, cette double coordination est cohérente avec la présence d'un excès de **156** dans le milieu réactionnel et les chemins réactionnels issus de cette espèce ne peuvent pas être omis. Ainsi, à partir de **201**, trois voies peuvent être envisagées (Figure 2.31). Premièrement, la formation réversible de **196** en libérant une molécule de **156** est exergonique de 1,7 kcal/mol. De la même manière que pour le chemin vert de la Figure 2.29, ceci permet alors la formation de **197** puis le clivage de Hock catalysé par In_2Cl_6 avec une barrière énergétique totale de +12,4 kcal/mol par rapport à la référence (Figure 2.31 chemin vert). Deuxièmement, le réarrangement direct d'une molécule de peroxyde lié par le complexe-catalyseur [In_2Cl_6 -**156**] est possible avec un état de transition situé à +15,8 kcal/mol par rapport à la référence (Figure 2.31, chemin rose). Ceci indique que la coordination d'une deuxième molécule de **156** à In_2Cl_6 diminue son électrophilie. En effet, la barrière d'activation de l'étape du réarrangement de Hock passe de +11,2 kcal/mol avec le catalyseur In_2Cl_6 (de **197** à $\text{TS}_{197-198}$) à +12,4 kcal/mol avec le catalyseur [In_2Cl_6 -**156**] (de **201** à $\text{TS}_{201-202}$).

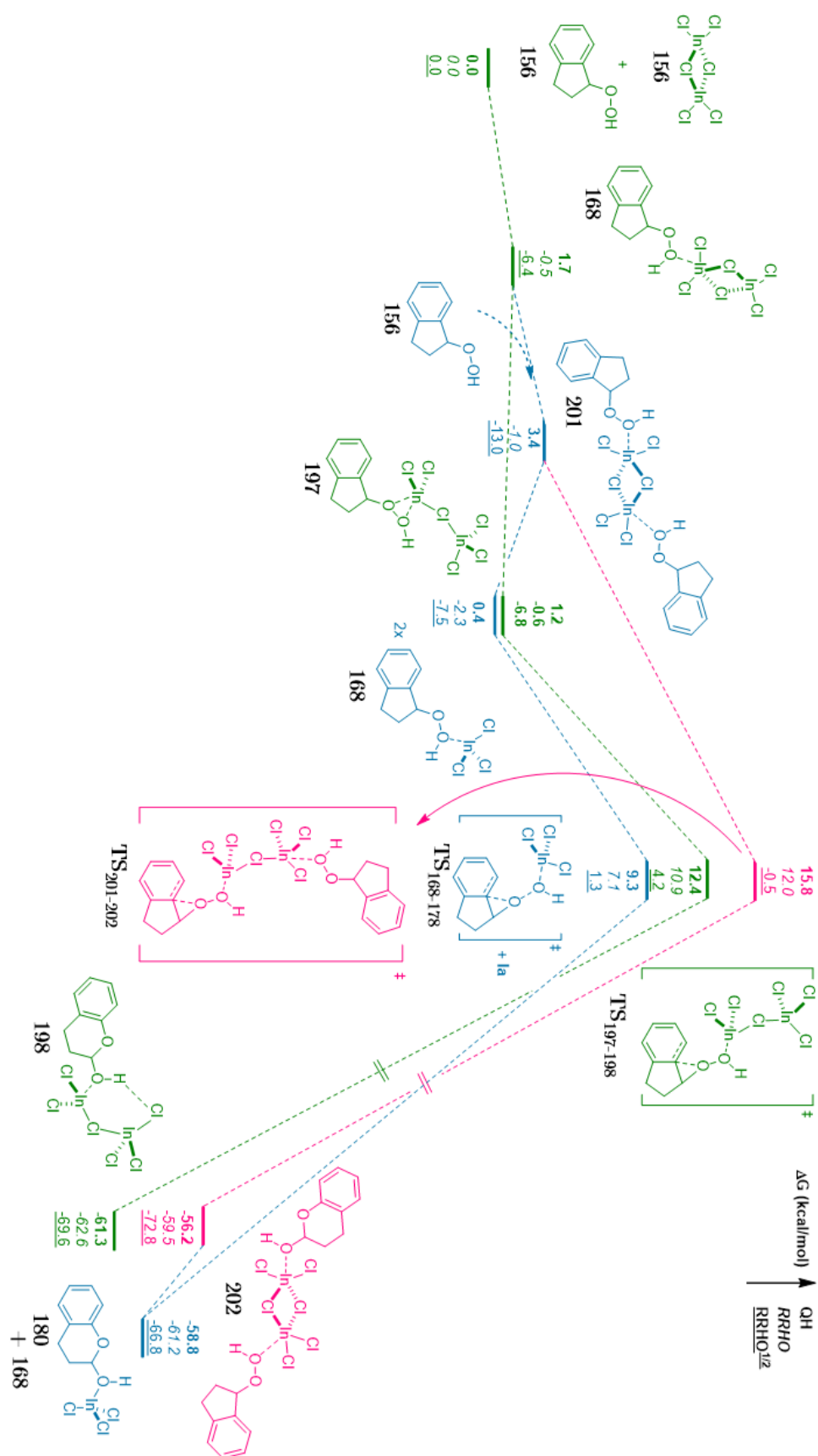


Figure 2.31 : Réarrangement de Hock de **156** catalysé par InCl₃ (bleu), In₂Cl₆ (vert) et [156-In₂Cl₆] (rose) en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques (QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Etonnamment, cette diminution de l'électrophilie n'est pas observée quand In_2Cl_6 est lié au produit **167**. Dans ce cas, la barrière d'activation passe de +11,2 kcal/mol avec le catalyseur In_2Cl_6 (de **197** à $\text{TS}_{197-198}$) à +10,5 kcal/mol avec le catalyseur $[\text{In}_2\text{Cl}_6\text{-167}]$ (de **202** à $\text{TS}_{202-203}$) (Figure 2.32). Ceci signifie que le chemin rose de la Figure 2.31 favoriserait $[\text{In}_2\text{Cl}_6\text{-167}]$ comme catalyseur de la réaction de Hock suite à une étape d'initiation pour former une molécule de produit.

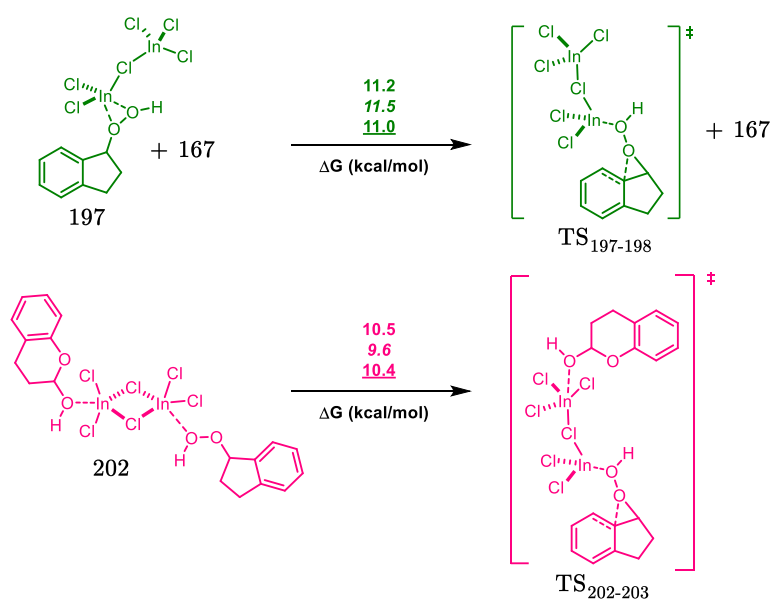


Figure 2.32 : Barrière d'activation du réarrangement de Hock catalysé par In_2Cl_6 vs $[\mathbf{167}\text{-In}_2\text{Cl}_6]$ en fonction de la méthode utilisée pour calculer les termes entropiques (QH/RRHO/RRHO^{1/2}).

Enfin, la dissociation du dimère **201** libérant deux molécules de complexe monomérique **168** est associée à un gain de 3,0 kcal/mol (Figure 2.31, chemin bleu). Cette dernière voie devrait ainsi être privilégiée puisqu'elle mène par la suite au réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 qui est situé à seulement +9,3 kcal/mol par rapport à la référence et constitue ainsi le chemin réactionnel le plus bas en énergie. A ce stade, on peut noter que le produit de la réaction (**180**) est encore coordonné au catalyseur InCl_3 . Nous nous sommes donc demandés comment InCl_3 était libéré afin de catalyser par la suite d'autres réarrangement de Hock de **156**.

A partir de deux complexes **168** (Figure 2.31, chemin bleu), la réaction de Hock peut se produire deux fois de suite, générant deux produits coordonnés **180**. Suite à la formation de ces deux complexes, la voie la plus favorable pour dissocier le produit **167** du catalyseur passe d'abord par la dimérisation des deux lactols coordonnés **180** en **203** ($167\text{-In}_2\text{Cl}_6\text{-}167$) (Figure 2.33). Cette dimérisation à un coût de 1,3 kcal/mol mais permet par la suite la dissociation consécutive de deux molécules **167** pour régénérer In_2Cl_6 associée à un gain d'énergie de 0,9 kcal/mol.

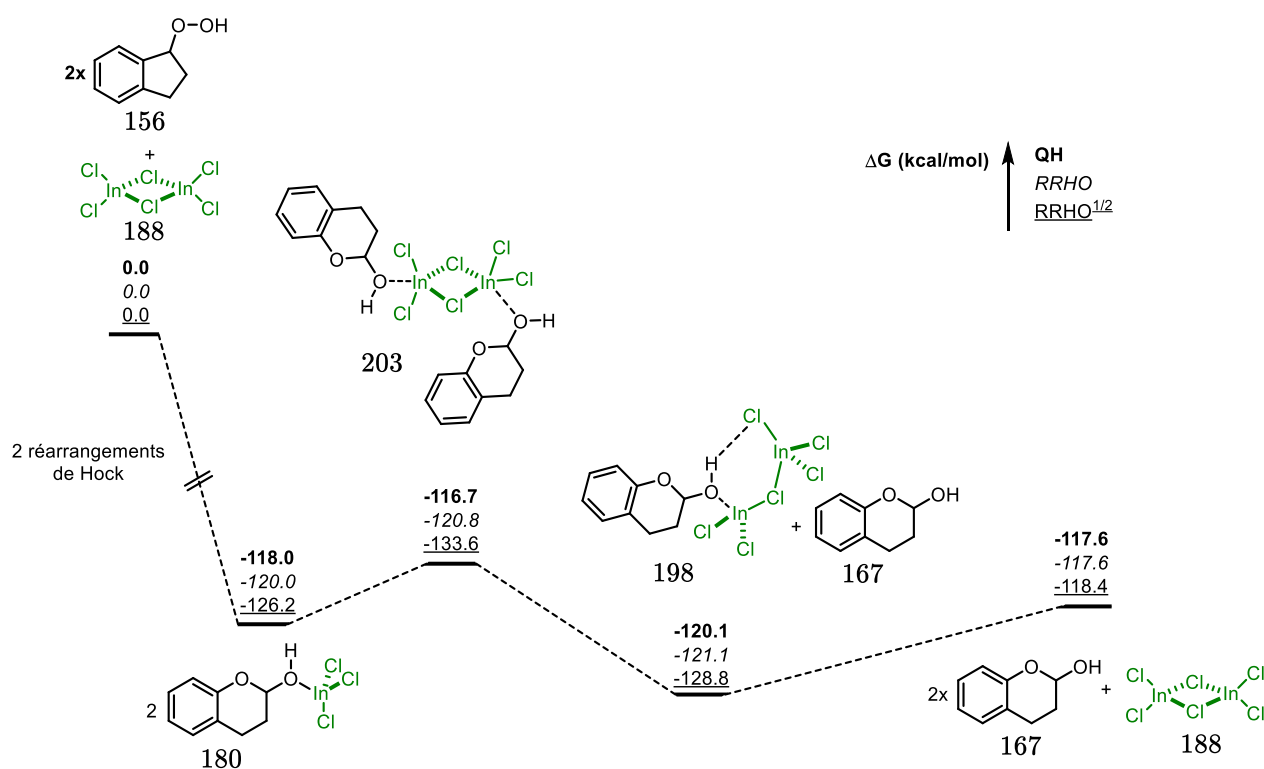


Figure 2.33 : Processus de dissociation de **167** après deux réarrangements de Hock. Energies issues des méthodes QH/RRHO/RRHO^{1/2}.

On peut noter que la dissociation de **167** du catalyseur pourrait également intervenir avant le second réarrangement de Hock. Dans ce cas, il y a d'abord formation de l'hétérodimère $156\text{-In}_2\text{Cl}_6\text{-}167$ (**202**), puis dissociation consécutive de **156** et **167** (Figure 2.34).

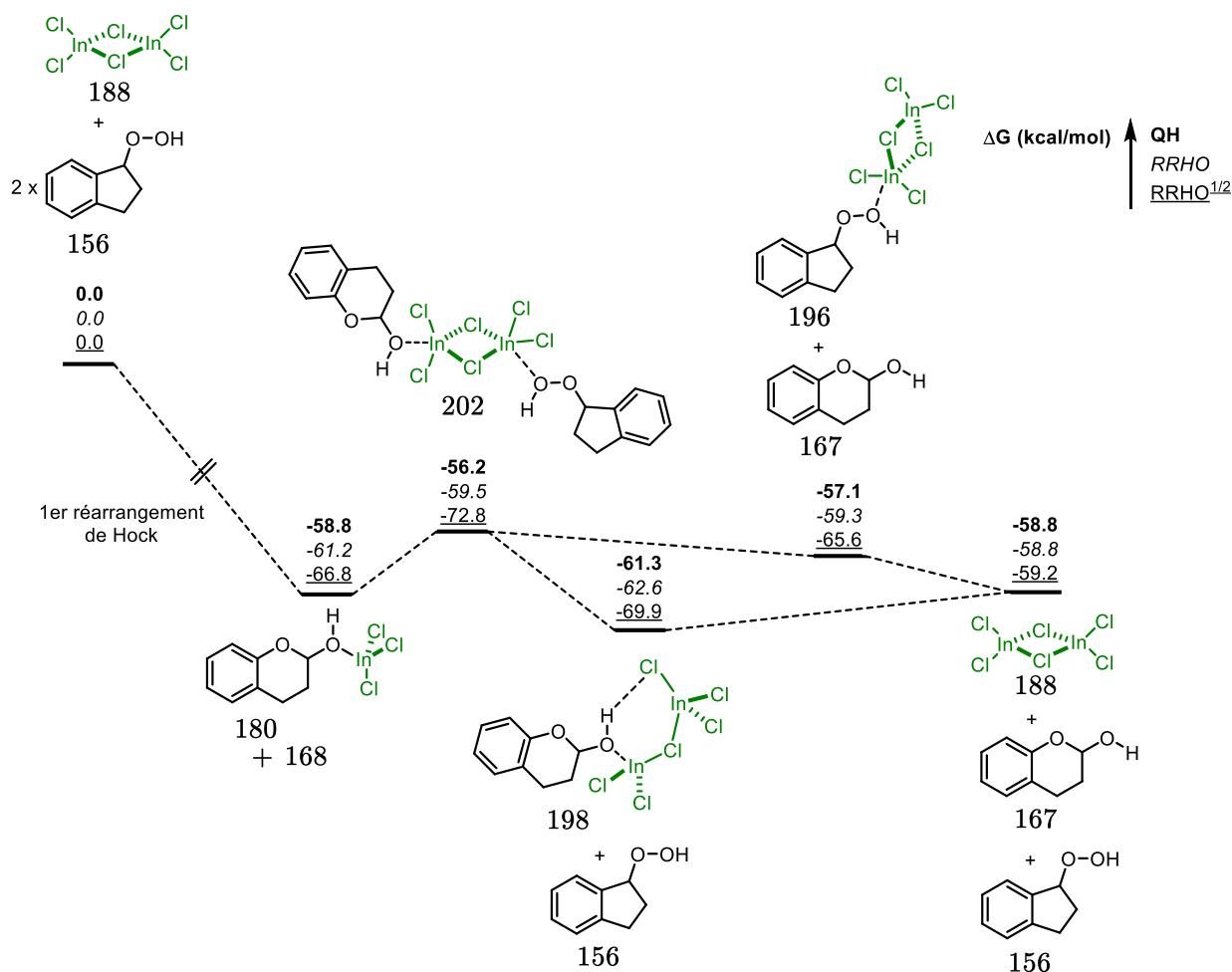


Figure 2.34 : Processus de dissociation de **167** après un premier réarrangement de Hock. Energies issus de la méthode QH/RRHO/RRHO^{1/2}.

Enfin, contrairement à l'étape de réarrangement qui a une barrière d'activation d'environ 9 kcal/mol, ces processus de dissociation nécessitent très peu d'énergie (moins de 3,4 kcal/mol) et sont pratiquement thermo-neutres, expliquant la régénération du catalyseur. Le réarrangement de Hock apparaît donc comme l'étape cinétiquement déterminante de ce processus catalytique.

Cette étude, effectuée à l'aide de la méthode QH, désigne ainsi InCl₃ monomère en tant que catalyseur actif de la réaction. Il est cependant important de noter que l'espèce active « InCl₃ » est générée à partir de **201** et n'existe que sous une forme coordonnée à une autre espèce. Finalement on peut établir le cycle catalytique de la Figure 2.35 pour le réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle catalysé par InCl₃.

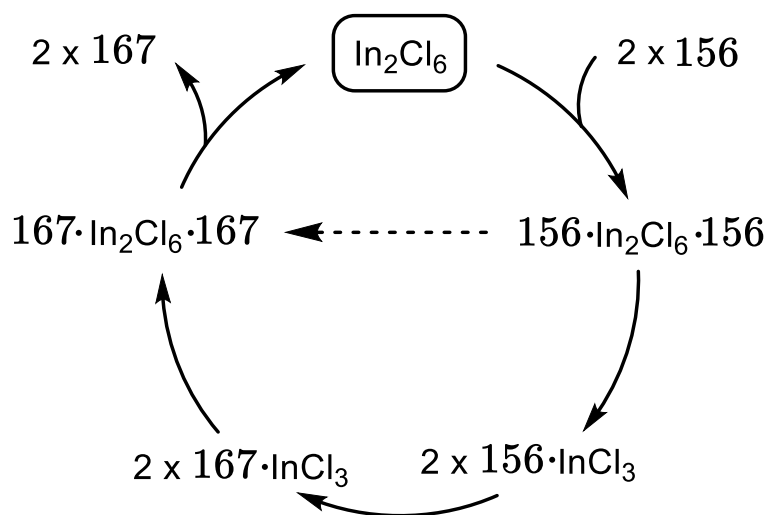


Figure 2.35 : Cycle catalytique du réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 .

Avant de conclure cette étude, un dernier point doit être abordé. Comme expliqué précédemment, l'évaluation des termes entropiques dans les calculs DFT a une précision limitée et la méthode utilisée pour calculer ces termes peut avoir des conséquences sur les résultats lorsque le nombre de molécules change au long du chemin réactionnel. L'étude que nous avons réalisée ici est un exemple typique de cette difficulté. En effet, les énergies libres de Gibbs relatives sont fortement dépendantes de la manière dont les termes entropiques sont évalués. Ce point a déjà été signalé précédemment concernant la force de la coordination de InCl_3 sur les réactifs. Il est important de noter que cela modifie également le chemin réactionnel de plus basse énergie. En effet, la méthode $\text{RRHO}^{1/2}$ prédit que la voie la plus basse passe par l'état de transition dimérique $\text{TS}_{201-202}$ (voie rose) alors que $\text{TS}_{168-178}$ (voie bleue) est légèrement plus haut en énergie de 1,8 kcal/mol (Figure 2.31). Malgré ce fait, quelle que soit la méthode utilisée pour estimer les termes entropiques (QH, RRHO, $\text{RRHO}^{1/2}$), le mécanisme général présenté ci-dessus reste inchangé. Toutefois, il est probable que, selon les conditions expérimentales utilisées (variation de la température ou de la concentration), la voie impliquant le réarrangement de Hock direct depuis $\mathbf{156}\text{-In}_2\text{Cl}_6\text{-156}$ (201), favorisée par le traitement $\text{RRHO}^{1/2}$, coexiste avec la voie, favorisée

elle par le traitement QH, impliquant la dissociation de ce dimère en deux complexes 168.

2.4 Modification du substrat hydroperoxyde d'indan-1-yle : étude de trois autres composés et comparaison avec une étude expérimentale

Pour compléter ce travail, le réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde tertiaire **156b** et celui des hydroperoxydes de tétraline **156c** et **156d** (Figure 2.36) ont été étudiés théoriquement et expérimentalement, permettant ainsi une comparaison avec le cas précédent. Ces substrats sont particulièrement intéressants car ils nous permettent d'observer l'influence de différents paramètres sur le mécanisme. Par exemple, le composé **156b** nous permet d'étudier l'effet d'un groupement méthyle sur la barrière du réarrangement de Hock, et nous nous attendons également à une meilleure stabilisation de l'intermédiaire cationique **172b**, dont la formation est en compétition avec le clivage de Hock. Le composé **156c** a été choisi dans le but de comparer l'influence de la taille du cycle sur le réarrangement. De plus, nous souhaitons évaluer la stabilité du produit lactol obtenu pour déterminer s'il était possible de le piéger à l'aide d'un nucléophile externe, conformément à notre hypothèse initiale pour ce projet (cf. § 2, Chapitre 2). Enfin, le composé **156d** est un mélange de **156b** et **156c**, ce qui nous permet d'observer l'influence des deux paramètres mentionnés précédemment sur un seul substrat.

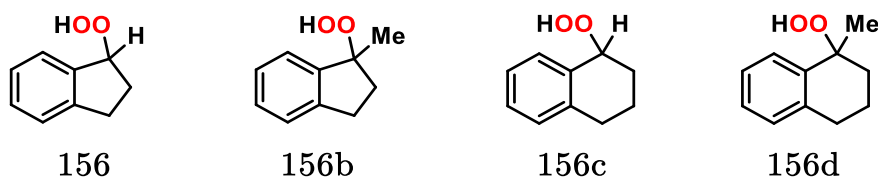


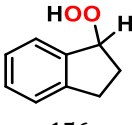
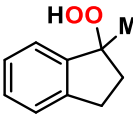
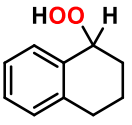
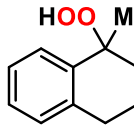
Figure 2.36 : Hydroperoxydes d'indane et de tétraline **156a-d**

Suite aux résultats obtenus pour le substrat **156** dans les parties précédentes, nous avons choisi de nous concentrer sur certains points clés afin de réaliser cette étude. Tout d'abord, étant donné que InCl_3 monomérique est le catalyseur permettant de promouvoir la réaction de Hock, nous avons inclus une seule molécule de ce catalyseur dans nos modélisations, évitant ainsi la question de la dimérisation. De plus, au regard de l'écart énergétique important entre le réarrangement sp^2 et le réarrangement sp^3 pour le substrat **156** (9,5 kcal/mol, en faveur de la migration sp^2), nous avons décidé de ne pas calculer l'état de transition correspondant au réarrangement sp^3 , car nous nous attendions à ce qu'il soit beaucoup plus haut en énergie. Enfin, la recherche de l'intermédiaire de Wheland, qui est une espèce métastable, n'a pas toujours été simple par calcul, car il ne représente pas nécessairement un minimum sur la surface d'énergie potentielle. Par conséquent, dans cette étude, nous n'avons pas inclus les énergies des différents intermédiaires de Wheland. Enfin, pour alléger les tableaux, seuls les résultats obtenus à l'aide de la méthode QH seront présentés.

Les résultats théoriques obtenus sont présentés dans le Tableau 2.2 (A) et les résultats expérimentaux dans le Tableau 2.2 (B).

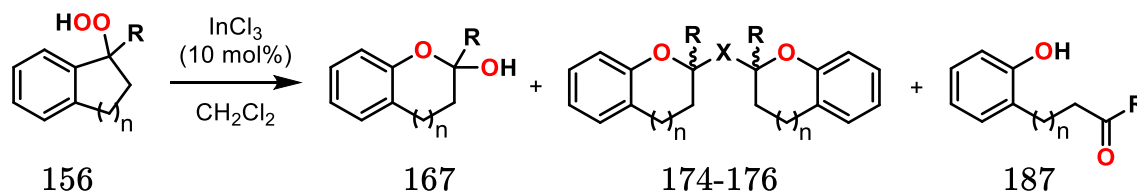
Comme mentionné précédemment, on peut s'attendre à une meilleure stabilisation des carbocation tertiaires **172b** et **172d** par rapport à **172** et **172c**, ce qui pourrait favoriser une élimination de l'hydroperoxyde qui entrerait en compétition avec le réarrangement de Hock. On observe ainsi que la formation de **172b** est endergonique de seulement 10,7 kcal/mol contre 17,3 kcal/mol pour **172**, et celle de **172d** coûte 14,3 kcal/mol contre 20,9 kcal/mol pour **172c**. Malgré cette stabilisation, on remarque que le réarrangement de Hock reste systématiquement favorisé d'après les calculs DFT, car il est plus bas en énergie que la formation du carbocation ($\text{TS}_{168-178}$, $\text{TS}_{168b-180b}$, $\text{TS}_{168c-180c}$, $\text{TS}_{168d-180d}$). Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux obtenus où aucun composé dérivé des carbocations **172** n'a été observé (Tableau 2.2 (B)).

A. Energies libres relatives des intermédiaires dérivés 156, 156-b-d du réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 monomérique et de la formation de carbocation par élimination de $\text{InCl}_3(\text{OOH})^-$

Entrée					
0	156	0.0	0.0	0.0	0.0
1	169	-4.5	-5.3	-6.5	-6.9
2	172	12.7	5.0	14.4	7.4
3	168	-4.6	-5.7	-4.3	-4.8
4	TS ₁₆₈₋₁₈₀	4.2 (8.9) ^a	0.9 (6.6) ^a	4.3 (8.6) ^a	1.4 (6.2) ⁴
5	180	-63.8	-66.5	-56.5	-62.5
6	157	-43.6	-54.6	-37.0	-47.5
7	167	-58.8	-61.5	-47.8	-52.0
8	187	-58.5	-62.7	-56.7	-62.5

^a La valeur entre parenthèse correspond à la barrière d'activation du réarrangement de Hock en kcal/mol

B. Etude expérimentale du réarrangement de Hock de 156, 156b-d catalysé par InCl_3



	167	174	175-176	187
156	14%	21%	34%	0%
156b	40%	0%	38%	0%
156c	0%	0%	0%	41%
156d	0%	0%	0%	38%

Tableau 2.2 : Energie libre des intermédiaires dérivés de 156, 156b-d pour le réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 et de la formation de carbocation par élimination de $\text{InCl}_3(\text{OOH})^-$ (A) et étude expérimentale associée (B).

En plus de cela, on peut remarquer que la réaction de Hock est favorisée d'environ 2 kcal/mol lorsqu'elle implique un hydroperoxyde tertiaire plutôt qu'un secondaire (Tableau 2.2 (A), entrée 4). D'après les charges NBO calculées et présentées en partie 2.2, on remarque que le carbone porteur du groupement hydroperoxyde a une charge plus positive dans l'état de transition du réarrangement de Hock que dans le complexe **168** (+0.07 vs +0.13, Figure 2.37). La présence d'un substituant méthyle donneur sur ce carbone pourrait ainsi expliquer une stabilisation de l'état de transition par rapport au substrat **156**.

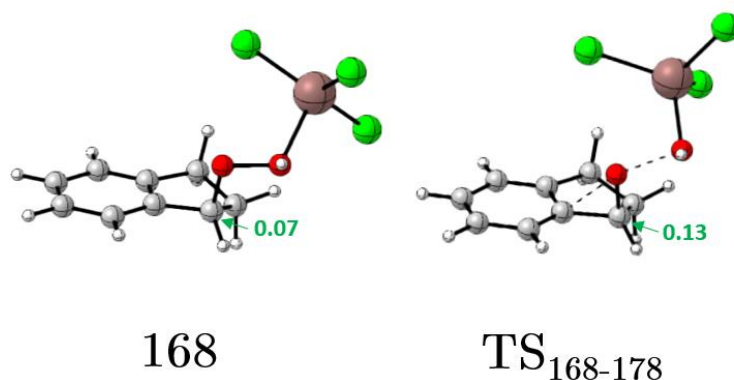


Figure 2.37 : Charges NBO du carbone porteur du groupement hydroperoxyde pour **168** et **TS₁₆₈₋₁₇₈**.

Finalement, comme pour **156**, le substrat **156b** a conduit à la formation directe de **167b** sans passer par l'intermédiaire oxocarbénium **157b** plus haut en énergie (Tableau 2.2 (A) entrées 6 et 7). D'après le tableau, on peut noter que le lactol **167b** est légèrement moins stable que le produit non-cyclique **187b** (1,2 kcal/mol d'écart en faveur de **187b**). Ceci n'est pas cohérent avec les observations expérimentales car le produit **187b** n'a pas été observé. Comme expliqué précédemment, le traitement des termes entropiques est un point délicat en DFT et donne ici un résultat inattendu, soulignant une fois de plus l'importance de comparer plusieurs méthodes. Il est à noter que la méthode RRHO^{1/2} donne ici un écart très faible de 0,2 kcal/mol en faveur du produit **187b** et la méthode RRHO prédit deux produits de même énergie.

Des observations similaires pour les composés oxocarbéniums ont pu être faites sur **156c** et **156d**, cependant, ces réarrangements ne se sont pas arrêtés à la formation des produits lactols **167c** et **167d**. Au contraire, ces composés ont subi une ouverture de cycle en milieu acide de Lewis pour donner les produits phénoliques **187c** et **187d** qui sont thermodynamiquement plus stables (Tableau 2.2 (A) entrée 7 et 8, (B)). Ceci est cohérent avec les contraintes conformationnelles inhérentes aux cycles à 7 chaînons¹⁶⁴. De plus, si l'on observe par exemple la structure des composés lactols **167** et **167c** (Figure 2.38) on peut remarquer que la liaison C-O du cycle aliphatique de **167** est plus courte que celle de **167c** (1,374 Å vs 1,388 Å). Ceci traduit une faible conjugaison d'un doublet de l'oxygène avec le système π du cycle aromatique dans le cas de **167**, qui permet une stabilisation de cet intermédiaire, contrairement à **167c**.

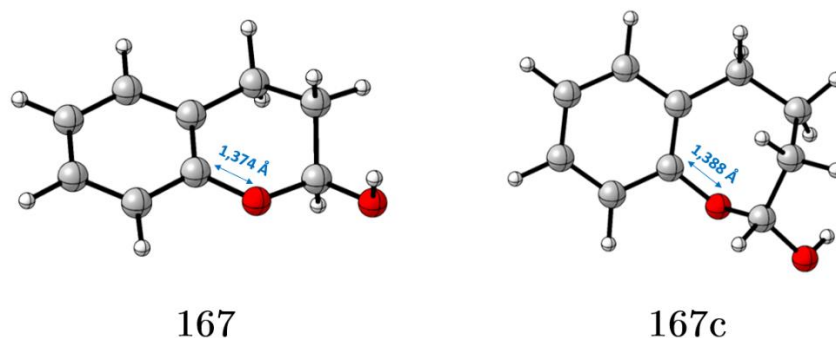


Figure 2.38 : Structure CYLview20¹⁶⁵ et comparaison de **167** et **167c**.

La structure des substrats hydroperoxydes de départ a donc une influence non seulement sur le réarrangement de Hock, mais aussi sur la nature des produits isolés. Le mécanisme observé pour la réaction de Hock reste toutefois le même pour les quatre substrats étudiés, bien que la barrière énergétique varie selon la substitution du carbone porteur du groupement OOH.

3. Conclusion

Grâce à une approche méthodique, nous avons pu définir un niveau de calcul adapté à l'étude DFT du réarrangement de Hock. En effet, cette première étude comparative nous a notamment permis d'écartier des fonctionnelles qui nous paraissaient inadéquates à l'étude du réarrangement de Hock. A ce stade, bien que plusieurs fonctionnelles nous semblaient acceptables pour l'étude, nous avons choisi d'utiliser B3LYP-D3 pour optimiser la géométrie de nos molécules ainsi que pour réaliser les calculs finaux d'énergie sur les géométries d'intérêt. Nous avons également mis en évidence que l'utilisation d'une base double zêta + polarisation de Pople était suffisante pour optimiser la géométrie des molécules, ce qui nous a permis de gagner du temps de calcul précieux. Une base plus étendue à valence triple zêta a donc été utilisée pour réaliser les calculs finaux d'énergie afin d'avoir des résultats plus précis.

Nous avons choisi la méthode QH pour déterminer les énergies finales de nos composés et prendre en compte au mieux les termes d'entropies. Cette méthode a été confrontée à deux autres méthodes assez standards de calculs de termes entropiques, ce qui a permis de mettre en évidence des variations systématiques au sein d'études DFT lorsque le nombre de molécules varient au cours d'une réaction.

Enfin, cette étude du réarrangement de Hock catalysée par InCl_3 nous a permis d'élucider pour la première fois les détails du mécanisme de cette réaction. En particulier, la démonstration qu'un intermédiaire clé de type « benzénium » est impliqué dans la réaction donne des indices pour une meilleure stabilisation de cet intermédiaire grâce au choix de substituants appropriés. Cet intermédiaire de Wheland résulte de la migration du carbone sp^2 de l'aryle sur l'oxygène interne du groupement OOH, de façon concomitante avec le clivage de la liaison O-O. La rupture de la liaison C-C semble donc être consécutive à la formation de l'espèce benzénium, mettant en évidence un mécanisme asynchrone. De plus, nous proposons que la catalyse de cette réaction implique un complexe monomérique InCl_3 coordonné à une molécule de substrat

hydroperoxyde (ROOH-InCl₃) provenant du clivage de l'homodimère symétrique ROOH-In₂Cl₆-HOOR, bien que le réarrangement direct à partir de cet homodimère puisse également être une voie concurrente en raison d'effets entropiques. En diminuant la barrière d'activation du réarrangement de Hock, ce monomère InCl₃ coordonné se comporte comme un meilleur électrophile que le dimère In₂Cl₆ significativement moins activateur (8,9 kcal/mol vs 11,2 kcal/mol pour le substrat **156**). Ainsi, contrairement aux études précédentes mettant en évidence des espèces dimériques superélectrophiles telles que A₂X₆ ou [AX₂⁺ + AX₄⁻] parmi les éléments du groupe 13^{35,160,161}, notre étude montre l'absence de superélectrophilie pour l'espèce dimérique In₂Cl₆ lors du réarrangement de Hock. Ces espèces sont cependant centrales dans notre cycle catalytique, servant de réservoir pour le catalyseur monomérique actif. Dans l'ensemble, alors que les espèces monomériques sont principalement considérées dans les études basées sur l'indium(III), nous pouvons raisonnablement suggérer que les espèces homodimères et autres espèces coordonnées devraient faire l'objet d'une plus grande attention dans le cadre de cycles catalytiques.

CHAPITRE 3.
DEVELOPPEMENT DE
REACTIONS TANDEM
INITIEES PAR LE
CLIVAGE DE HOCK :
REACTIVITE ET
APPLICATIONS

Les réactions tandem, également appelées réactions séquentielles ou réactions en cascade, consistent en une série de transformations chimiques successives réalisées en une seule étape pour construire des structures moléculaires complexes de manière économique. Une illustration de ce concept est fournie par les travaux de Hernandez et Frontier en 2022¹⁶⁶. Les auteurs ont développé une voie de synthèse tandem combinant une réaction de Prins et une carbocyclisation séquentielles, permettant l'accès à des systèmes polycycliques jamais synthétisés auparavant (Figure 3.1). De manière générale, les réactions tandem occupent une place particulière en synthèse organique, révolutionnant l'approche rétrosynthétique des chimistes dans la conception et la réalisation de stratégies de synthèse, et contribuant ainsi à l'expansion de la chimie organique moderne.

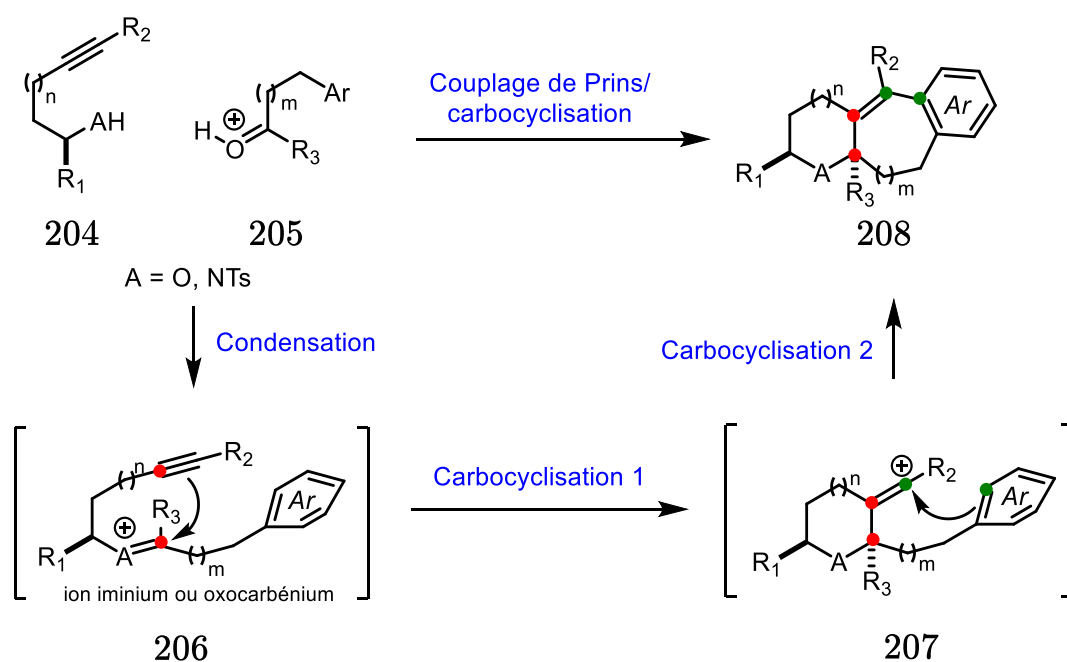


Figure 3.1 : Réaction de couplage/cyclisation en cascade avec addition *syn* d'un alcyne.

Dans cette optique, l'objectif de ce chapitre est de présenter une nouvelle réaction tandem qui exploite le réarrangement de Hock, dans le but d'étendre le champ d'application de cette réaction vers des molécules d'intérêt et de l'appliquer en synthèse

totale. Pour mettre en œuvre cette stratégie, les substrats hydroperoxydes d'indane déjà décrits dans le Chapitre 2 ont été choisis. Ces composés sont facilement accessibles par synthèse et permettent l'accès à des produits d'intérêt biologiques tels que les chromanes lors du réarrangement de Hock. Les résultats de ces travaux ont récemment été publiés dans le *Journal of Organic Chemistry*¹⁴⁷ et ont été menés dans le cadre d'un financement ANR en collaboration avec la Dr. Alexandra Bosnidou, post-doctorante au LSO de l'Ecole Polytechnique en 2020-2021, et suite aux travaux préliminaires obtenus par Cristina Cheibas en stage de M2 en 2019 et par Oscar Gayraud, doctorant de 2017 à 2020.

L'hypothèse à l'origine du développement de la réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock reposait sur le fait de piéger l'intermédiaire oxocarbénium réactif issu du mécanisme classique à l'aide d'un nucléophile externe (Figure 3.2). L'objectif était que ce nucléophile remplace l'eau, qui est le nucléophile classique de la réaction de Hock, pour créer de nouveaux produits fonctionnalisés de type benzoxacycle.

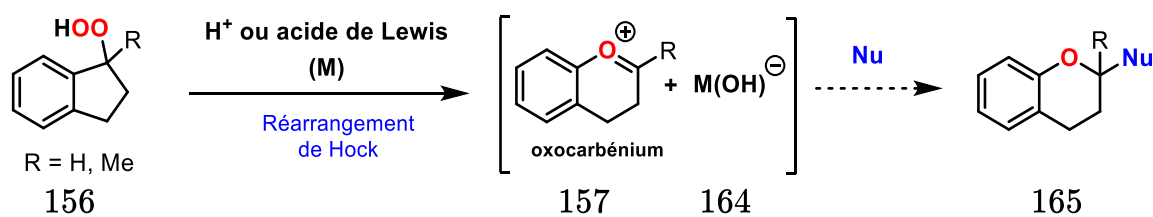


Figure 3.2 : Mécanisme classique du réarrangement de Hock interrompue par l'ajout d'un nucléophile externe.

1. Développement de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai vers la synthèse de 2-allylchromanes

En partant du composé cible allylchromane **209** (Figure 3.3) nous avons envisagé l'approche rétrosynthétique suivante : tout d'abord, il est possible de décomposer la

molécule **209** en deux fragments principaux, l'oxocarbénium **157** électrophile (Fragment A) et un allyl-M nucléophile **210** (Fragment B). L'oxocarbénium **157** peut être formé en 3 étapes à partir de l'indanone **211** commercialement accessible, incluant une étape clé de réarrangement de Hock.

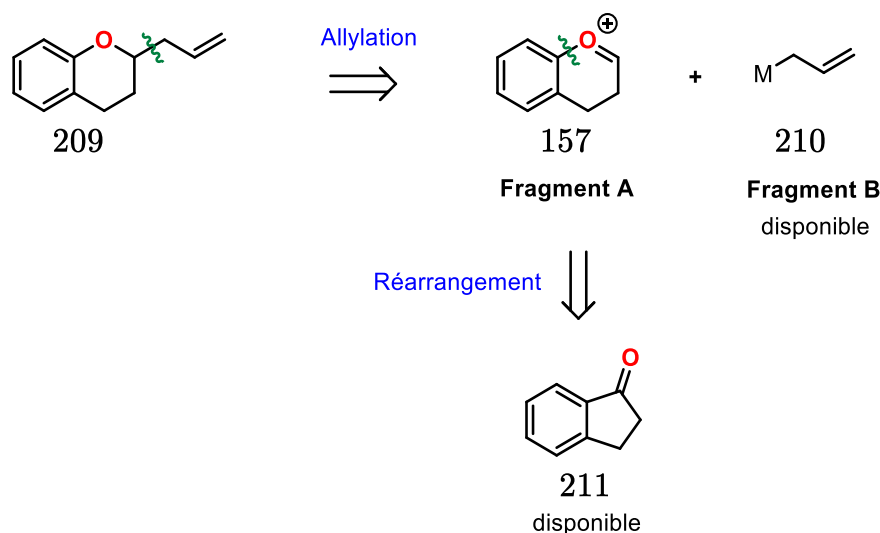


Figure 3.3 : Schéma rétrosynthétique permettant l'accès à l'allylchromane **209**.

D'après la littérature, il a déjà été observé que le nucléophile allyltriméthylsilane **214** (où $M = \text{SiMe}_3$, Figure 3.3) était capable de piéger des intermédiaires oxocarbénium grâce à une allylation de type Hosomi-Sakurai¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. A l'origine, cette allylation fait intervenir l'addition d'allyltriméthylsilane sur un groupement carbonyle en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted¹⁷⁰ (Figure 3.4), mais il est à noter que ce système est très similaire à une addition sur un oxocarbénium. En effet, dans l'allylation classique de Hosomi-Sakurai, le catalyseur acide (TiCl_4) se coordine à l'oxygène du carbonyle (**213**), ce qui active l'électrophilie du carbone de la double liaison $\text{C}=\text{O}$, ressemblant à la formation d'un oxocarbénium (Figure 3.4). Il est à noter que de nombreux acides de Brønsted ou de Lewis, tels que H_2SO_4 , SnCl_4 ou $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sont connus pour catalyser cette réaction¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

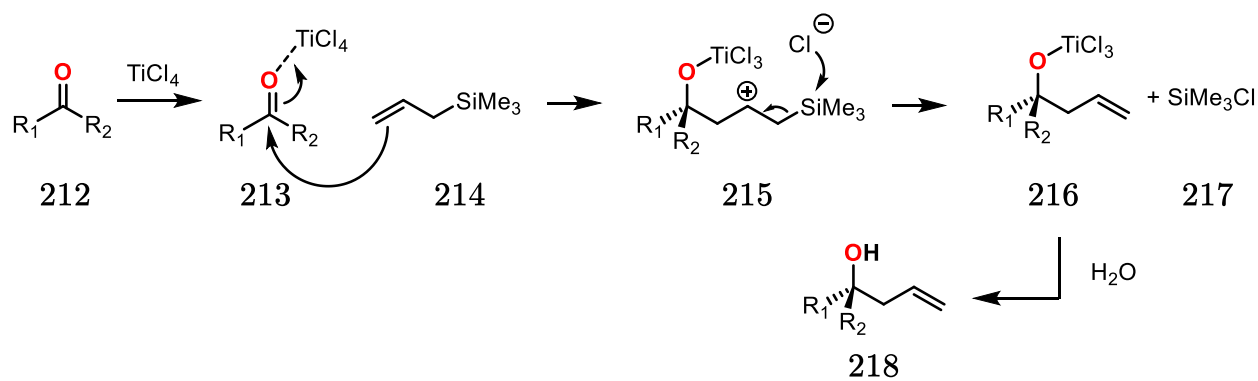


Figure 3.4 : Mécanisme de l'allylation de Hosomi-Sakurai.

L'allyltriméthylsilane étant un composé disponible commercialement, nous avons ainsi envisagé de réaliser la réaction de Hock dans un processus tandem avec cette allylation de Hosomi-Sakurai. Dans la suite du manuscrit, cette réaction sera nommée « réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai ».

La réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai a d'abord été étudiée à partir de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** en présence d'un catalyseur acide et de l'allyltriméthylsilane comme nucléophile pour fournir le 2-allylchromane **209** (Figure 3.5). Le but de cette étude était d'évaluer quel catalyseur était le mieux capable à la fois de promouvoir la réaction de Hock mais aussi l'attaque nucléophile sur notre intermédiaire réactif.

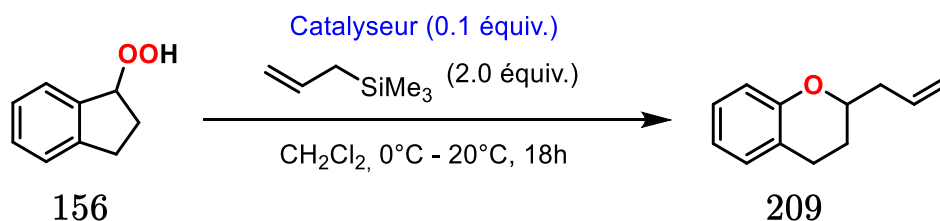


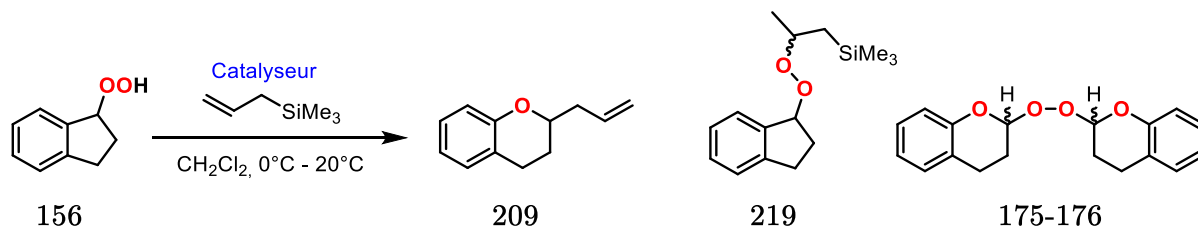
Figure 3.5 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156**.

Pour cela, 2 équivalents de nucléophile ont été utilisés ainsi que 0,1 équivalent de catalyseur. La réaction a été effectuée en présence de dichlorométhane à 0°C lors de

l'ajout des réactifs, puis elle a tourné pendant 18h à 20 °C avant d'être arrêtée. Nous ne discuterons ici que quelques exemples de catalyseurs testés dans les travaux préliminaires d'Oscar Gayraud¹⁷⁵. Celui-ci a pu mettre en évidence que InCl₃ était l'acide de Lewis le plus efficace pour promouvoir cette réaction tandem, avec initialement un rendement de 53% pour le produit **209** (Tableau 3.1). La supériorité de ce catalyseur a été confirmé par la suite par la Dr. Bosnidou, obtenant un rendement de 62% avec InCl₃. De manière générale, il s'est avéré que les catalyseurs du type InX₃ (X = Cl, Br, I) ont tous permis la formation du 2-allylchromane **209**, avec cependant des rendements moins bons pour X = I (40%) et X = Br (22%). Le catalyseur InBr₃ a été moins performant que les autres pour catalyser l'allylation de Hosomi-Sakurai car les bis-peroxychromanes **175-176** ont été observés. Par ailleurs, BF₃.Et₂O, qui est un acide de Lewis connu pour catalyser l'allylation de Hosomi Sakurai^{176,177}, a été testé. Un mélange complexe a été obtenu en présence de 2 équivalents de BF₃.Et₂O à 20°C (Tableau 3.1, entrée 4), suggérant de nombreuses réactions secondaires. Un deuxième test en présence de cet acide de Lewis avec ajout des réactifs à -78°C a été effectué, menant à la formation du composé silylé **219** (Tableau 3.1, entrée 5). Dans l'ensemble, BF₃.Et₂O s'est donc révélé être un acide de Lewis inefficace pour effectuer la réaction de Hock ou sa version tandem. D'autre part, dans le même esprit que pour l'utilisation de l'acide sulfurique dans le procédé au cumène⁵⁴, il a été envisagé d'utiliser des acides de Brønsted ayant un pKa similaire, comme l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) (pKa = -3.0 pour H₂SO₄ vs pKa = -2.8 pour l'APTS), pour favoriser le réarrangement de Hock. Malgré cette approche et bien que le réarrangement de Hock soit observé, cet acide n'a pas permis d'effectuer l'allylation de Hosomi-Sakurai car seul les produits peroxy-acétaliques **175** et **176** ont été observés (Tableau 3.1, entrée 6). Ces produits témoignent de la libération d'H₂O₂ dans certaines conditions, probablement issu d'une réaction d'élimination (l'indène correspondant, volatile, n'a cependant pas été observé). Le catalyseur ainsi retenu pour effectuer cette réaction tandem a été InCl₃ à 0,1

équivalent. Cela justifie aussi le choix d' InCl_3 comme catalyseur acide de Lewis dans l'étude théorique décrite dans le chapitre 2.

Tableau 3.1: Criblage des catalyseurs pour la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai de **156**.



Entrée	Catalyseur (équiv.)	Ratio	Rendement 209
		156:209:219:175-176	
1	InCl_3 (0,1)	0:100:0:0	62%
2	InI_3 (0,1)	0:100:0:0	40%
3	InBr_3 (0,1)	0:70:0:30	22%
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,0)	Mélange complexe	0%
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,0) ^a	0:0:100:0	0%
6	APTS (0,1)	0:0:0:100	0%

^a Ajout des réactifs à -78°C .

La nouvelle réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai optimisée a été testée par la Dr. Alexandra Bosnidou sur le peroxyde de *tert*-butyle correspondant de **156** (**220**) afin d'évaluer s'il était possible d'améliorer le rendement à partir de ce composé (Figure 3.6). Les résultats expérimentaux ont montré des réactivités similaires avec un rendement de 64% pour le produit **209** (62% à partir de l'hydroperoxyde **156**). Au regard de ces résultats et pour éviter de doubler les travaux expérimentaux, l'étude de

cette nouvelle réaction s'est concentrée sur l'utilisation d'hydroperoxydes, qui semblaient être des substrats adaptés et moins coûteux.

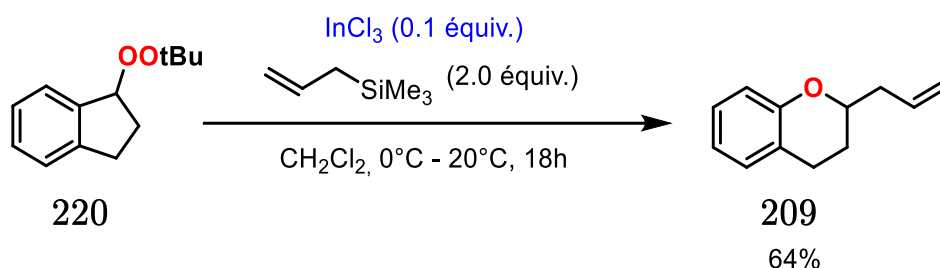


Figure 3.6 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai du peroxyde de *tert*-butyle correspondant de **209**, catalysée par InCl_3 .

La suite de ces travaux a consisté à appliquer ces conditions expérimentales à une variété de substrats hydroperoxydes d'indane substitués à différentes positions sur le cycle aromatique afin d'étudier le potentiel et les limites de cette transformation. Cela a été réalisé avec l'appui d'une étude théorique permettant de rationaliser une partie des observations expérimentales.

2. Exemples sur les dérivés hydroperoxyde d'indan-1-yle

Les travaux ont été réalisés sur des hydroperoxydes d'indan-1-yle secondaires et tertiaires car cette approche présente plusieurs avantages. Tout d'abord, elle élargit le potentiel d'application de la nouvelle réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai ; par exemple, des produits naturels tels que la vitamine E pourrait être accessibles à partir d'hydroperoxydes tertiaires grâce à cette réaction (Figure 3.7). De plus, l'inclusion de ces deux types de composés permet d'étudier l'effet du substituant méthyle sur la réaction.

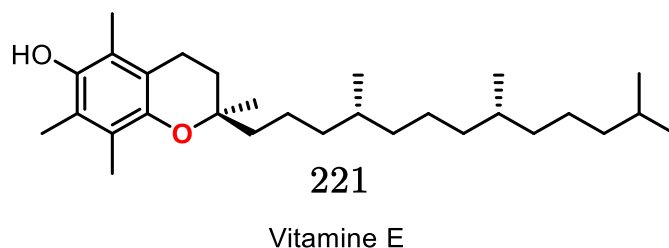
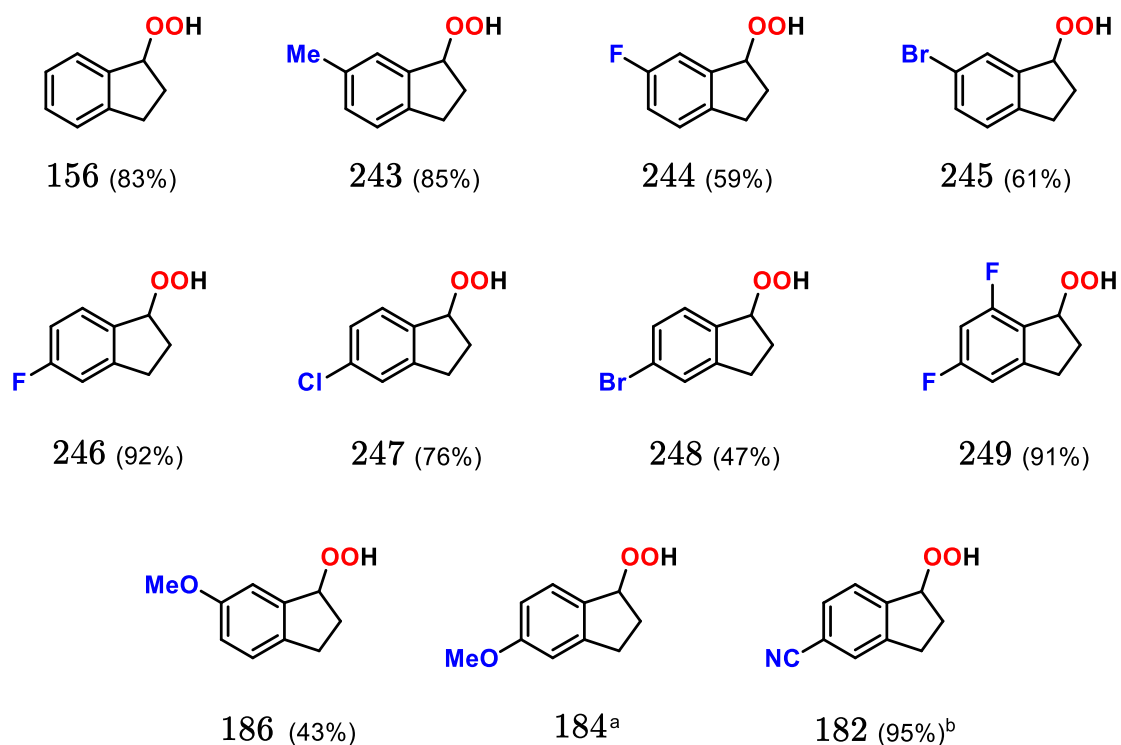
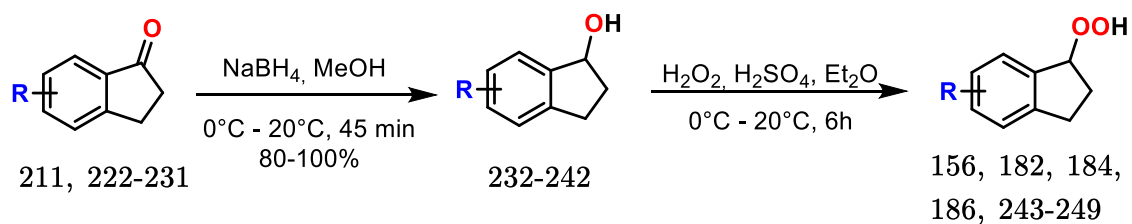


Figure 3.7 : Structure de la vitamine E.

