



**HAL**  
open science

# Les tétrazoles précurseurs de carbènes vinyliques : des cyanoazétidines aux réactions click itératives

Pierre Quinodoz

► **To cite this version:**

Pierre Quinodoz. Les tétrazoles précurseurs de carbènes vinyliques : des cyanoazétidines aux réactions click itératives. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLV063 . tel-01632480

**HAL Id: tel-01632480**

**<https://theses.hal.science/tel-01632480>**

Submitted on 10 Nov 2017

**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.

NNT :  
2017SACLV063

# Les tétrazoles précurseurs de carbènes vinyliques : des cyanoazétidines aux réactions click itératives

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°571 - Sciences chimiques : molécules, matériaux,  
instrumentation et biosystèmes (MMIB)  
Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 13 octobre 2017, par

**Pierre Quinodoz**

## Composition du Jury :

Dr. Jean-Louis BRAYER Président de DIVERCHIM	Président
Pr. Philippe COMPAIN Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr. Didier BOURISSOU Directeur de Recherche, Université Paul Sabatier	Rapporteur
Pr. Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU Professeur, Université Paris Descartes	Examineur
Pr. François COUTY Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Directeur de thèse
Dr. Samir ZARD Directeur de Recherche, École polytechnique	Invité

**Titre :** Les tétrazoles précurseurs de carbènes vinyliques : des cyanoazétidines aux réactions click itératives

**Mots clés :** Tétrazoles, carbènes vinyliques, cyanoazétidines, chimie click, ligation

**Résumé :** Ce manuscrit débute par un panorama général de la chimie des carbènes vinyliques. Nous nous sommes ensuite intéressés à la génération de tels carbènes à partir de cyanoazétidines, qui conduisent à la formation d'amines homopropargyliques. L'extension de cette réactivité aux cyanoépoxydes nous a menés à la découverte d'une voie de synthèse d' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles (AHBATs), qui ont fait l'objet d'une application originale en chimie de ligation.

Ainsi, ces AHBATs permettent de réaliser des réactions click de CuAAC de façon orthogonale et itérative. Enfin, la dernière partie de ce manuscrit est consacrée à l'étude mécanistique et à l'optimisation de la décomposition d' $\alpha$ -hydroxytétrazoles en alcynes vrais.

**Title:** Tetrazoles as alkylidene carbenes precursors: from cyanoazetidines to iterative click reactions

**Keywords:** Tetrazoles, alkylidene carbenes, cyanoazetidines, click chemistry, ligation

**Abstract:** This manuscript begins with a general description of the chemistry of alkylidene carbenes. We then studied the generation of such carbenes from 2-cyanoazetidines, leading to the formation of homopropargylamines. The extension of this reactivity to cyanoepoxides lead us to discover a way to synthesize  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotetrazoles (AHBATs), that appeared to have an interesting application in ligation chemistry. These AHBATs allow the performance of CuAAC reactions in an orthogonal manner.

Finally, the last part of this manuscript describes the mechanistic and optimization studies of the decomposition of  $\alpha$ -hydroxytetrazoles into alkynes.



# REMERCIEMENTS

---

En premier lieu je remercie l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse et pour avoir passé un après-midi scientifique passionnante lors de ma soutenance.

D'autre part, je remercie chaleureusement François Couty de m'avoir accueilli au sein de son équipe en stage de master, puis en thèse. Merci de m'avoir formé et conseillé tout au long de ces quatre années, et de m'avoir transmis avec passion le goût de la recherche en chimie organique, avec ses espoirs, ses déceptions et ses mystères. Je suis particulièrement reconnaissant de toute la disponibilité et la bienveillance dont j'ai bénéficié.

Je remercie également Karen et Bruno, qui ont été des collègues extrêmement sympathiques, avec qui j'ai eu tant de plaisir de discuter de chimie et d'autres choses. J'apprécie particulièrement votre simplicité, votre disponibilité et votre gentillesse.

Merci enfin aux autres membres de l'équipe, qui ont fait et qui font de ce laboratoire un endroit particulièrement agréable pour travailler. Olivier, Vincent et Cyril, vous avez été des collègues en or ! Je pense que l'on se souviendra longtemps des éclats de rire en toutes circonstances. Je n'oublie pas bien sûr mes stagiaires dévoués, Alexandre et Sophia, que j'ai certes un peu bousculés et avec qui j'ai certainement été un peu exigeant, mais qui ont fourni un travail admirable.

Je mesure réellement la chance que j'ai eue d'avoir pu travailler dans un tel cadre.

Pour tous les bons moments passés en leur compagnie, les thésards de l'ILV ont rendu mon séjour à l'ILV mémorable ! Merci à Anne-Laure, Anne-So, Maxime, Benjamin, Hamza, Kevin, Amandine, William, Tanguy et j'en passe...Du O'Paris au Montbauron, en passant par la Somme et Cabourg (et sa mythique promenade nocturne en bord de mer), votre compagnie a été essentielle et si sympathique ! Je vous attends de pied ferme en région Bâloise ;)

Je ne peux terminer sans remercier toute ma famille, mes parents et on frère, ainsi que mes amis proches : Benjamin, Hubert, Stéphanie, Bruno, Arnaud, Delphine, Éric (ou Eric), Tommy, entre autres. Chacun d'eux mériterait un développement bien trop important pour que je puisse le reporter ici. J'espère simplement conserver ces liens forts aussi longtemps que possible.



# SOMMAIRE

---

ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION GENERALE .....	13
LISTE DES PUBLICATIONS.....	15
<b>CHAPITRE 1 : Les carbènes vinyliques : caractéristiques, génération et réactivité.....</b>	<b>17</b>
I. Qu'est-ce qu'un carbène vinylique ?.....	19
1. État de spin et hybridation.....	19
2. Carbènes vs carbénoïdes .....	20
a) Caractéristiques d'un carbénoïde.....	20
b) Carbène, carbénoïde ou ylure ? .....	22
II. Méthodes de génération d'un carbène vinylique.....	23
1. Réarrangement sigmatropique d'alcynes.....	23
2. Formation de carbénoïdes .....	23
a) Par métallation d'alcènes .....	23
b) Autres méthodes .....	25
3. Génération de diazoalcènes.....	27
a) A partir de carbonyles.....	27
b) Via un vinyldiazonium.....	27
c) Via un diazométhyle-hétérocycle tendu .....	29
d) A partir de tétrazoles .....	30
4. Utilisation d'alcynyliodoniums.....	30
5. Fragmentations chélétropiques.....	31
III. Réactivité et utilisation en synthèse organique.....	32
1. Réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell.....	32
a) Aptitudes migratoires .....	33
b) Aspects mécanistiques et applications en synthèse .....	36
2. Réactions d'insertion .....	41
3. Cycloadditions [2+1] .....	49

<b>CHAPITRE 2 : Les 2-cyanoazétidines précurseurs de carbènes vinyliques .....</b>	<b>53</b>
I. Synthèse et réactivité des N-aryl-2-cyanoazétidines.....	54
1. Synthèse de N-alkyl-2-cyanoazétidines .....	54
2. Adaptation de la voie de synthèse aux N-arylazétidines .....	55
a) N-Arylation.....	55
b) Cyanométhylation .....	55
c) Activation de l'alcool et cyclisation.....	60
3. Préviation de la stéréosélectivité de la cyclisation.....	62
4. Réactivité des produits obtenus .....	65
II. Transformation des 2-cyanoazétidines en homopropargylamines .....	67
1. Optimisation des conditions réactionnelles .....	68
2. Exemplification de la réaction.....	69
a) Effet des substituants en position 1, 3 et 4 .....	69
b) Cas des azétidines disubstituées en position 2 .....	73
III. Extension de la réactivité à d'autres hétérocycles.....	75
1. Effet de la taille du cycle en série azotée.....	75
2. Réactivité en série oxygénée .....	76
a) Réactivité des cyanoépoxydes.....	76
b) Tentatives de synthèse des cyanooxétanes .....	76
 <b>CHAPITRE 3 : Synthèse et réactivité d'AHBATS – Réactions « click » itératives .....</b>	 <b>81</b>
I. Obtention d' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles.....	88
1. Une réaction inattendue – étude mécanistique.....	88
2. Exemplification de la réaction.....	91
a) Optimisation des conditions réactionnelles .....	91
b) Synthèse des substrats .....	92
3. Étude de stabilité thermique .....	95
a) ATG et DSC.....	95
b) Spectroscopie infrarouge à haute température.....	97
II. Étude de la réactivité des AHBATS .....	99
1. Hydrogénation catalytique .....	99

2. Réduction par la triphénylphosphine .....	99
3. Fonctionnalisation de l'azoture par CuAAC .....	101
III. Réactions click orthogonales et itératives .....	103
1. Réalisation de deux CuAAC orthogonales.....	103
2. Extension à la synthèse de polytriazoles .....	105
3. Applications potentielles .....	107
<b>CHAPITRE 4 : Synthèse et réactivité d'AHTs – Homologation d'un aldéhyde en alcyne .....</b>	<b>111</b>
I. Pourquoi s'intéresser à la déshydratation des AHTs ?.....	113
1. Un précurseur de carbènes vinyliques facilement accessible .....	113
2. Homologation d'un aldéhyde en alcyne vrai .....	116
a) Etat de l'art de la transformation d'un carbonyle en alcyne .....	117
b) Formation et transformation directe de cyanhydrines activées .....	120
c) Les cyanhydrines silylées : formation douce et efficace de AHTs.....	125
II. Génération d'un carbène vinylique à partir d'un AHT .....	126
1. Précédents dans la littérature.....	126
2. Criblage d'agents déshydratants .....	127
a) Choix des substrats test .....	127
b) Premiers résultats.....	127
3. Exemplification de la réaction.....	130
III. Étude mécanistique.....	133
1. Réactions compétitives et produits secondaires .....	133
a) Réactions compétitives.....	133
b) Observations expérimentales.....	134
2. Mécanisme de décomposition.....	138
a) Vitesse de décomposition : tétrazole vs tétrazolate .....	138
b) Assistance nucléophile .....	140
c) Mécanisme d'élimination du diazote.....	142
CONCLUSION GENERALE .....	145
PARTIE EXPERIMENTALE.....	147



# Abréviations

---

°C	Degré Celsius
Ac	Acétyle
AHBAT	$\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles
AHT	$\alpha$ -Hydroxytétrazoles
Alk	Alkyle
Ar	Aryle
Asc	Ascorbate
Bn	Benzyle
Boc	tert-butoxycarbonyle
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Brsm	<i>Based on recovered starting material</i>
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDI	Carbonyldiimidazole
Conv.	Conversion
Cp	Cyclopentadiényle
CuAAC	Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
d	Doublet
DAMP	Diazométhylphosphonate de diméthyle
DAST	N,N-Diethylaminosulfur Trifluoride
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DEPC	Diethyl phosphorocyanidate ( ou cyanophosphonate de diéthyle)
DFT	Théorie de la Fonctoinnelle de la Densité ( <i>Density Functional Theory</i> )
DIC	Diidopropylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTA	Dodécyltriméthylammonium
EDC	Chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDG	Groupe électrodonneur ( <i>Electron Donating Group</i> )
éq	Équivalent
ESI	Electrospray ionization
Et	Éthyle
EWG	Groupe électroattracteur ( <i>Electron Withdrawing Group</i> )
FBW	Fritsch-Buttenberg-Wiechell

f.v.p	Flash Vacuum Pyrolysis
h	Heure
Hal	Halogène
HATU	1-[Bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HOMO	Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
<i>i</i>	Iso
id.	Idem
iEDDA	Inverse Electron Demand Diels-Alder reaction
ILV	Institut Lavoisier de Versailles
IR	Infrarouge
j	Jour
LCMS	Chromatographie en phase Liquide / Spectrométrie de Masse
LG	Groupe partant ( <i>Leaving Group</i> )
LUMO	Orbitale Moléculaire la plus Basse Vacante
<sup>m</sup>	Minoritaire
<sup>M</sup>	Majoritaire
<i>m</i>	Meta
m	Multiplet
M	mol/L
Me	Méthyle
min	Minute
Mp	Point de fusion ( <i>Melting Point</i> )
m.s.	Tamis moléculaire ( <i>Molecular Sieves</i> )
Ms	Méthanesulfonyle ou Mésyle
NBS	N-Bromosuccinimide
NIS	N-Iodosuccinimide
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	Ortho
<i>o</i> -NBS	<i>ortho</i> -nitrobenzènesulfonyle
Oct	Octyle
<i>p</i>	Para
PE	Ether de pétrole
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
q	quadruplet
Quant.	Quantitatif
RMN (ou NMR)	Résonance Magnétique Nucléaire
r.t.	Température ambiante ( <i>Room Temperature</i> )

s	Singulet
S <sub>N</sub>	Substitution Nucléophile
SPAAC	Strain-Promoted Azide-Alkyne cycloaddition
t	Triplet
t	tert
T	Température
t.a.	Température ambiante
TBA	Tétrabutylammonium
TBDMS	Tertbutyldiméthylsilyle
TBTA	Tris(benzyltriazolylméthyl)amine
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle ou Triflyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TIPS	Triisopropylsilyle
TLC	Chromatographie sur Couche Mince ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Paratoluènesulfonyle ou Tosyle
UVSQ	Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines



# Introduction générale

---

Le présent manuscrit vient conclure plus de trois années de recherche, enrichissantes sur les plans personnel et scientifique, que j'ai pu mener au sein du groupe du Pr. F. Couty. Le concept de recherche, par définition, suppose de progresser dans l'inconnu et l'inexploré, si bien que tout chimiste, malgré ses connaissances et son intuition, s'expose à l'inattendu. Mes travaux de thèse se sont précisément nourris de ces surprises que la chimie organique peut nous réserver et illustrent le concept, bien connu des scientifiques, de *sérendipité*. Ce terme, introduit par Horace Walpole (1717-1797), désigne le fait de réaliser une découverte scientifique ou technique de façon fortuite. Il fait référence à un conte persan, *Les trois princes de Serendip*, qui relate l'histoire de trois hommes partis en mission récoltant des indices apparemment sans lien avec leur objectif, mais qui s'avèreront nécessaires par la suite. J'ai ainsi pu constater au cours de ces trois ans qu'au-delà d'atteindre un objectif initialement fixé, en chimie peut-être plus qu'ailleurs, l'inattendu est une richesse à exploiter.

Les résultats qui vont être présentés dans ce manuscrit s'organisent en trois projets distincts, bien qu'intimement liés, et qui ont pour point commun de reposer sur la chimie des carbènes vinyliques. C'est pourquoi le premier chapitre, entièrement bibliographique, leur sera consacré. Nous dresserons à ce titre un panorama général des caractéristiques de ces carbènes, des méthodes qui permettent de les générer et de leur réactivité.

Le deuxième chapitre s'articule autour de la transformation des 2-cyanoazétidines en amines homopropargyliques. Ce projet, mené sur plus de deux ans, a nécessité un travail de fond pour analyser autant que possible les clés de cette réaction. Son optimisation et ses limitations seront discutées. La synthèse de certains substrats, les N-arylazétidines, a également fait l'objet d'un sous-projet à part entière.

Le chapitre 3 sera ensuite consacré à la synthèse et la réactivité des  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles (AHBATs). Il est en réalité la conséquence inattendue de l'extension de la réactivité des cyanoazétidines aux cyanoépoxydes. Nous avons alors examiné la réactivité de ces AHBATs, non décrits jusqu'à lors. En particulier, une application intéressante en chimie de ligation a été développée, les AHBATs étant des plateformes idéales pour réaliser deux réactions clicks successives et orthogonales. Le concept a par ailleurs été breveté.

Enfin, le quatrième et dernier chapitre est dédié à une étude approfondie, bien qu'encore inachevée, de la décomposition d' $\alpha$ -hydroxytétrazoles (AHTs) en alcynes vrais. L'objectif de ce projet, qui reste encore inachevé, était de s'attacher à mieux comprendre le mécanisme de décomposition pour tenter de l'optimiser.

Précisons que les travaux décrits dans les deux derniers chapitres ont été menés en collaboration étroite avec K. Wright et B. Drouillat, qui ont largement contribué aux manipulations et avec qui les échanges scientifiques ont été particulièrement fructueux. De plus, l'essentiel des calculs de modélisation qui seront présentés ont été réalisés par l'équipe du Dr. M. Kletskii, de la Southern Federal University à Rostov-sur-le-Don, en Russie.

Nous concluons alors ce manuscrit par une partie expérimentale, rédigée en anglais. L'ensemble de ces travaux a fait l'objet à ce jour de cinq publications et un brevet, listés ci-après.



# Liste des publications et brevets

---

1. « **Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azido tetrazoles** »  
Quinodoz P., Lo C., Kletskii M., Burov O., Marrot J., Couty F. ; *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 492-496.
2. « **N-Arylazetidines: Preparation through Anionic Ring Closure** »  
Quinodoz P., Drouillat B., Wright K., Marrot J., Couty F. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 2899-2910.
3. « **Synthesis of Homopropargylamines from 2-cyanoazetidines** »  
Quinodoz, P.; Drouillat, B.; Wright, K.; David, O.; Couty F. *Chem. Comm.*, **2016**, 52, 10072-10075.
4. « **A One Carbon Staple for Orthogonal Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions** »  
Wright, K.; Quinodoz, P.; Drouillat, B.; Couty F. *Chem. Comm.*, **2017**, 53, 2621-2626.
5. « **Iodocarbamation of homopropargyl N-carbamates: mild and stereoselective entry to functionalized oxazinan-2-ones** »  
Quinodoz, P.; Quelhas, A.; Wright, K.; Drouillat, B.; Marrot, J.; Couty F. *Eur. J. Org. Chem*, **2017**, 2621-2626.
6. « **Alpha-hydroxy-beta-triazolo-tetrazoles** »  
Wright, K.; Couty, F. ; Quinodoz, P.; Drouillat, B. *EP16159846.1*, **2016**.  
« **Alpha-hydroxy-beta-azido-tetrazoles** »  
Wright, K.; Couty, F. ; Quinodoz, P.; Drouillat, B. *US 9,765,064 B1*, **2017**.



# **CHAPITRE 1 :**

## **LES CARBÈNES VINyliQUES : CARACTÉRISTIQUES, GÉNÉRATION, RÉACTIVITÉ ET UTILISATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE**



# I. Qu'est-ce qu'un carbène vinylique ?

Un carbène est une molécule organique possédant un atome de carbone divalent et électriquement neutre, ce qui implique la présence de deux électrons non liants dans sa couche de valence. Ces deux électrons peuvent être appariés (état singulet) ou non appariés (état triplet). Au sein de la famille des carbènes, les carbènes vinyliques (en anglais *alkylidene carbene* ou *vinylidene*) se caractérisent par une liaison double entre le carbone carbénique et un autre atome de carbone. Par souci de simplification, nous représenterons dans la suite de ce manuscrit tout carbène vinylique par deux points juxtaposés au carbone carbénique, et ce quel que soit son état de spin (figure I.1).



Figure I.1 – Représentation d'un carbène vinylique

## 1. État de spin et hybridation

Il a été prouvé par calculs de modélisation que l'état singulet est le plus stable pour la plupart des carbènes vinyliques. En particulier, la différence d'énergie entre les états singulet et triplet du  $\lambda^2$ -éthène  $H_2C=C$  a été évaluée à  $+48 \text{ kcal/mol}^1$ . D'autre part, le carbone carbénique est en première approximation hybridé sp. Dans l'état singulet, les deux électrons non liants sont localisés dans l'orbitale non liante sp alors que l'orbitale p non liante est inoccupée (figure I.2).

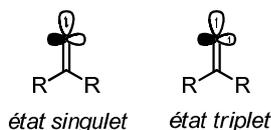


Figure I.2

À titre d'illustration, nous pouvons citer les travaux de Postel *et al.* qui ont déterminé par calcul DFT l'aspect de la HOMO et de la LUMO du carbène I.1<sup>2</sup>. Leurs résultats confirment la présence sur le carbone carbénique d'une orbitale  $p_\pi$  vacante dans la LUMO. Dans la HOMO, un doublet non-liant est localisé sur le carbène dans une orbitale de type approximativement sp ; une analyse NBO révèle cependant un caractère s prédominant, avec 36,5% de caractère p (figure I.3). Des résultats similaires ont été obtenus par Gutman *et al.* en 2008<sup>3</sup>.

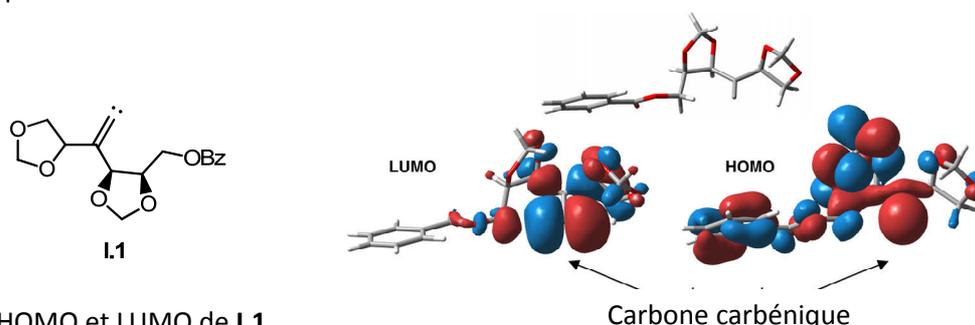


Figure I.3 – HOMO et LUMO de I.1

<sup>1</sup> Wu, C.J. ; Carter, E. J. *Phys. Chem*, **1991**, *95*, 8352-8363

<sup>2</sup> Nguyen Van Nhien, A. ; Soriano, E. ; Marco-Contelles, J. ; Postel, D. *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 1605-1611.

<sup>3</sup> Markovic, S. ; Stankovic, S. ; Radenkovic, S. ; Gutman, I. *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, *48*, 1984

## 2. Carbènes vs carbénoïdes

### a. Caractéristiques d'un carbénoïde

Dans un grand nombre de réactions, un carbène vinylique est généré par  $\alpha$ -élimination d'un carbénoïde **I.2**, dans lequel le carbone pseudo-carbénique est lié à un métal et à un groupe électroattracteur (souvent un halogène). Ces carbénoïdes **I.2** ont des modes de réactivité qui s'apparentent à ceux d'un carbène libre, mais les mécanismes et les sélectivités sont *a priori* différents. Notons par exemple qu'un carbénoïde est d'une manière générale moins réactif qu'un carbène libre. De plus, il peut exister sous forme de deux diastéréoisomères (*Z*) ou (*E*), ce qui n'est pas le cas du carbène libre qui, lui, est symétrique (schéma I.1).

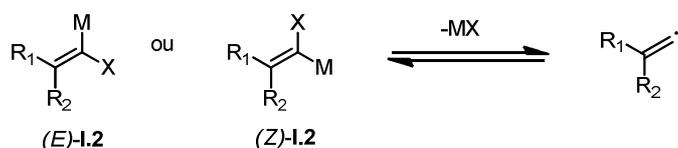


Schéma I.1 –  $\alpha$ -élimination d'un carbénoïde

L'existence et la relative stabilité des carbénoïdes en solution ont été mis en évidence d'abord par RMN<sup>4</sup> puis par diffraction aux rayons X. En effet, le groupe de Boche<sup>5</sup> a réussi de façon remarquable à cristalliser à -78°C le carbénoïde Li/Cl **I.3** complexé par un équivalent de TMEDA et deux équivalents de THF (dont un seul est représenté sur la figure I.4). Le cliché aux rayons X a ensuite été obtenu à -115°C.

Cette structure confirme que l'hybridation du carbone carbénique C1 est relativement éloignée d'une hybridation  $sp^2$ , dans la mesure où il existe une forte dissymétrie entre les deux substituants du carbénoïde. Ainsi, les angles Li1-C1-C2 et Cl1-C1-C2, qui valent respectivement 137° et 113° sont tous deux éloignés des angles théoriques de 120°. En outre, la longueur de liaison C1-Cl1 vaut 186 pm, soit environ 12 pm de plus que la longueur moyenne d'une liaison  $C_{sp^2}$ -Cl. Cette élongation est révélatrice de la faiblesse de la liaison carbone-chlore, ce qui explique la faible stabilité du carbénoïde, qui subit une  $\alpha$ -élimination au-delà de -60°C.

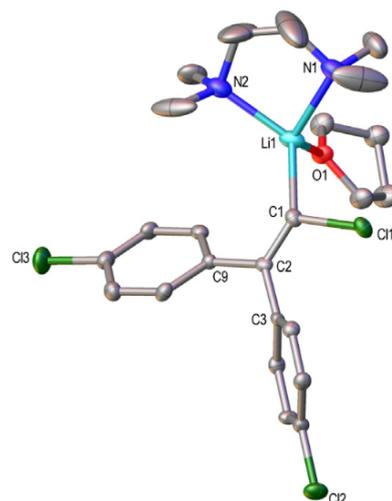
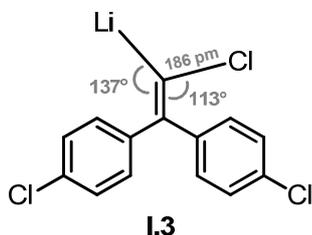
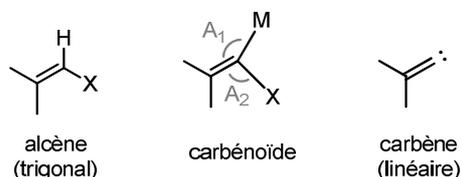


Figure I.4 – Cliché RX du carbénoïde **I.3**

<sup>4</sup> Seebach, D. ; Hässig, R. ; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 308.

<sup>5</sup> Boche, G. ; Marsch, M. ; Müller, A. ; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1032-1033.

Un carbénoïde possède donc une géométrie intermédiaire entre un alcène trigonal et un carbène vinylique linéaire (figure I.5). Celle-ci varie continûment en fonction de M et X et traduit le « caractère carbénique » du carbénoïde. Plus un carbénoïde possède un caractère carbénique prononcé, plus l'angle  $A_1$  augmente, plus  $A_2$  diminue, et plus les longueurs des liaisons C-M et C-X augmentent. Sa géométrie se rapproche alors du carbène libre et il perd en stabilité.

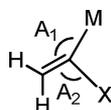


**Figure I.5** – Géométrie d'un carbénoïde vinylique

Ce caractère carbénique dépend à la fois du métal M et du groupement inductif attracteur X. De façon intuitive, plus le métal est électropositif, plus l'ionicité de la liaison C-M est importante et plus le caractère carbénique est prononcé.

Concernant le rôle du groupement X, Satoh a évalué par calculs de modélisation son influence en comparant la géométrie de carbénoïdes substitués par différents groupes inductifs attracteurs hétéroatomiques<sup>6</sup>. Nous avons reporté dans le tableau I.1 les angles  $A_1$  et  $A_2$  des différentes espèces envisagées, ces paramètres étant révélateurs de leur caractère carbénique.

**Tableau I.1** – Comparaison de la géométrie de carbénoïdes hétéroatomiques



Entrée	M	X	$A_1$ (C=C-M)	$A_2$ (C=C-X)
1		SMe	118,0	121,9
2		NMe <sub>2</sub>	117,4	120,9
3		OMe	125,6	120,9
4		SeMe	118,3	120,2
5	Mg(OMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	<b>129,4</b>	<b>113,2</b>
6		Br	<b>129,3</b>	<b>112,8</b>
7		F	<b>135,5</b>	<b>112,7</b>
8		H	124,1	112,2
9		H	129,1	109,4
10	Li(OMe <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Cl	<b>150,8</b>	<b>109,5</b>

<sup>6</sup> Kimura, T. ; Satoh, T. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 6371-6374.

Il apparaît que le caractère carbénique le plus fort est obtenu avec les halogènes : les angles  $A_1$  et  $A_2$  sont les plus éloignés de la valeur théorique de  $120^\circ$  (entrées 5-7). Les auteurs ont rationalisé ces observations en évaluant par calculs NBO le recouvrement entre les orbitales  $\sigma_{C-M}$  et  $\sigma_{C-X}^*$ , qui est maximal dans le cas des halogènes.

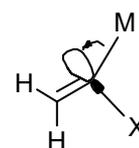


Figure I.6

Par ailleurs, lorsque le magnésium est remplacé par le lithium, métal plus électropositif, ce caractère carbénique est encore plus fort : l'angle  $A_2$  atteint  $150,8^\circ$  dans le cas du carbénoïde Li/Cl (entrée 10).

### b. Carbène, carbénoïde ou ylure ?

La question se pose alors de savoir, au cours d'une réaction impliquant un carbénoïde, quelle est ou quelles sont les espèces réactives en solution. En effet, d'après des calculs de modélisation<sup>7</sup>, l' $\alpha$ -élimination de carbénoïdes alcalin/halogène est réversible à température ambiante. Par exemple, l'espèce **I.4** Li/I requiert 12,5 kcal/mol pour effectuer l'élimination, et la réaction inverse d'addition seulement 3,5 kcal/mol (schéma I.2). En outre, nous devons prendre en compte le fait qu'un carbène vinylique est capable de se complexer de manière réversible à une base de Lewis, ce qui induit la formation d'ylures. En particulier, il a été montré que les solvants étherés, surtout le THF, stabilisent légèrement les carbènes libres par formation d'un adduit **I.5**. Il est donc tout à fait envisageable que le carbène libre, un carbénoïde ou des ylures le cas échéant soient impliqués dans la réaction.

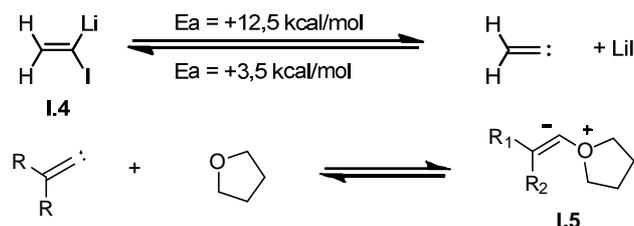


Schéma I.2 –  $\alpha$ -élimination et formation d'ylure

Ce qu'il est important de retenir est que parmi les précurseurs de carbènes vinyliques, les diazoalcènes **I.6** et les triflates vinyliques métallés **I.7** sont suffisamment instables pour que l'on puisse considérer que l'espèce réactive soit essentiellement le carbène libre (schéma I.3). L'élimination est en effet à la fois rapide et irréversible. En revanche, lorsque les conditions réactionnelles produisent un carbénoïde métal/halogène, le carbène libre n'est en général pas la seule espèce réactive.

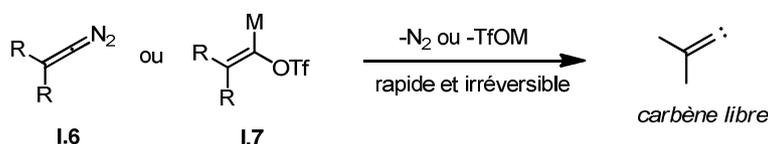


Schéma I.3 – Formation de carbènes libres

<sup>7</sup> Campos, P. J. ; Sampedro, D. ; Rodriguez, M. A. *Organometallics*, **1998**, *17*, 5390.

## II. Méthodes de génération d'un carbène vinylique

Nous présentons dans cette partie les différentes voies d'accès aux carbènes vinyliques qui ont été développées depuis leur première mention en 1894. Nous resterons volontairement très théorique, sans mentionner la réactivité des carbènes générés. Celle-ci sera développée dans la partie suivante qui inclura également leurs applications en synthèse organique.

### 1. Réarrangement sigmatropique d'alcynes

Une première façon de générer un carbène vinylique repose sur la réversibilité du réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (qui sera détaillé au paragraphe III.1). Ainsi, il est possible d'induire sur un alcyne, par pyrolyse, une migration (1,2) d'hydrure ou d'alkyle, en général sur un alcyne vrai ou un aryne (schéma I.4). Les hautes températures utilisées, souvent supérieures à 500°C, limitent bien évidemment le champ d'application de cette méthode. Elle présente néanmoins l'intérêt de générer des carbènes libres en phase gazeuse, dont la réactivité n'est modifiée ni par effet de solvant ni par formation de carbénoïdes.

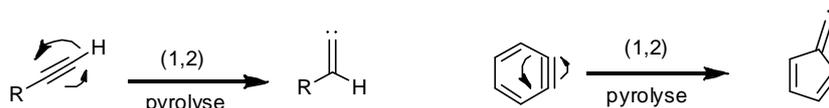


Schéma I.4 – Formation de carbènes libres par rétro-FBW

### 2. Formation de carbénoïdes

#### a. Par métallation d'alcènes

##### i. Déprotonation d'un halogénure vinylique

La déprotonation d'halogénures vinyliques est à la fois l'une des méthodes les plus employées et une des toutes premières à avoir été utilisée pour générer un carbène vinylique<sup>8</sup>. La base forte utilisée est typiquement un alcoolate ou du Li/Na/KHMDS.

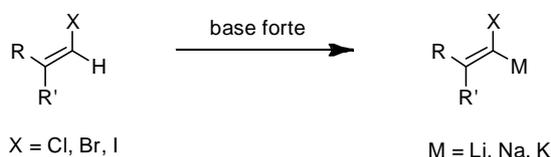


Schéma I.5 – Formation de carbénoïde par déprotonation d'halogénure vinylique

<sup>8</sup> (a) Fritsch, P. ; *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 279, 319. (b) Buttenberg, W. P. *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 279, 324. (c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 279, 337.

Une réaction analogue est également possible sur des triflates vinyliques **1.8**<sup>9</sup> ainsi que sur des sels d'alcényliodonium **1.9** ou encore des sels de vinylaminosulfoxonium **1.10**<sup>10</sup> (schéma I.6).

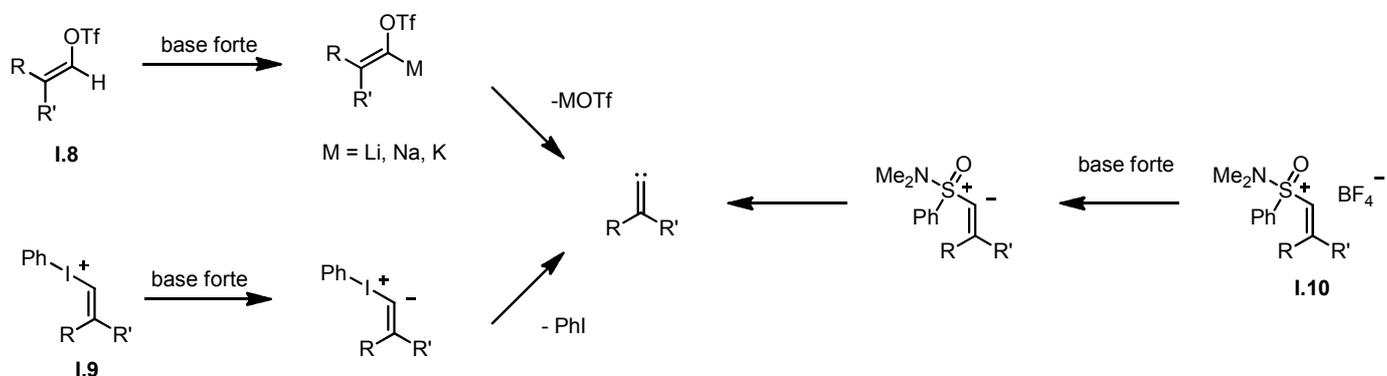


Schéma I.6 – Déprotonation d'analogues d'halogénures vinyliques

## ii. Réduction de dibromoalcènes

La réactivité des dibromoalcènes a été popularisée par la réaction de Corey-Fuchs, qui permet d'homologuer un aldéhyde en alcyne et sur laquelle nous reviendrons plus en détail au chapitre 4. Le dibromoalcène réagit par monoéchange halogène métal, en général promu par le butyllithium. Il est néanmoins possible de l'effectuer avec un Grignard<sup>11</sup>, un zincate<sup>12</sup> ou d'utiliser le diiodure de samarium comme agent réducteur<sup>13</sup> (schéma I.7).

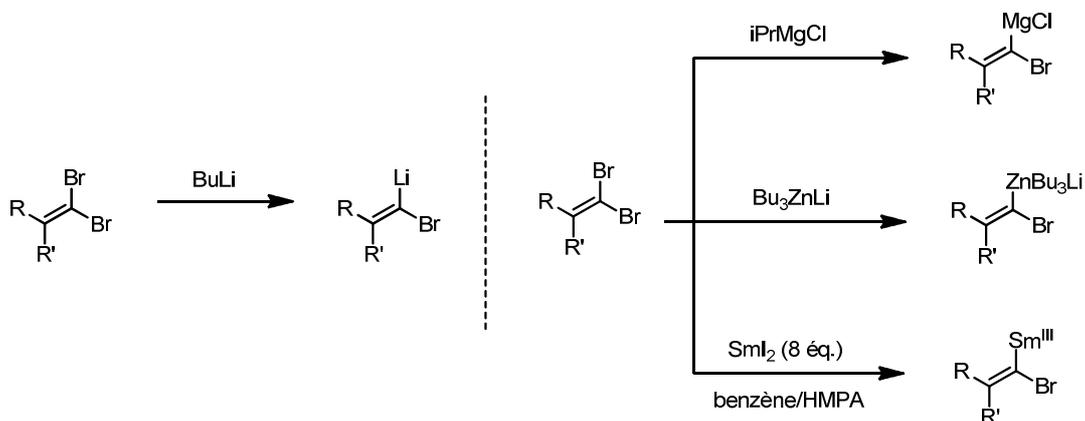


Schéma I.7 – Formation de carbénoïdes à partir de dibromoalcènes

<sup>9</sup> Fleming, I. ; Mwaniki, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1237-1247.

<sup>10</sup> Reddy, L. R. ; Gais, H.-J. ; Woo, C.-W. ; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10427-10434.

<sup>11</sup> Vu, V. A. ; Marek, I. ; Knochel, P. *Synthesis*, **2003**, 1797.

<sup>12</sup> Harada, T. ; Hara, D. ; Hattori, K. ; Oku, A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3821-3824.

<sup>13</sup> Kunishima, M. ; Hioki, K. ; Ohara, T. ; Tani, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 219-220.

Des travaux de Seyferth ont montré que le carbénoïde Br/Li **I.11** peut également être piégé par le chlorure mercurique, générant l'organomercureux **I.12** beaucoup plus stable. Cela permet de générer le carbène à plus haute température, par chauffage de **I.12** en présence de diphénylmercure<sup>14</sup>.

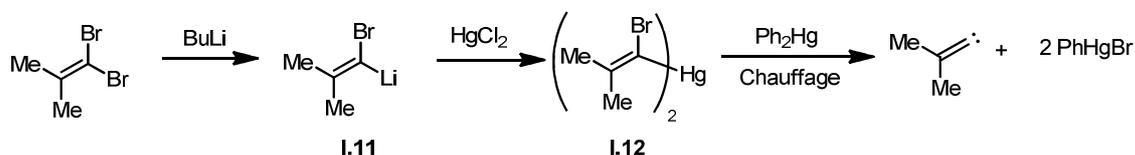


Schéma I.8

### iii. Autres méthodes

D'autres façons de générer un carbénoïde métal/halogène à partir d'alcènes judicieusement substitués existent, bien qu'un peu plus marginales. Ainsi, le traitement de silylvinyltriflates **I.13**<sup>15</sup> et chlorovinylsilanes **I.14**<sup>16</sup> par une source de fluorures provoque la rupture de la liaison carbone-silicium qui conduit au carbénoïde (schéma I.9). Une métallation peut également être effectuée par échange sulfoxyde-magnésium à l'aide de Grignards<sup>17</sup>. Les carbénoïdes résultants halogène/magnésium **I.15** ont fait l'objet d'une étude approfondie de leur réactivité par Satoh<sup>18</sup>.

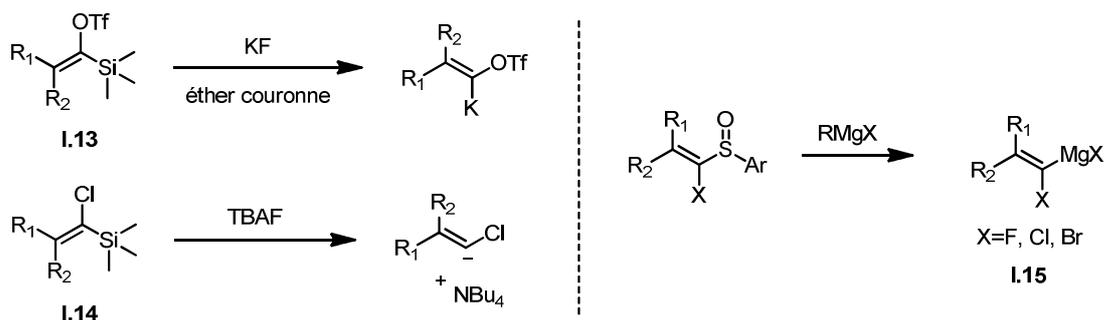


Schéma I.9 – Réactivité de vinylsilanes et vinylsulfoxydes

## b. Autres méthodes

### i. Carbométallation d'alcynes

Contrairement aux méthodes précédentes qui reposent sur la réactivité d'alcènes, un carbénoïde peut être formé par carbométallation d'alcyne ou d'alcyneure. Deux exemples utilisant cette stratégie ont été décrits.

<sup>14</sup> Seyferth, D. ; Dagani, D. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 104, 145.

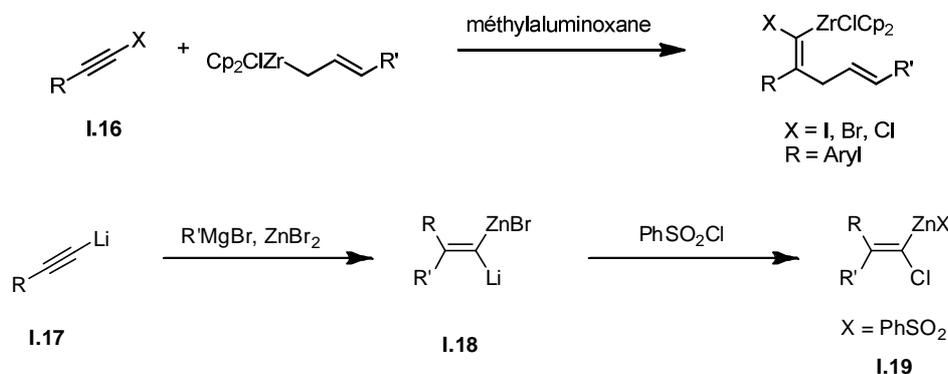
<sup>15</sup> Stang, P. J. ; Fox, D. P. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1667.

<sup>16</sup> Cunico, R. F. ; Han, Y.-K. ; *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 105, C29.

<sup>17</sup> (a) Satoh, T ; Takano, K. ; Someya, H. ; Matsuda, K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7097-7100. (b) Satoh, T ; Takano, K. ; Ota, H. ; Someya, H. ; Matsuda, K. ; Koyama, M. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5557, 5574.

<sup>18</sup> Satoh, T. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1561-1572.

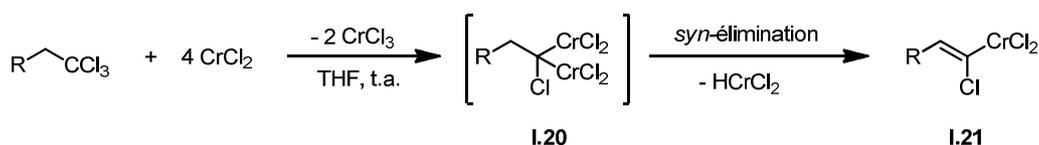
Le premier, reporté par Suzuki *et al.*, consiste en une allylzirconation d'alcynes halogénés **I.16**, catalysé par le méthylaluminoxane<sup>19</sup>. Le second, issu des travaux de Normant, décrit la formation de carbénoïdes de zinc<sup>20</sup>. Dans ce cas, l'addition d'un Grignard se fait sur un alcynure de lithium **I.17** et est immédiatement suivie de la transmétallation avec le bromure de zinc. L'intermédiaire gem-dimétallé **I.18** est chloré par le chlorure de benzènesulfonyle, pour conduire après métathèse d'anions au carbénoïde résultant **I.19** (schéma I.10).



**Schéma I.10** – Carbométallation d'alcynes

### ii. $\beta$ -élimination

Une dernière approche que l'on peut mentionner est celle de Mioskowski, qui a décrit la formation de carbénoïdes de chrome **I.21** à partir de trichloroalcanes par double insertion de chrome dans les liaisons carbone-chlore (schéma I.11). L'intermédiaire gem-dimétallé **I.20** subit alors une  $\beta$ -élimination qui produit un équivalent d'hydruure de chrome ainsi que le carbénoïde<sup>21</sup>.



**Schéma I.11** – Formation de carbénoïdes de chrome à partir de trichloroalcanes

<sup>19</sup> Yamanoi, S. ; Matsumoto, T. ; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2793-2796.

<sup>20</sup> (a) Creton, I. ; Rezaei, H. ; Marek, I. ; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1899-1902. (b) Rezaei, H. ; Yamanoi, S. ; Chemla, F. ; Normant, J.-F. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 419-421.

<sup>21</sup> Baati, R. ; Barma, D. K. ; Falck, J. R. ; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 9196-9197.

### 3. Génération de diazoalcènes

Les diazoalcènes, contrairement aux diazoalcanes, sont des intermédiaires réactionnels particulièrement instables qui n'ont jamais pu être isolés, même à basse température. Leur formation se réalise uniquement *in situ* et est suivie par l'extrusion irréversible de diazote qui permet de générer un carbène libre (schéma I.12).

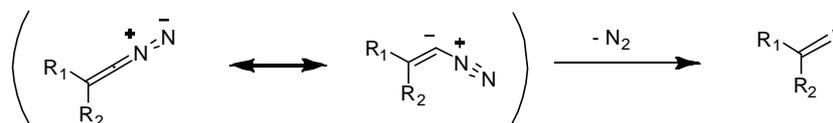


Schéma I.12 – Instabilité des diazoalcènes

Quatre voies d'accès à ces intermédiaires existent : à partir de carbonyles, par déprotonation d'un vinyldiazonium, par ouverture d'un hétérocycle tendu substitué par un diazométhyle ou à partir de tétrazoles  $\alpha$ -substitués.

#### a. À partir de carbonyles

Les aldéhydes et les cétones peuvent être convertis en diazoalcènes par une réaction d'oléfination de type Peterson ou Wittig-Horner. Les réactifs utilisés les plus courants sont le diazométhane silylé et lithié **I.22**, le diazophosphonate de diméthyle **I.23** et sa variante acétylée **I.24**. Nous développerons plus en détail l'utilisation de ces réactifs au chapitre 4, paragraphe I.2.a.

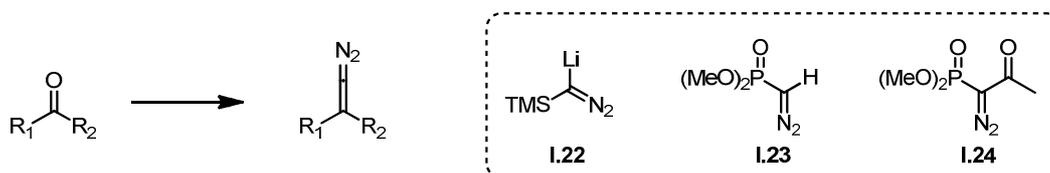


Schéma I.13 – Réactifs de transformation de carbonyles en diazoalcènes

#### b. Via un vinyldiazonium

Les vinyldiazoniums sont des intermédiaires instables. L'acidité du proton vinylique est suffisante pour que le diazonium soit transformé en diazoalcène même sans intervention d'une base (schéma I.14).

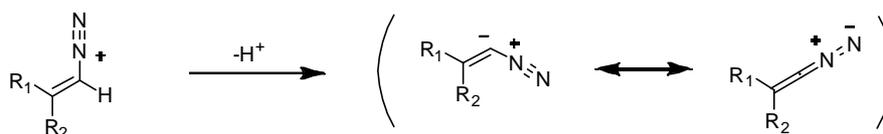
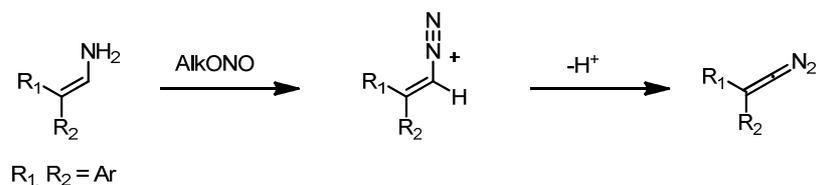


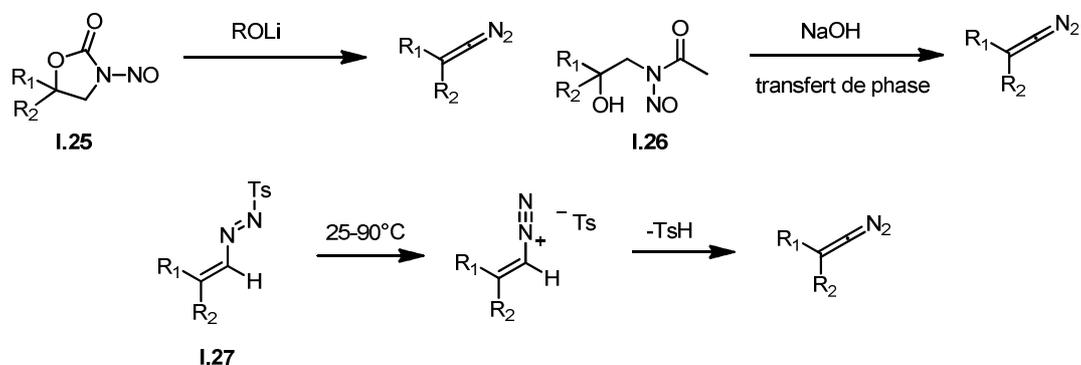
Schéma I.14 – Déprotonation de vinyldiazonium

Certaines amines vinyliques ont ainsi pu être transformées en carbène par réaction de diazotation avec des nitrites d'alkyle<sup>22</sup>.



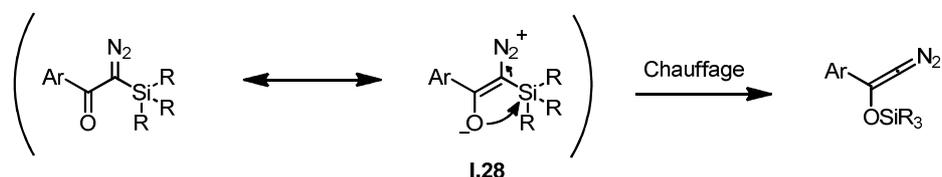
**Schéma I.15** – Diazotation d'énamines

Les énamines étant souvent peu stables, des méthodes un peu plus générales de formation de diazoniums ont été mises au point par Newman, d'abord à partir de N-nitrosooxazolidinones **I.25**<sup>23</sup> puis de N-nitrosoacétalaminoalcools **I.26**<sup>24</sup> en milieu basique. Une autre stratégie consiste à fragmenter par chauffage un tosylazoalcène **I.27**<sup>25</sup>.



**Schéma I.16** – Méthodes diverses de formation de vinyldiazoniums

Enfin, Brückmann a étudié la réactivité particulière de vinyldiazoniums silylés. Dans ce cas, contrairement aux exemples précédents, le diazoalcène n'est pas obtenu par déprotonation mais par migration du silicium vers l'oxygène de l'énolate **I.28** (schéma I.17). Ceci donne accès à des siloxyvinyldènes, difficilement accessibles par d'autres voies.<sup>26</sup>



**Schéma I.17** – Formation de siloxyvinyldènes

<sup>22</sup> (a) Curtin, D. Y. ; Kampmeier, J. A., O'Connor D. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 863. (b) Carion, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 210.

<sup>23</sup> Newman, M. S. ; Okorodudu, A. O. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4189.

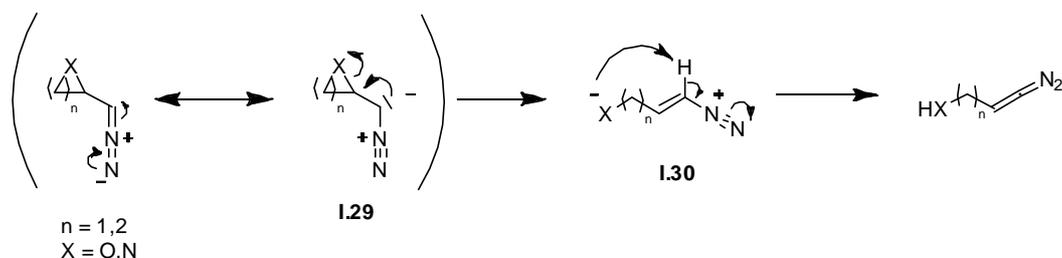
<sup>24</sup> Newman, M. S. ; Din, Z. U. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 547.

<sup>25</sup> Rosini, G. ; Cacchi, S. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1856-1857.

<sup>26</sup> Brückmann, R. ; Maas, G. *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 635-641.

### c. Via un diazométhyle-hétérocycle tendu

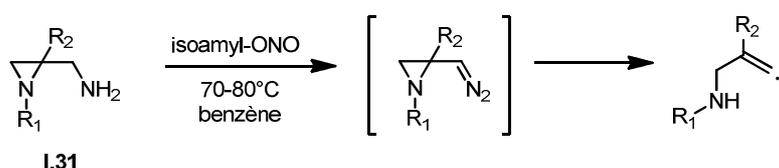
Une autre façon d'obtenir un diazoalcène repose sur l'instabilité d'un hétérocycle tendu substitué par un groupement diazométhyle. En effet, comme le révèle la forme mésomère **I.29**, le carbone jouxtant les deux atomes d'azote possède un caractère de carbanion. Cela suffit à entraîner l'ouverture du cycle, formant ainsi le vinyldiazonium **I.30**. Une simple prototropie conduit alors au diazoalcène.



**Schéma I.18** – Fragmentation d'un hétérocycle induit par un substituant diazométhyle

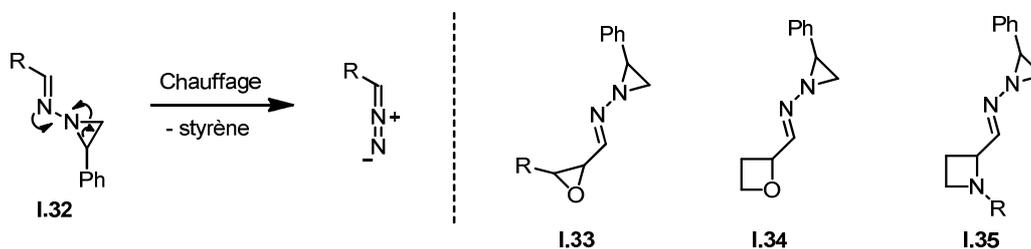
L'instabilité de **I.29** impose que ce type de composé soit généré *in situ*, à partir d'un précurseur plus stable. Dans ce cadre, deux stratégies ont été décrites dans la littérature.

La première, décrite par Szeimies, consiste à réaliser la diazotation d'aminométhylaziridines **I.31** par le nitrite d'isoamyle au reflux du benzène (schéma I.19).<sup>27</sup>



**Schéma I.19** - Diazotation d'aminométhylaziridines

La seconde consiste à masquer le diazo par un groupement aziridinylimine **I.32** (schéma I.20). Celui-ci peut être clivé par simple chauffage, libérant ainsi un équivalent de styrène. Cette méthode a été employée sur des époxydes **I.33**<sup>28</sup>, des oxétanes **I.34**<sup>29</sup> et des azétidines **I.35**<sup>30</sup>. À notre connaissance, aucun exemple sur des aziridines ou sur des petits cycles soufrés n'a été reporté.



**Schéma I.20** – Utilisation d'aziridinylimines

<sup>27</sup> Szeimies, G. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 3695-3724.

<sup>28</sup> Kim, S. ; Cho, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8405-8408

<sup>29</sup> Kim, S. ; Yoon, J.-Y. ; Cho, C. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 909-910.

<sup>30</sup> Kim, S. ; Yoon, J.-Y. *Synthesis*, **2000**, *11*, 1622-1630

#### d. À partir de tétrazoles

Une dernière approche consiste à désaromatiser un tétrazole possédant un groupe partant en  $\alpha$ . Son élimination produit le tétrazafulvène **I.36** (schéma I.21), qui élimine deux molécules de diazote pour générer le carbène libre. C'est précisément par cette méthode, encore peu développée, que des carbènes vinyliques seront générés dans les chapitres suivants.

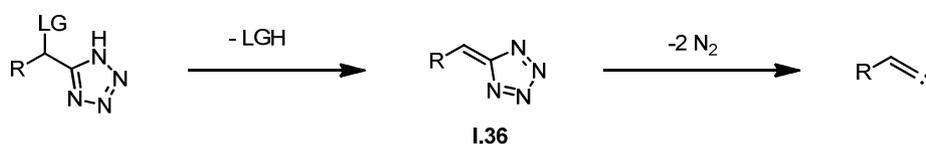


Schéma I.21 – Fragmentation de tétrazoles

Dans ce cadre, différents groupes partants ont été examinés : un chlore, une amine, un azoture peuvent être utilisés. La réaction s'effectue alors par simple chauffage. Des conditions plus douces peuvent être utilisées dans le cas des  $\alpha$ -hydroxytétrazoles (AHTs), pour lesquels le carbène peut être obtenu à température ambiante après activation de l'alcool (schéma I.22). Nous reviendrons plus longuement sur la réactivité de ces AHTs au chapitre 4.

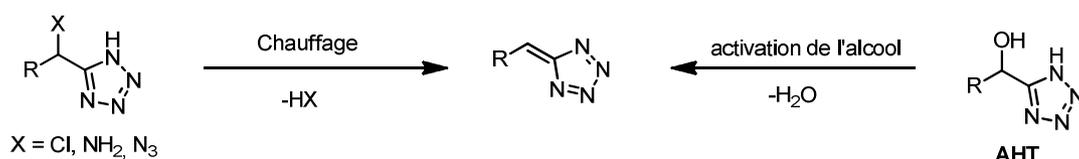


Schéma I.22 – Différents groupes partants

Une stratégie analogue, développée par Fetter<sup>31</sup>, consiste à oxyder par le Pb(IV) des  $\beta$ -cétotétrazoles **I.37**. L'énolate de plomb **I.38** subit alors une élimination, qui réduit le Pb(IV) en Pb(II) et fournit la cétone insaturée **I.39** qui évolue spontanément en carbène (Schéma I.23).

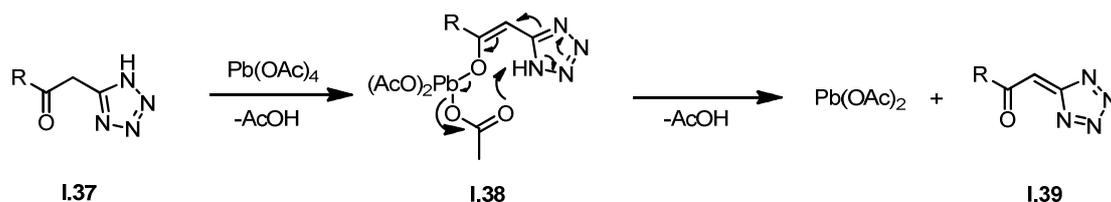


Schéma I.23 – Oxydation de  $\beta$ -cétotétrazoles

## 4. Utilisation d'alcyliodoniums

Les sels d'alcyliodonium **I.40** peuvent être transformés en carbène vinylique dans des conditions douces par l'action d'un nucléophile. En effet, l'addition de celui-ci sur la triple liaison suivi du départ nucléofuge de l'iodure d'aryle conduit au carbène désiré (schéma I.24). L'intérêt majeur de cette méthode réside dans la possibilité d'obtenir des carbènes substitués par un hétéroatome,

<sup>31</sup> Fetter, J. ; Nagy, I. ; Giang, L. T. ; Kajtar-Peredy, M. ; Rockenbauer, A. ; Korecz, L. ; Czira, G. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1*, **2001**, 1131-1139.

introduit par le nucléophile. Des exemples introduisant un azoture<sup>32</sup>, un sulfinate<sup>33</sup> ou encore un thioamide<sup>34</sup> ont été reportés. Ces carbènes sont très difficilement accessibles par une autre voie.

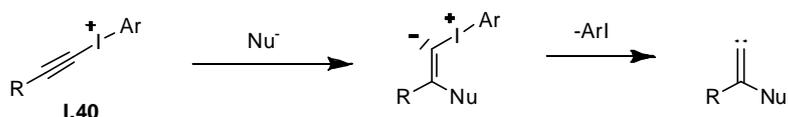


Schéma I.24

## 5. Fragmentations chélotropiques

Bien que relativement rares, les réactions de fragmentation chélotropique permettent de générer des carbènes libres de façon unimoléculaire, ce qui permet d'étudier leur réactivité en minimisant le nombre d'espèces chimiques dans le milieu réactionnel et donc les réactions compétitives.

Dans ce cadre, deux types de systèmes ont été imaginés. Tout d'abord, les benzylidènes isoxazolones **I.41** peuvent, par pyrolyse, générer des carbènes par élimination d'un équivalent d'acétonitrile et de dioxyde de carbone<sup>35</sup> (schéma I.25).



Schéma I.25 – Pyrolyse d'isoxazolones

D'autre part, des fragmentations photoinduites de cyclopropanes ont été mises au point par Sonoda<sup>36</sup> et Thamattoor<sup>37</sup>. Ces réactions de type rétro-cycloadditions [1+2] puisent leur force motrice dans l'aromaticité d'un des produits obtenus, à savoir l'indane ou le phénanthrène (schéma I.26).

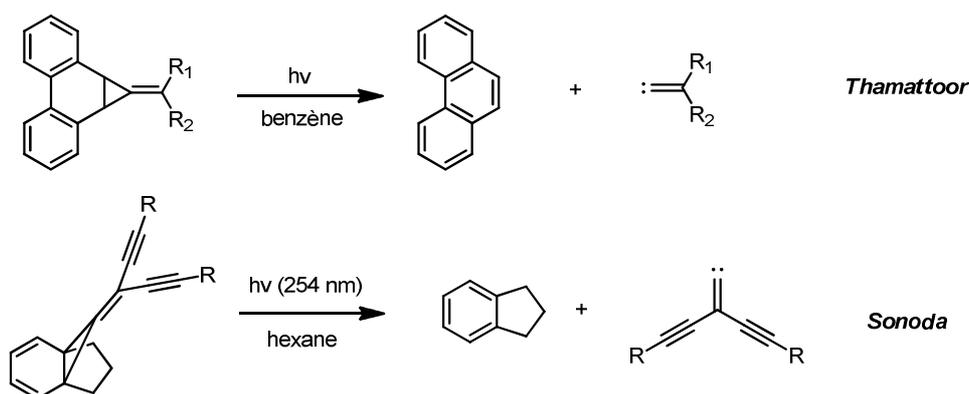


Schéma I.26 – Fragmentation photoinduite de cyclopropanes

<sup>32</sup> Hyatt, I. F. D. ; Croatt, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7511-7514.

<sup>33</sup> Feldman, K. S. ; Wroblewski, M. L. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8659-8668.

<sup>34</sup> Wipf, P. ; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8004-8005.

<sup>35</sup> Wentrup, C. ; Reichen, W. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 2615-2617.

<sup>36</sup> Tobe, Y. ; Iwasa, N. ; Umeda, R. ; Sonoda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5485-5488.

<sup>37</sup> Hardikar, T. S. ; Warren, M. A. ; Thamattoor, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6751-6753.

### III. Réactivité et utilisation en synthèse organique

La réactivité des carbènes vinyliques est variée : les cinq grandes familles de réactions sont représentées ci-dessous.

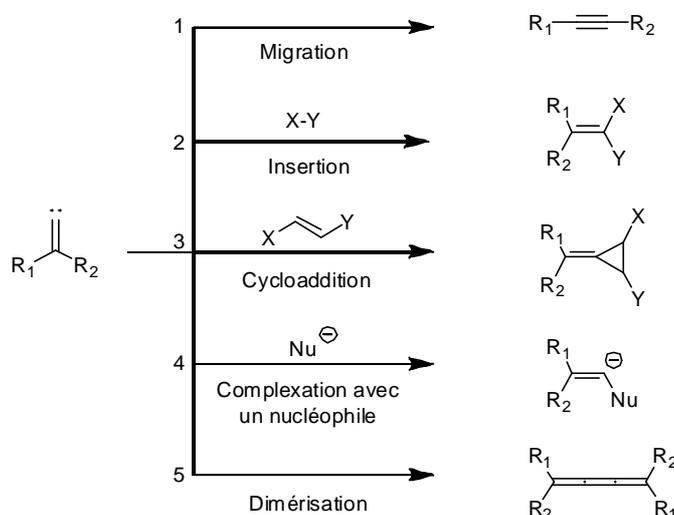


Figure I.7 – Modes de réactivité d'un carbène vinylique

Parmi celles-ci, la complexation avec un nucléophile (voie 4) est en général réversible et possède plus d'implications mécanistiques que d'applications synthétiques. De plus, la dimérisation (voie 5) est une réaction particulièrement défavorisée, et qui n'a jamais été observée avec des carbènes libres. Par conséquent, nous présenterons uniquement les trois types de réactions présentant le plus d'intérêt en synthèse organique : le réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (voie 1), les réactions d'insertion intramoléculaires (voie 2) et les cycloadditions sur une oléfine (voie 3).

Nous nous efforcerons de détailler à chaque fois le mécanisme lorsqu'il a été étudié, les paramètres qui modulent la réactivité ainsi que quelques exemples représentatifs d'application en synthèse.

#### 1. Réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell

Le premier type de réaction impliquant un carbène vinylique a été décrit simultanément par Fritsch, Buttenberg et Wiechell en 1894, qui ont tous trois constaté la formation de diarylacétylènes par migration (1,2) d'un groupement aryle (schéma I.26).

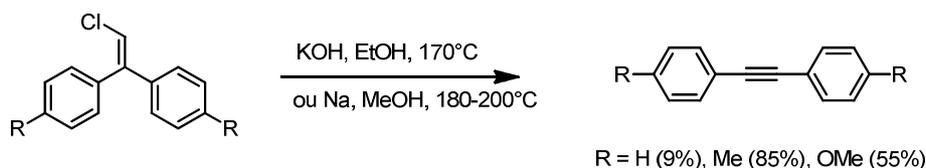


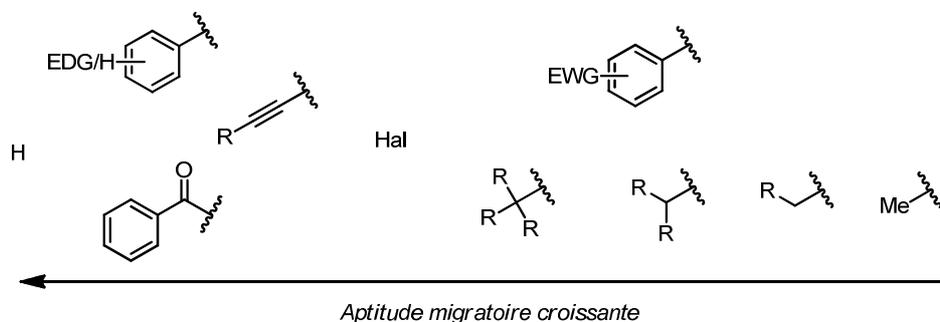
Schéma I.27 – Réactions historiques de découverte du réarrangement de FBW.

Dès lors, de nombreux aspects mécanistiques et d'applications de ce réarrangement ont été étudiés, la formation de liaisons triples carbone-carbone étant d'une grande importance en chimie organique.

### a. Aptitudes migratoires

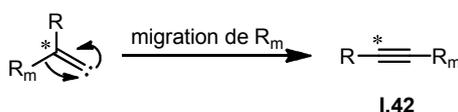
Une des questions fondamentales qui se pose est de savoir quels sont les groupes fonctionnels capables de migrer, et quelles sont leurs vitesses relatives de migration. Cette question n'est pas forcément simple : l'aptitude migratoire d'un groupement peut être affectée par le second substituant carbénique. De plus, les aptitudes migratoires sont *a priori* différentes si le carbène est libre ou sous forme de carbénoïde.

Les principaux groupes capables de migrer sont l'hydrogène, les aryles ainsi que les alcynes ; de façon plus marginale, des halogènes, des groupements acyle ou alkyle y sont également aptes. Leurs vitesses relatives de migration peuvent en première approche être hiérarchisées comme dans la figure I.8. L'hydrure est le groupement qui migre le plus vite, suivi des groupes aryles électroenrichis et des liaisons triples. À l'inverse, les alkyles migrent en général beaucoup plus lentement. D'une façon générale, plus un groupement est riche en électrons plus il est apte à migrer.



**Figure I.8** – Échelle approximative d'aptitude migratoire

Cette question d'aptitudes migratoires relatives a fait l'objet de quelques travaux spécifiques que nous présentons ici. Dans tous les cas, la méthode de choix pour déterminer quel est le groupe qui a migré lors du réarrangement de FBW est le marquage au carbone 13. Le carbone marqué est en général adjacent au carbone carbénique, il se retrouvera donc dans l'alcyne **I.42** en fin de réaction du côté du groupe qui n'a pas migré (schéma I.28).

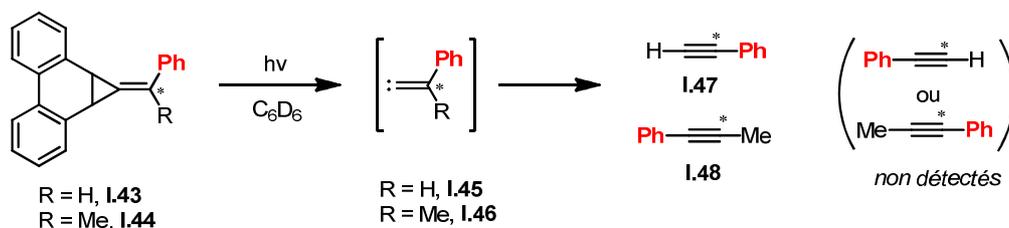


**Schéma I.28** – Étude du groupe migrant par marquage au carbone 13

Nous pouvons ainsi citer les travaux de Thamattoor, qui a mis en place des réactions de migration compétitives entre un hydrure, un phényle et un méthyle. Pour cela, les carbènes **I.45** et **I.46** ont été générés par photolyse des cyclopropanes **I.43** et **I.44** dans le benzène deutéré. Seuls les alcynes marqués **I.47** et **I.48** sont observés en fin de réaction. Dans les deux cas, le second isotopomère n'a pas été détecté. C'est ainsi que les auteurs concluent que l'hydrure migre bien plus vite que le phényle<sup>38</sup>, qui migre lui-même beaucoup plus vite que le méthyle<sup>39</sup> (schéma I.29).

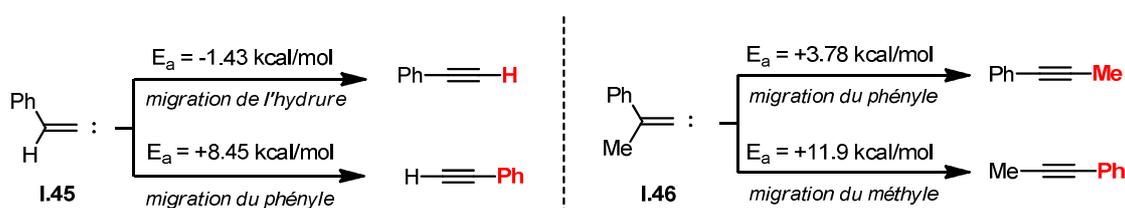
<sup>38</sup> Moore, K. A. ; Vidaurri-Martinez, J. S. ; Thamattoor, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 20037-20040.

<sup>39</sup> Yang, X. ; Languet, K. ; Thamattoor, D. M. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 8194, 8198.



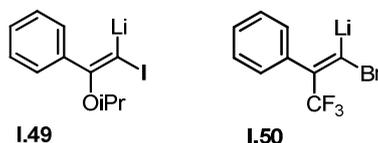
**Schéma I.29** – Migration compétitive entre un hydrure, un phényle et un méthyle

Ces observations ont été corroborées par des calculs d'énergies des états de transitions correspondants (schéma I.30). La migration du phényle nécessite 10 kcal/mol de plus que celle de l'hydrure dans le carbène **I.45**, mais 8 kcal/mol de moins que la migration du méthyle dans **I.46**. Remarquons que ces modélisations suggèrent que le phényle migre plus lentement lorsque le second substituant est un hydrogène ( $E_a = +8.45$  kcal/mol) plutôt qu'un méthyle ( $E_a = +3.78$  kcal/mol).



**Schéma I.30** – Énergies d'activation de migration d'un hydrure, d'un phényle et d'un méthyle

Ceci est la première illustration du fait que l'aptitude migratoire dépend en général du second substituant du carbène. La capacité d'un phényle à migrer diminue en effet en présence d'un autre groupement inductif attracteur. Ce phénomène se traduit par l'étonnante stabilité des carbénoïdes **I.49**<sup>40</sup> et **I.50**<sup>41</sup>, y compris jusqu'à température ambiante dans le THF (figure I.9).



**Figure I.9** – Stabilisation d'un carbénoïde par un groupement inductif attracteur

Ochiai a également étudié la vitesse de migration relative du phényle et du chlore dans le carbène **I.51**<sup>42</sup>. Il se base sur une première observation : la réaction du carbène **I.51** conduit à un mélange d'insertion dans une liaison C-H et de migration du chlore, menant aux produits **I.52** et **I.53** correspondants dans un mélange 41 : 59. Les cinétiques de ces deux réactions sont donc du même ordre de grandeur. De plus, de nombreux exemples dans la littérature prouvent qu'en général la réaction d'insertion ne peut pas rivaliser avec une migration de phényle, bien plus rapide<sup>43</sup>. Ces deux faits laissent penser que le phényle devrait migrer plus rapidement que le chlore dans le carbène marqué **I.54**. Étonnamment, 98% du carbone 13 se retrouve en  $\alpha$  du phényle, ce qui signifie que le

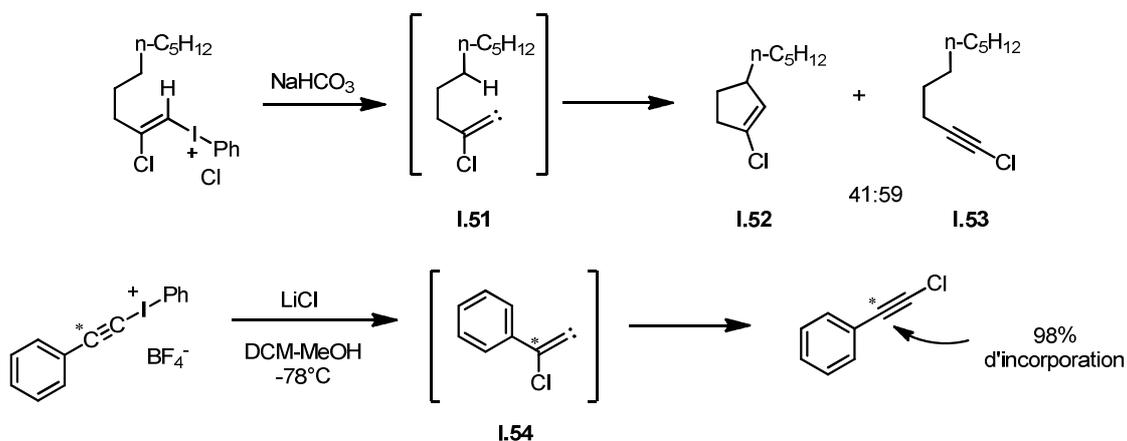
<sup>40</sup> Barluenga, J. ; Rodriguez, M. A. ; Campos, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5767.

<sup>41</sup> Morken, P. A. ; Baenziger, N. C. ; Burton, D. J. ; Bachand, P. C. ; Davis, C. R. ; Pedersen, S. D. ; Hansen, S. W. ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 566.

<sup>42</sup> Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2528-2529.

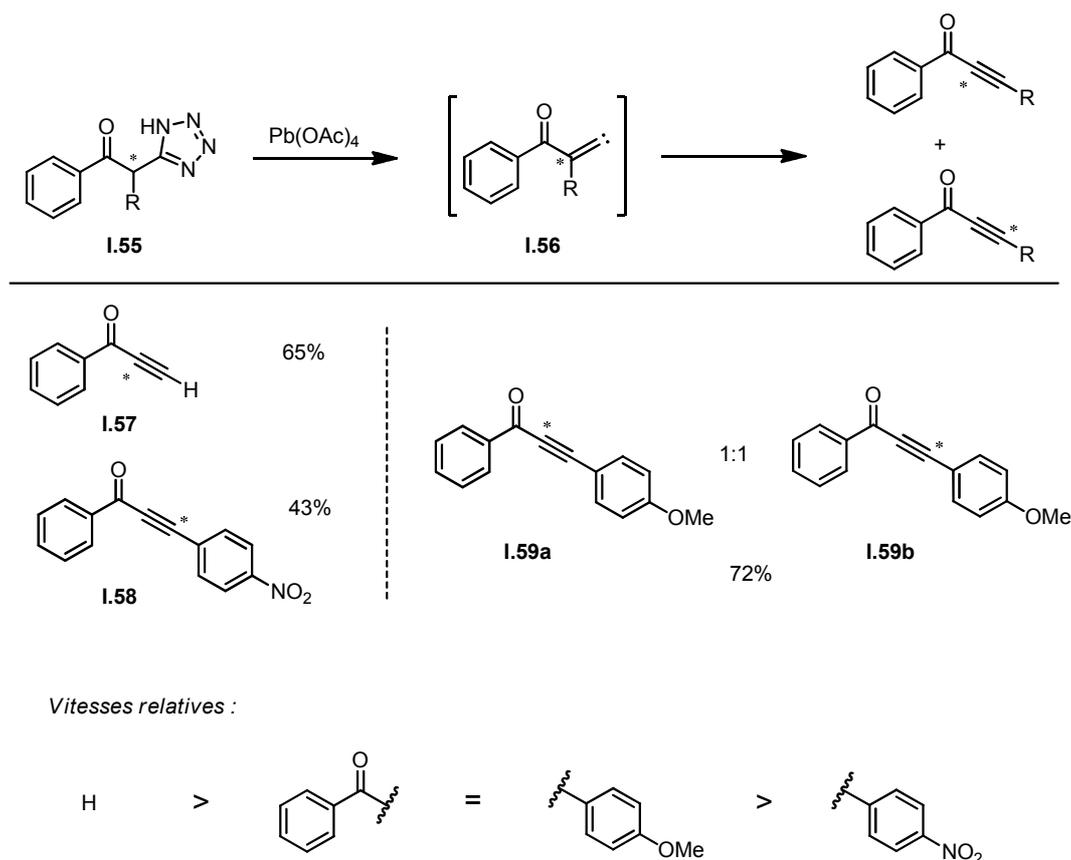
<sup>43</sup> Ochiai, M. ; Kunishima, M. ; Nagao, Y. ; Fuji, K. ; Shiro, M. ; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8281.

chlore migre bien plus vite. L'explication résiderait là encore dans le fait que la migration du phényle est fortement ralentie par l'effet inductif attracteur du chlore.



**Schéma I.31** – Migration compétitive entre un chlore et un phényle

Nous présentons ici une dernière étude de migration compétitive, réalisée par Fetter *et al.*, qui compare cette fois-ci les groupements hydrure, benzoyle, *p*-méthoxyphényle et *p*-nitrophényle<sup>44</sup> (schéma I.32). Le carbène **I.56** substitué par les deux groupements à comparer est généré par oxydation du  $\beta$ -cétotétrazole **I.55** par le Pb(IV).



**Schéma I.32** – Migrations compétitives à partir de  $\beta$ -cétotétrazoles

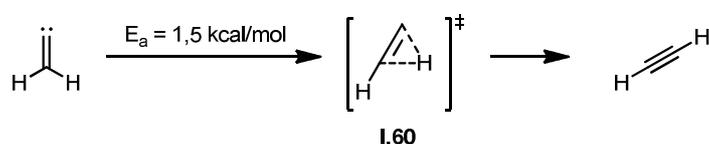
<sup>44</sup> Bertha, F. ; Fetter, J. ; Lempert, K. ; Kajtar-Peredy, M. ; Czira, G. ; Koltai, E. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8889-8895.

Un seul isotopomère a été détecté dans les produits **I.57** et **I.58**, alors qu'un mélange équimolaire de **I.59a** et **I.59b** est obtenu lorsque la compétition a lieu entre le benzoyle et le *p*-méthoxyphényle. Par conséquent, l'hydrure est apparu comme le substituant migrant le plus vite, suivi du benzoyle et de l'aryle enrichi, tandis que l'aryle électropauvre n'a pas migré.

### b. Aspects mécanistiques et applications en synthèse

- Migration d'hydrure

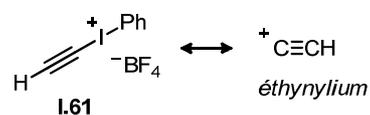
La migration d'hydrure permet l'obtention d'alcynes vrais. Dans ce cadre, de nombreuses modélisations *ab initio* ont été réalisées pour étudier l'isomérisation entre le  $\lambda^2$ -éthène et l'acétylène<sup>45</sup> (schéma I.33). Elles suggèrent que la migration d'hydrure s'effectue *via* un état de transition **I.60** dans lequel les deux carbones et l'hydrogène qui ne migre pas sont presque alignés. L'énergie d'activation est faible (1,5 kcal/mol) et la réaction très exothermique (environ -45 kcal/mol).



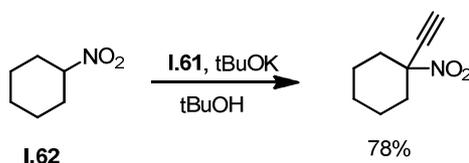
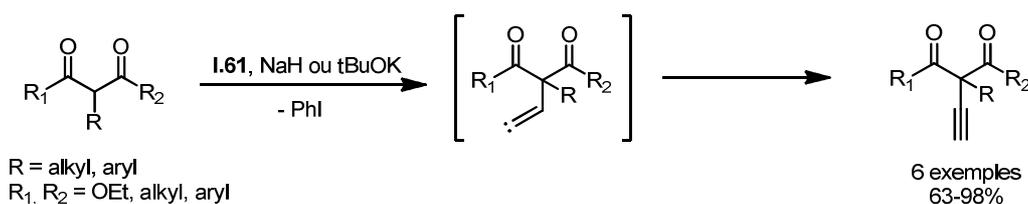
**Schéma I.33** – Isomérisation du  $\lambda^2$ -éthène en acétylène

Parmi les applications de cette migration d'hydrure, les plus célèbres sont certainement les réactions d'homologation d'un aldéhyde en alcyne vrai, que nous détaillerons plus longuement au chapitre 4.

Nous pouvons également citer l'utilisation du sel d'éthynyl(phényl)iodonium **I.61**, équivalent synthétique du carbocation éthynylum (figure I.10). Ochiai a utilisé ce réactif pour réaliser l'éthynylation électrophile de 1,3-dicarbonyles ainsi que du nitrocyclohexane **I.62**<sup>46</sup> (Schéma I.34).



**Figure I.10**



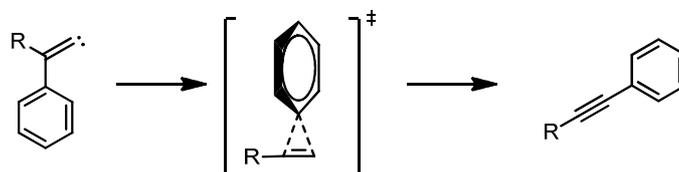
**Schéma I.34** – Éthynylation électrophile

<sup>45</sup> Lee, H. ; Baraban, J. H. ; Field, R. W. ; Stanton, J. F. *J. Phys. Chem. A*, **2013**, *117*, 11679-11683.

<sup>46</sup> Ochiai, M. ; Ito T. ; Takaoka, Y. ; Masaki, Y. ; Kunishima, M. ; Tani, S ; Nagao, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 118-119.

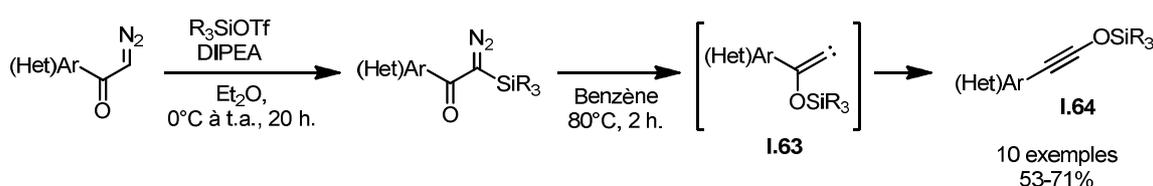
- Migration d'aryles

La migration d'aryles conduit à des arylacétylènes. La modélisation de l'état de transition révèle que le plan de l'aromatique se positionne perpendiculairement à la liaison carbone-carbone de la triple liaison naissante<sup>38</sup> (schéma I.35).



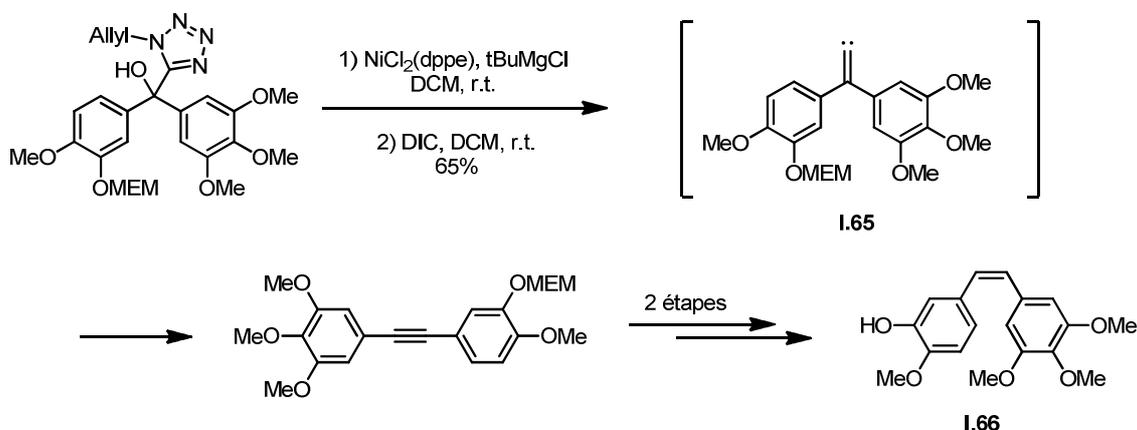
**Schéma I.35** – État de transition de la migration d'un phényle

De très nombreux exemples d'applications existent, que nous n'allons pas tous détailler. Nous pouvons citer, pour son originalité, la formation de siloxyalcynes **I.64** décrite par Maas<sup>47</sup> (schéma I.36). Remarquons que la présence d'un groupement siloxy inductif attracteur dans **I.63** devrait *a priori* ralentir la migration des aryles. Celle-ci est certainement rendue possible par la température élevée à laquelle le carbène est généré, à savoir 80°C.



**Schéma I.36** – Obtention de siloxyalcynes

Wardrop<sup>102</sup> a également mis à profit la migration d'un aryle électroenrichi dans la synthèse totale de la combretastatine A4 **I.66** (schéma I.37). Le carbène **I.65** est ici généré par activation de l'AHT par un carbodiimide, après déprotection du groupement allyle. Les auteurs n'ont pas cherché à déterminer lequel des deux groupements aryles migre majoritairement, mais nous pouvons penser qu'il s'agit du triméthoxyphényle, le plus électroenrichi.



**Schéma I.37** – Étape clé de la synthèse de la combretastatine A4

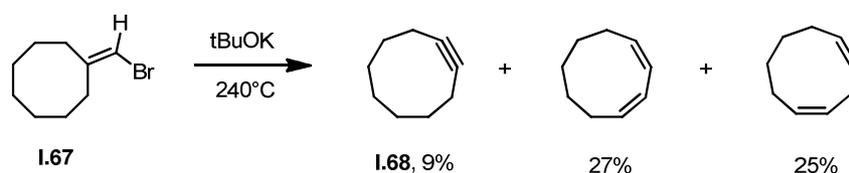
<sup>47</sup> Maas, G. ; Brückmann, R. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2801-2802.

- Migration d'alkyles : synthèse d'alcynes cycliques

La migration de groupements alkyles est en générale relativement lente, mais reste possible en l'absence d'autres réactions compétitives. De plus, la vitesse de migration augmente avec le degré de substitution : un alkyle tertiaire migre plus vite qu'un secondaire et qu'un primaire. Le méthyle est par conséquent le moins mobile.

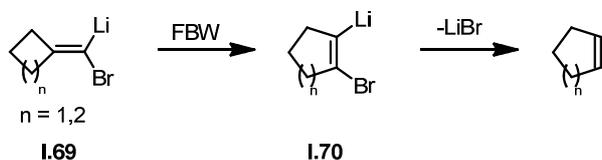
Les applications synthétiques les plus intéressantes concernent les carbènes cycloalkylidènes, dont le produit de réarrangement de FBW est un cycloalcyne obtenu par extension de cycle. Ces derniers sont des entités souvent peu stables mais tirent justement leur intérêt de leur grande réactivité. Ils sont notamment utilisés en réactions click avec un azoture ou fonctionnalisés par réactions d'addition ou de cycloaddition.

Le premier exemple de cycloalcyne formé par réarrangement de FBW a été reporté par Wolinsky<sup>48</sup> en 1965. La déprotonation du bromure vinylique **I.67** à haute température (240°C) entraîne la formation du cyclononyne **I.68**. Le faible rendement de 9% s'explique par la présence de produits d'isomérisation de la triple liaison, les conditions réactionnelles étant relativement dures.



**Schéma I.38** – Formation de cycloalcynes par réarrangement de FBW

Bien entendu, plus le cycle est petit, plus la tension de cycle est grande et plus la liaison triple est réactive. C'est pourquoi les cyclopropynes et cyclobutyne sont des intermédiaires a priori inaccessibles dont l'existence même est discutée. Les cyclopentynes et cyclohexynes peuvent quant à eux être générés à partir d'un réarrangement d'un carbénoïde, mais comme l'a montré Knorr<sup>49</sup>, le cycloalcyne n'est pas le produit primaire de la réaction (schéma I.39). Le carbénoïde **I.69** se réarrange d'abord en oléfine **I.70** par migration de deux liaisons  $\sigma$  et subit seulement ensuite une élimination.