2.1 Synthèse des produits hydroperoxydes

Les substrats hydroperoxydes d'intérêt ont été synthétisés selon trois voies de synthèses différentes à partir des indanones commercialement disponibles. La première méthode a été appliquée à la synthèse des hydroperoxydes secondaires et se déroule en deux étapes : réduction de la cétone en présence de NaBH_4 dans le méthanol, puis hydroperoxydation catalysée par l'acide sulfurique (H_2SO_4) (Figure 3.8). Les substrats ont ainsi été facilement accessibles en deux étapes simples avec des rendements satisfaisants (43% - 95%).



^a Le produit n'a pas été isolé.

^b L'étape de peroxydation a été faite à reflux pendant 24h, avec 30% d'acide sulfurique.

Figure 3.8 : Synthèse des substrats hydroperoxydes secondaires par réduction puis hydroperoxydation.

A ce stade, on peut néanmoins souligner que le produit **184** substitué par un groupement OMe en *para* a posé problème lors de l'étape de peroxydation. En effet, pour ce composé, la formation spontanée du produit lactol issu de la réaction de Hock a été observée à cette étape. D'après les barrières énergétiques calculées au Chapitre 2, la DFT souligne que ce composé **184** est bien plus réactif que le composé non substitué **156** (Figure 3.9). En effet, la barrière à franchir est environ deux fois moins élevée pour le composé **184** (4.0 kcal/mol vs 8.9 kcal/mol). Par ailleurs, on sait d'après la littérature

et notamment d'après le procédé au cumène⁵⁴ que l'acide sulfurique est un catalyseur capable de promouvoir le réarrangement de Hock. La présence du lactol est donc cohérente avec ces informations. La procédure de peroxydation a ainsi été adaptée pour le composé substitué par un OMe en *para*. Elle a été réalisée par la Dr. Bosnidou dans un processus monotope avec la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai et sera explicitée dans la suite du manuscrit.

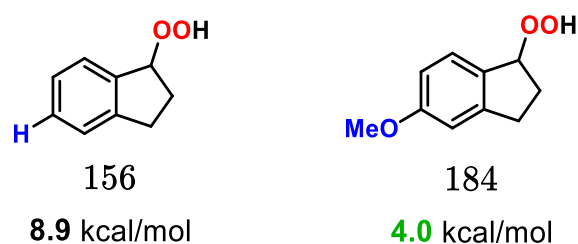


Figure 3.9 : Barrière énergétique du réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 pour le composé **156** et le composé **184** au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p)/IEFPCM(Dichlorométhane).

On peut également souligner que le composé **182** substitué par un groupement CN en *para* a nécessité des conditions expérimentales différentes des autres substrats pour l'étape de peroxydation. Le groupement CN étant un groupement π -attracteur fort, la génération du carbocation lors de la peroxydation a été plus difficile. Une absence totale de réactivité a été observée en suivant la procédure classique avec 0,1 équivalent d'acide sulfurique à 20°C. Afin d'obtenir le substrat hydroperoxyde souhaité, la réaction a dû être effectuée à reflux pendant 24h, en présence de 0,3 équivalent d'acide sulfurique. Il est à noter que dans ces conditions, la génération de l'hydroperoxyde a très bien marché, avec un excellent rendement de 95%, sans observation de réarrangement de Hock.

La formation des hydroperoxydes secondaires comportant des substituants phényles a nécessité des étapes supplémentaires. Premièrement, un couplage de Suzuki a été réalisé

entre des acides boroniques commercialement disponibles et la *p*-bromoindanone en présence d'une base (CsF) et de Pd(PPh₃)₄, puis, de la même manière que précédemment, les indanones obtenues ont été réduites à l'aide de NaBH₄ dans le méthanol et l'hydroperoxydation catalysée par H₂SO₄ a été effectuée (Figure 3.10).

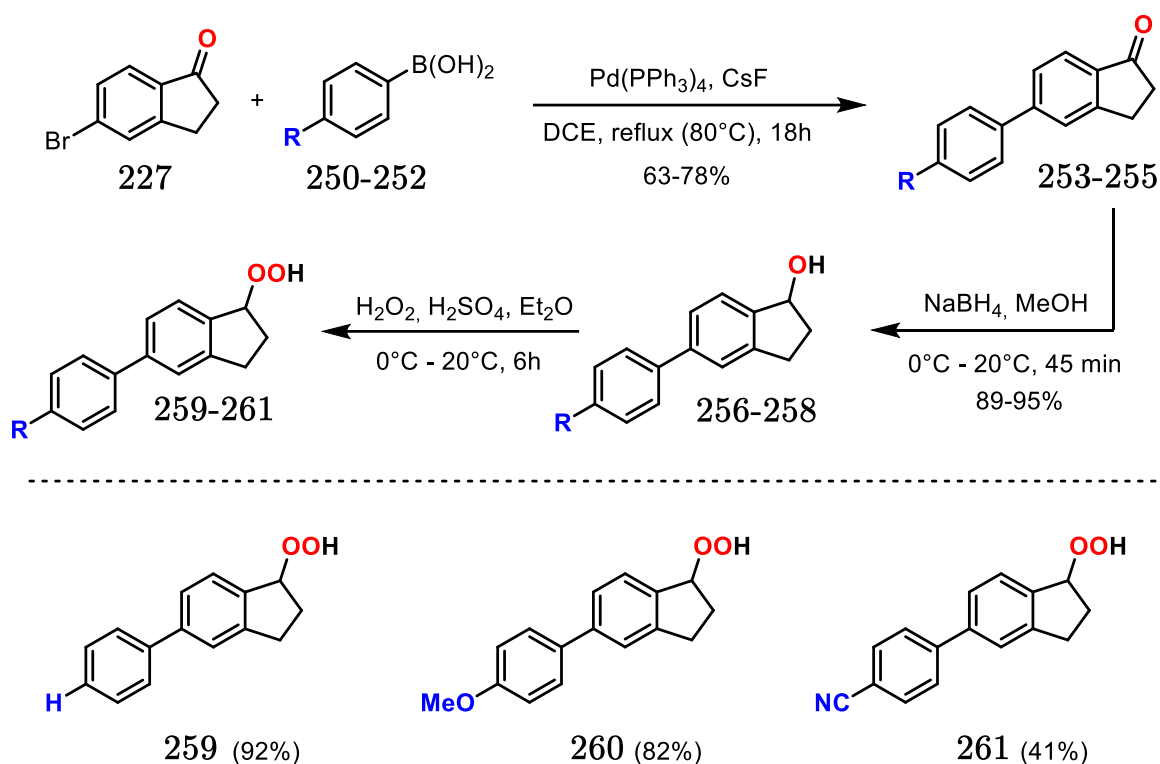


Figure 3.10 : Synthèse des substrats hydroperoxydes secondaires biphenyles par couplage de Suzuki, réduction puis hydroperoxydation.

Enfin, les hydroperoxydes tertiaires ont été préparés par une addition de Grignard¹⁷⁸ sur la cétone de l'indanone, puis par une hydroperoxydation catalysée par H₂SO₄ (Figure 3.11), le tout avec des rendements très satisfaisant (53%-97%), excepté pour le composé **272** (23%).

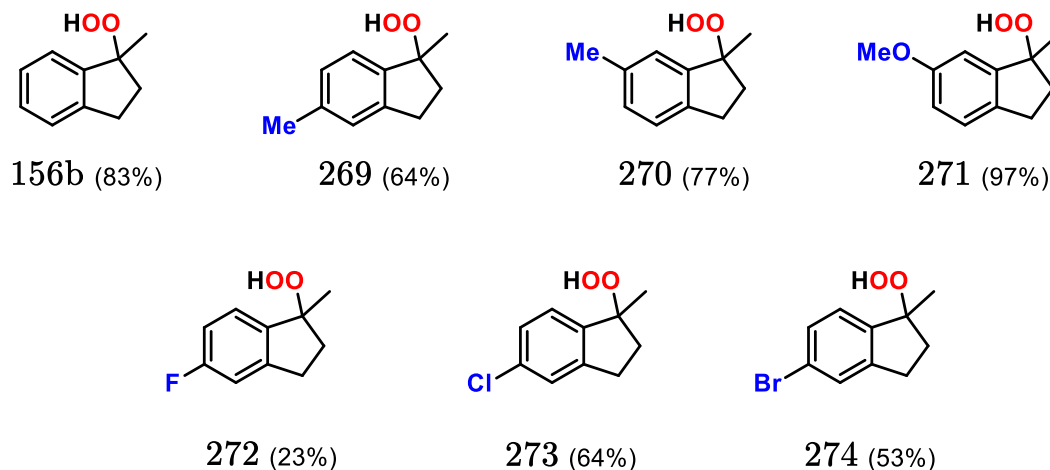
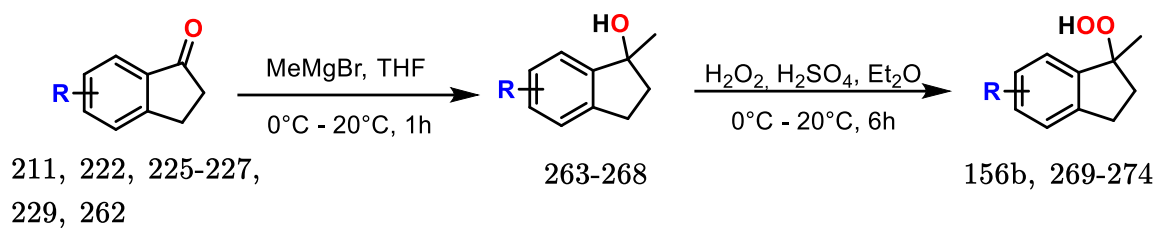


Figure 3.11 : Synthèse des substrats hydroperoxydes tertiaires par addition de Grignard puis hydroperoxydation.

Nous allons maintenant nous concentrer sur les résultats obtenus avec la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur les substrats hydroperoxydes d'indan-1-yle en fonction de la nature des substituants présents sur l'aryle.

2.2 Effet de substituants π -donneurs sur la réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai

Dans la suite du manuscrit, les termes « *ortho* », « *mé*ta » et « *para* » utilisés pour définir la position des substituants sur le cycle aromatique sont relatifs à la position de la rupture de la liaison C-C lors du réarrangement de Hock.

Premièrement, l'insertion d'un substituant OMe sur l'aryle en position *para* augmente fortement la réactivité du substrat, comme souligné dans la partie précédente. Afin d'accéder au produit 2-allylchromane souhaité, la réaction a donc été effectuée de

manière séquentielle à partir de l'alcool, sans isolement de l'intermédiaire hydroperoxyde (Figure 3.12). Pour cela, un mélange constitué d'hydroperoxyde et de lactol a été généré *in situ* avec du peroxyde d'hydrogène et InCl_3 (10 mol%) dans l'éther diéthylique. Il est à noter qu' InCl_3 s'est avéré être un acide de Lewis capable de générer l'hydroperoxyde, ce qui a également permis de former le lactol dû à l'importante réactivité du substrat hydroperoxyde **184** en présence d' InCl_3 . Par la suite, après dissolution dans le dichlorométhane du mélange brut réactionnel traité et récupéré, InCl_3 (10 mol% à nouveau) et l'allyltriméthylsilane ont été ajoutés pour effectuer la réaction de Hock sur l'hydroperoxyde du mélange et l'allylation de Hosomi-Sakurai sur les espèces chromanes. Cette séquence a été réalisée avec succès, permettant l'obtention du produit **276** avec un rendement de 46%. Dans la mesure où la voie de synthèse est légèrement différente pour ce composé, une comparaison directe de la réaction de Hock avec le substrat hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** ne peut pas être rigoureusement réalisée ici. Cependant, nous pouvons comparer l'efficacité de la voie de synthèse sur deux étapes à partir de l'indanol correspondant, donnant 51% de rendement pour le substrat modèle non substitué **209** et 46% pour **276**.

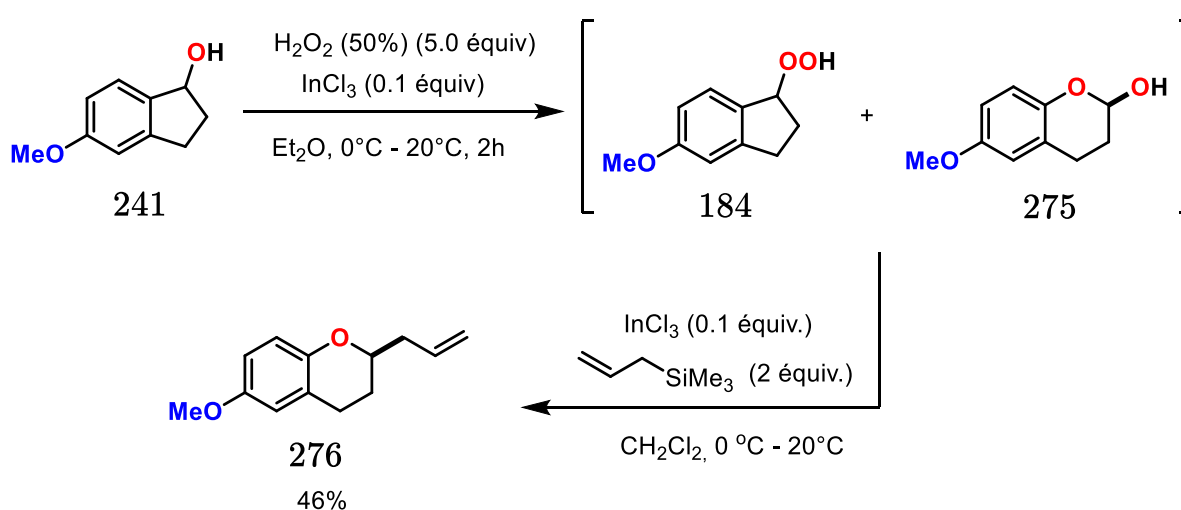


Figure 3.12 : Réaction séquentielle de peroxydation/réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **241**.

Lorsque le substituant OMe se trouve en position *mé*ta, les deux hydroperoxydes, secondaire et tertiaire, ont donné de mauvais rendements pour la réaction tandem (21% et 35%, Figure 3.13).

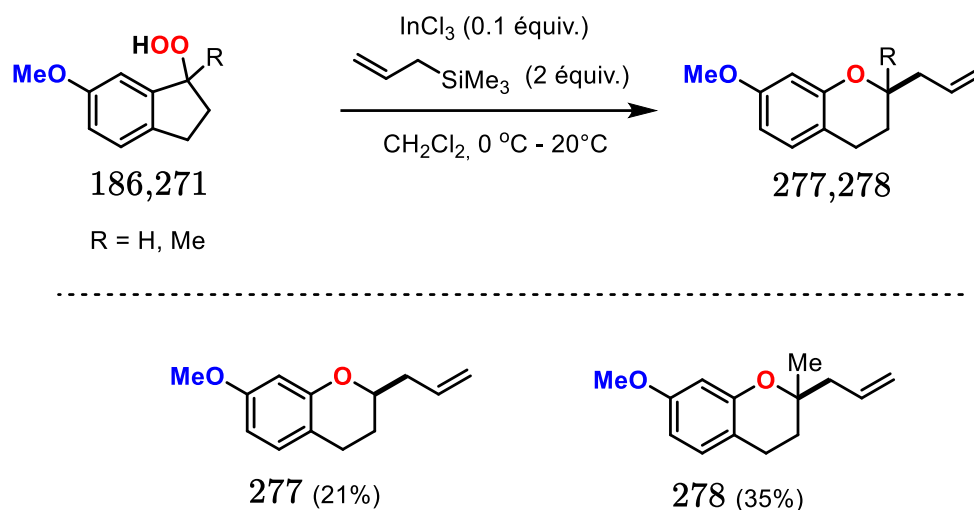
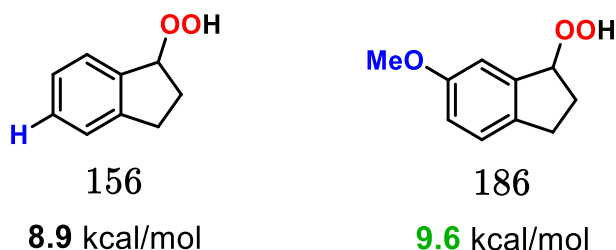


Figure 3.13 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur des substrats hydroperoxydes d'indan-1-yle substitués en *mé*ta par un groupement OMe.

D'après les analyses DFT du Chapitre 2, la barrière associée au réarrangement de Hock pour ce composé est sensiblement la même que celle du substrat non substitué (Figure 3.14 (A), 8.9 kcal/mol vs 9.6 kcal/mol), ce qui traduit une réactivité similaire. En effet, en position *mé*ta, la délocalisation des doublets de l'oxygène du groupement OMe n'induit pas de charge partielle négative sur la position où la rupture de la liaison C-C est attendue, ce qui annule l'effet π -donneur du substituant pour favoriser le réarrangement de Hock. En analysant ces données, on pourrait s'attendre à une réactivité et des résultats similaires pour les composés **156** et **186** lors de la réaction tandem, mais ceci n'a pas été observé expérimentalement. Au contraire, une dégradation a été observée dans le milieu réactionnel. Il est alors possible de se demander si l'effet inductif attracteur du groupement OMe en *mé*ta a une influence sur le clivage de Hock. Les calculs NBO réalisés sur l'intermédiaire coordonné et sur l'état de transition du composé **186** soulignent que les charges portées par les carbones du

cycles aromatiques ne sont pas les mêmes que celles du substrat **156** non substitué, en accord avec la présence d'un substituant OMe, cependant, les charges portées par les atomes impliqués dans la formation et la rupture de liaisons sont très similaires (+0.07, -0.11 et -0.27 pour **168** et +0.07, -0.09 et -0.27 pour **279**, puis, +0.13, +0.01 et -0.32 pour $\text{TS}_{168-178}$ et +0.13, +0.02 et -0.32 pour $\text{TS}_{279-\text{Hock}}$, Figure 3.14 (B)). Ceci est en accord avec le faible impact de l'effet inductif du OMe sur la réactivité, comme le montrait le calcul des barrières d'activation. Il est cependant possible que ce caractère inductif attracteur, comme montré par la charge positive du carbone portant le groupe OMe, soit la cause du plus faible rendement observé, en lien avec une déstabilisation de l'intermédiaire de Wheland. Une autre hypothèse plausible qui pourrait expliquer le faible rendement obtenu est la séquestration partielle du catalyseur InCl_3 dans le cas de composés portant un substituant OMe. Il est en effet possible qu' InCl_3 se coordine à l'oxygène du groupement OMe, comme démontré dans la suite de ce manuscrit avec le 1,3,5-triméthoxybenzène.

(A) Barrière énergétique associée au réarrangement de Hock



(B) Calculs de charges de différents intermédiaires de la réaction de Hock de **156** et **186**

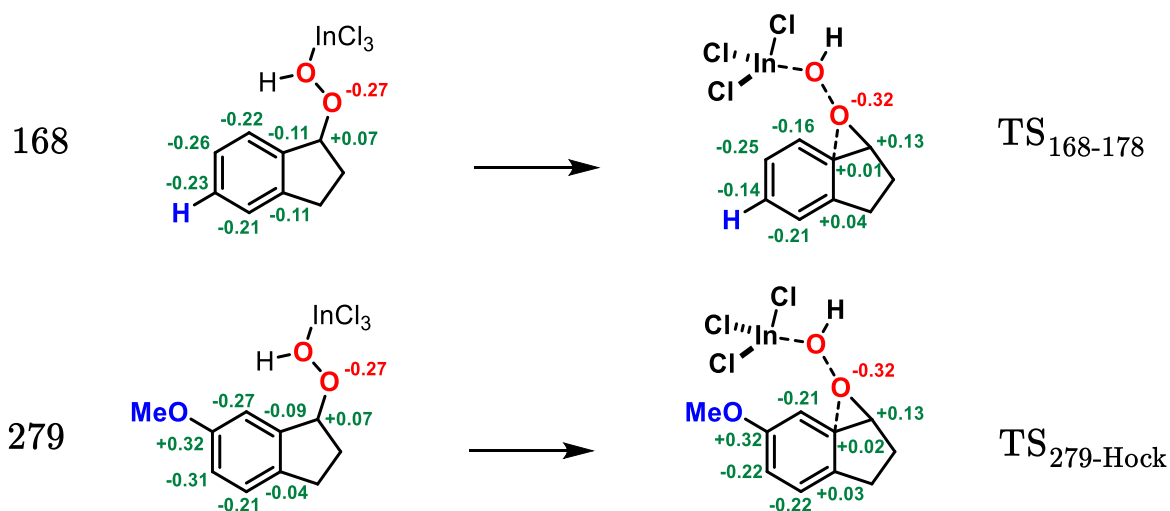


Figure 3.14 : Barrière énergétique du réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 du composé **156** vs **186** au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p)/IEFPCM(Dichlorométhane) (A), Charges issues du calcul NBO pour les intermédiaires **168**, **279**, $\text{TS}_{168-178}$ et $\text{TS}_{279\text{-Hock}}$ (B).

Le composé **243** ayant un substituant méthyle positionné en *para* du cycle aromatique a donné de bons résultats pour la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai avec un rendement de 69% pour le produit **280** (Figure 3.15). D'après le calcul DFT, la barrière associée au réarrangement de Hock pour ce composé est de 7,8 kcal/mol, ce qui est légèrement plus bas que celle du composé **156** non substitué (8,9 kcal/mol). Ceci est en accord avec les propriétés électrodonneuses du groupement méthyle qui permettent de mieux stabiliser l'intermédiaire de Wheland lors du clivage de Hock. On peut néanmoins souligner que cette barrière énergétique de 7,8 kcal/mol est bien supérieure à celle du composé substitué par un groupement OMe en *para* (4,0 kcal/mol), ce qui

explique que le composé **243** soit moins réactif et que l'hydroperoxyde correspondant ait été isolé avec succès, contrairement au substrat **184**.

Contrairement au groupement OMe, le substituant méthyle en *mé*ta a été bien toléré pour l'hydroperoxyde secondaire (66% de rendement pour **281**, Figure 3.15). Les deux hypothèses émises précédemment restent ainsi valables. Le méthyle est un groupement inductif donneur alors que OMe est un groupement inductif attracteur, ce qui pourrait expliquer cette différence de comportement. De même, l'absence de doublet non-liant sur CH₃, contrairement à OMe, ne lui permet pas de piéger le catalyseur. L'hydroperoxyde tertiaire porteur d'un méthyle en *mé*ta (**282**) a donné un faible rendement de 37% (Figure 3.15). Il est à noter que cette dernière réaction n'a été faite qu'une fois, ce qui peut introduire un biais expérimental.

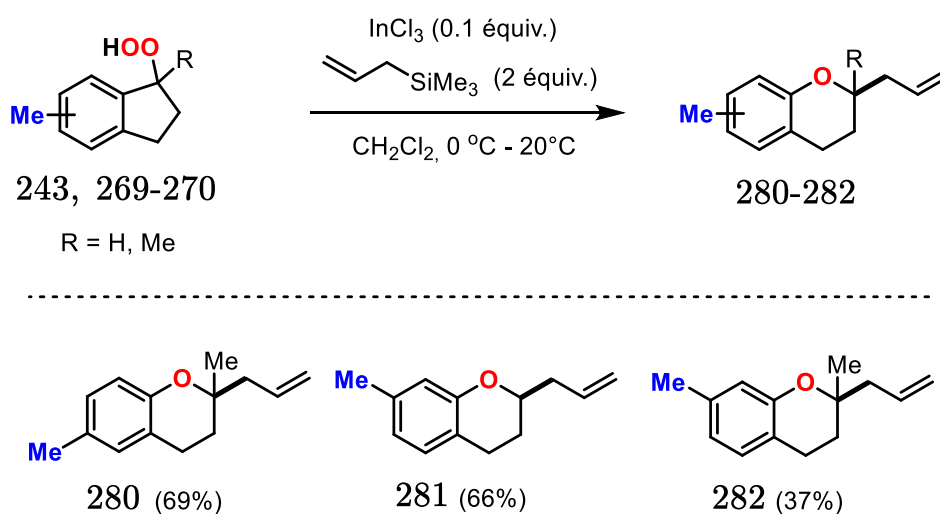
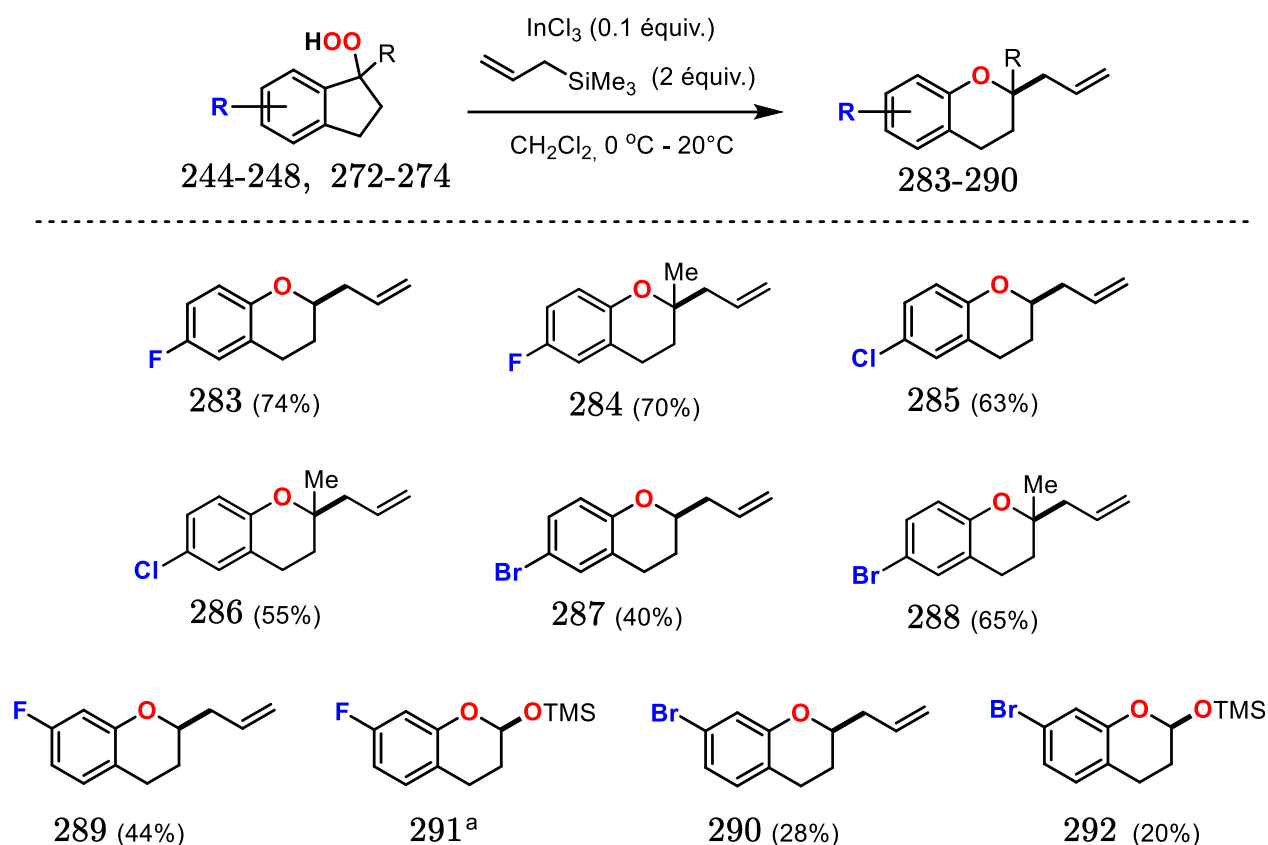


Figure 3.15 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur des substrats hydroperoxydes d'indane substitués par un groupement méthyle en *para* ou *mé*ta.

Les halogènes représentent la dernière classe de substituants donneurs que nous avons étudiés (Figure 3.16). Ils présentent un intérêt particulier car ils ont des propriétés π -donneurs qui pourraient permettre de stabiliser l'intermédiaire de Wheland du mécanisme de la réaction de Hock lorsqu'ils sont positionnés en *para* ou *ortho*, mais ils

sont également des substituants inductifs attracteurs en raison de leur électronégativité élevée. Il est donc intéressant d'étudier leur influence sur la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai. Tout d'abord, le composé **244** porteur d'un atome de fluor en position *para* a donné de très bons résultats pour les hydroperoxydes secondaire et tertiaire (74% pour **283** et 70% pour **284**). Ces résultats vont dans le sens de ceux obtenus pour les composés **156** et **156b** qui avait donné des rendements de 62% et 57%, avec une légère amélioration des rendements d'environ 12% pour les substrats fluorés. Les composés substitués par des atomes de chlore et de brome en position *para* ont également donné des résultats comparables avec des rendements autour de 60% (Figure 3.16), avec cependant un rendement plus faible, de 40%, pour l'hydroperoxyde secondaire substitué par le brome (**287**). D'après nos études DFT, la barrière de la réaction de Hock calculée pour le substrat **244** est de 8,5 kcal/mol contre 8,9 kcal/mol pour **156**. Ces valeurs très proches sont compatibles avec une réactivité équivalente entre ces deux espèces. Il est ainsi probable que l'effet π -donneur et σ -attracteur de ces atomes d'halogène se compensent en termes de réactivité.

Enfin, les substrats substitués par un halogène en *méta* ont donné de mauvais rendements pour les hydroperoxydes secondaires (44% pour **289** et 28% pour **290**). Il est à noter que ces résultats sont similaires à la réactivité observée pour l'hydroperoxyde d'indan-1-yle substitué en *méta* par un groupement OMe (21%). De manière générale, il semblerait donc que l'effet inductif attracteur des substituants en *méta* aient une influence négative sur le rendement de la réaction de Hock.



^a Le produit a été observé à plusieurs reprises mais n'a pas été isolé

Figure 3.16 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur des substrats hydroperoxydes d'indane substitués par des halogènes.

Pour ces réactions, des produits secondaires lactols triméthylsilylés (**291** et **292**) ont également été observés, apportant une explication supplémentaire à la chute de rendement. Nous avons ainsi envisagé un mécanisme en deux étapes pour former le lactol-TMS à partir des lactols coordonnés **293-294**, issus de la réaction de Hock (Figure 3.17). On suppose une attaque nucléophile de l'alcène sur le lactol coordonné pour récupérer le proton acide du groupement hémiacétal, générant la formation d'un carbocation en β du silicium (**297**). Puis, l'attaque nucléophile de l'oxygène de l'hémiacétal sur l'atome de silicium permet la rupture de la liaison C-Si et la formation du produit lactol-TMS ainsi que la formation de propène (**298**, volatile).

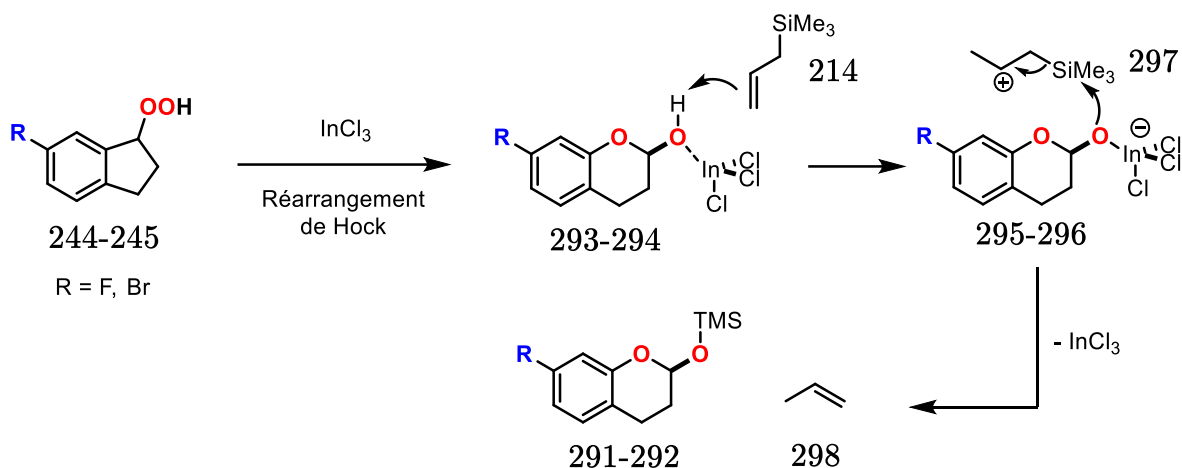


Figure 3.17 : Mécanisme supposé de la formation du composé lactol-TMS.

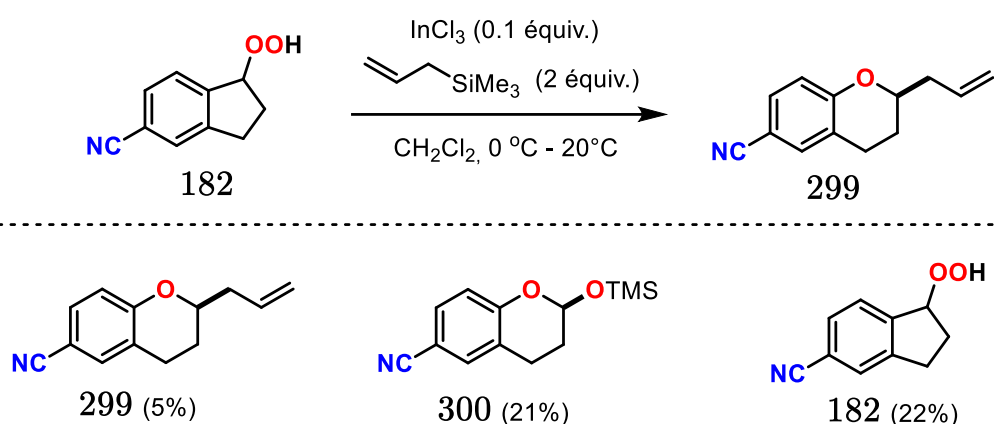
Nous allons désormais nous intéresser à l'influence d'un substituant π -attracteur sur la réaction tandem Hock/Hosomi Sakurai.

2.3 Effet des substituants π -attracteurs sur la réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai

Pour cela, nous avons choisi d'engager le substrat **182** substitué par un groupement cyano en *para* car ce substituant est fortement π -attracteur. La réaction a été réalisée à plusieurs reprises et devrait constituer une illustration représentative de la réactivité observée pour ce type de substituant (Figure 3.18 (A)). Nos expériences montrent que ce composé est très peu réactif : après avoir laissé tourner la réaction pendant 24h, soit 6h de plus que pour la procédure classique, le rendement obtenu n'a été que de 5% pour le produit **299** et 22% d'hydroperoxyde de départ ont été récupérés. Ceci est en accord avec les analyses du Chapitre 2 car la barrière du clivage de Hock est environ 1,5 fois plus élevée pour le composé cyano que pour le substrat non substitué (Figure 3.18 (B), 13,4 kcal/mol vs 8,9 kcal/mol). D'après la loi d'Arrhénius, la barrière d'activation est directement liée à la constante de vitesse d'une réaction. Ainsi, si on quantifie cela à l'aide des barrières obtenues, cela impliquerait que la réaction de Hock du composé cyano est environ 21 fois moins rapide que celle faisant intervenir le

substrat **156**. Lors de cette réaction, le même produit secondaire lactol-TMS que pour les composés substitués par un halogène en *mé*ta a été observé. Il a été caractérisé et quantifié, avec un rendement de 21%. Il est à noter que ce composé est issu du réarrangement de Hock, ce qui élève le rendement total du clivage de Hock à 26% pour cette réaction (21% pour le lactol-TMS **300** + 5% pour le produit **299**).

(A) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai de **182**



(B) Barrière énergétique du réarrangement de Hock de **156 et **182****

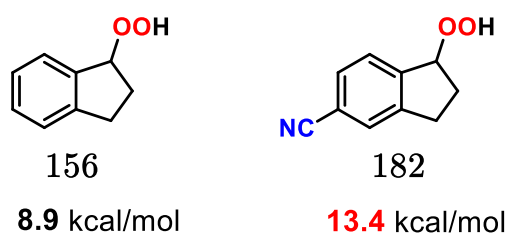


Figure 3.18 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **182** (A), Barrière énergétique du réarrangement de Hock catalysé par InCl_3 du substrat **156** et **182** au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p)/IEFPCM(Dichlorométhane) (B).

A ce stade, on peut donc noter qu'il est plus favorable de former le lactol-TMS plutôt que le produit allylé issu de la réaction de Hosomi-Sakurai. La formation de ce composé n'a pas été constatée pour tous les substrats, cependant, on peut remarquer qu'elle a été observée dans le cas de noyaux aromatiques appauvris en électrons conduisant à de

faibles rendements (composé **182**, **244** et **245**). On pourrait ainsi faire l'hypothèse que les noyaux appauvris en électrons défavorisent la formation de l'intermédiaire oxocarbénium qui est possiblement nécessaire à la réalisation de l'allylation de Hosomi-Sakurai^{167-169,179}, a fortiori dans le cas du dérivé cyano en *para* qui induit la délocalisation des doublets de l'oxygène du chromane. Ceci pourrait expliquer pourquoi un autre mécanisme se produit à la place, entrant en compétition avec l'allylation. Toutefois, aucun calcul n'a été réalisé sur cette étape pour confirmer cette hypothèse. Par ailleurs, on remarque qu'une fois formé, le lactol-TMS ne subit pas de substitution de la part de l'allyltriméthylsilane, alors qu'il constitue lui-même un électrophile susceptible de générer une espèce oxocarbénium. Cette absence de réactivité pourrait être expliquée par l'encombrement stérique du groupement TMS qui empêche la coordination de InCl_3 pour activer le lactol-TMS.

Afin de compléter cette étude, nous avons engagé quatre autres substrats variés dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai.

2.4 Autres substituants

Dans un premier temps, nous avons étudié l'impact des structures biphényles sur la réactivité de la réaction de Hock (Figure 3.19). Ces groupements sont particulièrement intéressants car l'ajout d'un cycle aromatique modifie l'influence des substituants sur le réarrangement. Par ailleurs, les structures biphényles se retrouvent dans de nombreux médicaments tels que l'anti-inflammatoire flurbiprofène **305** (Figure 3.19, encadré). Par conséquent, il paraît pertinent de donner des exemples de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai impliquant ce type de substrat.

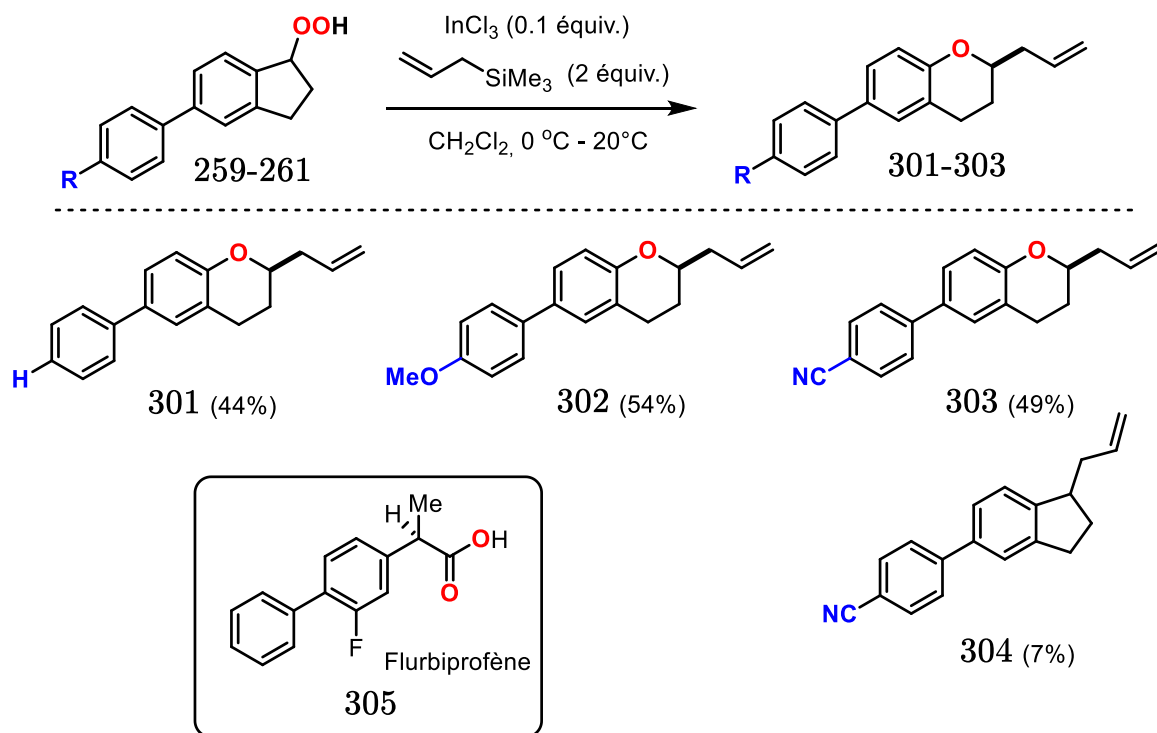


Figure 3.19 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur des substrats hydroperoxydes d'indane substitués par un groupement aryle.

Les dérivés biphényles ont ainsi été testés avec différents substituants en *para*, montrant une tendance de réactivité similaire en présence d'un groupement OMe (54%), CN (49%) ou H (44%). Ceci peut être expliqué par un effet de "blindage" de la part du substituant phényle, qui a pour conséquence d'amoinrir les effets électroniques des substituants en *para* sur la réactivité du réarrangement de Hock. Par ailleurs, un produit secondaire du type indane allylé (**304**, Figure 3.19) a été observé à partir du composé **261**.

D'après les études théoriques du Chapitre 2, il a été mis en évidence qu' InCl_3 pouvait se coordiner de manière quasi iso-énergétique aux deux oxygènes de l'hydroperoxyde (Figure 3.20). Nous avons ainsi envisagé la formation du produit secondaire selon le mécanisme suivant (Figure 3.20) : premièrement, InCl_3 se coordine à l'oxygène interne du groupement hydroperoxyde, puis le départ de $\text{InCl}_3(\text{OOH})^-$ engendre la formation d'un carbocation benzylique. Cette formation est envisageable ici car le carbocation est

stabilisé par conjugaison avec les deux groupements aryles. Une fois formé, le carbocation peut être attaqué par la double liaison de l'allyltriméthylsilane, générant un nouveau cation en β du silicium. Enfin, l'addition de HOO^- sur le silicium permet la libération de SiMe_3OOH et la formation du produit secondaire allylé.

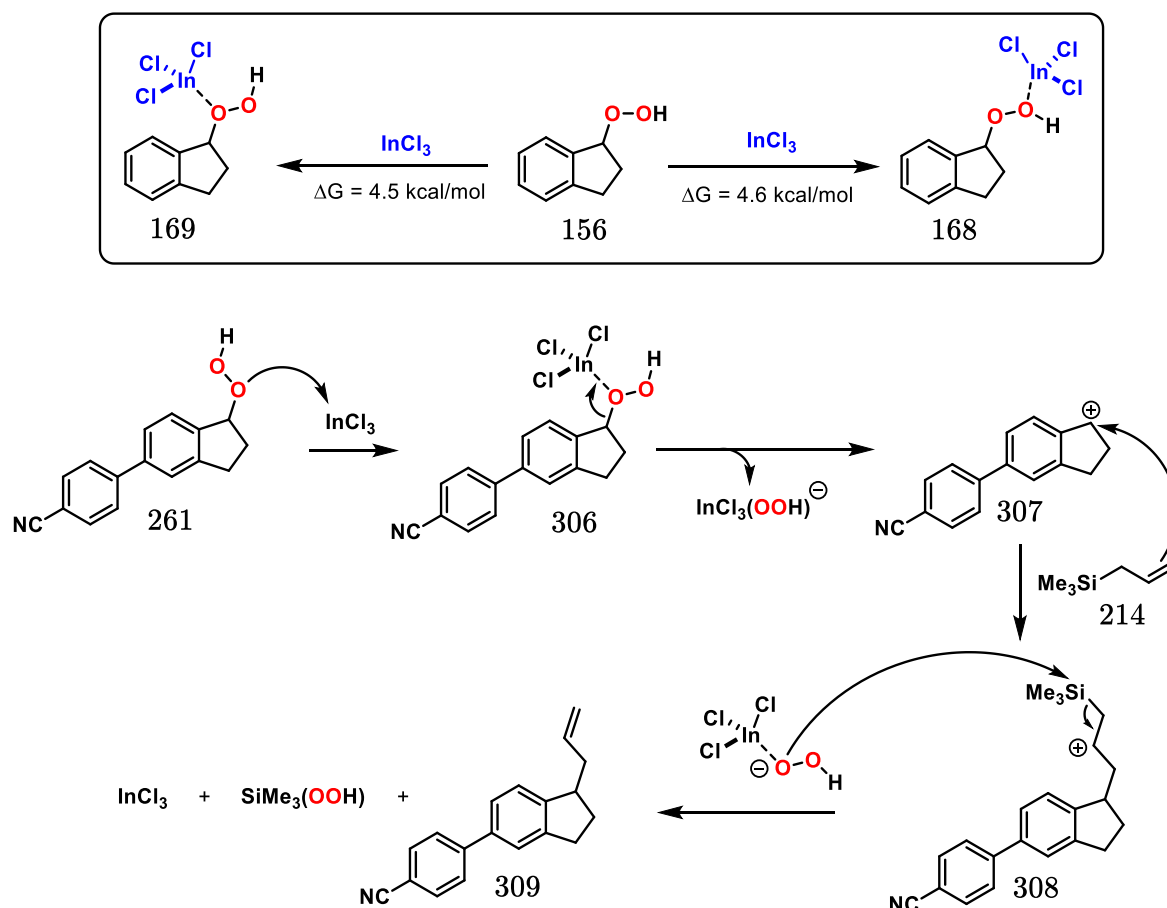


Figure 3.20 : Energies de coordination de InCl_3 à **156** calculée au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p)/IEFPCM(Dichlorométhane) (en encadré) et mécanisme supposé de la formation du produit secondaires indane-allylé.

Enfinement, la Dr. Bosnidou a engagé un hydroperoxyde d'indane-1-yle substitué sur le cycle aliphatique du noyau indane afin d'observer la diastéréosélectivité et l'influence d'une potentielle gêne stérique sur la réaction (Figure 3.21). La présence d'un substituant méthyle en position 2 du noyau indane (**310**) a conduit à un mélange diastéréoisomérique avec un rapport 46:54, légèrement en faveur du composé *anti* de

311, et un rendement de réaction de 55%, comparable au substrat **156** (62%). Le rapport diastéréoisomérique et le rendement obtenu suggèrent que la présence d'un substituant en position 2 du noyau indane n'a pas d'impact significatif sur l'étape d'allylation.

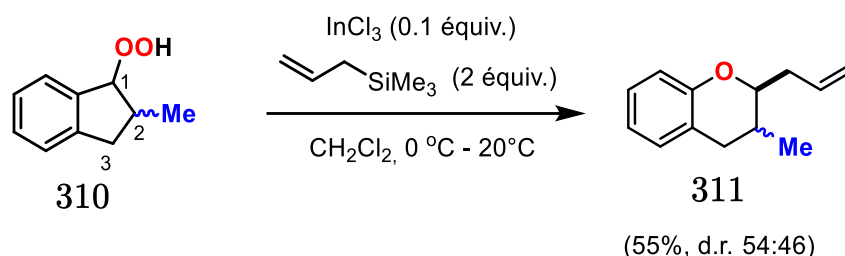


Figure 3.21 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur un substrat substitué sur le noyau indane.

Dans le but d'étendre le champ d'application de notre réaction, nous avons ensuite entrepris de tester différents nucléophiles afin de piéger l'intermédiaire réactif du réarrangement de Hock.

3. Test d'une variété de nucléophiles externes pour piéger l'intermédiaire de la réaction de Hock

Dans cette partie, nous avons choisi de réaliser la réaction tandem impliquant le clivage de Hock à l'aide du substrat **156** selon la même procédure que la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, mais en faisant varier la nature du nucléophile (Figure 3.22).

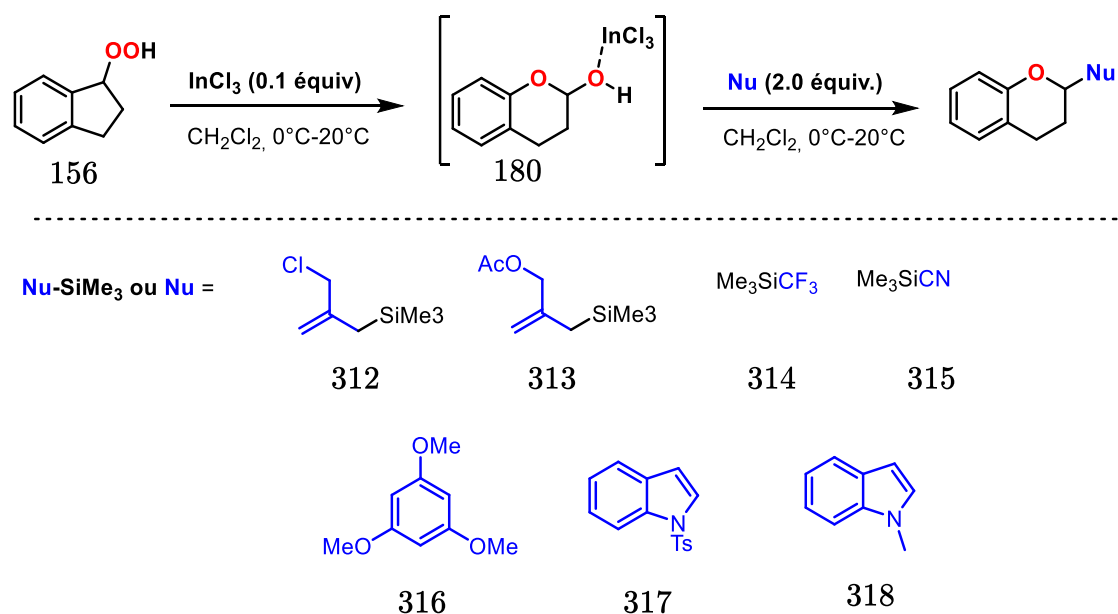


Figure 3.22 : Réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock et l'addition d'un nucléophile externe.

3.1 Utilisation d'allylsilanes ramifiés pour piéger l'intermédiaire issu de la réaction de Hock

En accord avec les observations de Hosomi et Sakurai lors de l'addition d'allyltriméthylsilanes sur des composés acétals¹⁷⁰, les deux allylsilanes ramifiés **312** et **313** testés ont permis de réaliser l'allylation. Cependant, les rendements obtenus ont été plus faibles que ceux obtenus avec l'allyltriméthylsilane **214** (45% et 22% vs 62%, Figure 3.23). Comme nous le verrons par la suite, les allylsilanes constituent la seule classe de nucléophiles tolérés pour effectuer l'addition sur l'intermédiaire réactif oxocarbénium de la réaction de Hock, ce qui suscite des interrogations sur le rôle du groupement TMS dans la réaction.

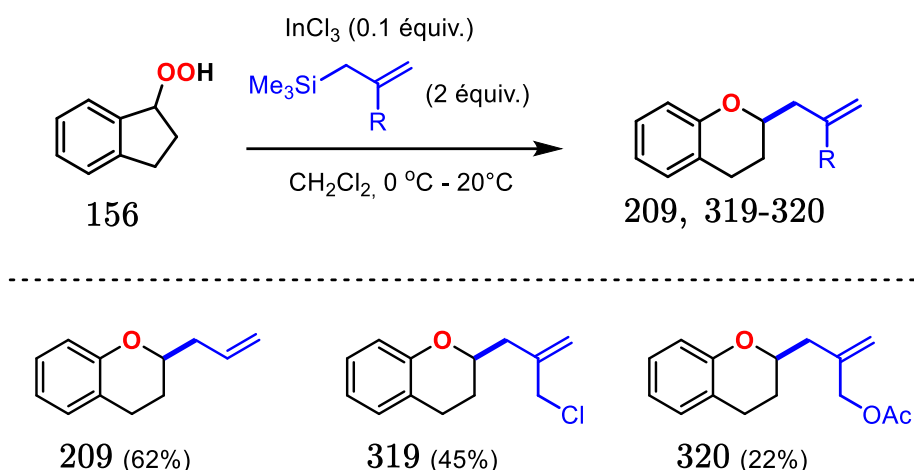


Figure 3.23 : Tests de différents nucléophiles pour piéger l'intermédiaire réactif issu de la réaction de Hock.

Dans leurs travaux, Liu et al.¹⁸⁰ ont mis en évidence la présence d'une liaison Si-Cl grâce à la DFT lors de l'étude de la réaction de couplage entre le 1-phényléthanol **321** et l'allyltriméthylsilane, catalysé par le couple $\text{SiMe}_3\text{Br}/\text{InCl}_3$ (Figure 3.24).

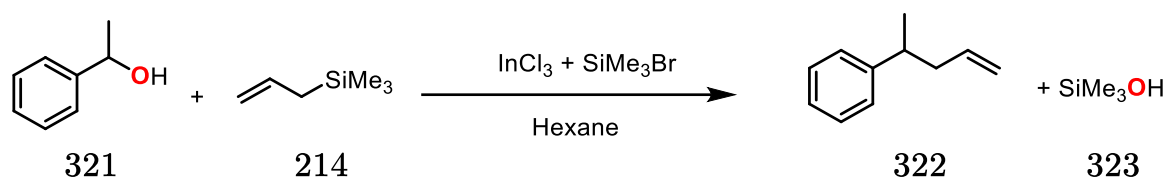


Figure 3.24 : Réaction de couplage entre le 1-phényléthanol et l'allyltriméthylsilane catalysée par le couple $\text{InCl}_3/\text{SiMe}_3\text{Br}$.

Bien que leur système soit différent du nôtre, il est possible de concevoir la présence d'une liaison Si—Cl—In entre le groupement SiMe_3 de l'allylsilane et InCl_3 dans notre cas. Cette liaison pourrait notamment permettre d'activer la nucléophilie de l'allylsilane et générer le départ de Me_3SiCl et InCl_2OH en parallèle de l'addition nucléophile. Une silylation de l'anion hydroxyde permettrait ensuite de libérer un chlorure pour régénérer le catalyseur InCl_3 et le sous-produit Me_3SiOH , qui a également été observé par Liu et al. (Figure 3.24). Ces hypothèses nous permettent ainsi de proposer le mécanisme

Figure 3.25 à partir du lactol coordonné **180**, qui est le produit direct de la réaction de Hock.

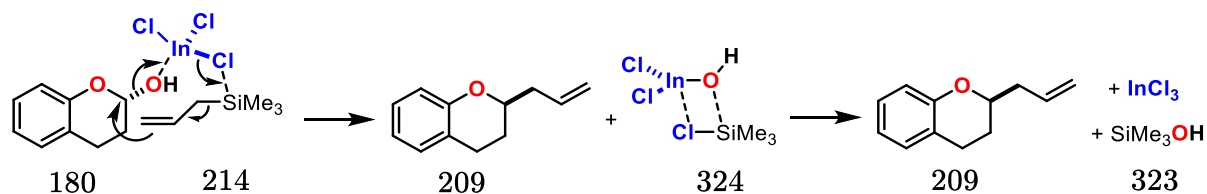


Figure 3.25 : Mécanisme envisagé pour l'allylation de Hosomi-Sakurai de **180** catalysée par InCl_3 .

Par la suite, d'autres nucléophiles, de nature différente, ont été testés afin de piéger l'espèce réactive issue du réarrangement de Hock.

3.2 Nucléophiles non tolérés pour piéger l'intermédiaire

Il est à noter que le criblage des nucléophiles a majoritairement été effectué par la Dr. Bosnidou. Les nucléophiles suivants ont été considérés : TMS-CF_3 , TMS-CN , des noyaux indoles, et le 1,3,5-triméthoxybenzène (Figure 3.22). Il a été observé (Figure 3.26) qu'aucun nucléophile, autre que des allylsilanes, n'était toléré pour réaliser la réaction tandem.

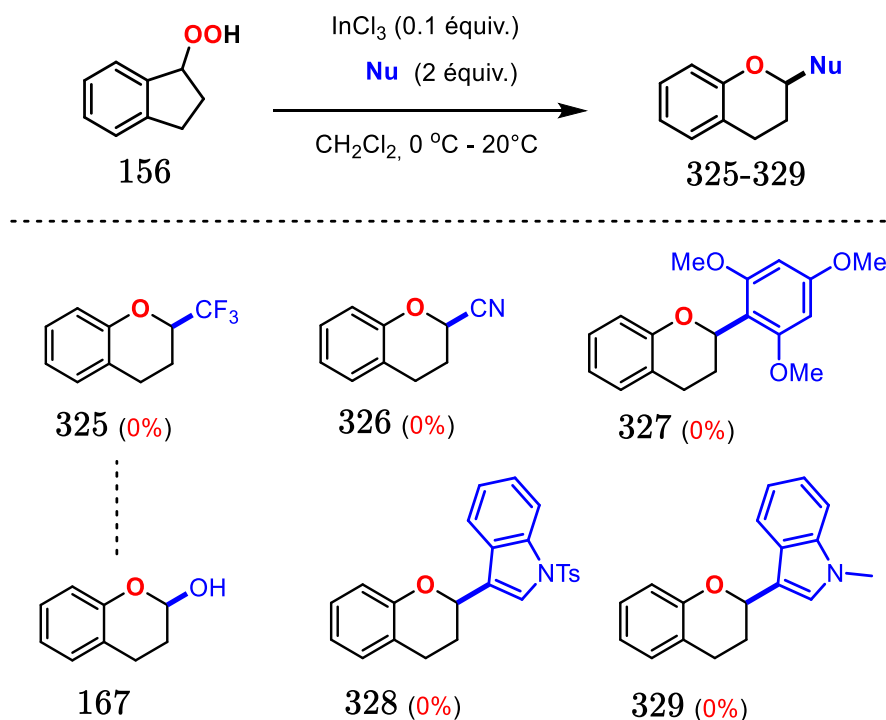


Figure 3.26 : Tests de différents nucléophiles pour piéger l'intermédiaire réactif issu de la réaction de Hock. Le lactol **167** a été observé mais non isolé.

Il s'est avéré que TMS-CF₃ n'était pas assez nucléophile pour se substituer au groupement OH car c'est le produit lactol qui a été observé (mais pas isolé) lors de cette réaction (Figure 3.26). D'après la littérature, le mécanisme réactionnel impliquant TMS-CF₃ est différent de celui des allylsilanes¹⁸¹. Afin de présenter des propriétés nucléophiles, TMS-CF₃ doit d'abord être activé par une base de Lewis pour générer un complexe pentacoordiné jouant le rôle de carbanion trifluorométhyle. La réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock s'effectuant en milieu acide de Lewis, ceci pourrait expliquer l'absence de réactivité observé pour ce nucléophile, qui ne peut être activé. Par ailleurs, le nucléophile TMS-CN a engendré une décomposition dans le milieu réactionnel. D'après les travaux de Shenoy et al.¹⁸², le cyanure de triméthylsilyle nécessite lui aussi une activation par un nucléophile en solution avant de réagir avec un cation oxocarbénium. Le but est de former un silicate pentacoordiné qui permettra le transfert du groupement CN sur l'espèce électrophile. Les auteurs soulignent que le groupe partant du groupement acétal pourrait jouer ce rôle-là mais que cette activation

est très lente par rapport à l'addition nucléophile. Dans notre cas, on pourrait ainsi imaginer que le groupe partant $\text{InCl}_3(\text{OH})^-$ n'est pas assez efficace pour permettre l'activation de TMS-CN en tant que nucléophile, ce qui empêche la formation du produit. D'autre part, il est aussi possible que le passage par l'oxocarbénium soit trop haut en énergie, empêchant la libération du groupe partant nucléophile pour activer TMS-CN. Concernant le nucléophile 1,3,5-triméthoxybenzène **316** (TMB), des calculs DFT montrent qu'il existe une forte affinité entre celui-ci et InCl_3 , leur permettant de former des clusters stables en solution. En effet, le groupement OMe du TMB a une affinité de coordination respective de 11,8 kcal/mol et 6,8 kcal/mol (méthode RRHO^{1/2} et RRHO) avec une molécule de catalyseur, ce qui est égal ou supérieur à celle entre le peroxyde et InCl_3 (11,8 kcal/mol et 6,6 kcal/mol). Le TMB peut donc se coordonner simultanément à 1, 2 ou 3 molécules de catalyseurs, ce qui a probablement pour effet d'empoisonner le catalyseur et d'empêcher la formation du produit désiré, et explique une absence de réactivité observée expérimentalement pour ce nucléophile.

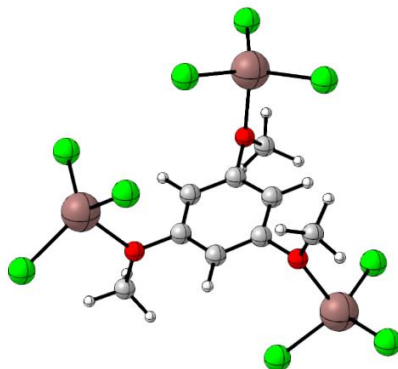


Figure 3.27 : Cluster entre le TMB et 3 molécules de InCl_3 .

Malgré cela, Shaikh et al.¹⁸³ ont récemment mis en évidence la possibilité de piéger un intermédiaire issu de la réaction de Hock par des nucléophiles aromatiques à partir de peroxyoxindoles en présence du catalyseur $\text{In}(\text{OTf})_3$ (Figure 3.28). Par exemple, des

nucléophiles tels que le *p*-cresol ou le *p*-methoxyphénol ont pu effectuer l'addition sur le composé oxocarbénium grâce à une attaque du carbone en *ortho* du phénol. Le méthoxyphénol testé seul sans substituant à également permis d'obtenir le produit avec cette fois une attaque nucléophile de la part du carbone en *para* du groupement OMe. Les auteurs ont également testé la réaction en présence d' InCl_3 avec addition du *p*-cresol, ce qui a donné un très bon rendement de 70%. Ces observations traduisent la disponibilité des catalyseurs pour effectuer la réaction. Toutefois, InCl_3 n'a pas été utilisé en présence d'un nucléophile porteur d'un groupement OMe. On pourrait ainsi envisager une affinité différente entre ce groupement, InCl_3 et $\text{In}(\text{OTf})_3$. Il est également à noter que les auteurs ne présentent pas de résultats avec l'utilisation du TMB comme nucléophile, cependant, ils ne précisent pas si ce nucléophile n'a pas été testé ou s'il n'a pas marché. Il est alors possible que l'absence de réactivité soit particulière au composé TMB. Dans tous les cas, les auteurs n'envisagent pas de coordination entre $\text{In}(\text{OTf})_3$ et les espèces nucléophile dans leur étude.

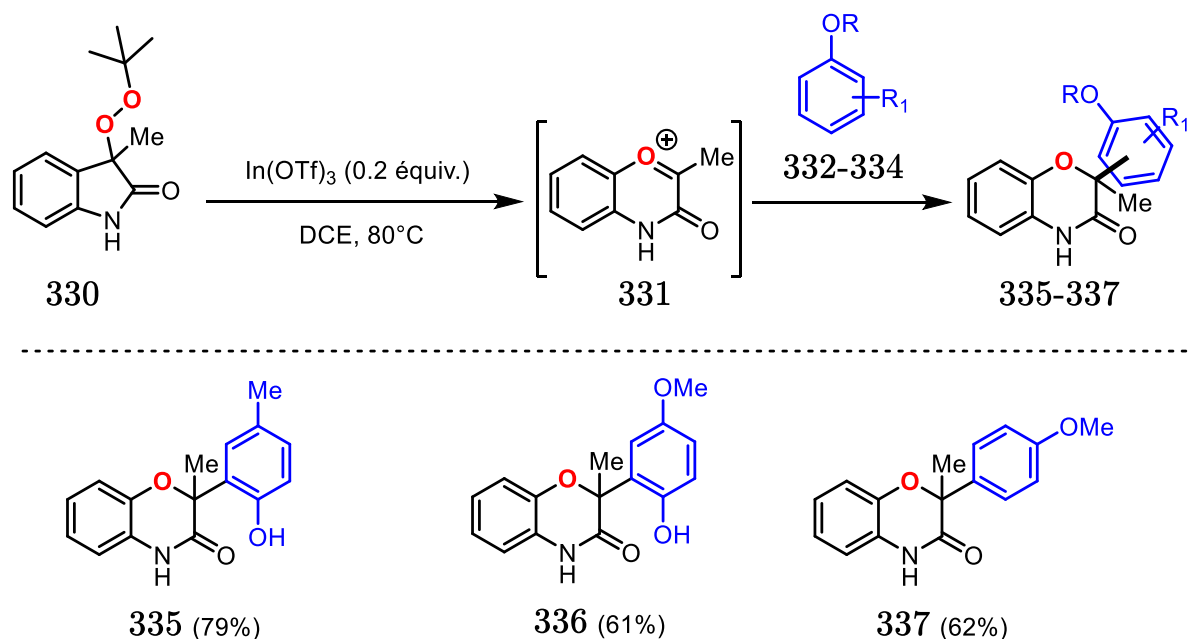


Figure 3.28 : Réarrangement de Hock de peroxyoxindoles quaternaires catalysé par $\text{In}(\text{OTf})_3$ en processus tandem avec l'addition de nucléophiles aromatiques.

Enfin, une absence de réactivité a été observée pour les nucléophiles au noyau indole. Étonnamment, les travaux de Yadav et al.¹⁸⁴ mettent en évidence la possibilité de faire réagir des noyaux indoles avec le 2,3-dihydrofurane en présence d'InCl₃ dans le dichlorométhane à 20°C (Figure 3.29). Malgré cela, les auteurs n'expliquent pas clairement où se coordine le catalyseur et ne fournissent qu'un mécanisme hypothétique de la réaction. Au regard de l'absence de réactivité pour notre réaction avec les noyaux indoles et de l'affinité connue entre InCl₃ et les composés azotés¹⁵⁹, il est possible d'envisager une coordination plus favorable entre le noyau indole et le catalyseur par rapport à l'hydroperoxyde, bloquant toute possibilité de réaction.

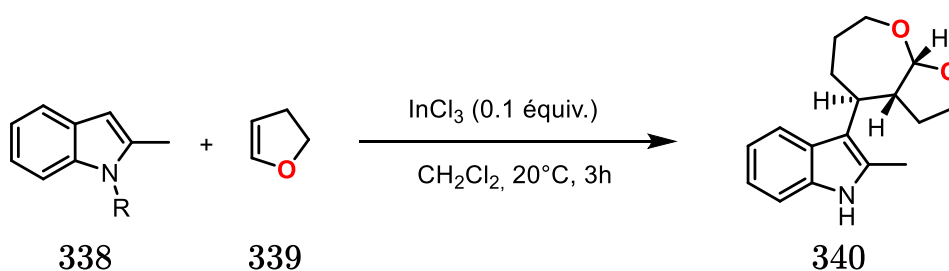


Figure 3.29 : Couplage entre un composé indole et le 2,3-dihydrofurane, catalysé par InCl₃.

Finalement, il est à noter que d'autres nucléophiles qui ne sont pas présentés ici ont également été testés par la Dr. Bosnidou, sans succès pour piéger l'intermédiaire de réaction (par exemple un éther d'énol silylé ou une énamine).

Suite à ce développement méthodologique de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, nous allons nous intéresser à une potentielle application de cette réaction afin de démontrer son intérêt.

4. Application de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai à la synthèse d'un produit naturel

L'utilisation des produits naturels en chimie médicinale revêt une importance cruciale dans la recherche pharmaceutique. Par exemple, les plantes ou les micro-organismes sont depuis longtemps une source précieuse de composés biologiquement actifs, offrant parfois des solutions thérapeutiques pour diverses maladies. Ainsi, de nombreux médicaments couramment utilisés aujourd'hui sont dérivés ou inspirés de produits naturels. Par exemple, l'aspirine (Figure 3.30), un analgésique et anti-inflammatoire, est dérivé de l'écorce de saule¹⁸⁵. Cependant, en raison de l'accès limité aux ressources naturelles, la chimie de synthèse joue un rôle primordial dans la production de dérivés synthétiques de manière plus simple et souvent moins coûteuse. Dans cette optique, nous souhaitons appliquer la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai à la synthèse d'un produit naturel, afin de souligner l'intérêt de cette réaction. Etant donné que les cycles chromanes sont reconnus comme des structures privilégiées en chimie médicinale¹⁸⁶, nous avons entrepris la synthèse de l'érythrococcamide B¹⁸⁷, un composé naturel possédant un noyau de ce type (Figure 3.30).

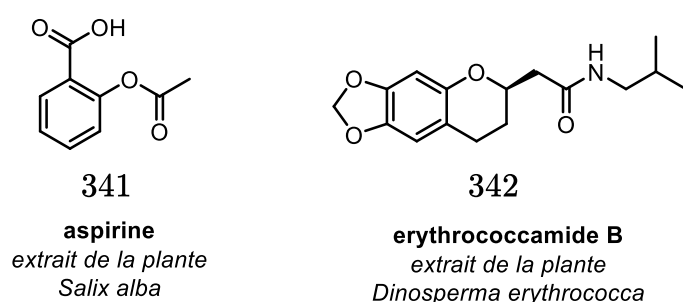


Figure 3.30 : Structure de l'aspirine et de l'érythrococcamide B.

4.1 Stratégie de synthèse

Afin de développer une synthèse adéquate pour ce composé, nous avons suivi l'approche rétrosynthétique suivante (Figure 3.31) : premièrement, grâce au clivage de la liaison

C-N du produit naturel **342**, nous pouvons décomposer la molécule en deux fragments principaux ; l'acide carboxylique **343** et l'isobutylamine **344** qui est disponible commercialement. La formation du fragment A peut être réalisée à partir de l'indanone **347** disponible sur le marché notamment à l'aide d'un réarrangement de Hock pour générer le composé oxocarbenium **346**, d'une allylation et enfin d'un clivage oxydant. L'étape finale d'amidation entre les deux fragments A et B laissera place à la formation du produit souhaité.

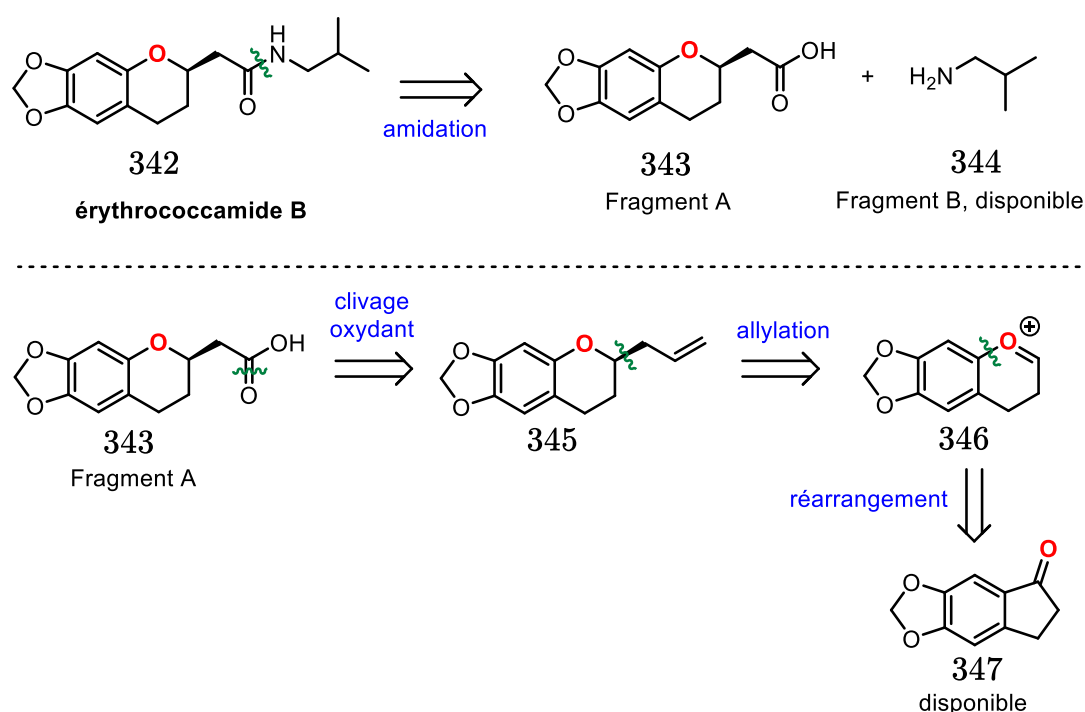


Figure 3.31 : Stratégie rétrosynthétique pour accéder au produit naturel érythroccamide B.

4.2 Synthèse de l'érythroccamide B

Nous avons ainsi mis en place cette voie de synthèse pour accéder au composé érythroccamide B (Figure 3.32). L'indanone **347** a d'abord été réduite en présence de NaBH_4 avec un rendement de 92%. Puis, lors de la peroxydation en présence de H_2SO_4 , étant donnée la réactivité du produit de peroxydation et par analogie avec le composé **184** substitué par un groupement OMe en *para*, le lactol correspondant a aussi

été observé dans ces conditions. Ce résultat n'est pas surprenant car le groupement dioxole du cycle aromatique a des propriétés π -donneur similaires au substituant OMe. Par ailleurs, la barrière calculée pour le réarrangement de Hock de ce substrat est de 3,7 kcal/mol, ce qui est très proche de la barrière obtenue pour le composé **184** comportant un OMe en *para* (4,0 kcal/mol), traduisant une réactivité très similaire de ces deux composés. Pour pallier à ce problème, la procédure a été adaptée en remplaçant l'acide sulfurique par InCl_3 . Étonnamment, l'hydroperoxyde **348** a cette fois pu être isolé avec un rendement de 63% avant d'être engagé dans la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, donnant l'allylchromane **345** avec un rendement satisfaisant de 50%. La Dr. Bosnidou a réalisé la fin de la synthèse totale consistant à effectuer un clivage oxydant de l'alcène du composé **345** par KMnO_4 pour former l'acide carboxylique **343**, puis, l'ajout d'isobutylamine dans le milieu en présence d'hexafluorophosphate de *N,N*-diméthylméthaniminium a permis l'obtention du produit naturel **342** avec un rendement total de 14% sur 5 étapes.

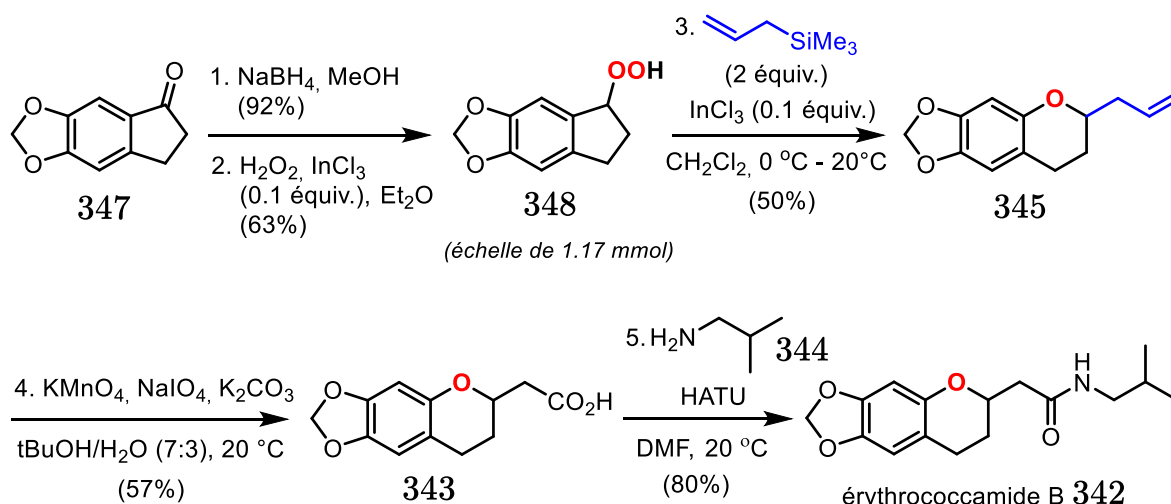


Figure 3.32 : Synthèse totale de l'érythroccamide B.

Il est à noter que cette synthèse permet l'obtention du produit racémique. Or, en chimie médicinale, la possibilité de synthétiser un seul énantiomère d'un produit naturel ou

d'un médicament est très importante. En effet, deux énantiomères peuvent avoir des propriétés très différentes dans l'organisme. Par exemple, l'énantiomère *R* de l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien vendu sous forme racémique, n'est pas un inhibiteur des enzymes cyclooxygénases qui sont responsables de la catalyse de la première étape de la synthèse des médiateurs de l'inflammation, au contraire de l'énantiomère *S*¹⁸⁸. Ainsi, c'est le (*S*)-ibuprofène qui est responsable des effets cliniques alors que, bien qu'une partie de l'énantiomère *R* soit convertie en énantiomère actif *S* dans l'organisme, le (*R*)-ibuprofène contribue à augmenter les effets secondaires après la prise du médicament sous forme racémique. Dans cette optique, nous avons jugé important d'initier un projet consistant à développer une version asymétrique de la réaction tandem développée dans ce chapitre.

5. Génération de chiralité via le réarrangement de Hock

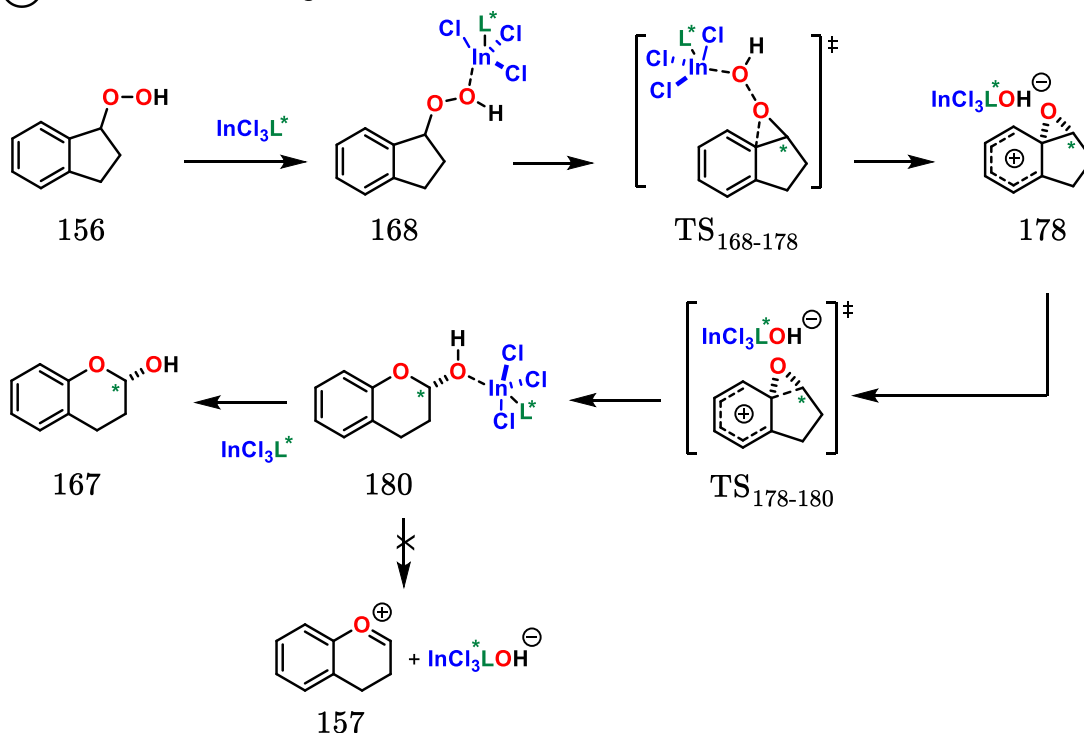
5.1 Introduction et hypothèses mécanistique à l'origine du développement d'une voie de synthèse asymétrique

Jusqu'à présent, aucune recherche n'a été entreprise pour examiner spécifiquement des conditions énantiosélectives lors du réarrangement de Hock. Notre approche vise ainsi à offrir une perspective plus complète sur les applications potentielles de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai en explorant la formation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre. Malgré cela, il est à noter que l'étude qui suit ne représente qu'une amorce concernant une méthodologie de synthèse asymétrique faisant intervenir la réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai.

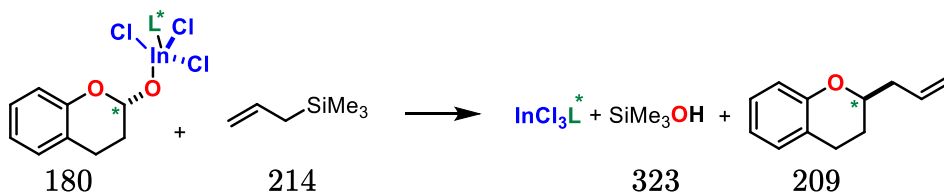
Dans le Chapitre 2, au cours de notre étude théorique, nous avons souligné que lors du réarrangement de Hock, InCl_3 restait très proche du site réactif pendant toute la réaction, résultant en la formation du composé **180** correspondant au lactol coordonné (Figure 3.33 (A)). Depuis cette espèce, la génération du lactol **167** est plus favorable d'environ 15 kcal/mol par rapport à la génération de l'espèce oxocarbenium, empêchant

théoriquement la formation de cette espèce (Figure 3.33 (A)). En ce sens, on pourrait imaginer que si l'espèce catalytiquement active possède un ligand chiral, il pourrait y avoir une potentielle formation d'un lactol chiral issu du clivage de Hock (Figure 3.33 (A)). En prenant en considération la seconde étape de la réaction tandem correspondant à l'allylation de Hosomi-Sakurai, il est possible d'envisager deux voies possibles à partir du lactol coordonné **180** : (i) soit l'attaque du nucléophile se fait selon une configuration *anti* sur le lactol coordonné **180**, résultant en une inversion de configuration et un maintien de la chiralité (Figure 3.33 (B)); (ii) soit l'attaque de l'allyltriméthylsilane est de type S_N1, forçant le passage par un composé oxocarbénium prochiral (**157**), qui empêche alors toute possibilité de former un énantiomère préférentiellement en l'absence de contre ion chiral présent à proximité (Figure 3.33 (C)).

(A) Intermédiaires du clivage de Hock



(B) Allylation de Hosomi-Sakurai en configuration *anti* sur le lactol coordonné



(C) Allylation de Hosomi-Sakurai avec passage par un composé oxocarbénium

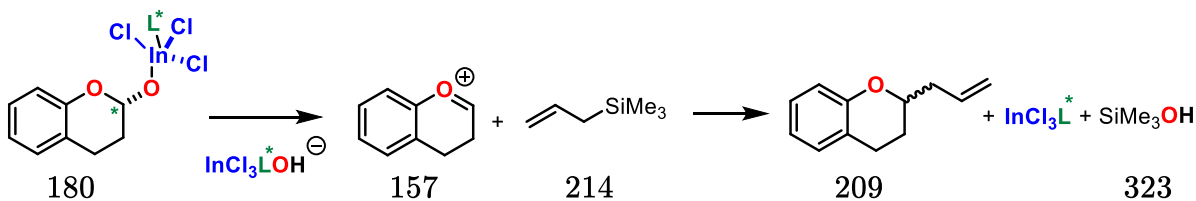


Figure 3.33 : Intermédiaires du clivage de Hock (A), Mécanisme envisagé avec addition direct de l'allyltriméthylsilane sur le lactol-coordiné **180** pour l'allylation de Hosomi-Sakurai (B), Mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$ envisagé pour l'allylation de Hosomi-Sakurai (C).

L'hypothèse d'une approche *anti* de l'allylsilane sur le lactol coordonné est ici soutenue par le fait que le composé oxocarbénium soit trop haut en énergie pour être formé. Cependant, l'hypothèse de l'addition sur un oxocarbénium ne peut pas être omise étant donné que la plupart des études envisagent l'addition d'allyltriméthylsilane sur un

composé oxocarbénium^{167-169,179}. Il est à noter que cette étape d'allylation n'a pas été étudiée théoriquement et pourra faire l'objet de travaux ultérieurs.

5.2 Tentative de développement d'une version asymétrique de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai

Nous avons ainsi envisagé de baser nos travaux sur les expériences de Teo et al.¹⁸⁹. Dans leur étude, les auteurs ont découvert que des complexes chiraux (*S*)-BINOL-In(III) catalysaient l'addition d'allyltributylstannane sur des aldéhydes avec de hauts niveaux d'énantiosélectivité. Parmi ces complexes, le (*S*)-BINOL-InCl₃ (**353**) s'est notamment révélé être celui ayant donné les meilleurs rendements et excès énantiomériques pour la réaction impliquant le benzaldéhyde **349** (76%, 92% ee) (Figure 3.34). En plus de cela, les auteurs ont démontré que ce catalyseur était capable d'effectuer l'allylation asymétrique sur une large gamme d'aldéhydes (aldéhydes aromatiques, aliphatiques et α,β -insaturés), démontrant l'intérêt de cette espèce.

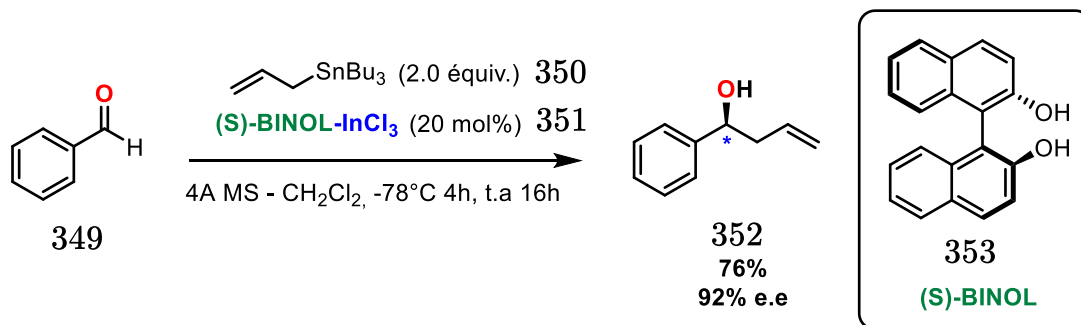


Figure 3.34 : Allylation asymétrique du benzaldéhyde catalysé par le complexe (*S*)-BINOL-InCl₃.

Afin de mieux comprendre la structure active du catalyseur et l'origine de l'énantiosélectivité élevée, des études par RMN ont été menées par les auteurs. Premièrement, un ajout équimolaire d'allyltributylstannane à un mélange de (*S*)-BINOL-InCl₃ a conduit à la formation d'un nouveau signal allylique quantitatif sur le

spectre RMN en présence de chlorure de tributylstannane, traduisant une transmétallation entre In et Sn. Malgré cela, aucun produit n'a été observé 24h après l'ajout équimolaire de benzaldéhyde, ce qui a permis aux auteurs d'exclure un transfert d'allyle de l'indium à l'aldéhyde comme mécanisme possible. En revanche, l'ajout de 1 mmol d'allyltributylstannane à un mélange de 0,1 mmol de (S)-BINOL-InCl₃ a entraîné la formation d'un nouveau signal allylique avec un excès d'allyltributylstannane. Le rapport d'intensité de ce nouveau signal a indiqué qu'environ 10% d'allyltributylstannane a subi une réaction avec InCl₃, puis, l'addition ultérieure de 0,5 mmol de benzaldéhyde a donné le produit désiré avec un rendement de 52 % et un excès énantiomérique de 90 % après 12 heures. Cela a permis aux auteurs de mettre en évidence que l'excès d'allyltributylstannane agissait comme réactif d'allylation pour la réaction. Finalement, toutes ces observations suggèrent le mécanisme suivant : InCl₃ subit d'abord une transmétallation avec l'allyltributylstannane pour former une nouvelle espèce allylique qui forme un complexe d'indium chiral avec le (S)-BINOL. Ce complexe (S)-BINOL-allylindium (**354**) agit comme un acide de Lewis chiral dans la réaction d'allylation asymétrique en se coordinant à l'oxygène du carbonyle, favorisant l'addition de l'allyltributylstannane sur la face *Si* du carbonyle (Figure 3.35). Malgré cela, les auteurs soulignent que des investigations mécanistiques supplémentaires doivent être effectuées pour confirmer cette hypothèse.

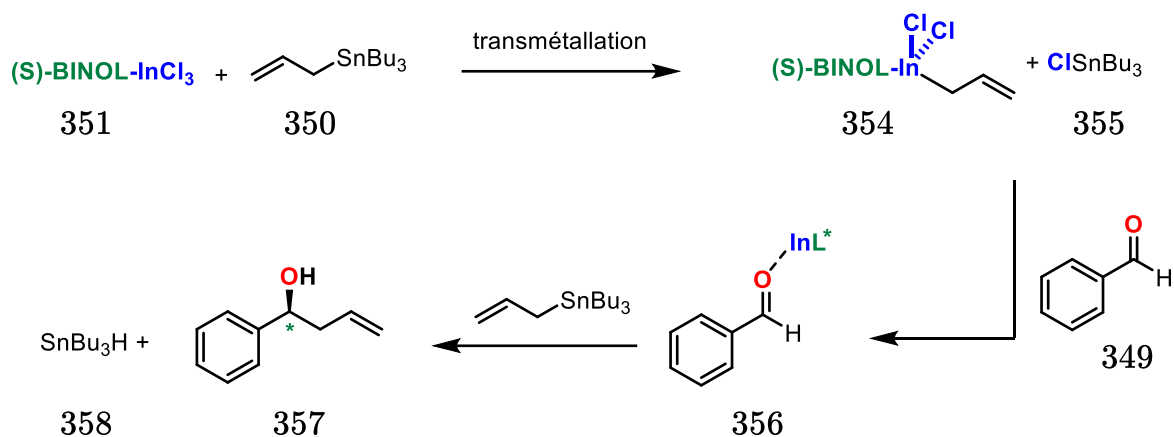


Figure 3.35 : M\u00e9canisme suppos\u00e9 de l'allylation asym\u00e9trique du benzald\u00e9hyde catalys\u00e9 par le complexe (S)-BINOL-InCl₃.

Cette r\u00e9action \u00e9tant similaire \u00e0 la n\u00f4tre, nous avons choisi d'appliquer ces conditions exp\u00e9rimentales pour effectuer le r\u00e9arrangement de Hock et l'allylation en pr\u00e9sence d'un catalyseur chiral et voir s'il \u00e9tait possible de g\u00e9n\u00e9rer pr\u00e9f\u00e9rentiellement un \u00e9nantiom\u00e8re.

Le catalyseur chiral (S)-BINOL-InCl₃ a d'abord \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 en amont selon le protocole exp\u00e9rimental d\u00e9crit par Teo et al.¹⁸⁹, en m\u00e9langeant 22 mol% de (S)-BINOL et 20 mol% de InCl₃ pendant 2h \u00e0 20\u00b0C dans le dichlorom\u00e9thane en pr\u00e9sence de tamis mol\u00e9culaire. Une solution d'hydroperoxyde **156** en pr\u00e9sence de dichlorom\u00e9thane a alors \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e \u00e0 la solution contenant le catalyseur, puis, l'allyltributylstannane a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 au milieu r\u00e9actionnel (Figure 3.36).

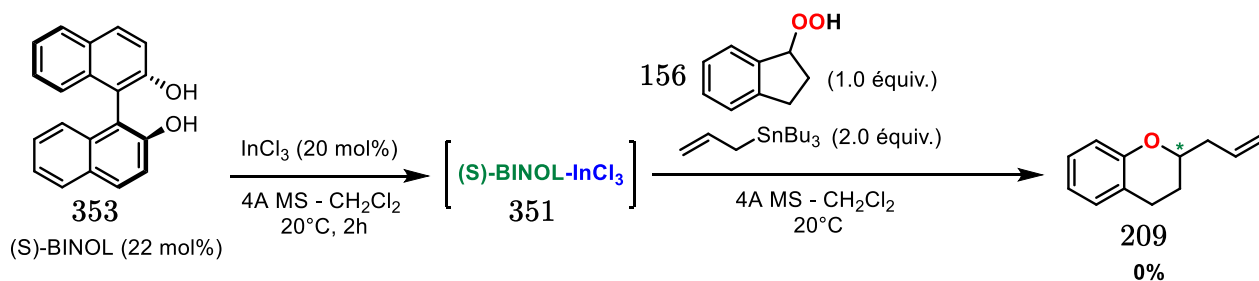


Figure 3.36 : Tentative de r\u00e9action tandem impliquant le r\u00e9arrangement de Hock catalys\u00e9 par le complexe (S)-BINOL-InCl₃ et addition d'allyltributylstannane.

Il en ressort qu'aucun produit **209** n'a été observé. Au contraire, une dégradation du milieu réactionnel a eu lieu, suggérant de nombreuses réactions secondaires. L'allyltributylstannane étant un composé bien plus nucléophile que l'allyltriméthylsilane¹⁹⁰, ceci pourrait expliquer une variation en termes de réactivité. Pour vérifier cela, une expérience témoin de la réaction tandem impliquant le clivage de Hock en présence d' InCl_3 et d'allyltributylstannane a été réalisée. Cette réaction nous a permis de confirmer que l'allyltributylstannane n'était pas un nucléophile toléré pour effectuer le processus tandem car une dégradation a été observée et le produit **209** n'a pas été obtenu (Figure 3.37).

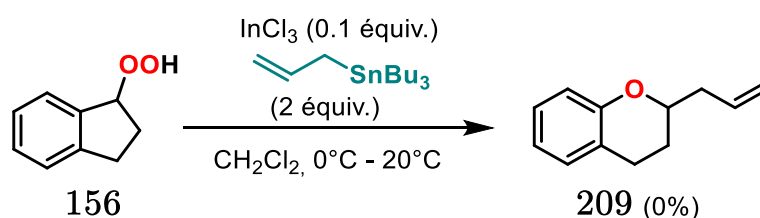


Figure 3.37 : Tentative de réaction tandem de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** catalysé par InCl_3 avec addition d'allyltributylstannane comme nucléophile externe.

Par la suite, nous avons émis l'hypothèse d'adapter la procédure de Teo et al. à l'utilisation d'allyltriméthylsilane qui est un nucléophile toléré pour effectuer l'allylation de Hosomi-Sakurai sur notre intermédiaire réactif. Afin de voir si la transmétallation entre l'indium et l'allyltributylstannane était transposable à notre cas, nous avons mis 1,0 équivalent d'allyltriméthylsilane en présence de 1,0 équivalent d' InCl_3 dans le dichlorométhane à 20°C pendant 24h. En comparant les spectres RMN de l'allyltriméthylsilane et du mélange réactionnel, nous n'avons pas observé de changement, ce qui indique qu'il n'existe pas de transmétallation entre le silicium et l'indium. Malgré cela, nous avons décidé de tester la réaction avec l'allyltriméthylsilane en présence du catalyseur (*S*)-BINOL- InCl_3 (Figure 3.38).

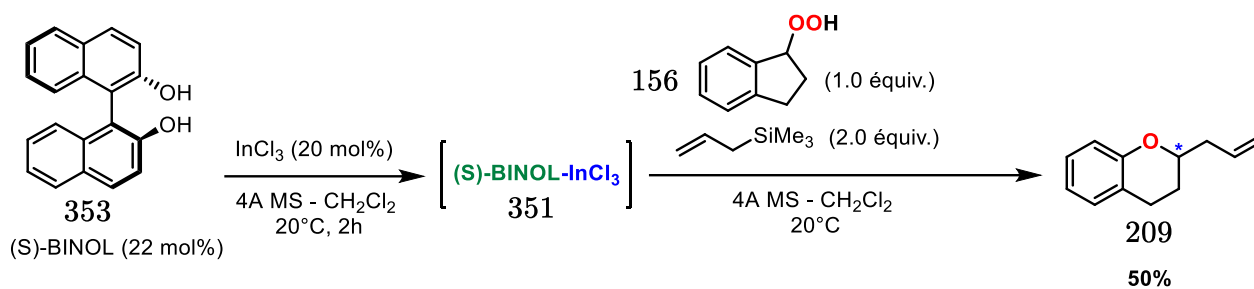


Figure 3.38 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai catalysée par le complexe (S)-BINOL-InCl₃.

Il est intéressant de voir que ces nouvelles conditions ont non seulement permis de promouvoir le réarrangement de Hock, mais aussi l'allylation de Hosomi-Sakurai avec un rendement total de 50%, proche de celui obtenu pour le composé **156** avec la procédure classique de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai (62%). Afin d'analyser les résultats concernant le contrôle énantiomérique, nous avons fait le choix d'utiliser la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) chirale. La HPLC chirale est une technique permettant de séparer des mélanges d'énantiomères qui repose sur l'utilisation d'une colonne chromatographique chirale constituée en générale de polymères chiraux, de cyclodextrines ou de dérivés amidon. Suite au développement d'une méthode optimisée en HPLC chirale capable de séparer nos énantiomères, nous avons observé que le produit de la réaction était racémique. Nous pouvons donc conclure que le complexe **351**, s'il a été formé, n'induit pas de réaction asymétrique.

Finalement, Joan Pereira, un stagiaire de Master 2 au Laboratoire LSO en 2023 a testé cette réaction en modifiant la nature du ligand chiral coordonné à InCl₃ (Figure 3.39). Malheureusement, seul des mélanges racémiques ou une absence de réactivité ont été obtenus.

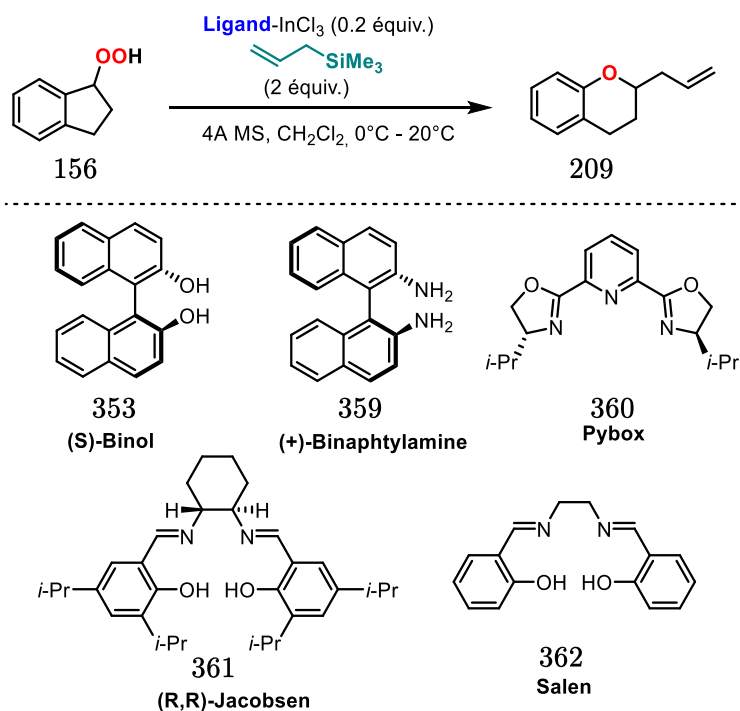


Figure 3.39 : Tentatives de réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai catalysée par différents complexes d' InCl_3 .

6. Conclusion

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse simple permettant l'accès à des cycles chromanes substitués à partir d'hydroperoxydes d'indan-1-yle secondaires et tertiaires. La stratégie initiale, basée sur un réarrangement de Hock couplé à des additions nucléophiles a permis l'obtention de produits 2-allylchromanes, notamment grâce à la promotion du catalyseur InCl_3 . L'inclusion de substituants de diverses natures a permis de confronter les résultats expérimentaux et théoriques afin d'illustrer les concepts abordés au Chapitre 2 concernant la réactivité. En vue de démontrer l'intérêt de cette nouvelle réaction, la méthode a été appliquée avec succès à la synthèse totale du produit naturel érythroccamide B. Enfin, nous avons proposé une voie de synthèse basée sur notre compréhension mécanistique du réarrangement de Hock pour créer intentionnellement un produit chiral issu de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, mais nos approches n'ont pas abouti.

Il est également à noter que la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai s'est avérée inefficace pour l'obtention de cycles benzoxépanes substitués à partir d'hydroperoxyde de tétraline tel que **156b**. Ceci a été mis en évidence et expliqué dans le Chapitre 2 avec l'ouverture des produits lactols issus du réarrangement de Hock. Pour pallier à cela, une réaction tandem impliquant le réarrangement de Criegee (Figure 3.40) et la formation d'un intermédiaire acylal stable (**363**) a été développée, permettant notamment l'insertion d'une gamme plus large de nucléophile silylés (TMSCN, TMSN₃, Et₃SiH). Nous avons fait le choix de ne pas détailler cette partie de notre travail dans ce manuscrit car il ne concernait pas directement l'étude de la réaction de Hock. Ce travail est décrit dans l'article publié récemment dans *J. Org. Chem.*¹⁴⁷.

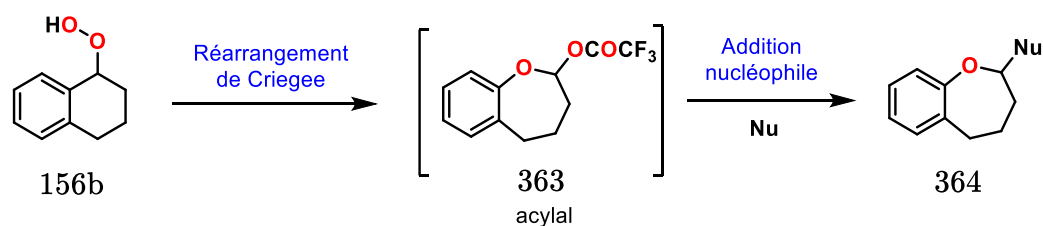


Figure 3.40 : Schéma de la stratégie permettant l'accès aux cycles benzoxépane substitués.

Dans la suite du manuscrit, nous allons utiliser la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai développée dans ce Chapitre afin d'étudier la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock. Ceci permettra notamment de démontrer l'efficacité de notre nouvelle voie de synthèse sur d'autres substrats, tout en abordant un sujet qui reste très peu étudié de nos jours.

CHAPITRE 4. ETUDE
DE LA SELECTIVITE
SP²/SP³ DU
REARRANGEMENT
DE HOCK ET
APPLICATION A LA
SYNTHESE DE
TETRAHYDROFURAN
ES-2-ARYLES

1. Introduction

Il existe très peu de travaux s'intéressant à l'étude de la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock. En effet, dans la majorité des cas, le clivage de Hock fait intervenir la migration d'un groupement allylique ou benzylique sans compétition possible avec la migration d'autres groupements. Par ailleurs, il est très rare d'observer la migration d'un carbone aliphatique hybridé sp^3 ^{104,110,191}. A notre connaissance, les travaux d'Anderson et Smith sur les dérivés hydroperoxyde de 1-phénylcycloalkyle¹⁰⁴ (**133**, **134** et **135**) sont les plus aboutis sur ce sujet. Comme introduit dans le Chapitre 1, ces auteurs ont analysé le réarrangement de Hock des hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle et ont observé le fait suivant : dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle **133** et de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle **134**, le mécanisme du réarrangement de Hock se déroule en partie *via* une expansion du cycle carboné aliphatique (Figure 4.1, migration sp^3).

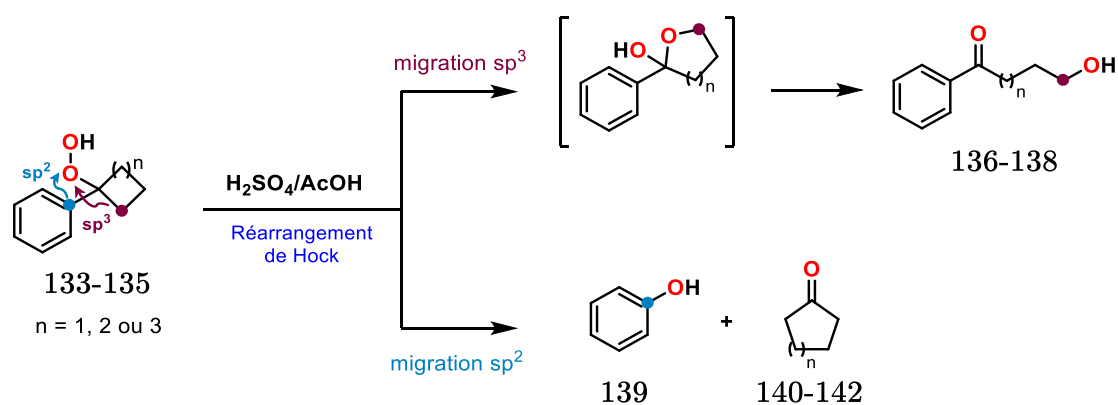


Figure 4.1 : Réarrangement de Hock des hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle catalysée par H_2SO_4 .

Les auteurs ont expliqué cela par un relâchement favorable de la tension du cycle aliphatique dû à l'insertion d'un atome d'oxygène supplémentaire, a fortiori dans le cas du cyclobutyle. En effet, cette migration sp^3 n'a pas été observée par les auteurs dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclohexyle **135** pour lequel la tension de cycle

est faible et qui aurait conduit à un cycle oxépane à 7 chaînons. Pour ce dernier, c'est le carbone sp^2 du groupe phényle qui migre vers l'oxygène le plus proche du groupement peroxyde, conduisant à la formation de phénol **139** et de cyclohexanone **142**.

Grâce à ces travaux pionniers dans le domaine et à notre compréhension approfondie du mécanisme du réarrangement de Hock, nous avons envisagé de tirer parti de ces résultats afin de compléter les études d'Anderson et Smith. Nous avons ainsi exploré la possibilité de modifier la sélectivité du réarrangement de Hock en jouant sur les propriétés électroniques du cycle aromatique du composé hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle. Plus précisément, nous nous sommes demandés si l'ajout de substituants de différentes natures (π -donneurs, π -attracteurs) sur le cycle aromatique pouvait permettre de contrôler la migration préférentielle d'un carbone sp^2 ou sp^3 , en fonction de la taille du cycle.

2. Etude théorique et expérimentale de la sélectivité sp^2/sp^3 du clivage de Hock pour le substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle

Nous avons initié nos recherches par une étude combinant à la fois DFT et expérience sur le réarrangement de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle **133**. Afin de simplifier les calculs, nous avons d'abord réalisé plusieurs approximations. Premièrement, grâce aux études théoriques du Chapitre 2 qui soulignent qu' $InCl_3$ monomérique est le catalyseur actif de la réaction de Hock, nous avons décidé de ne prendre en compte qu'une seule molécule d' $InCl_3$ dans nos modélisations. De plus, dans la mesure où nous souhaitons comparer ici des barrières énergétiques pour des espèces identiques en termes de nature et de nombre, nous avons supposé que les termes entropiques qui entreront en jeu ne changeront pas significativement les barrières relatives obtenues. En ce sens, nous n'avons pas utilisé la méthode QH précédemment favorisée qui nécessite des calculs supplémentaires. Au contraire, nous avons choisi de

présenter les résultats avec la méthode RRHO^{1/2} directement issue du logiciel Gaussian. Le profil énergétique des réarrangements de Hock sp² et sp³ de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle catalysé par InCl₃ est ainsi représenté sur la Figure 4.2.

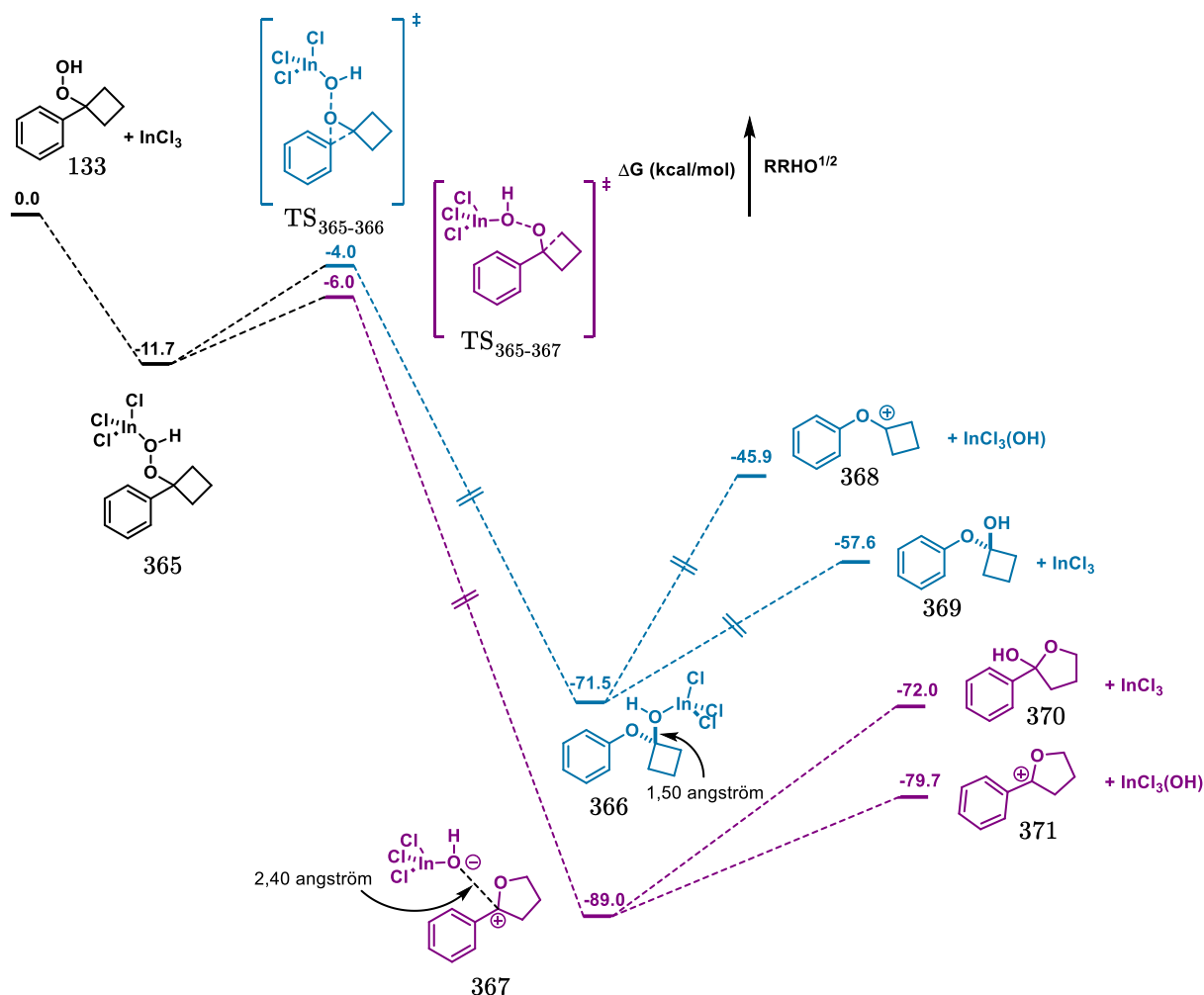


Figure 4.2 : Profil énergétique de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle calculé au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques .

En accord avec les travaux de Anderson et Smith¹⁰⁴, on remarque que la migration du carbone hybridé sp³ (TS₃₆₅₋₃₆₇) est favorisée de 2,0 kcal/mol par rapport à la migration du carbone sp² (TS₃₆₅₋₃₆₆). Comme mentionné précédemment, d'après les auteurs, l'expansion de cycle est favorisée, dû à un relâchement de la tension de cycle présente

dans le cyclobutane. Cette hypothèse est cohérente avec les observations théoriques dans la mesure où on calcule un gain thermodynamique bien plus important pour le produit **367** issu du réarrangement sp^3 que pour le produit **366** issu du réarrangement sp^2 , avec 17,5 kcal/mol d'écart entre les deux produits. Étonnamment, dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle, l'intermédiaire de Wheland issu du réarrangement sp^2 n'a pas pu être trouvé par calcul contrairement aux études DFT du Chapitre 2 sur le substrat **156**. Il semble que cet intermédiaire ne corresponde pas à un état stationnaire et se réarrange directement, sans barrière, pour former le produit **366**. Il est à noter que cet hypothétique intermédiaire de Wheland, issu de la formation de la nouvelle liaison C-O, correspondrait à un système spiro,spiro-tricyclique benzénium/époxyde/cyclobutane. Bien qu'une telle structure spiro,spiro 6/3/4 ne soit pas interdite, il est probable que les tensions de cycles pour un tel motif diminuent sa stabilité thermodynamique. Or nous avons vu précédemment que l'intermédiaire de Wheland possède une très faible stabilité cinétique puisque, au départ du substrat **156**, cet intermédiaire **178** (Figure 2.20) évolue spontanément vers le produit **180** via $TS_{178-180}$ sans barrière d'activation. L'ensemble de ces données justifie que l'intermédiaire de Wheland ne soit pas un état stationnaire au départ de **133**. Pour autant, l'analyse IBO (Figure 4.4) réalisée sur différentes structures issues de l'IRC au départ de l'état de transition montre, comme précédemment mais à un degré moindre, le caractère asynchrone de la transformation de Hock dans ce cas : le transfert électronique de la liaison σ C-C vers le cycle aromatique, associé à la rupture de la liaison C-C du réarrangement sp^2 , n'intervient qu'après un premier transfert du système π vers la liaison σ C-O associé à la formation de la liaison C-O (Figure 4.4 (a) et (b)).

Par ailleurs, on peut noter que de la même manière que pour le substrat **156**, le produit direct du réarrangement sp^2 est l'hémiacétal coordonné **366** et non le composé oxocarbénium. En effet, un écart en énergie de 11,7 kcal/mol existe entre l'hémiacétal

369 issu du réarrangement de Hock et l'oxocarbénium 368, empêchant la formation de ce dernier.

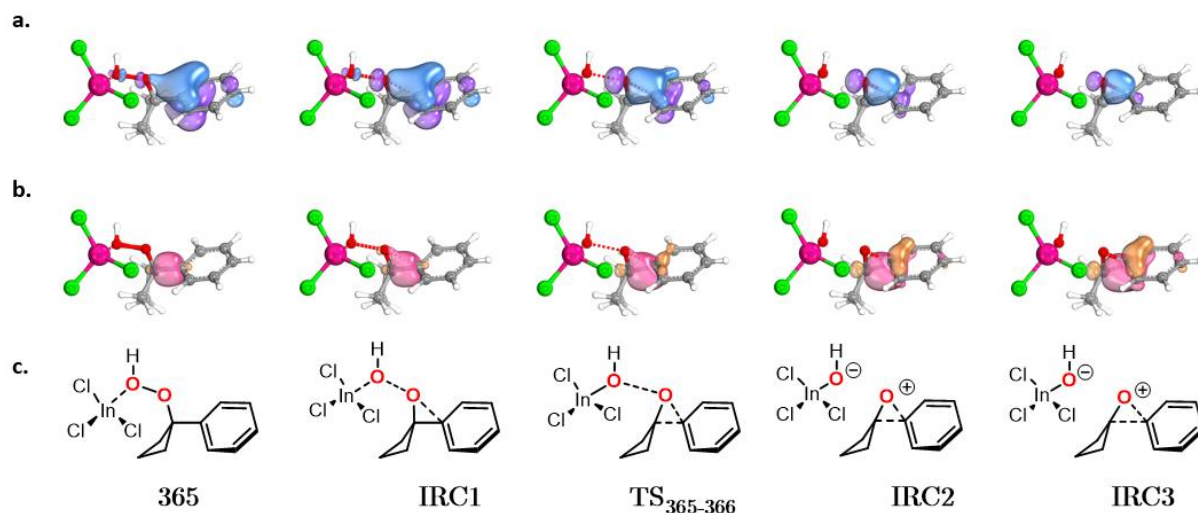


Figure 4.4 : Modifications de la structure électronique lors du réarrangement de Hock associé à la migration sp^2 . Calcul IBO correspondant à la formation de la liaison C-O (a) et à la rupture de la liaison C-C (b) et représentation Chemdraw des différents intermédiaires (c).

Concernant le réarrangement de Hock associé à la migration du carbone sp^3 , il est intéressant de remarquer que, si le mécanisme est globalement similaire à celui mis en évidence au Chapitre 2, avec rupture d'une liaison C-C et d'une liaison O-O et formation d'une liaison C-O, son analyse fine met en évidence des différences significatives. Tout d'abord, la tension de cycle présente dans le cyclobutane ne permet pas la formation d'un intermédiaire « époxyde », avec la formation de la nouvelle liaison C-O, sans rupture préalable de la liaison C-C. Ainsi, les analyses IBO nous indiquent le caractère totalement synchrone de la réaction, avec une migration du doublet d'électrons de la liaison σ C-C en train de se rompre vers la liaison σ C-O en train de se former (Figure 4.5 (a), les structures représentées sont issues de calculs IRC à partir de l'état de transition). Formellement, le mécanisme de réaction ne fait donc intervenir qu'un seul doublet d'électrons. De son côté, le groupe aryle ne semble donc

avoir qu'un rôle de spectateur. L'examen de la structure électronique le long du chemin de réaction infirme cet a priori (Figure 4.5 (b)). On observe en effet un transfert électronique du système π de l'aryl pour stabiliser la déficience électronique qui se crée sur l'atome de carbone porteur du groupement peroxyde (la liaison C-C(Ar) passe de 1,51 Å dans **365** à 1,49 Å dans $\text{TS}_{365-367}$ et à 1,44 Å dans **367**). Ce constat a une conséquence sur la nature du produit issu de ce réarrangement. Contrairement aux analyses du Chapitre 2, le produit issu du réarrangement sp^3 est un composé oxocarbénium électrophile et non un lactol coordonné (Figure 4.2 et Figure 4.5 (c)). En effet, la liaison O⁻-C⁺ du produit **367** est de 2,40 Å alors qu'elle est de 1,50 Å dans le produit coordonné **366** (Figure 4.2). Ceci s'explique par la stabilisation de l'oxocarbénium formé grâce à une donation électronique du cycle aromatique (Figure 4.5 (b)), en accord avec la formation d'un cation benzylique présentant plusieurs formes mésomères. Il est toutefois à noter qu'il existe une interaction à longue distance entre l'oxocarbénium et $\text{InCl}_3(\text{OH})^-$ dans l'intermédiaire **367** car si ces deux espèces sont complètement séparées, on observe une déstabilisation de 9,3 kcal/mol (**367** vs **371**). Ceci est cohérent avec la nature du solvant de réaction. En effet, le dichlorométhane est un solvant peu polaire et peu coordonnant, il sera ainsi défavorable d'avoir une espèce ionique isolée dans le solvant. La mise en évidence de l'influence du groupe aryle sur le réarrangement de Hock sp^3 permet également d'émettre une hypothèse que la suite de ce travail nous permettra d'explorer : la barrière d'activation de ce réarrangement devrait, comme pour le réarrangement issu du carbone sp^2 , dépendre de la richesse électronique de ce groupe aryle.

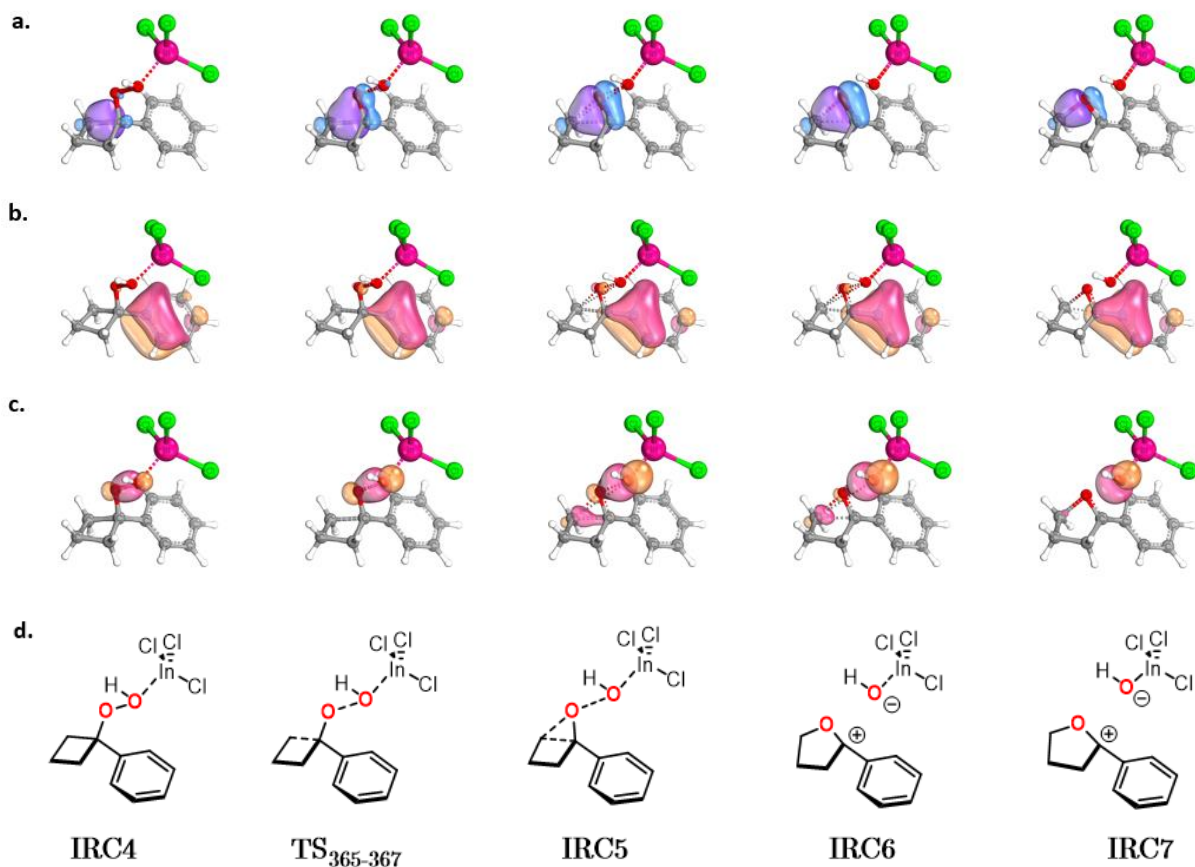


Figure 4.5 : Modifications de la structure électronique lors du réarrangement de Hock associé à la migration sp^3 . Calcul IBO correspondant à la rupture de la liaison C-C (a), à la donation électronique de la part du cycle aromatique (b) et de la rupture de la liaison O-O (c). Représentation Chemdraw des différents intermédiaires (d).

Afin de confronter ces résultats théoriques à l'expérience, la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai a été adaptée au substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle afin de réaliser des tests expérimentaux. Il est à noter qu'en raison de l'importante instabilité du substrat hydroperoxyde, qui rend son isolement impossible, nous avons dû ajuster notre approche et apporter des modifications aux conditions de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai. Le 1-phénylcyclobutan-1-ol **374** est le substrat à partir duquel la synthèse du peroxyde sera réalisée *in situ* afin qu'il subisse par la suite une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, le tout dans un procédé monotope. Le 1-phénylcyclobutan-1-ol **374** a été synthétisé en une séquence monotope en deux étapes. Premièrement un bromure d'arylmagnésium (**373**) a été généré *in situ* à partir du

bromobenzène **372** et de magnésium solide, puis, la cyclobutanone a été ajoutée dans la milieu réactionnel pour fournir le produit **374** avec un rendement quantitatif (Figure 4.6). Par la suite, l'utilisation de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (t-BuOOH) associé à l'acide *para*-toluènesulfonique anhydre (APTS) a permis de synthétiser un peroxyde stable (**375**) dans le milieu réactionnel, tout en évitant la libération d'eau. Il est à noter que cette libération d'eau devait être évitée car elle aurait pu entrer en compétition avec le nucléophile externe ajouté lors de la deuxième étape. Une fois la présence du peroxyde de *tert*-butyle dans le milieu réactionnel confirmée par chromatographie sur couche mince, le catalyseur InCl₃ et l'allyltriméthylsilane ont été ajoutés afin d'effectuer le clivage de Hock et l'allylation de Hosomi-Sakurai avec un très bon rendement de 78% pour le produit **376** (Figure 4.6).

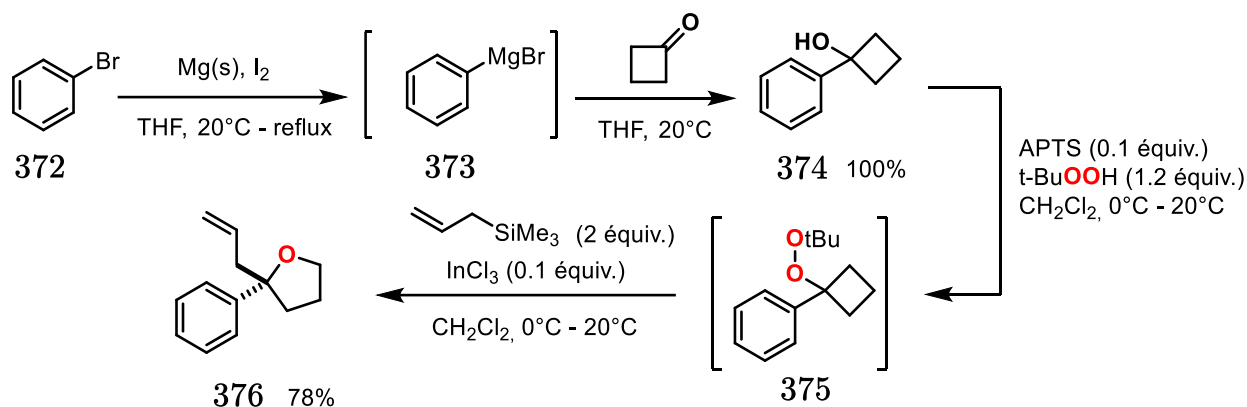


Figure 4.6 : Synthèse du produit **376** en 2 séquences monotope.

En accord avec les études DFT réalisées, seul le produit **376** issu de la migration du carbone sp³ a été observé expérimentalement. Par ailleurs, on remarque que l'intermédiaire oxocarbenium résultant du réarrangement a été suffisamment stable pour être piégé par l'allyltriméthylsilane, ce qui est cohérent avec le profil énergétique calculé (Figure 4.2). De plus, en évitant la présence d'eau dans le milieu réactionnel, toute compétition à l'addition nucléophile de l'allylsilane sur l'oxocarbenium électrophile a été empêchée. En effet, le nucléophile tBuO⁻, libéré au cours de la réaction

dans le milieu réactionnel, s'est révélé être un très mauvais nucléophile en raison de son encombrement stérique important, comme nous l'avions anticipé.

A ce stade, il est important de souligner que l'écart des barrières énergétiques mis en évidence entre la migration du carbone sp^3 et la migration du carbone sp^2 est faible (2,0 kcal/mol), ce qui suggère la possibilité d'inverser la réactivité sp^3 vs sp^2 en modifiant les propriétés électroniques du cycle aromatique. On peut en effet émettre l'hypothèse que l'ajout d'un substituant π -donneur sur le groupe aryle permettra d'abaisser suffisamment la barrière de la migration sp^2 pour la rendre inférieure à la barrière de la migration sp^3 . Dans la suite, nous allons donc étudier la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock sur des substrats hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitués avec une approche combinant théorie et expérience.

3. Exemplification de la sélectivité sp^2/sp^3 sur des substrats hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle substitués

3.1 Synthèse de substrats 1-phénylcyclobutan-1-ol substitués

Les substrats 1-phénylcyclobutan-1-ol ont été synthétisés par addition d'un arylmagnésien ou d'un aryllithien (issus des bromoarènes substitués correspondants) sur la cyclobutanone. La séquence monotope a eu lieu en deux étapes : (1) formation d'un réactif de Grignard (Figure 4.7, (i)) ou d'un organolithien (Figure 4.7, (ii)), puis (2) addition de la cyclobutanone. Les substrats ont été facilement obtenus avec des rendements très satisfaisants (58% - 100%) excepté pour le composé **384** (26%).

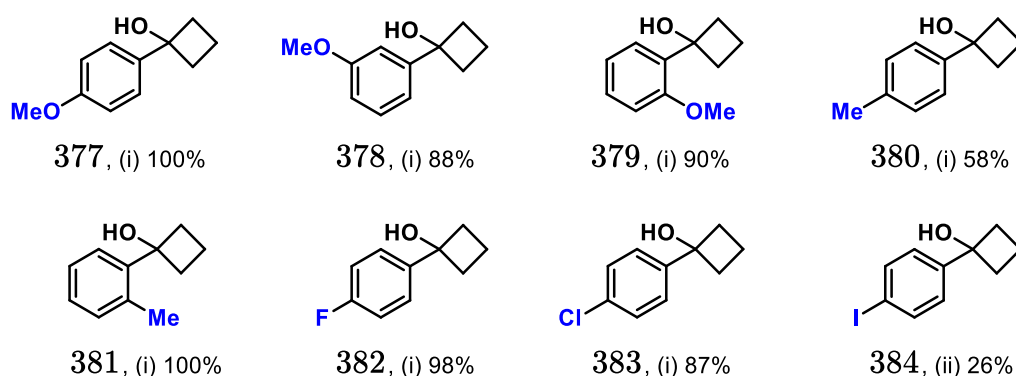
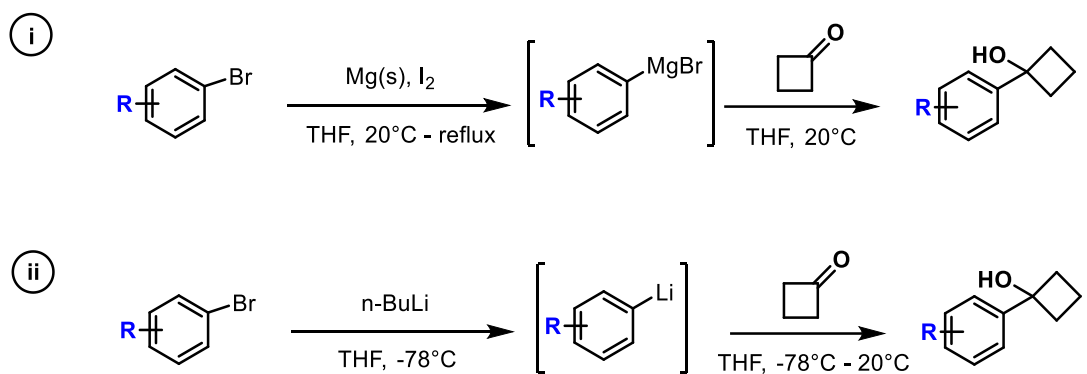


Figure 4.7 : Synthèse des substrats 1-phénylcyclobutan-1-ol substitués par addition d'un arylmagnésien ou d'un aryllithien sur la cyclobutanone.

Il est à noter que pour cette étude, nous nous sommes uniquement intéressés à l'effet de substituants π -donneurs, qui étaient les seuls susceptibles d'inverser la sélectivité du réarrangement de Hock. Dans la suite, nous allons partager les résultats en fonction de la nature du substituant présent sur le cycle aromatique.

3.2 Effet d'un substituant OMe sur la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock

Dans la suite, les termes « *ortho* », « *mé*ta » et « *para* » utilisés pour définir la position des substituants sur le cycle aromatique sont relatifs à la position de la rupture de la liaison C-C lors du réarrangement de Hock associé à la migration du carbone sp^2 .

Le groupement OMe étant le substituant le plus π -donneur parmi ceux que nous avons testés, nous avons décidé d'étudier son influence en position *ortho*, *mé*ta et *para*. De cette manière, nous avons cherché à comprendre l'effet de ces différentes positions sur la sélectivité sp^2/sp^3 du clivage de Hock.

Premièrement, lorsque le groupement OMe substitué en *para* du cycle aromatique, la DFT prédit une inversion de la sélectivité par rapport au substrat non substitué, avec une migration sp^2 favorisée de 0,9 kcal/mol (Figure 4.8 (A)). En effet, la barrière d'activation de la migration sp^2 est abaissée de 2,3 kcal/mol du fait de la présence du substituant p-OMe, passant de 7,7 (de **365** à **TS**₃₆₅₋₃₆₇, Figure 4.2) à 5,4 (de **385** à **TS**_{385-Hock sp^2} , Figure 4.8) kcal/mol. A l'inverse, la barrière d'activation de la migration sp^3 reste quasi-inchangée, augmentant très légèrement de 5,7 à 6,3 kcal/mol. Contrairement à ce que nous avons envisagé, dans ce cas, l'enrichissement électronique du groupe aryl ne permet pas une meilleure stabilisation du carbone électrophile issu de la migration sp^3 . Comme attendu après nos résultats précédents sur le composé **133**, l'intermédiaire de Wheland n'a pas été trouvé par calcul pour ce composé. Néanmoins, les analyses IBO montre un mécanisme similaire à celui du substrat hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** où une partie des électrons du système π de l'aryle est transférée à l'oxygène le plus proche du groupement OOH permettant ainsi la formation de la nouvelle liaison C-O (Figure 4.8 (B), les structures représentées sont issues de calculs IRC à partir de l'état de transition). L'inversion de sélectivité pour ce substrat **377** n'est donc pas surprenante car le groupement OMe peut délocaliser ses électrons, stabilisant ainsi l'état de transition du réarrangement sp^2 . Cet effet π -donneur peut être observé directement sur la longueur C(Ar)-O(Me) qui diminue de 1,36 Å à 1,32 Å entre l'intermédiaire **385** et l'état de transition du réarrangement de Hock associé à la migration sp^2 . Malgré cela, il est à noter que l'écart énergétique obtenu entre les barrières du réarrangement sp^2 et sp^3 est faible (0,9 kcal/mol) et ne devrait pas traduire une inversion complète de la sélectivité. On s'attend théoriquement à un ratio 82:18 en

faveur du réarrangement sp^2 . Les tests expérimentaux sur ce substrat ont démontré que seul le réarrangement sp^2 avait lieu, avec un excellent rendement de 94% pour le bromoanisole **386** et la cyclobutanone **140** (Figure 4.8 (C)). Ainsi, même si la DFT ne peut pas prédire le ratio exact des produits, il est intéressant de constater qu'elle permet d'anticiper la migration majoritaire pour ce substrat et pour le substrat non substitué **133**. Dans l'ensemble, les résultats théoriques restent donc cohérents avec les observations expérimentales. Même si cet aspect n'a pas été étudié en détail car il nous a semblé d'intérêt mineur, nous pouvons faire l'hypothèse que la différence observée est liée au niveau de calcul utilisé et/ou à l'influence du groupement ^tBu sur les barrières d'activation.

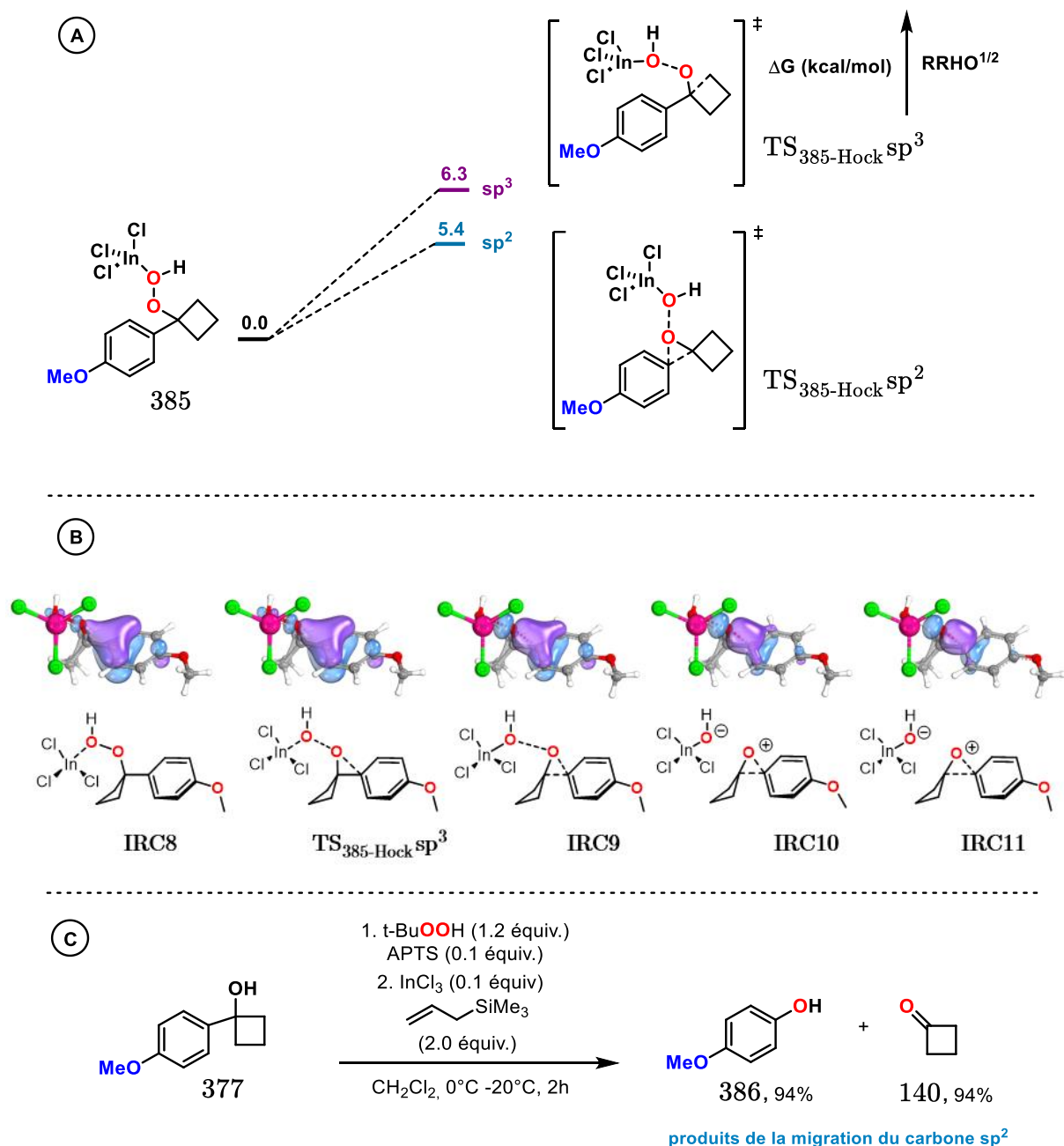


Figure 4.8 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement OMe en *para* calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Analyses IBO du réarrangement de Hock sp² du substrat **385** (C) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **377**.

Contrairement à ce qui a été obtenu avec les substrats du Chapitre 3, on observe expérimentalement que suite au réarrangement sp², l'allylation de Hosomi-Sakurai n'a pas pu être réalisée sur le produit de la réaction de Hock (hémiacétal coordonné). Nos

calculs montrent que la dissociation de $\text{InCl}_3(\text{OH})^-$ de l'hémiacétal est approximativement aussi difficile pour les différents substrats non substitués (+28.5 kcal/mol de **180** à **157**, Figure 2.23 et +25.6 kcal/mol de **366** à **368**, Figure 4.2, avec la méthode RRHO^{1/2}). L'intermédiaire hémiacétal est par ailleurs très instable cinétiquement et se réarrange rapidement pour donner un dérivé phénol et la cyclobutanone, ce qui empêcherait ainsi l'addition nucléophile. Une autre hypothèse plausible est que l'encombrement stérique lié au groupe ^tBu défavoriserait l'approche de l'allylsilane (voir le mécanisme postulé Figure 3.25), ce qui empêcherait cette allylation.

Lorsque le groupement OMe est positionné en *mé*ta, les calculs DFT anticipent la migration unique du carbone sp^3 (Figure 4.9 (A)). Concernant la migration sp^2 , ces résultats sont cohérents avec les études théoriques du Chapitre 2 qui expliquent que la position *mé*ta n'a que peu d'influence sur la réactivité du réarrangement de Hock. A cette position, il n'y a pas de délocalisation possible des électrons du groupement OMe, donc l'état de transition du clivage de Hock associé à la migration du carbone sp^2 ne peut pas être stabilisé. On remarque que la barrière obtenue pour le réarrangement sp^2 est supérieure de 1,9 kcal/mol par rapport au composé non substitué **133**, en accord avec ce qui a été calculé sur les dérivés indanyl substitués (Figure 2.22). A l'inverse, la migration sp^3 s'avère légèrement plus facile que dans le cas non substitué, ce qui conduit à un écart énergétique de 5,4 kcal/mol entre les deux barrières (migration sp^2 vs sp^3), ce qui correspond à un ratio théorique 100:0 en faveur du produit issu de la migration sp^3 . Le substrat **378** a ensuite été engagé dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, produisant le 2-allyl-2-aryltetrahydrofurane **388** avec un très bon rendement de 67% (Figure 4.9 (B)). La formation de ce produit, résultant de la migration du carbone sp^3 , est cohérente avec les résultats théoriques et montre une réactivité similaire au substrat non substitué **133**. On observe toutefois une légère baisse de rendement (67% vs 78%).

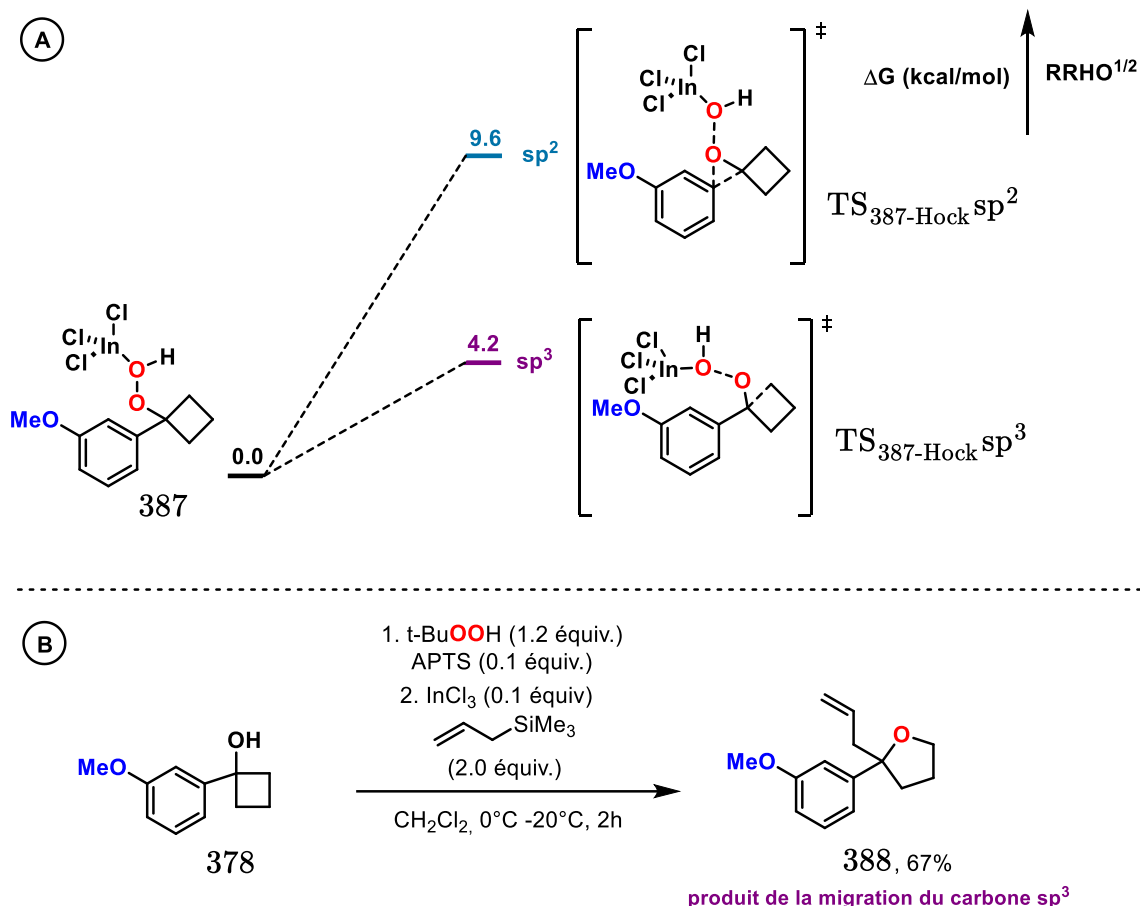


Figure 4.9 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement OMe en *mé*ta calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **378**.

Enfin, si l'on substitue l'aryle par un groupe OMe en *ortho*, de la même manière que pour le composé **377**, la DFT prédit une inversion de la sélectivité du réarrangement de Hock avec une migration sp^2 favorisée de 1,6 kcal/mol par rapport à la migration sp^3 (Figure 4.10 (A)). Ceci est cohérent avec les analyses IBO et NBO du Chapitre 2 où il a été mis en évidence que les positions *ortho* et *para* avaient un effet similaire sur la stabilisation ou la déstabilisation du réarrangement de Hock lors de la migration de l'aryle. Expérimentalement, la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **379** mène à la formation de 54% de *o*-méthoxyphénol **391** et de cyclobutanone (issus de la migration sp^2) et 11% de 2-allyl-2-aryltetrahydrofurane **390** (issu de la migration sp^3) (Figure 4.10 (B)). Ces résultats expérimentaux correspondent

à un ratio 83:17 en faveur des produits issus du réarrangement sp^2 . Or, la DFT anticipait un ratio 97:3 avec un écart énergétique de 1,6 kcal/mol entre les deux réarrangements. Les résultats théoriques sont en accord avec les observations expérimentales, avec un niveau de précision assez intéressant. Malgré cela, il est à noter que les résultats théoriques n'atteignent pas la précision chimique et ne permettent pas des prédictions quantitatives. En effet, le composé **377** substitué par un OMe en position *para* n'a donné que les produits issus de la migration sp^2 lors de la réaction tandem, alors que l'écart entre les barrières énergétiques liées aux deux réarrangements de Hock était plus faible que pour le composé **379** substitué par un groupement OMe en *ortho* (0,9 kcal/mol vs 1,6 kcal/mol).

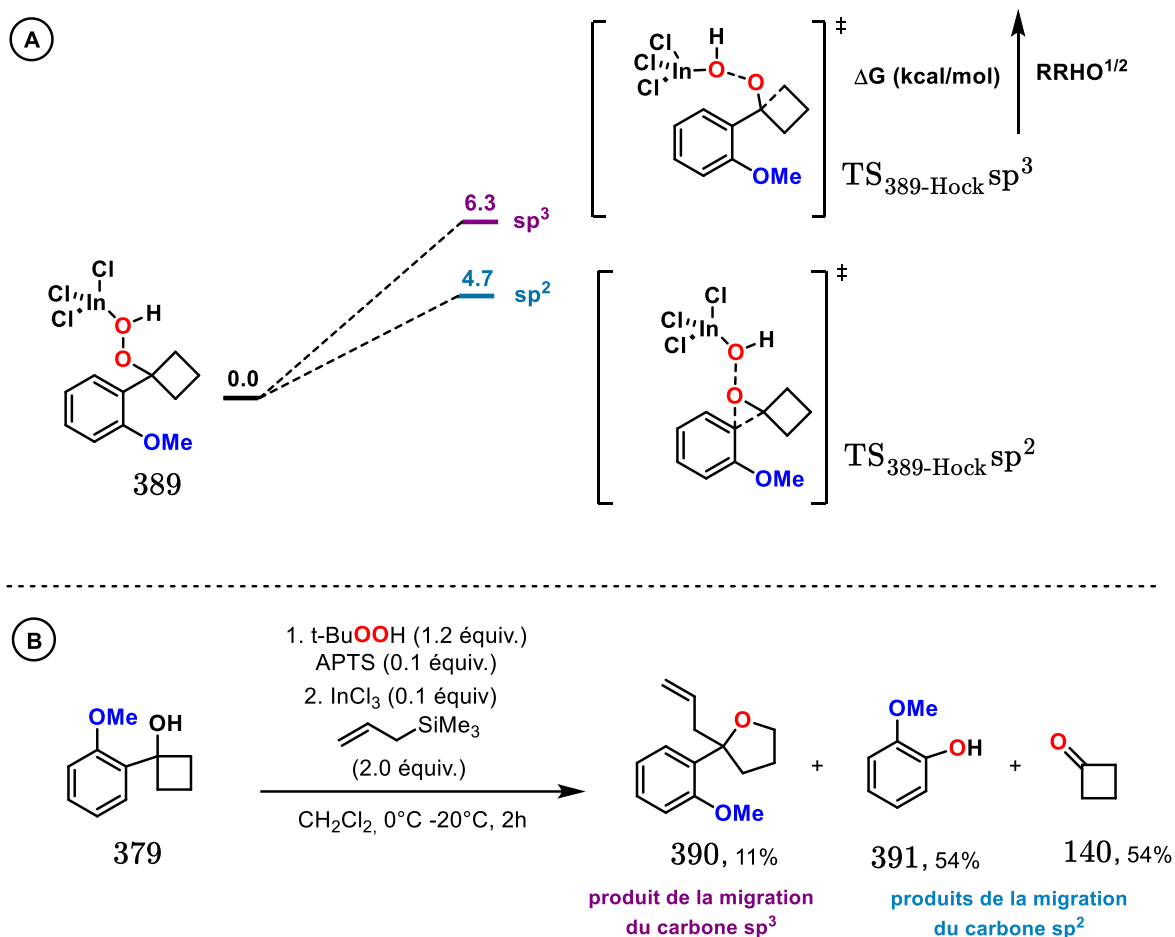


Figure 4.10 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement OMe en *ortho* calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **379**.

3.3 Effet d'un substituant méthyle sur la sélectivité sp²/sp³ du réarrangement de Hock

Dans cette partie, nous souhaitons étudier l'influence d'un groupement méthyle en position *para* et *ortho* de l'aryle sur la sélectivité sp²/sp³ du réarrangement de Hock. La position *para* permettra de voir si un substituant méthyle est suffisamment donneur pour inverser la sélectivité alors que la position *ortho* nous permettra d'évaluer l'influence de la gêne stérique sur la sélectivité du réarrangement.

Tout d'abord, lorsque le méthyle est positionné en position *para*, les études théoriques anticipent une migration du carbone sp³ favorisée de 1,0 kcal/mol par rapport à la migration du carbone sp² (Figure 4.11 (A)). Cet écart énergétique est plus faible que

dans le cas non substitué mais il indique le même chemin de réaction majoritaire. Il correspond à un ratio 83:17 en faveur du réarrangement sp^3 et indique donc que le groupement méthyle n'est pas suffisamment électrodonneur pour inverser complètement la sélectivité. En accord avec les études DFT, la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai du substrat **380** a donné lieu à la formation majoritaire du 2-aryltetrahydrofurane **393** issu de la migration sp^3 , avec un rendement de 33%, et à la formation minoritaire du *p*-crésol **394** et de la cyclobutanone issus du réarrangement sp^2 avec un rendement de 12% (Figure 4.11 (B)). Il est à noter que les rendements obtenus correspondent à un ratio 73:27, proche de celui anticipé par la DFT (83:17). Dans l'ensemble, le méthyle positionné en *para* abaisse la barrière d'activation du réarrangement de Hock pour la migration sp^2 , ce qui est cohérent avec les analyses IBO et NBO du Chapitre 2. Cependant, cette stabilisation n'est pas suffisante pour inverser complètement la sélectivité du réarrangement. Il est également à noter que pour ce substrat, on observe une chute du rendement total de la réaction de Hock ($sp^2 + sp^3$) par rapport aux substrats **133**, **377-379** (45% vs 78%, 94%, 67% et 65%). Cette diminution du rendement pourrait être attribuée à la volatilité du produit *p*-crésol. En effet, la cyclobutanone n'est jamais isolée car elle est trop volatile, et le rendement est donc calculé en fonction de la quantité de phénol substitué récupéré. Cependant, ces composés phénols sont généralement assez volatils, et il est possible qu'une partie soit perdue lors de l'évaporation du solvant après le traitement de la réaction.

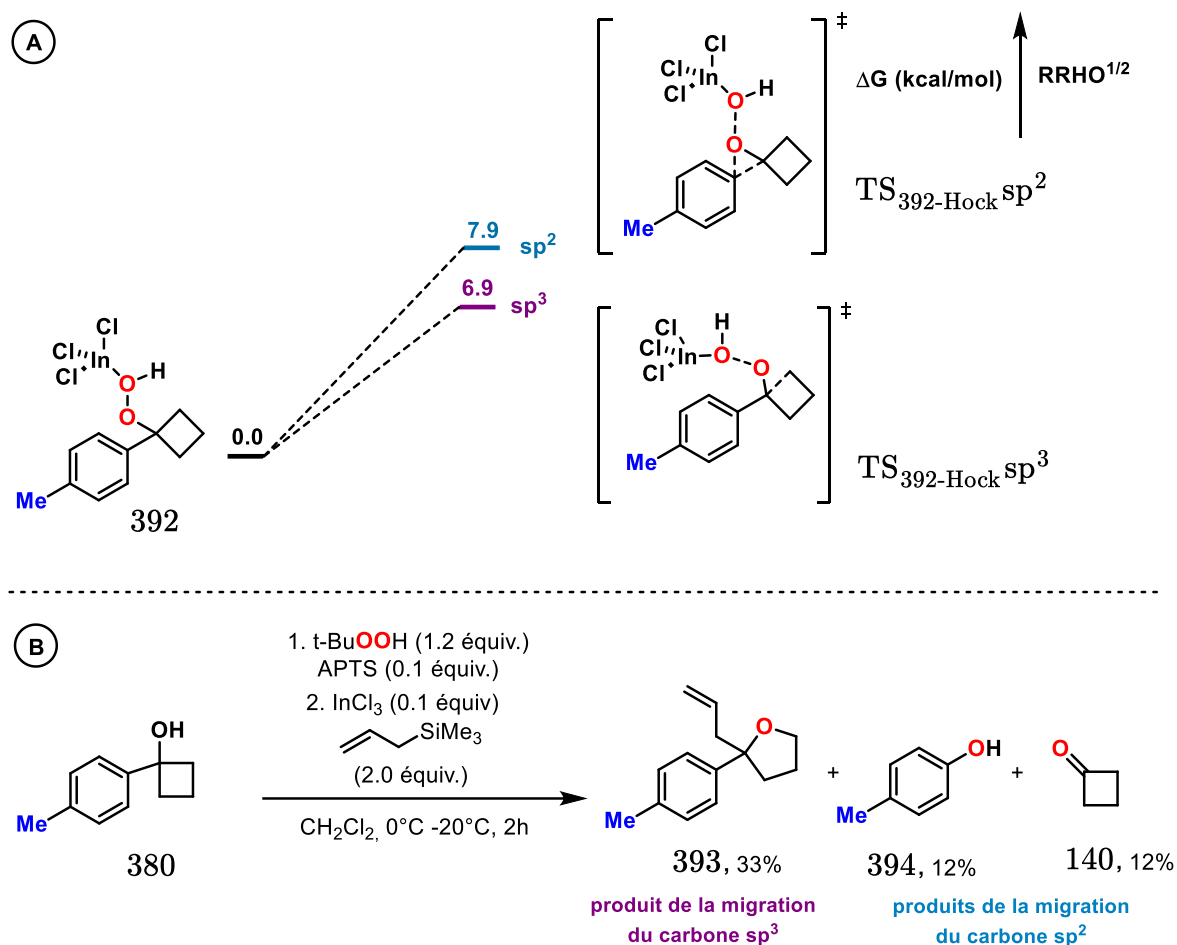


Figure 4.11 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement Me en *para* calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **380**.

Etonnamment, lorsque le groupement méthyle est substitué en position *ortho*, la migration majoritaire prédite par la DFT est la migration sp^2 (Figure 4.12 (A)), contrairement au substrat **380** substitué par un groupement méthyle en position *para*. Il est toutefois important de noter que l'écart entre les deux migrations reste très faible (0,6 kcal/mol) et ne prédit pas une inversion complète de la sélectivité du réarrangement de Hock, mais un ratio 73:27 en faveur du produit sp^2 . Expérimentalement, seul le produit issu de la migration sp^3 est obtenu, ce qui n'est pas cohérent avec les résultats théoriques (Figure 4.12 (B)). Plusieurs hypothèses peuvent être émises concernant ce résultat. De la même manière que précédemment, les produits

issus du réarrangement sp^2 (*o*-crésol + cyclobutanone) sont volatiles et n'ont peut-être pas pu être isolés après évaporation du solvant, ce qui expliquerait également le mauvais rendement obtenu (33%). D'autre part, comme indiqué précédemment, la précision de nos calculs reste en deçà de la précision chimique, donc un écart de 0,6 kcal/mol entre les deux migrations ne permet pas de conclure quant au processus majoritaire, d'autant plus qu'il a déjà été observé que la modélisation DFT conduit à des résultats insatisfaisants pour l'étude de la gêne stérique d'un groupement méthyle en *ortho*¹⁹².

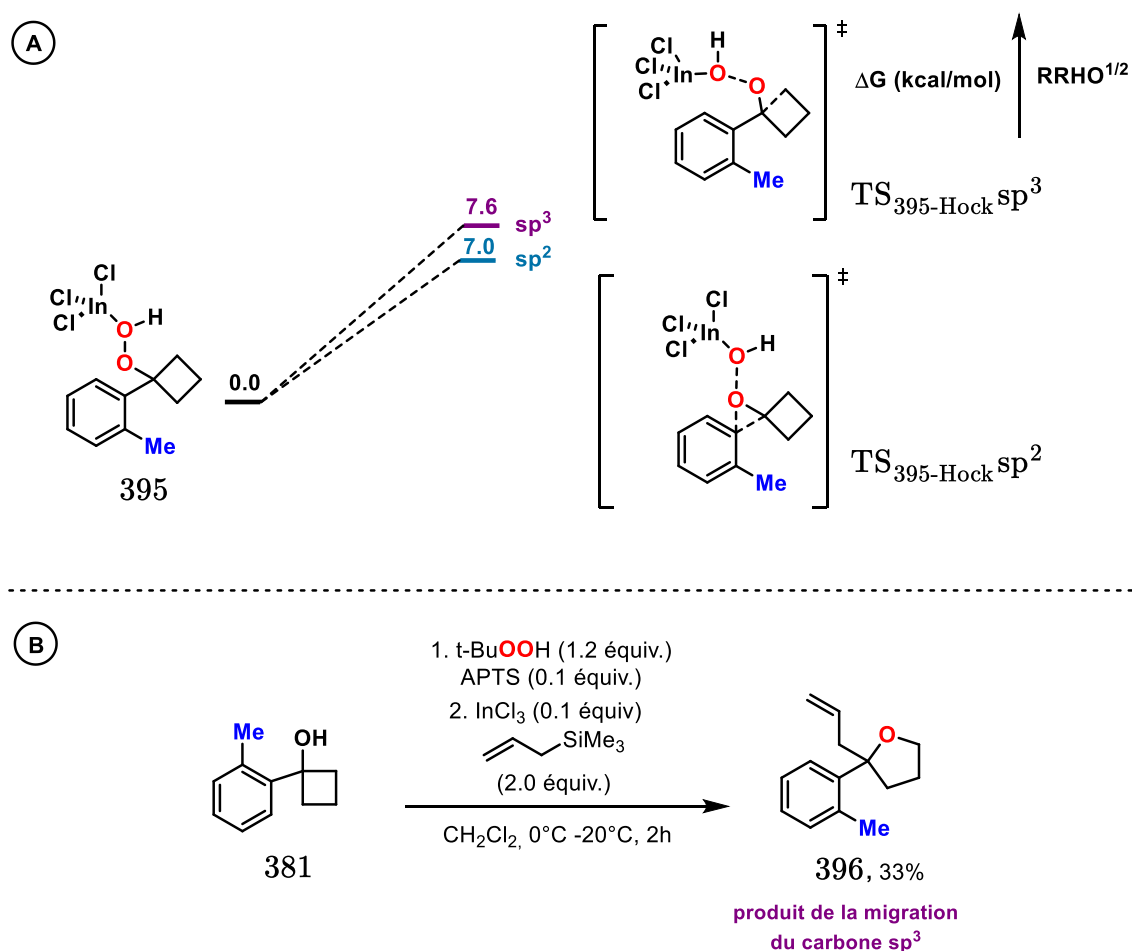


Figure 4.12 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement Me en *ortho* calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur le substrat **381**.

3.4 Effet d'un substituant halogène sur la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock

La dernière catégorie de substituants que nous avons étudiée est constitué d'atomes halogène. Pour cette étude, nous avons choisi d'inclure les atomes de fluor, chlore et iode tous positionnés en *para* de l'aryle, car cette position semble avoir le plus d'influence sur la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock. De la même manière que pour le Chapitre 3, nous avons jugé ces substituants intéressants dans la mesure où ils ont à la fois des propriétés de π -donneurs, mais aussi de σ -attracteurs en raison de leur importante électronégativité. Les calculs ont été réalisés uniquement sur les substrats substitués par un fluor et un chlore.

Conformément aux études théoriques menées au Chapitre 2 qui ont démontré que les atomes d'halogène n'influençaient pas la réactivité du réarrangement de Hock en position *para*, la DFT a prédit une migration sp^3 majoritaire pour les substrats **382** et **383** (Figure 4.13 (A)). Cette migration est favorisée de 2,3 kcal/mol pour le composé fluoré et de 3,1 kcal/mol pour le composé chloré, par rapport à la migration du carbone sp^2 . Ces résultats sont similaires à ceux obtenus pour le composé non substitué (écart de 2,0 kcal/mol en faveur du réarrangement sp^3), ce qui est cohérent avec les études du Chapitre 2. Expérimentalement, seuls les 2-aryltétrahydrofuranes (**399**, **400** et **401**) résultants du réarrangement sp^3 lors de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai ont été observés (Figure 4.13 (B)), ce qui concorde parfaitement avec les résultats théoriques où seule la migration sp^3 est obtenue. Cependant, les rendements ont été moins élevés avec les substituants halogènes (F : 47%, Cl : 37% et I : 54%) qu'avec le substrat non substitué **133** (78%), contrairement aux réactions impliquant les substrats hydroperoxydes d'indan-1-yle substitués du Chapitre 3 (F : 74%, Cl : 63% et H : 62%). Malgré cela, il est important de souligner que ces réactions peuvent impliquer une variabilité expérimentale, il serait donc utile de refaire les expériences plusieurs fois pour confirmer ces résultats. Dans l'ensemble, on constate une nouvelle fois que l'effet

π -donneur et σ -attracteur des atomes d'halogène semblent se compenser, conduisant à des résultats théoriques et expérimentaux similaires à ceux obtenus avec le substrat non substitué.

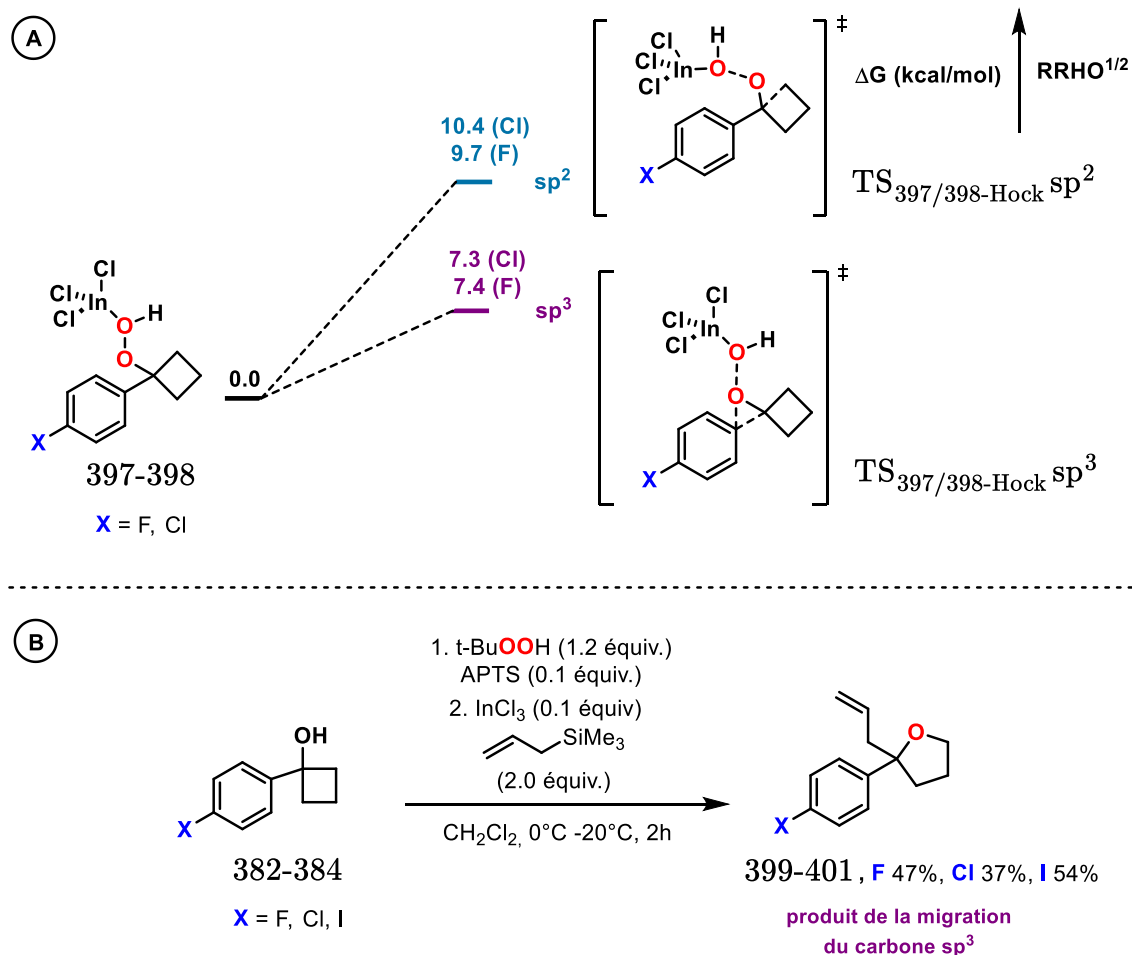


Figure 4.13 : (A) Barrières énergétiques de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle substitué par un groupement halogène X (X=F,Cl ou I) en *para* calculées au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques. (B) Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai sur les substrats **382-384**.