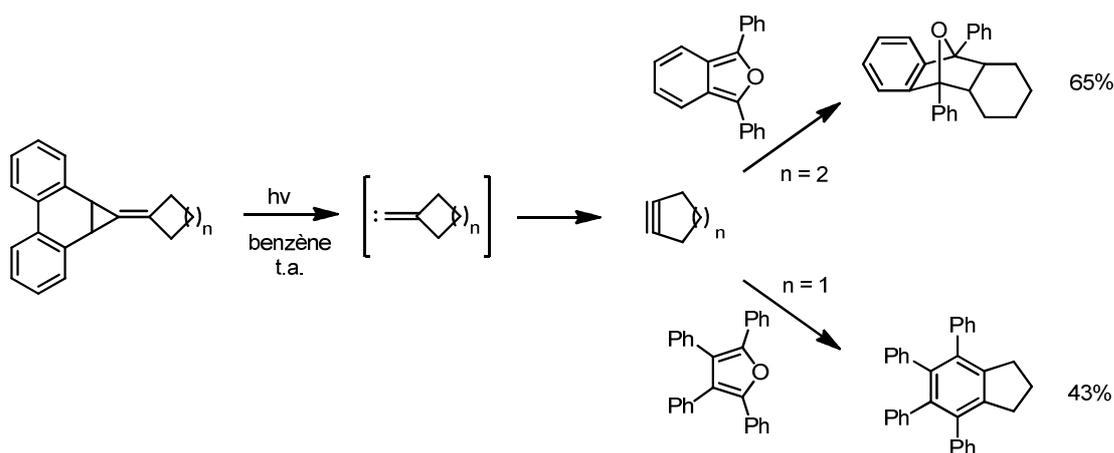
**Schéma I.39**

Une étude récente de Thamattoor permet cependant de s'affranchir du carbénoïde en générant le carbène par fragmentation photoinduite<sup>50</sup> (schéma I.40). Le cyclohexyne et le cyclopentyne ont alors pu être piégés par réaction de Diels-Alder avec un diène, avec des rendements respectifs de 65% et 43%.

<sup>48</sup> Erickson, K. L. ; Wolinsky, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1142-1143.

<sup>49</sup> Knorr, R. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3795-3849.

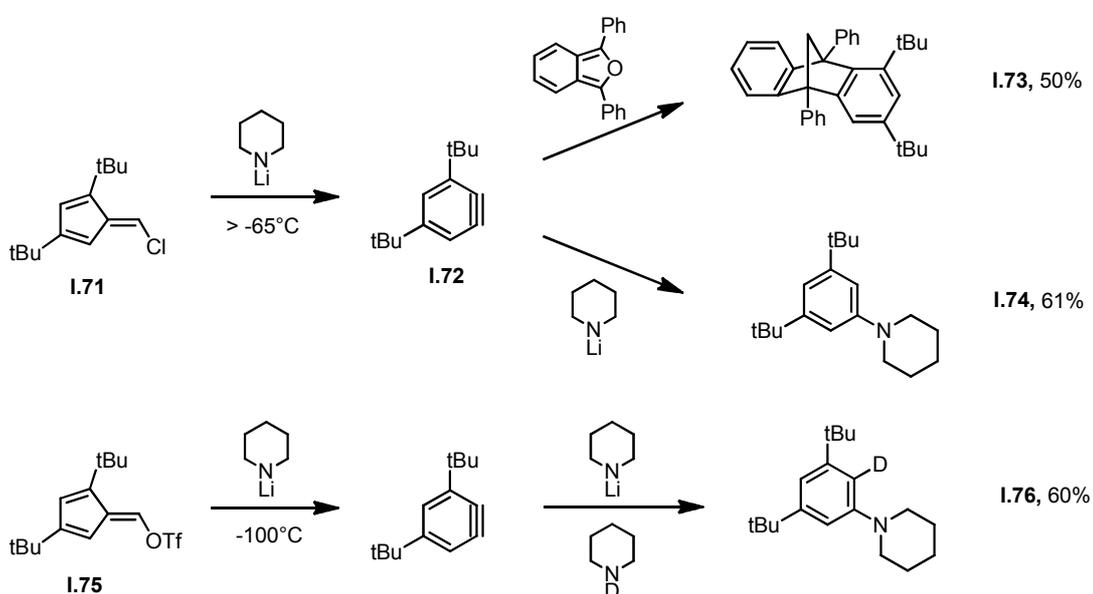
<sup>50</sup> Maurer, D. P. ; Fan, R. ; Thamattoor, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 1-4.



**Schéma I.40** – Formation de cycloalcyne par fragmentation photoinduite

Le réarrangement de FBW permet également de former des intermédiaires de type benzyne par migration d'un groupement vinyle<sup>51</sup>. Ainsi le benzyne **1.72** a pu être généré par déprotonation des chlorure ou triflate vinyliques **1.71** et **1.75**, puis piégé soit par réaction de Diels-Alder pour former **1.73**, soit par addition nucléophile de la pipéridine lithiée, qui conduit à **1.74** et **1.76** (schéma I.41).

Notons une différence de réactivité significative entre le carbénoïde issu de **1.71** et le carbène libre issu de **1.75**. Des calculs *ab initio* indiquent que le réarrangement du carbène libre en benzyne est thermodynamiquement favorable, avec un gain d'énergie libre d'environ 14 kcal/mol. De plus, l'énergie d'activation est très faible : la réaction a lieu à -100°C et tous les essais de piégeage intermoléculaire du carbène se sont révélés infructueux. En revanche, le carbénoïde Li/Cl a une plus grande stabilité : le réarrangement ne s'effectue qu'au-delà de -65°C.

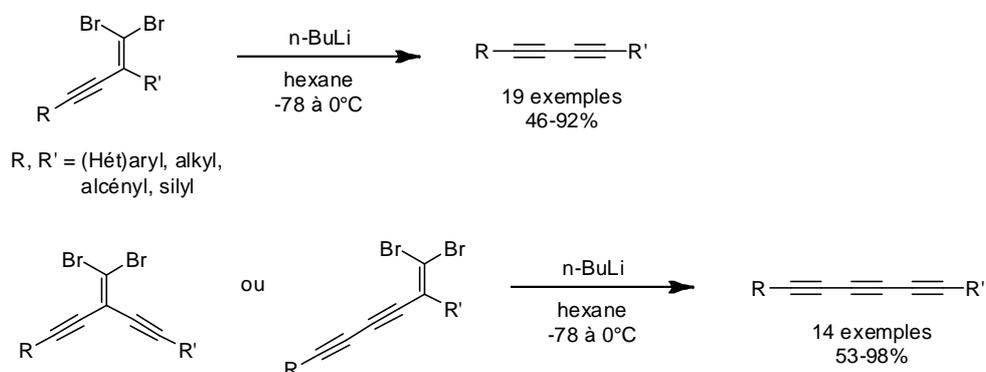


**Schéma I.41** – Formation de benzyne par réarrangement de FBW

<sup>51</sup> (a) Hafner, K. ; Krimmer, H.-P. ; Stowasser, B. *Angew. Chem.*, **1983**, *95*, 496-497 (b) Hafner, K. *Pure&Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 531-540.

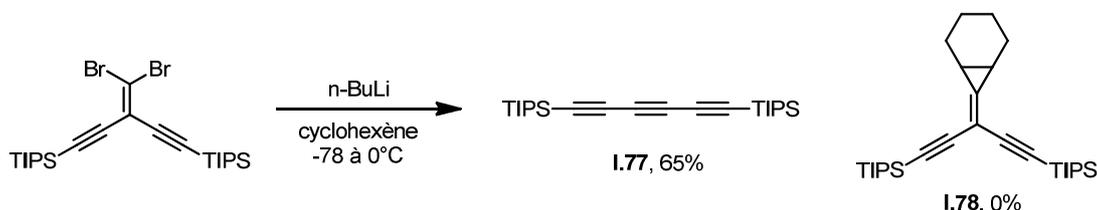
- Migration d'alcynes

Une des applications les plus récentes du réarrangement de FBW est la synthèse de polyynes. L'aptitude migratoire d'un alcyne a été découverte et étudiée par Tykwinski, qui l'a appliquée à la synthèse de butadiynes<sup>52</sup> et d'hexatriynes<sup>53</sup> (schéma I.42). Le carbène est alors généré par action de butyllithium sur un dibromoalcène.



**Schéma I.42** – Synthèse de di- et triynes par migration d'alcynes

Au cours de ses travaux, en réalisant la réaction dans le cyclohexène, Tykwinski a même été constaté que la migration de la triple liaison est plus rapide que la cycloaddition intermoléculaire sur l'oléfine. En effet, le triyne **I.77** a été isolé avec un rendement de 65%, et aucune trace du cyclopropane **I.78** n'a été détectée.



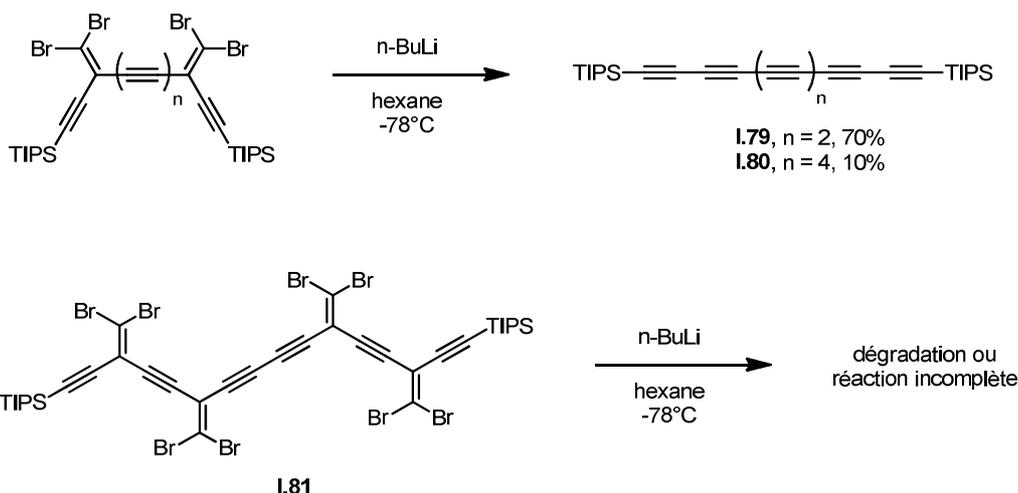
**Schéma I.43** – Tentative de piégeage par cycloaddition

Un double réarrangement de FBW est même possible, ce qui a permis l'obtention de l'hexayne **I.79** et l'octayne **I.80** avec des rendements respectifs de 70% et 10% (Schéma I.44). Leur structure a alors pu être étudiée par diffraction aux rayons X. Le tétraréarrangement de **I.81**, tenté par Tykwinski, a cependant échoué<sup>54</sup>.

<sup>52</sup> Shi Shun A. L. K. ; Chernick, E. T. ; Eisler, S. ; Tykwinski, R. R., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1339-1347.

<sup>53</sup> Shi Shun A. L. K. ; Tykwinski, R. R., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6810-6813.

<sup>54</sup> (a) Eisler, S. ; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10736-10737. (b) Eisler, S. ; Chahal, N. ; McDonald, R. ; Tykwinski, R. R. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2542-2550. (c) Eisler, S. ; Slepokov, A. D. ; Elliott, E. ; Luu, T. ; McDonald, R. ; Hegmann, F.A. ; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2666-2676.



**Schéma I.44** – Réarrangements de FBW multiples

## 2. Réactions d'insertion

Les réactions d'insertion intramoléculaire sont très utiles en synthèse organique. Elles permettent la formation de structures cycliques avec un haut niveau de stéréosélectivité. Il s'agit en général d'insertions (1,5), bien que certaines de type (1,3) et (1,6) aient été reportées.

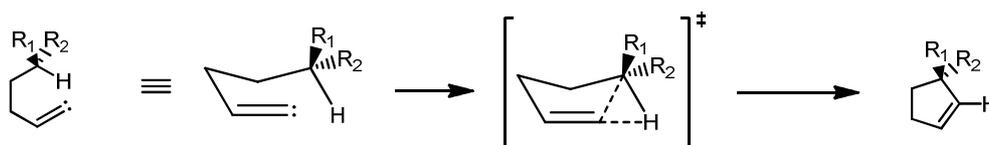
- Insertion dans une liaison C-H aliphatique

L'insertion (1,5) dans une liaison C-H est particulièrement intéressante car elle peut fonctionnaliser des liaisons *a priori* quasi inertes chimiquement. Elle permet la synthèse de cyclopentènes, dihydrofuranes ou dihydropyrroles substitués (schéma I.45).



**Schéma I.45** – Bilan d'une insertion (1,5) dans une liaison C-H aliphatique

Le mécanisme implique un seul état de transition, avec formation concertée, des deux liaisons sigma impliquant le carbone carbénique<sup>55</sup> (schéma I.47). Il en résulte que l'insertion se fait avec rétention totale de configuration<sup>56</sup>.

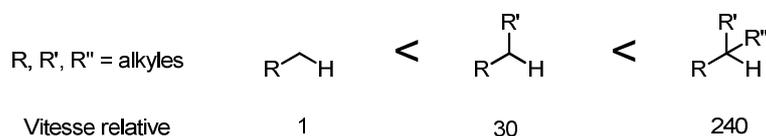


**Schéma I.46** – Mécanisme d'insertion d'un carbène vinylique

<sup>55</sup> Taber, D. F. ; Meagley, R. P. ; Doren, D. J. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5723-5728.

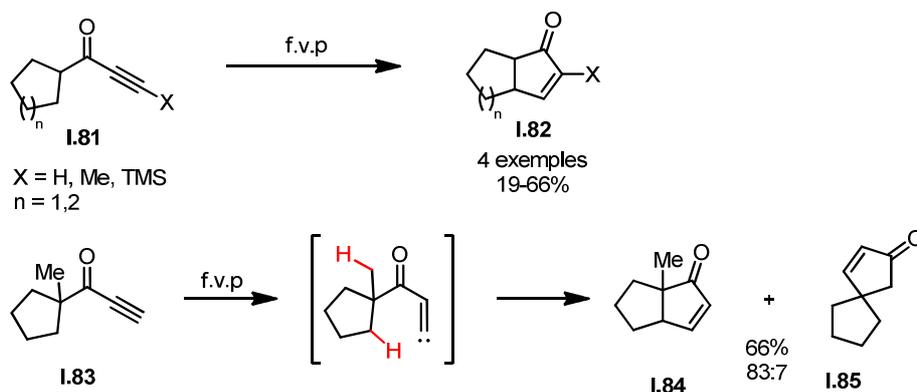
<sup>56</sup> Gilbert, J. C. ; Giamalva, D. H. ; Baze, M. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2557-2563.

Il s'avère de plus que la vitesse d'insertion augmente avec le degré de substitution de la liaison C-H<sup>57</sup> (figure I.11). Le facteur principal qui explique ces vitesses relatives est la densité électronique de la liaison qui va être rompue. Sachant que le carbène vinylique est électrophile, la vitesse d'insertion est supérieure lorsque la liaison est riche en électrons. Cette sélectivité présente l'intérêt majeur de pouvoir envisager la formation de carbones quaternaires préférentiellement à d'autres degrés de substitution.



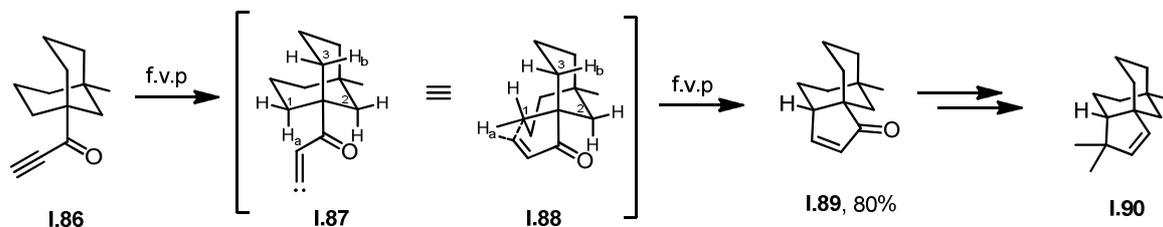
**Figure I.11** – Vitesse relative d'insertion selon le degré de substitution

Nous avons sélectionné quelques applications remarquables de cette activation C-H. La toute première réaction d'insertion a été reportée par Dreiding en 1974<sup>58</sup>, qui décrit la transformation d'alkynones **I.81** en cyclopenténones **I.82**. Le carbène, généré par pyrolyse s'insère prioritairement dans la liaison C-H du méthylène. Dans le cas de **I.83**, la réaction d'insertion compétitive dans le groupe méthyle en  $\alpha$  de la cétone a été observée, conduisant au produit spiro **I.85** (schéma I.47).



**Schéma I.47** – Transformation d'alkynones en cyclopenténones

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse du ( $\pm$ )-clovène **I.90**, un sesquiterpène tricyclique dérivé du caryophyllène<sup>59</sup>. L'étape clé repose sur l'insertion du carbène **I.87** dans une des six liaisons C-H *a priori* accessibles, issues des carbones C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> (schéma I.48). Ces trois carbones ayant le même degré de substitution, les auteurs invoquent les restrictions géométriques de la molécule pour expliquer la sélectivité. La formation de l'état de transition n'est en effet possible que dans la conformation bateau **I.88** et implique l'hydrogène H<sub>a</sub> (ou H<sub>b</sub>, la molécule étant symétrique).



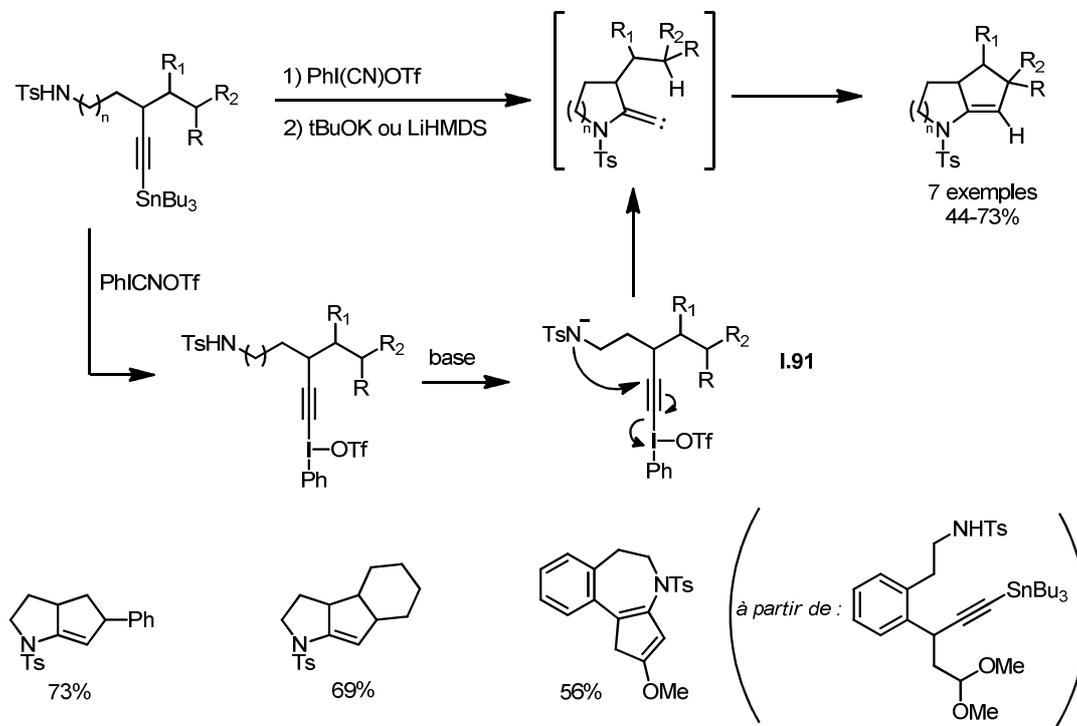
**Schéma I.48** – Étape clé de la synthèse du ( $\pm$ )-clovène

<sup>57</sup> Gilbert, J. C. ; Giamalva, D. H. ; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5251-5256.

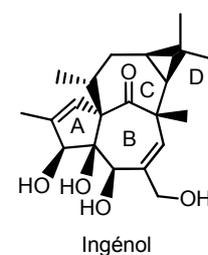
<sup>58</sup> Karpf, M. ; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, *62*, 852-865.

<sup>59</sup> Ackroyd, J. ; Karpf, M. ; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, *67*, 1963-1971.

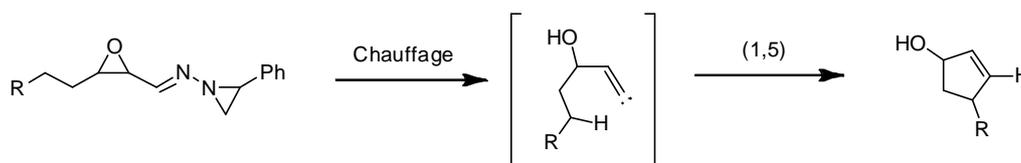
En 1995, le groupe de Sambandam a décrit la double cyclisation de sels d'alcynyliodonium, conduisant à des squelettes bi- ou tricycliques azotés<sup>60</sup> (schéma I.49). Cette cascade réactionnelle est initiée par l'attaque nucléophile intramoléculaire du tosylamide **1.91** sur la triple liaison, générant ainsi un carbène qui effectue alors l'insertion (1,5). Cette méthodologie constitue un nouvel outil pour la synthèse d'alcaloïdes polycycliques.



D'autre part, la fragmentation d'époxyaziridinylimines permet, après insertion du carbène, de former un cyclopenténol (schéma I.50). Une application de cette réaction a été décrite par Grainger *et al.*<sup>61</sup>, qui avaient pour objectif la synthèse du cycle A de l'ingénol (figure I.12). Le simple chauffage de **1.92** au reflux du toluène génère le carbène **1.93**, qui peut s'insérer dans les liaisons C-H<sub>a</sub> ou C-H<sub>b</sub> (schéma I.51). Les deux régioisomères ont été isolés avec des rendements respectifs de 43% et 21%. Les auteurs invoquent un contrôle stérique pour expliquer la formation du produit majoritaire : l'insertion dans la liaison C-H<sub>b</sub> passe par un état de transition dans lequel les interactions butane gauche entre les groupements OH et OTMS sont défavorables.

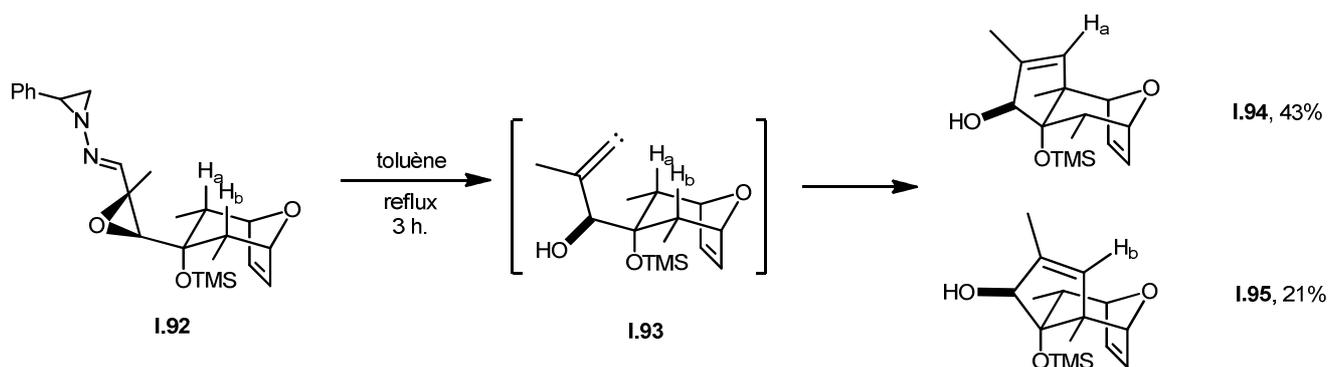


**Figure I.12**



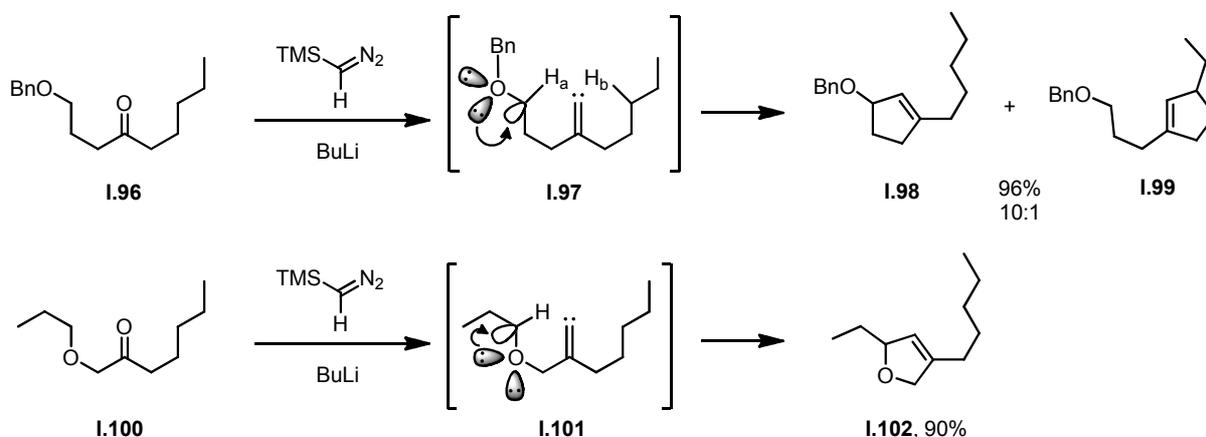
<sup>60</sup> Schildknecht, K. ; Bohnstedt, A. C. ; Feldman, K. S. ; Sambandam, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7544-7545.

<sup>61</sup> Munro, K. R. ; Male, L. ; Spencer, N. ; Grainger, R. S. *Org. Biol. Chem.*, **2013**, *11*, 6856.



**Schéma I.51** – Formation du cycle A de l'ingénol

Un facteur important qui peut influencer sur la cinétique d'une réaction d'insertion est la présence d'un hétéroatome en  $\alpha$  de la liaison C-H à fonctionnaliser. La réactivité est alors modifiée pour des raisons stéréoelectroniques. Cette influence a été évaluée par Lee<sup>62</sup>, qui a étudié la réactivité des substrats **I.96** et **I.100** possédant un oxygène judicieusement positionné (schéma I.52). Ainsi, le carbène **I.97** peut réaliser deux réactions d'insertion compétitives, dans les liaisons C-H<sub>a</sub> et C-H<sub>b</sub>. Un doublet non-liant de l'oxygène se recouvre avec la  $\sigma^*$  de la liaison C-H<sub>a</sub>, ce qui la fragilise et la rend plus réactive : il en résulte que **I.98** est le produit majoritaire de la réaction, même si l'autre isomère **I.99** a également été isolé. Cette chimiosélectivité semble encore plus grande dans le cas de **I.100**, où l'oxygène se retrouve à l'intérieur du cycle à cinq chaînons formé. Dans ce cas, **I.102** est le seul produit détectable.

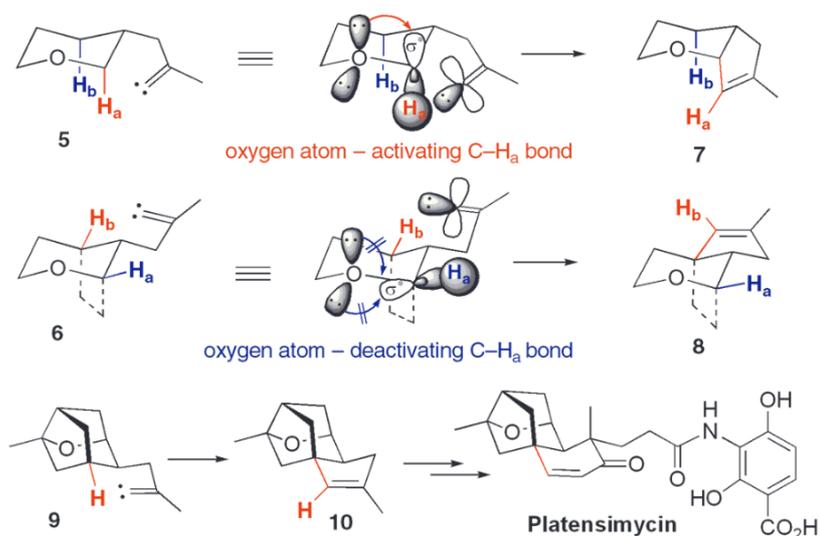


**Schéma I.52** – Influence de l'oxygène sur la cinétique d'insertion

En revanche, si ce recouvrement n'est pas possible pour des raisons conformationnelles, l'oxygène désactive la liaison C-H par effet inductif attracteur. Cette ambivalence est illustrée dans les travaux de Lee<sup>63</sup> dans le système cyclique **5** où seul l'hydrogène axial H<sub>a</sub> est activé par l'oxygène, ce qui induit la diastéréosélectivité de l'insertion (figure I.13). Dans le substrat **6**, les positions axiales sont substituées, si bien que l'insertion ne peut se faire que dans les liaisons équatoriales. Dans ce cas, la liaison C-H<sub>a</sub> est désactivée par l'oxygène et l'insertion a eu lieu majoritairement dans la liaison C-H<sub>b</sub>. Cette différence de réactivité a été mise à profit dans la transformation de **9** en **10**, étape clé de la synthèse du cœur tétracyclique de la Platensimycin.

<sup>62</sup> Zheng, J.-C. ; Yun, S. Y. ; Sun, C. ; Lee, N.-K. ; Lee, D. J. *Org. Chem*, **2011**, 76, 1086-1099.

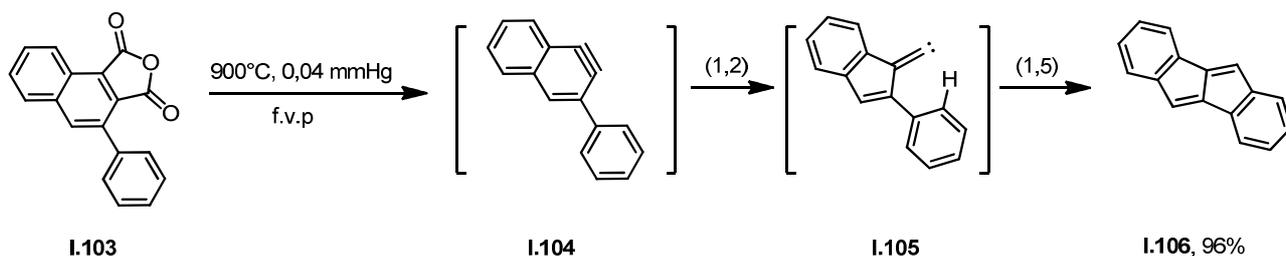
<sup>63</sup> Yun, S. Y. ; Zheng, J.-C. ; Lee, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8413-8415.



**Figure I.13** – Synthèse du cœur de la Platensimycin par Lee<sup>63</sup>

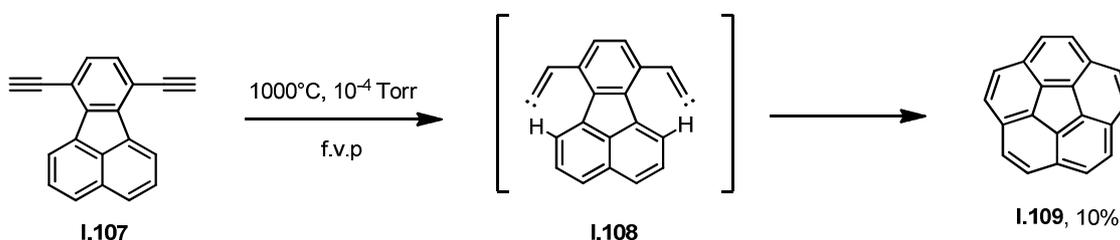
- Insertion dans une liaison C-H aromatique

L'insertion dans une liaison C-H aromatique n'est en général possible qu'à haute température. Ainsi, la pyrolyse de l'anhydride **I.103** génère d'abord le naphthalène **I.104** puis le carbène **I.105** par sigmatropie (1,2). Ce dernier réagit alors par insertion pour fournir le dibenzopentalène **I.106**<sup>64</sup> (schéma I.53).



**Schéma I.53** – Formation du dibenzopentalène **I.106**

Un autre exemple remarquable est la synthèse du corannulène **I.109** par double insertion (1,6) de l'intermédiaire **I.108**. Le rendement est faible (10%), mais les auteurs l'expliquent par la difficulté à sublimer le composé **I.107**, qui se dégrade en partie avant de se retrouver en phase gazeuse<sup>65</sup>.

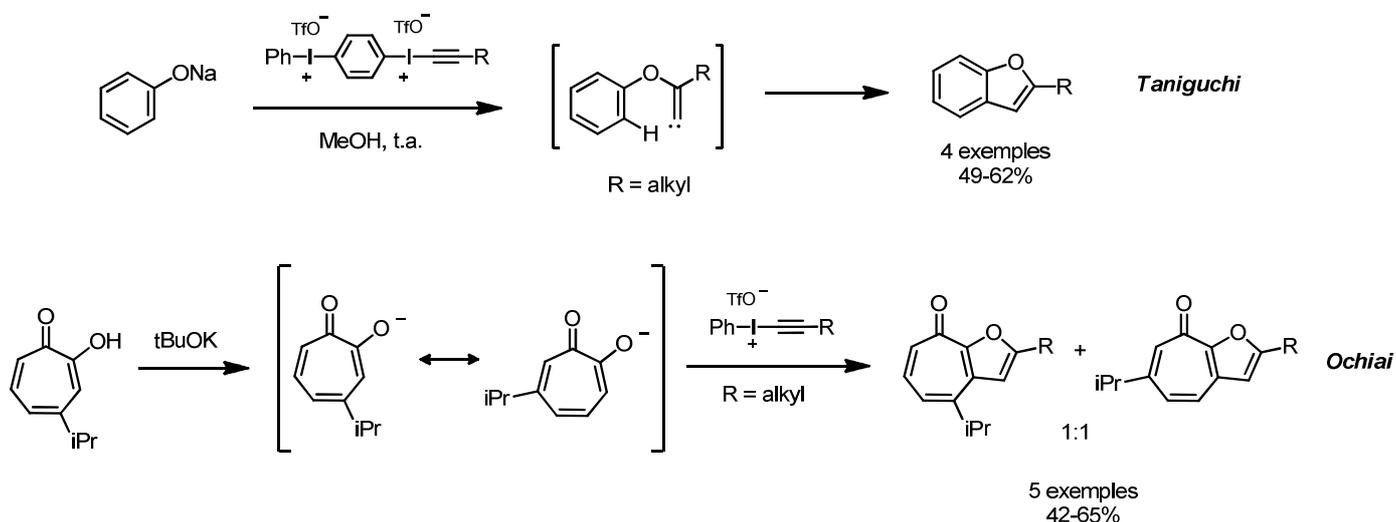


**Schéma I.54** – Formation du corannulène **I.109** par double insertion (1,6)

<sup>64</sup> Anderson, M. R. ; Brown, R. F. C. ; Coulston, K. J. ; Eastwood, F. W. ; Ward, A. *Aust. J. Chem.*, **1990**, *43*, 1137-1150.

<sup>65</sup> Scott, L. T. ; Hashemi, M. M. ; Meyer, D. T. ; Warren, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 7082-7084.

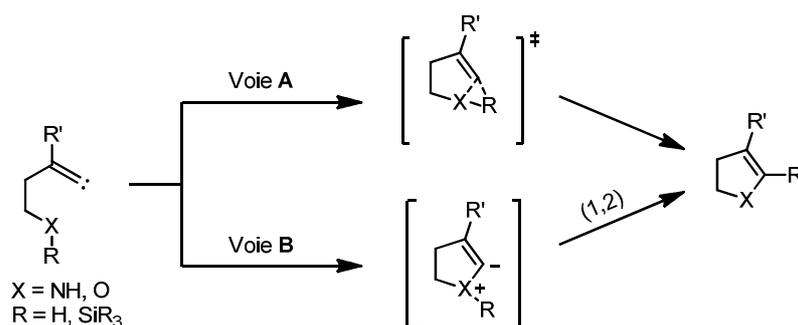
Toutefois, une insertion dans une liaison C-H d'aromatique peut-être obtenue dans des conditions beaucoup plus douces lorsque l'aromatique est enrichi en électrons. Cette réactivité a été exploitée par Taniguchi et Ochiai dans leurs synthèses respectives de benzofuranes<sup>66</sup> et de furotropones<sup>67</sup> (schéma I.55). Dans les deux cas, la présence d'un groupement oxygéné mésomère donneur permet à l'insertion de se réaliser à température ambiante.



**Schéma I.55** – Insertion dans une liaison C-H d'aromatique électroenrichi

- Insertion dans une liaison O-H/N-H/O-Si

L'insertion (1,5) d'un carbène vinylique dans une liaison O-H, N-H ou O-Si fournit respectivement un éther d'énol, une énamine secondaire ou un éther d'énol C-silylé. Ces insertions formelles peuvent *a priori* s'effectuer de façon concertée (voie A, schéma I.56) ou résulter d'une complexation avec le doublet non liant de l'hétéroatome suivie d'une sigmatropie (voie B). Cette question mécanistique n'a jusqu'à présent pas été véritablement tranchée.

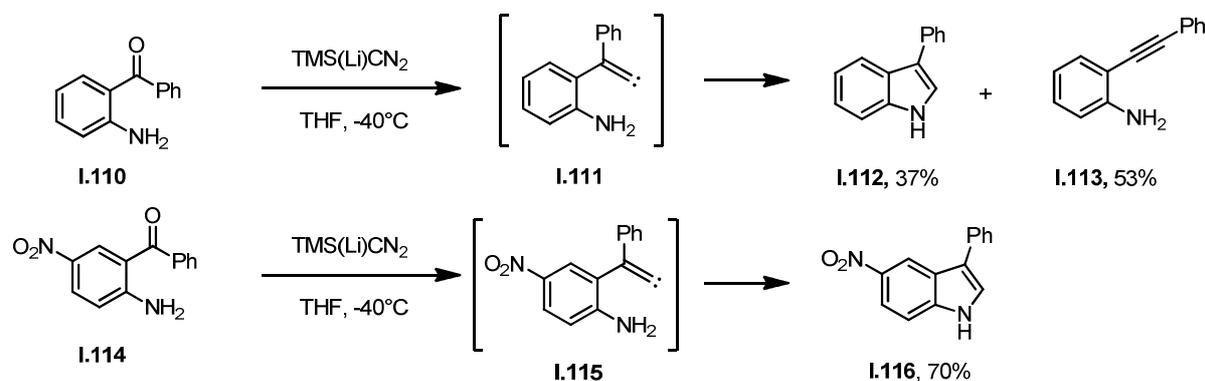


**Schéma I.56** – Mécanismes envisageables d'insertion dans une liaison O-H/N-H/O-Si

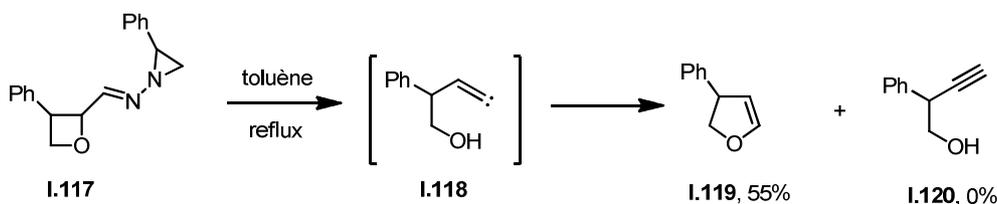
<sup>66</sup> Kitamura, T. ; Zheng, L. ; Taniguchi, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4055-4058.

<sup>67</sup> Shu, T. ; Chen, D. W. ; Ochiai, M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5539-5542.

Parmi les applications de ces réactions, nous pouvons citer la synthèse d'indole à partir d'anilines mise au point par Taber<sup>68</sup>. Le traitement de **I.110** par le diazométhane silylé et lithié fournit le diazoalcène puis le carbène vinylique **I.111**. Deux réactions sont alors en compétition : l'insertion dans la liaison N-H, qui fournit l'indole **I.112** ou le réarrangement de FBW qui conduit à l'alcyne **I.113**. La chimiosélectivité devient quasi totale lorsque l'aniline de départ est électroappauvrie, comme dans le cas de **I.114**. La présence du nitro diminue considérablement l'aptitude migratoire des *deux* groupements aryles ce qui conduit à la formation exclusive de l'indole **I.116**.



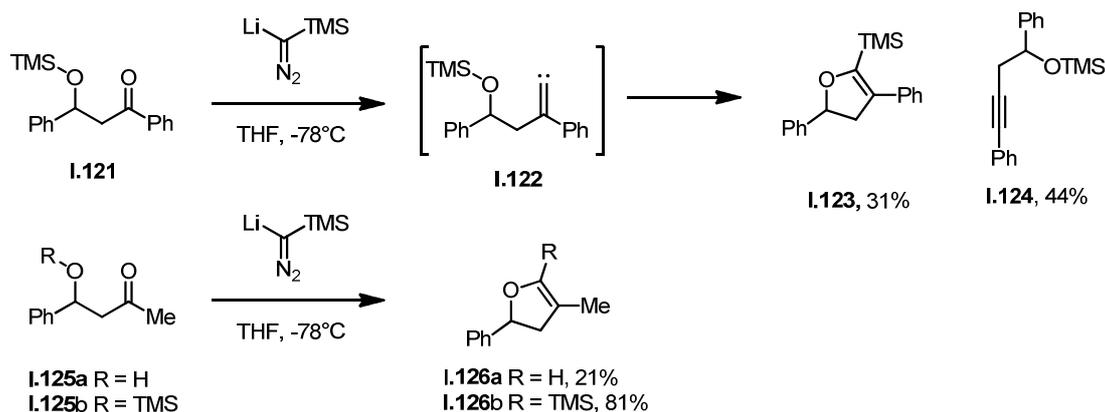
Les insertions de carbènes libres dans les liaisons O-H sont étonnamment rares. Kim<sup>29</sup> a reporté la formation d'un dihydrofurane **I.119** par fragmentation de l'oxétane **I.117**, en remarquant que, dans ce cas, l'insertion dans la liaison O-H est plus rapide que la migration d'hydrure qui conduirait à **I.120**. Étant donné que l'hydrure présente la cinétique de migration la plus rapide, cette observation étonnante laisse cependant penser que le mécanisme réel ne passe pas par le carbène **I.118**.



L'insertion d'un carbène vinylique dans une liaison oxygène-silicium est particulièrement favorable et rapide, comme le souligne les travaux de Shioiri<sup>69</sup> (schéma I.59). Sa cinétique est en effet comparable à celle de migration d'un phényle comme le montre la réaction impliquant la cétone **I.121**. Les produits **I.123** et **I.124** issus respectivement d'une insertion et d'un réarrangement de FBW de **I.122** sont isolés avec des rendements similaires. De plus, la comparaison de réactivité entre **I.125a** et **I.125b**, dans lesquels l'alcool est libre ou protégé par un groupement TMS, indique que l'insertion O-Si est bien plus favorable que l'insertion O-H. Les rendements isolés respectifs sont en effet de 21% et 81%.

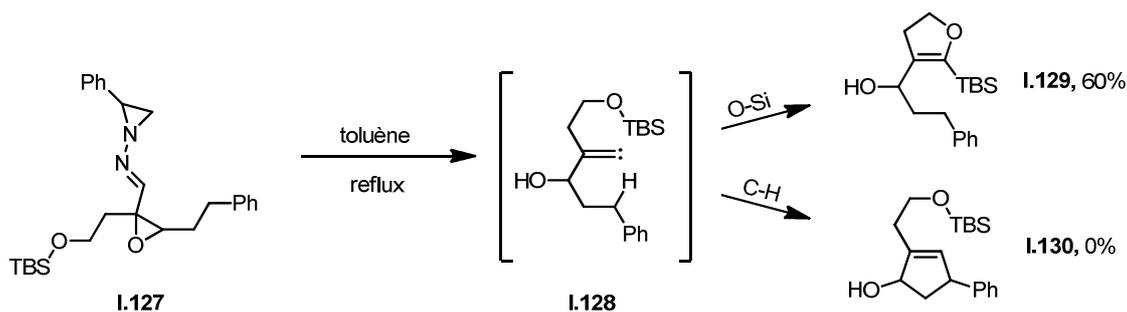
<sup>68</sup> Taber, D. F. ; Plepy, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6045-6047.

<sup>69</sup> Miwa, K. ; Aoyama, T. ; Shioiri, T. *Synlett*, **1994**, 461-462.



**Schéma I.59** – Réactions d'insertion O-Si

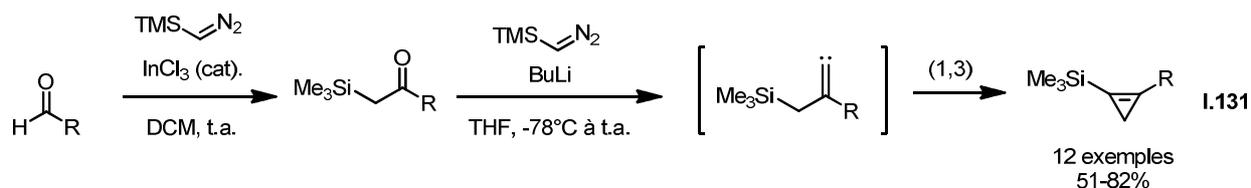
De plus, des travaux de Kim<sup>70</sup> ont montré que l'insertion (1,5) dans une liaison O-Si est plus rapide que dans une liaison C-H. En effet, le chauffage de l'aziridinylimine **I.127** a produit exclusivement le dihydrofurane **I.129**, issu de l'insertion O-Si du carbène **I.128**. La réaction compétitive d'insertion C-H qui conduirait au cyclopentène **I.130** n'a pas été observée.



**Schéma I.60** – Compétition insertion C-H et O-Si

- Insertions dans la liaison C-Si

L'insertion (1,3) d'un carbène vinylique dans une liaison C-Si a été décrite récemment par Lee<sup>71</sup>. Sa méthodologie permet d'accéder à des triméthylsilylcyclopropène **I.131** à partir d'aldéhydes (schéma I.61).



**Schéma I.61** – Formation de triméthylsilylcyclopropènes

<sup>70</sup> Kim, S. ; Cho C. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4845-4848.

<sup>71</sup> Li, J. ; Sun, C. ; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 6640-6641.