Pour compléter cette étude, de la même manière que dans le Chapitre 3, nous avons décidé de tester la procédure adaptée sur le substrat **133** en faisant varier la nature du nucléophile pour tenter de piéger le composé oxocarbenium **367** issu du réarrangement de Hock après une migration sp^3 .

4. Test de différents nucléophiles externes pour piéger le composé oxocarbénium

Nous avons ainsi engagé le substrat **133** dans une réaction séquentielle de peroxydation, suivie d'une réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock et l'addition d'un nucléophile externe (Figure 4.14). Cette réaction présente quelques différences par rapport à celle décrite dans le Chapitre 3 (§ 1). En plus de l'ajout d'une étape de peroxydation, il a été souligné que le produit direct du réarrangement de Hock pour une migration sp^3 est un composé oxocarbénium électrophile, ce qui devrait favoriser la réactivité avec les nucléophiles par rapport au lactol coordonné **180** du Chapitre 3.

Conformément aux études du Chapitre 3, l'allylsilane **313** a permis de réaliser l'allylation sur le composé oxocarbénium issu de la réaction de Hock (Figure 4.14). Le rendement obtenu a été plus faible que pour l'allyltriméthylsilane **214** (38% vs 78%), de la même manière que pour le substrat hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** (22% vs 62%). Par ailleurs, le nucléophile triéthylsilane **407** a également été toléré pour effectuer l'addition sur le composé oxocarbénium, avec un bon rendement de 61% (Figure 4.14), ce qui n'était pas le cas auparavant d'après les travaux réalisés par la Dr. Bosnidou avec les hydroperoxydes d'indan-1-yle.

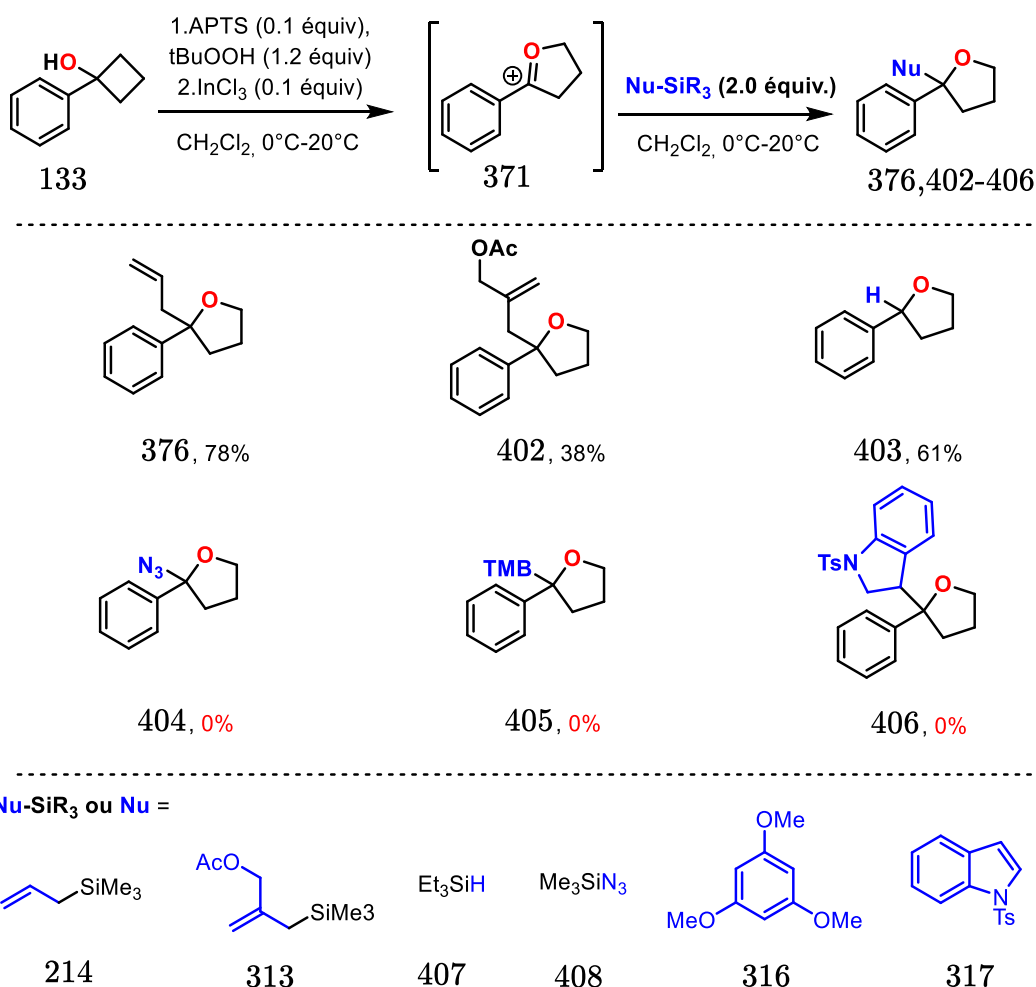


Figure 4.14 : Réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock et l'addition d'un nucléophile

Le mécanisme d'addition du nucléophile Et_3SiH implique en général une catalyse par un métal de transition ou un acide de Lewis¹⁹³. Par exemple, en 2008, Sakai et ses collègues ont mis en évidence la possibilité de réduire un amide par Et_3SiH associé au catalyseur InBr_3 ¹⁹⁴ (Figure 4.15). Ces derniers ont proposé comme mécanisme une étape de transmétallation entre le silicium et l'indium(III) pour former HInBr_2 (Figure 4.15 encadré), qui serait l'espèce capable d'effectuer l'addition d'un hydrogène sur le carbone électrophile de l'amide.

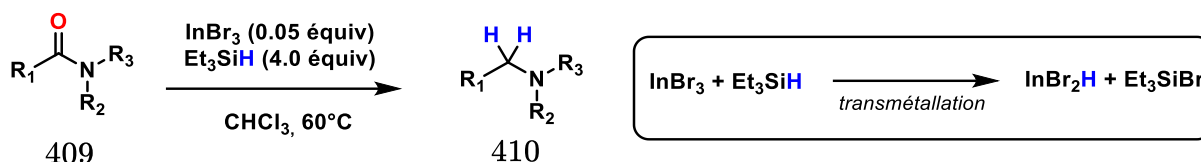


Figure 4.15 : R\u00e9duction d'amide par Et_3SiH catalys\u00e9e au bromure d'indium(III).

Ce m\u00e9canisme n'est pas applicable dans notre situation car, suite \u00e0 des v\u00e9rifications, nous n'avons pas d\u00e9tect\u00e9 d'\u00e9tape de transm\u00e9tallation entre InCl_3 et Et_3SiH , du moins \u00e0 l'\u00e9chelle de temps de nos r\u00e9actions. Nous avons en effet r\u00e9alis\u00e9 une exp\u00e9rience en mettant 1,0 \u00e9quivalent de Et_3SiH avec 1,0 \u00e9quivalent de InCl_3 en pr\u00e9sence de dichlorom\u00e9thane \u00e0 20°C pendant 5h, et aucune diff\u00e9rence n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e entre les spectres RMN de ce m\u00e9lange et celui de Et_3SiH seul. Il semble donc que, dans notre cas, l'\u00e9lectrophilie de l'oxocarb\u00e9nium issu de la r\u00e9action de Hock soit suffisante pour subir une hydrosilylation directe et former \u00e0 la fois le produit **403** et le produit secondaire Et_3SiOH **411** (Figure 4.16).

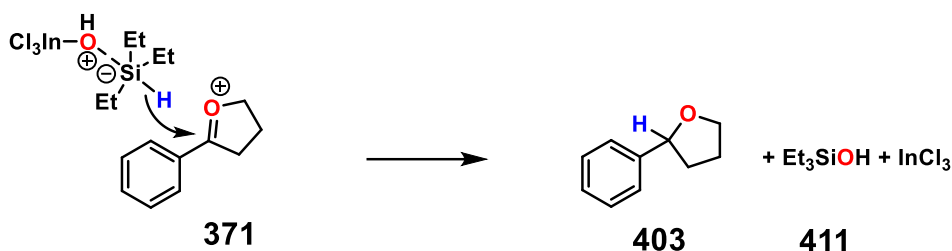


Figure 4.16 : M\u00e9canisme plausible de l'addition entre Et_3SiH et l'oxocarb\u00e9nium **371** r\u00e9sultant du r\u00e9arrangement de Hock.

Il est \u00e0 noter que les nucl\u00e9ophiles mentionn\u00e9s dans cette partie sont les seuls \u00e0 avoir \u00e9t\u00e9 tol\u00e9r\u00e9s pour effectuer l'addition nucl\u00e9ophile. N\u00e9anmoins, nous avons test\u00e9 quelques autres nucl\u00e9ophiles d\u00e9j\u00e0 utilis\u00e9s dans le Chapitre 3 (TMB et indoles), qui n'ont pas fonctionn\u00e9s, \u00e0 priori pour les m\u00eames raisons que pr\u00e9c\u00e9demment (\u00a7 3.2 Chapitre 3). Nous avons \u00e9galement test\u00e9 le nucl\u00e9ophile Me_3SiN_3 (**408**), cependant aucun produit issu

du réarrangement de Hock et de l'addition nucléophile n'a été observé. Une décomposition dans le milieu réactionnel a au contraire été observée, suggérant de nombreuses réactions secondaires. Nous avons envisagé la formation de l'acide azothydrique (HN_3) dû à la présence d'APTS et de potentiels résidus d'eau dans le milieu réactionnel, ce qui empêche la réaction de se dérouler. Nous n'avons pas testé à nouveau le nucléophile TMSCN, qui fera l'objet de travaux ultérieurs. En effet, l'oxocarbenium étant le produit formé préférentiellement suite au réarrangement de Hock, $\text{InCl}_3(\text{OH})^-$ est cette fois disponible pour potentiellement activer le nucléophile TMSCN en vue d'effectuer l'addition.

Dans la suite du manuscrit, nous avons décidé de compléter l'étude sur la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock en variant la nature du cycle aliphatique ou du carbone hybridé sp^2 du substrat **133**. Cette approche nous permettra d'explorer plus en profondeur les différentes possibilités du clivage de Hock mais aussi de souligner les limites de cette réaction.

5. Exemplification de la sélectivité sp^2/sp^3 sur des substrats variés

Dans cette partie, la procédure consistant à synthétiser le peroxyde *in situ* afin qu'il subisse par la suite une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, le tout dans un procédé monotope, a été utilisée. Tout d'abord, nous avons considéré la synthèse du 1-phenylcyclopropan-1-ol **412** et du 1-phénylcyclopentan-1-ol **413** qui permettent une comparaison de la réactivité du système sp^3 (Figure 4.17). Nous avons ensuite envisagé de changer la nature du cycle aromatique en le remplaçant par un hétérocycle (**414-416**). Non seulement ceci permettrait de savoir si la migration d'un carbone sp^2 est possible dans le cas d'hétérocycles, mais aussi d'obtenir des produits ayant un potentiel intérêt biologique dans la mesure où les hétérocycles sont présents dans de nombreux produits naturels ou médicaments¹⁹⁵. Enfin, nous avons projeté de remplacer le phényle

par des alcènes (417, 418), un alcyne (419), ou encore une chaîne aliphatique (420). Le composé alcyne est particulièrement intéressant car aucun réarrangement de Hock n'a été observé sur ce genre de substrats.

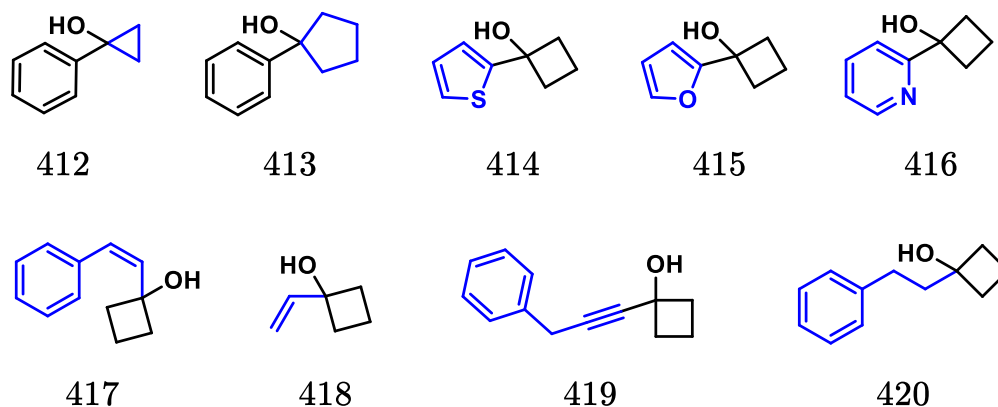


Figure 4.17 : Substrats alcools envisagés pour l'étude de la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock

5.1 Synthèse des produits alcools

Tout d'abord, le composé 1-phénylcyclopentan-1-ol a été synthétisé selon la même procédure que les composés 1-phénylcyclobutan-1-ol par génération d'un arylmagnésium *in situ* à partir du bromobenzène et de magnésium solide, puis, par ajout de cyclopentanone dans le milieu réactionnel pour fournir le produit avec un rendement de 80% (Figure 4.18). En raison de l'instabilité importante due à la présence de l'alcool tertiaire qui peut subir une élimination pour former un alcène conjugué (421), nous avons engagé ce substrat alcool directement après isolation dans une étape de peroxydation classique avec du peroxyde d'hydrogène en présence de H_2SO_4 à 0 °C. Ceci nous a permis d'obtenir l'hydroperoxyde **134**, instable également, que nous avons isolé et engagé directement dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai. Nous détaillerons les résultats obtenus pour cette dernière réaction dans la partie suivante.

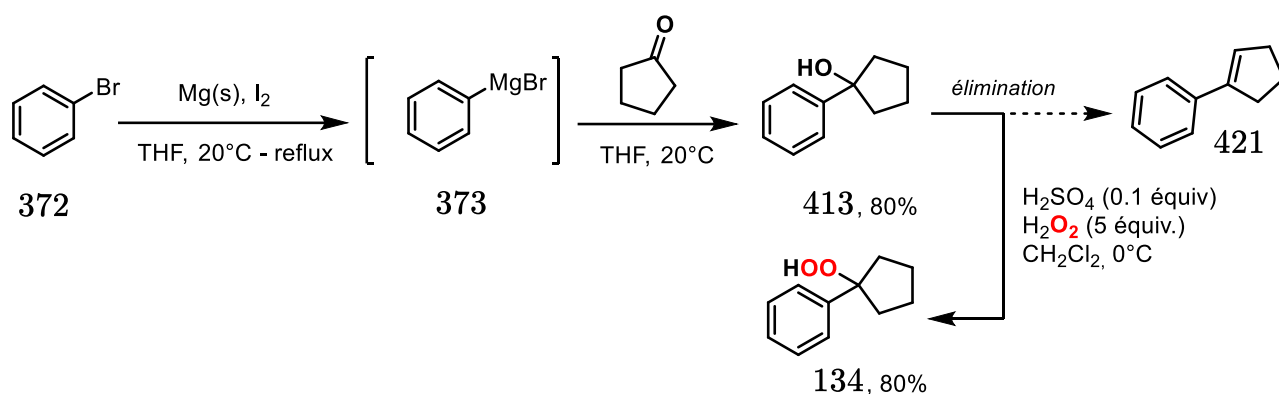


Figure 4.18 : Synthèse du produit 134 en 2 étapes.

La synthèse du 1-phénylcyclopropan-1-ol a été réalisée en 3 étapes principales à partir de l'acétophénone 423 (Figure 4.19). Premièrement, la synthèse quantitative de l'éther d'énol silylé correspondant 424 a été effectuée à l'aide de triéthylamine et de triflate de triméthysilyl en présence de dichlorométhane. Puis, une réaction de Simmons-Smith a été réalisée en présence de diiodométhane et de diéthylzinc avec une conversion de 50%. Le mélange obtenu a enfin été plongé dans le méthanol en présence de carbonate de potassium pour générer le produit 412 avec un rendement total de 31%.

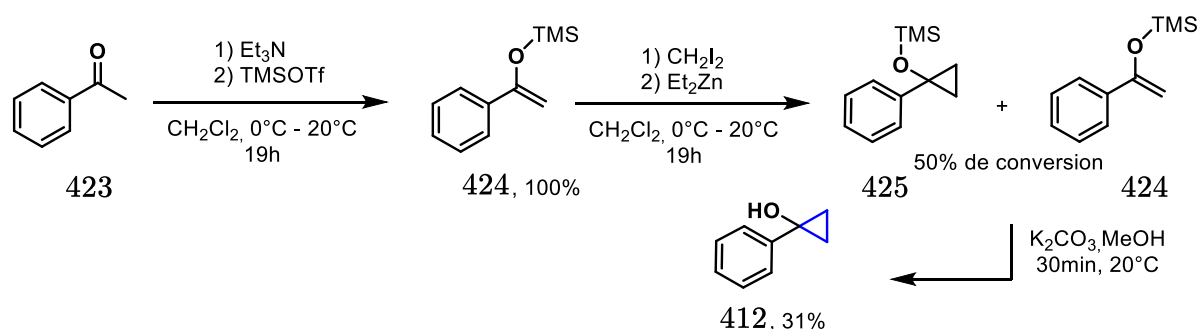


Figure 4.19 : Synthèse du produit 412 en 3 étapes.

Les composé 414, 417 et 420 ont été synthétisés selon la même procédure que les composés 1-phénylcyclobutan-1-ol à partir de 2-bromothiophène, de β -bromostyrène et de 1-phényl-2-bromoéthane par génération d'un réactif de Grignard *in situ* puis

addition de cyclobutanone (Figure 4.20). Les produits ont été obtenus avec des rendements respectifs de 100%, 16% et 82%.

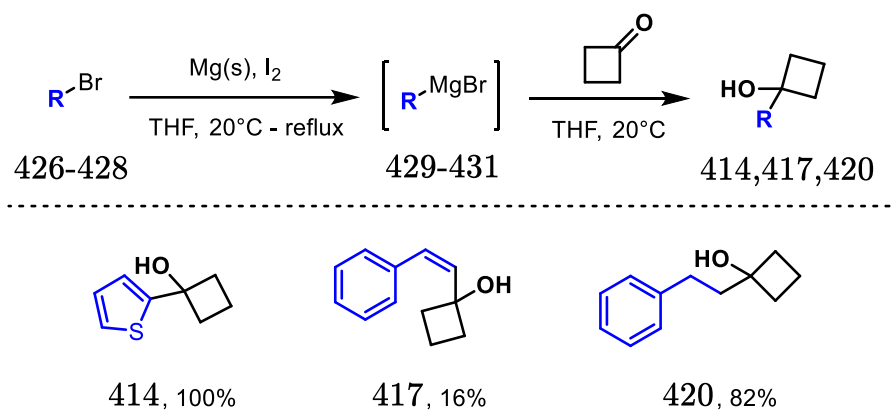


Figure 4.20 : Synthèse des produits **414**, **417** et **420** en une séquence monotope.

Une tentative pour synthétiser le composé **415** comportant un hétérocycle furane a été menée (Figure 4.21). La procédure consistait à générer un aryllithien *in situ* à partir de furane et de *n*-butyllithium dans le THF, puis à ajouter la cyclobutanone. Le composé n'a pas pu être obtenu en raison de son instabilité importante. Une dégradation a été observée dans le milieu réactionnel et aucun produit n'a pu être isolé.

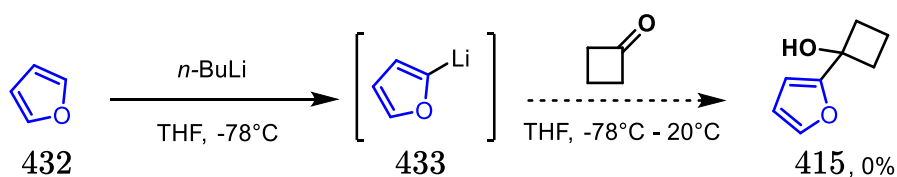


Figure 4.21: Tentative de synthèse du produit **415** en une séquence monotope.

Les composés **416** et **419** ont été obtenus à partir 2-bromopyridine et de prop-2-yn-1-ylbenzene en suivant la même procédure que pour le furane (Figure 4.22). Les produits ont été obtenus avec de bons rendement de 81% et 71%.

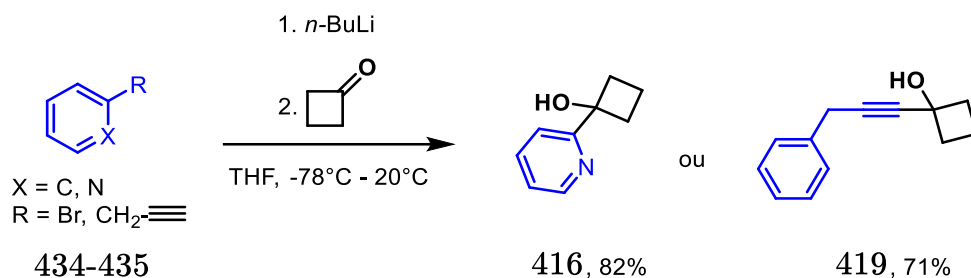


Figure 4.22 : Synthèse des produit **416** et **419** en une séquence monotope.

Enfin, le 1-vinylcyclobutan-1-ol **418** a été synthétisé par addition de bromure de vinylmagnésium sur la cyclobutanone en présence de THF à 0°C pour générer le produit avec un rendement quantitatif de 95% (Figure 4.23).

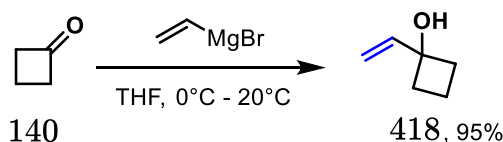


Figure 4.23 : Synthèse du 1-vinylcyclobutan-1-ol en une étape.

Nous avons ensuite engagé tous les substrats alcools synthétisés dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai avec génération du peroxyde de *tert*-butyle *in situ*. Nous allons tout d'abord nous intéresser au substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle qui, comme nous le verrons, est le seul à avoir été toléré pour réaliser la réaction.

5.2 Substrat toléré pour réaliser la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai

Comme souligné dans la partie précédente, nous avons engagé directement le substrat hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, contrairement aux autres composés où nous avons utilisé les alcools comme produit de départ. Selon les études théoriques, le carbone hybridé sp^2 de l'aryle devrait migrer majoritairement, avec une barrière énergétique de 7,0 kcal/mol (Figure 4.24).

Le calcul prédit pour le réarrangement sp^3 une barrière énergétique supérieure de 1,4 kcal/mol au réarrangement sp^2 (8,4 kcal/mol), ce qui permet de calculer un ratio 91:9 en faveur du produit sp^2 . Par ailleurs, il est intéressant de noter que, tout comme pour le composé hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle **133**, l'intermédiaire de Wheland n'a pas été trouvé par calcul pour le substrat **134**. De plus, le produit résultant du réarrangement sp^2 (**440**) forme un hémiacétal coordiné, tandis que le produit issu du réarrangement sp^3 est un composé oxocarbénium (**439**), en raison de la stabilisation du cation en position benzylique (avec une distance C^+-O^- de 2,41 Å, Figure 4.24). Dans ce cas, l'expansion du cycle (passage d'un cycle à 5 chaînons à un cycle à 6 chaînons) est bien moins favorable thermodynamiquement que dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclobutyle (passage d'un cycle à 4 chaînons à un cycle à 5 chaînons). En effet, dans le cas du substrat **133**, le gain énergétique pour la formation du produit **367** était de 77,3 kcal/mol (89,0 kcal/mol – 11,7 kcal/mol entre **367** et **365**, Figure 4.2), alors que dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle **134**, le gain observé est seulement de 61,3 kcal/mol (73,9 kcal/mol – 12,6 kcal/mol entre **439** et **438**, Figure 4.24), soit 16,0 kcal/mol de moins.

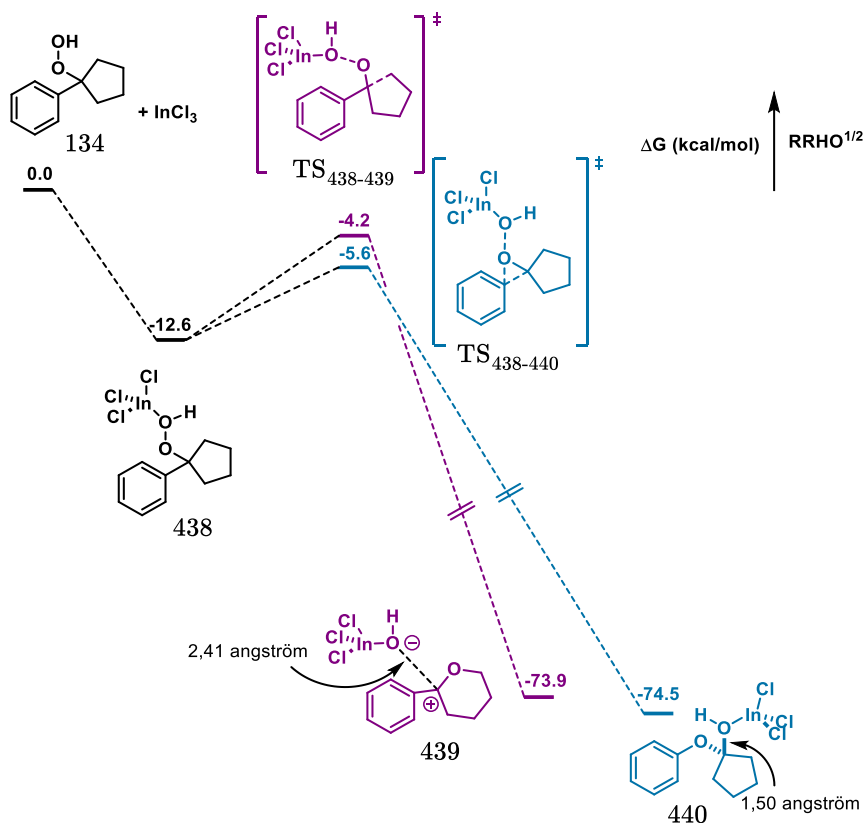


Figure 4.24 : Profil énergétique de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle **134** calculé au niveau B3LYP-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP-D3/6-31G(d,p) en présence de solvant IEFPCM(CH₂Cl₂) avec la méthode RRHO^{1/2} pour inclure les termes entropiques.

Cette observation est une manière intéressante de quantifier la tension de cycle au sein du cyclobutane par rapport à celle du cyclopentane. Par ailleurs, un autre fait intéressant à noter, découlant du précédent, est que les produits issus des deux réarrangements de Hock (**439** et **440**) sont quasi iso-énergétiques dans le cas de l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle, ce qui n'était pas le cas pour le substrat **133** (écart de 17,5 kcal/mol entre **366** et **367** en faveur du composé **367** (Figure 4.2)).

Expérimentalement, après avoir engagé le composé **134** dans une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, nous avons observé la présence de produits résultants de la migration du carbone sp² et du carbone sp³ avec un ratio 54:46 en faveur des produits phénol **131** et cyclopentanone **138** (Figure 4.25). Malgré la prédiction cohérente de la DFT concernant la migration majoritaire sp², l'écart énergétique ne reflète pas précisément le ratio obtenu expérimentalement. Dans des travaux précédents réalisés

par Anderson et Smith, un ratio de 86:14 en faveur du réarrangement sp^2 avait été obtenu pour le composé **134**, toutefois avec des conditions expérimentales différentes ($H_2SO_4/AcOH$). Ainsi, il est probable qu'en jouant sur les conditions expérimentales, on pourrait également jouer sur la sélectivité de la réaction. Par ailleurs, il est à noter que le phénol n'a pas pu être isolé en raison de sa volatilité importante. Le rendement obtenu pour ce composé a donc été calculé par RMN à l'aide d'un étalon (DCE). Cette dernière méthode s'avère néanmoins pertinente puisque la quasi-totalité de la matière est identifiée. En effet, dans l'ensemble, on peut noter que la réaction de Hock est ici quasi quantitative car le rendement total associé à cette réaction est de 98% (produit sp^2 + produit sp^3).

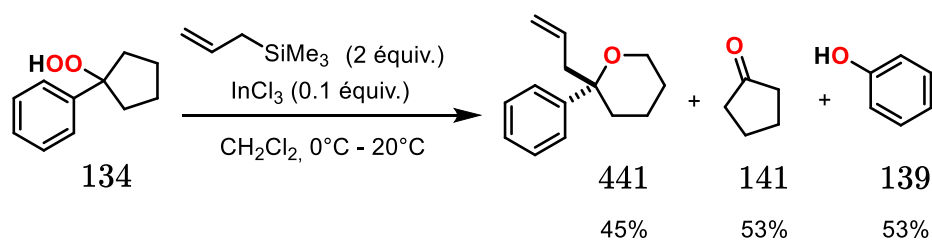


Figure 4.25 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai de l'hydroperoxyde de 1-ph\u00e9nycyclopentyle catalys\u00e9e par $InCl_3$.

5.3 Limitation de cette m\u00e9thode

Tous les autres substrats engag\u00e9s dans une r\u00e9action s\u00e9quentielle de peroxydation *in situ* suivie d'une r\u00e9action tandem Hock/Hosomi-Sakurai n'ont pas conduit \u00e0 la formation des produits d\u00e9sir\u00e9s. Une absence totale de r\u00e9activit\u00e9 a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e pour les alcools **416**, **418**, **419** et **420** (Figure 4.26). Les r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es \u00e0 plusieurs reprises en augmentant la quantit\u00e9 d'APTS et de peroxyde de *tert*-butyle afin de r\u00e9aliser la premi\u00e8re \u00e9tape de peroxydation, cependant aucune formation de peroxyde n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. Concernant le compos\u00e9 **420**, on peut facilement envisager une absence de stabilisation du carbocation due \u00e0 l'absence de cycle aromatique, qui pourrait

expliquer qu'il n'y ait pas de réactivité. Pour les autres substrats, nous nous attendions à une stabilisation de la part de l'hétérocycle, de l'alcène et de l'alcyne, cependant ça n'a pas été le cas. Étonnamment, le peroxyde **442** a déjà été synthétisé en présence de peroxyde de *tert*-butyle à partir de l'alcool correspondant¹⁹⁶ (Figure 4.26 encadré), traduisant une réactivité différente de celle du composé **418**. De manière similaire, Sun et al.¹⁹⁷ ont pu synthétiser l'hydroperoxyde **443** à partir de H₂SO₄ et de H₂O₂ en présence de THF à partir de l'alcool correspondant. Cette procédure a été testée sur le composé **420**, sans succès car une absence totale de réactivité a été observée. Les substrats peroxydes n'étant pas formés, nous n'avons pas pu effectuer la réaction de Hock permettant d'étudier la sélectivité de ces substrats.

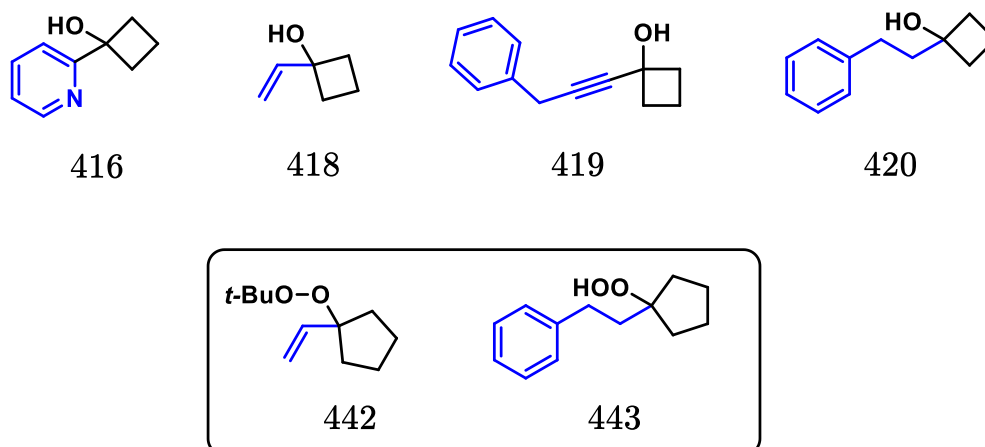


Figure 4.26 : Substrats alcools n'ayant montré aucune réactivité pour former le peroxyde de *tert*-butyle.

Concernant les substrats **412** et **417** (Figure 4.27), une dégradation a été observée dans le milieu réactionnel, traduisant de nombreuses réactions secondaires. Aucun signal correspondant à la présence d'un alcène n'a été observé dans le mélange brut réactionnel impliquant le substrat **417**. Ce composé a été engagé dans une étape de peroxydation classique avec H₂SO₄ et H₂O₂ en présence de diethyl ether et une

décomposition a également été observée, traduisant la forte réactivité de ce substrat en présence d'acide.

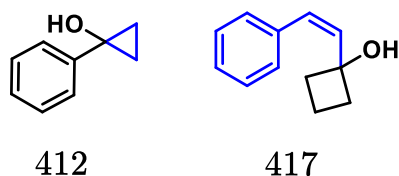


Figure 4.27 : Substrats alcools ayant engendré une dégradation dans le milieu réactionnel pour la réaction séquentielle de peroxydation *in situ* suivi d'une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai.

Finalement, l'alcool 414 (Figure 4.28) a mené à la formation d'un produit secondaire lorsque celui-ci a été engagé dans une réaction séquentielle de peroxydation suivie d'une réaction tandem de Hock/Hosomi-Sakurai. Malheureusement, ce produit n'a pas pu être identifié grâce aux analyses RMN mais nous avons envisagé une potentielle oxydation du soufre présent sur l'hétérocycle, menant à de nombreuses réactions secondaires en milieu acide. Comme pour les composés 442 et 443, l'hydroperoxyde 444 a pu être synthétisé par Xu et al.¹⁹⁸ (Figure 4.28 encadré). La synthèse de ces produits fera donc l'objet de travaux ultérieurs pour étudier la sélectivité du réarrangement de Hock sur d'autres substrats variés.

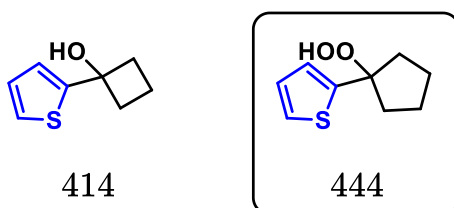


Figure 4.28 : Substrats alcools ayant mené à la formation d'un produit secondaire majoritaire via la réaction séquentielle de peroxydation suivi de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai.

6. Conclusion

Notre étude a combiné théorie et expérience afin d'étudier la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock sur des substrats hydroperoxydes de 1-phénylcycloalkyle. La DFT a permis d'anticiper la migration majoritaire du carbone sp^2 ou sp^3 sur des composés hydroperoxydes de 1-phénylcyclobutyle substitués en vue d'inverser la sélectivité du réarrangement de Hock. Dans ce cadre, nous avons calculé les barrières énergétiques pour les réarrangements de Hock impliquant la migration du carbone sp^3 et sp^2 pour chaque substrat. Nos résultats ont indiqué que l'expansion du cycle aliphatique prédominait pour la majorité des substrats et que des substituants donneurs tels que le méthyle étaient insuffisants pour inverser complètement la sélectivité du clivage de Hock. En revanche, un substituant très π -donneur comme un OMe positionné en *para* du cycle aromatique permet une inversion complète de la sélectivité par rapport au substrat non substitué, favorisant la migration du carbone hybridé sp^2 de l'aryle. Des tests expérimentaux ont été effectués sur tous les substrats afin de confronter les résultats théoriques. La voie de synthèse tandem Hock/Hosomi-Sakurai a dû être adaptée en raison de l'instabilité des substrats hydroperoxydes, menant à la génération *in situ* des peroxydes de *tert*-butyle correspondant en amont de la réaction tandem. Les tests expérimentaux ont démontré la mise en œuvre réussie de cette procédure monotope sur tous les substrats 1-phénylcyclobutan-1-ol substitués. Ceci nous a permis d'accéder à la formation de tetrahydrofuranes-2-aryles dans le cas de la migration du carbone sp^3 . Cette étude expérimentale nous a également permis de souligner que les prédictions théoriques basées sur la DFT se sont révélées en bon accord avec les produits isolés.

Pour approfondir notre étude, nous avons ensuite envisagé de modifier la nature du groupement aryle ou du cycle aliphatique afin d'explorer d'avantage la sélectivité du clivage de Hock. Malheureusement, seul l'hydroperoxyde de 1-phénylcyclopentyle a permis de réaliser la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai, en accord avec les études

d'Anderson et Smith. Les autres substrats testés n'ont soit pas permis la formation du peroxyde de *tert*-butyle, soit engendré une décomposition dans le milieu réactionnel, soit conduit à la formation de produits secondaires. Des substrats hydroperoxydes intéressants ont cependant été identifiés dans la littérature et leur synthèse fera l'objet de travaux ultérieurs en vue d'étudier la sélectivité du réarrangement de Hock. Dans l'ensemble, notre étude a ainsi mis en évidence les défis et les limitations rencontrés lors de la recherche de nouvelles voies de réarrangement de Hock.

CHAPITRE 5. CONCLUSION GENERALE

Au regard du fort intérêt de la communauté scientifique pour les réactions impliquant des peroxydes, l'objectif de ce manuscrit de thèse était de combler un manque de connaissance concernant le réarrangement de Hock.

Tout d'abord, les travaux présentés se sont concentrés sur l'analyse théorique de cette réaction en utilisant une approche basée sur la méthode DFT. L'objectif principal de cette étude était de fournir une compréhension claire du mécanisme de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle **156** catalysée par InCl_3 (Figure 5.1). En explorant les interactions possibles entre les différentes espèces présentes en solution et en calculant les états de transition correspondant aux différents chemins réactionnels possibles, nous avons pu mettre en évidence les étapes clés du mécanisme réactionnel et expliquer la réactivité observée expérimentalement. Notamment, nous avons souligné la présence d'un intermédiaire de Wheland métastable lors du réarrangement de Hock. Ce dernier nous a permis de comprendre l'influence de divers substituants sur la facilité à promouvoir le réarrangement de Hock. Par exemple, un groupement π -donneur en position *ortho* ou *para* du cycle aromatique permet de stabiliser l'état de transition du réarrangement de Hock et l'intermédiaire benzénium résultant, ce qui augmente la réactivité des substrats. Par ailleurs, nous avons démontré qu' InCl_3 était un catalyseur capable d'effectuer le clivage de Hock et que sa structure active était sous forme de monomère, contrairement à d'autres espèces du groupe 13 de la forme MCl_3 ($\text{M} = \text{Ga}, \text{Fe}$)¹⁶¹. Cette étude nous a également permis de noter qu' InCl_3 était une espèce qui n'existait que sous forme coordonnée dans le milieu réactionnel et que ce dernier avait tendance à former des polymères stables, souvent omis dans les études antérieures.

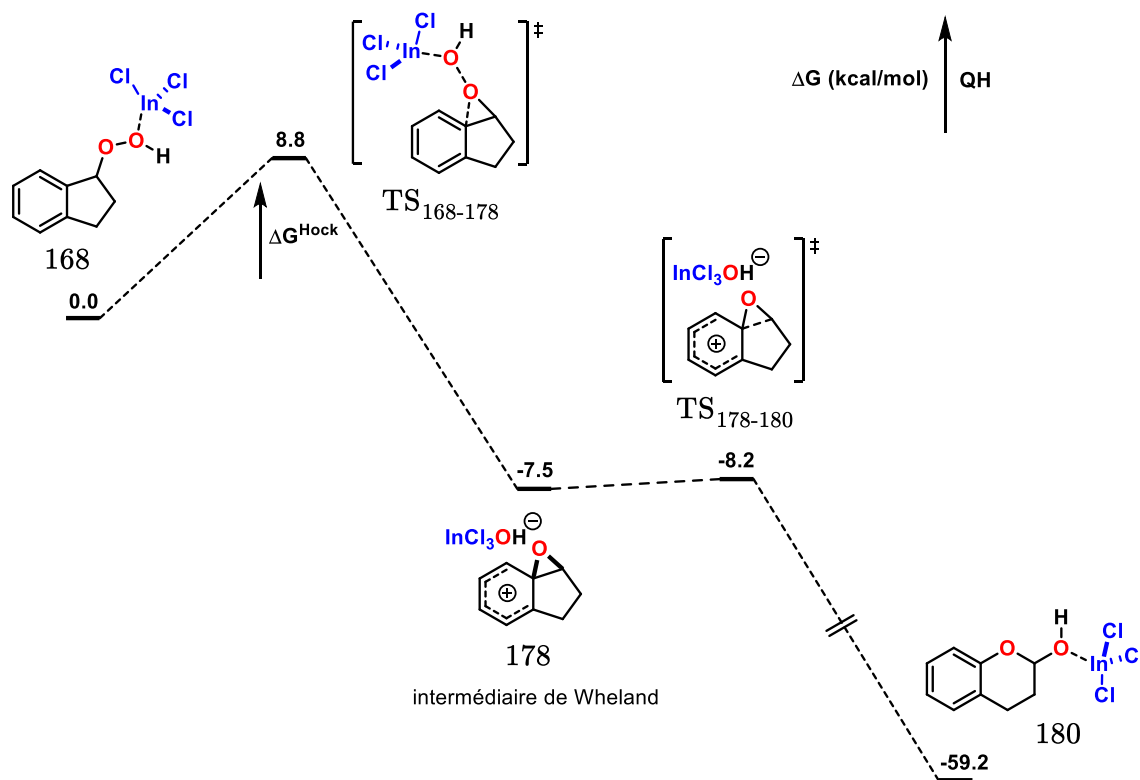


Figure 5.1 : Profil énergétique de la réaction de Hock de l'hydroperoxyde d'indan-1-yle (**156**) catalysée par InCl_3 .

En outre, afin d'élargir le champ d'application du réarrangement de Hock, un autre objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles réactions tandem intégrant ce réarrangement. En combinant la réaction de Hock avec l'allylation de Hosomi-Sakurai, nous avons cherché à accéder à des produits plus complexes et diversifiés, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la synthèse de composés potentiellement intéressants sur le plan biologique ou synthétique (Figure 5.2 (A)). Pour ce faire, nous avons réalisés de nombreuses exemplifications de cette réaction, démontrant son importante tolérance vis-à-vis de différents groupements. Par ailleurs, nous avons pu utiliser la nouvelle voie de synthèse présentée dans ce manuscrit pour accéder au produit naturel érythrocoamide B (Figure 5.2 (B)).

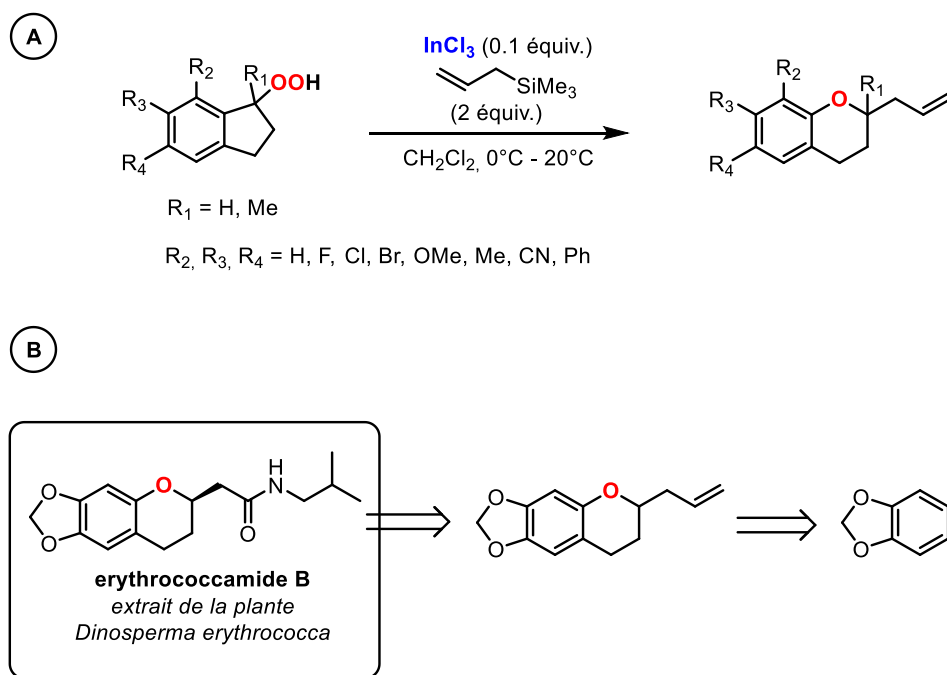


Figure 5.2 : Réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai des hydroperoxydes d'indan-1-yle catalysée par InCl_3 (A). Schéma rétrosynthétique permettant l'accès au produit naturel érythrocoamide B via une réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai (B).

Une tentative pour générer une version asymétrique de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai a été menée, bien que nos résultats n'aient pas atteint l'objectif initial. Nous avons cependant jugé adéquat de partager les informations obtenues afin que d'autres chercheurs intéressés par ce sujet puissent en bénéficier.

Enfin, ces travaux de thèse ont également abordé la question de la sélectivité sp^2/sp^3 du réarrangement de Hock. Pour compléter les études d'Anderson et Smith¹⁰⁴, nous avons adapté la voie de synthèse Hock/Hosomi-Sakurai sur des substrats peroxyde de 1-phénylcyclobutyle (Figure 5.3). En étudiant les facteurs influençant la migration des différents groupements et en examinant les effets stériques et électroniques, nous avons pu fournir des informations pour orienter la conception de futures réactions sélectives.

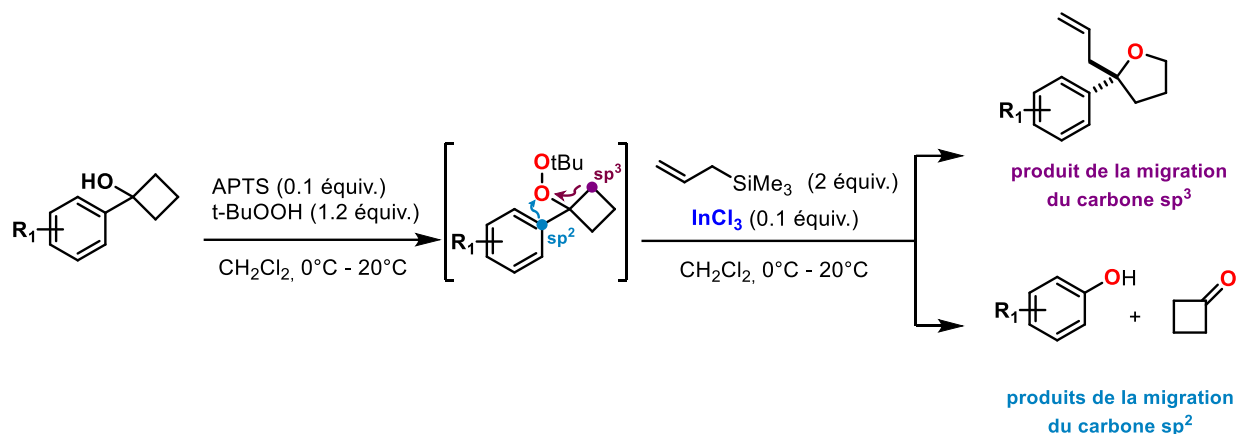


Figure 5.3 : Synthèse des produits à travers une réaction monotope de peroxydation et de la réaction tandem Hock/Hosomi-Sakurai à partir de dérivés 1-phénylcyclobutan-1-ol.

En somme, ce manuscrit présente donc une approche théorique novatrice et approfondie de la réaction de Hock, comblant ainsi une lacune dans la compréhension de cette réaction importante. Les résultats ouvrent également de nouvelles perspectives dans la synthèse tandem et apportent des éclaircissements sur la sélectivité du réarrangement de Hock.

Afin de compléter cette étude, plusieurs projets peuvent être envisagés. Une étude théorique de l'allylation de Hosomi-Sakurai pourrait être réalisée afin de comprendre clairement le mécanisme impliqué et ouvrir la voie pour le développement d'une version asymétrique de la réaction tandem impliquant le réarrangement de Hock. Une étude plus approfondie de la sélectivité sp^2/sp^3 en impliquant de nouveaux substrats pourrait également être effectuée. Enfin, i

Il serait aussi possible d'envisager le développement de nouvelles réactions tandem impliquant le clivage de Hock en vue d'étendre le champ d'application de cette réaction.

CHAPITRE 6. PARTIE EXPERIMENTALE

GENERAL INFORMATION

All solvents and all deuterated solvents were commercially available. The solvents (dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran) were purified on a MB-SPS 800 solvent purification system (MBraun). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using aluminum TLC plates coated with F₂₅₄ silica gel 60 (Merck), which were visualized by exposure to ultraviolet light ($\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ or 365 nm) and/or exposure to a basic solution of potassium permanganate or p-anisaldehyde stain followed by heating. Column chromatography was performed with silica gel (type 60, 40-63 μm).

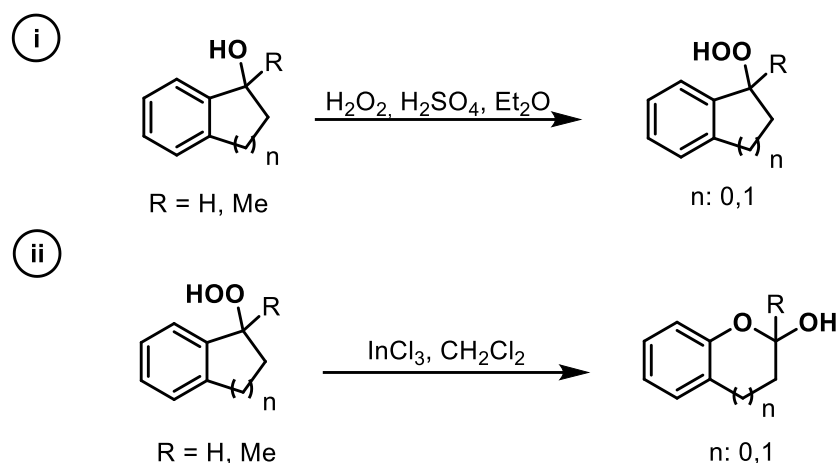
^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (proton-decoupled ^{13}C) NMR spectra were recorded on a 400 MHz spectrometer at 298 K. All chemical shifts in NMR experiments are reported as ppm upfield from TMS. The following calibrations, for ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR, respectively, were used: CDCl_3 $\delta = 7.26$ and 77.1 ppm. The multiplicities are stated as follows: s = singlet, brs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = doublet of doublets, dq = doublet of quartets, td = triplet of doublets, qq = quartets of quartets, ddd = doublet of doublet of doublets, m = multiplet. Coupling constants are reported in Hertz (Hz). ^{19}F NMR were recorded on a 300 MHz spectrometer at 298 K, either H decoupled mentioned as $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR or coupled mentioned as ^{19}F NMR. IR spectra were taken in the solid state on a PerkinElmer spectrum two FTIR equipped with a Jasco ATR. Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}).

High-resolution mass spectrometry (HRMS) experiments were performed on a Tims-TOF mass spectrometer (Bruker, France). All compounds were dissolved in CH_3CN then diluted by CH_3OH to obtained final concentration in the μM range. 10 μL were introduced in the instrument without separation. Atmospheric Pressure Photoionisation (APPI) source using krypton filled vacuum UV lamp has been used in positive mode. Capillary and end plate voltages were set at 0.7 kV and 0.5kV. Nitrogen

was used as the nebulizer and drying gas at 2.5 bar and 3 Lmin⁻¹, respectively, with a drying and vaporizer temperatures of 220°C and 450 °C respectively. Tuning mix (Agilent, France) was used for calibration. The elemental compositions of all ions were determined with the instrument software Data Analysis, the precision of mass measurement was less than 5 ppm. Electronic impact (EI) HRMS were measured on a Jeol JMS-GCmate II spectrometer in the positive mode.

The following compounds were commercially available and used as received: allyltrimethylsilane derivatives, indium(III) chloride, indanol, boronic acids, hydrogen peroxide (30% aqueous solution), sulfuric acid, *para*-toluene sulfonic acid, boronic acids, bromobenzene derivatives, cyclobutanone, cyclopentanone, vinyl magnesium bromide, magnesium solid, n-butyllithium, acetophenone, diethylzinc, diiodomethane.

CHAPTER 2 – EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATIONS OF THE COMPOUNDS

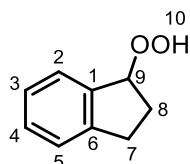


Experimental procedure (i): to a solution of the corresponding alcohol (5.0 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (10mL) at 0°C was added H₂O₂ (30% aqueous, 0.56mL, 5.0 equiv.) and H₂SO₄ in catalytic amounts (0.2 mL, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 1h at 0°C and 5h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude mixture. The crude mixture was purified by column chromatography (flash silica gel, 8:2 v/v Pet.ether/EtOAc) to afford the pure product.

Experimental procedure (ii): In an oven-dried tube equipped with a magnetic stirring bar the corresponding peroxide (indicatively 0.3 mmol, 1.0 equiv.) and CH₂Cl₂ (2 mL) were added. The solution was cooled at 0 °C, then InCl₃ (0.03 mmol, 0.1 equiv.) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 16 h. Then dichloromethane was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the

solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 98:2 v/v EtOAc/Pet. ether) to afford the pure product.

1-hydroperoxyindane 156



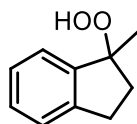
Experimental: The title compound was prepared according to procedure the experimental procedure (i) to afford 623 mg of product (83% yield). Spectroscopic data are in accordance with the literature¹¹⁴.

Physical state: Colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H, H₁₀), 7.50 (dt, *J* = 7.4, 0.6 Hz, 1H, H₅), 7.37 – 7.27 (m, 2H, H₃ and H₄), 7.26 – 7.19 (m, 1H, H₂), 5.52 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H, H₉), 3.20 – 3.06 (m, 1H, H₇), 2.93 – 2.80 (m, 1H, H₇), 2.40 – 2.25 (m, 2H, H₈).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.6, 139.9, 129.5, 126.6, 126.1, 125.2, 89.4, 30.5, 30.2.

1-Hydroperoxy-1-methylindane 156b



Experimental: The title compound was prepared according to procedure the experimental procedure (i) to afford 685 mg of product (83% yield).

Physical state: Yellowish oil

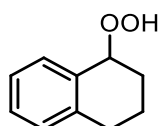
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 14.0, 8.9, 7.2$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.2, 143.3, 129.0, 126.4, 125.1, 123.9, 93.0, 36.4, 30.0, 22.6.

IR thin film ν (cm^{-1}): 3371, 2973, 1479, 1370, 1265, 1078, 845, 756.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 163.0754, found: 163.0755.

1-Hydroperoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene 156c



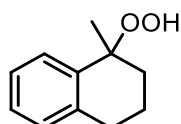
Experimental: The title compound was prepared according to procedure the experimental procedure (i) to afford 500 mg of product (65% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature¹⁹⁹.

Physical state: White solid at 0°C , Colorless oil at 25°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.05 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139.1, 132.7, 130.7, 129.3, 128.6, 126.0, 81.1, 29.3, 26.7, 18.4.

1-Hydroperoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene 156d



Experimental: The title compound was prepared according to procedure the experimental procedure (i) to afford 678 mg of product (78% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature¹¹⁴ and completed as follow.

Physical state: Colorless oil at 25°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 2.90 – 2.71 (m, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

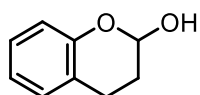
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 138.3, 129.2, 127.7, 126.5, 126.4, 83.1, 33.3, 30.0, 26.8, 20.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 3379, 2935, 1488, 1440, 1368, 1292, 755, 728.

Characterization of products of the Hock rearrangement

Experimental: The application of experimental procedure (ii) to compound **156** (51 mg) led to **167** (7 mg, 14%), **174** (10 mg, 21%), and **175-176** (21% and 15% yields of two diastereoisomers). The structure of **174** was confirmed by X-ray crystallography. The structure of **175-176** was confirmed by HRMS and by comparison of ¹³C NMR chemical shifts with **174** and with literature data¹¹⁵. The peroxyacetal carbon of **175-176** is indeed more downfield (~100 ppm) than the the acetal carbon of **174** (~92 ppm).