### 3. Cycloadditions [2+1]

La cycloaddition [2+1] sur une oléfine se fait de façon concertée et donc stéréospécifique. Ceci a été démontré par Ochiai<sup>72</sup>, qui a étudié la réaction entre le diméthylvinylidène et les deux isomères du 4-méthyl-2-pentène (schéma I.62). Dans chacun des cas, le rendement est faible mais la pureté diastéréoisomérique des produits de réaction est excellente.

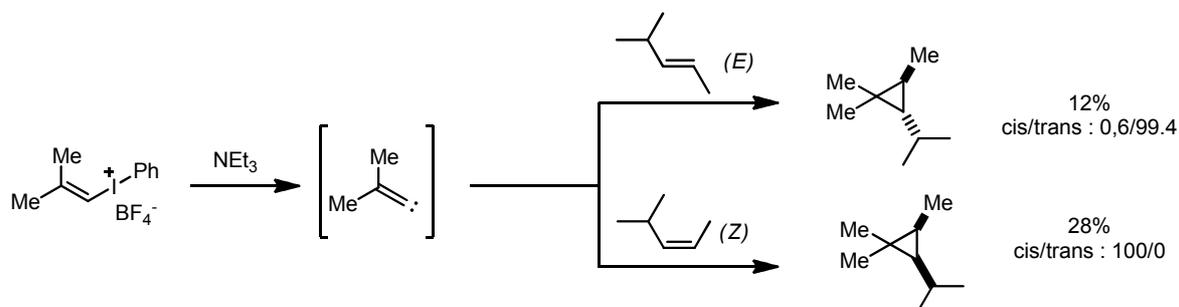


Schéma I.62 – Stéréospécificité de la cycloaddition

Un exemple astucieux de cycloaddition a été appliqué par Lee en 2003 à la synthèse de triquinanes **I.136**<sup>73</sup>. Le carbène **I.133**, généré par fragmentation d'une aziridinyline **I.132**, réagit par cycloaddition intramoléculaire sur l'oléfine proximale. La forte tension de cycle du cyclopropane formé induit la rupture homolytique d'une de ses liaisons. Le diradical triméthylméthane formé réagit ensuite par cycloaddition sur la seconde double liaison (schéma I.63). Trois cycles contigus sont donc formés en une seule étape.

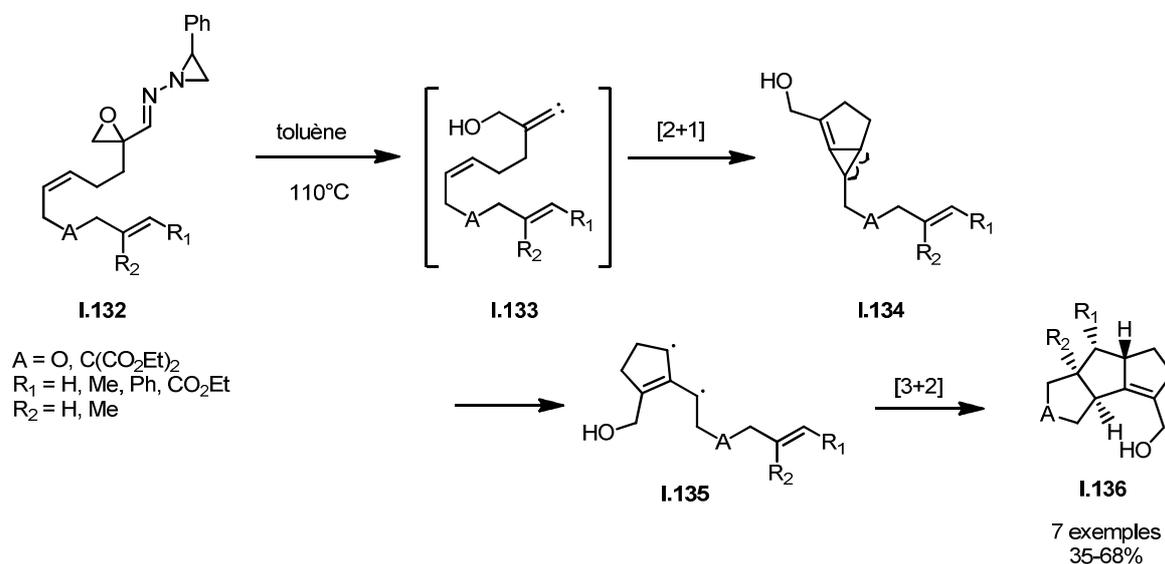
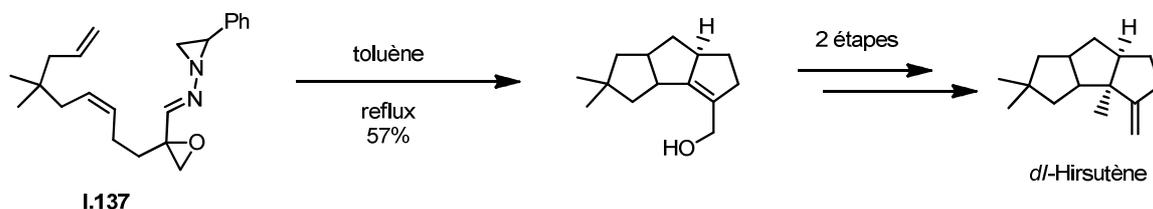


Schéma I.63 – Synthèse de triquinanes

<sup>72</sup> Ochiai, M. ; Sueda, T. ; Uemura, K. ; Masaki, Y. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2624.

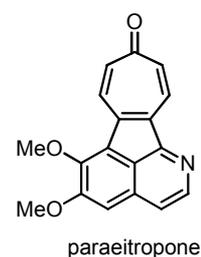
<sup>73</sup> Lee, H.-Y. ; Kim, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10156-1017

Cette méthodologie a ensuite été appliquée de façon remarquable à la synthèse totale de l'hirsutène à partir du précurseur de carbène **I.137** (schéma I.64).

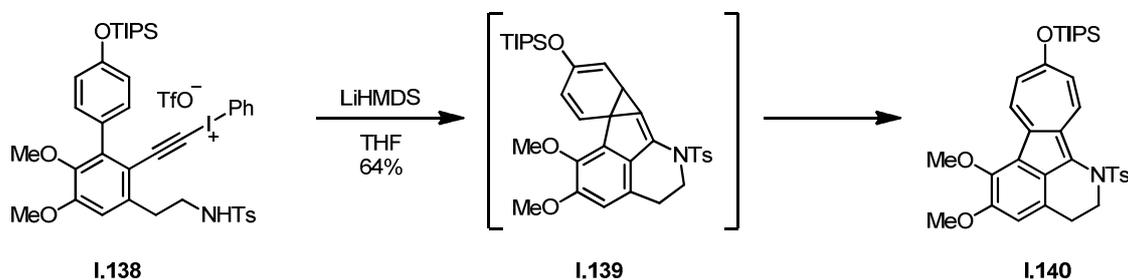


**Schéma I.64** – Étape clé dans la synthèse de l'hirsutène

Un second exemple particulièrement élégant de synthèse d'un produit naturel, la paraeitropone (figure I.14), a été décrit par Feldman<sup>74</sup>. Le traitement basique du sel d'iodonium **I.138** génère un carbène vinylique par addition nucléophile intramoléculaire du tosylamidure (schéma I.65). Celui-ci réalise une cycloaddition sur une double liaison de l'aromatique électroenrichi. La tension de cycle du cyclopropane **I.139** induit alors une ouverture électrocyclique, qui forme un cycle à sept chaînons. Le composé tétracyclique **I.140** obtenu constitue le cœur de la paraeitropone.



**Figure I.14**



**Schéma I.65** – Synthèse du squelette tétracyclique de la paraeitropone

<sup>74</sup> Feldamn, K. S. ; Cutarelli, T. D. ; Di Florio, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **2002**, 67, 8528-8537.

Ce chapitre introductif a permis de dresser les principaux fondements de la chimie des carbènes vinyliques. En raison de leur facilité d'accès, ces carbènes peuvent constituer un puissant outil en chimie de synthèse. L'analyse fine de leur réactivité est néanmoins vraiment complexe, et a fait l'objet d'une revue dense et très complète par Knorr en 2004<sup>75</sup>. D'autres revues existent, de lecture plus aisée, ciblant principalement leurs applications en synthèse<sup>75</sup>.

Les thématiques du groupe du Pr. Couty, dans lequel j'ai commencé à travailler fin 2013, n'ont cependant a priori aucun lien direct avec ces carbènes vinyliques. Ceux-ci sont apparus au cours d'un projet d'organocatalyse, pour lequel il était envisagé de synthétiser la tétrazolylazétidine **I.141** afin de la tester comme organocatalyseur dans des réactions d'aldolisation asymétriques. La voie de rétrosynthèse choisie (figure I.15), impliquait la formation du tétrazole à partir de la cyanoazétidine **I.143**, qui avait déjà été synthétisée au laboratoire.

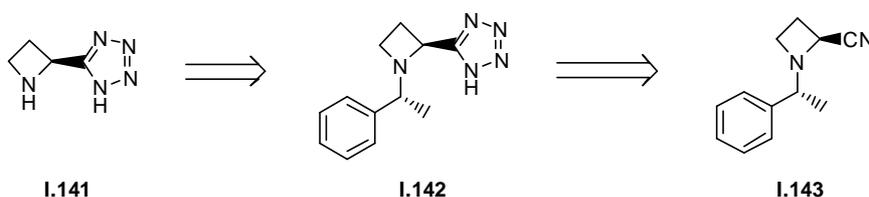


Figure I.15 – Rétrosynthèse envisagée de **I.141**

**I.143** a alors été mise en réaction avec le système catalytique  $Bu_2SnO/TMSN_3$ , bien connu pour promouvoir une cycloaddition sur un nitrile et former ainsi un tétrazole. L'azétidine attendue **I.142** n'a cependant jamais été observée ; le produit majoritaire s'est avéré être l'amine homopropargylique **I.145**, issue d'un réarrangement de FBW du carbène **I.144** (schéma I.66). C'est cette réactivité inattendue que nous avons choisi d'explorer, et qui est le point de départ de tous les résultats qui vont suivre.

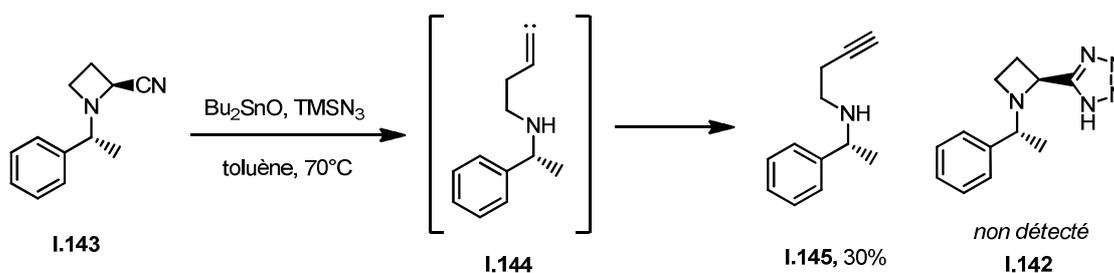


Schéma I.66 – Réactivité inattendue des cyanoazétidines

<sup>75</sup> (a) Stang, P. J. *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 383-405. (b) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1164-1170.



## **CHAPITRE 2 :**

# **LES 2-CYANOAZÉTIDINES PRÉCURSEURS DE CARBÈNES VINyliQUES**



Ce chapitre s'articule autour de la transformation de 2-cyanoazétidines en homopropargylamines : formation des substrats, étude de la réaction proprement dite et extension de cette réactivité.

La synthèse de N-alkyl-2-cyanoazétidines a déjà été mise au point au laboratoire il y a plusieurs années<sup>76</sup> et ces hétérocycles ont fait l'objet de nombreuses études<sup>77</sup>. La première partie sera alors consacrée à l'adaptation de cette voie de synthèse dans le but d'obtenir des N-aryl-2-cyanoazétidines. Cette famille de molécules n'ayant jamais été décrite, nous avons testé leur réactivité dans des réactions classiques de fonctionnalisation d'azétidines.

Nous présenterons ensuite l'utilisation des 2-cyanoazétidines comme précurseurs de carbènes vinyliques. Nous étudierons alors en détail le champ d'application de cette réactivité, en discutant autant que possible les aspects mécanistiques. Enfin, nous tenterons de généraliser cette voie de génération de carbènes à d'autres hétérocycles, en série azotée et en série oxygénée.

## I. Synthèse et réactivité des N-aryl-2-cyanoazétidines

La chimie des azétidines est un domaine de recherche actif au sein de notre groupe depuis plusieurs années. Bien que de nombreuses voies de synthèse de ces hétérocycles aient été reportées dans la littérature, nous ne mentionnons ici que la méthode développée et utilisée au laboratoire (figure II.1). Celle-ci comporte trois ou quatre étapes en partant d'un β-aminoalcool et repose sur une alkylation intramoléculaire de type 4-exo-tet. Cette cyclisation anionique est induite par une déprotonation en α de l'azote, le carbanion résultant étant stabilisé par un groupement électroattracteur.

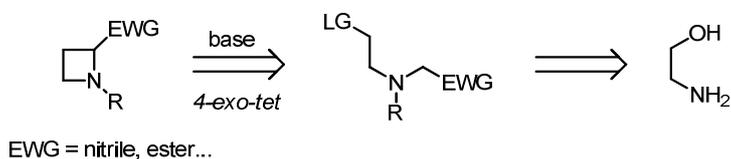


Figure II.1 – Rétrosynthèse des 2-EWG-azétidines

### 1. Synthèse de N-alkyl-2-cyanoazétidines

Pour commencer, le plus simple est certainement de présenter dans son intégralité la synthèse de l'azétidine N-benzyle II.5, qui est facilement adaptable à d'autres substituants alkyles sur l'azote (schéma II.1).

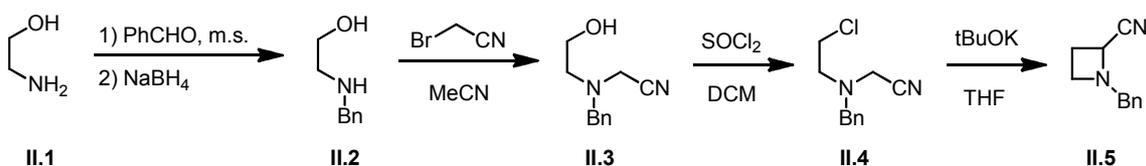


Schéma II.1 – Voie de synthèse de la N-benzyl-2-cyanoazétidine

<sup>76</sup> Agami, C. ; Couty, F. ; Evano, G. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13, 297-302.

<sup>77</sup> Couty, F. ; Drouillat, B. ; Evano, G. ; David, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2045-2056.

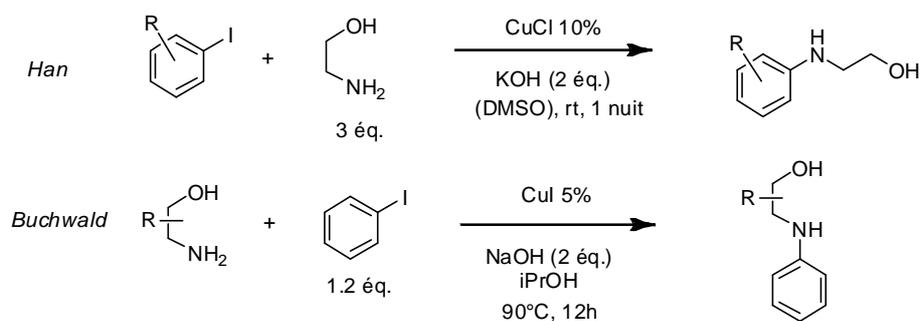
La synthèse commence par la benzoylation de l'éthanolamine **II.1**, réalisée par amination réductrice avec le benzaldéhyde. La cyanométhylation de **II.2** par alkylation avec le bromoacétonitrile conduit à l'aminonitrile **II.3**. Enfin, la fonction alcool est activée par le chlorure de thionyle et le composé chloré **II.4** est cyclisé par action d'une base forte, en général le *t*BuOK.

Nous allons maintenant détailler comment chacune de ces quatre étapes a été adaptée pour accéder aux N-arylazétidines.

## 2. Adaptation de la voie de synthèse aux N-arylazétidines

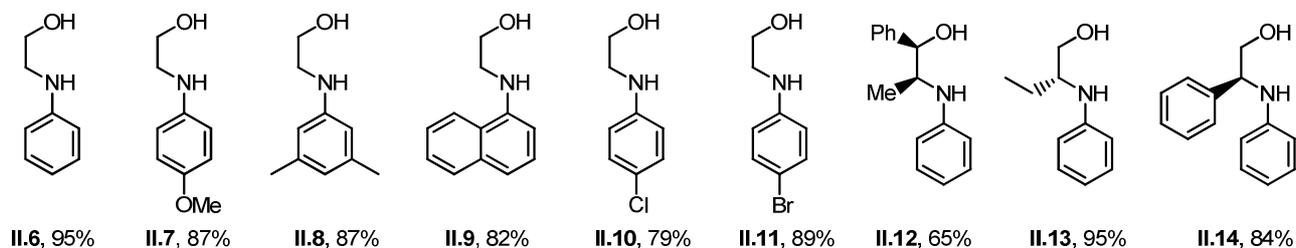
### a. N-Arylation

Nous avons souhaité conserver comme produits de départ les  $\beta$ -aminoalcools, dans la mesure où beaucoup d'entre eux font partie du *pool chiral* et sont disponibles dans le commerce. Partant de là, il est naturel de remplacer la première étape d'alkylation par une réaction de N-arylation. Le cuivre(I) est connu pour catalyser de telles réactions ; la N-arylation de  $\beta$ -aminoalcools est en outre particulièrement efficace et ne nécessite pas de ligand supplémentaire comme l'a montré Buchwald<sup>78</sup>. Ainsi, en fonction de l'aminoalcool de départ, deux protocoles ont été retenus (schéma II.2).



**Schéma II.2** – Protocoles mis en œuvre pour la N-arylation de  $\beta$ -aminoalcools

L'arylation de l'éthanolamine **II.1** a été réalisée en reproduisant le protocole de Han<sup>79</sup>, qui utilise un large excès d'aminoalcool (3 équivalents). La réaction se fait en milieu très concentré, en l'absence de solvant ou en ajoutant le minimum de DMSO afin de solubiliser les réactifs. Lorsque les aminoalcools sont plus onéreux, nous avons préféré, pour des raisons de coût, suivre le protocole de Buchwald<sup>78</sup>, qui emploie un léger excès d'iodoaryle et l'isopropanol comme solvant. Les deux procédures nous ont permis d'obtenir des rendements bons à excellents (figure II.2).



**Figure II.2** – Structure et rendement des produits de N-arylation

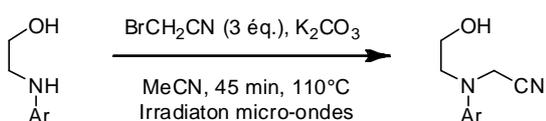
<sup>78</sup> Job, G. E. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3703-3706.

<sup>79</sup> Yin, H. ; Jin, M. ; Chen, W. ; Zheng, L. ; Wei, P. ; Han, S. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1265-1270.

## b. Cyanométhylation

Les anilines **II.6-14** sont bien moins nucléophiles que la benzylamine **II.2**. Nous nous attendions donc à ce que l'étape de cyanométhylation par alkylation directe avec le bromoacétonitrile soit plus difficile. Quelques essais ont été menés dans des solvants polaires (acétonitrile et DMF) en faisant varier la température. Les meilleurs résultats, présentés dans le schéma II.3, sont obtenus par chauffage aux micro-ondes et traduisent la difficulté d'obtenir des rendements corrects.

Précisons que l'alkylation d'anilines secondaires requiert usuellement l'emploi d'une base forte, de type NaH. Toutefois, dans notre cas, une déprotonation de l'aniline n'est pas possible en présence d'un alcool primaire non protégé.



Ar = Ph, **II.15**, 44%  
Ar = Naphtyl, **II.16**, 28%

Schéma II.3 – Cyanométhylation d'anilines par alkylation directe

Fort de ce constat, nous avons décidé de changer de stratégie et d'opter pour une réaction en deux temps. L'idée est de former d'abord une oxazolidine par condensation entre l'amino-alcool et du formaldéhyde, puis d'ouvrir le cycle par hydrocyanation (schéma II.4). Cette stratégie avait déjà été décrite en 2002 pour cyanométhyliser des N-alkyl- $\beta$ -aminoalcools<sup>77,80</sup>.

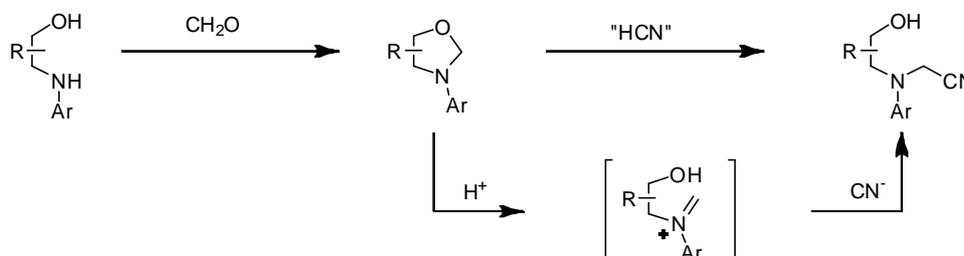


Schéma II.4 – Cyanométhylation par ouverture d'une oxazolidine

Différentes conditions réactionnelles ont été utilisées (tableau II.1), mais il en ressort que la méthode la plus douce et la plus générale est la combinaison B/3. Les aminonitriles **II.15-24** attendus ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements, quelle que soit la substitution du cycle aromatique ou de l'aminoalcool de départ. En outre, lorsque du *p*-bromobenzaldéhyde est utilisé en lieu et place du formaldéhyde (entrée 12), la 2-aryloxazolidine intermédiaire peut également être ouverte proprement, menant à l'amino-nitrile substitué **II.24** avec un bon rendement de 79%.

<sup>80</sup> Chopin, N. ; Couty, F. ; Evano, G. *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7, 353-359.

**Tableau II.1** – Cyanométhylation : méthodes et rendements

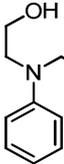
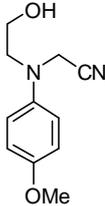
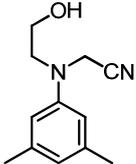
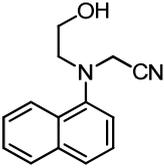
Méthodes : A : Paraformaldéhyde (2 éq.), MeCN, reflux, 12 h.  
B : Formaldéhyde (solution aqueuse 40%, 1,2 éq.), DCM, 4 Å m.s., t.a., 12 h.  
C : Paraformaldéhyde (2 éq.), benzène, Dean-Stark, APTS cat., reflux, 12 h.  
D : *p*-Bromobenzaldéhyde (1 éq.), benzène, Dean-Stark, APTS cat., reflux, 12 h.

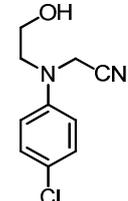
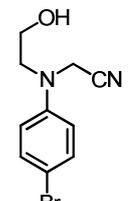
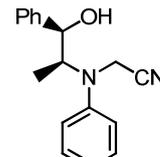
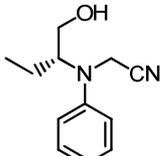
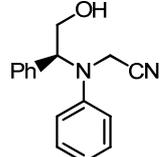
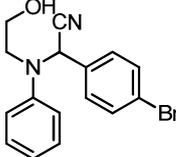
1 : TMSCN (2 éq.), AcOH (2 éq.), MeCN, reflux, 12 h.

2 : KCN (8 éq.), AcOH, 70°C, 1 h.

3 : TMSCN (2 éq.), AcOH, 70°C, 1 h.

4 : TMSCN (2 éq.), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, t.a., 15 min.

Entrée	Substrat	Oxazolidine (Méthode)	Ouverture de l'oxazolidine (Méthode)	Produit	Rendement global	
1	II.6	A	1		II.15	82
2	II.7	A	1		II.16	84
3	II.8	A	1		II.17	80
4	II.9	A	1		II.18	82

Entrée	Substrat	Oxazolidine (Méthode)	Ouverture de l'oxazolidine (Méthode)	Produit	Rendement global
5	II.10	A	4	 II.19	44
6		B	3		81
7	II.11	A	1	 II.20	Dég.
8		B	4		64
9	II.12	A	4	 II.21	81
10	II.13	A	4	 II.22	85
11	II.14	C	2	 II.23	82
12	II.6	D	2	 II.24	79

### c. Activation de l'alcool et cyclisation

Nous avons finalement étudié l'étape cruciale d'alkylation intramoléculaire. Avec des substrats N-alkyle, l'activation de l'alcool se fait usuellement par le chlorure de thionyle de façon quasi quantitative à température ambiante. La chloration est alors facilitée par assistance nucléophile de l'azote : un intermédiaire de type aziridinium est formé puis ouvert par un ion chlorure (schéma II.5).

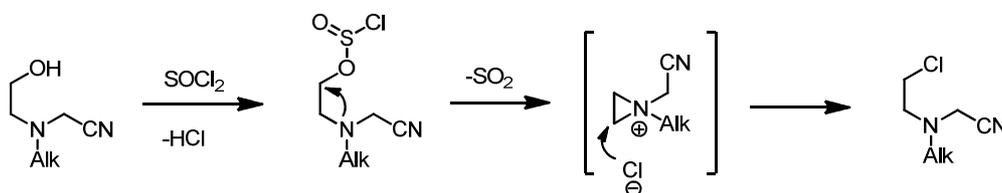


Schéma II.5 – Chloration avec assistance nucléophile

La réactivité des anilines **II.15-20** s'est révélée bien différente. En effet, le traitement de **II.6** par  $\text{SOCl}_2$  n'a conduit à aucune conversion au bout de 12 h à température ambiante. En réalisant cette même réaction à  $60^\circ\text{C}$  dans le chloroforme, la conversion est totale après 3 h. mais le rendement de 37% après chromatographie est décevant (schéma II.6). Ceci suggère que l'assistance nucléophile décrite au schéma II.5 n'est pas possible avec un substituant aryle sur l'azote.

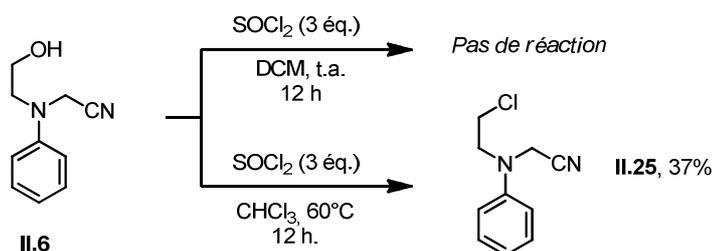


Schéma II.6 – Chloration de II.6 par le chlorure de thionyle

Nous avons par conséquent tenté un autre mode d'activation de l'alcool, par formation d'un mésylate. Cette fois, dans des conditions standard ( $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{DCM}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h.), la réaction est quantitative et le produit est en général suffisamment stable pour être isolé par simple lavage de la phase organique. Le brut réactionnel est alors directement engagé dans la réaction d'alkylation intramoléculaire pour obtenir l'azétidine. Nous avons alors constaté avec plaisir que l'étape de cyclisation fonctionne aussi bien et dans les mêmes conditions ( $\text{tBuOK}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) que pour les substrats N-alkyl. C'est ainsi que les azétidines **II.26-31** ont été obtenues avec de très bons rendements (figure II.3).

Intéressons-nous à présent aux anilines **II.21-23**. La présence de substituants sur le cycle de la future azétidine soulève la question de la diastéréosélectivité de la cyclisation (schéma II.7).

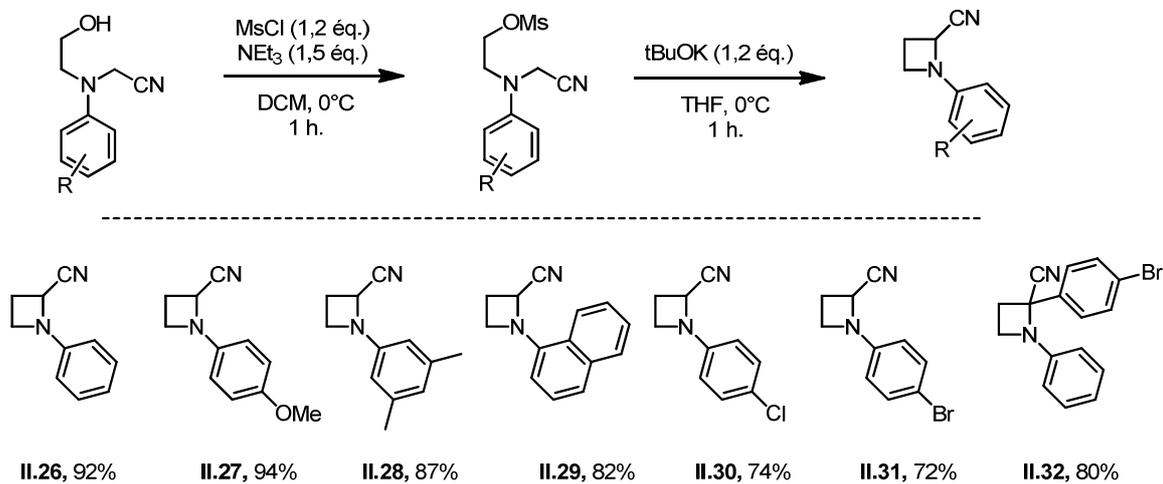


Figure II.3 – Formation d'azétidines par méthylation/cyclisation

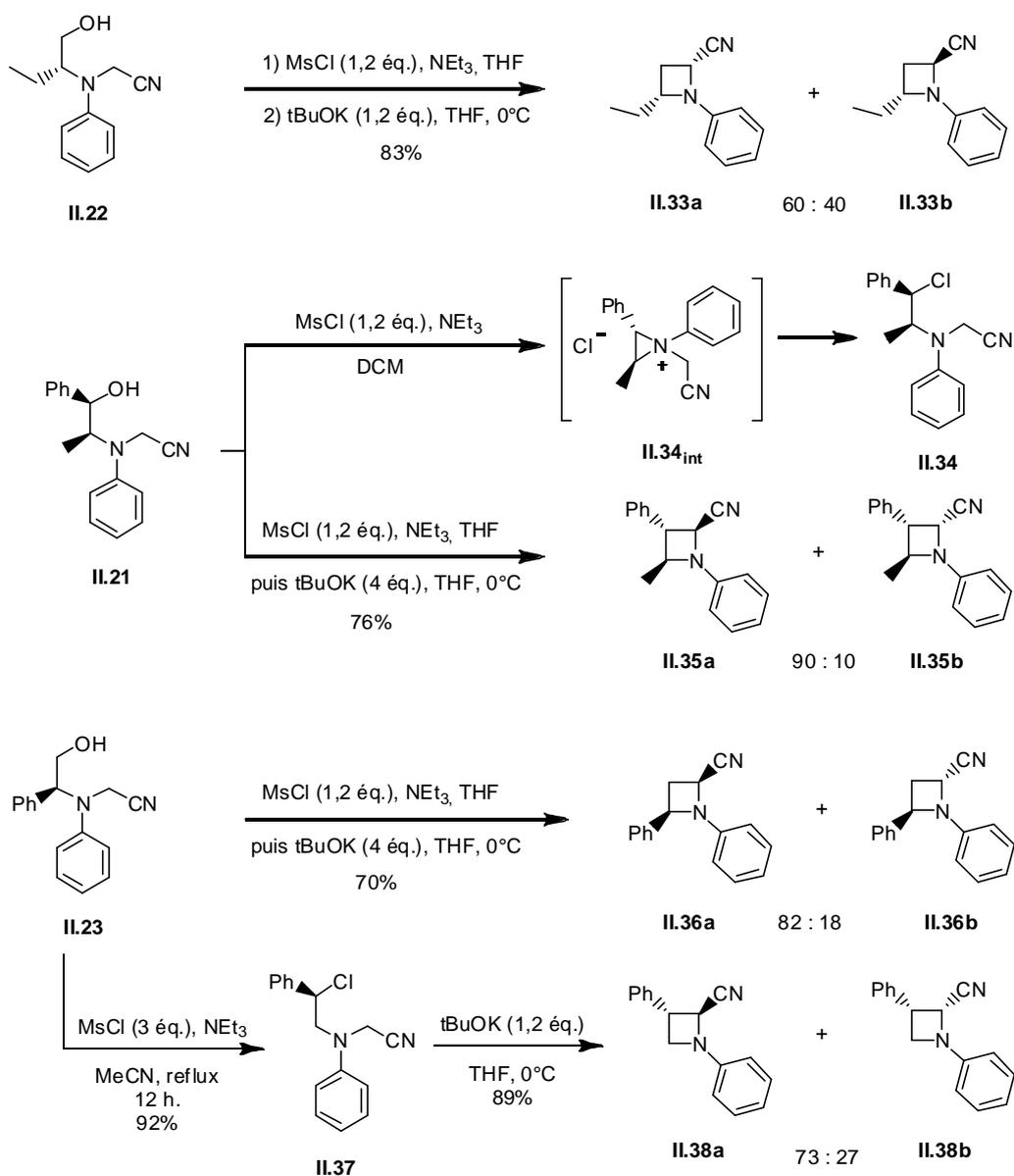


Schéma II.7 – Diastéréosélectivité de la cyclisation

Le composé **II.22**, avec un substituant éthyle, fournit un mélange 6/4 d'épimères **II.33a** et **II.33b**, qui ont pu être séparés par CCM préparative. La stéréochimie des substituants a été établie par nOesy. La méthylation de **II.21**, dont la fonction alcool benzylique est plus réactive que dans le substrat précédent, conduit exclusivement au chloré benzylique **II.34**. Il s'agit du produit d'un réarrangement du même type que celui présenté dans le schéma II.5, impliquant l'intermédiaire aziridinium **II.34<sub>int.</sub>**. Cependant, **II.34** n'a pas pu être isolé par extraction, étant hydrolysé au cours du traitement aqueux. C'est pour cela que la méthylation a été réalisée dans le THF et a été suivie par l'ajout du tBuOK (4 éq.) directement dans le milieu réactionnel. Un mélange d'épimères 90 :10 a ainsi été obtenu. La stéréochimie de l'isomère majoritaire **II.35a** a été confirmée par diffraction aux rayons X (figure II.4).

Par ailleurs, la réactivité de **II.23** est particulièrement intéressante, dans la mesure où différents régioisomères peuvent être obtenus selon les conditions réactionnelles. En effet, si la méthylation est réalisée à 0°C, les azétidines **II.36a** et **II.36b**, substituées en position 2 et 4, sont obtenues dans un ratio 82 : 18 par cyclisation de **II.39**. En revanche, le chauffage du méthylation **II.39** dans l'acétonitrile force la formation de l'aziridinium **II.40** qui est ensuite ouvert de façon régiosélective en position benzylique (schéma II.8). On obtient *in fine* les azétidines **II.38a** et **II.38b**, substituées cette fois en position 2 et 3, dans un ratio 73 : 27.

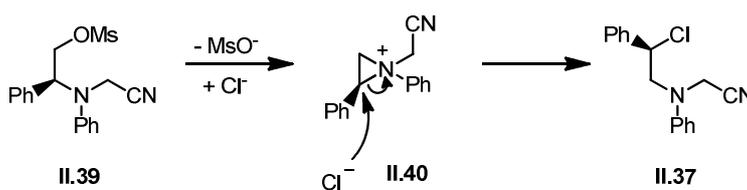


Schéma II.8 – Réarrangement thermique de II.39

### 3. Prédiction de la stéréosélectivité de la cyclisation

Des calculs AM1 (B3LYP 6.31G+) ont été menés pour déterminer la stabilité relative des différents diastéréoisomères obtenus après cyclisation. Nous voulons ainsi vérifier si les ratios diastéréoisomériques de la cyclisation sont dictés par la thermodynamique. L'équilibre entre les deux isomères serait assuré par une épimérisation des cyanoazétidines en milieu basique (schéma II.9).

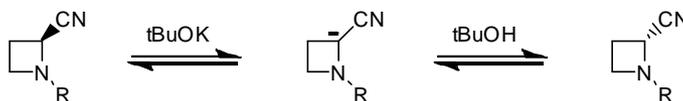
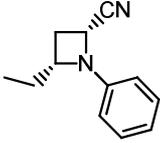
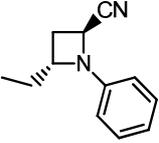
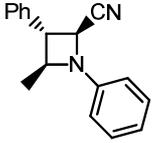
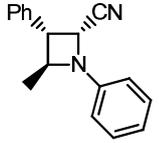
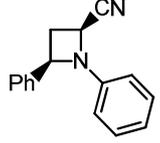
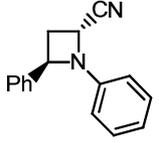
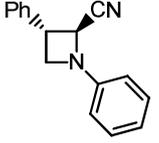
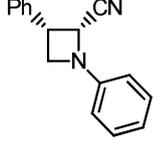


Schéma II.9 – Épimérisation des cyanoazétidines en présence d'une base forte

Ainsi, nous allons évaluer le pouvoir prédictif de la modélisation dans la détermination du diastéréoisomère majoritaire formé lors de la cyclisation. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau II.2.

**Tableau II.2** – Stabilité relative de diastéréoisomères 2,4-disubstitués

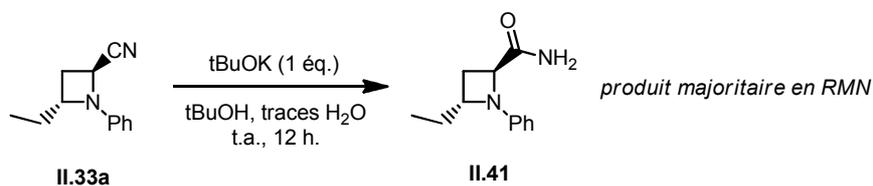
Azétidines				
	<b>II.33a</b>	<b>II.33b</b>	<b>II.35a</b>	<b>II.35b</b>
Énergies calculées (au)	-572,08178889	-572,082558243	-762,78836669	-762,78550949
Distribution calculée à 25°C	70	30	95	15
Distribution expérimentale	40	60	90	10
Azétidines				
	<b>II.36a</b>	<b>II.36b</b>	<b>II.38a</b>	<b>II.38b</b>
Energies calculées (au)	-723,68316775	-723,68207657	-723,67780645	-723,67599308
Distribution calculée à 25°C	76	24	85	15
Distribution expérimentale	82	18	73	27

Les structures optimisées ont montré une légère préférence pour les composés *cis* dans le cas des azétidines 2,4-disubstituées **II.33** et **II.36**. Dans le cas des azétidines dérivées de la noréphédrine **II.35** et du phénylglécyinol **II.38**, les calculs suggèrent que les composés 2,3-*trans* sont plus stables.

Pour les couples de diastéréoisomères **II.35a-b**, **II.36a-b** et **II.38a-b**, les distributions expérimentales sont en bon accord avec les distributions calculées. Ceci laisse penser que dans ces cas, le contrôle thermodynamique est rapidement atteint. Cependant, dans le cas de **II.33a-b**, le ratio calculé ne correspond pas avec les résultats expérimentaux. Trois explications peuvent être avancées afin de justifier cet écart :

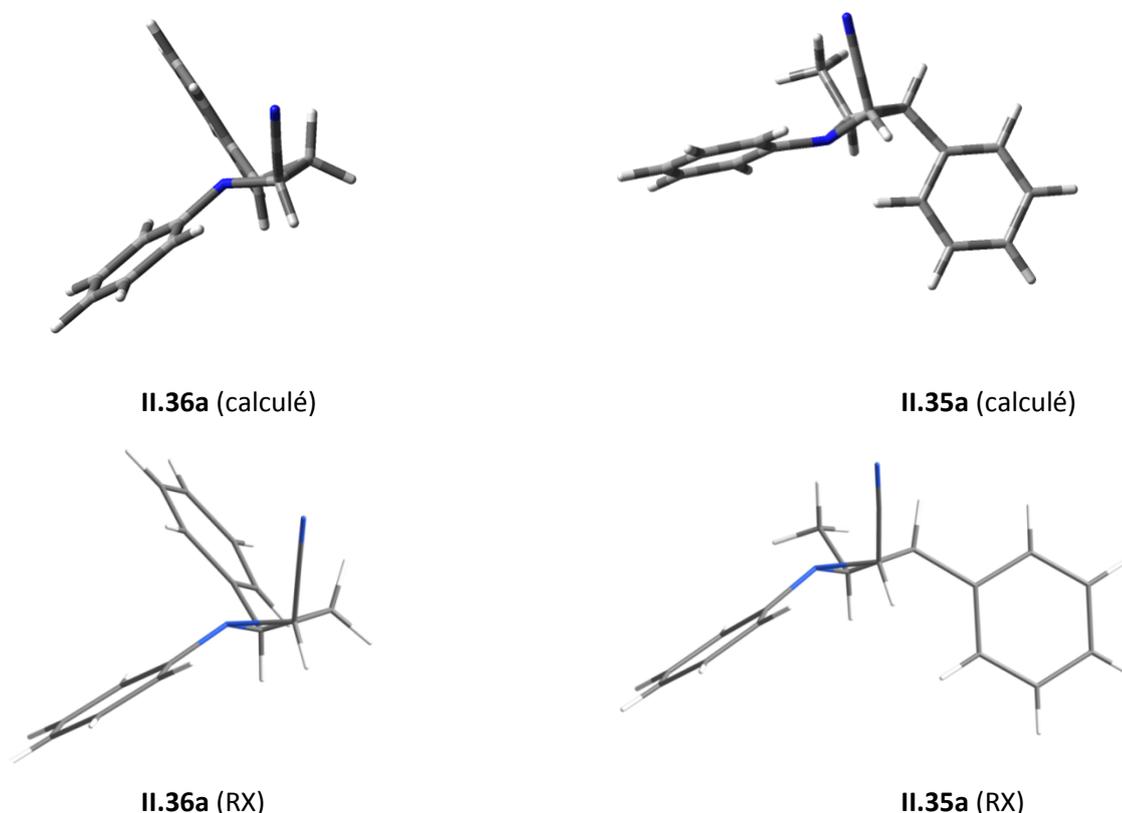
- Les calculs sont erronés et ne reflètent pas la stabilité relative réelle ;
- Les conditions réactionnelles n'ont pas permis d'atteindre l'équilibre thermodynamique ;
- La détermination de la stéréochimie relative des substituants, réalisée par nOesy, est fautive.

Face à ce constat, nous avons tenté d'épimériser l'azétidine **II.33a** en présence de tBuOK. Malheureusement, la présence d'une faible quantité d'eau a conduit à l'hydrolyse lente du nitrile en amide **II.41** (schéma II.10). Aucune épimérisation n'a été observée en CCM ou en RMN, sans que l'on sache si l'eau présente en est la cause.



**Schéma II.10** – Tentative d'épimérisation de **II.33a**

Les structures optimisées (niveau MP2) ainsi que les clichés aux rayons X de **II.35a** et **II.36a** sont représentés en figure II.4. Nous pouvons remarquer que le caractère plan du cycle de l'azétidine est marqué, bien plus que pour les N-alkyl azétidines, qui adoptent une forme d'enveloppe plus prononcée. Les angles de déviation par rapport au plan sont ainsi de 25° pour **II.36a** et 23° pour **II.35a**. Les structures calculées sont en bon accord avec celles obtenues par rayons X, qui montrent un angle de déviation par rapport au plan de 32° aussi bien pour **II.35a** que pour **II.36a**. De plus, ces calculs suggèrent une structure plutôt rigide avec peu de changements conformationnels, les substituants pseudo-axiaux et pseudo-équatoriaux étant peu différenciés.



**Figure II.4** – Comparaison entre structures optimisées et clichés RX

## 4. Réactivité des produits obtenus

Différentes transformations ont été testées sur les N-arylazétidines afin d'explorer les applications synthétiques possibles et comparer leur réactivité avec leurs équivalents N-alkylés.

Dans ce cadre, la formation du sel d'azétidinium **II.42** par méthylation de **II.26** a été effectuée avec succès avec un excès diastéréoisomérique d'environ 50%. L'ouverture de ce sel par l'azoture de sodium a conduit à un mélange des deux régioisomères **II.43a** et **II.43b** (schéma II.11). Le produit majoritaire est issu de l'attaque nucléophile en  $\alpha$  du nitrile, ce qui avait déjà été observé dans le cas des N-alkyl azétidines.

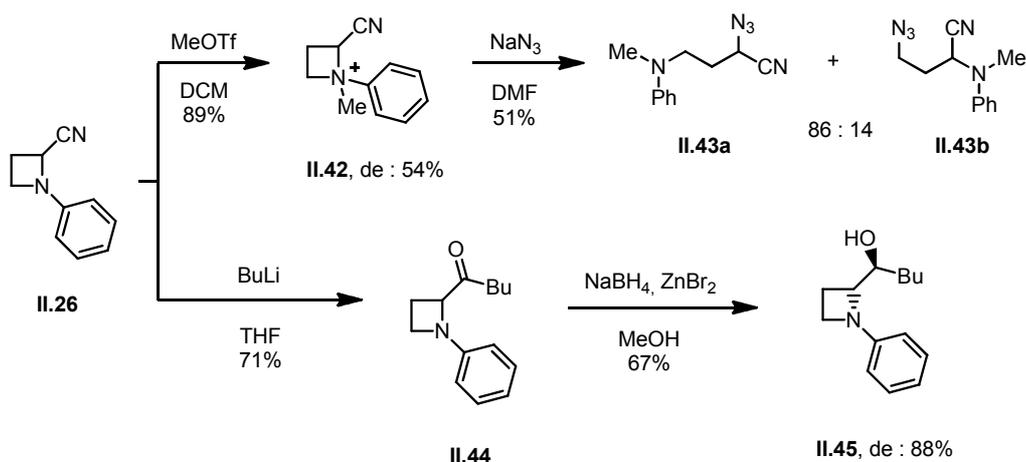


Schéma II.11 – Fonctionnalisation de **II.26**

L'addition d'un lithien a permis l'obtention de la cétone **II.44**. Celle-ci a été réduite de façon diastéréosélective en utilisant un acide de Lewis, le bromure de zinc. La formation du diastéréoisomère majoritaire *anti* s'explique par le modèle chélaté présenté figure II.5.