Chroman-2-ol 167



Spectroscopic data were in accordance with literature²⁰⁰.

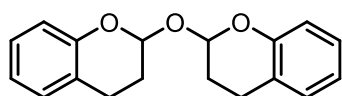
Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 6.89 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 8.1, 1.2, 0.4$ Hz, 1H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.72 (dt, $J = 16.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.1, 129.4, 127.6, 122.1, 121.0, 117.1, 92.2, 27.1, 20.4.

IR thin film ν (cm^{-1}): 3393, 2937, 1583, 1489, 1456, 1220, 1054, 996, 949, 867, 750.

2,2'-Oxydichromane 174



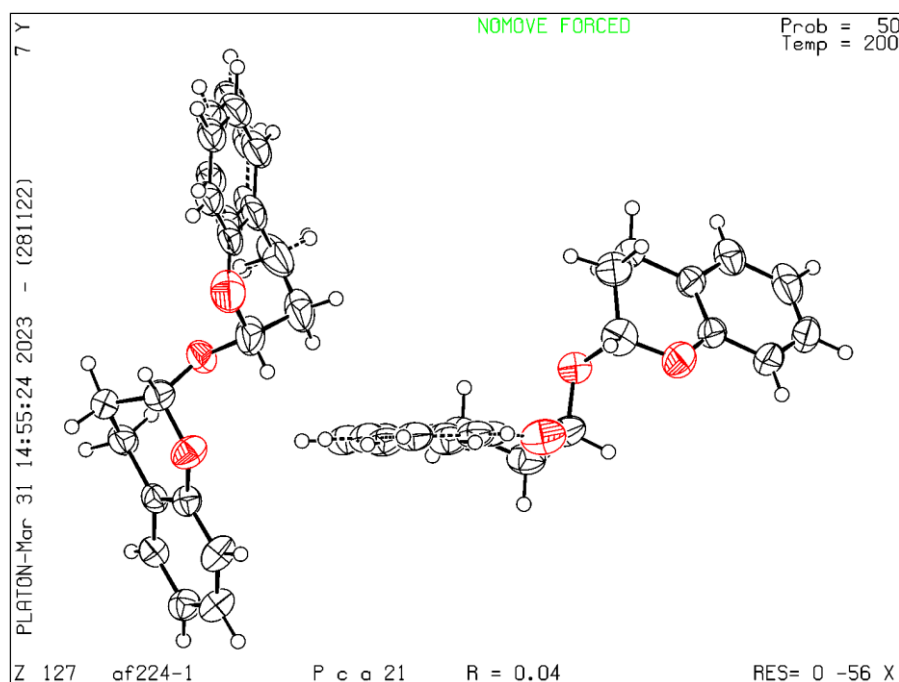
Physical state: transparent crystal.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.17 – 7.11 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 4H), 5.78 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 4H).

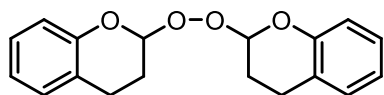
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.0, 129.4, 127.4, 122.8, 121.0, 117.1, 92.6, 26.1, 20.2.

HRMS (ESI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{MH}^+]$: 283.1329, found: 283.1327.

X-ray structure of 174 dimer (see next section for crystallographic data)



2,2'-Peroxydichromane 175-176



Physical state: Colorless resin.

First diastereoisomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 4H), 5.74 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.97 – 2.78 (m, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.7, 129.4, 127.7, 122.2, 121.3, 117.2, 100.3, 24.1, 20.3.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2939, 2848, 1583, 1486, 1456, 1214, 1171, 1112, 1086, 1049, 1003, 909, 878, 750.

HRMS (ESI+): Anal. Calcd. For C₁₈H₁₈NaO₄ [MNa⁺]: 321.1097, found: 321.1087. A peak of chromanone resulting from a Kornblum DeLaMare rearrangement was also observed at 149.0602 for MH⁺ (expected for C₉H₉O₂⁺: 149.0597).

Second diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 5.77 (t, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H).

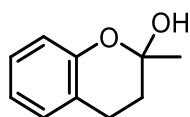
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.1, 129.2, 127.6, 122.0, 121.1, 117.5, 99.6, 24.6, 20.8.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2934, 1583, 1488, 1457, 1217, 1174, 1113, 1087, 1050, 1004, 912, 753.

HRMS (ESI+): Anal. Calcd. For C₁₈H₁₈NaO₄ [MNa⁺]: 321.1097, found: 321.1086.

Experimental: Application of experimental procedure (ii) to compound **156b** (78 mg) led to **167b** (31 mg, 40%) and **175b-176b** (28 mg as a ~2:1 mixture of unseparable diastereoisomers, 38 % yield).

2-Methylchroman-2-ol **167b**



Physical state: Colorless oil.

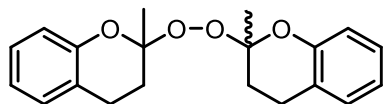
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 16.2, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 14.0, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 14.0, 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.1, 129.4, 127.6, 122.0, 121.4, 117.1, 103.5, 29.4, 23.2, 21.4.

IR thin film ν (cm^{-1}): 3418, 2941, 1584, 1489, 1455, 1379, 1216, 1139, 1094, 946, 860, 835, 750.

HRMS (ESI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NaO}_2^+$ [MNa^+]: 187.0730; found: 187.0725.

2,2'-oxybis(2-methylchromane) 175b-176b



Physical state: Colorless oil.

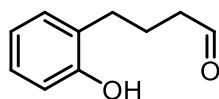
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), *mixture of diastereoisomers*: δ 7.16 – 6.98 (m, 6H), 6.86 (m, 5H), 6.68 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 3H), 1.88 – 1.71 (m, 3H), 1.57 (s, 3H, *minor isomer*), 1.44 (s, 6H, *major isomer*).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), *mixture of diastereoisomers*: δ 152.9, 152.7, 129.2, 128.9, 127.4, 127.3, 121.9, 121.6, 120.8, 120.6, 117.4, 117.2, 103.1, 102.5, 30.2, 30.0, 23.9, 22.0, 21.5.

IR thin film ν (cm^{-1}): 2992, 2939, 1581, 1488, 1379, 1205, 1086, 943, 873, 758.

HRMS (ESI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ [MNa^+]: 349.1410, found: 349.1413.

4-(2-Hydroxyphenyl)butanal 187c



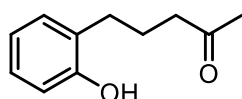
Experimental: The title compound was prepared from **156c** according to the experimental procedure (ii) to afford 20 mg of product (41% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²⁰¹.

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 5.74 (brs, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.56 (td, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 203.7, 154.2, 130.3, 127.8, 127.2, 120.7, 115.8, 43.1, 29.5, 22.3.

5-(2-Hydroxyphenyl)pentan-2-one 187d



Experimental: The title compound was prepared from **156d** according to the experimental procedure (ii) to afford 20 mg of product (38% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²⁰².

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 6.74 (brs, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 211.2, 154.7, 130.1, 127.8, 127.3, 120.3, 116.1, 42.4, 30.1, 29.7, 23.8.

X-ray crystallographic data for 174

Experimental: Single crystals of $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ of dimer **174** were obtained from petroleum ether/ethyl acetate. A suitable crystal was selected and analyzed on a STOE STADIVARI diffractometer. The crystal was kept at 200 K during data collection. Using Olex2,²⁰³ the structure was solved with the SHELXT²⁰⁴ structure solution program

using Intrinsic Phasing and refined with the SHELXL²⁰⁵ refinement package using Least Squares minimisation.

Crystal structure determination

Crystal Data for C₁₈H₁₈O₃ ($M = 282.32$ g/mol): orthorhombic, space group Pca2₁ (no. 29), $a = 17.9927(5)$ Å, $b = 10.1175(3)$ Å, $c = 15.7921(6)$ Å, $V = 2874.81(16)$ Å³, $Z = 8$, $T = 200$ K, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.088$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.305$ g/cm³, 13343 reflections measured ($4.528^\circ \leq 2\Theta \leq 58.658^\circ$), 5697 unique ($R_{\text{int}} = 0.0300$, $R_{\text{sigma}} = 0.0289$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0405 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1120 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 379, number of constraints - unknown.

Table 1 Crystal data and structure refinement for 10a.

Identification code	AF224-1
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₈ O ₃
Formula weight	282.32
Temperature/K	200
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pca2 ₁
$a/\text{Å}$	17.9927(5)
$b/\text{Å}$	10.1175(3)
$c/\text{Å}$	15.7921(6)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	2874.81(16)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.305
μ/mm^{-1}	0.088
$F(000)$	1200.0
Crystal size/mm ³	? × ? × ?
Radiation	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2Θ range for data collection/ $^\circ$	4.528 to 58.658
Index ranges	$-22 \leq h \leq 24$, $-13 \leq k \leq 13$, $-21 \leq l \leq 21$
Reflections collected	13343

Independent reflections	5697 [$R_{\text{int}} = 0.0300$, $R_{\text{sigma}} = 0.0289$]
Data/restraints/parameters	5697/379/448
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0405$, $wR_2 = 0.1011$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0603$, $wR_2 = 0.1120$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.14/-0.17
Flack parameter	0.3(12)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 10a. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O001	3551.8(10)	9425.3(18)	3474.9(13)	48.6(5)
O002	7163.1(12)	5927.7(19)	6199.0(13)	55.6(5)
O003	6093.8(10)	4713(2)	6467.0(13)	56.3(5)
O004	4546.0(13)	10805(2)	3790.3(16)	68.0(6)
O005	2752.6(12)	10908(2)	2822.3(16)	66.0(6)
O006	5399.7(14)	6068(3)	7355.3(15)	76.2(7)
C007	1804.2(15)	9201(3)	2716.9(18)	45.3(6)
C008	8171.5(14)	3759(3)	4733.7(17)	43.5(6)
C009	8480.9(15)	4685(3)	4196.1(19)	48.8(7)
C00A	2186.0(14)	10275(3)	2388(2)	49.8(7)
C00B	7581.3(14)	5445(3)	5529.7(17)	41.7(6)
C00C	2001.4(15)	8669(3)	3573.6(18)	51.0(7)
C00D	7710.6(12)	4103(2)	5406.1(17)	40.4(6)
C00E	6812.9(15)	5014(3)	6766(2)	52.3(7)
C00F	5068(3)	10136(6)	4417(4)	50.7(13)
C00Y	5364(3)	10935(5)	5052(3)	53.6(12)
C013	5850(3)	10399(5)	5649(3)	53.1(13)
C014	6040(2)	9063(5)	5610(3)	57.7(13)
C00Z	5744(3)	8264(5)	4974(4)	55.5(12)
C00O	5258(4)	8800(6)	4378(4)	49.6(12)
C00G	8331.6(18)	6005(3)	4335(2)	53.9(7)
C00H	4723.2(16)	8816(3)	2941(2)	57.7(8)
C00I	1227.4(16)	8682(3)	2229(2)	57.3(8)
C00J	7230.1(15)	3734(3)	6845(2)	55.2(7)
C00K	7882.4(17)	6386(3)	4997.4(18)	51.4(7)
C00L	1053.8(18)	9232(4)	1442(2)	68.2(9)
C00M	7356.3(14)	3116(3)	5980.4(19)	50.7(7)
C00N	5597.7(19)	5792(4)	6501(2)	70.6(10)
C00P	4931.4(15)	8039(3)	3724.2(19)	58.6(8)
C00Q	4230.0(17)	9952(3)	3168.6(19)	54.2(8)
C00R	2986.8(17)	10379(3)	3604(2)	56.9(8)

C00S	4858(3)	5644(6)	7686(4)	51.4(12)
C011	4372(3)	4807(6)	7263(4)	54.1(13)
C016	3737(3)	4350(5)	7667(3)	59.7(11)
C015	3587(2)	4730(6)	8495(3)	59.2(12)
C00W	4073(2)	5567(5)	8918(3)	53.2(12)
C00X	4708(3)	6024(6)	8513(3)	52.5(12)
C00T	2366.7(17)	9742(3)	4089(2)	59.0(8)
C00U	1441(2)	10288(4)	1142(2)	75.7(11)
C00V	2009.1(19)	10804(4)	1607(2)	72.0(11)
C010	4941(2)	5457(5)	5962(2)	88.0(15)
C012	4542.3(19)	4290(5)	6333(2)	88.5(15)
C1	4916(4)	10443(7)	4355(5)	51.3(14)
C3	5123(4)	11385(7)	4954(4)	52.6(13)
C4	5615(3)	11049(7)	5601(4)	55.2(14)
C5	5900(3)	9770(7)	5648(4)	55.5(13)
C0	5693(4)	8828(7)	5049(5)	54.9(13)
C2	5202(5)	9164(7)	4402(5)	51.6(14)
C6	4693(3)	5241(6)	7683(5)	50.1(13)
C9	4305(3)	4315(6)	7223(5)	52.2(13)
C11	3694(3)	3707(6)	7571(4)	61.7(13)
C10	3470(3)	4024(7)	8378(4)	62.8(14)
C7	3858(3)	4949(6)	8838(4)	57.1(13)
C8	4469(3)	5558(6)	8491(4)	54.2(12)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 10a. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O001	51.4(10)	45.5(9)	48.8(11)	-4.3(10)	3.4(8)	-1.8(8)
O002	72.7(13)	48.4(10)	45.8(11)	0.1(10)	10.5(10)	1.8(9)
O003	43.8(10)	69.9(12)	55.2(12)	4.5(11)	2.9(9)	17.3(9)
O004	77.4(14)	58.2(12)	68.4(15)	-14.3(12)	8.0(12)	-24.2(11)
O005	66.2(13)	48.8(11)	83.0(16)	20.9(12)	-1.6(12)	-3.7(10)
O006	80.4(15)	97.9(18)	50.2(13)	-8.9(14)	2.0(11)	36.4(14)
C007	49.5(13)	40.2(12)	46.0(15)	2.7(13)	7.0(12)	13.7(11)
C008	40.1(12)	41.4(13)	49.2(15)	-2.5(13)	-2.1(11)	0.7(11)
C009	52.3(14)	53.5(15)	40.7(15)	-2.9(14)	0.4(12)	-1.5(13)
C00A	47.9(15)	49.8(15)	51.7(16)	11.9(15)	7.2(12)	13.5(12)
C00B	44.2(13)	43.3(14)	37.7(14)	-3.5(12)	-3.1(11)	0.2(11)
C00C	53.1(14)	53.0(16)	46.8(15)	9.4(15)	5.8(13)	-0.2(12)
C00D	32.0(11)	41.1(12)	48.0(15)	3.4(13)	-7.2(11)	-1.6(10)
C00E	50.9(15)	63.1(17)	43.0(16)	5.5(15)	5.1(13)	6.7(13)
C00F	45(2)	65(3)	42.4(19)	-1(2)	6.3(18)	-23(2)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 10a. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C00Y	52(2)	64(3)	44.7(19)	-3(2)	6.0(19)	-22(2)
C013	52(2)	64(3)	43.4(18)	-2(2)	3.1(18)	-24(2)
C014	57(2)	69(3)	48(2)	3(3)	4.5(19)	-20(2)
C00Z	52.6(19)	66(3)	48(2)	2(2)	6.1(17)	-17(2)
C00O	45(2)	62(3)	41.6(18)	2(2)	9.7(17)	-22(2)
C00G	72.0(18)	47.1(15)	42.5(15)	3.2(14)	4.4(14)	-8.2(13)
C00H	53.4(15)	72.3(19)	47.3(16)	-11.1(17)	6.9(13)	-9.1(15)
C00I	52.1(15)	55.5(16)	64(2)	-2.6(17)	-2.6(14)	14.0(13)
C00J	43.7(13)	67.1(18)	54.8(16)	22.8(16)	1.0(13)	3.9(13)
C00K	77.8(18)	34.7(13)	41.8(14)	-2.2(13)	-1.5(14)	-6.4(13)
C00L	57.9(17)	86(2)	61(2)	-11(2)	-10.1(16)	29.9(17)
C00M	38.7(12)	44.2(13)	69.2(19)	12.2(15)	1.9(13)	2.1(11)
C00N	70.7(19)	92(2)	49.2(17)	7.6(19)	4.3(16)	40.9(18)
C00P	42.3(13)	70.4(19)	63.0(19)	-2.6(18)	7.2(13)	-7.1(14)
C00Q	62.7(19)	57.3(17)	42.7(17)	-2.0(14)	5.7(14)	-12.6(15)
C00R	69.2(18)	43.7(14)	57.8(19)	-11.6(15)	-0.3(16)	1.0(13)
C00S	43(2)	68(3)	43.3(19)	-5(2)	-6(2)	28(2)
C011	40(2)	70(3)	51(2)	-2(3)	-5.9(18)	26(2)
C016	44.0(17)	74(3)	61(2)	-4(2)	-6.3(17)	21(2)
C015	42(2)	78(3)	57(2)	-3(3)	0.2(18)	18(2)
C00W	46(2)	70(3)	44(2)	1(2)	1(2)	21(2)
C00X	44(2)	69(3)	44.4(19)	-4(2)	-2(2)	20(2)
C00T	63.5(17)	68.9(19)	44.7(16)	-9.5(16)	9.6(14)	11.0(15)
C00U	69(2)	105(3)	53.2(19)	31(2)	8.9(17)	34(2)
C00V	62.2(18)	82(2)	72(2)	39(2)	14.4(17)	20.4(17)
C010	72(2)	157(4)	35.6(17)	1(2)	0.4(16)	59(3)
C012	52.8(18)	158(4)	55(2)	-24(3)	-13.3(16)	31(2)
C1	47(3)	63(3)	43(2)	-2(2)	10(2)	-21(2)
C3	48(3)	66(3)	44(2)	-2(2)	6(2)	-21(2)
C4	51(3)	70(3)	45(2)	-3(3)	6(2)	-18(2)
C5	53(2)	68(3)	45.7(19)	2(3)	3.2(19)	-16(2)
C0	51(2)	67(3)	46(2)	3(3)	6.3(19)	-18(3)
C2	44(2)	66(3)	44(2)	4(3)	8(2)	-18(3)
C6	37(2)	68(3)	45(2)	-3(2)	-3(2)	24(2)
C9	40(2)	67(3)	50(2)	-8(3)	-7.0(19)	25(2)
C11	44(2)	74(3)	67(2)	-3(3)	-6(2)	22(3)
C10	46(2)	76(3)	66(3)	3(3)	-1(2)	20(3)
C7	45(2)	78(3)	49(2)	-3(3)	3(2)	19(2)
C8	44(2)	72(3)	46(2)	-4(2)	0(2)	20(2)

Table 4 Bond Lengths for 10a.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O001	C00Q	1.417(4)	C00O	C00P	1.416(5)
O001	C00R	1.417(3)	C00G	C00K	1.377(4)
O002	C00B	1.386(3)	C00H	C00P	1.513(4)
O002	C00E	1.433(4)	C00H	C00Q	1.496(4)
O003	C00E	1.410(3)	C00I	C00L	1.398(4)
O003	C00N	1.411(4)	C00J	C00M	1.519(4)
O004	C00F	1.523(6)	C00L	C00U	1.361(5)
O004	C00Q	1.425(4)	C00N	C010	1.496(6)
O004	C1	1.172(7)	C00P	C2	1.637(6)
O005	C00A	1.386(4)	C00R	C00T	1.499(4)
O005	C00R	1.410(4)	C00S	C011	1.388(3)
O006	C00N	1.423(4)	C00S	C00X	1.388(3)
O006	C00S	1.186(6)	C011	C016	1.388(3)
O006	C6	1.608(6)	C011	C012	1.589(6)
C007	C00A	1.387(4)	C016	C015	1.388(3)
C007	C00C	1.499(4)	C015	C00W	1.388(3)
C007	C00I	1.395(4)	C00W	C00X	1.389(3)
C008	C009	1.381(4)	C00U	C00V	1.362(6)
C008	C00D	1.392(4)	C010	C012	1.501(6)
C009	C00G	1.380(4)	C012	C9	1.469(7)
C00A	C00V	1.381(4)	C1	C3	1.394(4)
C00B	C00D	1.391(3)	C1	C2	1.394(4)
C00B	C00K	1.381(4)	C3	C4	1.394(4)
C00C	C00T	1.507(4)	C4	C5	1.394(4)
C00D	C00M	1.492(4)	C5	C0	1.394(4)
C00E	C00J	1.502(4)	C0	C2	1.394(4)
C00F	C00Y	1.395(3)	C6	C9	1.375(3)
C00F	C00O	1.395(3)	C6	C8	1.375(3)
C00Y	C013	1.395(3)	C9	C11	1.375(3)
C013	C014	1.395(3)	C11	C10	1.375(3)
C014	C00Z	1.395(3)	C10	C7	1.375(3)
C00Z	C00O	1.395(3)	C7	C8	1.375(3)

Table 5 Bond Angles for 10a.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C00R	O001	C00Q	114.3(2)	O006	C00N	C010	112.7(3)
C00B	O002	C00E	119.2(2)	C00O	C00P	C00H	114.6(3)
C00E	O003	C00N	113.6(3)	C00H	C00P	C2	104.3(4)

Table 5 Bond Angles for 10a.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C00Q	O004	C00F	115.1(3)	O001	C00Q	O004	109.6(2)
C1	O004	C00Q	124.2(4)	O001	C00Q	C00H	107.7(2)
C00A	O005	C00R	118.6(2)	O004	C00Q	C00H	113.2(3)
C00N	O006	C6	113.7(4)	O001	C00R	C00T	108.3(2)
C00S	O006	C00N	123.5(4)	O005	C00R	O001	110.3(2)
C00A	C007	C00C	120.2(3)	O005	C00R	C00T	112.8(3)
C00A	C007	C00I	117.2(3)	O006	C00S	C011	121.7(4)
C00I	C007	C00C	122.6(3)	O006	C00S	C00X	118.3(4)
C009	C008	C00D	122.6(2)	C00X	C00S	C011	120.0
C00G	C009	C008	118.7(3)	C00S	C011	C012	121.6(3)
O005	C00A	C007	122.7(3)	C016	C011	C00S	120.0
C00V	C00A	O005	115.6(3)	C016	C011	C012	118.3(3)
C00V	C00A	C007	121.6(3)	C011	C016	C015	120.0
O002	C00B	C00D	122.8(2)	C016	C015	C00W	120.0
C00K	C00B	O002	115.7(2)	C015	C00W	C00X	120.0
C00K	C00B	C00D	121.5(2)	C00S	C00X	C00W	120.0
C007	C00C	C00T	109.4(2)	C00R	C00T	C00C	111.0(2)
C008	C00D	C00M	123.4(2)	C00L	C00U	C00V	119.8(3)
C00B	C00D	C008	116.8(2)	C00U	C00V	C00A	120.4(3)
C00B	C00D	C00M	119.8(2)	C00N	C010	C012	109.5(3)
O002	C00E	C00J	112.9(2)	C010	C012	C011	101.2(4)
O003	C00E	O002	109.5(2)	C9	C012	C010	119.9(4)
O003	C00E	C00J	107.5(2)	O004	C1	C3	117.0(5)
C00Y	C00F	O004	116.5(3)	O004	C1	C2	122.7(5)
C00Y	C00F	C00O	120.0	C3	C1	C2	120.0
C00O	C00F	O004	123.5(3)	C1	C3	C4	120.0
C00F	C00Y	C013	120.0	C3	C4	C5	120.0
C014	C013	C00Y	120.0	C0	C5	C4	120.0
C013	C014	C00Z	120.0	C2	C0	C5	120.0
C014	C00Z	C00O	120.0	C1	C2	C00P	120.1(4)
C00F	C00O	C00Z	120.0	C0	C2	C00P	119.9(4)
C00F	C00O	C00P	117.3(4)	C0	C2	C1	120.0
C00Z	C00O	C00P	122.7(4)	C9	C6	O006	125.8(4)
C00K	C00G	C009	120.4(3)	C9	C6	C8	120.0
C00Q	C00H	C00P	110.5(3)	C8	C6	O006	114.1(4)
C007	C00I	C00L	120.5(3)	C6	C9	C012	111.7(4)
C00E	C00J	C00M	110.8(2)	C6	C9	C11	120.0
C00G	C00K	C00B	120.0(3)	C11	C9	C012	127.3(4)
C00U	C00L	C00I	120.5(3)	C10	C11	C9	120.0
C00D	C00M	C00J	109.6(2)	C7	C10	C11	120.0

Table 5 Bond Angles for 10a.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O003	C00N	O006	110.2(3)	C8	C7	C10	120.0
O003	C00N	C010	107.6(3)	C7	C8	C6	120.0

Table 6 Torsion Angles for 10a.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O001	C00R	C00T	C00C	-65.5(3)	C00I	C007	C00A	C00V	-0.6(4)
O002	C00B	C00D	C008	-176.8(2)	C00I	C007	C00C	C00T	-154.1(3)
O002	C00B	C00D	C00M	3.5(4)	C00I	C00L	C00U	C00V	0.8(5)
O002	C00B	C00K	C00G	177.3(2)	C00K	C00B	C00D	C008	1.5(4)
O002	C00E	C00J	C00M	-54.6(3)	C00K	C00B	C00D	C00M	-178.2(2)
O003	C00E	C00J	C00M	66.3(3)	C00L	C00U	C00V	C00A	-1.0(5)
O003	C00N	C010	C012	64.1(3)	C00N	O003	C00E	O002	-67.5(3)
O004	C00F	C00Y	C013	-179.7(5)	C00N	O003	C00E	C00J	169.6(3)
O004	C00F	C00O	C00Z	179.7(5)	C00N	O006	C00S	C011	1.4(6)
O004	C00F	C00O	C00P	-1.0(4)	C00N	O006	C00S	C00X	-177.5(3)
O004	C1	C3	C4	-174.5(8)	C00N	O006	C6	C9	1.8(5)
O004	C1	C2	C00P	-8.5(5)	C00N	O006	C6	C8	-176.3(3)
O004	C1	C2	C0	174.2(8)	C00N	C010	C012	C011	56.3(4)
O005	C00A	C00V	C00U	-177.5(3)	C00N	C010	C012	C9	53.6(5)
O005	C00R	C00T	C00C	56.9(3)	C00P	C00H	C00Q	O001	-65.7(3)
O006	C00N	C010	C012	-57.7(4)	C00P	C00H	C00Q	O004	55.7(3)
O006	C00S	C011	C016	-178.9(5)	C00Q	O001	C00R	O005	67.5(3)
O006	C00S	C011	C012	4.3(4)	C00Q	O001	C00R	C00T	-168.5(2)
O006	C00S	C00X	C00W	179.0(5)	C00Q	O004	C00F	C00Y	-177.7(3)
O006	C6	C9	C012	-8.3(4)	C00Q	O004	C00F	C00O	2.6(4)
O006	C6	C9	C11	-177.9(5)	C00Q	O004	C1	C3	-174.0(3)
O006	C6	C8	C7	178.2(5)	C00Q	O004	C1	C2	11.7(7)
C007	C00A	C00V	C00U	0.9(5)	C00Q	C00H	C00P	C00O	-54.6(4)
C007	C00C	C00T	C00R	-50.6(3)	C00Q	C00H	C00P	C2	-48.5(4)
C007	C00I	C00L	C00U	-0.5(4)	C00R	O001	C00Q	O004	65.0(3)
C008	C009	C00G	C00K	0.0(4)	C00R	O001	C00Q	C00H	-171.5(2)
C008	C00D	C00M	C00J	151.9(2)	C00R	O005	C00A	C007	4.8(4)
C009	C008	C00D	C00B	-1.2(4)	C00R	O005	C00A	C00V	-176.8(3)
C009	C008	C00D	C00M	178.4(2)	C00S	O006	C00N	O003	-94.8(5)
C009	C00G	C00K	C00B	0.3(5)	C00S	O006	C00N	C010	25.5(6)
C00A	O005	C00R	O001	88.3(3)	C00S	C011	C016	C015	0.0
C00A	O005	C00R	C00T	-33.0(4)	C00S	C011	C012	C010	-33.8(4)
C00A	C007	C00C	C00T	24.1(3)	C011	C00S	C00X	C00W	0.0
C00A	C007	C00I	C00L	0.3(4)	C011	C016	C015	C00W	0.0
C00B	O002	C00E	O003	-90.3(3)	C016	C011	C012	C010	149.3(3)

Table 6 Torsion Angles for 10a.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C00B	O002	C00E	C00J	29.4(4)	C016	C015	C00W	C00X	0.0
C00B	C00D	C00M	C00J	-28.5(3)	C015	C00W	C00X	C00S	0.0
C00C	C007	C00A	O005	-0.5(4)	C00X	C00S	C011	C016	0.0
C00C	C007	C00A	C00V	-178.8(3)	C00X	C00S	C011	C012	-176.8(4)
C00C	C007	C00I	C00L	178.5(3)	C010	C012	C9	C6	-20.1(5)
C00D	C008	C009	C00G	0.5(4)	C010	C012	C9	C11	148.5(4)
C00D	C00B	C00K	C00G	-1.1(4)	C012	C011	C016	C015	176.9(4)
C00E	O002	C00B	C00D	-3.5(4)	C012	C9	C11	C10	-167.8(6)
C00E	O002	C00B	C00K	178.1(2)	C1	O004	C00Q	O001	84.4(6)
C00E	O003	C00N	O006	-71.8(4)	C1	O004	C00Q	C00H	-35.9(7)
C00E	O003	C00N	C010	164.9(3)	C1	C3	C4	C5	0.0
C00E	C00J	C00M	C00D	52.8(3)	C3	C1	C2	C00P	177.3(7)
C00F	O004	C00Q	O001	90.0(4)	C3	C1	C2	C0	0.0
C00F	O004	C00Q	C00H	-30.3(4)	C3	C4	C5	C0	0.0
C00F	C00Y	C013	C014	0.0	C4	C5	C0	C2	0.0
C00F	C00O	C00P	C00H	27.2(5)	C5	C0	C2	C00P	-177.3(7)
C00Y	C00F	C00O	C00Z	0.0	C5	C0	C2	C1	0.0
C00Y	C00F	C00O	C00P	179.2(6)	C2	C1	C3	C4	0.0
C00Y	C013	C014	C00Z	0.0	C6	O006	C00N	O003	-88.1(4)
C013	C014	C00Z	C00O	0.0	C6	O006	C00N	C010	32.2(5)
C014	C00Z	C00O	C00F	0.0	C6	C9	C11	C10	0.0
C014	C00Z	C00O	C00P	-179.2(6)	C9	C6	C8	C7	0.0
C00Z	C00O	C00P	C00H	-153.5(3)	C9	C11	C10	C7	0.0
C00O	C00F	C00Y	C013	0.0	C11	C10	C7	C8	0.0
C00H	C00P	C2	C1	27.8(5)	C10	C7	C8	C6	0.0
C00H	C00P	C2	C0	-154.8(4)	C8	C6	C9	C012	169.6(5)
C00I	C007	C00A	O005	177.7(3)	C8	C6	C9	C11	0.0

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for 10a.

Atom	x	y	z	U(eq)
H008	8277.63	2850.55	4640.76	52
H009	8790.41	4417.97	3739.68	59
H00A	2344.52	7910.23	3512.8	61
H00B	1546.88	8357.42	3865.11	61
H00M	6771.58	5430.34	7338.09	63
H00Y	5235.12	11844.65	5079.18	64
H013	6052.29	10943.43	6081.81	64
H014	6370.49	8698.34	6016.44	69
H00Z	5872.86	7354.54	4947.75	67

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for 10a.

Atom	x	y	z	U(eq)
H00N	8540.08	6654.84	3971.88	65
H00C	5179.16	9151.57	2663.66	69
H00D	4463.01	8230.77	2535.54	69
H00I	950.49	7949.14	2434.06	69
H00O	6944.28	3114.63	7205.07	66
H00P	7715.26	3896.91	7121.74	66
H00S	7779.61	7296.37	5088.01	62
H00L	662.2	8865.94	1113.6	82
H00T	7681.63	2331.85	6036.25	61
H00W	6875.57	2825.31	5738.92	61
H00X	5849.47	6586.49	6257.1	85
H00E	4478.94	7606.78	3949.29	70
H00F	5283.55	7331.94	3559.48	70
H00G	5338.53	7409.1	3600.63	70
H00H	4498.73	7541.57	3944.55	70
H00Q	4126.2	10478.08	2645.63	65
H00R	3195.63	11113.18	3955.2	68
H016	3404.67	3777.13	7377.91	72
H015	3152.76	4417.38	8771.23	71
H00	3970.7	5827.03	9484.05	64
H1	5040.61	6597.26	8802.99	63
H00J	1992.57	10418.3	4241.27	71
H00K	2564.95	9358.68	4619.62	71
H00U	1316.41	10663.68	609.04	91
H00V	2284.86	11531.89	1393.27	86
H01A	5106.89	5247.2	5379.61	106
H01B	4599.67	6223.81	5933.25	106
H01C	4862.78	3494.53	6342.26	106
H01D	4079.28	4090.07	6019.83	106
H01E	4093.64	4133.04	5984.66	106
H01F	4868.6	3510.26	6260.08	106
H3	4929	12257.05	4921.22	63
H4	5756.06	11691.11	6008.98	66
H5	6235.21	9540.51	6089.45	67
H0	5887.87	7956.18	5081.53	66
H11	3425.5	3068.06	7253.12	74
H10	3047.35	3603.79	8618.55	75
H7	3703.23	5168.31	9396.06	69
H8	4736.85	6197.79	8808.32	65

Table 8 Atomic Occupancy for 10a.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
C00F	0.557(6)	C00Y	0.557(6)	H00Y	0.557(6)
C013	0.557(6)	H013	0.557(6)	C014	0.557(6)
H014	0.557(6)	C00Z	0.557(6)	H00Z	0.557(6)
C00O	0.557(6)	H00E	0.557(6)	H00F	0.557(6)
H00G	0.443(6)	H00H	0.443(6)	C00S	0.542(6)
C011	0.542(6)	C016	0.542(6)	H016	0.542(6)
C015	0.542(6)	H015	0.542(6)	C00W	0.542(6)
H00	0.542(6)	C00X	0.542(6)	H1	0.542(6)
H01C	0.542(6)	H01D	0.542(6)	H01E	0.458(6)
H01F	0.458(6)	C1	0.443(6)	C3	0.443(6)
H3	0.443(6)	C4	0.443(6)	H4	0.443(6)
C5	0.443(6)	H5	0.443(6)	C0	0.443(6)
H0	0.443(6)	C2	0.443(6)	C6	0.458(6)
C9	0.458(6)	C11	0.458(6)	H11	0.458(6)
C10	0.458(6)	H10	0.458(6)	C7	0.458(6)
H7	0.458(6)	C8	0.458(6)	H8	0.458(6)

Details

1. Twinned data refinement

Scales: 0.7(12)

0.3(12)

2. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups, All C(H,H,H,H) groups

3. Uiso/Uanisotropy restraints and constraints

C00F \approx C00O \approx C00Y \approx C00Z \approx C013 \approx C014 \approx C1 \approx C2 \approx C3 \approx C0 \approx C4 \approx C5: within 2Å with sigma of 0.004 and sigma

for terminal atoms of 0.008 within 2Å

C00S \approx C00W \approx C00X \approx C011 \approx C015 \approx C016 \approx C6 \approx C7 \approx C8 \approx C9 \approx C10 \approx C11: within 2Å with sigma of 0.004 and sigma

for terminal atoms of 0.008 within 2Å

4. Others

Sof(H00G)=Sof(H00H)=Sof(C1)=Sof(C3)=Sof(H3)=Sof(C4)=Sof(H4)=Sof(C5)=Sof(H5)=

Sof(C0)=Sof(H0)=Sof(C2)=1-FVAR(1)

Sof(C00F)=Sof(C00Y)=Sof(H00Y)=Sof(C013)=Sof(H013)=Sof(C014)=Sof(H014)=

Sof(C00Z)=Sof(H00Z)=Sof(C00O)=Sof(H00E)=Sof(H00F)=FVAR(1)

Sof(H01E)=Sof(H01F)=Sof(C6)=Sof(C9)=Sof(C11)=Sof(H11)=Sof(C10)=Sof(H10)=

Sof(C7)=Sof(H7)=Sof(C8)=Sof(H8)=1-FVAR(2)

Sof(C00S)=Sof(C011)=Sof(C016)=Sof(H016)=Sof(C015)=Sof(H015)=Sof(C00W)=

Sof(H00)=Sof(C00X)=Sof(H1)=Sof(H01C)=Sof(H01D)=FVAR(2)

5.a :

C00F(C00Y,C013,C014,C00Z,C00O), C00S(C011,C016,C015,C00W,C00X), C1(C3,C4,C5,
C0,C2), C6(C9,C11,C10,C7,C8)

5.b Ternary CH refined with riding coordinates:

C00E(H00M), C00N(H00X), C00Q(H00Q), C00R(H00R)

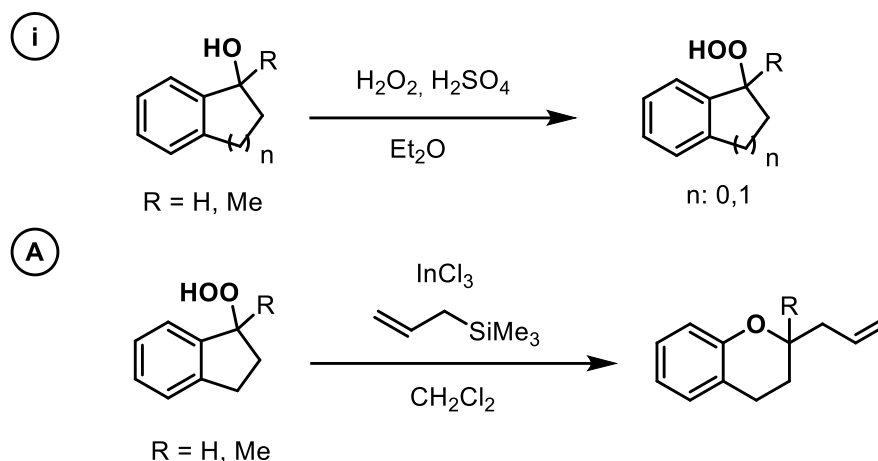
5.c Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C00C(H00A,H00B), C00H(H00C,H00D), C00J(H00O,H00P), C00M(H00T,H00W), C00P(H00E,
H00F), C00P(H00G,H00H), C00T(H00J,H00K), C010(H01A,H01B), C012(H01C,H01D),
C012(H01E,H01F)

5.d Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C008(H008), C009(H009), C00Y(H00Y), C013(H013), C014(H014), C00Z(H00Z),
C00G(H00N), C00I(H00I), C00K(H00S), C00L(H00L), C016(H016), C015(H015),
C00W(H00), C00X(H1), C00U(H00U), C00V(H00V), C3(H3), C4(H4), C5(H5), C0(H0),
C11(H11), C10(H10), C7(H7), C8(H8)

CHAPTER 3 – EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATIONS OF THE COMPOUNDS

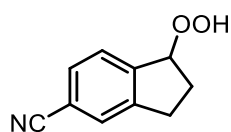


Experimental procedure (i): to a solution of the corresponding alcohol (5.0 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (10mL) at 0°C was added H₂O₂ (30% aqueous, 0.56mL, 5.0 equiv.) and H₂SO₄ in catalytic amounts (0.2 mL, 0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1h at 0°C and 5h to 23h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude mixture. The crude mixture was purified by column chromatography (flash silica gel, 9:1 v/v Pet.ether/EtOAc) to afford the pure product.

Experimental procedure (A): In an oven-dried flask equipped with a magnetic stirring bar the corresponding peroxide (0.3 mmol, 1.0 equiv) and CH₂Cl₂ (3 mL) were added. The solution was cooled at 0°C, then indium(III) trichloride (0.03 mmol, 0.1 equiv) was added, followed by the addition of the corresponding nucleophile (0.6 mmol, 2.0 equiv). The reaction was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 17 h in a closed vessel. Then dichloromethane was added and the mixture was washed with a saturated

aqueous solution of NaHCO_3 . The combined organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 2/98 v/v EtOAc:petroleum ether) to afford the pure product.

5-Cyano-1-hydroperoxyindane 182



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) at reflux for this specific substrate to afford 140 mg of product (95% yield).

Physical state: Colorless oil.

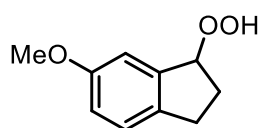
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.60 (dt, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 5.55 – 5.48 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.4, 145.5, 130.7, 128.8, 127.0, 119.1, 112.8, 88.4, 30.3, 29.9.

IR thin film ν (cm^{-1}): 3372, 2934, 2786, 2234, 1576, 1396, 1319, 1038, 1026, 826, 498

HRMS (ESI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$ [MH^+]:176,0706; found: 176,0706.

1-Hydroperoxy-6-methoxyindane 186



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 847 mg of product (43% yield).

Physical state: Colorless oil.

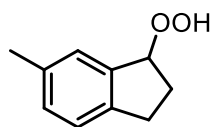
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (dt, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.47 – 2.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 141.2, 137.4, 125.7, 116.3, 110.6, 89.6, 55.7, 30.8, 29.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3358, 2933, 1490, 1452, 1289, 1243, 1141, 1025, 849, 817.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 179.0703, found: 179.0707.

1-Hydroperoxy-6-methylindane 243



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 697 mg of product (85% yield).

Physical state: Colorless oil.

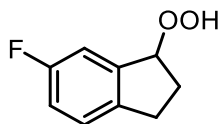
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (brs, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 4H), 7.20 – 7.12 (m, 7H), 5.48 (dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 3H), 3.07 (dt, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 3H), 2.88 – 2.75 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.6, 140.1, 136.3, 130.4, 126.6, 124.9, 89.5, 30.4, 30.1, 21.3.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3252, 2916, 1494, 1439, 1317, 1162, 1132, 1036, 1023, 856, 807.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for C₁₀H₁₁O₂ [(M-H)⁺]: 163.0754, found: 163.0756.

1-Hydroperoxy-6-fluoroindane 244



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 496 mg of product (59% yield).

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 5.48 – 5.44 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.43 – 2.24 (m, 2H).

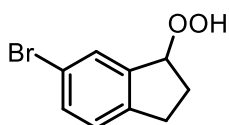
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (d, *J* = 243.8 Hz), 142.0 (d, *J* = 7.7 Hz), 140.7 (d, *J* = 2.5 Hz), 126.1 (d, *J* = 8.4 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.6 Hz), 112.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 89.0 (d, *J* = 2.1 Hz), 30.7, 29.7.

¹⁹F{¹H} NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -116.9.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 3343, 2936, 1484, 1442, 1321, 1240, 1162, 1127, 857, 817.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for C₉H₈FO₂ [(M-H)⁺]: 167.0503, found: 167.0506.

1-Hydroperoxy-6-bromoindane 245



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 698 mg of product (61% yield).

Physical state: Colorless oil.

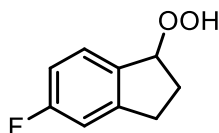
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (brs, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.1$, 1.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 6.9$, 2.9 Hz, 1H), 3.16 – 2.97 (m, 1H), 2.93 – 2.63 (m, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.4, 142.5, 132.4, 129.3, 126.7, 120.1, 88.8, 30.3, 30.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3332, 2935, 1471, 1409, 1320, 1162, 1103, 1056, 957, 860, 813, 731.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}_2$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 226.9702, found: 226.9693.

5-Fluoro-1-hydroperoxyindane 246



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 773 mg of product (92% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (brs, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 1H), 7.01 – 6.84 (m, 2H), 5.53 – 5.41 (m, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 1H), 2.99 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.21 (m, 2H).

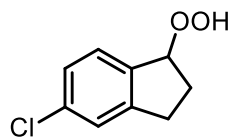
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.0 (d, $J = 246.6$ Hz), 148.2 (d, $J = 8.5$ Hz), 135.7 (d, $J = 2.5$ Hz), 127.5 (d, $J = 9.3$ Hz), 113.8 (d, $J = 22.7$ Hz), 112.0 (d, $J = 22.0$ Hz), 88.5, 30.7, 30.6 (d, $J = 2.2$ Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -113.0

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3376, 2948, 1609, 1592, 1483, 1445, 1434, 1330, 1237, 1159, 1127, 1087, 1018, 936, 870, 828.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_2$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 167.0503, found: 167.0505.

5-Chloro-1-hydroperoxyindane 247



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 701 mg of product (76% yield).

Physical state: Colorless oil.

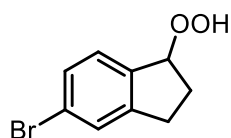
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 5.50 – 5.43 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.6, 138.5, 135.4, 127.2, 126.9, 125.4, 88.6, 30.5, 30.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3309, 2945, 1601, 1472, 1373, 1324, 1180, 1159, 1066, 1036, 958, 892, 820.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClO}_2$ [(M-H) $^+$]: 183.0207, found: 183.0212.

5-Bromo-1-hydroperoxyindane 248



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 538 mg of product (47% yield).

Physical state: Colorless oil.

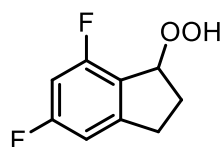
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 5.47 – 5.44 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.9, 139.1, 129.8, 128.4, 127.6, 123.7, 88.6, 30.4, 30.3.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3369, 2936, 1693, 1595, 1471, 1317, 1058, 870, 854, 809.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}_2$ [(M-H) $^+$]: 226.9702, found: 226.9694.

5,7-Difluoro-1-hydroperoxyindane 249



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 846 mg of product (91% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (brs, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 6.72 – 6.56 (m, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.59 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 1H).

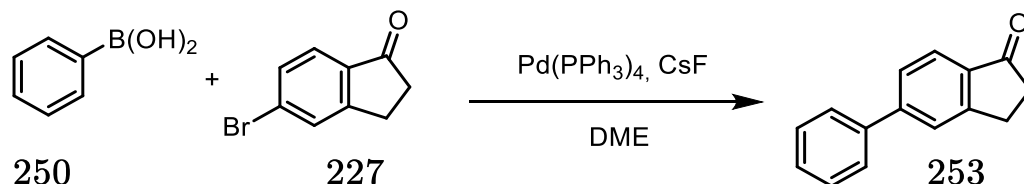
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.3 (dd, $J = 249.6, 11.0$ Hz), 160.0 (dd, $J = 253.6, 13.5$ Hz), 150.8 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz), 122.1 (dd, $J = 17.0, 2.9$ Hz), 107.9 (dd, $J = 22.1, 3.8$ Hz), 101.9 (dd, $J = 26.7, 24.6$ Hz), 85.5 (d, $J = 1.9$ Hz), 31.0 (app. t (dd), $J = 2.0$ Hz), 30.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -108.4 (d, $J = 8.5$ Hz), -112.6 (d, $J = 7.7$ Hz).

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3363, 2942, 1629, 1600, 1483, 1443, 1329, 1108, 1009, 972, 909, 847, 730.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $C_9H_7F_2O_2$ [(M-H)⁺]: 185.0409, found: 185.0415.

Synthesis of 1-Hydroperoxy-5-phenylindane 259

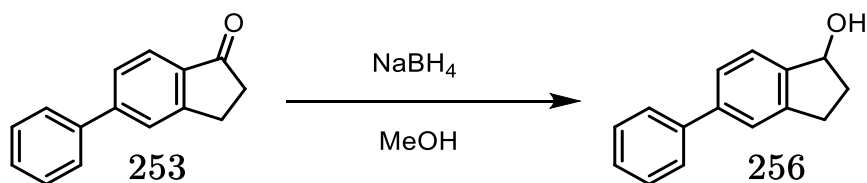


Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon were dissolved the corresponding ketone (2.37 mmol, 1.0 equivalent), boronic acid (2.41 mmol, 1.06 equivalent), CsF (4.98 mmol, 2.1 equivalent) and Pd(PPh₃)₄ (0.07 mmol, 0.03 equivalent) in dry degassed DME (23.7 mL). The mixture was heated to reflux and stirred for 42h. The reaction was quenched with a solution of HCl 1M and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (flash silica gel, 8/2 v/v Petroleum ether/EtOAc) to afford 382 mg of product (77% yield). Data are in accordance with the literature²⁰⁶.

Physical state: White solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.77 – 2.73 (m, 2H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 152.4, 147.9, 140.4, 129.1, 128.4, 127.6, 126.9, 125.3, 124.2, 36.7, 26.0.

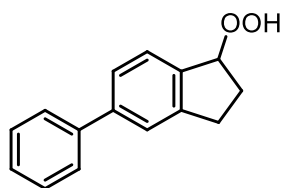


Experimental procedure: To a solution of the corresponding ketone (1.83 mmol, 1.0 equivalent) in methanol (9.15 mL) at 0°C was added NaBH₄ (9.15 mmol, 5.0 equivalent). The mixture was stirred for 20 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in diethyl ether washed with an aqueous solution of saturated NH₄Cl. The combined organic phases were filtered and dried over MgSO₄. The crude afforded 360 mg of pure product (93%).

Physical state: White solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

1-Hydroperoxy-5-phenylindane 259



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 105 mg of product (92% yield).

Physical state: Colorless oil.

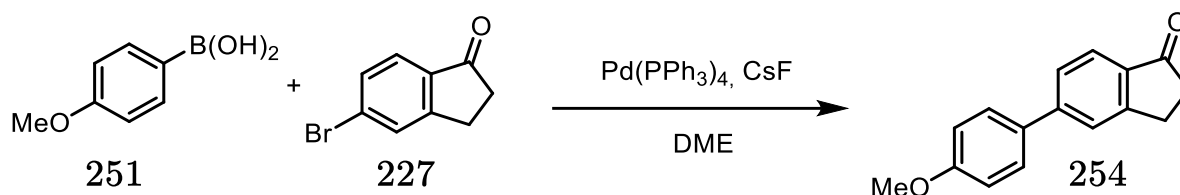
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 5.57 (dd, *J* = 6.3, 3.4 Hz, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 146.3, 142.8, 141.3, 139.0, 128.9, 127.5, 127.4, 126.4, 125.9, 123.9, 89.1, 30.5, 30.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3368, 2932, 1610, 1479, 1319, 907, 828, 759

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 225.0910, found: 225.0907.

Synthesis of 1-Hydroperoxy-5-(4-methoxyphenyl)indane 260

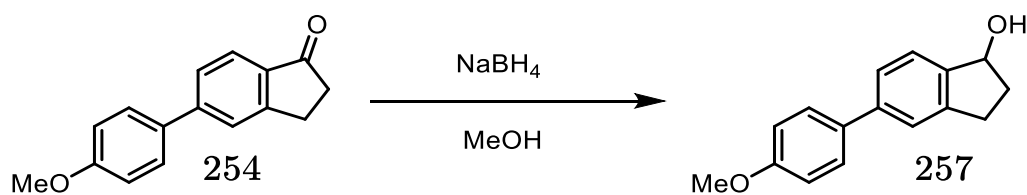


Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon were dissolved the corresponding ketone (3.0 mmol, 1.0 equivalent), boronic acid (3.18 mmol, 1.06 equivalent), CsF (6.3 mmol, 2.1 equivalent) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.09 mmol, 0.03 equivalent) in dry degassed DME (30 mL). The mixture was heated to reflux and stirred for 19h. The reaction was quenched with a solution of HCl 1M and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (flash silica gel, 8/2 v/v Petroleum ether/EtOAc) to afford 557 mg of product (78% yield). Spectroscopic data were in accordance with the literature²⁰⁷.

Physical state: White solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 146.3, 142.8, 141.3, 139.0, 128.9, 127.5, 127.4, 126.4, 125.9, 123.9, 89.1, 30.5, 30.4.

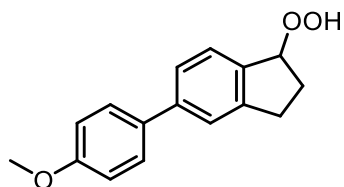


Experimental procedure: To a solution of the corresponding ketone (2.2 mmol, 1.0 equivalent) in methanol (11 mL) at 0°C was added NaBH₄ (11 mmol, 5.0 equivalent). The mixture was stirred for 45 min and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in diethyl ether washed with an aqueous solution of saturated NH₄Cl. The combined organic phases were filtered and dried over MgSO₄. The crude afforded 502 mg of pure product (95%).

Physical state: Brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

1-Hydroperoxy-5-(4-methoxyphenyl)indane 260



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 155 mg of product (82% yield).

Physical state: White solid.

M.p. 75-77 °C

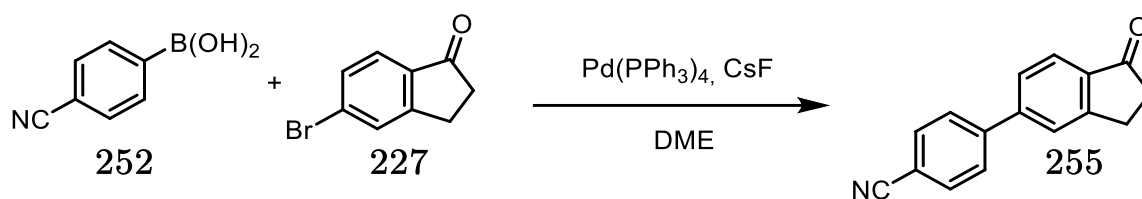
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (dt, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 146.4, 142.4, 138.4, 133.8, 128.4, 126.4, 125.5, 123.5, 114.3, 89.2, 55.5, 30.6, 30.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3396, 2938, 1602, 1518, 1486, 1243, 1179, 1035, 809

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$ [(M-H) $^+$]: 255.1016; found: 255.1024.

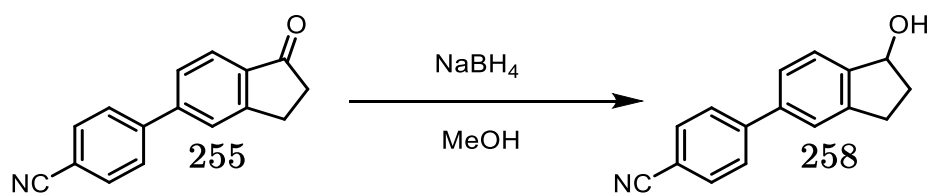
Synthesis of 4-(1-Hydroperoxyindan-5-yl)benzonitrile 261



Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon were dissolved the corresponding ketone (3.0 mmol, 1.0 equivalent), boronic acid (3.18 mmol, 1.06 equivalent), CsF (6.3 mmol, 2.1 equivalent) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.09 mmol, 0.03 equivalent) in dry degassed DME (30 mL). The mixture was heated to reflux and stirred for 19h. The reaction was quenched with a solution of HCl 1M and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (flash silica gel, 7/3 v/v Petroleum ether/ EtOAc) to afford 443 mg of product (63% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H).

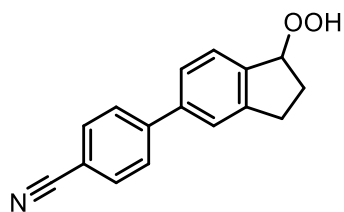


Experimental procedure: To a solution of the corresponding ketone (2.0 mmol, 1.0 equivalent) in methanol (10 mL) at 0°C was added NaBH₄ (10 mmol, 5.0 equivalent). The mixture was stirred for 21h and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in diethyl ether washed with an aqueous solution of saturated NH₄Cl. The combined organic phases were filtered and dried over MgSO₄. The crude afforded 416 mg of pure product (89%yield).

Physical state: Yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

4-(1-Hydroperoxyindan-5-yl)benzonitrile 261



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 170 mg of product (41% yield).

Physical state: White solid.

M.p. 108-110 °C

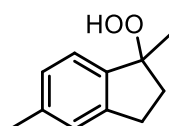
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 5.57 (dd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.18 (dt, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.6, 145.8, 140.7, 140.6, 132.7, 128.0, 126.8, 125.9, 124.0, 119.0, 111.0, 88.9, 30.5, 30.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3363, 2918, 2228, 1604, 1392, 1332, 818

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ [MH^+]: 252.1019; found: 252.1022.