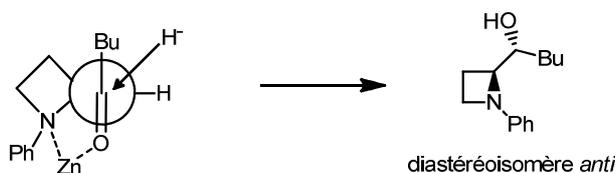
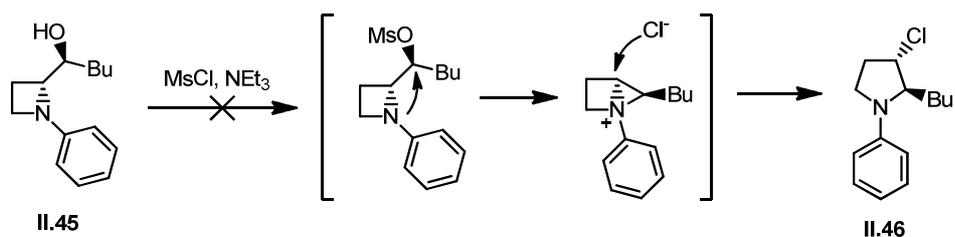


Figure II.5 – Modèle chélaté expliquant la diastéréosélectivité de la réduction de **II.44**

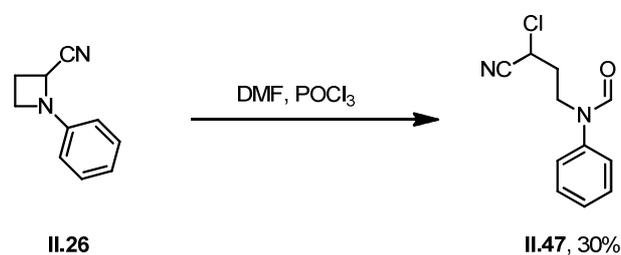
Enfin, le traitement de l'alcool **II.45** par le chlorure de mésyle n'a pas permis d'obtenir la chloropyrrolidine **II.46** attendue (schéma II.12). Une telle réaction avait déjà été décrite sur des N-alkyl azétidines<sup>81</sup>, mais ici l'azote n'est visiblement pas suffisamment nucléophile pour former l'intermédiaire aziridinium.

<sup>81</sup> Durrat, F. ; Vargas-Sanchez, M. ; Couty, F. ; Evano, G. ; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3286-3297.



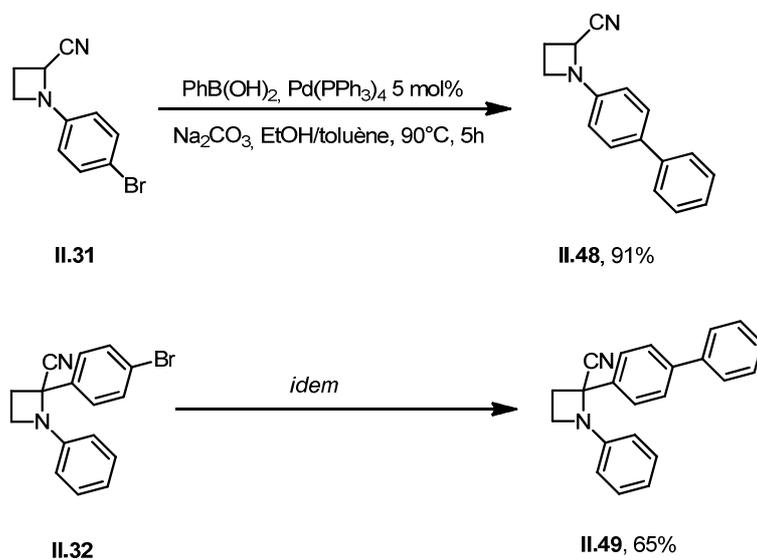
**Schéma II.12** – Tentative d'extension de cycle sur **II.45**

Ensuite, une fonctionnalisation du cycle aromatique de **II.26** par réaction de Vilsmeier-Haack a été envisagée, afin d'introduire une fonction aldéhyde. Cependant, le produit majoritaire obtenu est le formamide **II.47**, avec un rendement non optimisé de 30%. Il est vraisemblablement issu d'une attaque nucléophile de l'azote sur le réactif de Vilsmeier, suivie par l'ouverture régiosélective du cycle par un ion chlorure (schéma II.13).



**Schéma II.13** – Tentative de carbonylation du cycle aromatique

Enfin, nous avons fonctionnalisé par couplage de Suzuki-Miyaura les bromures d'aryle **II.31** et **II.32** et obtenu sans surprise les biphényles **II.48** et **II.49** correspondants (schéma II.14).



**Schéma II.14** – Formation de biaryles par couplage pallado-catalysé

## II. Transformation des 2-cyanoazétidines en homopropargylamines

Comme mentionné à la fin du chapitre 1 (schéma I.65), une réactivité inattendue de la cyanoazétidine **II.50** a été observée lors de la réaction avec l'oxyde de dibutylétain et le TMSN<sub>3</sub>. Le produit majoritaire est l'homopropargylamine **II.55**, isolée avec un rendement de 30%. Sa formation peut être expliquée par le mécanisme proposé en figure II.6.

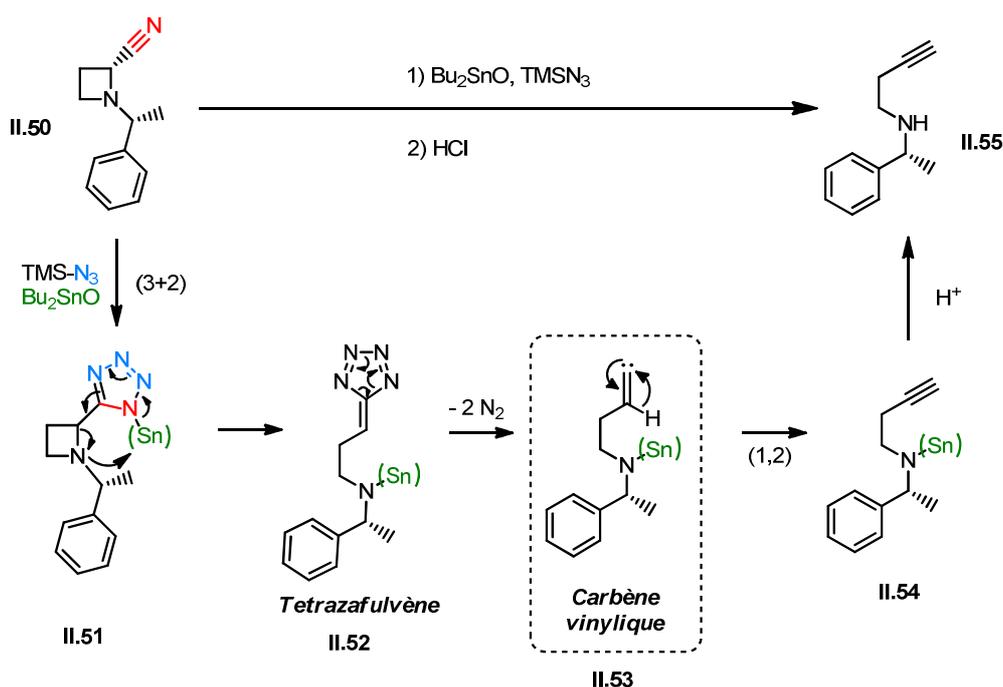


Figure II.6 – Mécanisme proposé de la formation de **II.55**

La première étape est la cycloaddition [3+2] dipolaire entre l'azoture et le nitrile catalysée par l'oxyde d'étain, qui conduit au tétrazole stannylé **II.51**. Celui-ci se réarrange : le complexe d'étain est transféré du tétrazole vers l'azote de l'azétidine, ce qui entraîne la désaromatisation du tétrazole et l'ouverture du cycle de l'azétidine. Le tétrazafulvène **II.52** résultant est instable et se décompose en expulsant deux molécules de diazote, générant ainsi le carbène vinylique **II.53**. Celui-ci évolue alors par un réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell, ce qui conduit à l'alcyne **II.54** puis **II.55** après hydrolyse acide.

Nous avons alors tenté d'exploiter cette transformation en optimisant le rendement en amine homopropargylique. Cette réaction a ensuite été appliquée à diverses azétidines, en faisant varier le groupement sur l'azote ainsi que les substituants sur le cycle de l'azétidine.

## 1. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons choisi les substrats **II.56** et **II.58** comme références et fait varier les conditions réactionnelles : solvant, quantité de réactifs et température. Les différents essais ont été suivis par CCM et ont été stoppés après conversion totale du produit de départ. De plus, afin de faciliter la purification, les amines formées ont été isolées sous forme de carbamate après réaction avec le  $\text{Boc}_2\text{O}$ . L'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau II.3.

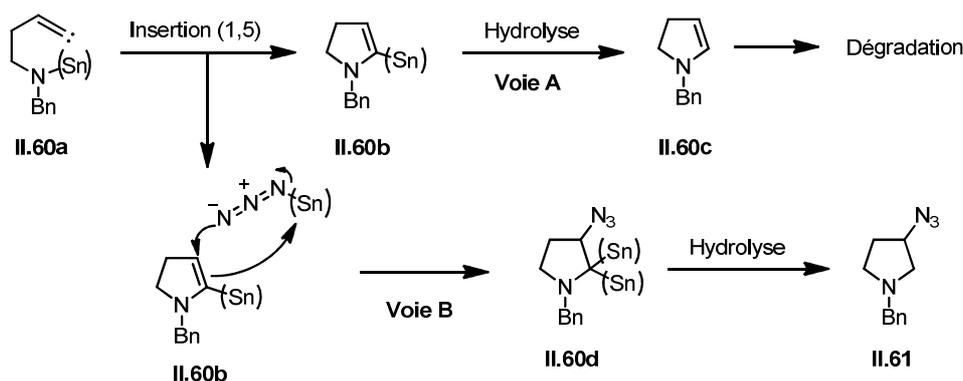
Tableau II.3 – Optimisation des conditions réactionnelles



Entrée	Azétidine	$\text{Bu}_2\text{SnO}$ (éq.)	$\text{TMSN}_3$ (éq.)	Conditions	Rendement
1		0,6	10	Toluène, 50°C, 24 h.	5
2		2	10	Toluène, 60°C, 24 h.	37
3		2,4	6	Toluène, 60°C, 24 h.	33
4		1,5	1,5	Toluène, 60°C, 24 h.	26
<b>5</b>		<b>0,25</b>	<b>1,5</b>	<b>Toluène, 60°C, 96 h.</b>	<b>69</b>
6	<b>II.56</b>	0,25	1,5	MeCN, 60°C, 96 h.	0
7		0,25	1,5	MeOH, 60°C, 96 h.	0
8		0,25	1,5	THF, 60°C, 96 h.	55
9		0,25	1,5	$\text{CHCl}_3$ , 60°C, 96 h.	60
10		2	10	70°C, 24 h.	52
11		0,25	1,5	110°C, 24 h.	5
<b>12</b>	<b>II.58</b>	<b>0,25</b>	<b>1,5</b>	<b>60°C, 72 h.</b>	<b>86</b>

Il apparaît que cette réaction est relativement délicate : un excès d'oxyde d'étain (entrée 4) ou de  $\text{TMSN}_3$  (entrée 1) ainsi qu'une température trop élevée (entrée 11) diminuent fortement le rendement. Nous avons également testé différents solvants : l'acétonitrile inhibe la réaction (entrée 6) tandis que le méthanol conduit à un mélange de produits (entrée 7). Le THF et le chloroforme permettent également d'obtenir le produit désiré, mais avec des rendements légèrement inférieurs (entrées 8 et 9).

Notons également que dans le cas de l'entrée 2, avec un large excès de  $\text{TMSN}_3$ , la pyrrolidine **II.61** a pu être isolée en faible quantité (schéma II.15). Sa présence constitue un élément important pour comprendre les mécanismes compétitifs mis en jeu. Sa formation peut en effet s'expliquer par une réaction d'insertion du carbène vinylique **II.60a** dans la liaison azote-étain. Le composé stannylé **II.60b** obtenu est soit hydrolysé en fin de réaction (voie A), soit engagé dans une réaction isoélectronique d'une réaction ène avec l'espèce catalytique  $\text{Bu}_2(\text{OTMS})\text{SnN}_3$  (voie B). Il se formerait la pyrrolidine distannylée **II.60d** qui subirait une double proto-déstannylation lors de l'hydrolyse acide et conduirait ainsi au produit **II.61**.



**Schéma II.15** – Mécanisme proposé de formation de **II.61**

Au vu de ces résultats, nous avons finalement retenu les conditions de l'entrée 5 pour l'exemplification de la réaction : 0,25 éq. de  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ , 1,5 éq. de  $\text{TMSN}_3$ , dans le toluène à  $60^\circ\text{C}$  durant 96 h.

Précisons également que ces résultats sont reproductibles et ne semblent pas être altérés par la montée en échelle. En effet, la transformation de **II.56** en **II.57** a été reproduite à l'échelle de 1 mmol et de 4,5 mmol avec un rendement égal de 69%.

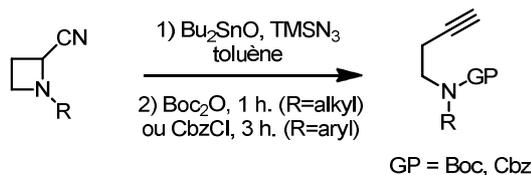
## 2. Exemplification de la réaction

### a. Effet des substituants en position 1, 3 et 4

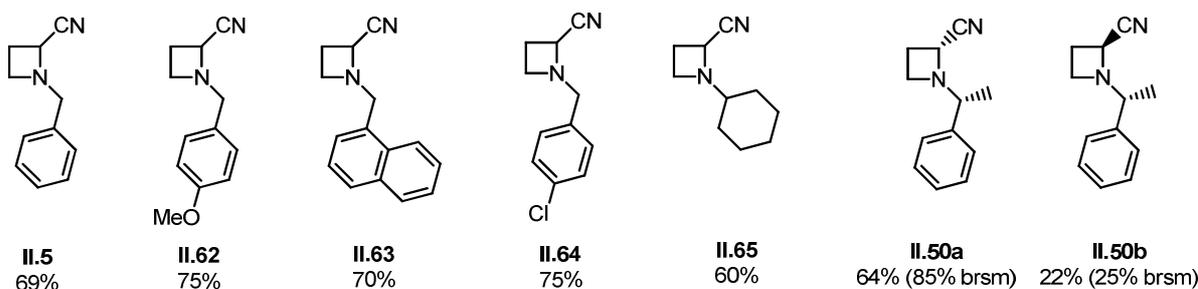
#### i. Résultats

Les conditions réactionnelles ont été appliquées à différents substrats, en faisant varier dans un premier temps les substituants sur les positions 1, 3 et 4.

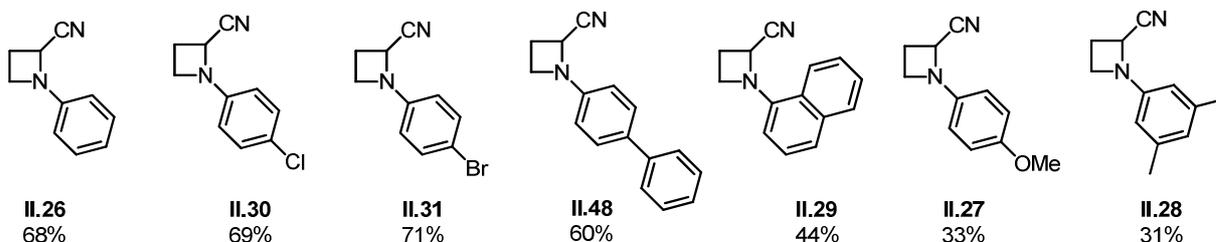
Nous avons tout d'abord examiné l'influence du groupement sur l'azote (figure II.7). Les rendements sont corrects à bons, en général compris entre 60 et 75%, qu'il s'agisse d'un groupement benzyle, aryle ou alkyle. Les résultats sont néanmoins plus faibles dans les cas des groupements aryle électroenrichis (substrats **II.27** et **II.28**) et de la N-naphtyl azétidine **II.29**. De plus, une différence de réactivité importante entre les deux diastéréoisomères **II.50a** et **II.50b** est observée, **II.50a** réagissant de façon beaucoup plus propre que **II.50b**.



#### Substituents benzyle/alkyle



#### Substituents aryle



**Figure II.7** – Variation du groupement sur l'azote

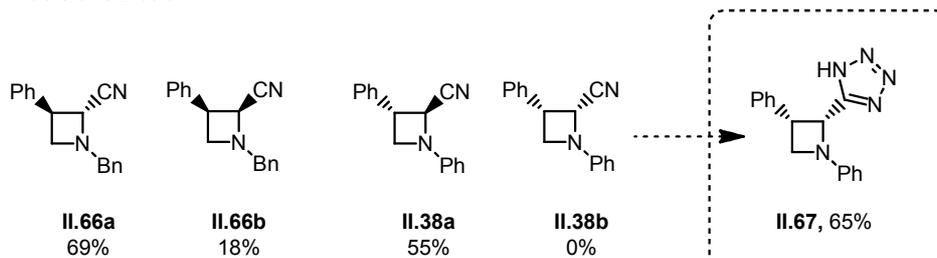
Nous avons ensuite étudié l'effet de substituants sur le cycle de l'azétidine, un paramètre qui s'est avéré crucial (figure II.8).

En effet, chacun des couples de diastéréoisomères **II.38a-b** et **II.66a-b** présente une réactivité bien différente. Les isomères 2,3-*trans* produisent l'alkyne avec un bon rendement, contrairement aux 2,3-*cis*. De façon similaire, les épimères dérivés de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine **II.69a-d** réagissent de façon inégale. Seul **II.69a** (qui présente une nouvelle fois une stéréochimie 2,3-*trans*) a permis d'obtenir un bon rendement en alkyne de 86%. L'épimère **II.71** où l'azote est substitué par un benzhydryle conserve un bon rendement, mais étonnamment, aucune trace d'alkyne n'a été détectée avec l'azétidine N-allylée **II.72**.

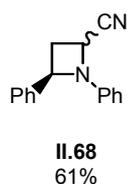
En outre, le mélange 1:1 de diastéréoisomères **II.68** a fourni un bon rendement de 61%, ce qui laisse penser que l'effet du substituant en position 3 est plus important que celui en position 4.

Enfin, notons que dans le cas des substrats **II.38b**, **II.69d** et **II.72**, les tétrazolylazétidines **II.67**, **II.70** et **II.73** ont précipité en cours de réaction et ont été isolées par simple filtration.

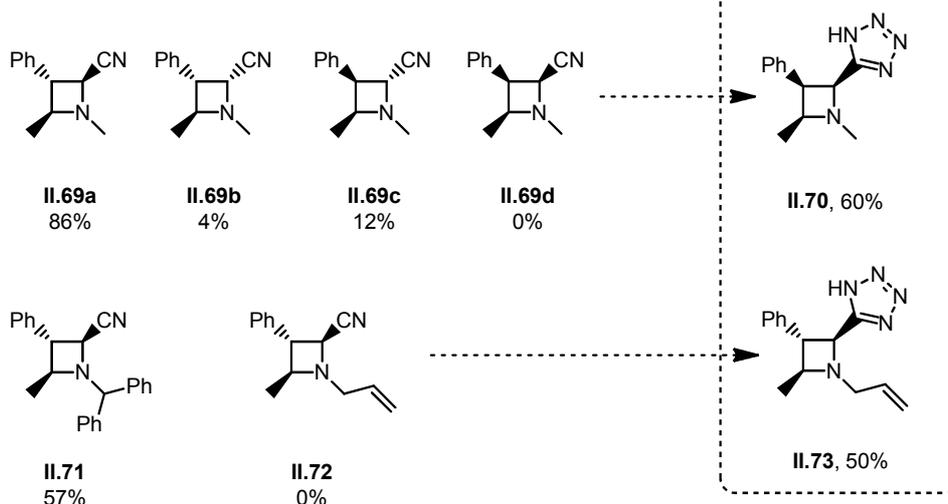
**Positions 2 et 3**



**Positions 2 et 4**



**Positions 2, 3 et 4**



**Figure II.8** – Effet des substituants sur le cycle de l'azétidine

ii. Interprétation mécanistique

La dernière observation mentionnée au paragraphe précédent mérite de s'y attarder quelque peu : comment peut-on expliquer le fait que le produit majoritaire soit parfois la tétrazolylazétidine et non l'alcyne ? Autrement dit, pourquoi le tétrazole stannylé intermédiaire ne se fragmente-t-il pas dans certains cas et quel(s) phénomène(s) rationalisent la formation de **II.67**, **II.70** et **II.73** ?

Afin d'apporter des éléments de réponse, reprenons le mécanisme de la réaction (schéma II.16). La cycloaddition entre le nitrile et l'espèce catalytique  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{N}_3)\text{OTMS}$  produit le tétrazole stannylé **II.5a**. A ce stade, il existe deux voies d'évolution possibles.

- Voie A : le tétrazole se désaromatise induisant l'ouverture de l'azétidine et générant le carbène vinylique *via* le tétrazafulvène **II.5b**
- Voie B : une substitution nucléophile du tétrazole sur le  $\text{TMSN}_3$  a lieu. L'échange étain-silicium conduit au tétrazole silylé **II.5d**, qui est stable à 60°C et ne se réarrange pas. Après hydrolyse, le produit formé est le tétrazole **II.5f**.

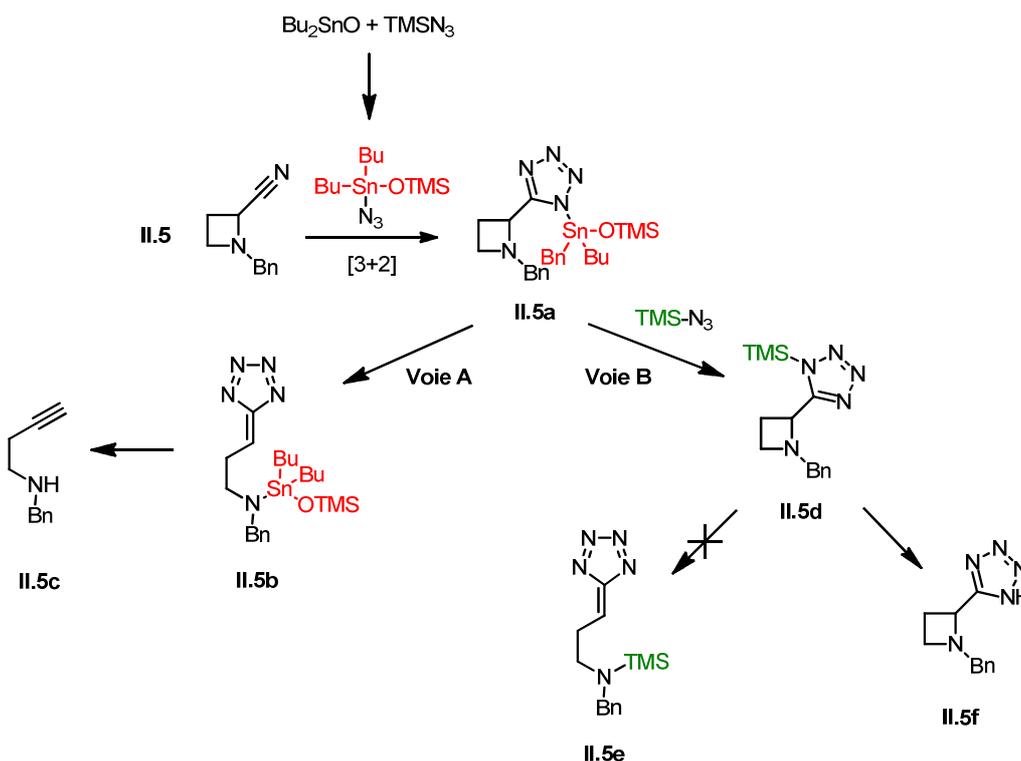


Schéma II.16 – Chemins réactionnels possibles

L'explication résiderait donc dans le fait que la stéréochimie des substituants modifie la géométrie de l'intermédiaire **II.5a** et par conséquent la cinétique relative des voies A et B. En particulier, dans l'intermédiaire **II.74** (figure II.9), les trois substituants de stéréochimie *trans* se retrouvent tous trois en position pseudo-équatoriale dans la conformation la plus stable. Il en résulte une certaine proximité spatiale entre le complexe d'étain et le doublet libre de l'azote. Cette géométrie favorise alors le transfert de l'étain vers l'azote de l'azétidine et ainsi la formation du tétrazafulvène.

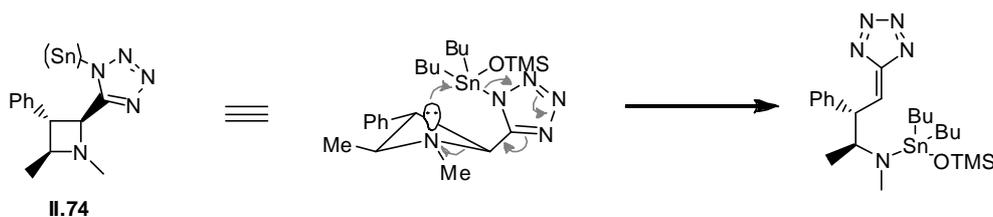


Figure II.9 – Proximité entre l'atome d'étain et le doublet libre de l'azote dans **II.74**

## b. Cas des azétidines disubstituées en position 2

Tous les substrats présentés jusqu'à présent génèrent des carbènes vinyliques possédant un hydrogène en  $\alpha$  capable de migrer et former un alcyne vrai. Nous avons voulu essayer de remplacer cet hydrogène par un autre substituant, alkyle ou aryle. Pour cela, la réactivité des azétidines **II.32**, **II.75** et **II.77**, disubstituées en position 2, a été testée (schéma II.17).

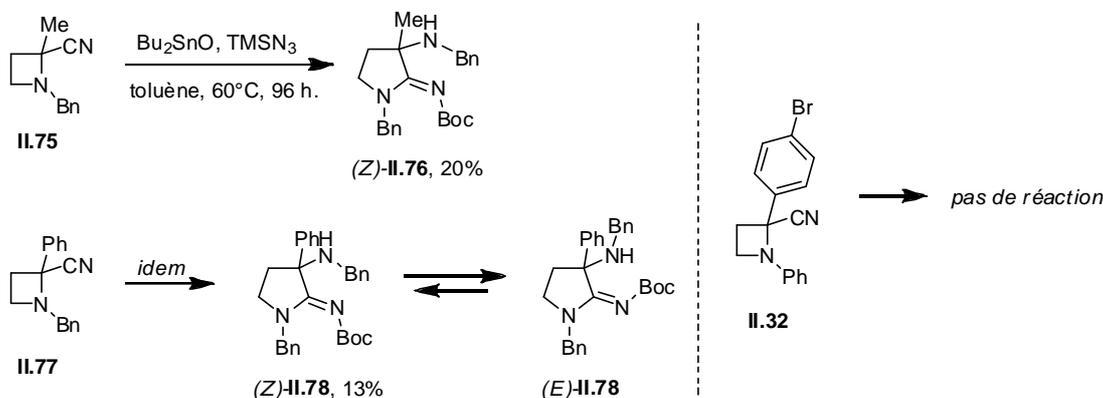
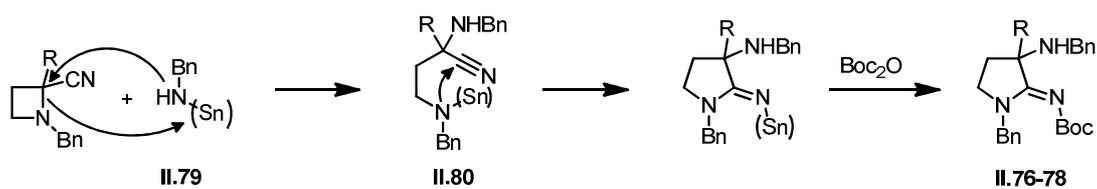


Schéma II.17 – Réaction d'azétidines 2-disubstituées

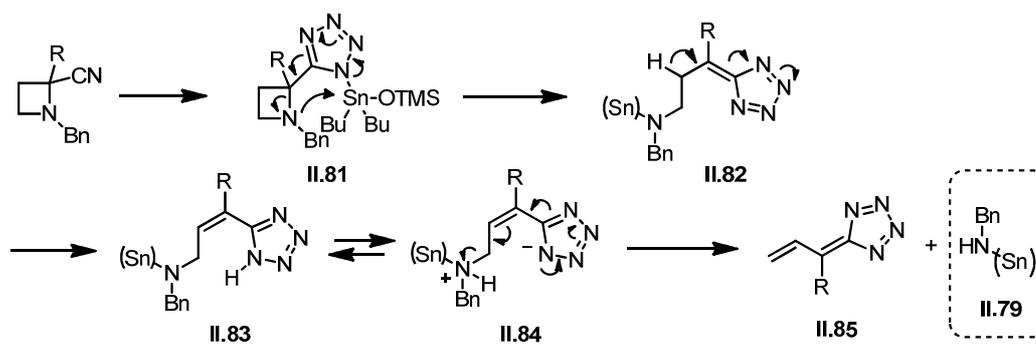
Tandis que la N-phénylazétidine **II.32** ne réagit pas à 60°C, les N-benzyl **II.75** et **II.77** réagissent de façon similaire et inattendue. Les produits majoritaires isolés sont en effet les iminopyrrolidines **II.76** et **II.78** avec un rendement toutefois modeste. On observe de plus en RMN une isomérisation progressive entre les deux diastéréoisomères de **II.78**. Alors qu'uniquement l'imine (Z), produit cinétique, est observée juste après la réaction, seule la forme (E), plus stable, est détectable après trois jours d'isomérisation dans le chloroforme à température ambiante. Sa structure a été confirmée par diffraction aux rayons X.

Le mécanisme que nous pouvons proposer pour la formation de ces produits est représenté dans le schéma II.18. L'étape clé serait l'ouverture régiosélective de l'azétidine de départ par la benzylamine stannylée **II.79**. L'aminonitrile **II.80** subit alors une cyclisation par addition de l'amine stannylée sur le nitrile, pour conduire après formation du carbamate aux iminopyrrolidines **II.76-78**. Il reste néanmoins à expliquer la formation de **II.79**. Un mécanisme envisageable serait une tautomérie tétrazafulvène/tétrazole, qui convertirait **II.82** en **II.83**. La protonation de l'amine par le tétrazole, acide, permettrait à **II.84** de subir une réaction d'élimination, qui produirait le tétrazafulvène **II.85** et la benzylamine stannylée **II.79**. Aucun sous-produit de la réaction n'a toutefois pu être détecté afin d'étayer cette proposition.

**Ouverture de l'azétidine par II.79 et cyclisation**



**Génération de la benzylamine stannylée II.79**



**Schéma II.18 – Mécanisme proposé de formation de II.76 et II.78**

Ces derniers résultats concluent notre étude des facteurs principaux qui régissent la transformation d'azétidines en amines homopropargyliques. Afin de déterminer si la tension de cycle de l'azétidine et si la présence de l'azote sont également des paramètres déterminants pour pouvoir générer un carbène vinylique, nous avons tenté d'étendre cette réactivité à d'autres hétérocycles.

### III. Extension de la réaction à d'autres hétérocycles

#### 1. Effet de la taille du cycle en série azotée

La première étape a été de transposer la transformation décrite dans la partie précédente à d'autres aminonitriles cycliques, en faisant varier la taille du cycle (schéma II.19).

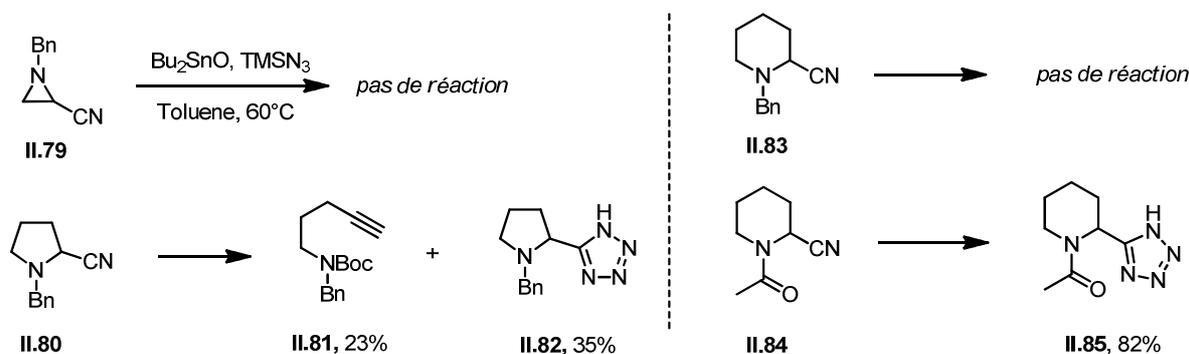


Schéma II.19 – Réactivité d'aminonitriles cycliques

Dans cette série, seule la cyanopyrrolidine **II.80** a fourni 23% d'alcyne **II.81**. Le tétrazole correspondant **II.82** a également été isolé. L'aziridine **II.79** et la pipéridine **II.83** n'ont pas du tout réagi alors que la N-acyl pipéridine **II.84** a été transformée en tétrazole **II.85** avec un très bon rendement de 82% sans que l'alcyne correspondant ne soit décelé.

Ceci suggère que l'état électronique du doublet non-liant sur l'atome d'azote influence grandement la cinétique de la cycloaddition. Celui-ci permet en effet la stabilisation de l'intermédiaire **II.86** par chélation avec le complexe d'étain (figure II.11). Ainsi, le fort caractère s dans le doublet de l'aziridine **II.79** et l'effet anomère dans la pipéridine **II.80** modulent la densité électronique sur l'atome d'azote et rendent la chélation moins favorable. En revanche, l'effet anomère a peu d'influence dans les cyanoazétidines en raison de leur géométrie contrainte, ce qui accroît la disponibilité du doublet de l'azote et favorise la cycloaddition. Enfin, dans le cas de **II.84**, la réaction est cinétiquement favorisée cette fois par la basicité de l'oxygène du groupe acyle.

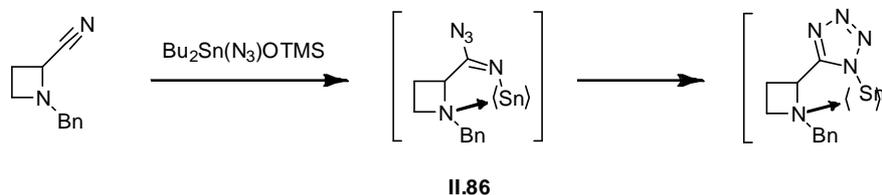


Figure II.11 – Stabilisation de l'intermédiaire réactionnel **II.86** par chélation

Par ailleurs, nous pouvons déduire de ces résultats que la tension de cycle de l'azétidine est également un paramètre clé pour favoriser la fragmentation du tétrazole au cours de la réaction. Ainsi, la pyrrolidine **II.80** qui possède une tension de cycle inférieure fournit un mélange d'alcyne et de tétrazole. La présence de ces deux produits illustre à nouveau les deux voies d'évolution compétitives présentées dans le schéma II.16.

## 2. Réactivité en série oxygénée

Au vu de tous les résultats précédents, il est maintenant tout naturel de se poser la question de l'extension de la réaction aux hétérocycles oxygénés correspondants. À ce titre, nous avons envisagé d'étudier la réactivité des cyanoépoxydes **II.87** et cyanooxétanes **II.88**, avec l'espoir d'obtenir respectivement des alcools propargyliques et homopropargyliques (schéma II.20).

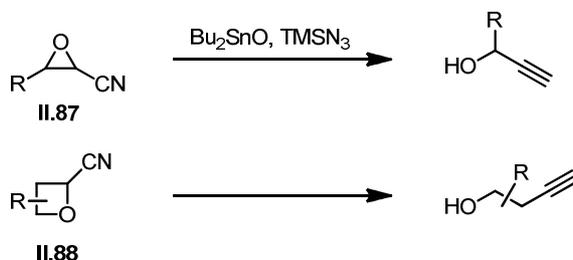


Schéma II.20 – Réactivité envisagée des cyanoépoxydes et cyanooxétanes

### a. Réactivité des cyanoépoxydes

Un premier essai a été effectué sur le cyanoépoxyde **II.89**. Dans les conditions standard, aucune trace d'alcool propargylique n'a été détectée. En revanche, le produit majoritaire observé est l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazole (AHBAT) **II.90** (schéma II.21).

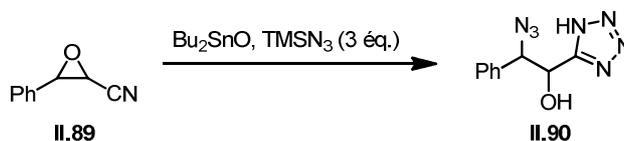


Schéma II.21 – Réactivité inattendue du cyanoépoxyde **II.89**

Nous reviendrons plus en détail sur cette réaction inattendue et sur ses différentes applications au chapitre 4.

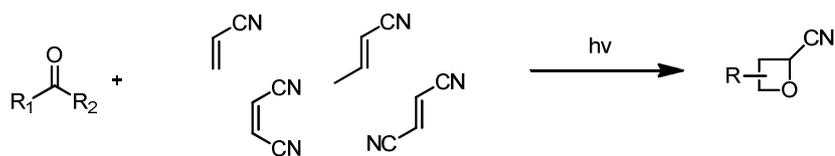
### b. Tentatives de synthèse de cyanooxétanes

Les cyanooxétanes sont l'autre type de substrat oxygéné que nous voulions tester. En tant qu'analogues des cyanoazétidines en série oxygénée, ils auraient pu permettre de conclure vis-à-vis de l'influence de l'hétéroatome présent au sein du cycle à quatre chaînons. Cependant, nous nous sommes heurtés aux difficultés de synthèse de cette famille de composés.

#### i. État de l'art

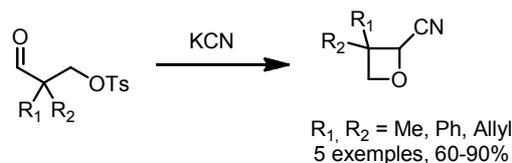
Les méthodes de synthèse de cyanooxétanes sont assez peu nombreuses. La plus courante est certainement la cycloaddition [2+2] photochimique de type Paterno-Büchi entre un carbonyle et une cyanooléfine<sup>82</sup> (schéma II.22).

<sup>82</sup> Exemples sélectionnés : (a) Turro, N. J. ; Farrington, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6056. (b) Chung, W.-S. ; Turro, N. J. ; Srivastava, S. ; Li, H. ; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7882-7883. (c) Chung, W.-S. ; Turro, N. J. ; Srivastava, S. ; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5020-5025.



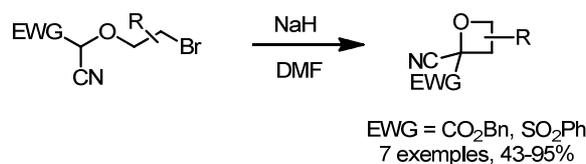
**Schéma II.22** – Réaction de Paterno-Büchi

D'autre part, quelques exemples de O-alkylation intramoléculaire de cyanhydrines ont également été reportés<sup>83</sup> (schéma II.23). Cependant, la diversité structurale accessible par ces méthodologies est assez limitée.



**Schéma II.23** – O-alkylation de cyanhydrines

Plus récemment, en 2015, le groupe de Bull<sup>84</sup> a décrit l'obtention de cyanooxétanes par C-alkylation intramoléculaire en présence d'une base forte. À chaque fois, la déprotonation est facilitée par la présence d'un second groupe électroattracteur (ester ou sulfone) en α du nitrile (schéma II.24).

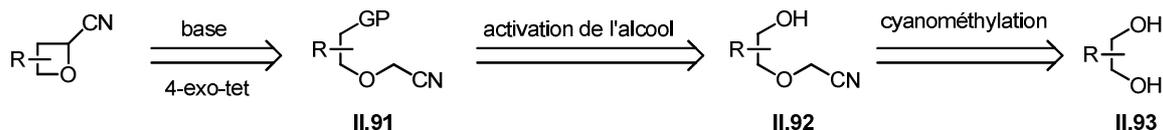


**Schéma II.24** – C-alkylation d'oxynitriles

C'est précisément en s'appuyant sur les travaux de Bull que nous avons envisagé d'adapter la voie de synthèse des cyanoazétidines à partir de β-aminoalcools, développée au paragraphe I de ce chapitre, à la synthèse de cyanooxétanes.

#### ii. Essais de synthèse de cyanooxétanes à partir d'un diol

La rétrosynthèse est relativement simple. Il suffirait en effet de partir d'un diol **II.93**, de le désymétriser en réalisant une mono-cyanométhylation, puis d'activer l'alcool resté libre et de cycliser l'oxynitrile **II.91** (schéma II.25).

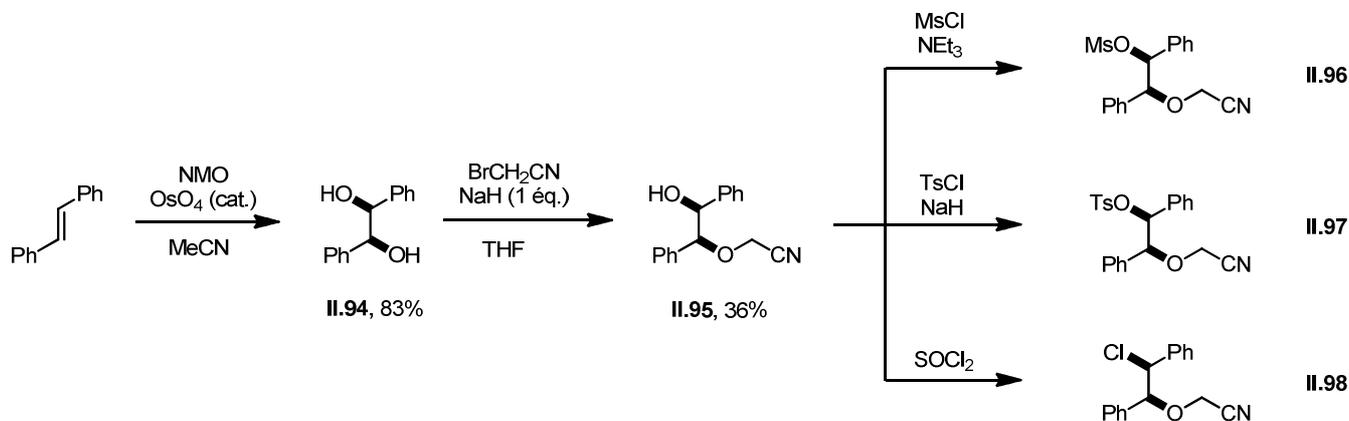


**Schéma II.25** – Rétrosynthèse proposée des cyanooxétanes

<sup>83</sup> Lucas, K. ; Weyerstahl, P. ; Marschall, H. ; Nerdel, F. *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 3607-3616.

<sup>84</sup> Davis, O. A. ; Croft, R. A. ; Bull, J. A. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 15446.

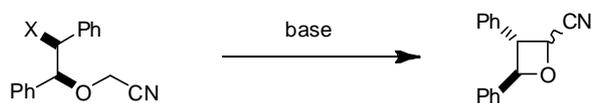
La synthèse de l'oxynitrile **II.95** a été réalisée en deux étapes, par dihydroxylation du trans-stilbène catalysée par le tétroxyde d'osmium suivie de la monoalkylation de **II.94** par le bromoacétonitrile. Cette étape de désymétrisation est cependant délicate dans la mesure où les sous-produits sont difficiles à séparer, ce qui explique en partie le faible rendement de 36% (schéma II.26).



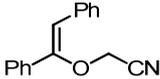
**Schéma II.26** – Synthèse de candidats à la cyclisation en cyanooxétanes

L'activation de l'alcool secondaire de **II.95** a alors été envisagée de trois façons différentes : par un mésylate, un tosylate ou un chlore. Dans chacun des cas, différentes bases ont été testées pour mener à bien la cyclisation. L'ensemble des essais est regroupé dans le tableau II.4.

**Tableau II.4** – Tentatives de cyclisation en cyanooxétanes



Entrée	X	Conditions	Produit majoritaire
1		tBuOK, THF	Pas de réaction
2	OMs ( <b>II.96</b> )	1) LiHMDS, THF 2) MeOD	
3	OTs	LiHMDS, THF	Pas de réaction
4	( <b>II.97</b> )	BuLi, THF	Dégradation

5		LiHMDS, THF	Pas de réaction
6	Cl	KHMDS, 18-crown-6, THF	Dégradation
7	(II.98)	LDA, THF	Dégradation
8		NaH, DMF	

Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de conditions permettant d'obtenir l'oxétane désiré : l'absence de réaction, la dégradation du milieu réactionnel ou une réaction d'élimination (entrée 8) ont été observées. Notons que les protons situés sur le méthyle du mésylate semblent plus acides que celui en  $\alpha$  du nitrile, puisqu'une deutération a été observée lors de l'utilisation de LiHMDS suivie d'une neutralisation au méthanol deutéré (entrée 2).

Face à ces échecs, nous avons, du moins provisoirement, abandonné ce projet de synthèse et de réactivité des cyanooxétanes.

*En conclusion, nous avons découvert une réactivité inhabituelle des cyanoazétidines comme précurseurs de carbènes vinyliques. La formation d'un tétrazole stannylé par cycloaddition suivie par l'ouverture de l'azétidine conduit à un tétrazafulvène qui se décompose en carbène par élimination de diazote. C'est ainsi que nous avons étudié la transformation des cyanoazétidines en amines homopropargyliques, développant ainsi une nouvelle voie d'accès à ces molécules, au potentiel synthétique certain, à partir de  $\beta$ -aminoalcools.*

*Le travail d'exemplification de cette réaction nous a alors conduits à développer une voie de synthèse des N-aryl-2-cyanoazétidines, en adaptant le savoir-faire du laboratoire. Ces composés n'ayant jamais été décrits jusqu'à lors, nous avons également tenu à explorer leur réactivité par diverses transformations synthétiques : fonctionnalisation du cycle aromatique et du nitrile et ouverture du sel d'azétidinium.*

*Enfin, nous avons tenté d'appliquer cette méthode de génération de carbènes vinyliques à d'autres hétérocycles. En série azotée, son efficacité est globalement limitée aux azétidines, qui sont les seules à allier une bonne réactivité du nitrile à une tension de cycle suffisante pour favoriser la formation du carbène. En série oxygénée, les cyanoépoxydes ont conduit à la formation d'une nouvelle famille de molécules, les AHBATs, auxquels le chapitre 3 sera consacré. En outre, nos efforts pour synthétiser des cyanooxétanes n'ont pas encore abouti, mais il est probable que ces substrats puissent réagir de façon analogue aux azétidines et être transformés en alcools homopropargyliques.*



## **CHAPITRE 3 :**

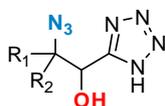
### **SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ D' $\alpha$ -HYDROXY- $\beta$ -AZIDOTÉTRAZOLES (AHBATs)**

—

### **RÉACTIONS « CLICK » ITÉRATIVES**



Au cours de ce chapitre, nous allons décrire la synthèse d'une nouvelle famille de molécules, les  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles (AHBATs, figure III.1), à partir de cyanoépoxydes. Leur réaction de formation était inattendue et a fait l'objet d'une optimisation, d'une exemplification et d'une étude mécanistique, étayée par des calculs de modélisation. Quelques réactions classiques de fonctionnalisation ont alors été testées sur ces nouveaux composés.



**Figure III.1** – Structure générale d'un AHBAT

Nous développerons ensuite l'utilisation de ces AHBATs en chimie click : les fonctions azoture et  $\alpha$ -hydroxytétrazole permettent en effet de réaliser deux réactions successives de cycloaddition de type CuAAC. En ce sens, les AHBATs constituent un nouveau type de plateforme moléculaire sur lesquelles deux réactions de ligation orthogonales peuvent être réalisées. Nous expliquerons alors comment ce processus peut même être mené de façon itérative, donnant ainsi accès à des polytriazoles.

Dans ce cadre, nous commençons ce chapitre par une courte introduction bibliographique. Nous détaillerons les réactions click existantes impliquant un azoture ainsi que les différentes stratégies développées permettant de réaliser deux réactions de CuAAC orthogonales.

## Introduction sur les CuAAC orthogonales

---

La notion de réaction click a été introduite par B. Sharpless en 2001 pour qualifier des réactions de ligation entre deux fonctions chimiques qui sont, entre autres, faciles à mettre en œuvre, thermodynamiquement favorables, chimio- et stéréosélectives, avec des rendements élevés et générant peu de sous-produits. La chimie click inclut également une notion de biocompatibilité : elle doit donc permettre de lier un substrat choisi à une biomolécule spécifique, ce qui implique des conditions de réactions douces.

Le développement exponentiel de la chimie click depuis son émergence a conduit à la mise au point de très nombreuses réactions, que nous ne détaillerons pas toutes ici. Nous centrerons notre propos sur les azotures, qui est une fonction de choix dans ce type de chimie dans la mesure où elle peut être introduite relativement facilement sur un substrat et s'avère être inerte vis-à-vis de beaucoup de fonctions et réactions chimiques.

### Réactions click impliquant un azoture

Les méthodes de ligation faisant intervenir un azoture peuvent être regroupées en deux familles, selon le mode de réactivité de l'azoture : cycloaddition [3+2] ou réduction.

La ligation la plus répandue est certainement la Cycloaddition Cuprocatalysée Alcyne-Azoture (CuAAC), développée séparément par Meldal<sup>85</sup> et Sharpless<sup>86</sup>, et qui conduit à un triazole, hétérocycle azoté aromatique particulièrement stable (schéma III.1). Seul le régioisomère 1,4-disubstitué **III.1** est obtenu par cette méthode, alors que la réaction analogue de RuAAC<sup>87</sup>, catalysée au ruthénium, permet de former l'autre régioisomère **III.2**, 1,5-disubstitué.

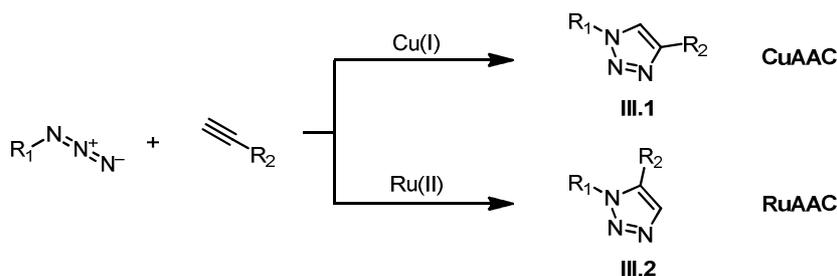


Schéma III.1 – Régiosélectivité obtenue par CuAAC et RuAAC.

Par ailleurs, une cycloaddition peut être réalisée sans catalyseur lorsque le partenaire de l'azoture est activé (schéma III.2). Cette activation est obtenue par tension de cycle dans le cas de la SPAAC (Strain-promoted Azide-Alkyne Cycloaddition) ou par la présence d'une liaison double particulièrement pauvre en électrons dans le cas de la crD-A (cycloaddition retro Diels-Alder).

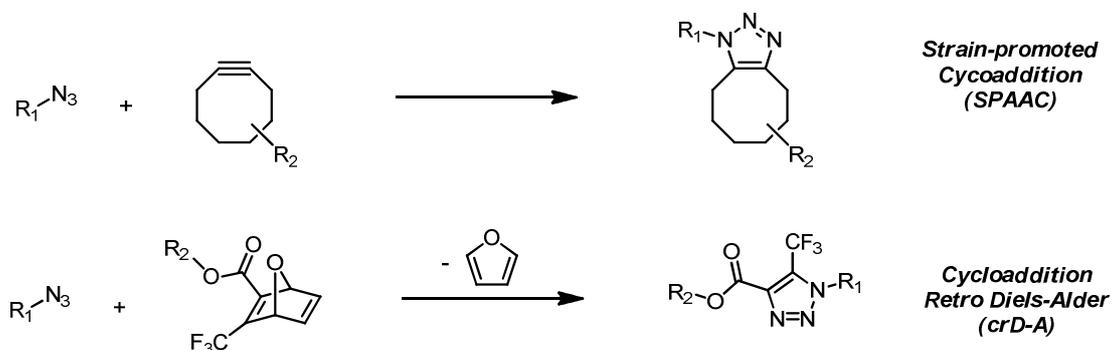


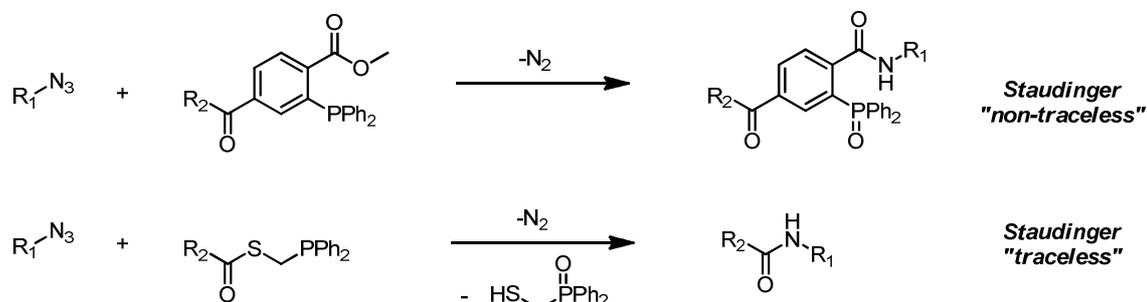
Schéma III.2 – Ligation d'un azoture par cycloaddition non catalysée

<sup>85</sup> Tornøe, C. W. ; Christensen, C. C. ; Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064.

<sup>86</sup> Rostovtsev, C. W. ; Green, L. G. ; Fokin, V. V. ; Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599.

<sup>87</sup> Johansson, J. R. ; Beke-Somfai, T. ; Stalsmeden, A. S. ; Kann, N. *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 14726-14768.

La seconde famille de réactions click repose sur la réduction de Staudinger de l'azoture par une phosphine, immédiatement suivie de la formation d'une liaison peptidique. Dans ce cadre, il existe des ligations de Staudinger dites « traceless », pour lesquelles l'oxyde de phosphine est éliminé du substrat, ainsi que des ligations « non-traceless » lorsque celui-ci y reste lié (schéma III.3).

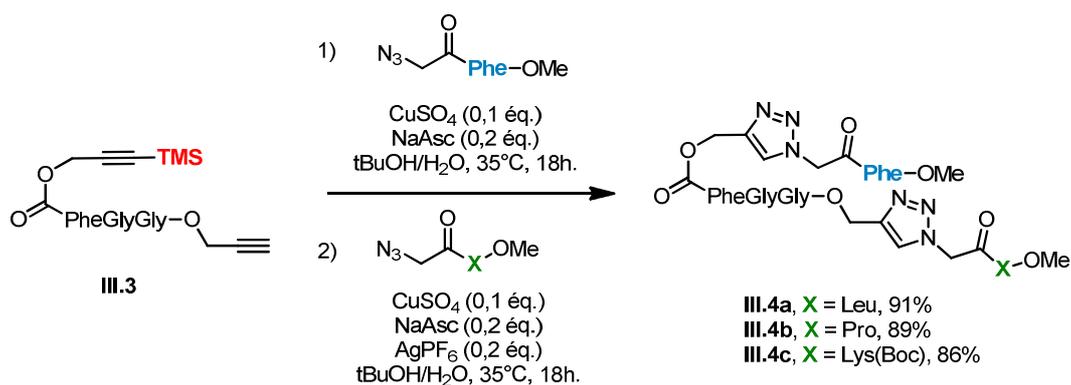


**Schéma III.3** – Ligations de Staudinger « traceless » et « non-traceless »

#### Mise au point de CuAAC orthogonales

Un des enjeux de ces réactions de ligation réside dans la notion d'orthogonalité. De nombreuses recherches ont été menées pour développer des stratégies de réactions click successives chimiosélectives. Nous nous intéressons ici plus particulièrement aux méthodologies permettant la réalisation de CuAAC orthogonales, que nous détaillons ci-dessous.

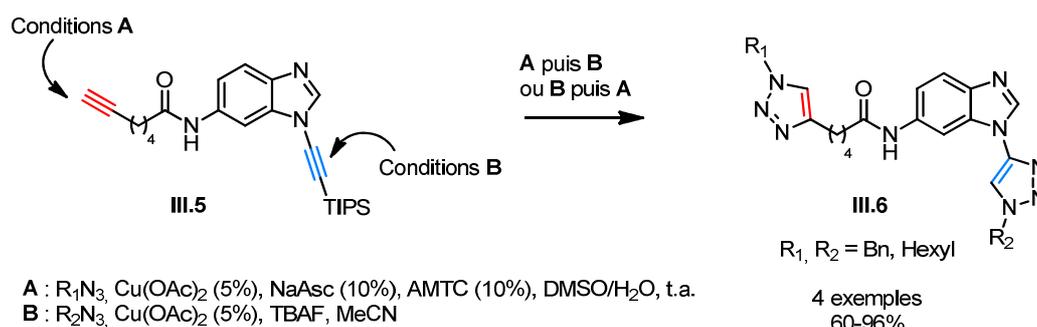
La première stratégie, développée par Leigh et Aucagne<sup>88</sup>, consiste à protéger un alcyne par un groupement silylé, ce qui le rend inerte en CuAAC. Il suffit alors, après une première réaction click, de le déprotéger pour permettre la seconde cycloaddition. Cet enchaînement a été illustré par deux CuAAC séquentielles sur le polypeptide **III.3** (schéma III.4). Seul l'alcyne vrai est réactif lors de la première ligation, en présence du système catalytique classique CuSO<sub>4</sub>/Ascorbate de sodium. Lors de la deuxième étape, l'ajout d'un sel d'argent en additif assure le clivage du groupement TMS protecteur du second alcyne. Les produits de double click **III.4a-c** sont alors obtenus avec d'excellents rendements.



**Schéma III.4** – CuAAC orthogonales par protection d'alcynes

<sup>88</sup> Aucagne, V. ; Leigh, D.A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4505-4507.

Des travaux très récents de Burley *et al.*<sup>89</sup> reposent également sur la différence de réactivité d'alcynes diversement substitués. Ainsi, la plateforme **III.5** contient un alkyacétylène, qui réagit dans les conditions **A** standard pour une CuAAC (schéma III.5) tout en laissant intacte l'ynamine protégée par un TIPS. Une ynamine aromatique étant d'une manière générale plus réactive qu'un alkyacétylène lors d'une CuAAC<sup>90</sup>, elle réagit préférentiellement lorsqu'elle est déprotégée *in situ* par des fluorures en présence de Cu(II) sans agent réducteur (conditions **B**). Il est donc possible de cette manière de fonctionnaliser les deux alcynes pour obtenir **III.6** dans l'ordre souhaité.



### Schéma III.5 – Ligation sélective d'un alcyne vrai et d'une ynamine

Une autre stratégie, développée en 2012 par Zhu<sup>91</sup> consiste à différencier chimiquement deux fonctions azoture. L'une d'entre elles peut en effet être activée en plaçant un atome chélatant à proximité. C'est ainsi que quatre plateformes bis-azotures **III.7a-d** ont été synthétisées et étudiées (figure III.2). Les atomes d'azote représentés en bleu permettent, en présence de Cu(II) de former des complexes de type **III.8** : l'azoture ainsi complexé réagira chimiosélectivement par cycloaddition avec un alcyne vrai. Le second azoture ne réagira ensuite que lorsqu'un réducteur formera du Cu(I) dans le milieu réactionnel.

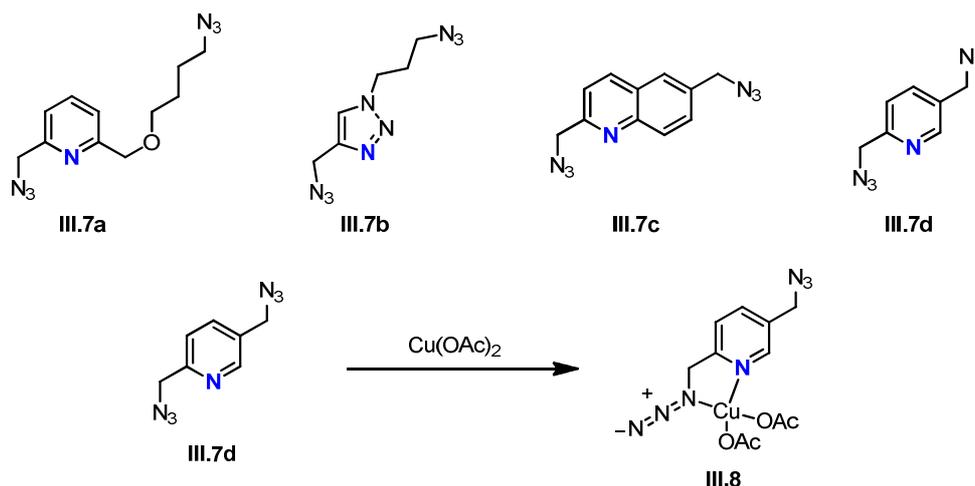


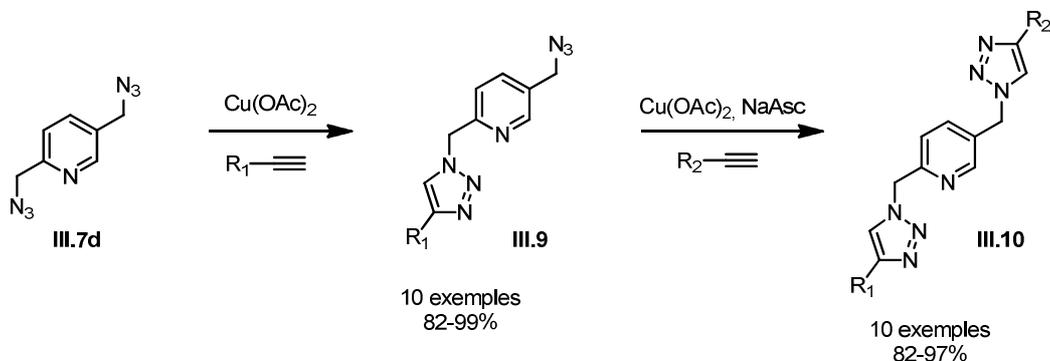
Figure III.2 – Plateformes bis-azotures

<sup>89</sup> Hatit, M. Z. C.; Seath, C. P.; Watson, A. J. B.; Burley, G. A. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5461-5468.

<sup>90</sup> Seath, C. P.; Burley, G. A.; Watson, A. J. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 3314-3318.

<sup>91</sup> Yuan, Z.; Kuang, G. C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2590-2593.

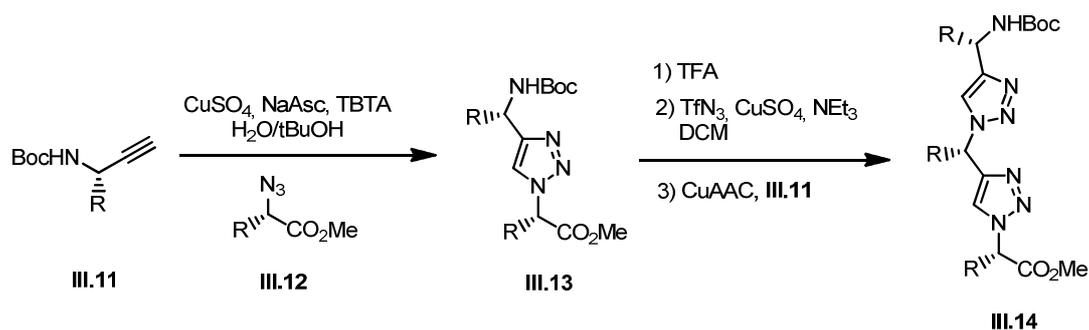
Prenons l'exemple de la plateforme **III.7d** afin d'illustrer cette méthodologie. Le protocole est particulièrement simple : la première CuAAC se réalise en présence uniquement d'acétate de cuivre (II) ; l'azoture proximal de l'azote de la pyridine réagit sélectivement. Une fois la réaction finie, le second alcyne et de l'ascorbate de sodium sont ajoutés au milieu réactionnel, ce qui entraîne la formation du deuxième triazole (schéma III.6).



**Schéma III.6** – Double ligation par différenciation d'azotures

Un des inconvénients de cette méthode est la synthèse des bis-azotures initiaux, potentiellement instables et explosifs. D'autre part, dans le cas des plateformes **III.7a** et **III.7d**, l'introduction d'un noyau pyridine basique et nucléophile dans la molécule finale induit des limitations dans le champ d'application de cette séquence.

Pour finir, une dernière solution pour réaliser des CuAAC de façon successive consiste à former l'azoture à partir d'une amine primaire par transfert de diazo<sup>92</sup>. L'agent de transfert est l'azoture de triflyle TfN<sub>3</sub>, qui présente l'inconvénient d'être potentiellement explosif et n'est pas disponible commercialement. Une première réaction entre l'alcyne **III.11** et l'azoture **III.12** conduit au triazole **III.13**. Il suffit ensuite de déprotéger l'amine primaire à l'aide de TFA et de réaliser le transfert de diazo à l'aide de TfN<sub>3</sub> pour pouvoir accomplir une nouvelle CuAAC entre l'azoture ainsi formé et l'alcyne **III.11**. Cette séquence déprotection/transfert diazo/CuAAC peut alors être réalisée de façon itérative, conduisant à des polytriazoles.



**Schéma III.7** – CuAAC séquentielles par transfert de diazo

À présent, après avoir décrit les différentes stratégies de CuAAC orthogonales décrites dans la littérature, nous allons présenter les travaux qui nous ont conduit à la découverte des AHBATs et à leur application en chimie de ligation.

<sup>92</sup> Angelo, N.G. ; Arora, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17134-17135.

# I. Obtention d' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles

## 1. Une réaction inattendue – étude mécanistique

Au cours des recherches décrites dans le chapitre 2, nous avons été amenés à synthétiser et à étudier la réactivité de l'époxy-nitrile **III.15**. Nous pensons alors, par analogie avec la réactivité des cyanoazétidines, que **III.15** pourrait être transformé en alcool propargylique par fragmentation du tétrazole stannylé **III.16** en carbène vinylique **III.17** (schéma III.8).

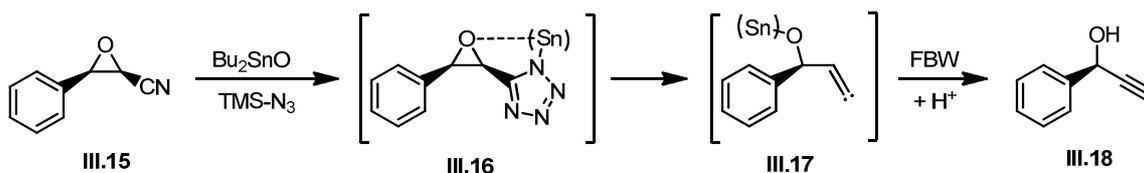


Schéma III.8 – Réactivité envisagée de cyanoépoxydes : formation d'alcools propargyliques

Cependant, l'alcool propargylique **III.18** n'a jamais été observé. L'analyse du brut réactionnel par RMN a révélé la présence d'un unique produit majoritaire, qui s'est avéré être l' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazole **III.19** (schéma III.9). Celui-ci a pu être isolé par chromatographie avec un rendement de 75%.

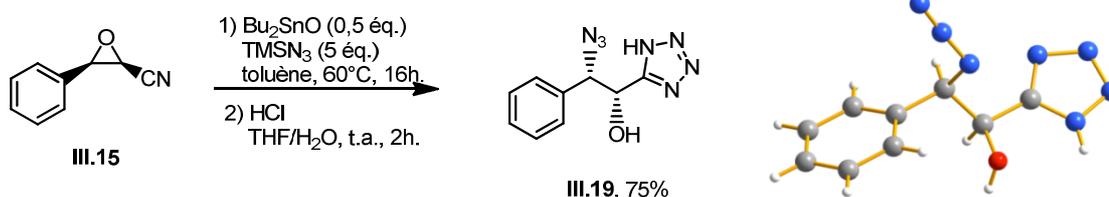
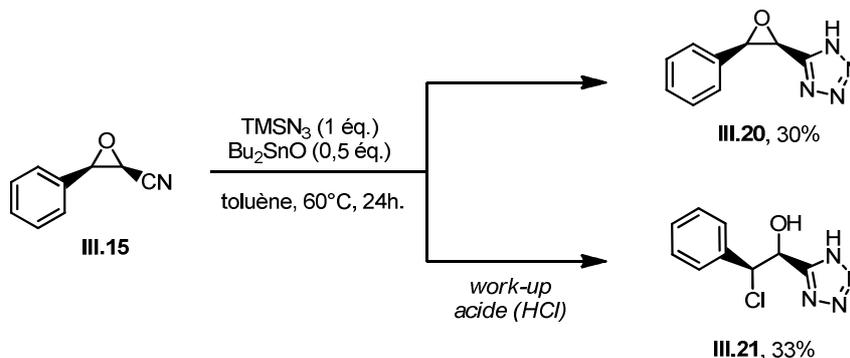


Schéma III.9 – Formation et structure RX de **III.19**

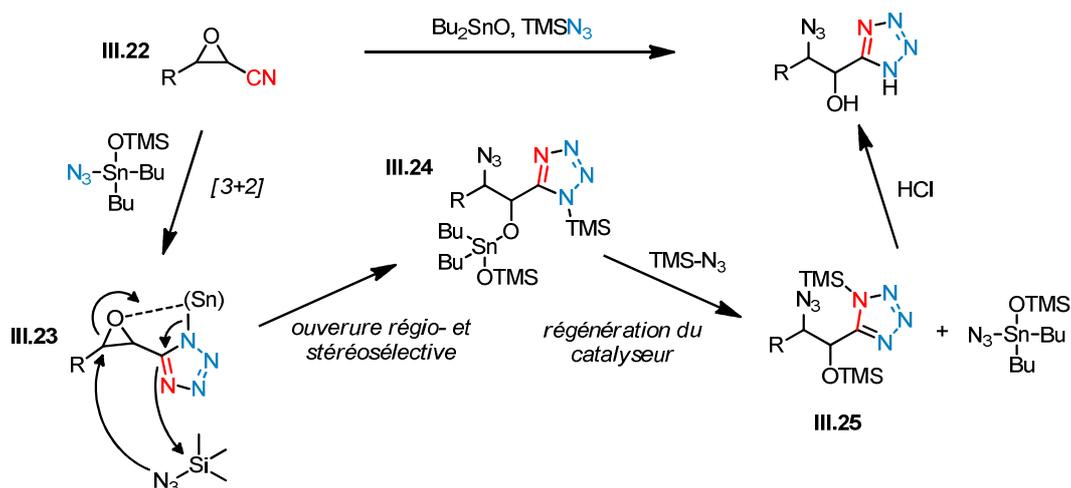
L'obtention de petits cristaux dans l'isopropanol a permis d'obtenir une structure de **III.19** par diffraction aux rayons X : nous avons ainsi déterminé avec certitude la régio- et la stéréochimie relative du produit d'ouverture de l'époxyde. La fonction azoture est donc bien présente en  $\beta$  du tétrazole et se trouve en *syn* par rapport à l'alcool. Cela signifie que le carbone en  $\beta$  du nitrile dans **III.15** a subi une inversion de configuration au cours de la réaction. De plus, la présence d'un seul isomère détectable dans le brut réactionnel indique que la sélectivité de la réaction est excellente.

Une autre information sur le mécanisme de formation de **III.19** a été dévoilée lors de la mise en réaction de **III.15** avec un seul équivalent de  $\text{TMSN}_3$  (figure III.2). En l'absence de traitement acide, l'époxyde **III.20** a été isolé avec un rendement de 30 %. En revanche, si le brut réactionnel est traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, le produit chloré **III.21**, issu d'une ouverture de l'époxyde **III.20** par les ions chlorures, est isolé avec un rendement de 33%. Ces deux composés étayaient l'hypothèse que la première étape de formation des AHBATs est la cycloaddition sur le nitrile qui conduit au tétrazole. L'ouverture de l'époxyde n'interviendrait que dans un deuxième temps.



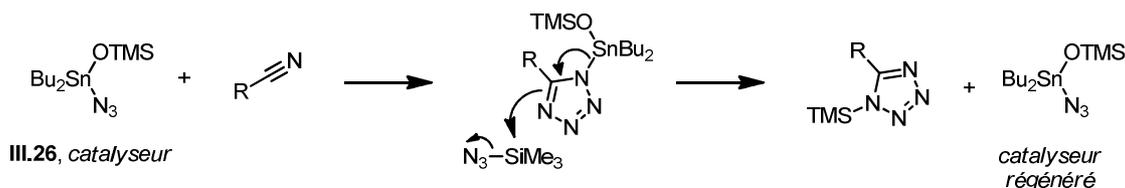
**Figure III.2** – Produits secondaires obtenus avec un défaut de  $\text{TMSN}_3$

Nous proposons donc un mécanisme, présenté dans la figure III.3, qui explique la formation des AHBATs en incluant les observations expérimentales précédemment citées. À l'instar des cyanoazétidines (cf. Chapitre 2), la formation du tétrazole sur l'époxyde **III.22** s'effectue à une température particulièrement basse ( $60^\circ\text{C}$ ). Ceci peut s'expliquer par la basicité de Lewis de l'oxygène de l'époxyde qui stabilise le complexe d'étain dans l'intermédiaire **III.23**, mais également dans l'état de transition tardif qui y conduit.



**Figure III.3** – Mécanisme proposé de formation des AHBATs

Précisons à ce stade que dans une synthèse classique de tétrazole, l'espèce catalytique **III.26** est régénérée après la cycloaddition (schéma III.10). Kappe a démontré par calcul que cette étape de régénération se fait par substitution nucléophile du tétrazolote stannylé sur l'azoture silylé, et est suivie par un échange rapide de ligands au niveau de l'étain<sup>93</sup>.



**Schéma III.10** – Etape de régénération du catalyseur **III.26**

<sup>93</sup> Cantillo, D. ; Gutmann, B. ; Kappe, O J. *Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 4465-4475.

Dans notre cas, l'atome d'étain dans l'intermédiaire **III.23** est idéalement placé pour assister l'ouverture de l'époxyde par l'azoture en  $\beta$  du tétrazole. Cette étape concertée peut expliquer à la fois la régio et la stéréosélectivité de l'ouverture du cycle. La régénération du catalyseur nécessiterait donc une réaction entre l'alkoxyde d'étain **III.24** et le TMSN<sub>3</sub>, conduisant à l'alcool silylé **III.25**.

Cette étape a fait l'objet de calculs DFT<sup>94</sup> afin de confirmer sa faisabilité. La régénération du catalyseur doit en effet s'avérer favorable à la fois cinétiquement et thermodynamiquement étant donné que seule une quantité substœchiométrique (50 mol%) d'oxyde d'étain est utilisé. La modélisation a été menée sur une réaction simplifiée représentée dans le schéma III.11. Les résultats sont présentés dans la figure III.4.



Schéma III.11 – Réaction modèle de régénération du catalyseur

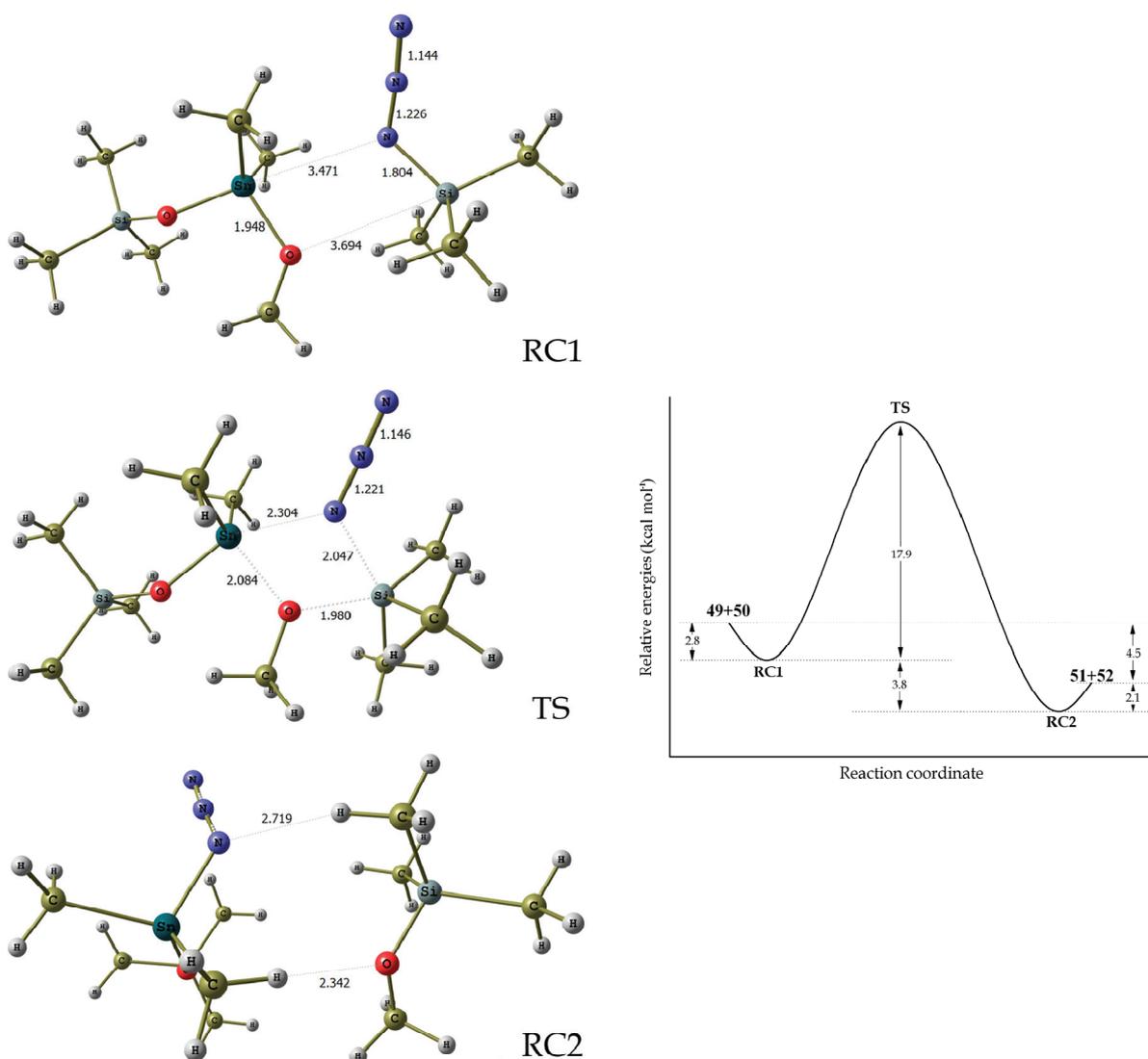


Figure III.4 – Modélisation du chemin réactionnel

<sup>94</sup> Quantum mechanical calculations at the B3LYP level of theory [with LANL2DZ ECP for tin atom and 6-31G\*\* basis set for other atoms] were performed with the Firefly 8.0.1 package of programs.

L'état de transition TS ainsi que les complexes pré- et postréactionnels RC1 et RC2 sont représentés ci-dessus. Il apparaît que l'état de transition est un cycle à quatre chaînons, ce qui traduit un échange concerté entre l'étain et le silicium. L'énergie d'activation a été évaluée à seulement 17,9 kcal/mol et la réaction est exothermique, avec un gain global de 4,5 kcal/mol. Ces valeurs signifient que cette étape est rapide à 60°C et également thermodynamiquement favorable, ce qui étaye notre hypothèse de mécanisme.

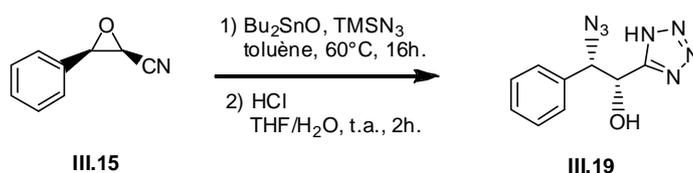
## 2. Exemplification de la réaction

### a. Optimisation des conditions réactionnelles

Les résultats de la phase d'optimisation sont regroupés dans le tableau III.1 : chacun des essais a été réalisé dans le toluène, à 60°C, sur 1 mmol d'époxyde **III.15**. Le suivi de la réaction a été réalisé par CCM, mais au vu du mécanisme proposé qui inclut l'intermédiaire réactionnel **III.23**, la conversion totale du produit de départ ne suffit pas à conclure que la réaction est terminée. La durée de réaction a donc été fixée à 16h.

En partant des conditions de référence (entrée 1), nous avons d'abord augmenté la quantité d'oxyde d'étain et le rendement obtenu de 92 % est excellent (entrée 2). Il est également possible de conserver un bon rendement avec 0,5 équivalent de catalyseur en diminuant la quantité de TMSN<sub>3</sub> (entrée 3), mais diminuer davantage la charge en étain ou en azoture érode le rendement final (entrées 4 et 5). Au vu de ces résultats, nous avons décidé de conserver les conditions de l'entrée 3 (0,5 éq. de Bu<sub>2</sub>SnO, 3 éq. de TMSN<sub>3</sub>) qui fournit un bon rendement tout en limitant les quantités de réactifs engagés.

Tableau III.1 – Optimisation de la synthèse de l'AHBAT **III.19**.



Entrée	Bu <sub>2</sub> SnO (éq.)	TMSN <sub>3</sub> (éq.)	Rendement (%)
1	0,5	5	75
2	2	5	92
<b>3</b>	<b>0,5</b>	<b>3</b>	<b>85</b>
4	0,5	2,5	70
5	0,2	3	60

## b. Synthèse des substrats

Nous avons alors exemplifié la réaction en faisant varier les substituants du cyanoépoxyde. Les substrats ont pu être obtenus par condensation de Darzens<sup>95</sup> entre un carbonyle et le chloroacétonitrile, en présence d'une base, en général de la soude (schéma III.12).

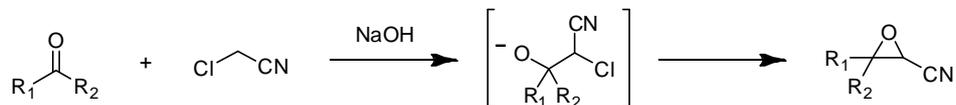


Schéma III.12 – Bilan de la condensation de Darzens

Les différents cyanoépoxydes obtenus par ce biais sont présentés dans la figure III.5. La réaction est relativement rapide, une conversion totale de l'aldéhyde étant en général observée au bout de deux ou trois heures. Les rendements, non optimisés, sont globalement moyens à bons ; seul le cinnamaldéhyde a conduit à un faible rendement en III.30, certainement en raison des réactions compétitives d'addition (1,4). Dans le cas des époxydes issus d'aldéhydes aromatiques III.15, III.27 et III.28, les deux diastéréoisomères *cis* et *trans* sont séparables par chromatographie.

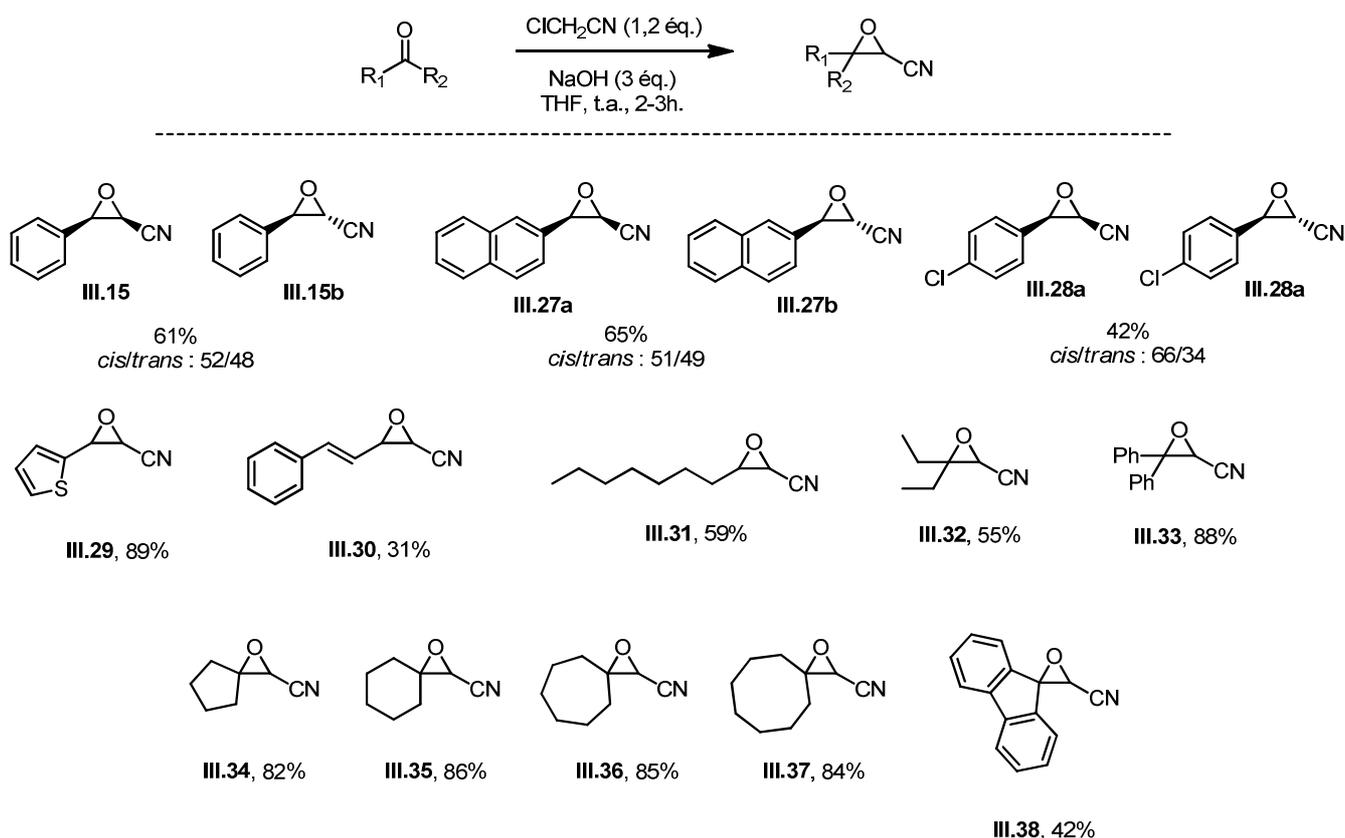
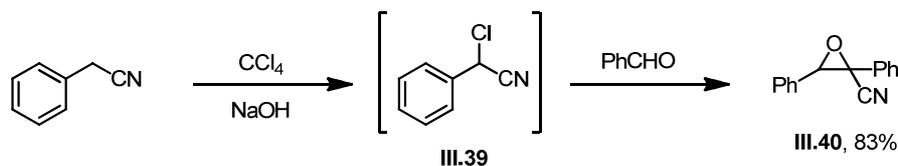


Figure III.5 – Ensemble des cyanoépoxydes obtenus par réaction de Darzens

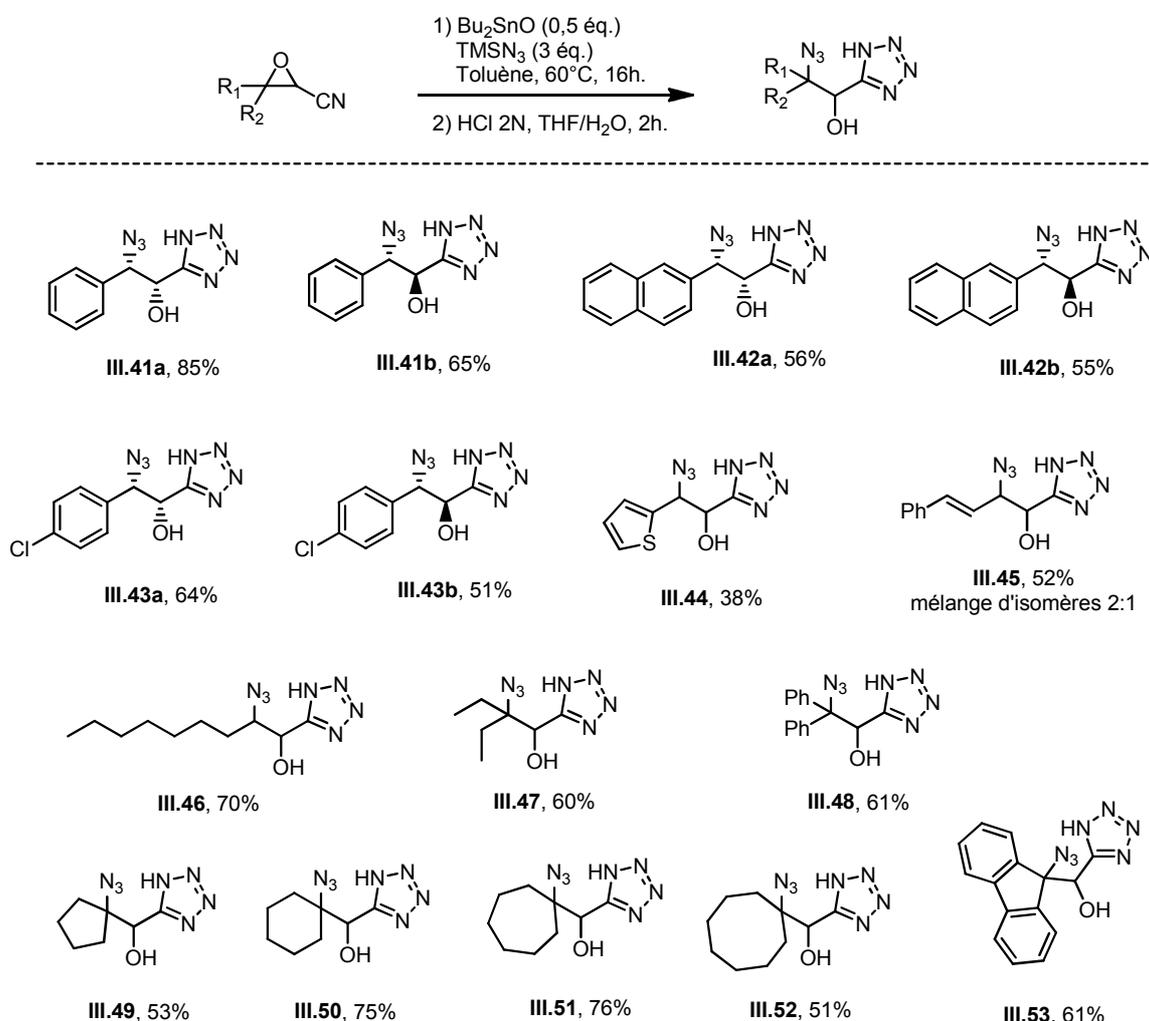
<sup>95</sup> (a) Jonczyk, A. ; Fedorynski, M. ; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 23, 2395. (b) Arai, S. ; Suzuki, Y ; Tokumaru, K. ; Shioiri, T., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 833.