1-Hydroperoxy-1,5-dimethylindane 269



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 570 mg of product (64% yield).

Physical state: Yellowish oil.

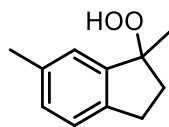
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (brs, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J = 16.5, 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 14.0, 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 13.9, 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 130.5, 129.7, 128.1, 121.6, 116.8, 103.4, 29.5, 23.1, 21.3, 20.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3408, 2932, 1497, 1379, 1233, 1202, 1143, 1094, 950, 905, 872, 851, 811, 730.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2$ [MH^+]: 179.1067, found: 179.1067.

1-Hydroperoxy-1,6-dimethylindane 270



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 686 mg of product (77% yield).

Physical state: Yellowish oil.

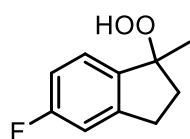
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (brs, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 – 2.02 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 142.2, 136.2, 130.0, 124.9, 124.4, 93.1, 36.7, 29.6, 22.7, 21.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3368, 2969, 1489, 1445, 1362, 1302, 1140, 1080, 970, 904, 846, 813.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2$ [MH^+]: 179.1067, found: 179.1070.

5-Fluoro-1-hydroperoxy-1-methylindane 272



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 209 mg of product (23% yield).

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (brs, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 3.13 – 2.96 (m, 1H), 2.89 – 2.72 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.62 (s, 4H).

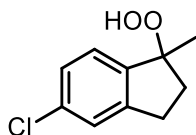
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.7 (d, $J = 246.1$ Hz), 147.7 (d, $J = 8.4$ Hz), 139.0 (d, $J = 2.5$ Hz), 125.3 (d, $J = 9.4$ Hz), 113.7 (d, $J = 22.8$ Hz), 111.9 (d, $J = 21.9$ Hz), 92.2, 36.8, 30.0 (d, $J = 2.2$ Hz), 22.7.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -113.67 (td, $J = 8.9, 5.2$ Hz).

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3362, 2974, 2935, 1613, 1595, 1486, 1313, 1240, 1183, 1126, 1097, 1080, 930, 861, 816.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FO}$ [(M-OH) $^+$]: 165.0710, found: 165.0712; Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FO}_2$ [(M-H) $^+$]: 181.0659, found: 181.0663 (relative intensity: 2%)

5-Chloro-1-hydroperoxy-1-methylindane 273



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 635 mg of product (64% yield).

Physical state: Colorless oil.

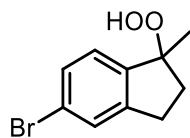
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (brs, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.1, 141.9, 134.9, 126.8, 125.3, 125.1, 92.3, 36.6, 29.9, 22.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3303, 2973, 2938, 1597, 1473, 1375, 1304, 1250, 1201, 1173, 1076, 872, 817.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClO}_2$ [(M-H) $^+$]: 197.0364, found: 197.0365.

5-Bromo-1-hydroperoxy-1-methylindane 274



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 644 mg of product (53% yield).

Physical state: Colorless solid.

M.p. 63-65 °C

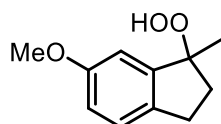
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.5, 142.5, 129.8, 128.4, 125.5, 123.2, 92.5, 36.6, 29.9, 22.7.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 3315, 2942, 1594, 1470, 1407, 1371, 1306, 1173, 1071, 843, 816.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for C₁₀H₁₀BrO [(M-OH)⁺]: 224.9910 (ion from Hock rearrangement), found: 224.9904.

1-Hydroperoxy-6-methoxy-1-methylindane 271



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 941 mg of product (97% yield).

Physical state: Colorless oil.

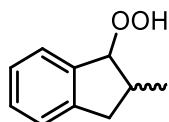
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (brs, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.0, 144.7, 137.0, 125.8, 115.5, 108.7, 93.2, 55.7, 37.0, 29.2, 22.8.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3360, 2926, 1614, 1487, 1443, 1282, 1221, 1158, 1138, 1018, 851, 833.

HRMS (APPI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$: 193.0859, found: 193.0866.

1-Hydroperoxy-2-methylindane 317



Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 941 mg of product (97% yield) with a diastereomeric ratio 1:1.

Physical state: Colorless oil.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3366, 2959, 2928, 1693, 1459, 1327, 1013, 750.

HRMS (APPI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{MH}^+]$: 165.0910; found: 165.0909.

The two isomers were separated by column chromatography.

trans isomer:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 5.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

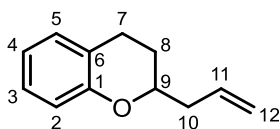
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.6, 140.6, 129.3, 126.5, 126.3, 125.0, 90.1, 39.2, 38.9, 13.8.

cis isomer:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (brs, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 3H), 5.02 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 16.1$, 4.4 Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.5, 139.4, 129.4, 126.6, 126.2, 125.4, 96.0, 38.6, 37.9, 19.3.

2-Allylchromane 209



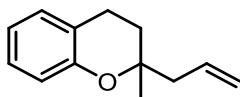
Experimental: The title compound was prepared from **156** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 32 mg of product (62% yield). Spectroscopic data were in accordance with the literature²⁰⁸.

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.14 – 7.03 (m, 2H, H_3 and H_5), 6.89 – 6.78 (m, 2H, H_2 and H_4), 6.00 – 5.87 (m, 1H, H_{11}), 5.22 – 5.11 (m, 2H, H_{12}), 4.10 – 4.03 (m, 1H, H_9), 2.93 – 2.72 (m, 2H, H_7), 2.60 – 2.53 (m, 1H, H_{10}), 2.45 – 2.38 (m, 1H, H_{10}), 2.08 – 1.97 (m, 1H, H_8), 1.80 – 1.70 (m, 1H, H_8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 134.2, 129.6, 127.3, 122.1, 120.1, 117.6, 116.9, 75.4, 39.9, 26.9, 24.8.

2-Allyl-2-methylchromane 209b



Experimental: The title compound was prepared from **156b** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 32 mg of product (57% yield, procedure).

Physical state: Colorless oil.

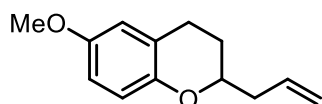
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18 – 7.00 (m, 2H), 6.91 – 6.64 (m, 2H), 6.05 – 5.76 (m, 1H), 5.19 – 5.01 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.0, 133.7, 129.6, 127.4, 121.2, 119.8, 118.3, 117.4, 75.9, 44.3, 30.8, 24.5, 22.2.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2928, 1581, 1486, 1453, 1377, 1242, 1148, 1107, 915, 750.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ [MH^+]: 189.1274; found: 189.1266.

2-Allyl-6-methoxychromane 276



Experimental: Due to the high reactivity of peroxide substrate **184**, the reaction was straightforwardly settled from the alcohol, in two stages with no isolation of **184**: To a solution of 6-methoxy-1-indanol (49 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (1 mL) at 0 °C was added H_2O_2 (50% aqueous, 70 μL , 5.0 equiv) and InCl_3 (7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred vigorously for 2 h initially at 0 °C and then at 20 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The organic phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to afford a colorless residue, that was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and cooled down at

0 °C. Then InCl₃ (7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) was added, followed by allyltrimethylsilane (68 mg, 0.6 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 16 h. Then dichloromethane was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 2/8 v/v CH₂Cl₂: petroleum ether) to afford 28 mg of product **276** (46% yield).

Physical state: Colorless oil.

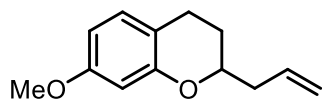
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.97 – 5.84 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.92 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 149.1, 134.3, 122.6, 117.6, 117.4, 114.2, 113.3, 75.3, 55.9, 39.9, 27.0, 25.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2927, 2850, 1493, 1268, 1212, 1149, 1052, 993, 913, 806.

HRMS (ESI+): Anal. calcd. for C₁₃H₁₇O₂ [MH⁺]: 205.1223, found: 205.1216.

2-Allyl-7-methoxychromane **277**



Experimental: The title compound was prepared from **186** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 12 mg of product (21% yield).

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H),

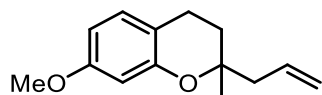
3.75 (s, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 2H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 155.7, 134.2, 130.0, 117.6, 114.2, 107.3, 101.5, 75.6, 55.4, 39.9, 27.1, 24.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2928, 1618, 1583, 1503, 1153, 1125, 1038, 995, 915, 832, 790.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{MH}^+]$: 205.1223, found: 205.1216.

2-Allyl-7-methoxy-2-methylchromane 278



Experimental: The title compound was prepared from **271** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 23 mg of product (35% yield).

Physical state: Colorless oil.

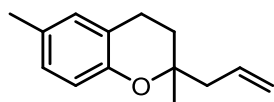
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.96 – 5.80 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.2, 154.6, 133.6, 130.0, 118.3, 113.3, 107.1, 101.9, 76.0, 55.4, 44.2, 30.9, 24.5, 21.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2930, 1619, 1581, 1503, 1266, 1198, 1144, 1104, 1037, 984, 915, 833.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{MH}^+]$: 219.1380, found: 219.1385.

2-Allyl-6-methyl-2-methylchromane 280



Experimental: The title compound was prepared from **269** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 41 mg of product (69% yield).

Physical state: Colorless oil.

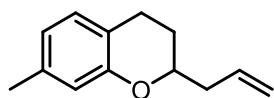
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.02 – 5.74 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.7, 133.8, 129.9, 128.9, 128.1, 120.8, 118.2, 117.1, 75.7, 44.2, 30.9, 24.5, 22.1, 20.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2923, 2853, 1496, 1376, 1226, 1150, 1111, 911, 812.

HRMS (ESI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ [MH^+]: 203.1430; found: 203.1426.

2-Allyl-7-methylchromane 281



Experimental: The title compound was prepared from **269** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 37 mg of product (66% yield).

Physical state: Colorless oil.

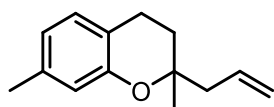
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.67 – 6.64 (m, 2H), 5.99 – 5.86 (m, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.50 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8, 137.2, 134.3, 129.4, 121.1, 119.0, 117.6, 117.3, 75.4, 40.0, 27.1, 24.4, 21.2.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2924, 2853, 1628, 1576, 1505, 1430, 1300, 1250, 1149, 1124, 1050, 992, 914, 861, 796.

HRMS (APPI+): Anal. Calcd. For $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{MH}^+]$: 189.1274, found: 189.1273.

2-Allyl-2,7-dimethylchromane 282



Experimental: The title compound was prepared from **270** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 22 mg of product (37% yield).

Physical state: Colorless oil.

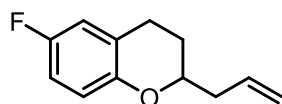
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): 153.7, 137.3, 133.8, 129.3, 120.8, 118.2, 118.1, 117.8, 75.8, 44.4, 30.9, 24.5, 21.8, 21.2.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2852, 1622, 1575, 1504, 1416, 1304, 1257, 1233, 1145, 118, 998, 970, 914, 799.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{MH}^+]$: 203.1430, found: 203.1436.

2-Allyl-6-fluorochromane 283



Experimental: The title compound was prepared from **244** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 42 mg of product (74% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.83 – 6.68 (m, 3H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 2.90 – 2.67 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 1H).

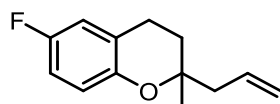
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.8 (d, $J = 237.7$ Hz), 151.0 (d, $J = 1.9$ Hz), 134.0, 123.1 (d, $J = 7.3$ Hz), 117.7, 117.6 (d, $J = 8.1$ Hz), 115.4 (d, $J = 22.5$ Hz), 113.9 (d, $J = 23.1$ Hz), 75.5, 39.8, 26.6, 24.9 (d, $J = 1.2$ Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -124.8.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2829, 1489, 1432, 1257, 1209, 1137, 1047, 994, 918, 859, 808.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}$ [MH^+]: 193.1023, found: 193.1029.

2-Allyl-6-fluoro-2-methylchromane 284



Experimental: The title compound was prepared from **272** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 43 mg of product (70% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.84 – 6.67 (m, 3H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

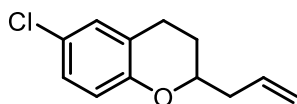
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6 (d, $J = 237.3$ Hz), 149.9 (d, $J = 2.0$ Hz), 133.5, 122.3 (d, $J = 7.3$ Hz), 118.4, 118.2 (d, $J = 8.0$ Hz), 115.2 (d, $J = 22.4$ Hz), 114.1 (d, $J = 23.0$ Hz), 75.9, 44.1, 30.5, 24.4, 22.4 (d, $J = 1.4$ Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -125.2 (td, $J = 8.4, 5.0$ Hz).

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2928, 1488, 1432, 1216, 1204, 1103, 1071, 913, 860, 808, 786.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FO}$ [MH^+]: 207.1180, found: 207.1172.

2-Allyl-6-chlorochromane 285



Experimental: The title compound was prepared from **245** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 39 mg of product (63% yield).

Physical state: Colorless oil.

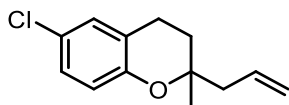
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 1H), 6.02 – 5.79 (m, 1H), 5.30 – 5.03 (m, 2H), 4.11 – 3.90 (m, 1H), 2.88 – 2.64 (m, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 1H), 1.82 – 1.60 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.7, 133.9, 129.1, 127.2, 124.8, 123.6, 118.2, 117.8, 75.6, 39.8, 26.5, 24.7.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2929, 1478, 1415, 1232, 1189, 1120, 1043, 915, 892, 811, 682.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}$ [MH^+]: 209.0728, found: 209.0734.

2-Allyl-6-chloro-2-methylchromane 286



Experimental: The title compound was prepared from **273** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 36 mg of product (55% yield).

Physical state: Colorless oil.

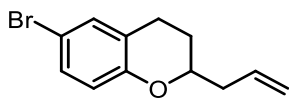
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 5.94 – 5.76 (m, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.6, 133.3, 129.1, 127.4, 124.5, 122.8, 118.7, 118.5, 76.2, 44.2, 30.4, 24.4, 22.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2929, 1477, 1415, 1247, 1230, 1170, 1118, 918, 884, 813.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClO}$ [MH^+]: 223.0884, found: 223.0899.

2-Allyl-6-bromochromane 287



Experimental: The title compound was prepared from **246** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 30 mg of product (40% yield, procedure).

Physical state: Colorless oil.

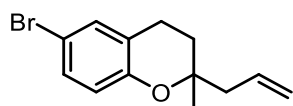
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 5.98 – 5.81 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 3.99 – 4.05 (m, 1H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.2, 133.9, 132.1, 130.1, 124.2, 118.7, 117.8, 112.1, 75.6, 39.8, 26.5, 24.6.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2929, 1475, 1230, 1186, 1043, 916, 811.

HRMS (EI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}$ [M^+]: 252.0144, found: 252.0154.

2-Allyl-6-bromo-2-methylchromane 288



Experimental: The title compound was prepared from **274** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 52 mg of product (65% yield).

Physical state: Colorless oil.

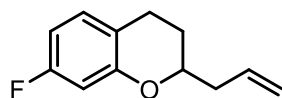
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 5.93 – 5.77 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.1, 133.3, 132.0, 130.3, 123.4, 119.2, 118.6, 111.8, 76.3, 44.1, 30.4, 24.4, 22.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2929, 1476, 1441, 1230, 1110, 1042, 989, 976, 915, 872, 810.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrO}$ [MH^+]: 267.0379; found: 267.0373.

2-Allyl-7-fluorochromane 289



Experimental: The title compound was prepared from **247** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 25 mg of product (44% yield) along with the side product **291** which was not isolated during the purification.

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.60 – 6.47 (m, 2H), 5.98 – 5.83 (m, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 1H).

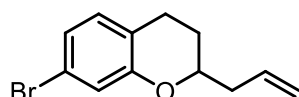
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.0 (d, $J = 242.7$ Hz), 155.9 (d, $J = 11.8$ Hz), 133.9, 130.2 (d, $J = 9.6$ Hz), 117.8, 117.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 107.2 (d, $J = 21.5$ Hz), 103.9 (d, $J = 24.1$ Hz), 75.7, 39.8, 26.8, 24.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -115.7.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2928, 1614, 1597, 1501, 1432, 1302, 1261, 1139, 1101, 1046, 997, 916, 847, 792.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}$ [MH^+]: 193.1023, found: 193.1028.

2-Allyl-7-bromochromane 292



Experimental: The title compound was prepared from **248** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 20 mg of product (28% yield) along with 27mg of the side product **292** (20% yield) which was isolated during the purification.

Physical state: Colorless oil.

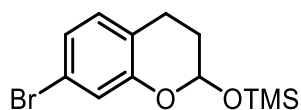
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.00 – 6.84 (m, 3H), 5.96 – 5.83 (m, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 2.82 – 2.65 (m, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 133.9, 130.8, 123.2, 121.1, 120.0, 119.9, 117.9, 75.7, 39.8, 26.6, 24.4.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2926, 1597, 1572, 1479, 1412, 1219, 1065, 1043, 989, 911, 856, 790.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}$ [MH^+]: 253.0223, found: 253.0232.

Side product 292



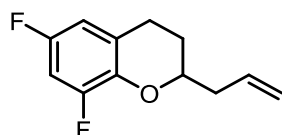
Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.59 (ddt, J = 3.3, 2.3, 0.5 Hz, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 2H), 0.13 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.5, 131.8, 130.2, 124.8, 118.8, 112.6, 92.3, 28.2, 20.1, 0.2.

IR thin film ν (cm^{-1}): 2994, 1481, 1211, 1128, 972, 810

2-Allyl-6,8-difluorochromane



Experimental: The title compound was prepared from **249** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 32 mg of product (51% yield).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.71 – 6.62 (m, 1H), 6.57 – 6.54 (m, 1H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H).

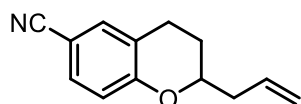
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.3 (dd, $J = 240.0, 11.3$ Hz), 151.2 (dd, $J = 247.6, 12.5$ Hz), 139.7 (dd, $J = 10.8, 3.3$ Hz), 133.6, 124.9 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 118.1, 110.3 (dd, $J = 22.0, 3.7$ Hz), 102.4 (dd, $J = 26.8, 22.1$ Hz), 75.8, 39.5, 26.4, 24.7 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -122.5, -133.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2932, 1488, 1443, 1222, 1117, 1045, 997, 956, 917, 845.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{O}$ [MH^+]: 211.0929, found: 211.0938.

2-Allyl-6-cyanochromane **299**



Experimental: The title compound was prepared from **182** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 5 mg of product (5% yield) along with 20mg of the side product **300** (21% yield) which was isolated during the purification.

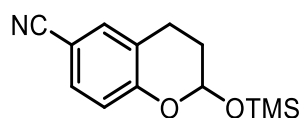
Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.86 – 6.81 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.73 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 134.0, 133.4, 131.6, 123.3, 119.7, 118.3, 118.0, 103.3, 76.4, 39.7, 26.2, 24.5.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2952, 2223, 1608, 1492, 1252, 1125, 974, 825.

Side product 300



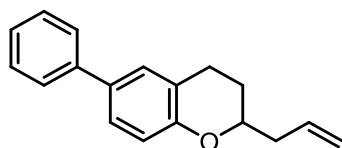
Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.06 – 1.81 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 133.7, 131.6, 123.9, 119.6, 118.1, 103.8, 92.7, 27.9, 19.8, 0.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2956, 2224, 1492, 1243, 1113, 969, 839, 753.

2-Allyl-6-phenylchromane 301



Experimental: The title compound was prepared from **259** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 21 mg of product (44% yield).

Physical state: White solid.

M.p. 41-43 °C

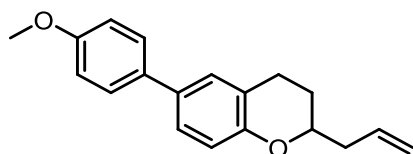
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.01 – 5.87 (m, 1H), 5.23 – 5.06 (m, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 2.97 – 2.78 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 154.6, 141.0, 134.0, 133.2, 128.6, 128.2, 126.7, 126.5, 126.0, 122.1, 117.6, 117.1, 75.5, 39.8, 26.8, 24.8.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2924, 1613, 1480, 1234, 1127, 1055, 991, 913, 822, 760.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}$ [MH^+]: 251.1430; found: 251.1439.

2-Allyl-6-(4-methoxyphenyl)chromane 302



Experimental: The title compound was prepared from **260** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 47 mg of product (54% yield).

Physical state: White solid.

M.p. 68-70 °C

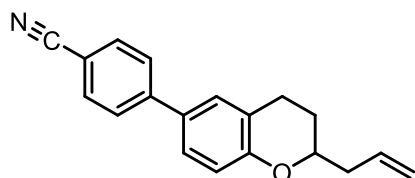
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.01 – 5.89 (m, 1H), 5.23 – 5.12 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.96 – 2.76 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 158.7, 154.3, 134.2, 133.9, 133.0, 127.8, 125.8, 122.2, 117.7, 117.2, 114.2, 75.6, 55.5, 39.9, 27.0, 25.0.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2913, 1607, 1488, 1230, 1053, 909, 812.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for C₁₉H₂₁O₂ [MH⁺]: 281.1536; found 281.1547.

4-(2-Allylchroman-6-yl)benzotrile 303



Experimental: The title compound was prepared from **261** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 42 mg of product (49% yield) along with 7 mg of the side product **304** (7% yield) which was isolated during the purification.

Physical state: White solid.

M.p. 112-114 °C

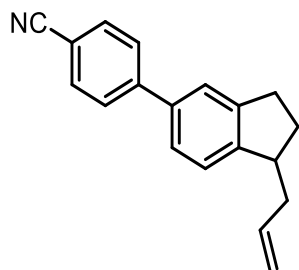
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99-5.88 (m, 1H), 5.23 – 5.12 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.9, 145.5, 133.9, 132.6, 131.0, 128.5, 127.1, 126.2, 122.7, 119.2, 117.9, 117.6, 110.0, 75.8, 39.8, 26.7, 24.9.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2929, 2222, 1604, 1486, 1231, 915, 820.

HRMS (APPI+): Anal. calcd. for C₁₉H₁₇NO [MH⁺]: 276.1383; found: 276.1388.

Side product 304



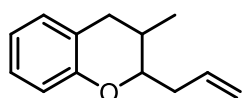
Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.83 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 1.81 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.0 , 146.3 , 145.5 , 137.8 , 136.9 , 132.7 , 127.8 , 125.5 , 124.5 , 123.5 , 119.2 , 116.4 , 110.6 , 44.3 , 39.4 , 31.8 , 31.4 .

IR thin film ν (cm^{-1}): 2951, 2918, 2896, 2220, 1601, 1480, 929, 828, 815, 734.

2-Allyl-3-methylchromane 311



Experimental: The title compound was prepared from **310** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 31 mg of product (55% yield) with a diastereomeric ratio of 54:46.

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), mixture of two diastereoisomers: δ 7.12 – 7.00 (m, 4H, *major+minor*), 6.87 – 6.78 (m, 4H, *major+minor*), 6.06 – 5.84 (m, 2H, *major+minor*), 5.10 – 5.20 (m, 4H, *major+minor*), 4.08 (ddd, $J = 8.2, 6.0, 2.3$ Hz, 1H, *major*), 3.78 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 4.0$ Hz, 1H, *minor*), 3.01 (dd, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 1H, *minor*), 2.79 (dd, $J = 16.5, 5.2$ Hz, 1H, *major*), 2.59 – 2.45 (m, 4H, *major+minor*), 2.44 - 2.38 (m,

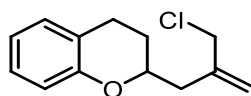
1H, *minor*), 2.34 – 2.25 (m, 1H, *major*), 2.20 – 2.13 (m, 1H, *major*), 1.97 – 1.90 (m, 1H, *minor*), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, *minor*), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, *major*).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.3 (*major*), 154.6 (*minor*), 134.3 (*minor*), 134.7 (*major*), 130.2 (*major*), 129.4 (*minor*), 127.3 (*minor*), 127.2 (*major*), 122.0 (*minor*), 121.1 (*major*), 120.4 (*major*), 120.1 (*minor*), 117.3 (*major*), 117.3 (*minor*), 116.6 (*major*), 116.6 (*minor*), 80.4 (*minor*), 78.0 (*major*), 37.3 (*minor*), 36.1 (*major*), 33.0 (*major*), 33.0 (*minor*), 30.3 (*minor*), 28.8 (*major*), 17.6 (*minor*), 13.1 (*major*).

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2965, 2914, 1583, 1487, 1456, 1231, 1114, 1040, 984, 910, 750, 708.

HRMS (ESI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ [MH^+]: 189.1274, found: 189.1277.

2-(2-(Chloromethyl)allyl)chromane 319



Experimental: The title compound was prepared from **156** and (2-(chloromethyl)allyl)trimethylsilane as nucleophile according to the experimental procedure (A) to afford 30 mg of product (45% yield).

Physical state: Colorless oil.

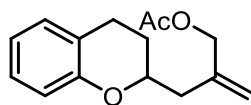
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.65 – 2.49 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8, 141.9, 129.7, 127.3, 122.0, 120.4, 117.4, 116.9, 74.4, 48.7, 39.2, 27.4, 24.7.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2932, 1582, 1488, 1232, 115, 1054, 903, 753.

HRMS (APPI+): Anal. alcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClO}$ [MH^+]: 223.0884; found: 223.0890.

2-(Chroman-2-ylmethyl)allyl acetate **320**



Experimental: The title compound was prepared from **156** and (2[2-(acetoxymethyl)prop-2-enyl]trimethylsilane as nucleophile according to the experimental procedure (A) to afford 16 mg of product (22% yield).

Physical state: Colorless oil.

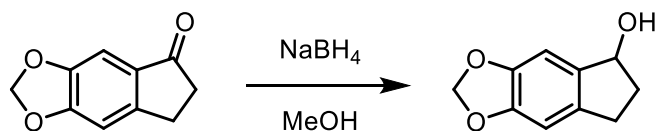
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.86 – 6.76 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 2.92 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8, 154.8, 140.5, 129.6, 127.3, 121.9, 120.3, 116.9, 115.4, 74.5, 67.2, 39.4, 27.3, 24.7, 21.1.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2921, 2849, 1738, 1582, 1488, 1457, 1225, 1050, 1028, 754.

HRMS (EI+): Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [M^+]: 246.1250; found: 246.1260.

Synthesis of erythrocoocamide B **342**



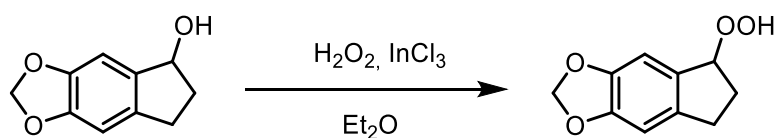
Experimental: A solution of ketone **347** (750 mg, 4.3 mmol, 1 equiv) in dry MeOH (20 mL) in a flame-dried flask was cooled to 0 °C and NaBH_4 (486 mg, 12.8 mmol, 3 equiv) was added. The reaction mixture was stirred, slowly warming up to room temperature, monitored by TLC until completion (approx. 30 min). The solvent was then evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was dissolved in dichloromethane and

washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2x). The combined organic phases were then washed with brine (1x), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to yield crude alcohol (548 mg) in 92% yield, which was directly submitted in the following reaction (unstable product to be used rapidly).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 5.96 – 5.90 (m, 2H), 5.12 (brs, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.2, 146.9, 137.9, 136.7, 105.1, 104.6, 101.1, 76.3, 36.5, 29.7.



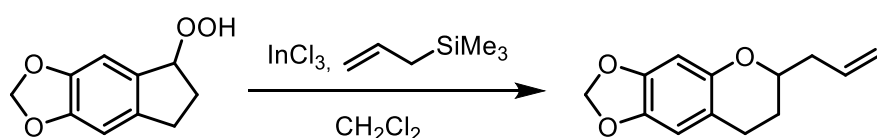
Experimental: To a solution of alcohol (500 mg, 2.8 mmol, 1 equiv) in Et_2O (10 mL) at 0 °C was added H_2O_2 (50% aqueous, 6 mL, 5 equiv) and InCl_3 in catalytic amounts (0.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 4 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The organic phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude mixture. The crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, 80-20→70:30 v/v petroleum ether:EtOAc) to afford the pure hydroperoxide **355** (340 mg) in 63% yield (unstable product to be used rapidly).

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.70 (brs, 1H), 5.96-5.93 (m, 2H), 5.39 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 16.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 16.1, 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.1, 146.7, 139.3, 132.5, 106.0, 105.2, 101.3, 89.2, 30.6, 30.2.

6-Allyl-7,8-dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromene 345



Experimental: To a solution of peroxide **355** (227 mg, 1.17 mmol, 1 equiv) dissolved in CH_2Cl_2 (11 mL) under argon and cooled at 0°C , InCl_3 (26 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv) was added, followed by allyltrimethylsilane (372 μL , 2.34 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 17 h. Then dichloromethane was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 20/80 v/v CH_2Cl_2 :petroleum ether) to afford chromane **352** as a colorless oil (128 mg, 50% yield).

Physical state: Colorless oil.

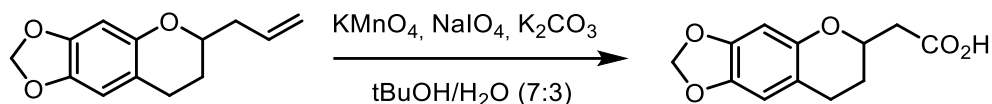
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.49 – 6.48 (m, 1H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 5.96 – 5.86 (m, 1H), 5.86 – 5.84 (m, 2H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.47 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.40 (m, 1H), 1.94 – 2.00 (m, 1H), 1.63 – 1.73 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.6, 146.4, 141.3, 134.2, 117.6, 113.4, 108.3, 100.8, 98.8, 75.4, 39.8, 27.0, 24.8.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2920, 2853, 1502, 1475, 1439, 1193, 1148, 1079, 1035, 937, 918, 853, 840.

HRMS (ESI⁺): Anal. calcd. for C₁₃H₁₅O₃ [MH⁺]: 219.1016, found: 219.1008.

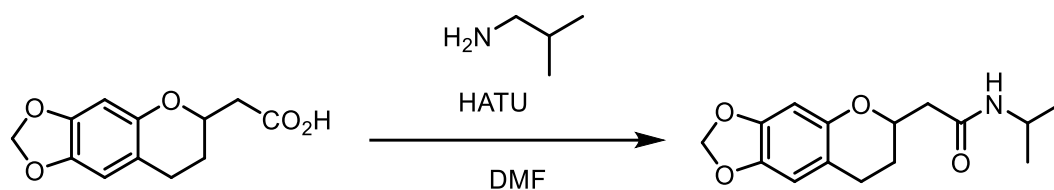
2-(7,8-Dihydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chroman-6-yl)acetic acid **343**



Experimental: A solution of KMnO₄ (10 mg, 0.06 mmol, 0.4 equiv), NaIO₄ (158 mg, 0.74 mmol, 5.0 equiv) and K₂CO₃ (20 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in 20 mL of t-butyl alcohol/water 7:3 was added to a solution of 2-allylchromane **20** (32 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in 1.5 mL of t-butyl alcohol. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. Then, the reaction mixture was poured into 30 mL of diethyl ether and 20 mL of water acidified to pH 2 with 1 M HCl. The aqueous phase was drawn off and extracted with 30 mL of diethyl ether. The combined organic layers were washed with 40 mL of 0.1 M HCl, dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to afford the crude material which was purified by column chromatography (silica gel, 9/90/1 v/v EtOAc:petroleum ether:AcOH to 99/1 v/v EtOAc: AcOH) to afford **21** as a yellowish oil (20 mg, 57% yield). Spectroscopic data were in accordance with the literature²⁰⁹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.87 – 5.84 (m, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H).

Erythrococcamide B 342

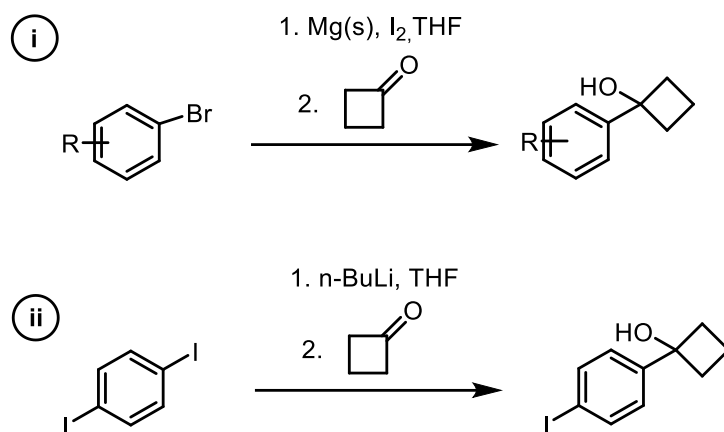


Experimental: Acid **350** (20 mg, 0.085 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DMF (1 mL) and cooled to 0 °C. Then, 2-methylpropan-1-amine (12 mg, 0.17 mmol, 2.0 equiv) was added followed by HATU (65 mg, 0.17 mmol, 2.0 equiv) and the reaction mixture was allowed to stir, warming up to room temperature for 15 h. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and the resulting mixture was extracted with diethyl ether (3×5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, concentrated, and purified by column chromatography (silica gel, EtOAc) to afford the pure product as an orange amorphous solid (20 mg, 0.028 mmol, 80 % yield). Spectroscopic data were in accordance with the literature²¹⁰.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.90 – 5.78 (m, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 148.7, 146.6, 141.9, 113.3, 108.4, 101.0, 98.6, 73.3, 47.0, 43.0, 28.7, 27.5, 24.6, 20.2 (2C).

CHAPTER 4 – EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATIONS OF THE COMPOUNDS

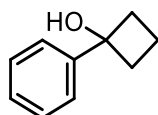


Experimental procedure (i): Solid Magnesium (5.0 mmol, 2.0 equiv.) and a crystal of iodine were dissolved in dry THF (0.1 M) in a flame-dried flask. The solution was heated to reflux and the corresponding bromo-aryl (5.0 mmol, 2.0 equiv.) in THF (0.1 M) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir until all the magnesium has disappeared. Upon completion, the solution was cooled to 0°C and the corresponding ketone (2.5 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.05M) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature and was monitored by TLC. Upon completion, the solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic phases were then dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (flash silica gel, v/v Pet.ether/EtOAc with accurate ratio) to yield to corresponding alcohol.

Experimental procedure (ii): To a solution of 1,4-diodobenzene (3.0 mmol, 1.3 equivalent) dissolved in THF at -78°C was added n-BuLi (2.5 M, 2.8 mmol, 1.2 equivalent) dropwise. The reaction was stirred for 1h and cyclobutanone (2.3 mmol,

1.0 equivalent) was then added dropwise. The mixture was allowed to slowly warm up to room temperature and stirred for 1h30. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine and then dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (flash silica gel, 9/1 v/v Pet.ether/EtOAc) to yield the corresponding alcohol.

1-phenylcyclobutan-1-ol 374



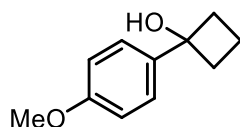
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 847 mg of product (100% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 2.58 – 2.40 (m, 2H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.5, 128.6, 127.4, 125.2, 77.6, 37.0, 13.2.

1-(4-methoxyphenyl)cyclobutan-1-ol 377



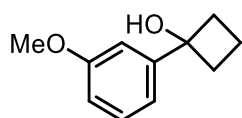
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 561 mg of product (100% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.7 , 138.6, 126.4 , 113.7 , 55.3 , 36.9 , 12.9

1-(3-methoxyphenyl)cyclobutan-1-ol 378



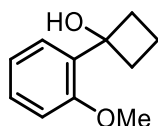
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 780 mg of product (100% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.83 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.70 (dtt, *J* = 11.2, 8.8, 7.4 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9 , 148.2 , 129.6 , 117.4 , 112.7 , 111.1 , 55.4 , 37.0 , 13.2

1-(2-methoxyphenyl)cyclobutan-1-ol 379



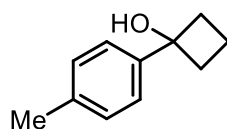
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 403 mg of product (90% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹².

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.4, 133.3, 128.7, 125.6, 120.7, 111.0, 76.9, 55.4, 35.2, 14.2

1-(*p*-tolyl)cyclobutan-1-ol 380



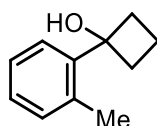
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 234 mg of product (58% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹².

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 5H), 2.21 (s, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.68 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.4, 136.9, 129.2, 125.1, 76.9, 36.9, 21.1, 13.1.

1-(*o*-tolyl)cyclobutan-1-ol 381



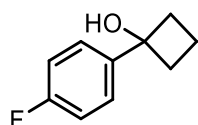
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 411 mg of product (58% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹³.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 5H), 2.31 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 1.74 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.0, 137.1, 131.7, 127.7, 125.5, 125.2, 79.0, 36.0, 20.2, 14.7

1-(4-fluorophenyl)cyclobutan-1-ol 382



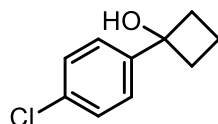
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 408 mg of product (98% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 127.0, 126.9, 116.4, 115.4, 115.2, 76.8, 37.2, 13.1.

1-(4-chlorophenyl)cyclobutan-1-ol 383



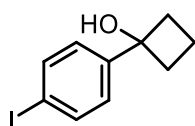
Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 398 mg of product (87% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹².

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 2.58 – 2.48 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.1, 133.2, 128.7, 126.6, 76.8, 37.2, 13.1.

1-(4-iodophenyl)cyclobutan-1-ol 384

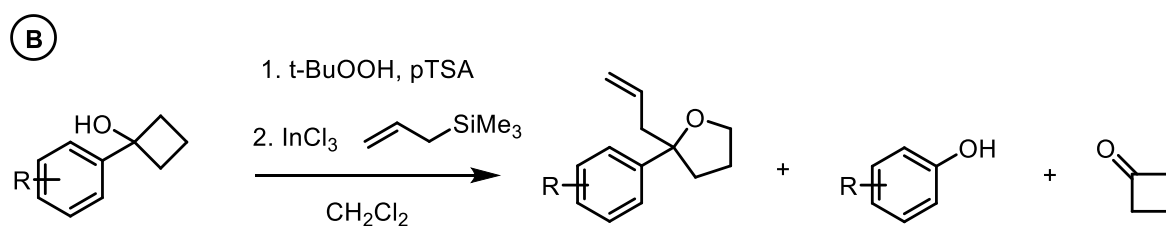


Experimental: The title compound was prepared according to the experimental procedure (ii) to afford 162 mg of product (26% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

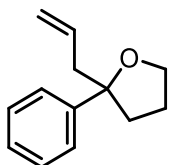
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.1 , 137.6 , 127.2 , 92.9 , 76.8 , 37.1 , 13.1



Experimental procedure (B): In an oven-dried flask at 0°C were dissolved the corresponding alcohol (0.3 mmol, 1.0 equiv.) with t-BuOOH (0.36 mmol, 1.2 equiv.) and dried pTSA (0.03 mmol, 0.1 equiv.) in DCM (0.2 M). Reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred for 30min to 1h. Then, InCl₃ (0.03 mmol, 0.1 equiv.) and trimethylallylsilane (0.6 mmol, 2.0 equiv.) were added to the mixture. Reaction was stirred at room temperature for 1h to 2h and washed with a saturated solution of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The corresponding crude was purified by column chromatography (flash silica gel v/v petroleum ether/EtOAc with the accurate ratio) to give the products pure.

2-Allyl-2-phenyltetrahydrofuran **376**



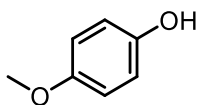
Experimental: The title compound was prepared from **133** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 55 mg of product (78% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁴.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.76 – 5.64 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 2.63 (ddt, *J* = 14.0, 6.5, 1.4 Hz, 1H), 2.53 (ddt, *J* = 14.0, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.79 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.8, 134.4, 128.1, 126.5, 125.4, 117.6, 86.4, 67.8, 47.0, 37.4, 25.7.

p-methoxyphenol 386



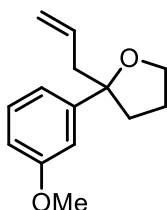
Experimental: The title compound was prepared from **377** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 35 mg of product (94% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁵.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86 – 6.73 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9 , 149.6 , 116.2 , 115.0 , 56.0.

2-Allyl-2-(3-methoxyphenyl)tetrahydrofuran 388



Experimental: The title compound was prepared from **378** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 44 mg of product (67 % yield).

Physical state: Colorless oil.

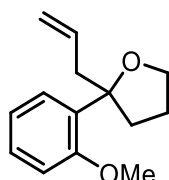
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.4, 1.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 5.75 – 5.62 (m, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (ddt, *J* = 14.0, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 2.50 (ddt, *J* = 14.0, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.6, 148.7, 134.4, 129.1, 117.9, 117.6, 111.7, 111.4, 86.3, 67.90, 55.3, 46.3, 37.5, 25.7.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 1582, 1431, 1241, 1043, 705

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[\text{M-e}]^+$: $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2]^+$ 219.138, found: 219.1376.

2-Allyl-2-(2-methoxyphenyl)tetrahydrofuran 390



Experimental: The title compound was prepared from **379** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 7 mg of product (11 % yield).

Physical state: Colorless oil.

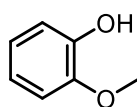
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.93 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (ddt, $J = 14.1, 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.59 (ddt, $J = 14.1, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.5, 127.9, 126.9, 120.4, 116.7, 111.0, 85.6, 67.8, 55.2, 43.9, 36.9, 26.2.

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 3072, 2949, 1598, 1484, 1234, 1046, 753

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[\text{M-e}]^+$: $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2]^+$ 219.138, found: 219.1375.

o-methoxyphenol 391



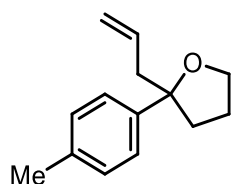
Experimental: The title compound was prepared from **379** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 20 mg of product (54% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁵.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.7, 145.8, 121.6, 120.3, 114.7, 110.9, 56.0.

2-Allyl-2-(4-methylphenyl)tetrahydrofuran **393**



Experimental: The title compound was prepared from **380** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 33 mg of product (54 % yield).

Physical state: Colorless oil.

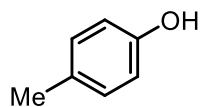
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 , 136.0 , 134.6 , 128.8 , 125.3 , 117.5 , 86.3 , 67.8 , 47.1 , 37.4 , 25.7 , 21.1

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2975, 2870, 1511, 1048, 911, 814

HRMS (EI): Anal. Calcd. For [M-e]⁺: [C₁₄H₁₉O]⁺ 203.143, found: 203.1425.

4-methylphenol 394



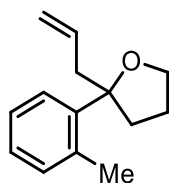
Experimental: The title compound was prepared from **380** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 33 mg of product (12% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁶.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.78 – 6.68 (m, 2H), 4.85 (s, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0 , 130.2 , 121.8, 115.3, 20.5.

2-Allyl-2-(2-methylphenyl)tetrahydrofuran 396



Experimental: The title compound was prepared from **381** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (B) to afford 20 mg of product (33 % yield).

Physical state: Colorless oil.

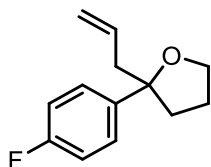
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 5.71 (m, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.9 , 134.8 , 134.0 , 132.1 , 126.7 , 126.0 , 125.6 , 117.2 , 86.7 , 67.3 , 45.1 , 36.9 , 26.7 , 21.8

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 3070, 2975, 2868, 1639, 1456, 1056, 911, 759, 730

HRMS (EI): Anal. Calcd. For [M-e]⁺: [C₁₄H₁₉O]⁺ 203.143, found: 203.1435.

2-Allyl-2-(4-fluorophenyl)tetrahydrofuran 399



Experimental: The title compound was prepared from **382** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 29 mg of product (47 % yield).

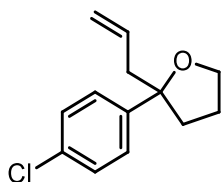
Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.7, 160.3, 142.3, 134.1, 126.9, 126.9, 117.7, 114.8, 114.6, 86.0, 67.7, 46.9, 37.4, 25.5.

IR (thin film, ATR) ν (cm⁻¹): 2977, 2873, 1602, 1506, 1219, 1048, 914, 832, 811

2-Allyl-2-(4-chlorophenyl)tetrahydrofuran 400



Experimental: The title compound was prepared from **383** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 25 mg of product (37 % yield).

Physical state: Colorless oil.

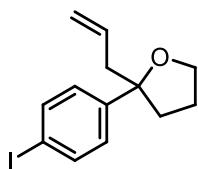
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (m, 4H), 5.65 (m, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.3 , 134.0 , 132.3 , 128.2 , 126.9 , 118.0 , 86.1 , 67.9 , 46.9 , 37.5 , 25.7 .

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2871, 1488, 1090, 1048, 1012, 914, 823, 725

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[\text{M}-\text{e}]^+$: $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClO}]^+$, found: 223.0917

2-Allyl-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran 401



Experimental: The title compound was prepared from **384** and allyltrimethylsilane according to the experimental procedure (A) to afford 53 mg of product (56 % yield).

Physical state: Colorless oil.

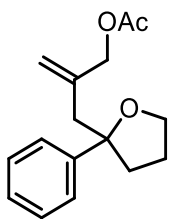
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 2H), 3.97 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 8.3, 7.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.6 , 137.2 , 134.0 , 127.6 , 118.0 , 92.0 , 86.1 , 67.9 , 46.8 , 37.5 , 25.7

IR (thin film, ATR) ν (cm^{-1}): 2973, 2869, 1481, 1388, 1048, 1003, 912, 816, 720

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[\text{M}-\text{e}]^+$: $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IO}]^+$ 315.024, found: 315.0231.

2-Allyl-2-(4-iodophenyl)tetrahydrofuran 402



Experimental: The title compound was prepared from **133** and 2-(trimethylsilylmethyl)allyacetate according to the experimental procedure (A) to afford 30 mg of product (38 % yield).

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 5.00 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.77 (dt, $J = 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

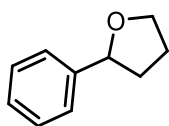
δ $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 146.4, 140.7, 128.1, 126.6, 125.4, 115.7, 86.7, 67.7, 67.4, 46.1, 38.1, 25.5, 21.1

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 146.6, 137.2, 134.0, 127.6, 118.0, 92.0, 86.1, 67.9, 46.8, 37.5, 25.7.

IR thin film ν (cm^{-1}): 2945, 2874, 1737, 1446, 1366, 1224, 1055, 1026, 909, 732

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[\text{M}-\text{e}]^+$: $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_3]^+$ 283.1305, found: 283.1308.

1-phenyltetrahydrofuran 403

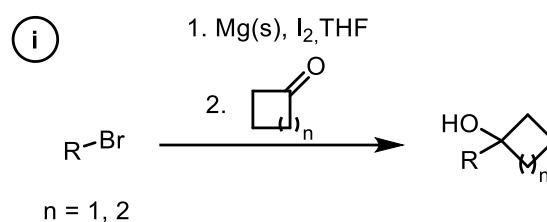


Experimental: The title compound was prepared from **133** and Et₃SiH according to the experimental procedure (A) to afford 27 mg of product (61 % yield). Spectroscopic data were in accordance with the literature²¹¹.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.32 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H).

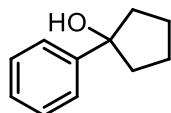
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 128.4, 127.2, 125.7, 80.8, 68.8, 34.7, 26.2.



Experimental procedure (i): Solid Magnesium (5.0 mmol, 2.0 equiv.) and a crystal of iodine were dissolved in dry THF (0.1 M) in a flame-dried flask. The solution was heated to reflux and the corresponding bromo-aryl (5.0 mmol, 2.0 equiv.) in THF (0.1 M) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir until all the magnesium has disappeared. Upon completion, the solution was cooled to 0°C and the corresponding ketone (2.5 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.05M) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature and was monitored by TLC. Upon completion, the solution was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were then dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified

by Column chromatography (flash silica gel, v/v Pet.ether/EtOAc) to yield to corresponding alcohol.

1-phenycyclopentan-1-ol 413



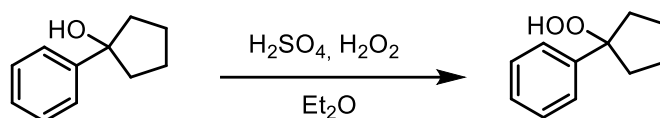
Experimental procedure: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) using bromobenzene and cyclopentanone to afford 687 mg of product (85% yield). Product is very unstable and is degrading very rapidly. Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁷.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.56 (m, 1H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.2 , 128.4 , 127.0 , 125.2 , 83.7 , 42.0 , 24.0.

1-phenycyclopentyl hydroperoxyde 422



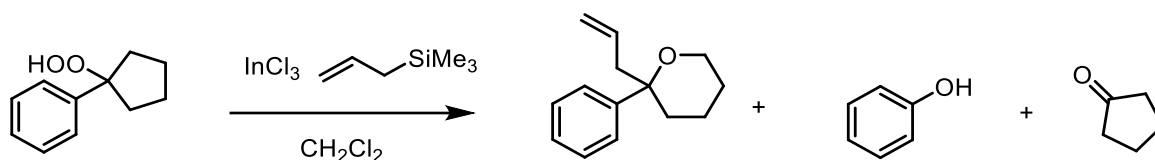
Experimental procedure (i): to a solution of 1-phenylcyclopentan-1-ol (1.1 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (10mL) at 0°C was added H₂O₂ (50% aqueous, 10.0 equiv.) and H₂SO₄ in catalytic amounts (0.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 1h at 0°C and 5h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtrated. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude mixture. The crude mixture was purified by column

chromatography (flash silica gel, 9:1 v/v Pet.ether/EtOAc) to afford 108 mg of the pure product (61% yield). The product is very unstable. Spectroscopic data were in accordance with the literature²¹⁸.

Physical state: Colorless oil.

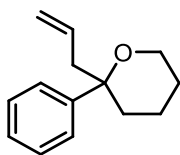
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 128.4, 127.6, 126.6, 95.5, 35.7, 35.6, 23.8.



Experimental procedure: In an oven-dried tube equipped with a magnetic stirring bar the corresponding peroxide (0.3 mmol, 1.0 equiv) and CH₂Cl₂ (3 mL) were added. The solution was cooled at 0°C, then indium(III) trichloride (0.03 mmol, 0.1 equiv) was added, followed by the addition of the corresponding nucleophile (0.6 mmol, 2.0 equiv). The reaction was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 16 h in a closed vessel. Then dichloromethane was added and the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 3/97 v/v EtOAc:petroleum ether) to afford the corresponding products. 26 mg of X was obtained (43% yield) and the phenol was obtained with 54% yield (nmr yield) and not isolated due to its volatility.

2-Allyl-2-phenyltetrahydro-2H-pyran 441

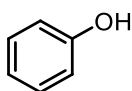


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 1H), 2.51 – 2.34 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.40 (m, 2H).

δ $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 133.7, 128.3, 127.0, 126.7, 117.7, 78.1, 62.8, 49.9, 32.5, 26.2, 19.9.

IR thin film ν (cm^{-1}): 2935, 2862, 1640, 1445, 1296, 1204, 1080, 1037, 913, 761

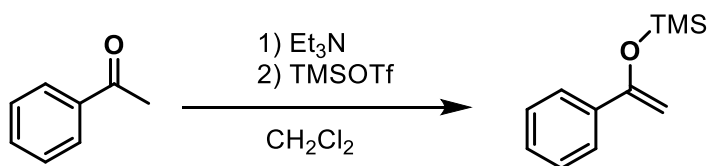
phenol 139



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 3H), 5.82 (brs, 1H).

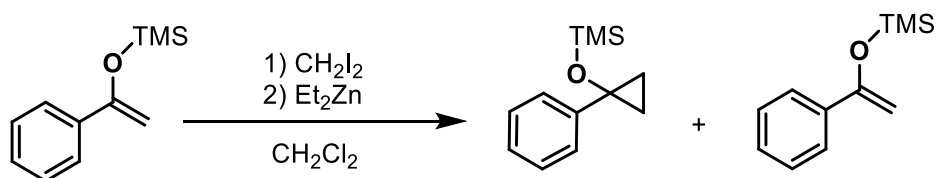
δ $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.9, 129.7, 120.6, 115.5.

Synthesis of 1-phenylcyclopropan-1-ol 412

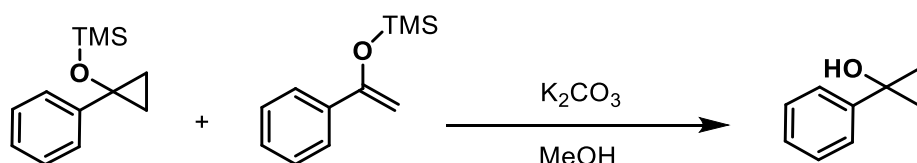


Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon was dissolved acetophenone (5.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry dichloromethane (30 mL) at 0°C. Et_3N (6.0 mmol, 1.2 equivalent) was then added to the solution followed by TMSOTf (6.0 mmol, 1.2 equivalent). The mixture was stirred at room temperature 20h and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The combined organic phases were

washed with brine and dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The reaction was quantitative, the crude was not purified and directly engaged in the next step.



Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon was dissolved compound X (5.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry dichloromethane (62 mL). Diiodomethane was then added to the mixture and the solution was stirred for 1h at room temperature. The mixture was then cooled to 0°C and diethylzinc was added dropwise to the solution. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18h. The solution was then cooled to 0°C and the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with dichloromethane. Separation was very hard. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude showed 50% of conversion in NMR. It was not purified and the crude was engaged directly in the next step.



Experimental procedure: To a solution of the corresponding mixture in methanol at 20°C was added K_2CO_3 (0.1 equivalent). The solution was stirred vigorously for 30 min and quenched with ammonium buffer at pH 9 prepared from a solution of aqueous NH_4Cl saturated and ammonium hydroxide. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with brine. The solvent was

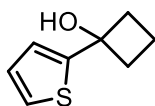
removed under reduced pressure and the crude was purified column chromatography (flash silica gel, 1/9 v/v EtOAc:petroleum ether) to afford 204 mg of product (31% yield). The spectroscopic data were in accordance with the literature²¹³.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.4 , 128.5 , 126.6 , 124.5 , 56.80 , 18.0.

1-(thiophen-2-yl)cyclobutan-1-ol 414



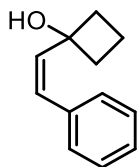
Experimental procedure: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 385 mg of product (100% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹².

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (m, 1H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.8 , 126.7 , 124.7 , 122.9 , 74.8 , 38.6 , 12.8.

(Z)-1-styryl-cyclobutan-1-ol 417



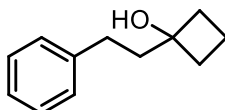
Experimental procedure: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 140 mg of product (16% yield). Spectroscopic data were in accordance with literature²¹⁹.

Physical state: Colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 4H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 1H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.4, 131.6, 129.5, 128.1, 127.5, 74.2, 38.2, 13.2.

1-phenylethylcyclobutan-1-ol 420



Experimental procedure: The title compound was prepared according to the experimental procedure (i) to afford 467 mg of product (82% yield).

Physical state: Colorless oil.