De plus, un substrat possédant un nitrile quaternaire a pu être synthétisé en suivant la procédure de Jonczyk<sup>96</sup> (schéma III.13) qui forme *in situ* le composé chloré **III.39** à partir de CCl<sub>4</sub> et de benzonitrile. Celui-ci peut alors effectuer la condensation sur le benzaldéhyde.



**Schéma III.13** – Synthèse du cyanoépoxyde **III.40**

Les cyanoépoxydes ainsi obtenus ont alors été mis en réaction dans des conditions standardisées et les AHBATs sont isolés en général sous forme de solides blancs cristallins, avec des rendements modestes à bons (figure III.6). La réaction est générale, étant possible avec des époxydes mono- ou disubstitués en β du nitrile, aussi bien par des groupes alkyles, (hétéro)aryles ou alcényles. En revanche, le substrat **III.40** disubstitué en α n'a pas réagi, certainement en raison de l'encombrement stérique.

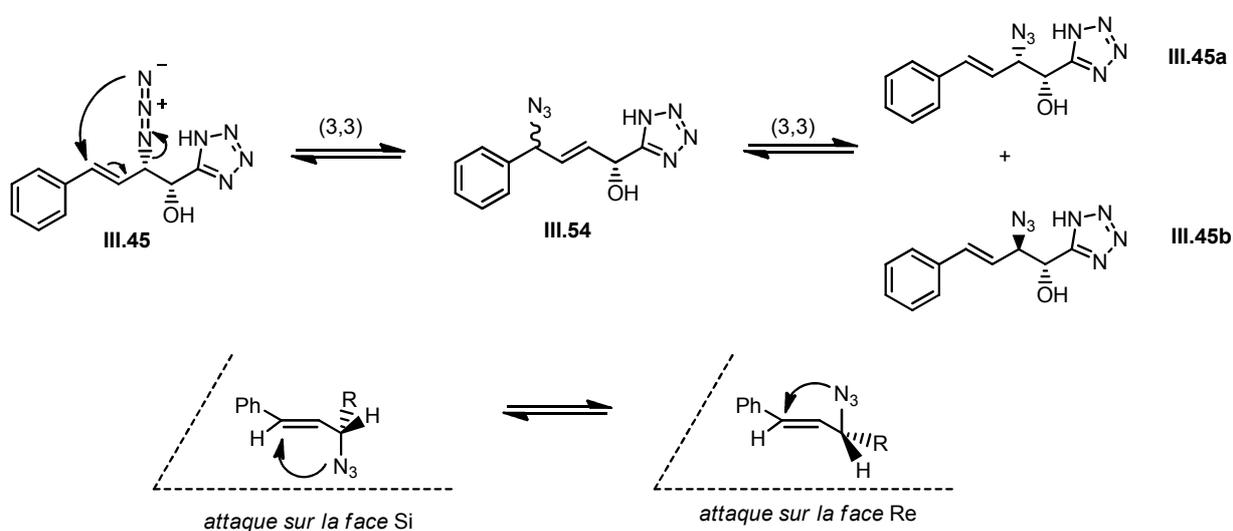


**Figure III.6** – Exemple de la synthèse d'AHBATs à partir de cyanoépoxydes

<sup>96</sup> Kowalkowska, A. ; Sucholbiak, D. ; Jonczyk, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 5, 925-933.

Notons toutefois que cette réaction est apparue au cours de nos manipulations particulièrement sensible à la température. Par conséquent, il est important d'un point de vue expérimental d'attendre la stabilisation de la température du système de chauffage à 60°C avant d'introduire les réactifs.

En outre, dans le cas du dérivé cinnamyl **III.45**, le produit est obtenu sous la forme d'un mélange de deux isomères. Il s'agit vraisemblablement des deux diastéréoisomères *syn* et *anti* **III.45a** et **III.45b** (schéma III.14). Une explication que l'on peut proposer pour expliquer cette épimérisation est la capacité de l'azoture à effectuer de façon réversible une sigmatropie (3,3) sur un groupement allyle<sup>97</sup>. Au cours de ce processus, l'attaque de l'azote distal peut se faire sur la face *Re* ou la face *Si* du carbone prochiral, en fonction de la conformation de l'AHBAT. Un mélange d'épimères **III.54** est alors formé, ce qui explique *in fine* l'épimérisation de l'AHBAT **III.45**.



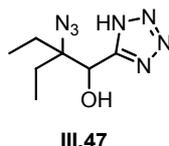
**Schéma III.14** – Isomérisation du produit **III.45** par réarrangement allylique de l'azoture

Ceci conclut la phase de formation des AHBATs. La suite de cette partie sera consacrée à l'étude de leurs caractéristiques, notamment leur stabilité thermique, et à leur réactivité.

<sup>97</sup> Moynihan, L. ; Chadda, R. ; McArdle, P. ; Murphy, P. V. *Org.Lett.*, **2015**, *17*, 6226-6229.

### 3. Étude de stabilité thermique

Les AHBATs ont pour caractéristique d'avoir une haute teneur en azote. Les groupements azoture et tétrazole, pouvant facilement libérer du diazote, sont potentiellement explosifs. C'est pourquoi nous avons réalisé des études de stabilité thermique par ATG, DSC et IR à haute température, afin d'évaluer le comportement de ces AHBATs lorsqu'ils se dégradent. Le substrat choisi pour effectuer ces analyses est **III.47** (figure III.7), qui est l'AHBAT synthétisé au laboratoire qui possède la plus grande proportion d'atomes d'azote, à savoir 46,4% en masse.

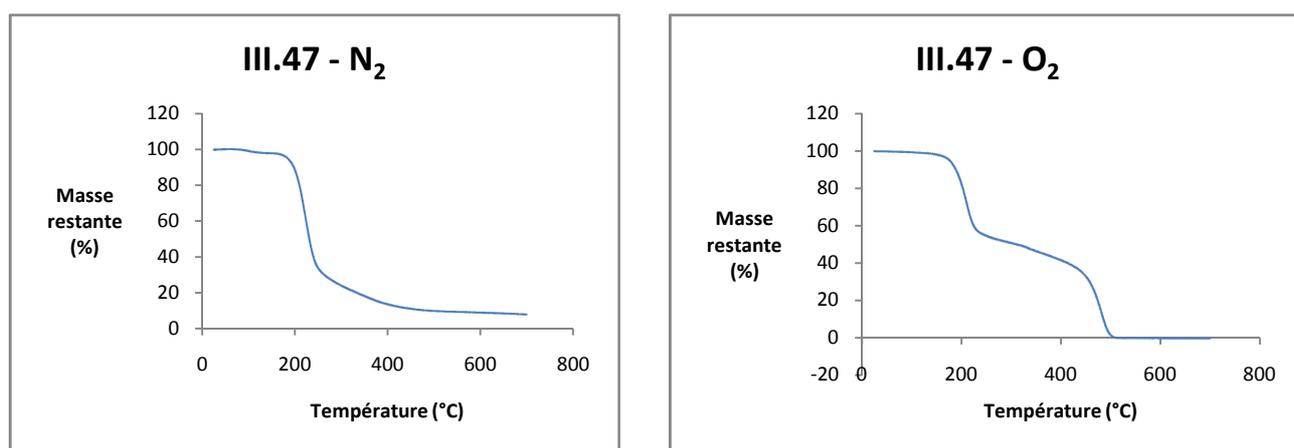


**Figure III.7** – Substrat choisi pour l'étude de stabilité thermique

#### a. ATG et DSC

La première méthode utilisée combine une Analyse Thermogravimétrique (ATG) et la Calorimétrie Différentielle à balayage (DSC). Le principe de l'ATG est de suivre l'évolution de la masse d'un échantillon au cours d'une montée en température. La DSC, quant à elle, mesure les différences d'échange de chaleur entre l'échantillon considéré et une référence sur une certaine échelle de température. Ceci permet de mesurer l'endo- ou l'exothermicité des réactions de dégradation.

Deux échantillons de **III.47** ont ainsi été analysés, le premier sous atmosphère inerte (flux de diazote), le second sous atmosphère oxydante (flux de dioxygène). Les courbes d'ATG sont représentées dans la figure III.8.



**Figure III.8** – Courbes d'ATG

Sous atmosphère de diazote, nous pouvons observer une perte de masse régulière entre 180 et 230°C, représentant près de 65% de la masse totale. La perte de masse ralentit alors et devient presque nulle au-delà de 500°C. Le comportement de l'échantillon sous atmosphère oxydante est

bien différent. Une première perte de masse d'environ 40% a lieu entre 180 et 220°C, qui inclut vraisemblablement la perte des trois molécules de diazote issues du tétrazole et de l'azoture. Celle-ci est suivie d'un palier entre 220 et 450°C, au cours duquel la masse diminue lentement. Une deuxième chute de masse est alors observée entre 450 et 500°C, la combustion est alors totale.

Les courbes de DSC sont représentées sur la figure III.9. Quelle que soit l'atmosphère, leurs allures sont similaires. On observe ainsi deux petits pics traduisant deux phénomènes endothermiques, probablement de la fusion, entre 130 et 160°C. Ensuite, le flux de chaleur devient positif jusqu'à atteindre un pic à 210°C, sans toutefois dépasser un flux de 3 W/g, ce qui reste modéré. Ce maximum coïncide avec la dégradation du substrat observé en ATG entre 180 et 220°C.

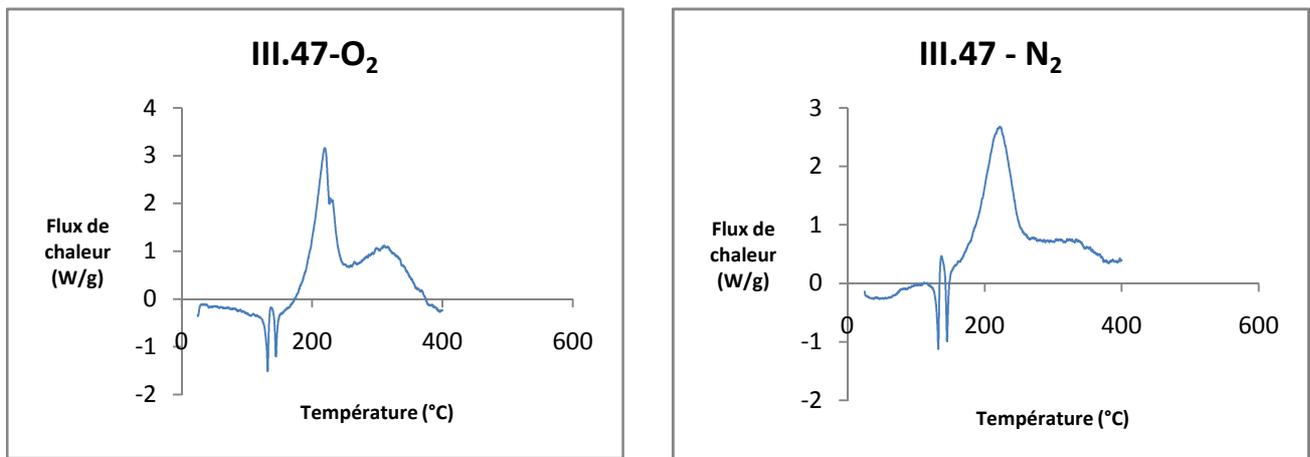
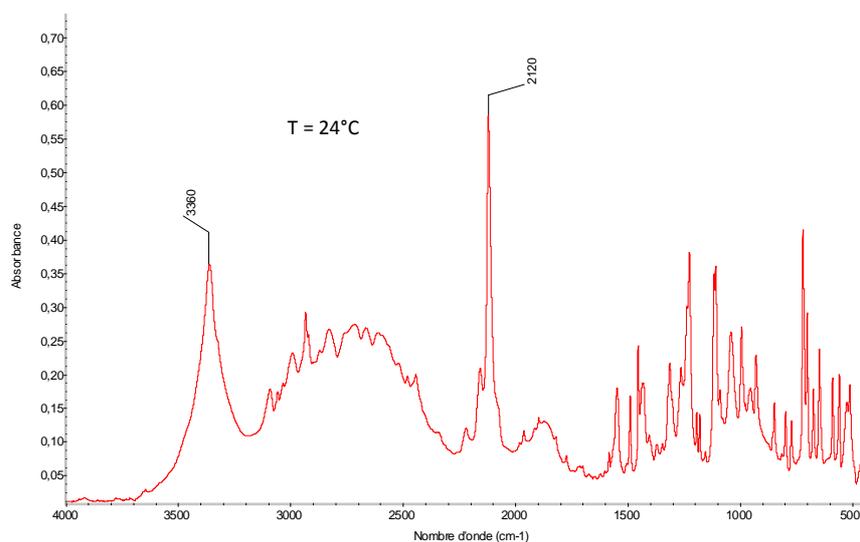


Figure III.9 – Courbes de DSC

Nous pouvons dire que dans les deux cas, les courbes d'ATG ne révèlent pas *a priori* de comportement explosif, qui se traduirait par une quasi discontinuité sur la courbe de masse. Ceci est corroboré par l'exothermicité des phénomènes observés en DSC qui reste contenue. Toutefois, il faut préciser que l'exothermicité n'est pas directement liée à l'explosivité, qui dépend de la cinétique de dégagement gazeux. Il faut donc considérer ces résultats avec prudence.

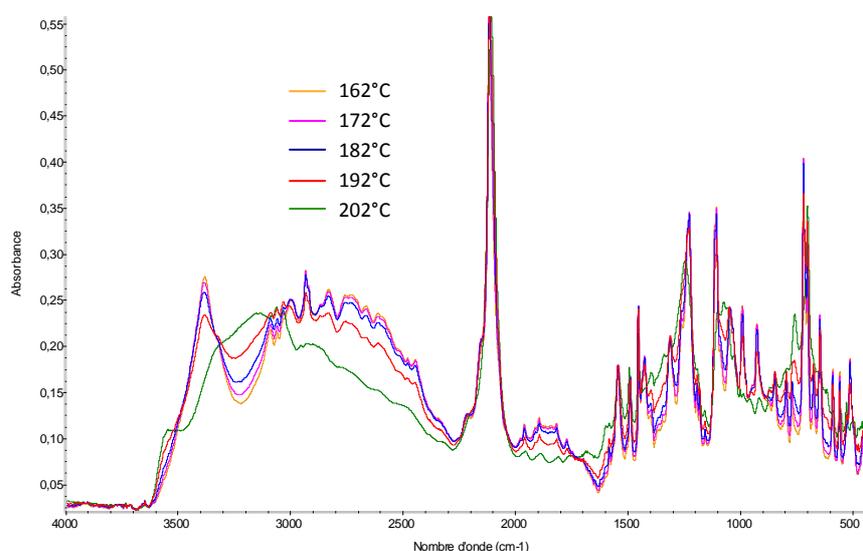
### b. Spectroscopie infrarouge à haute température

Nous avons ensuite voulu étudier un peu plus en détail la décomposition du produit **III.47**. La spectroscopie infrarouge a été choisie pour pouvoir repérer l'évolution des deux fonctions caractéristiques présentes : l'hydroxytétrazole et l'azoture. Un premier spectre a été réalisé à température ambiante (figure III.11), après avoir dispersé une pointe de spatule de **III.47** dans 300 mg de KBr. Celui-ci révèle une bande large à  $3360\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la fonction alcool et une bande fine et intense à  $2120\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de l'azoture.



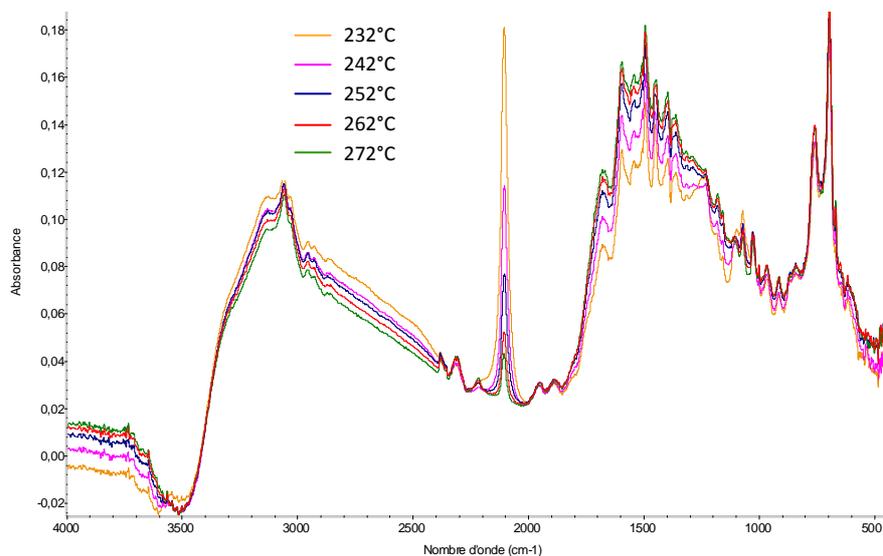
**Figure III.11** – Spectre infrarouge de **II.47** à température ambiante

Nous avons alors étudié l'évolution de ce spectre au cours d'une montée en température, en appliquant un gradient de  $10^{\circ}\text{C}$  par minute et en acquérant un spectre chaque minute. Comme le révèle la figure III.12, la bande d'absorption à  $3360\text{ cm}^{-1}$  disparaît progressivement entre  $180^{\circ}\text{C}$  et  $200^{\circ}\text{C}$ , ce qui induit une augmentation de l'absorption entre  $3100$  et  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Ceci traduit la dégradation de l'hydroxytétrazole.



**Figure III.12** – Disparition du signal de l'alcool

Le pic à  $2120\text{ cm}^{-1}$ , correspondant à l'azoture, disparaît quant à lui progressivement entre 230 et  $260^\circ\text{C}$  (figure III.13). Nous pouvons donc en conclure que l'hydroxytétrazole se dégrade à plus basse température que l'azoture, et que la décomposition du premier ne semble pas induire la décomposition du second dans le cadre d'un chauffage progressif.



**Figure III.13** – Disparition du signal de l'azoture

Ces résultats sont plutôt rassurants vis-à-vis de la stabilité des AHBATs lors de leur manipulation en laboratoire, dans la mesure où les températures nécessaires à leur synthèse et à leur purification restent bien inférieures à  $180^\circ\text{C}$ .

## II. Étude de la réactivité des AHBATs

Les AHBATs étant polyfonctionnels, nous avons voulu tester leur réactivité dans différentes réactions de fonctionnalisation. C'est ainsi que nous décrirons successivement les essais d'hydrogénation, de réduction par la triphénylphosphine et de CuAAC menés sur ces substrats.

### 1. Hydrogénation catalytique

La réduction de l'azoture en amine dans **III.41b** a pu être réalisée avec succès par hydrogénation catalysée au palladium sur charbon, en présence d'acide chlorhydrique (schéma III.15). Le chlorhydrate obtenu quantitativement est un analogue d'hydroxy-aminoacides, un motif que l'on retrouve dans de nombreux composés possédant une activité biologique<sup>98</sup>.

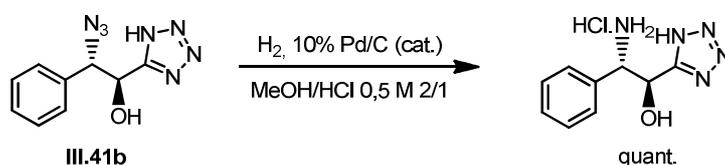


Schéma III.15 – Hydrogénation de **III.41b**

### 2. Réduction par la triphénylphosphine

Les  $\beta$ -azidoalcools sont connus pour former des aziridines dans les conditions de réduction de Staudinger, avec des phosphines tertiaires<sup>99</sup>. Il était donc attendu que la réduction de **III.41a** par la triphénylphosphine serait la tétrazolylaziridine **III.56**, mais celle-ci n'a pas été détectée. Le produit majoritaire est l'amine propargylique **III.55**.

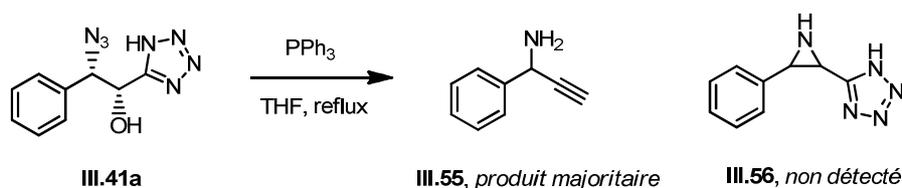
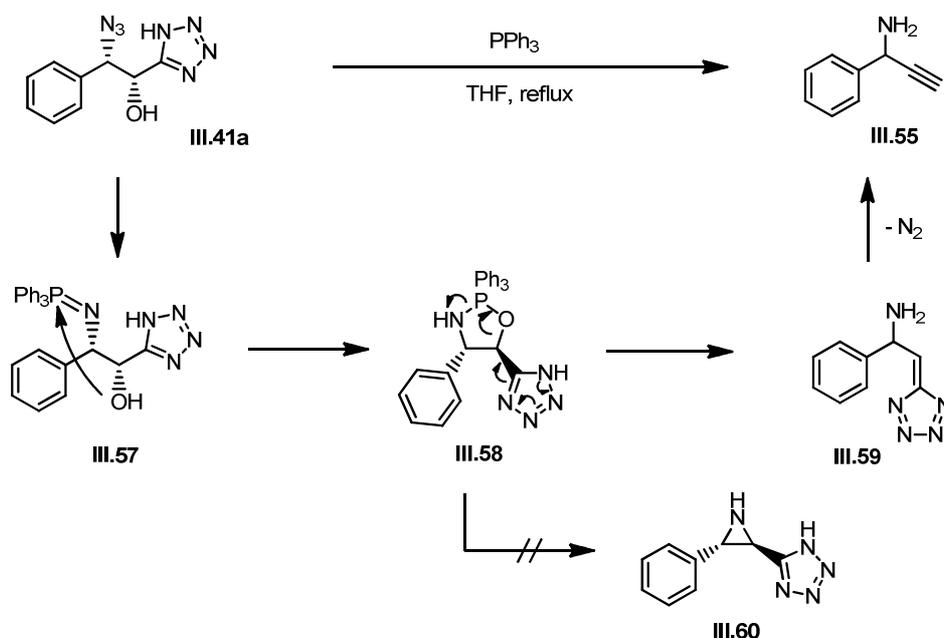


Schéma III.16 – Réduction inattendue d'un AHBAT en amine propargylique

La formation de **III.55** peut être expliquée par le mécanisme présenté dans le schéma III.17. Celui-ci inclut la réduction de l'azoture en iminophosphorane **III.57** qui se cyclise en oxazaphospholidine **III.58** avec l'alcool adjacent. C'est à ce moment que la formation de l'aziridine **III.59** est mise en compétition avec l'ouverture du cycle par réarrangement du tétrazole. Un équivalent d'oxyde de triphénylphosphine est alors éliminé et le tétrazafulvène **III.60** formé se décompose en carbène vinylique qui se réarrange en alcyne.

<sup>98</sup> Par exemple : (a) Wani, M. C. ; Taylor, H. L. ; Wall, M. E. ; Coggon, P. ; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2325 (b) Umezawa, H. ; Aoyagi, T. ; Suda, H. ; Hamada, M. ; Takeuchi, T. *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 97 (c) Okino, T. ; Matsuda, H. ; Murakami, M. ; Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 501.

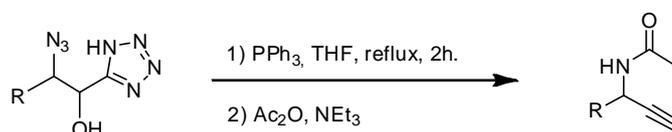
<sup>99</sup> Ittah, Y. ; Sasson, Y. ; Shahak, I. ; Tsaroom, S. ; Blum, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4271-4273.



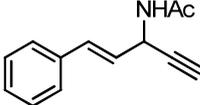
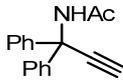
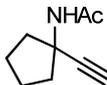
**Schéma III.17 – Mécanisme proposé de formation de III.55**

Cette réaction a été reproduite sur différents substrats, l'amine formée étant isolée sous forme d'acétamide afin de faciliter la purification (tableau III.2). Les rendements sont modestes à bons dans le cas des azotures secondaires (entrées 1-5). En revanche, aucune trace d'alcyne n'a été observée lors de la réaction d'azotures tertiaires (entrées 6-7). Dans ces deux derniers cas, le remplacement de PPh<sub>3</sub> par PBu<sub>3</sub>, plus nucléophile, conduit à la dégradation du substrat, sans fournir de produits de dégradation identifiables.

**Tableau III.2 – Formation de propargylamines**



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)
1	III.41a	III.61	55
2	III.41b	III.61	44
3	III.43a	III.62	71
4	III.46	III.63	30

5	III.45		III.64	23
6	III.48		III.65	0
7	III.50		III.66	0

Ces amines propargyliques sont des briques élémentaires intéressantes, et cette voie d'accès a l'avantage de requérir des conditions réactionnelles neutres. Les rendements sont certes plutôt modestes mais n'ont pas été optimisés. Pour pouvoir éventuellement les améliorer, il faudrait certainement tenir compte du fait que les azido-alcyne substitués par un aromatique sont prompts à la polymérisation, à l'image du composé **III.67** (figure III.14) qui polymérise à température ambiante<sup>100</sup>. Ainsi, au cours de la réaction, les alcynes formés peuvent potentiellement réagir avec les fonctions azotures qui n'ont pas été consommées.

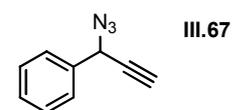


Figure III.14

### 3. Fonctionnalisation par CuAAC

Deux premiers essais de CuAAC sur les substrats **III.41a** et **III.41b** ont été menés avec le phénylacétylène dans des conditions classiques de la littérature, en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium. À chaque fois, la conversion est restée faible et on observe rapidement la formation d'un précipité gris-vert, insoluble dans la plupart des solvants organiques (schéma III.18).

Il est possible que ces observations résultent d'une complexation du cuivre (II) par l'hydroxytétrazole, qui formerait un complexe insoluble **III.68**. En l'absence de preuve supplémentaire, cela reste cependant une hypothèse.

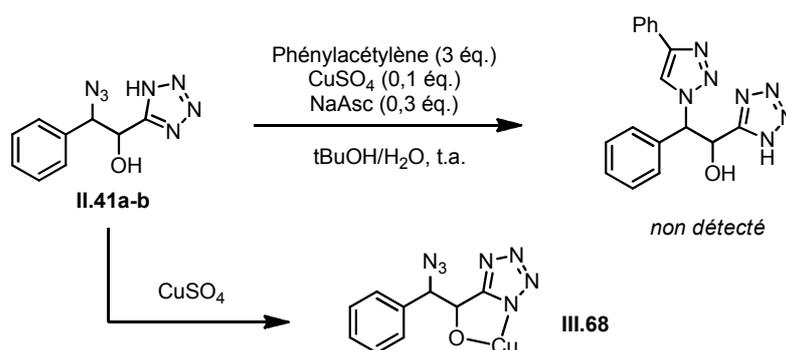


Schéma III.18 – Hypothèse d'inhibition de la CuAAC par complexation

<sup>100</sup> Banert, K *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 1963-1967.

L'ajout d'un ligand aminé, le TBTA (figure III.15), parfois utilisé dans ce type de réaction<sup>101</sup>, a permis de remédier à cette réaction d'inhibition. Le ligand permet à la fois de stabiliser et de solubiliser le cuivre (I).

C'est ainsi qu'une fonctionnalisation par CuAAC a pu être réalisée avec succès sur le composé **III.41b** avec un bon rendement de 78% (schéma III.19).

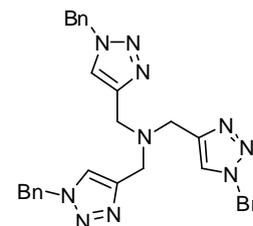


Figure III.15

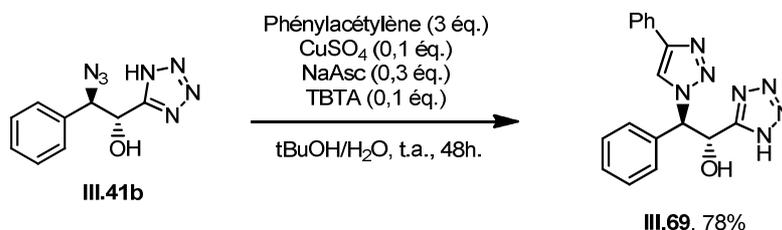


Schéma III.19 – CuAAC en présence de TBTA

À ce stade, le groupement  $\alpha$ -hydroxytétrazole (AHT) qui se trouve dans le produit **III.69** présente un intérêt notable. Il s'agit en effet d'un précurseur d'alcyne, dans la mesure où il peut être décomposé en carbène vinylique par des carbodiimides. Cette réaction, certes ancienne, a été étonnamment sous-exploitée et est restée dans l'oubli jusqu'aux travaux de Wardrop en 2012<sup>102</sup>, qui rapporte la formation de diarylacétylènes. En outre, un seul exemple décrit la formation d'un alcyne vrai par traitement d'un  $\alpha$ -hydroxytétrazole avec le DIC (schéma III.20). Le rendement décrit est de 67%.



Schéma III.20 – Transformation d'un  $\alpha$ -hydroxytétrazole en alcyne vrai

Nous reviendrons plus longuement sur cette réaction au chapitre 4, mais compte tenu de la riche chimie des alcynes, elle entrouvre la possibilité de poursuivre la fonctionnalisation de **III.69**.

<sup>101</sup> Chan, T.R. ; Hilgrat, R. ; Sharpless, B. ; Fokin, V.V. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2853-2855.

<sup>102</sup> Wardrop, D. J. ; Komenda, J. P. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1548-1551

### III. Réactions « click » itératives

#### 1. Réalisation de deux CuAAC orthogonales

C'est en se basant sur les travaux de Wardrop cités au paragraphe précédent que nous avons imaginé une séquence réactionnelle au cours de laquelle un AHBAT ferait l'objet de deux réactions de ligation successives (schéma III.21). Une première CuAAC serait en effet effectuée sur l'AHBAT **III.70**, conduisant au triazolo-tétrazole **III.71**. Le traitement de ce dernier avec un carbodiimide permettrait la formation de l'alcyne vrai **III.72**, sur lequel une seconde CuAAC pourrait être réalisée avec un azoture.

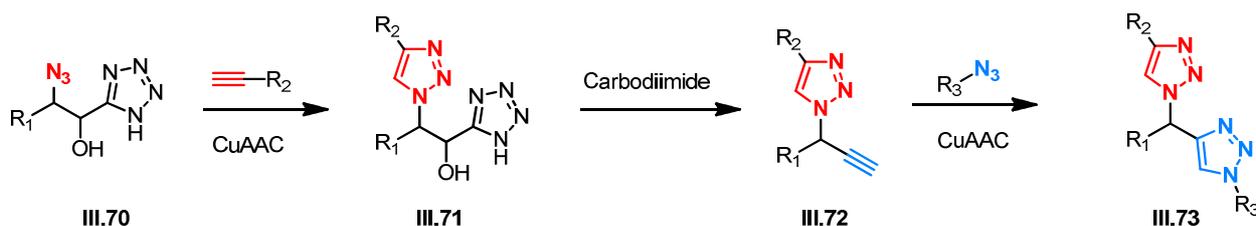


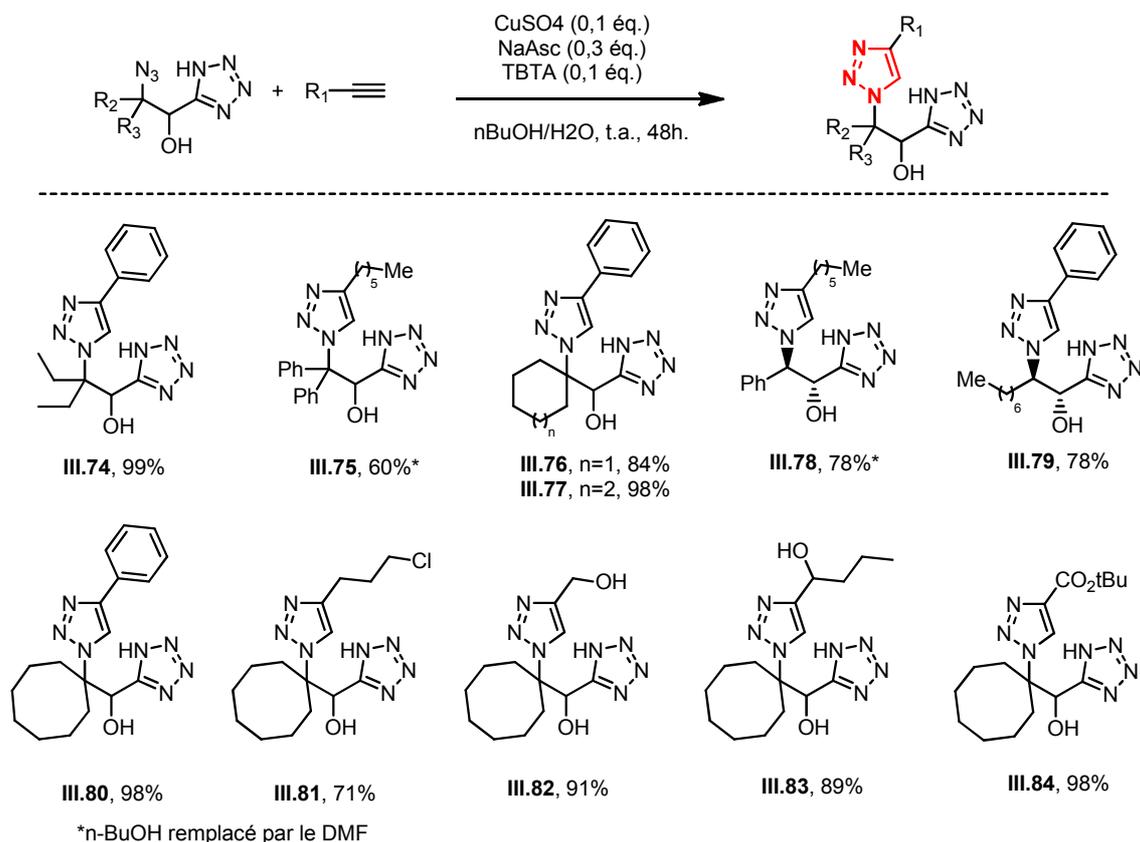
Schéma III.21 – Séquence réactionnelle de ligations successives envisagée

Fait suffisamment rare pour être souligné, cet enchaînement réactionnel s'est à peu près déroulé comme prévu, avec en général de bons rendements pour les substrats testés. Les trois étapes, que nous allons détailler maintenant, s'enchaînent donc sans imprévu notable.

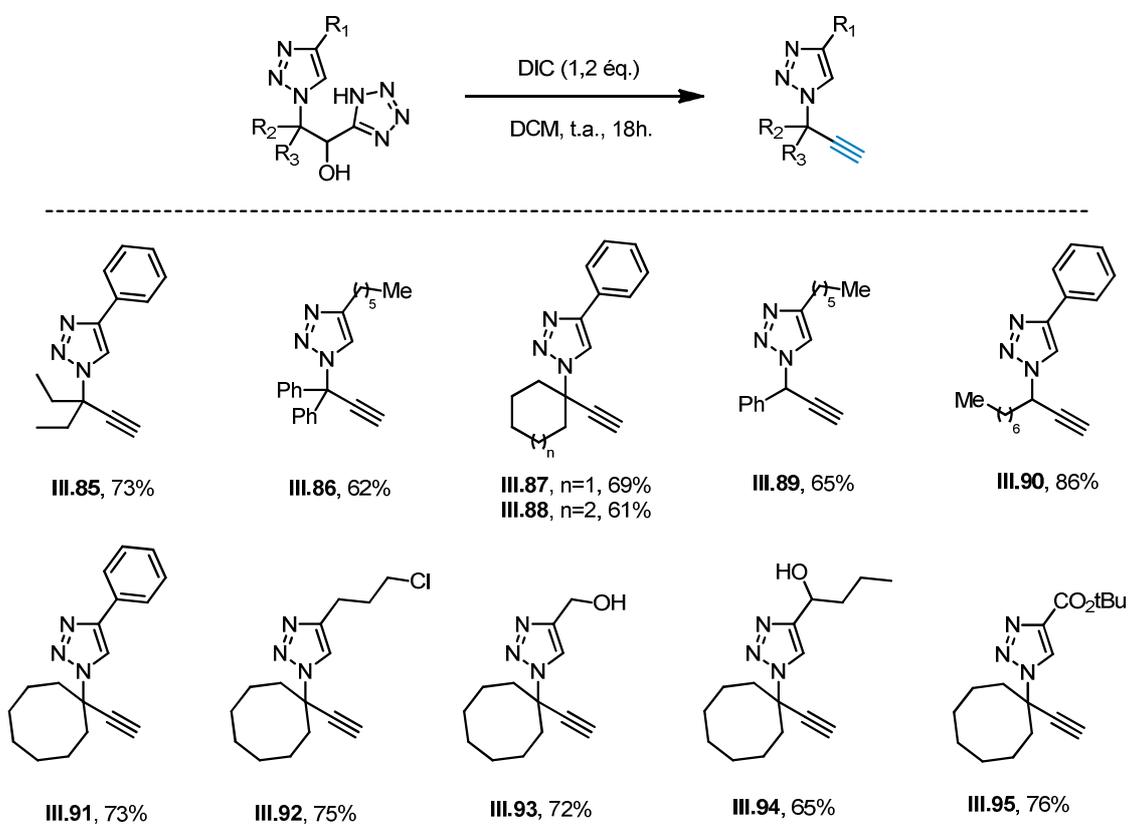
Ainsi, comme mentionné au paragraphe II.3, la première CuAAC a été rendue possible en ajoutant du TBTA aux conditions réactionnelles standard. Cette réaction s'avère générale : des alcynes aliphatiques ou aromatiques ont pu être utilisés. Les différents produits obtenus sont présentés dans la figure III.16. Le seul fait expérimental qui doit être mentionné est la faible solubilité générale des AHT **III.70** et **III.71** dans certains solvants organiques, ce qui a parfois ralenti la cinétique de cette étape. En particulier pour les substrats **III.48** et **III.41b**, qui fournissent respectivement **III.75** et **III.78**, le butanol a été remplacé par le DMF précisément pour cette raison.

L'étape suivante, clé de la séquence réactionnelle envisagée, consiste à traiter les hydroxytriazolotétrazoles par un carbodiimide, le DIC. Les conditions réactionnelles sont particulièrement douces, dans le DCM à température ambiante, avec comme seuls sous-produits la diisopropylurée et du diazote. De plus, la réaction est en général rapide et peut être visualisée par la formation de bulles de diazote dans le milieu. Tous les substrats testés ont conduit à l'alcyne correspondant, avec de bons rendements, entre 61% et 86%. Les conditions réactionnelles sont même compatibles avec la présence d'un alcool primaire ou secondaire (produits **III.82** et **III.83**), ce qui signifie que l'addition du carbodiimide se fait sélectivement sur l'hydroxytétrazole.

Une fois l'alcyne formé, une seconde CuAAC a été réalisée, sans qu'elle nécessite l'ajout de TBTA. Les rendements sont très bons et de nombreux azotures diversement substitués peuvent être utilisés. Ceci démontre donc la faisabilité et la parfaite orthogonalité de deux réactions click séquentielles sur un AHBAT.



**Figure III.16** – Synthèse de  $\beta$ -triazolo-AHT par CuAAC



**Figure III.17** - Synthèse de triazolo-alcynes

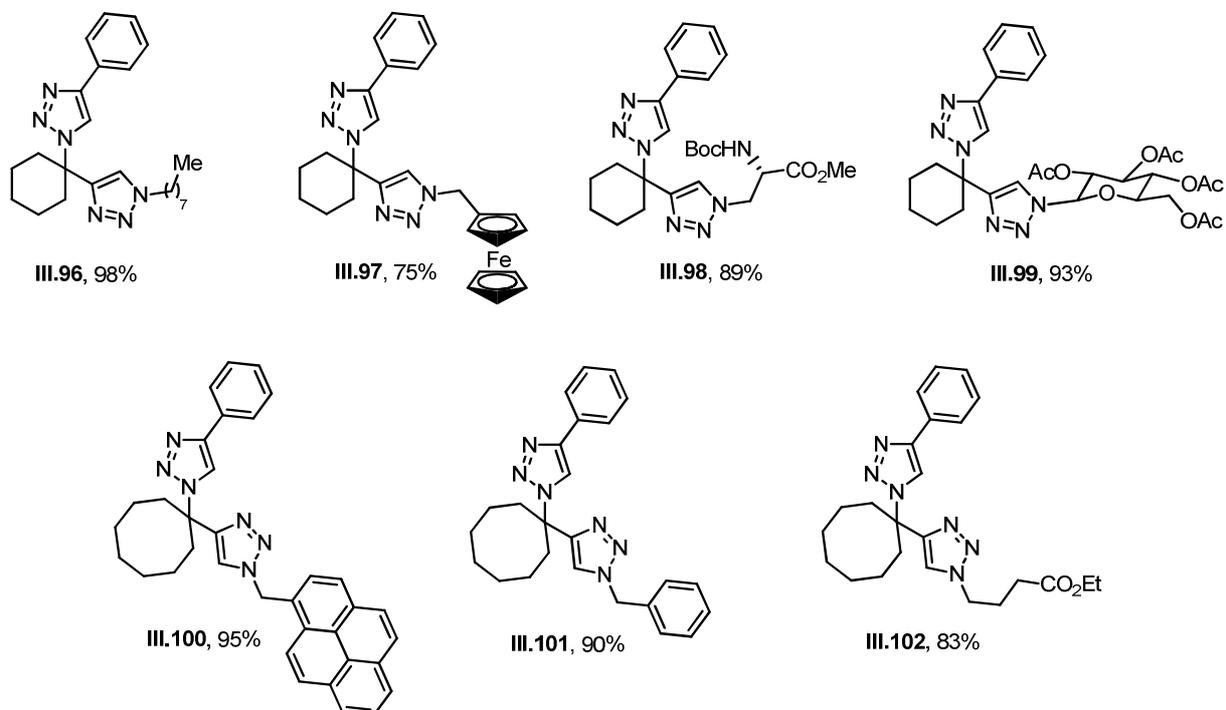
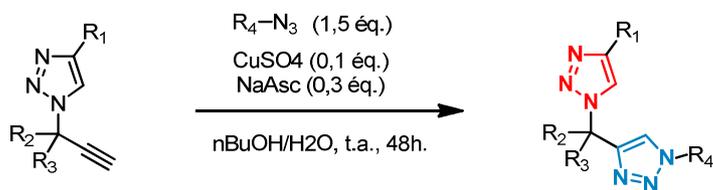


Figure II.18 – Synthèse de bistriazoles par CuAAC

## 2. Extension à la synthèse de polytriazoles

Un cas particulier de la séquence décrite dans le paragraphe précédent consiste à choisir comme partenaire pour la seconde ligation un nouvel AHBAT (schéma III.22). Comme nous pouvons l'attendre, cette CuAAC nécessite l'ajout de TBTA.

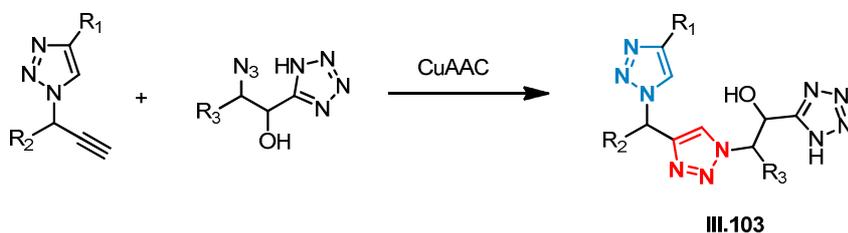


Schéma III.22 – Synthèse d'un bistriazolo-AHT

Le produit **III.103** ainsi formé contient à nouveau un groupement hydroxytétrazole, précurseur d'alcyne. Ceci permet d'envisager la formation d'un troisième triazole par CuAAC, et ainsi de suite. La séquence réactionnelle CuAAC/Formation de l'alcyne/CuAAC peut donc être réalisée de façon itérative, et conduit ainsi à la synthèse de polytriazoles (schéma III.23).

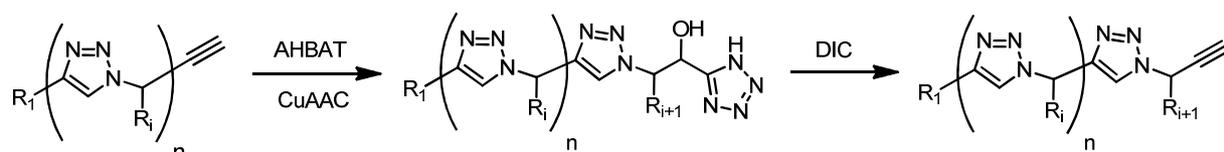


Schéma III.23 – Synthèse itérative de triazoles

La faisabilité de cette méthodologie a été illustrée par la synthèse du tétratriazole **III.106** (schéma III.24), obtenu avec un rendement global de 10% à partir du cyanoépoxyde **III.37**.