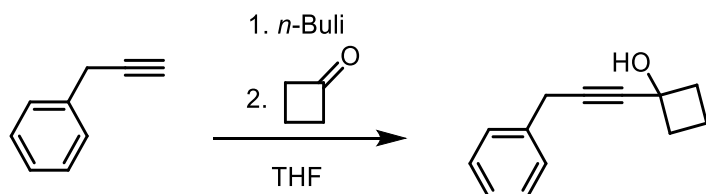
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 5H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 1H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.2 , 128.5, 128.5, 125.8 , 75.3 , 41.5 , 36.1 , 30.0 , 12.3

IR thin film ν (cm⁻¹): 3345, 2980, 2930, 1453, 1250, 946, 748, 696

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[M-e]^+$: $[C_{12}H_{16}NaO]^+$, found: 199.1098.

1-(3-phenylprop-1-yn-1-yl)cyclobutan-1-ol 419



Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon was dissolved the corresponding alkyne (4.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry THF (8.0 mL). The solution was cooled to -78°C and *n*-BuLi (2.5 M, 4.0 mmol, 1.0 equivalent) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min and then a solution of cyclobutanone (4.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry THF (2.0 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at -78°C and then allowed to slowly warm up to room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified column chromatography (flash silica gel, 1/9 v/v EtOAc/petroleum ether) to afford 526 mg of product (71% yield).

Physical state: Yellow oil.

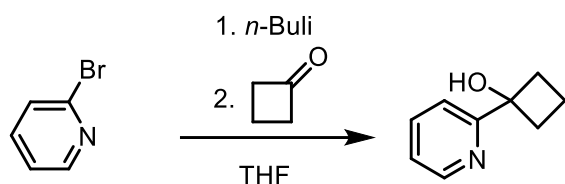
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H).

δ $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.7 , 128.6 , 127.9 , 126.7 , 86.1 , 81.4 , 68.1 , 38.7 , 25.1 , 13.0

IR thin film ν (cm^{-1}): 3322, 2989, 2941, 1604, 1494, 1453, 1244, 1117, 728.

HRMS (EI): Anal. Calcd. For $[M-e]^+$: $[C_{13}H_{15}O]^+$, found: 187,1117.

1-(pyridine-2-yl)cyclobutan-1-ol 416



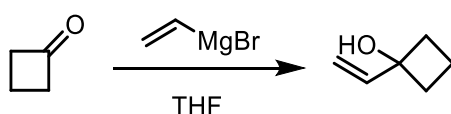
Experimental procedure: In an oven-dried flask under argon was dissolved 2-bromopyridine (4.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry THF (8.0 mL). The solution was cooled to -78°C and *n*-Buli (2.5 M, 1.9 mL, 1.2 equivalent) was added dropwise. The solution was stirred at -78°C for 30 min and a solution of cyclobutanone (4.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry THF (2.3 mL) was added dropwise. The solution was allowed to slowly warm up to room temperature and was stirred for 5h. Then the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (flash silica gel, 1/9 v/v EtOAc:petroleum ether) to afford 482 mg of product (81% yield). The spectroscopic data were in accordance with the literature.

Physical state: Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 – 8.48 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (dtd, $J = 8.0, 1.1, 0.4$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 2.65 – 2.41 (m, 4H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.77 (m, 1H).

δ $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 164.5 , 147.6 , 137.4 , 122.2 , 118.6 , 75.8 , 37.7 , 13.2

1-(pyridine-2-yl)cyclobutan-1-ol 418



Experimental procedure: To a solution of cyclobutanone (5.0 mmol, 1.0 equivalent) in dry THF (10 mL) in an oven-dried flask under argon at 0°C was added vinyl magnesium bromide (5.5 mmol, 1.1 equivalent) over 8 min. The mixture was stirred at 0°C for 2h and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with diethylether. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was not purified and 471 mg of product was obtained (95% yield). It is to be noted that the product is very volatile and should be handled cautiously. Spectroscopic data were in accordance with the literature²¹⁹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.14 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 17.3, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H), 2.34 – 2.04 (m, 4H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 1H).

δ ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.5 , 111.37 , 75.3 , 36.1 , 12.2 .

Bibliographie

- (1) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- (2) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (3) Ziegler, T. The 1994 Alcan Award Lecture Density Functional Theory as a Practical Tool in Studies of Organometallic Energetics and Kinetics. Beating the Heavy Metal Blues with DFT. *Can. J. Chem.* **1995**, *73* (6), 743–761. <https://doi.org/10.1139/v95-095>.
- (4) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. General Performance of Density Functionals. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (42), 10439–10452. <https://doi.org/10.1021/jp0734474>.
- (5) Schrödinger, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. *Phys. Rev.* **1926**, *28* (6), 1049–1070. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.28.1049>.
- (6) Ritz, W. Theorie Der Transversalschwingungen Einer Quadratischen Platte Mit Freien Rändern. *Ann. Phys.* **1909**, *333* (4), 737–786. <https://doi.org/10.1002/andp.19093330403>.
- (7) Ritz, W. Über eine neue Methode zur Lösung gewisser Variationsprobleme der mathematischen Physik. *J. Für Reine Angew. Math.* **1909**, *135*, 1–61.
- (8) Fock, V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Z. Für Phys.* **1930**, *61* (1), 126–148. <https://doi.org/10.1007/BF01340294>.
- (9) Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* **1928**, *24* (1), 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- (10) Mulliken, R. S. Electronic Structures of Polyatomic Molecules and Valence. *Phys. Rev.* **1932**, *40* (1), 55–62. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.40.55>.
- (11) Coulson, C. A.; Fischer, I. XXXIV. Notes on the Molecular Orbital Treatment of the Hydrogen Molecule. *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.* **1949**, *40* (303), 386–393. <https://doi.org/10.1080/14786444908521726>.
- (12) Slater, J. C. A Simplification of the Hartree-Fock Method. *Phys. Rev.* **1951**, *81* (3), 385–390. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.81.385>.
- (13) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (14) Tognetti, V.; Adamo, C.; Cortona, P.; Wei, D.-Q.; Wang, X.-J. New Correlation Functionals In DFT: Theory And Tests. In *AIP Conference Proceedings*; AIP: Shanghai (China), **2009**; pp 147–151. <https://doi.org/10.1063/1.3108366>.
- (15) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- (16) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- (17) Perdew, J. P.; Wang, Y. Accurate and Simple Analytic Representation of the Electron-Gas Correlation Energy. *Phys. Rev. B* **1992**, *45* (23), 13244–13249. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.45.13244>.
- (18) Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27* (15), 1787–1799. <https://doi.org/10.1002/jcc.20495>.
- (19) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132* (15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.

- (20) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32* (7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
- (21) Goerigk, L.; Grimme, S. A Thorough Benchmark of Density Functional Methods for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (14), 6670. <https://doi.org/10.1039/c0cp02984j>.
- (22) Weymuth, T.; Couzijn, E. P. A.; Chen, P.; Reiher, M. New Benchmark Set of Transition-Metal Coordination Reactions for the Assessment of Density Functionals. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10* (8), 3092–3103. <https://doi.org/10.1021/ct500248h>.
- (23) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. General Performance of Density Functionals. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (42), 10439–10452. <https://doi.org/10.1021/jp0734474>.
- (24) Burns, L. A.; Mayagoitia, Á. V.-; Sumpter, B. G.; Sherrill, C. D. Density-Functional Approaches to Noncovalent Interactions: A Comparison of Dispersion Corrections (DFT-D), Exchange-Hole Dipole Moment (XDM) Theory, and Specialized Functionals. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134* (8), 084107. <https://doi.org/10.1063/1.3545971>.
- (25) Ramachandran, B.; Kharidehal, P.; Pratt, L. M.; Voit, S.; Okeke, F. N.; Ewan, M. Computational Strategies for Reactions of Aggregated and Solvated Organolithium Carbenoids. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114* (32), 8423–8433. <https://doi.org/10.1021/jp104246k>.
- (26) Paranthaman, S.; Sampathkumar, S.; Murugasenapathi, N. K. Density Functional Benchmark Studies on Structure and Energetics of 3d Transition Metal Mononitrides. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (12), 164. <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1564-7>.
- (27) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization-type Basis Set for Second-row Elements. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77* (7), 3654–3665. <https://doi.org/10.1063/1.444267>.
- (28) Dunning, T. H. Gaussian Basis Sets for Use in Correlated Molecular Calculations. I. The Atoms Boron through Neon and Hydrogen. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90* (2), 1007–1023. <https://doi.org/10.1063/1.456153>.
- (29) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24* (6), 669–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
- (30) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- (31) Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, No. 5, 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
- (32) Kümmel, H. G. *A Biography of the Coupled Cluster Method*; 2002; pp 334–348. https://doi.org/10.1142/9789812777843_0040.
- (33) Møller, Chr.; Plesset, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.* **1934**, *46* (7), 618–622. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.46.618>.
- (34) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ, **2004**.
- (35) Zhuo, L.-G.; Zhang, J.-J.; Yu, Z.-X. DFT and Experimental Exploration of the Mechanism of InCl₃-Catalyzed Type II Cycloisomerization of 1,6-Enynes: Identifying InCl₂⁺ as the Catalytic Species and Answering Why Nonconjugated Dienes Are Generated. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (19), 8527–8540. <https://doi.org/10.1021/jo301471w>.
- (36) Kim, D. E.; Zweig, J. E.; Newhouse, T. R. Total Synthesis of Paspaline A and Emindole PB Enabled by Computational Augmentation of a Transform-Guided Retrosynthetic Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (4), 1479–1483. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b13127>.

- (37) Sun, M.; Dougherty, A. W.; Huang, B.; Li, Y.; Yan, C.-H. Accelerating Atomic Catalyst Discovery by Theoretical Calculations-Machine Learning Strategy. *Adv. Energy Mater.* **2020**, *10* (12), 1903949. <https://doi.org/10.1002/aenm.201903949>.
- (38) Yaremenko, I. A.; Vil', V. A.; Demchuk, D. V.; Terent'ev, A. O. Rearrangements of Organic Peroxides and Related Processes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647–1748. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.162>.
- (39) Brinkhorst, J.; Nara, S. J.; Pratt, D. A. Hock Cleavage of Cholesterol 5 α -Hydroperoxide: An Ozone-Free Pathway to the Cholesterol Ozonolysis Products Identified in Arterial Plaque and Brain Tissue. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12224–12225. <https://doi.org/10.1021/ja804162d>.
- (40) Murphy, R. C.; Johnson, K. M. Cholesterol, Reactive Oxygen Species, and the Formation of Biologically Active Mediators. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283* (23), 15521–15525. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700049200>.
- (41) Terao, J. Cholesterol Hydroperoxides and Their Degradation Mechanism. *Subcell. Biochem.* **2014**, *77*, 83–91. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7920-4_7.
- (42) Schenck, G. O.; Neumüller, O.-A.; Eisfeld, W. Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide: Δ 5-Steroid-7 α -hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ 6-Steroid-5 α -hydroperoxyden. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *618* (1), 202–210. <https://doi.org/10.1002/jlac.19586180123>.
- (43) Schenck, G. O.; Neumüller, O.-A.; Eisfeld, W. Neuartige Allyl-Umlagerung von Steroid-Hydroperoxyden. Zur Photosensibilisierten Autoxydation Der Steroide, II. *Angew. Chem.* **1958**, *70* (19), 595–595. <https://doi.org/10.1002/ange.19580701906>.
- (44) Teng, J. I.; Kulig, M. J.; Smith, L. L.; Kan, G.; Van Lier, J. E. Sterol Metabolism. XX. Cholesterol 7 β -Hydroperoxide. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (1), 119–123. <https://doi.org/10.1021/jo00941a024>.
- (45) Beckwith, A. L. J.; Davison, I. G. E.; Maccoll, A.; Mruzek, M. H. The Mechanisms of the Rearrangements of Allylic Hydroperoxides: 5 α -Hydro- Peroxy-3 β - Hydroxycholest-6-Ene and 7 α -Hydroperoxy-3 β -Hydroxycholest-5-Ene. *J Chem Soc Perkin Trans* **1989**, *2*, 815-824.
- (46) G. Davies, A.; E. Davison, I. G. The Rearrangements of Allylic Hydroperoxides Derived from (+)-Valencene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, *1* (7), 825–830. <https://doi.org/10.1039/P29890000825>.
- (47) Porter, N. A.; Wujek, J. S. Allylic Hydroperoxide Rearrangement. .Beta.-Scission or Concerted Pathway? *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (23), 5085–5089. <https://doi.org/10.1021/jo00232a004>.
- (48) Porter, N. A.; Mills, K. A.; Caldwell, S. E.; Dubay, G. R. The Mechanism of the [3,2] Allylperoxyl Rearrangement: A Radical-Dioxygen Pair Reaction That Proceeds with Stereochemical Memory. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (15), 6697–6705. <https://doi.org/10.1021/ja00094a027>.
- (49) Kornblum, N.; DeLaMare, H. E. the base catalyzed decomposition of a dialkyl peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (2), 880–881. <https://doi.org/10.1021/ja01146a542>.
- (50) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. The Baeyer–Villiger Reaction: New Developments toward Greener Procedures. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (9), 4105–4124. <https://doi.org/10.1021/cr030011l>.
- (51) Baeyer, A.; Villiger, V. Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32* (3), 3625–3633. <https://doi.org/10.1002/cber.189903203151>.
- (52) Hock Rearrangement: (Hock Cleavage). In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2010**; 321. <https://doi.org/10.1002/9780470638859.conrr321>.
- (53) Hock, H.; Lang, S. Autoxydation von Kohlenwasserstoffen, IX. Mitteil.: Über Peroxyde von Benzol-Derivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1944**, *77* (3–4), 257–264. <https://doi.org/10.1002/cber.19440770321>.
- (54) Weber, M.; Weber, M.; Kleine-Boymann, M. Phenol. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA:

- Weinheim, Germany, **2004**; vol.26, pp. 503-519.
https://doi.org/10.1002/14356007.a19_299.pub2.
- (55) Criegee, R. Ein Neuer Weg in Die Cyclodecanreihe. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1945**, *77* (9–10), 722–726. <https://doi.org/10.1002/cber.19450770912>.
- (56) Goodman, R. M.; Kishi, Y. Extension of the Criegee Rearrangement: Synthesis of Enol Ethers from Secondary Allylic Hydroperoxides. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (18), 5125–5127. <https://doi.org/10.1021/jo00097a006>.
- (57) Krasutsky, P. A.; Kolomitsyn, I. V.; Krasutsky, S. G.; Kiprof, P. Double- and Triple-Consecutive O-Insertion into Tert-Butyl and Triarylmethyl Structures. *Org. Lett.* **2004**, *6* (15), 2539–2542. <https://doi.org/10.1021/ol049171p>.
- (58) Srikrishna, A. and Anebuselvy, K. An Enantiospecific Approach to Tricyclic Sesquiterpenes *Mayurone* and *Thujopsenes*, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66* (21), 7102-7106. <https://doi.org/10.1021/jo0105484>.
- (59) Percival, C. J.; Welz, O.; Eskola, A. J.; Savee, J. D.; Osborn, D. L.; Topping, D. O.; Lowe, D.; Utembe, S. R.; Bacak, A.; McFiggans, G.; Cooke, M. C.; Xiao, P.; Archibald†, A. T.; Jenkin, M. E.; Derwent, R. G.; Riipinen, I.; Mok, D. W. K.; Lee, E. P. F.; Dyke, J. M.; Taatjes, C. A.; Shallcross, D. E. Regional and Global Impacts of Criegee Intermediates on Atmospheric Sulphuric Acid Concentrations and First Steps of Aerosol Formation. *Faraday Discuss.* **2013**, *165* (0), 45–73. <https://doi.org/10.1039/C3FD00048F>.
- (60) Vereecken, L.; Harder, H.; Novelli, A. The Reaction of Criegee Intermediates with NO, RO₂, and SO₂, and Their Fate in the Atmosphere. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (42), 14682–14695. <https://doi.org/10.1039/C2CP42300F>.
- (61) Aplincourt, P.; Ruiz-López, M. F. Theoretical Investigation of Reaction Mechanisms for Carboxylic Acid Formation in the Atmosphere. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (37), 8990–8997. <https://doi.org/10.1021/ja000731z>.
- (62) Vereecken, L.; Francisco, J. S. Theoretical Studies of Atmospheric Reaction Mechanisms in the Troposphere. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (19), 6259. <https://doi.org/10.1039/c2cs35070j>.
- (63) Vansco, M. F.; Marchetti, B.; Trongsiwat, N.; Bhagde, T.; Wang, G.; Walsh, P. J.; Klippenstein, S. J.; Lester, M. I. Synthesis, Electronic Spectroscopy, and Photochemistry of Methacrolein Oxide: A Four-Carbon Unsaturated Criegee Intermediate from Isoprene Ozonolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (38), 15058–15069. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b05193>.
- (64) Jiang, L.; Xu, Y.; Ding, A. Reaction of Stabilized Criegee Intermediates from Ozonolysis of Limonene with Sulfur Dioxide: Ab Initio and DFT Study. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114* (47), 12452–12461. <https://doi.org/10.1021/jp107783z>.
- (65) Cox, R. A.; Penkett, S. A. Oxidation of Atmospheric SO₂ by Products of the Ozone–Olefin Reaction. *Nature* **1971**, *230* (5292), 321–322. <https://doi.org/10.1038/230321a0>.
- (66) Hatakeyama, S.; Kobayashi, H.; Lin, Z. Y.; Takagi, H.; Akimoto, H. Mechanism for the Reaction of CH₂OO with SO₂. *J Phys Chem.*, **1986**, *90*,17, 4131-4135 <https://doi.org/10.1021/j100408a059>.
- (67) J. Newland, M.; R. Rickard, A.; S. Alam, M.; Vereecken, L.; Muñoz, A.; Ródenas, M.; J. Bloss, W. Kinetics of Stabilised Criegee Intermediates Derived from Alkene Ozonolysis: Reactions with SO₂, H₂O and Decomposition under Boundary Layer Conditions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (6), 4076–4088. <https://doi.org/10.1039/C4CP04186K>.
- (68) Berndt, T.; Jokinen, T.; Sipilä, M.; Mauldin, R. L.; Herrmann, H.; Stratmann, F.; Junninen, H.; Kulmala, M. H₂SO₄ Formation from the Gas-Phase Reaction of Stabilized Criegee Intermediates with SO₂: Influence of Water Vapour Content and Temperature. *Atmos. Environ.* **2014**, *89*, 603–612. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.02.062>.
- (69) Hassan, Z.; Stahlberger, M.; Rosenbaum, N.; Bräse, S. Criegee Intermediates Beyond Ozonolysis: Synthetic and Mechanistic Insights. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (28), 15138–15152. <https://doi.org/10.1002/anie.202014974>.

- (70) Cox, R. A.; Penkett, S. A. Aerosol Formation from Sulphur Dioxide in the Presence of Ozone and Olefinic Hydrocarbons. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **1972**, *68* (0), 1735. <https://doi.org/10.1039/f19726801735>.
- (71) Calvert, J. G.; Stockwell, W. R. *Acid generation in the troposphere by gas-phase chemistry*, *Environ. Sci. Technol.*, **1983**, *17* (9), 428A-443A. <https://doi.org/10.1021/es00115a727>.
- (72) Mauldin III, R. L.; Berndt, T.; Sipilä, M.; Paasonen, P.; Petäjä, T.; Kim, S.; Kurtén, T.; Stratmann, F.; Kerminen, V.-M.; Kulmala, M. A New Atmospherically Relevant Oxidant of Sulphur Dioxide. *Nature* **2012**, *488* (7410), 193–196. <https://doi.org/10.1038/nature11278>.
- (73) Kurtén, T.; Lane, J. R.; Jørgensen, S.; Kjaergaard, H. G. A Computational Study of the Oxidation of SO₂ to SO₃ by Gas-Phase Organic Oxidants. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (31), 8669–8681. <https://doi.org/10.1021/jp203907d>.
- (74) Kuwata, K. T.; Guinn, E. J.; Hermes, M. R.; Fernandez, J. A.; Mathison, J. M.; Huang, K. A Computational Re-Examination of the Criegee Intermediate–Sulfur Dioxide Reaction. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (41), 10316–10335. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b06565>.
- (75) Zeng, M.; Heine, N.; Wilson, K. R. Evidence That Criegee Intermediates Drive Autoxidation in Unsaturated Lipids. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2020**, *117* (9), 4486–4490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920765117>.
- (76) Du, B.; Zhang, W. Theoretical Insight into the Reaction Mechanism and Kinetics for the Criegee Intermediate of Anti-PhCHOO with SO₂. *Molecules* **2020**, *25* (13), 3041. <https://doi.org/10.3390/molecules25133041>.
- (77) Corma, A.; Iborra, S.; Mifsud, M.; Renz, M.; Susarte, M. A New Environmentally Benign Catalytic Process for the Asymmetric Synthesis of Lactones: Synthesis of the Flavouring δ -Decalactone Molecule. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (2–3), 257–262. <https://doi.org/10.1002/adsc.200303234>.
- (78) Venditto, V. J.; Simanek, E. E. Cancer Therapies Utilizing the Camptothecins: A Review of the in Vivo Literature. *Mol. Pharm.* **2010**, *7* (2), 307–349. <https://doi.org/10.1021/mp900243b>.
- (79) Kowalczyk, P.; Gawdzik, B.; Trzepizur, D.; Szymczak, M.; Skiba, G.; Raj, S.; Kramkowski, K.; Lizut, R.; Ostaszewski, R. δ -Lactones—A New Class of Compounds That Are Toxic to E. Coli K12 and R2–R4 Strains. *Materials* **2021**, *14* (11), 2956. <https://doi.org/10.3390/ma14112956>.
- (80) Woods, J. R.; Mo, H.; Bieberich, A. A.; Alavanja, T.; Colby, D. A. Amino-Derivatives of the Sesquiterpene Lactone Class of Natural Products as Prodrugs. *MedChemComm* **2012**, *4* (1), 27–33. <https://doi.org/10.1039/C2MD20172K>.
- (81) Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, C.-C.; Wang, W.-Y.; Wu, Y.-C. New Ent-Kaurane Diterpenoids with Anti-Platelet Aggregation Activity from *Annona squamosa*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (10), 1462–1467. <https://doi.org/10.1021/np020191e>.
- (82) Usami, Y.; Watanabe, R.; Fujino, Y.; Shibano, M.; Ishida, C.; Yoneyama, H.; Harusawa, S.; Ichikawa, H. Divergent Synthesis and Evaluation of Inhibitory Activities against Cyclooxygenases-1 and -2 of Natural Withasomnines and Analogues. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2012**, *60* (12), 1550–1560. <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-00725>.
- (83) Ichikawa, H.; Usami, Y.; Arimoto, M. Synthesis of Novel Organoselenium as Catalyst for Baeyer–Villiger Oxidation with 30% H₂O₂. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (50), 8665–8668. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.055>.
- (84) Malito, E.; Alfieri, A.; Fraaije, M. W.; Mattevi, A. Crystal Structure of a Baeyer–Villiger Monooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101* (36), 13157–13162. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404538101>.
- (85) Sheng, D.; Ballou, D. P.; Massey, V. Mechanistic Studies of Cyclohexanone Monooxygenase: Chemical Properties of Intermediates Involved in Catalysis. *Biochemistry* **2001**, *40* (37), 11156–11167. <https://doi.org/10.1021/bi011153h>.
- (86) He, Z.; Yuke, Z.; Xianfu, L.; Qi, W. Recent Developments in Protein Engineering and Catalytic Oxidations of Baeyer–Villiger Monooxygenase. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39* (4), 903. <https://doi.org/10.6023/cjoc201810023>.

- (87) Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. A Theoretical Study of the Uncatalyzed and BF₃-Assisted Baeyer–Villiger Reactions. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (4), 1193–1199. <https://doi.org/10.1021/jo001278c>.
- (88) Sever, R. R.; Root, T. W. Computational Study of Tin-Catalyzed Baeyer–Villiger Reaction Pathways Using Hydrogen Peroxide as Oxidant. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (39), 10848–10862. <https://doi.org/10.1021/jp034332c>.
- (89) Raul Alvarez-Idaboy, J.; Reyes, L.; Mora-Diez, N. The Mechanism of the Baeyer–Villiger Rearrangement: Quantum Chemistry and TST Study Supported by Experimental Kinetic Data. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (22), 3682–3689. <https://doi.org/10.1039/B712608E>.
- (90) Snowden, M.; Bermudez, A.; Kelly, D. R.; Radkiewicz-Poutsma, J. L. The Preference for Anti over Gauche Migration in the Baeyer–Villiger Reaction. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (21), 7148–7156. <https://doi.org/10.1021/jo0491307>.
- (91) Jin, P.; Zhu, L.; Wei, D.; Tang, M.; Wang, X. A DFT Study on the Mechanisms of Tungsten-Catalyzed Baeyer–Villiger Reaction Using Hydrogen Peroxide as Oxidant. *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *966* (1), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2011.03.002>.
- (92) Polyak, I.; Reetz, M. T.; Thiel, W. Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Study on the Mechanism of the Enzymatic Baeyer–Villiger Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (5), 2732–2741. <https://doi.org/10.1021/ja2103839>.
- (93) Bach, R. D. The Role of Acid Catalysis in the Baeyer–Villiger Reaction. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (16), 6801–6815. <https://doi.org/10.1021/jo300727w>.
- (94) Figg, T. M.; Webb, J. R.; Cundari, T. R.; Gunnoe, T. B. Carbon–Oxygen Bond Formation via Organometallic Baeyer–Villiger Transformations: A Computational Study on the Impact of Metal Identity. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (4), 2332–2339. <https://doi.org/10.1021/ja2102778>.
- (95) Mora-Diez, N.; Keller, S.; Alvarez-Idaboy, J. R. The Baeyer–Villiger Reaction: Solvent Effects on Reaction Mechanisms. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (18), 3682–3690. <https://doi.org/10.1039/B906058H>.
- (96) Grein, F.; Chen, A. C.; Edwards, D.; Crudden, C. M. Theoretical and Experimental Studies on the Baeyer–Villiger Oxidation of Ketones and the Effect of α -Halo Substituents. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (3), 861–872. <https://doi.org/10.1021/jo0513966>.
- (97) Reyes, L.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Mora-Diez, N. Substituent Effects in the Baeyer–Villiger Reaction of Acetophenones: A Theoretical Study. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22* (7), 643–649. <https://doi.org/10.1002/poc.1500>.
- (98) Itoh, Y.; Yamanaka, M.; Mikami, K. Theoretical Study on the Regioselectivity of Baeyer–Villiger Reaction of α -Me-, -F-, -CF₃-Cyclohexanones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (1), 146–153. <https://doi.org/10.1021/jo302151r>.
- (99) Zhou, L.; Liu, X.; Ji, J.; Zhang, Y.; Hu, X.; Lin, L.; Feng, X. Enantioselective Baeyer–Villiger Oxidation: Desymmetrization of Meso Cyclic Ketones and Kinetic Resolution of Racemic 2-Arylcyclohexanones. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (41), 17023–17026. <https://doi.org/10.1021/ja309262f>.
- (100) Yang, N.; Su, Z.; Feng, X.; Hu, C. Theoretical Studies on the Asymmetric Baeyer–Villiger Oxidation Reaction of 4-Phenylcyclohexanone with *m*-Chloroperoxybenzoic Acid Catalyzed by Chiral Scandium(III)–N,N'-Dioxide Complexes. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (19), 7264–7277. <https://doi.org/10.1002/chem.201406478>.
- (101) Liu, C.; Wen, K.-G.; Zeng, X.-P.; Peng, Y.-Y. Advances in Chemocatalytic Asymmetric Baeyer–Villiger Oxidations. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (5), 1015–1031. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901178>.
- (102) Turconi, J.; Griollet, F.; Guevel, R.; Oddon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Göller, R.; Burgard, A. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (3), 417–422. <https://doi.org/10.1021/op4003196>.
- (103) Anderson, G. H.; Smith, J. G. Acid-Catalyzed Rearrangement of Hydroperoxides. I. Benzhydryl Hydroperoxides. *Can. J. Chem.* **1968**, *46* (9), 1553–1559. <https://doi.org/10.1139/v68-255>.

- (104) Anderson, G. H.; Smith, J. G. Acid-Catalyzed Rearrangement of Hydroperoxides. II. Phenylcycloalkyl Hydroperoxides. *Can. J. Chem.* **1968**, *46* (9), 1561–1570. <https://doi.org/10.1139/v68-256>.
- (105) Deno, N. C.; Billups, W. E.; Kramer, K. E.; Lastomirsky, R. R. Rearrangement of Aliphatic Primary, Secondary, and Tertiary Alkyl Hydroperoxides in Strong Acid. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (9), 3080–3082. <https://doi.org/10.1021/jo00834a046>.
- (106) Frimer, A. A. The Effect of Strain on the Rearrangement of Allylic Hydroperoxides: A Research Account. *J. Photochem.* **1984**, *25* (2), 211–226. [https://doi.org/10.1016/0047-2670\(84\)87025-2](https://doi.org/10.1016/0047-2670(84)87025-2).
- (107) Boger, D. L.; Coleman, R. S. Benzylic Hydroperoxide Rearrangement: Observations on a Viable and Convenient Alternative to the Baeyer-Villiger Rearrangement. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (26), 5436–5439. <https://doi.org/10.1021/jo00376a079>.
- (108) Chaudhari, M. B.; Chaudhary, A.; Kumar, V.; Gnanaprakasam, B. The Rearrangement of Peroxides for the Construction of Fluorophoric 1,4-Benzoxazin-3-One Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (6), 1617–1621. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00155>.
- (109) Kabalka, G. W.; Kesavulu Reddy, N.; Narayana, C. Sodium Perborate: A Convenient Reagent for Benzylic Hydroperoxide Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (48), 7667–7668. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61534-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61534-4).
- (110) Lange, J.-P.; Breed, A. J. M. Catalytic Rearrangement of an Aliphatic Hydroperoxide. *Catal. Commun.* **2002**, *3* (1), 25–28. [https://doi.org/10.1016/S1566-7367\(01\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S1566-7367(01)00071-1).
- (111) Boger, D. L.; S. Coleman, R. Further Observations on the Lewis Acid-Catalyzed Benzylic Hydroperoxide Rearrangement: Use of a Boron-Trifluoride/ Hydrogen Peroxide Preformed, Aged Reagent. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (10), 1027–1030. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95902-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95902-1).
- (112) Koser, S.; Hoffmann, H. M. R.; Williams, D. J. Stereoselective Synthesis of Precursors of Naturally Occurring Robustadiols A and B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (23), 6163–6165. <https://doi.org/10.1021/jo00075a001>.
- (113) Dussault, P. H.; Lee, H.-J.; Liu, X. Selectivity in Lewis Acid-Mediated Fragmentations of Peroxides and Ozonides: Application to the Synthesis of Alkenes, Homoallyl Ethers, and 1,2-Dioxolanes. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, No. 17, 3006–3013. <https://doi.org/10.1039/B001391I>.
- (114) Hamann, H.-J.; Liebscher, J. A Novel Outcome of the Hydroperoxide Rearrangement. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (6), 1873–1876. <https://doi.org/10.1021/jo991457y>.
- (115) Hamann, H.-J.; Liebscher, J. Primary Geminal Bishydroperoxides by Hydroperoxide Rearrangement. *Synlett* **2001**, *2001* (01), 0096–0098. <https://doi.org/10.1055/s-2001-9704>.
- (116) Zheng, X.; Lu, S.; Li, Z. The Rearrangement of Tert-Butylperoxides for the Construction of Polysubstituted Furans. *Org. Lett.* **2013**, *15* (21), 5432–5435. <https://doi.org/10.1021/ol402509u>.
- (117) Laroche, B.; Nay, B. Harnessing the Potential Diversity of Resinic Diterpenes through Visible Light-Induced Sensitized Oxygenation Coupled to Kornblum–DeLaMare and Hock Reactions. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (12), 2412–2416. <https://doi.org/10.1039/C7QO00633K>.
- (118) Krasutsky, P. A.; Kolomitsyn, I. V.; Kiprof, P.; Carlson, R. M.; Sydorenko, N. A.; Fokin, A. A. A Consecutive Double-Criegee Rearrangement Using TFPAA: Stepwise Conversion of Homoadamantane to Oxahomoadamantanes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (5), 1701–1707. <https://doi.org/10.1021/jo001219z>.
- (119) Peterson, K. A.; Adler, T. B.; Werner, H.-J. Systematically Convergent Basis Sets for Explicitly Correlated Wavefunctions: The Atoms H, He, B–Ne, and Al–Ar. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128* (8), 084102. <https://doi.org/10.1063/1.2831537>.
- (120) Adler, T. B.; Knizia, G.; Werner, H.-J. A Simple and Efficient CCSD(T)-F12 Approximation. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127* (22), 221106. <https://doi.org/10.1063/1.2817618>.

- (121) Kumar, M.; Busch, D. H.; Subramaniam, B.; Thompson, W. H. Barrierless Tautomerization of Criegee Intermediates via Acid Catalysis. *Phys Chem Chem Phys* **2014**, *16* (42), 22968–22973. <https://doi.org/10.1039/C4CP03065F>.
- (122) Kumar, M.; Busch, D. H.; Subramaniam, B.; Thompson, W. H. Criegee Intermediate Reaction with CO: Mechanism, Barriers, Conformer-Dependence, and Implications for Ozonolysis Chemistry. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118* (10), 1887–1894. <https://doi.org/10.1021/jp500258h>.
- (123) Zhong, J.; Kumar, M.; Zhu, C. Q.; Francisco, J. S.; Zeng, X. C. Surprising Stability of Larger Criegee Intermediates on Aqueous Interfaces. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (27), 7740–7744. <https://doi.org/10.1002/anie.201702722>.
- (124) Long, B.; Wang, Y.; Xia, Y.; He, X.; Bao, J. L.; Truhlar, D. G. Atmospheric Kinetics: Bimolecular Reactions of Carbonyl Oxide by a Triple-Level Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (22), 8402–8413. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c02029>.
- (125) Wang, Y.; Verma, P.; Jin, X.; Truhlar, D. G.; He, X. Revised M06 Density Functional for Main-Group and Transition-Metal Chemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115* (41), 10257–10262. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810421115>.
- (126) Long, Q.; Ji, H.; Lv, S. DFT Study on the Hydrogen Bonds of Phenol–Cyclohexanone and Phenol–H₂O₂ in the Baeyer–Villiger Oxidation. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109* (3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/qua.21848>.
- (127) Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. A Theoretical Study of the Uncatalyzed and BF₃-Assisted Baeyer–Villiger Reactions. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (4), 1193–1199. <https://doi.org/10.1021/jo001278c>.
- (128) Reyes, L.; Castro, M.; Cruz, J.; Rubio, M. Substituent Effects in the Migration Step of the Baeyer–Villiger Rearrangement. A Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (15), 3383–3390. <https://doi.org/10.1021/jp040512q>.
- (129) Polyak, I.; Reetz, M. T.; Thiel, W. Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Study on the Enantioselectivity of the Enzymatic Baeyer–Villiger Reaction of 4-Hydroxycyclohexanone. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (17), 4993–5001. <https://doi.org/10.1021/jp4018019>.
- (130) Yakabi, K.; Mathieux, T.; Milne, K.; López-Vidal, E. M.; Buchard, A.; Hammond, C. Continuous Production of Biorenewable, Polymer-Grade Lactone Monomers through Sn- β -Catalyzed Baeyer–Villiger Oxidation with H₂O₂. *ChemSusChem* **2017**, *10* (18), 3652–3659. <https://doi.org/10.1002/cssc.201701298>.
- (131) Bistoni, G.; Polyak, I.; Sparta, M.; Thiel, W.; Neese, F. Toward Accurate QM/MM Reaction Barriers with Large QM Regions Using Domain Based Pair Natural Orbital Coupled Cluster Theory. *J. Chem. Theory Comput.* **2018**, *14* (7), 3524–3531. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00348>.
- (132) Yang, Y.; Du, W.; Qian, G.; Duan, X.; Gu, X.; Zhou, X.; Yang, Z.; Zhang, J. Kinetically Guided High-Yield and Rapid Production of ϵ -Caprolactone in a Microreactor System. *AIChE J.* **2023**, *69* (3), e17867. <https://doi.org/10.1002/aic.17867>.
- (133) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125* (19), 194101. <https://doi.org/10.1063/1.2370993>.
- (134) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (1), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (135) Bandaru, S.; English, N. J.; Phillips, A. D.; MacElroy, J. M. D. Exploring Promising Catalysts for Chemical Hydrogen Storage in Ammonia Borane: A Density Functional Theory Study. *Catalysts* **2017**, *7* (5), 140. <https://doi.org/10.3390/catal7050140>.
- (136) Kettouche, H. S. A DFT Study on the Reaction Mechanism of Enantioselective Reduction of Ketones with Borane Catalyzed by a B-Methoxy-Oxazaborolidine Catalyst Derived from (–)- β -Pinene. *J. Mol. Model.* **2020**, *26* (2), 27. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4276-0>.

- (137) Gao, H.; Chen, L.; Chen, J.; Guo, Y.; Ye, D. A Computational Study on the Hydrogenation of CO₂ Catalyzed by a Tetracosyl-Ligated Cobalt Complex: Monohydride vs. Dihydride. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5* (2), 1006–1013. <https://doi.org/10.1039/C4CY01031K>.
- (138) Chiodo, S.; Russo, N.; Sicilia, E. LANL2DZ Basis Sets Recontracted in the Framework of Density Functional Theory. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125* (10), 104107. <https://doi.org/10.1063/1.2345197>
- (139) Peterson, K. A.; Figgen, D.; Goll, E.; Stoll, H.; Dolg, M. Systematically Convergent Basis Sets with Relativistic Pseudopotentials. II. Small-Core Pseudopotentials and Correlation Consistent Basis Sets for the Post-d Group 16–18 Elements. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119* (21), 11113–11123. <https://doi.org/10.1063/1.1622924>.
- (140) Cooper, J.; Ziegler, T. A Density Functional Study of SN₂ Substitution at Square-Planar Platinum(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2002**, *41* (25), 6614–6622. <https://doi.org/10.1021/ic020294k>.
- (141) Lau, J. K.-C.; Deubel, D. V. Hydrolysis of the Anticancer Drug Cisplatin: Pitfalls in the Interpretation of Quantum Chemical Calculations. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2* (1), 103–106. <https://doi.org/10.1021/ct050229a>.
- (142) Kua, J.; Krizner, H. E.; De Haan, D. O. Thermodynamics and Kinetics of Imidazole Formation from Glyoxal, Methylamine, and Formaldehyde: A Computational Study. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (9), 1667–1675. <https://doi.org/10.1021/jp111527x>.
- (143) Pastor, J.; Rezabal, E.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A.; Frison, G. Revised Theoretical Model on Enantiocontrol in Phosphoric Acid Catalyzed H-Transfer Hydrogenation of Quinoline. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (5), 2779–2787. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03248>.
- (144) Plata, R. E.; Singleton, D. A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (11), 3811–3826. <https://doi.org/10.1021/ja5111392>.
- (145) Luchini, G.; Algere-Requena, J.V.; Funes-Ardoiz, I.; Paton, R.S. *GoodVibes: Automated Thermochemistry for Heterogeneous Computational Chemistry Data*. F1000 Research, **2020**, *9*, 291. DOI: 10.12688/f1000research.22758.1.
- (146) Fayet, A.; Bourcier, S.; Casaretto, N.; Nay, B.; Frison, G. Theoretical Investigation of the Mechanism of the Hock Rearrangement with InCl₃ as Catalyst. *ChemCatChem*, **2023** e202300578. <https://doi.org/10.1002/cctc.202300578>.
- (147) Bosnidou, A. E.; Fayet, A.; Cheibas, C.; Gayraud, O.; Bourcier, S.; Frison, G.; Nay, B. Tandem InCl₃-Promoted Hydroperoxide Rearrangements and Nucleophilic Additions: A Straightforward Entry to Benzoxacycles. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (13), 9277–9282. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00845>.
- (148) Grimme, S. Supramolecular Binding Thermodynamics by Dispersion-Corrected Density Functional Theory. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (32), 9955–9964. <https://doi.org/10.1002/chem.201200497>.
- (149) Knizia, G.; Klein, J. E. M. N. Electron Flow in Reaction Mechanisms—Revealed from First Principles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (18), 5518–5522. <https://doi.org/10.1002/anie.201410637>.
- (150) Knizia, G. Intrinsic Atomic Orbitals: An Unbiased Bridge between Quantum Theory and Chemical Concepts. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9* (11), 4834–4843. <https://doi.org/10.1021/ct400687b>.
- (151) Bertus, P. From Dialkyltitanium Species to Titanacyclopropanes: An Ab Initio Study. *Organometallics* **2019**, *38* (21), 4171–4182. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00509>.
- (152) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. Natural Bond Orbital Methods. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (1), 1–42. <https://doi.org/10.1002/wcms.51>.
- (153) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77* (18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>.
- (154) Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets of Triple Zeta Valence Quality for Atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100* (8), 5829–5835. <https://doi.org/10.1063/1.467146>.

- (155) Hadzic, M.; Braïda, B.; Volatron, F. Wheland Intermediates: An Ab Initio Valence Bond Study. *Org. Lett.* **2011**, *13* (8), 1960–1963. <https://doi.org/10.1021/ol200327s>.
- (156) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Subba Reddy, B. V. Recent Developments in Indium Metal and Its Salts in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (4), 591–605. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900895>.
- (157) Singh, M. S.; Raghuvanshi, K. Recent Advances in InCl₃-Catalyzed One-Pot Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2012**, *68* (42), 8683–8697. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.099>.
- (158) Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A.; Martínez, M. M.; Alonso-Marañón, L. Indium(III) as π -Acid Catalyst for the Electrophilic Activation of Carbon–Carbon Unsaturated Systems. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (32), 5733–5747. <https://doi.org/10.1039/C8OB01426D>.
- (159) Mahato, S. K.; Acharya, C.; Wellington, K. W.; Bhattacharjee, P.; Jaisankar, P. InCl₃ : A Versatile Catalyst for Synthesizing a Broad Spectrum of Heterocycles. *ACS Omega* **2020**, *5* (6), 2503–2519. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03686>.
- (160) Yang, S.; Alix, A.; Bour, C.; Gandon, V. Alkynophilicity of Group 13 MX₃ Salts: A Theoretical Study. *Inorg. Chem.* **2021**, *60* (8), 5507–5522. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03302>.
- (161) Yang, S.; Bour, C.; Gandon, V. Superelectrophilic Gallium(III) Homodimers in Gallium Chloride-Mediated Methylation of Benzene: A Theoretical Study. *ACS Catal.* **2020**, *10* (5), 3027–3033. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05509>.
- (162) Superelectrophiles and Their Chemistry by George A. Olah and Douglas A. Klumpp. John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ., **2007**, 302 pages. ISBN 978-0-470-04961-7 -.
- (163) Albright, H.; Riehl, P. S.; McAtee, C. C.; Reid, J. P.; Ludwig, J. R.; Karp, L. A.; Zimmerman, P. M.; Sigman, M. S.; Schindler, C. S. Catalytic Carbonyl-Olefin Metathesis of Aliphatic Ketones: Iron(III) Homo-Dimers as Lewis Acidic Superelectrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (4), 1690–1700. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b11840>.
- (164) Hart, H.; Corbin, J. L. Conformations of Seven-Membered Rings. Benzocycloheptenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (14), 3135–3139. <https://doi.org/10.1021/ja01092a023>.
- (165) *CYLview20*; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2020 (<https://www.cylview.org/>).
- (166) Hernandez, J. J.; Frontier, A. J. Alkynyl Prins Carbocyclization Cascades for the Synthesis of Linear-Fused Heterocyclic Ring Systems. *Chem. Sci.* **2022**, *13* (46), 13836–13842. <https://doi.org/10.1039/D2SC04750K>.
- (167) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. A Stereoelectronic Model To Explain the Highly Stereoselective Reactions of Nucleophiles with Five-Membered-Ring Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (51), 12208–12209. <https://doi.org/10.1021/ja993349z>.
- (168) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. Stereoselective C-Glycosylation Reactions of Ribose Derivatives: Electronic Effects of Five-Membered Ring Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (31), 10879–10884. <https://doi.org/10.1021/ja0524043>.
- (169) Xie, Y.; Floreancig, P. E. Heterocycle Synthesis Based on Allylic Alcohol Transposition Using Traceless Trapping Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (19), 4926–4929. <https://doi.org/10.1002/anie.201402010>.
- (170) Hosomi, A.; Sakurai, H. Syntheses of γ,δ -Unsaturated Alcohols from Allylsilanes and Carbonyl Compounds in the Presence of Titanium Tetrachloride. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (16), 1295–1298. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78044-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78044-0).
- (171) Kampen, D.; List, B. Efficient Brønsted Acid Catalyzed Hosomi-Sakurai Reaction of Acetals. *Synlett* **2006**, *2006* (16), 2589–2592. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950444>.
- (172) Murugan, K.; Chen, C. HClO₄-Supported on Silica Gel: A Mild and Efficient Catalyst for Hosomi-Sakurai Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (44), 5827–5830. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.08.145>.
- (173) J. Basson, A.; G. McLaughlin, M. Functionalisation of Isoindolinones via a Calcium Catalysed Hosomi-Sakurai Allylation. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (57), 8317–8320. <https://doi.org/10.1039/C9CC02450F>.

- (174) Stankevich, K. S.; Cook, M. J. The Hosomi-Sakurai Allylation in Carbocyclization Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *121*, 154415. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154415>.
- (175) Gayraud, O. A Journey into the Total Synthesis of Aspochalasin. From a Two-Phase Strategy to Peroxide Rearrangements. These de doctorat, Institut polytechnique de Paris, **2020**. <https://www.theses.fr/2020IPPAX071> (accessed 2023-07-27).
- (176) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. selective allylations of A,B-unsaturated acetals with allylsilanes in the presence of lewis acid. *Chem. Lett.* **1978**, *7* (5), 499–502. <https://doi.org/10.1246/cl.1978.499>.
- (177) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A. Stereoselective C-Glycosylation Reactions of Pyranoses: The Conformational Preference and Reactions of the Mannosyl Cation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (7), 2641–2647. <https://doi.org/10.1021/jo0522963>.
- (178) Hamann, H.-J.; Wlosnewski, A.; Greco, T.; Liebscher, J. Novel Hydroperoxydioxolanes and -Dioxanes by Hydroperoxide Rearrangement and Ozonolysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (9), 2174–2180. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500803>.
- (179) Sittiwong, W.; Richardson, M. W.; Schiaffo, C. E.; Fisher, T. J.; Dussault, P. H. Re2O7-Catalyzed Reaction of Hemiacetals and Aldehydes with O-, S-, and C-Nucleophiles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 1526–1532. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.174>.
- (180) Liu, C.; Sang, S.; Chen, F.; Yan, Y.; Zhang, C.; Huang, W. Me₃SiBr/InCl₃ Catalyzed Allylation of Alcohols: Identifying the Combined Lewis Structure and Investigating the Reaction Mechanism. *J. Phys. Org. Chem.* **2019**, *32* (2), e3902. <https://doi.org/10.1002/poc.3902>.
- (181) Dilman, A. D.; Levin, V. V. Nucleophilic Trifluoromethylation of C=N Bonds. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (5), 831–841. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001558>.
- (182) Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. Nucleophilic Additions of Trimethylsilyl Cyanide to Cyclic Oxocarbenium Ions: Evidence for the Loss of Stereoselectivity at the Limits of Diffusion Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (26), 8671–8677. <https://doi.org/10.1021/ja061110u>.
- (183) Shaikh, M. A.; Samal, P. P.; Ubale, A. S.; Krishnamurty, S.; Gnanaprakasam, B. Lewis Acid-Catalyzed Chemodivergent and Regiospecific Reaction of Phenols with Quaternary Peroxyoxindoles. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (21), 14155–14167. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01701>.
- (184) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G.; Prabhakar, A.; Kunwar, A. C. Unprecedented InCl₃-Catalyzed Formation of Cis-Fused Perhydrofuro[2,3-b]Oxepines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (10), 2221–2224. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00036-4).
- (185) Leroux, M.; Gay-Lussac, MM.; Magendie MM., *Journal de chimie médicale de pharmacie, de toxicologie et moniteur d'hygiène et de salubrité publique réunis*; **1830**, 340–342.
- (186) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 347–361. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018>.
- (187) Latif, Z.; Hartley, T. G.; Rice, M. J.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G. Novel and Insecticidal Isobutylamides from *Dinosperma erythrocoeca*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61* (5), 614–619. <https://doi.org/10.1021/np9705569>.
- (188) Evans, A. M. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (R,S)-Ibuprofen. *Clin. Rheumatol.* **2001**, *20 Suppl 1*, S9–14. <https://doi.org/10.1007/BF03342662>.
- (189) Teo, Y.-C.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes via a Chiral Indium(III) Complex. *Chem. Commun.* **2005**, *0* (10), 1318–1320. <https://doi.org/10.1039/B412736F>.
- (190) Mayr, H.; Patz, M. Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33* (9), 938–957. <https://doi.org/10.1002/anie.199409381>.
- (191) Deno, N. C.; Billups, W. E.; Kramer, K. E.; Lastomirsky, R. R. Rearrangement of Aliphatic Primary, Secondary, and Tertiary Alkyl Hydroperoxides in Strong Acid. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (9), 3080–3082. <https://doi.org/10.1021/jo00834a046>.

- (192) Schwarz, W. H. E.; Schmidbaur, H. Observations and Descriptions versus Explanations—An Example: Does Nature, Does Theory Know About Steric Hindrance? *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (15), 4470–4479. <https://doi.org/10.1002/chem.201102687>.
- (193) Iglesias, M.; Fernández-Alvarez, F. J.; Oro, L. A. Non-Classical Hydrosilane Mediated Reductions Promoted by Transition Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *386*, 240–266. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.003>.
- (194) Sakai, N.; Fujii, K.; Konakahara, T. One-Step Conversion to Tertiary Amines: InBr₃/Et₃SiH-Mediated Reductive Deoxygenation of Tertiary Amides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (48), 6873–6875. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.086>.
- (195) Gomtsyan, A. Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48* (1), 7–10. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0960-z>.
- (196) Lykakis, I.N.; Stratakis, M., Product Class 6: Allylic Peroxides, *Science of Synthesis*, **2009**, 38, 205. <https://doi.org/10.1055/sos-SD-038-00246>. Berkessel, A., Category 5, Compounds with One Saturated Carbon Heteroatom Bond, ISBN: 9783131839312, DOI: 10.1055/b-003-121800
- (197) Sun, Q.-X.; Chen, H.; Liu, S.; Wang, X.-Q.; Duan, X.-H.; Guo, L.-N. Iron-Catalyzed Thiolation and Selenylation of Cycloalkyl Hydroperoxides via C–C Bond Cleavage. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (17), 11987–11997. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01366>.
- (198) Xu, W.; Zhong, W.; Yang, Q.; Kato, T.; Liu, Y.; Maruoka, K. In-Situ-Generation of Alkylsilyl Peroxides from Alkyl Hydroperoxides and Their Subsequent Copper-Catalyzed Functionalization with Organosilicon Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *75*, 153144. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153144>.
- (199) Inoa, J.; Patel, M.; Dominici, G.; Eldabagh, R.; Patel, A.; Lee, J.; Xing, Y. Benzylic Hydroperoxidation via Visible-Light-Induced Csp³–H Activation. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (9), 6181–6187. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00385>.
- (200) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. Asymmetric Chroman Synthesis via an Intramolecular Oxy-Michael Addition by Bifunctional Organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (1), 119–122. <https://doi.org/10.1039/C3OB41938J>.
- (201) Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Synthesis of Aromatic Aldehydes by Aerobic Oxidation of Hydroaromatic Compounds and Diarylalkanes Using N-Hydroxyphthalimide (NHPI) as a Key Catalyst. *Tetrahedron* **2006**, *62* (11), 2497–2500. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.048>.
- (202) Kelley, B. T.; Walters, J. C.; Wengryniuk, S. E. Access to Diverse Oxygen Heterocycles via Oxidative Rearrangement of Benzylic Tertiary Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18* (8), 1896–1899. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00672>.
- (203) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. a. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42* (2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- (204) Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- (205) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- (206) Maegawa, T.; Kitamura, Y.; Sako, S.; Udzu, T.; Sakurai, A.; Tanaka, A.; Kobayashi, Y.; Endo, K.; Bora, U.; Kurita, T.; Kozaki, A.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. Heterogeneous Pd/C-Catalyzed Ligand-Free, Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling Reactions in Aqueous Media. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13* (20), 5937–5943. <https://doi.org/10.1002/chem.200601795>.
- (207) Chordia, M. D.; Zigler, M.; Murphree, L. J.; Figler, H.; Macdonald, T. L.; Olsson, R. A.; Linden, J. 6-Aryl-8H-Indeno[1,2-d]Thiazol-2-Ylamines: A1 Adenosine Receptor Agonist Allosteric Enhancers Having Improved Potency. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (16), 5131–5139. <https://doi.org/10.1021/jm049132j>.
- (208) Nishiyama, H.; Itoh, K. Reaction of 2-Methoxyethyl Acetals with Allylsilanes in the Presence of Titanium Tetrachloride: Regioselective Carbon–Oxygen Bond Cleavage of the Unsymmetrical Acetals. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (12), 2496–2498. <https://doi.org/10.1021/jo00133a058>.

- (209) Wang, L.; Yang, D.; Li, D.; Liu, X.; Wang, P.; Wang, K.; Zhu, H.; Bai, L.; Wang, R. The Important Role of the Byproduct Triphenylphosphine Oxide in the Magnesium(II)-Catalyzed Enantioselective Reaction of Hemiacetals and Phosphorus Ylides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (29), 9088–9092. <https://doi.org/10.1002/anie.201804177>.
- (210) Schafroth, M. A.; Rummelt, S. M.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Cyclizations. *Org. Lett.* **2017**, *19* (12), 3235–3238. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01346>.
- (211) Petti, A.; Natho, P.; Lam, K.; Parsons, P. J. Regioselective Electrochemical Cyclobutanol Ring Expansion to 1-Tetralones. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (5), 854–858. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001535>.
- (212) Zeng, H.; Pan, P.; Chen, J.; Gong, H.; Li, C.-J. C–C Bond Formation by Oxidative Ring-Opening Homocoupling of Cyclobutanols. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (6), 1070–1073. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601505>.
- (213) Allen, B. D. W.; Hareram, M. D.; Seastram, A. C.; McBride, T.; Wirth, T.; Browne, D. L.; Morrill, L. C. Manganese-Catalyzed Electrochemical Deconstructive Chlorination of Cycloalkanols via Alkoxy Radicals. *Org. Lett.* **2019**, *21* (22), 9241–9246. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03652>.
- (214) Mansueto, R.; Mallardo, V.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Capriati, V. Gated Access to α -Lithiated Phenyltetrahydrofuran: Functionalisation via Direct Lithiation of the Parent Oxygen Heterocycle. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (86), 10160–10162. <https://doi.org/10.1039/C3CC45499A>.
- (215) Xu, J.; Wang, X.; Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. Highly Efficient Synthesis of Phenols by Copper-Catalyzed Oxidative Hydroxylation of Arylboronic Acids at Room Temperature in Water. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 1964–1967. <https://doi.org/10.1021/ol1003884>.
- (216) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. General Copper-Catalyzed Transformations of Functional Groups from Arylboronic Acids in Water. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (20), 5652–5660. <https://doi.org/10.1002/chem.201003711>.
- (217) Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. Enantioselective Photoredox Catalysis Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer: Development of an Asymmetric Aza-Pinacol Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (47), 17735–17738. <https://doi.org/10.1021/ja4100595>.
- (218) Sakamoto, R.; Kato, T.; Sakurai, S.; Maruoka, K. Copper-Catalyzed C(Sp)–C(Sp³) Coupling of Terminal Alkynes with Alkylsilyl Peroxides via a Radical Mechanism. *Org. Lett.* **2018**, *20* (5), 1400–1403. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00173>.
- (219) Zhang, R.-Y.; Xi, L.-Y.; Shi, L.; Zhang, X.-Z.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. Metal-Free Oxidative Radical Alkynylation/Ring Expansion Rearrangement of Alkenyl Cyclobutanols with Ethynylbenziodoxolones. *Org. Lett.* **2016**, *18* (16), 4024–4027. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01856>.