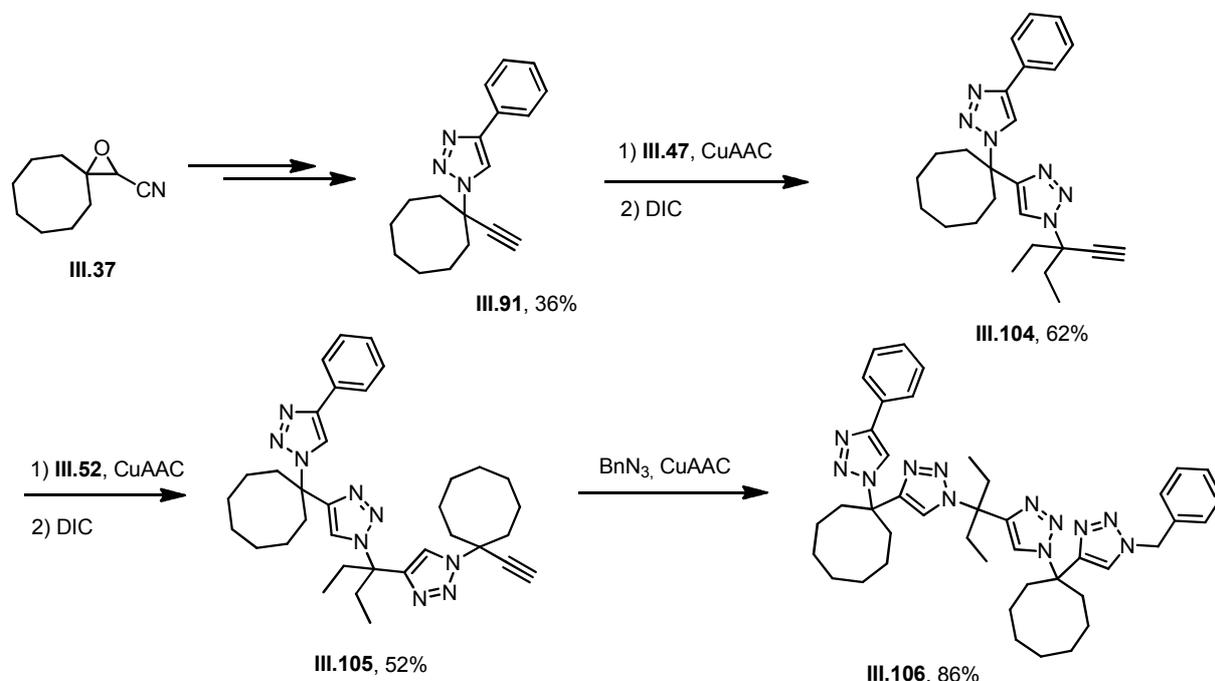


Schéma III.24 – Synthèse du tétratriazole **III.106**

Les polytriazoles ainsi accessibles sont des molécules d'intérêt en tant que bioisostères de polypeptides, dans la mesure où un triazole 1,4 permet de mimer un peptide *trans*, alors qu'un triazole 1,5, régioisomère formé par RuAAC, mime un peptide *cis* (figure III.19). Ceci est dû à la présence de deux doublets non liants et non délocalisés sur les azotes des triazoles ainsi qu'à la relative acidité du proton aromatique qui lui permet de réaliser des liaisons hydrogène. Leurs moments dipolaires sont en outre semblables. Ces propriétés confèrent aux polytriazoles des conformations particulières<sup>103</sup>, et leur stabilité *in vivo* peut être mise à profit dans la découverte de nouvelles substances biologiquement actives<sup>104</sup>.

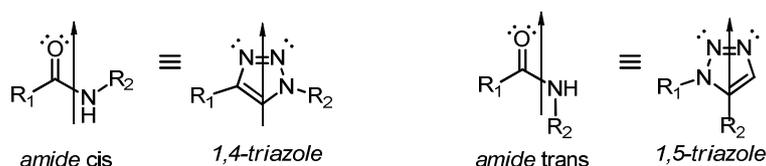


Figure III.19 – Les triazoles comme bioisostères d'amides

<sup>103</sup> Solà, J. ; Bolte, M. ; Alfonso, I. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10797-10801.

<sup>104</sup> Jochim, A. L. ; Miller, S. E. ; Angelo, N. G. ; Paramjit, S. A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 6023-6026.

### 3. Applications potentielles

Les plateformes moléculaires trifonctionnelles sur lesquelles il est possible de lier trois substrats de façon successive et orthogonale ont de multiples applications potentielles, notamment en microbiologie. C'est pourquoi un certain nombre de telles architectures ont été développées et ont fait récemment l'objet d'une revue par Jiracek<sup>105</sup>. Les plateformes décrites sont représentées dans la figure III.19 et III.20.

Pour garantir l'orthogonalité des ligations, deux stratégies sont possibles. La première consiste à protéger les fonctions réactives par des groupements clivables dans des conditions distinctes. Ainsi, les alcynes peuvent être substitués par des groupements silylés plus ou moins volumineux (TMS, TES, TIPS) et pouvant être clivés sélectivement, comme dans les plateformes III.107, III.108 et III.110. De façon analogue, les trois amines présentes dans la plateforme III.109 sont protégées orthogonalement par des groupements Fmoc, Alloc et o-NBS.

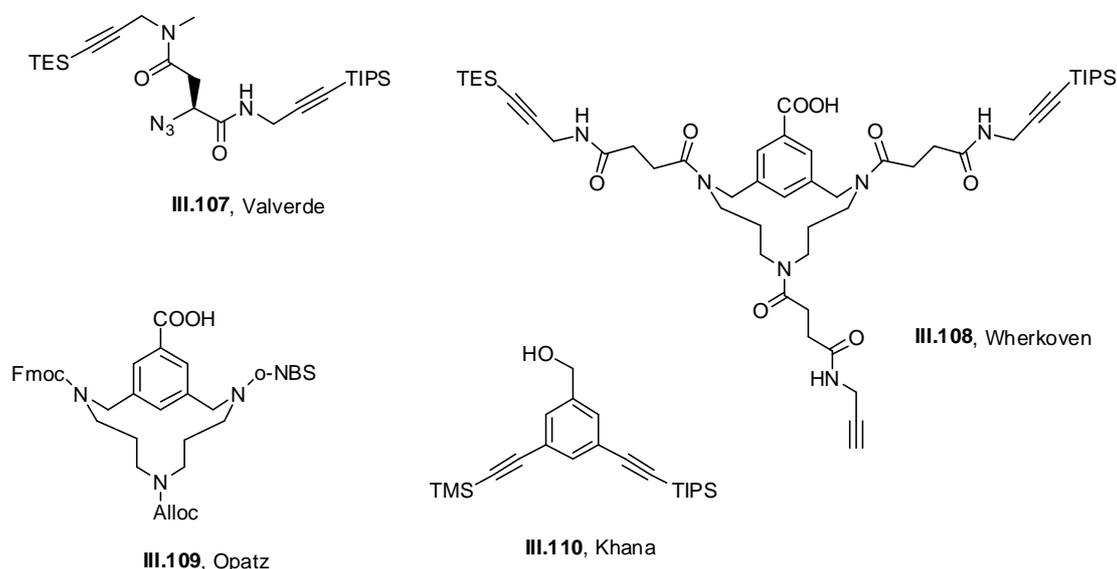
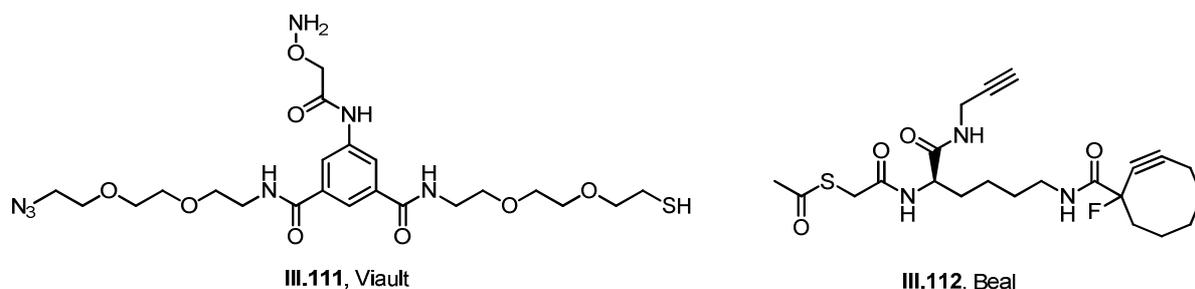


Figure III.19 – Ligations orthogonales par protection de fonctions réactives

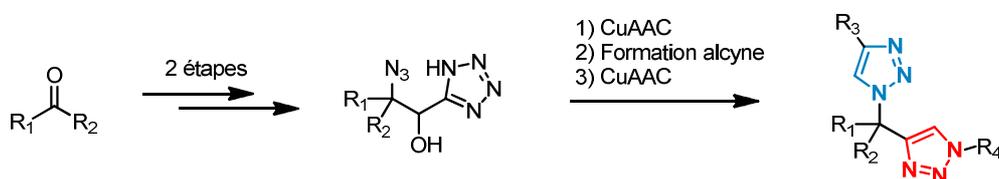
La seconde stratégie pour assurer l'orthogonalité est simplement d'utiliser des modes de ligation différents. Ainsi les plateformes III.111 et III.112 présentent différentes fonctions réactives : un azoture et un alcyne, partenaires de CuAAC, un thiol (éventuellement protégé sous forme de thioester) pouvant se lier à un maléimide, un alcyne contraint pour une SPAAC, ainsi qu'une hydroxylamine pouvant former un oxime.

<sup>105</sup> Vanek, V.; Picha, J.; Fabre, B.; Budesinsky, M.; Lepsik, M.; Jiracek, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 3689-3701.



**Figure III.20** – Ligations orthogonales impliquant des réactions de nature différente

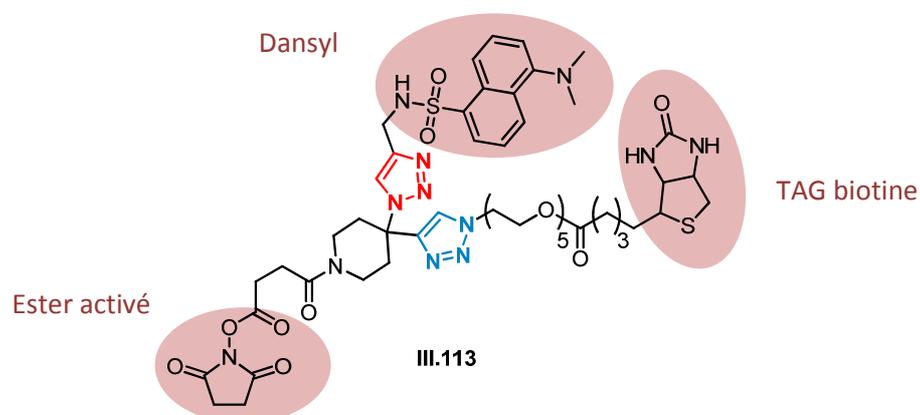
En comparaison des plateformes de réactions click orthogonales mentionnées, les AHBATs sont particulièrement compacts et robustes. La ligation des quatre groupes se réalise en effet sur un seul et même carbone, quaternaire, et les liens triazoles ou carbonés sont particulièrement stables (schéma III.25).



**Schéma III.25** – Les AHBATs, plateforme de ligation compactes

En revanche, il n’y a que deux points d’accroche « facilement » fonctionnalisables par CuAAC, permettant d’introduire les groupes  $R_3$  et  $R_4$ , moyennant une étape de déprotection. Si l’on veut inclure dans la diversité moléculaire accessible les groupes  $R_1$  et  $R_2$ , deux étapes de synthèse sont nécessaires à partir d’un aldéhyde ou d’une cétone, éventuellement dissymétrique.

Un exemple d’application a été développé au laboratoire par Assia Tafrioucht, stagiaire de master, afin de démontrer le potentiel applicatif de ces nouvelles plateformes de ligation. Nous ne détaillerons pas sa synthèse, mais la molécule **III.113** (figure III.21) a été conçue comme étiquette biomoléculaire, possédant trois groupements distincts : un groupe dansyl, fluorescent, un tag biotine et un ester activé comme point d’attache d’une biomolécule à étudier.



**Figure III.21** – Etiquette moléculaire synthétisée à partir d’un AHBAT

*En conclusion, nous avons découvert et développé une voie de synthèse d' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azidotétrazoles à partir de cyanoépoxydes par réaction avec le  $\text{TMSN}_3$  et un oxyde d'étain. La généralité de cette réaction combinée à l'abondance des carbonyles, précurseurs des cyanoépoxydes, permet en deux étapes d'accéder à une grande diversité structurale d'AHBATS.*

*Ces nouveaux composés sont des plateformes fonctionnalisables par CuAAC sur l'azoture. Des réactions de réduction ont également été mises au point : l'hydrogénation de l'azoture fournit des analogues d'hydroxy-amino acides, alors que l'action de la triphénylphosphine transforme un AHBAT en amine propargylique. Ces deux derniers motifs constituent des briques d'intérêt en synthèse organique.*

*En outre, nous avons pu tirer profit de la chimie des  $\alpha$ -hydroxytétrazoles, qui sont des précurseurs d'alcynes, pour mettre au point une séquence réactionnelle de CuAAC successives et même itératives. Cette méthodologie, qui donne ainsi accès à des bis- et polytriazoles, a été brevetée et nous cherchons actuellement à la valoriser par des applications concrètes en chimie de ligation.*



## **CHAPITRE 4 :**

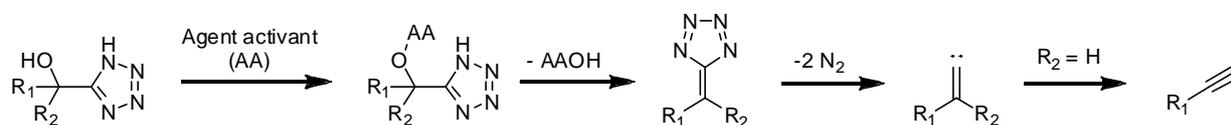
### **SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ D' $\alpha$ -HYDROXYTÉTRAZOLES (AHTs)**

-

### **HOMOLOGATION D'UN ALDÉHYDE EN ALCYNE**



Nous nous consacrons dans ce chapitre à l'étude approfondie de l'étape de génération d'un carbène vinylique à partir d'un  $\alpha$ -hydroxytétrazole (AHT). Rappelons que cette transformation consiste en l'activation de l'alcool secondaire suivi d'une élimination conduisant à un tétrazafulvène (schéma IV.1). Celui-ci expulse ensuite deux molécules de diazote, menant au carbène, qui peut alors réagir de différentes manières.



**Schéma IV.1** – Déshydratation d'un AHT

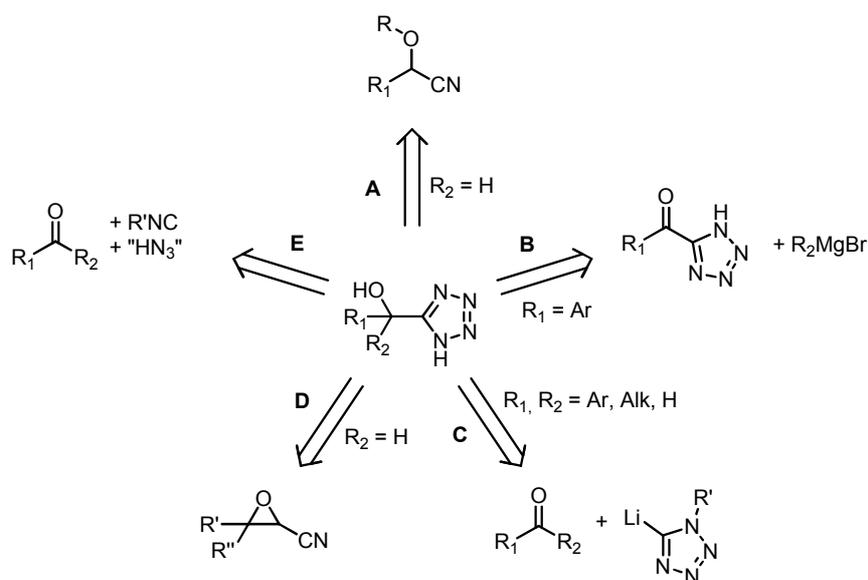
Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au cas où le groupement  $R_2$  est un hydrogène, ce qui signifie que le produit de réaction attendu sera un alcyne vrai issu du réarrangement de FBW.

L'objectif recherché est non seulement d'élargir le champ d'application de cette réaction (vis-à-vis des substrats et des agents activateurs) mais également de rassembler tous les faits expérimentaux qui pourraient fournir des indications sur son mécanisme, encore peu étudié.

## I. Pourquoi s'intéresser à la déshydratation des AHTs ?

### 1. Un précurseur de carbène vinylique facilement accessible

Une des motivations qui nous a conduits à étudier la réactivité des AHTs réside dans les différentes méthodes qui permettent leur synthèse. Chacune possède ses avantages et ses limites, mais leur complémentarité contribue à la diversité structurale des AHTs facilement accessibles. Commençons par détailler les cinq grandes voies d'accès existantes, représentées dans la figure IV.1.



**Figure IV.1** – Principales rétrosynthèses existantes des AHTs

- Voie **A** : À partir d'une cyanhydrine

Les exemples de formation de tétrazoles sur une cyanhydrine sont relativement peu nombreux. Il est cependant possible de former un AHT à partir d'une cyanhydrine libre<sup>105</sup> (**IV.1**), protégée par divers groupements tels que le THP<sup>106</sup> (**IV.2**), un acétate<sup>107</sup> (**IV.3**), ou encore métallée sous forme de sel d'aluminium<sup>108</sup> (**IV.4**). La grande diversité structurale des cyanhydrines d'aldéhyde en fait une méthode de choix. Sa limitation principale réside cependant dans sa sensibilité à la gêne stérique : il est ainsi beaucoup plus difficile de former un AHT à partir d'une cyanhydrine de cétone.

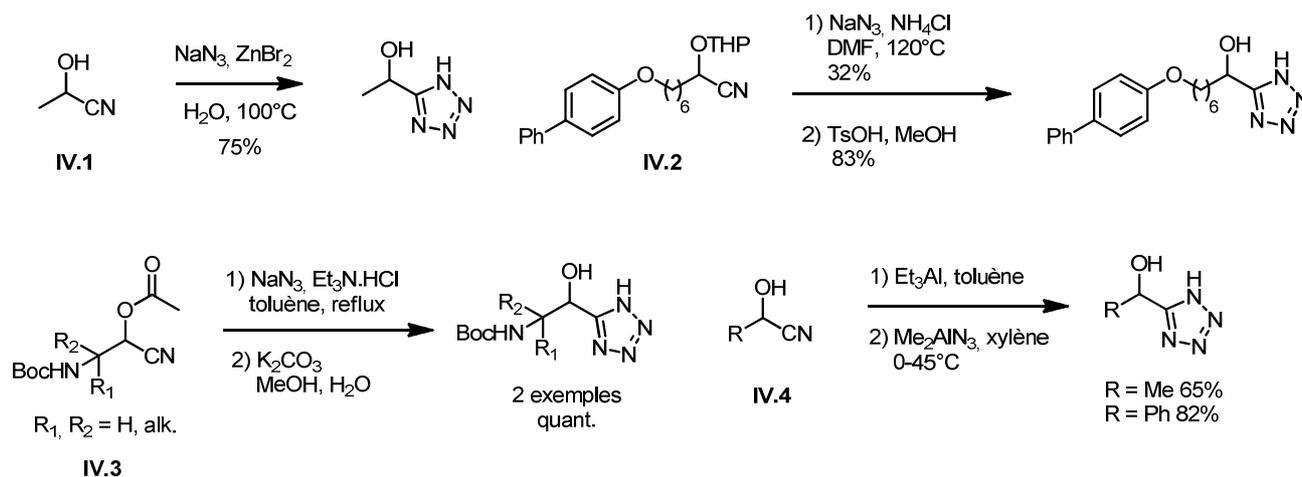


Schéma IV.2 – Synthèse d'AHTs à partir de cyanhydrines

- Voie **B** : À partir d'un α-cétotétrazole

Quelques exemples de la littérature prouvent qu'il est possible de transformer un cétotétrazole **IV.5** en AHT par addition d'un Grignard<sup>109</sup> (schéma IV.3). D'autre part, un cas d'hydrogénation du carbonyle a été reporté par Abell *et al.*<sup>110</sup> sur le dérivé homochiral de phénylalanine **IV.6** (schéma IV.4)

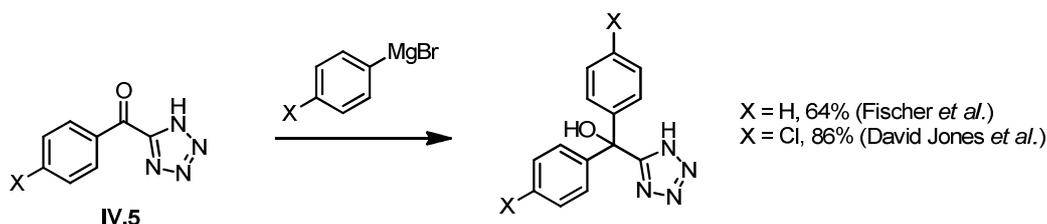


Schéma IV.3 – Synthèse d'AHTs par addition d'un Grignard

<sup>105</sup> Cristiano, I. ; Gomez-Zavaglia, F. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 13076-13085.

<sup>106</sup> Vasudevan, A. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3909-3913.

<sup>107</sup> Johansson, A. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 2551-2568.

<sup>108</sup> Aureggi, IV. ; Sedelmeier, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8440-8444.

<sup>109</sup> (a) Fischer, B. E. ; Tomson, A. J. ; Horwitz, J. P. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1650-1654. (b) David Jones, C. ; Winter, M. A. ; Hirsch, K. S. ; Stamm, N. ; Taylor, H. M. ; Holden H. E. ; Davenport, J. D. ; Krumkalns, E. IV. ; Suhr, R. G. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 416-429.

<sup>110</sup> May, B. C. H. ; Abell, A. D. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5641-5644.

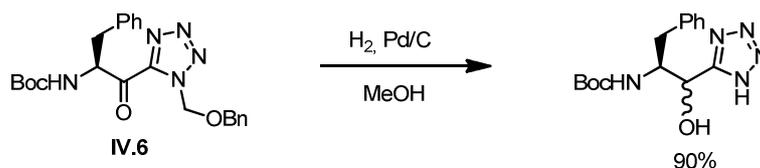


Schéma IV.4 – Formation d'un AHT par hydrogénation

- Voie C : Addition d'un tétrazole lithié

L'addition d'un tétrazole lithié N-protégé sur un carbonyle a été étudiée par Satoh<sup>111</sup> puis utilisée par Wardrop<sup>102</sup> pour synthétiser des AHTs (schéma IV.5). Leur seule différence réside dans le choix du groupement protecteur du tétrazole, respectivement BOM et allyle, qui sont ensuite facilement clivés. Notons que cette méthode permet de former facilement des AHT quaternaires.

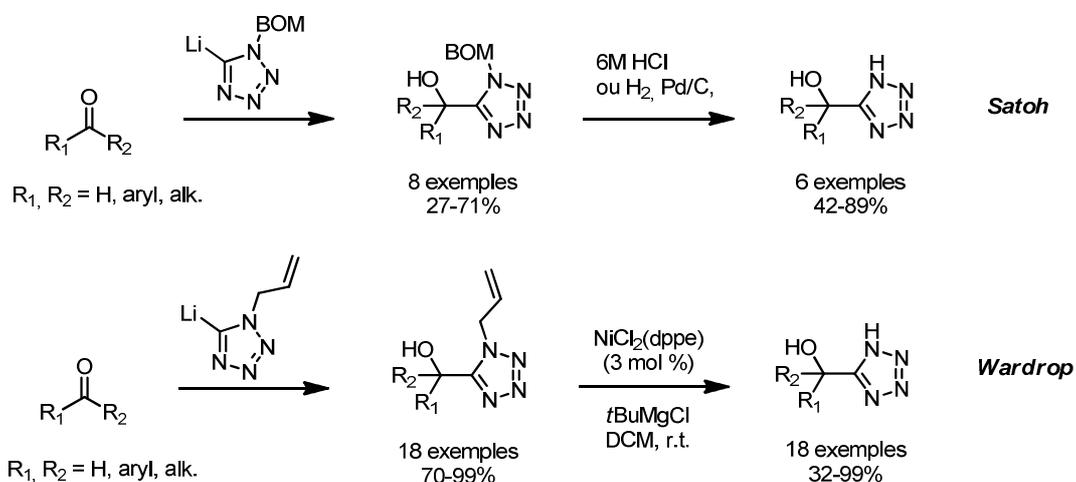


Schéma IV.5 – Synthèse d'AHTs par addition de tétrazoles lithiés

- Voie D : À partir de cyanoépoxydes

Il s'agit de la voie de synthèse qui a été développée au chapitre précédent, qui conduit aux AHBATs. Elle présente l'avantage d'introduire un azoture fonctionnalisable en position  $\beta$  du tétrazole.

- Voie E : Réaction multicomposants

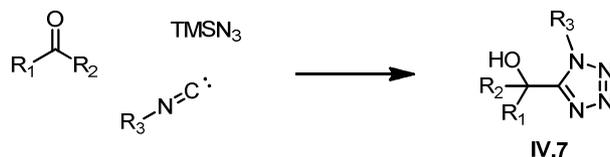
La première synthèse de AHTs par réaction multicomposants entre un carbonyle, un isonitrile et l'acide azohydrique  $\text{HN}_3$  a été rapportée par Ugi en 1961<sup>112</sup>. Plus récemment en 2002, Hulme *et al.* a remplacé le  $\text{HN}_3$  toxique et explosif par le  $\text{TMSN}_3$ <sup>113</sup>. Dès lors, plusieurs exemples de synthèse de AHT 1,5-disubstitués ont été reportés utilisant cette « Passerini Tetrazole Reaction (PT-3CR) »<sup>114</sup> (schéma IV.6). Notons qu'aucun exemple de clivage du groupement  $\text{R}_3$  sur le tétrazole **IV.7** n'a été décrit.

<sup>111</sup> Satoh, Y. ; Moliterni, J. *Synlett*, **1998**, 528-530.

<sup>112</sup> Ugi, I. ; Meyr, R. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 2229-2233.

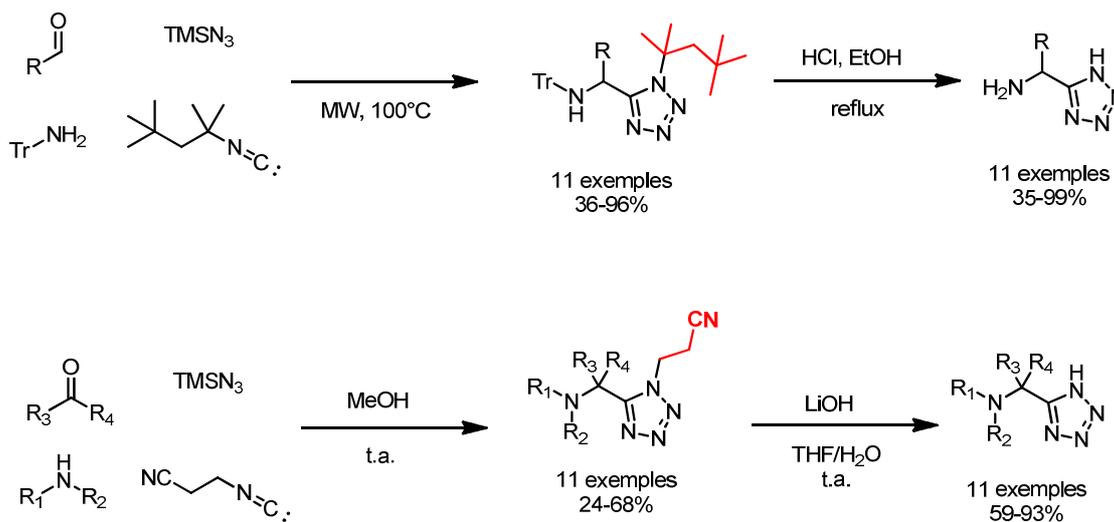
<sup>113</sup> Nixey, T. ; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6833-6835.

<sup>114</sup> (a) Yue, T. ; Wang, M.-X. ; Wang, D.-X. ; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 9454-9457. (b) Chandgude, A. ; Dömling, A. *Green Chem.*, **2016**, 18, 3718-3721. (c) Ren, Z.-L. ; Liu, J.-C. ; Ding, M.-W. *Synthesis*, **2017**, 49, 745-754.



**Schéma IV.6** – Équation bilan de formation de AHTs par réaction tricomposants

Toutefois, la déprotection d' $\alpha$ -aminotétrazoles substitués par un groupement tert-octyle<sup>115</sup> ou cyanoéthyle<sup>116</sup> (schéma IV.7) décrite récemment par Dömling *et al.* permet d'envisager de façon analogue d'obtenir des AHTs non substitués sur le tétrazole et donc précurseurs potentiels de carbènes vinyliques.



**Schéma IV.7** – Déprotection d' $\alpha$ -aminotétrazoles

## 2. Homologation d'un aldéhyde en alcyne vrai

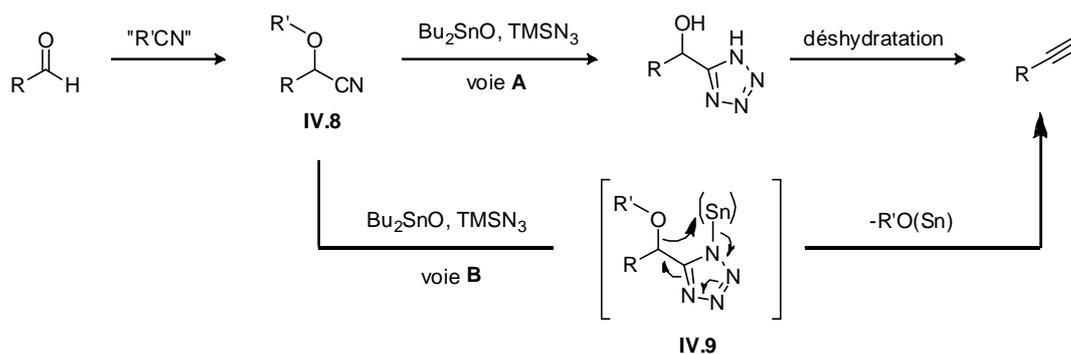
Nous avons alors envisagé d'inclure cette décomposition d'AHTs dans une séquence réactionnelle qui permettrait d'homologuer un aldéhyde en alcyne vrai (schéma IV.8). La première étape serait la formation d'une cyanhydrine d'aldéhyde **IV.8**, qui serait transformée par cycloaddition en AHT, lequel serait ensuite déshydraté en alcyne (voie **A**).

Il est également possible d'envisager la formation de l'alcyne directement à partir de la cyanhydrine **IV.8**, en une seule étape (voie **B**). Cela nécessiterait que le groupement R'O soit un suffisamment bon nucléofuge afin que le tétrazole stannylé **IV.9** intermédiaire se fragmente spontanément après cycloaddition.

Nous avons par conséquent testé chacune de ces deux voies.

<sup>115</sup> Zhao, T. ; Kurpiewska, K ; Kalinowska-Tluscik, J. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 3009.

<sup>116</sup> Kroon, E. ; Kurpiewska, K ; Kalinowska-Tluscik, J. ; Dömling, A. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4762-4765.



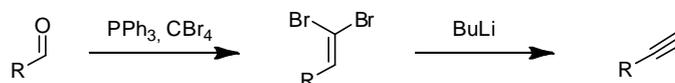
**Schéma IV.8** – Deux voies envisagées d'homologation d'aldéhyde en alcyne.

### a. État de l'art sur la transformation d'un carbonyle en alcyne

L'homologation d'un carbonyle en alcyne est une transformation particulièrement intéressante en chimie de synthèse, compte tenu de la facilité d'accès des carbonyles et les multiples possibilités de fonctionnalisation qu'offrent les liaisons triples carbone-carbone. Quatre méthodes principales ont été développées à ce jour et ont fait récemment l'objet d'une revue par Koskinen *et al.*<sup>117</sup> que nous résumons brièvement dans ce manuscrit.

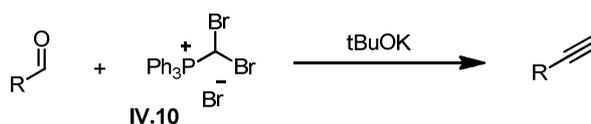
- Réaction de Corey-Fuchs et variantes

La réaction la plus ancienne, publiée par Corey et Fuchs en 1972<sup>118</sup> consiste dans un premier temps à transformer un aldéhyde en dibromooléfine par réaction avec le CBr<sub>4</sub> et la triphénylphosphine par un mécanisme de type Wittig. Celle-ci subit alors un mono-échange halogène métal à basse température et le carbénoïde formé se réarrange en alcyne (schéma IV.9)



**Schéma IV.9** – Bilan de la réaction de Corey-Fuchs

Bien qu'elle soit peu économique en terme d'atomes et qu'elle nécessite la purification d'un intermédiaire, cette réaction possède un vaste champ d'application et est encore largement utilisée de nos jours. Toutefois, quelques variantes ont été développées depuis. La première est le remplacement de la triphénylphosphine par P(OiPr)<sub>3</sub>, ce qui simplifie la purification de la dibromooléfine intermédiaire<sup>119</sup>. La seconde est l'utilisation du bromure de dibromométhyletriphénylphosphonium **IV.10** qui permet en présence de tBuOK d'accéder directement à l'alcyne<sup>120</sup> (schéma IV.10).



**Schéma IV.10** – Utilisation d'un sel de phosphonium

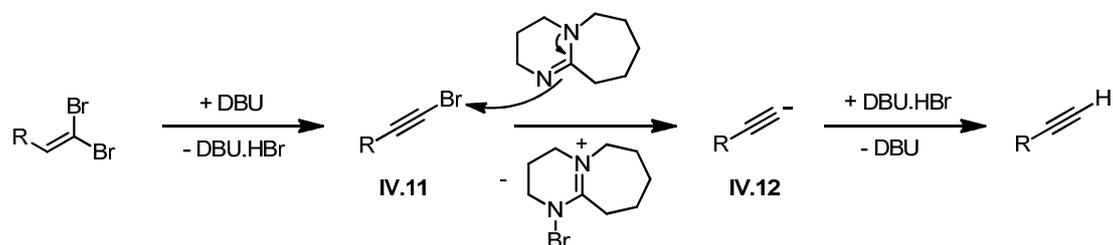
<sup>117</sup> Habrant, D. ; Rauhala, IV. ; Koskinen, A. M. P. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2007-2017.

<sup>118</sup> Corey, E. J. ; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3769-3772.

<sup>119</sup> Fang, Y. Q. ; Lifchits, O., Lautens, M. *Synlett*, **2008**, 413-417.

<sup>120</sup> Michel, P. ; Gennet, D. ; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8575-8578.

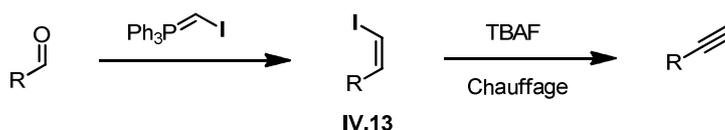
Enfin, des travaux récents montrent la possibilité de transformer un dibromoalcène en alcyne dans des conditions plus douces, par utilisation de DBU<sup>121</sup> (schéma IV.11). Celui-ci possède un rôle double : il sert d'abord à promouvoir la  $\beta$ -élimination qui conduit à l'alcyne bromé **IV.11**. La débromation de ce dernier est alors permise par attaque nucléophile du DBU, formant l'alcyneure **IV.12** qui est ensuite protoné par l'équivalent de HBr formé à la première étape.



**Schéma IV.11** – Transformation d'un dibromoalcène en alcyne par action du DBU

- Réaction de Thadani

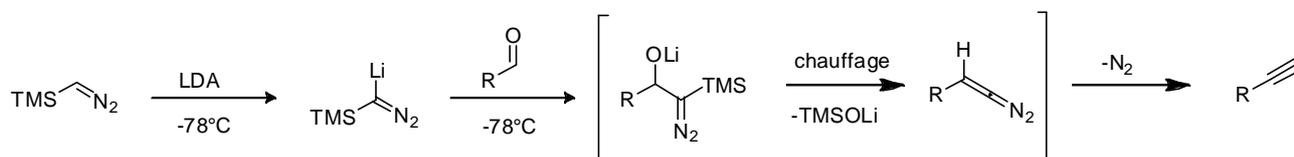
La réaction de Thadani, décrite en 2008<sup>122</sup>, repose sur la formation d'une iodooléfine (*Z*) **IV.13** par réaction de Wittig. Celle-ci subit alors une  $\beta$ -élimination par chauffage en présence de TBAF (schéma IV.12). Cette méthode ne nécessite donc pas, contrairement à la précédente, l'emploi d'une base forte.



**Schéma IV.12** – Bilan de la réaction de Thadani

- Réarrangement de Colvin

Colvin a décrit dans les années 1970 une homologation d'aldéhyde en alcyne par réaction avec le diazométhane silylé et lithié<sup>123</sup>. La procédure, adaptée un peu plus tard par Shioiri<sup>124</sup>, consiste à déprotoner le TMSCHN<sub>2</sub> au LDA puis le lithien correspondant s'additionne sur l'aldéhyde à basse température. Il se forme alors par chauffage un diazoalcène (oléfination de type Peterson), puis un carbène vinylique qui subit un réarrangement de FBW (schéma IV.13).



**Schéma IV.13** – Réarrangement de Colvin

<sup>121</sup> Morri, A. K. ; Thummala, Y. ; Doddi, V. R. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 4640-4643.

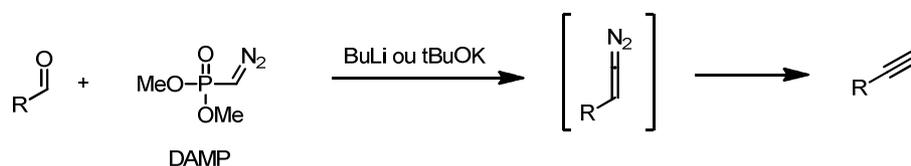
<sup>122</sup> Beshaj, M. ; Dudshia, B. ; Mills, R. ; Thadani, A. N. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6794-6796.

<sup>123</sup> Colvin, E.W ; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1973**, 151-152.

<sup>124</sup> Miwa, K. ; Aoyama, T. ; Shioiri, T. *Synlett*, **1994**, 107-108.

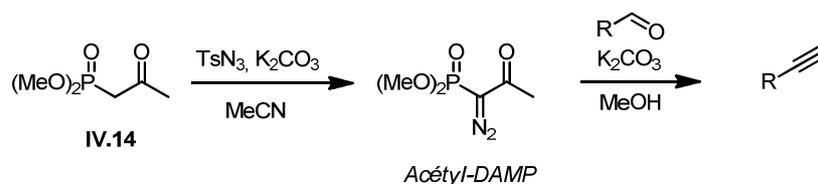
- Réaction de Seyferth-Gilbert

Colvin<sup>125</sup> puis Gilbert<sup>126</sup> ont utilisé le diazométhylphosphonate de diméthyle (DAMP), découvert initialement par Seyferth, pour homologuer un aldéhyde en alcyne, en présence d'une base forte (BuLi ou tBuOK). Le mécanisme est du type Wittig-Horner et conduit à la formation d'un diazoalcène intermédiaire (schéma IV.14).



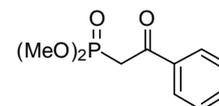
**Schéma IV.14** – Réaction de Seyferth-Gilbert

L'instabilité du DAMP et la nécessité de recourir à une base forte ont conduit Ohira et Bestmann à développer un réactif analogue, l'acétyl-DAMP, qui porte désormais leurs noms. Celui-ci peut-être obtenu par transfert diazo sur le phosphonate **IV.14**. Son activation se fait par le méthanol en présence d'une base faible, en général de type carbonate (schéma IV.15).



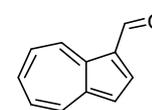
**Schéma IV.15** – Utilisation du réactif d'Ohira-Bestmann

Une variante notable a été mise au point par Taber en 2008<sup>127</sup>, qui utilise un phosphonate moins onéreux et révélant une activité similaire (figure IV.2).



**Figure IV.2**

Les quatre méthodologies que nous venons de mentionner sont toutes complémentaires. Elles ont toutefois le point commun d'être inefficaces pour convertir certains aldéhydes particulièrement riches en électrons, à l'image de l'azulène-2-carbaldéhyde (figure IV.3). Un objectif pourrait être de tenter d'homologuer cet aldéhyde par la méthodologie envisagée dans le schéma IV.8, dans la mesure où elle se distingue et trouve sa force dans la forte nucléophilie de l'ion cyanure.



**Figure IV.3**

<sup>125</sup> Colvin, E. W. ; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1973**, 151-152.

<sup>126</sup> Weerasooriya, U. ; Gilbert, J. C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4997-4999.

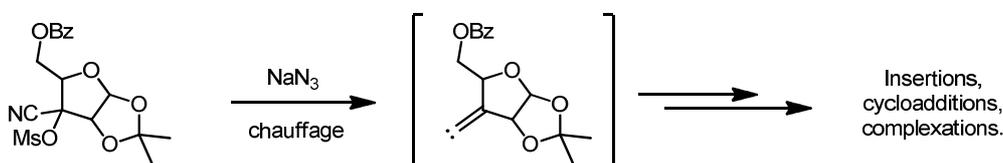
<sup>127</sup> Taber, D. F. ; Bai, S. ; Guo, P. F. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6904-6906.

## **b. Formation et transformation directe de cyanhydrines activées**

Nous nous intéressons ici à la voie **A** présentée au schéma IV.8, à savoir la transformation directe d'une cyanhydrine en alcyne, sans isoler l'AHT intermédiaire. À ce titre, nous présentons tout d'abord les quatre exemples présents dans la littérature qui utilisent les cyanhydrines mésylées comme précurseurs de carbènes vinyliques. Il est à noter que les rendements de toutes ces réactions restent globalement faibles à modestes.

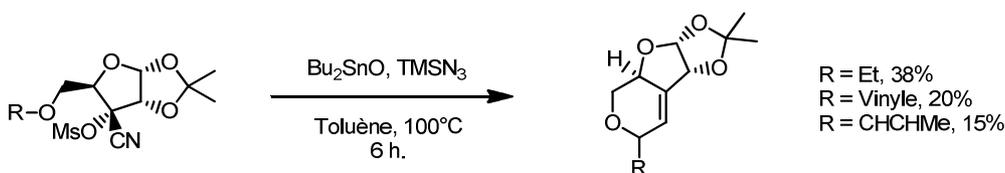
### **i. Précédents dans la littérature**

La première observation de formation de carbènes à partir de cyanhydrines mésylées a été reportée par Camarasa en 1994<sup>128</sup>. Les substrats étudiés, dérivés de sucres, ont été mis en réaction avec de l'azoture de sodium. Nous ne détaillerons pas les différents produits isolés, qui dépendent fortement du solvant utilisé (schéma IV.16).



**Schéma IV.16** – Réaction d'une cyanhydrine mésylée avec l'azoture de sodium

Par la suite, trois publications de Marco-Contelles *et al.* relatent la formation de carbènes vinyliques à partir de substrats similaires, mais utilisant cette fois le système catalytique  $\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{TMSN}_3$ . Cette réactivité a été exploitée initialement en 2005<sup>129</sup> pour obtenir des produits d'insertion (1,6) dans une liaison C-H (schéma IV.17).

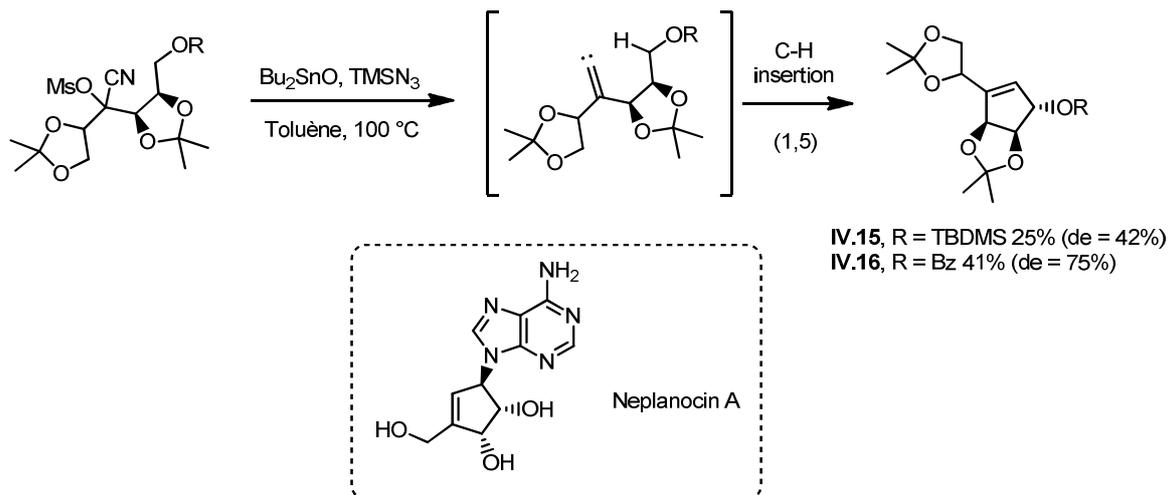


**Schéma IV.17** - Réaction d'une cyanhydrine mésylée avec le système  $\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{TMSN}_3$

Plus récemment en 2009, un cyclopentène polysubstitué précurseur potentiel de diastéréoisomères de la Neplanocin A a été obtenu par cette même méthode (schéma IV.18). La réaction d'insertion C-H est ici favorisée par la présence d'un atome d'oxygène adjacent. Celle-ci est de plus modérément diastérosélective, les produits **IV.15** et **IV.16** étant obtenus avec des excès respectifs de 42 et 75%.

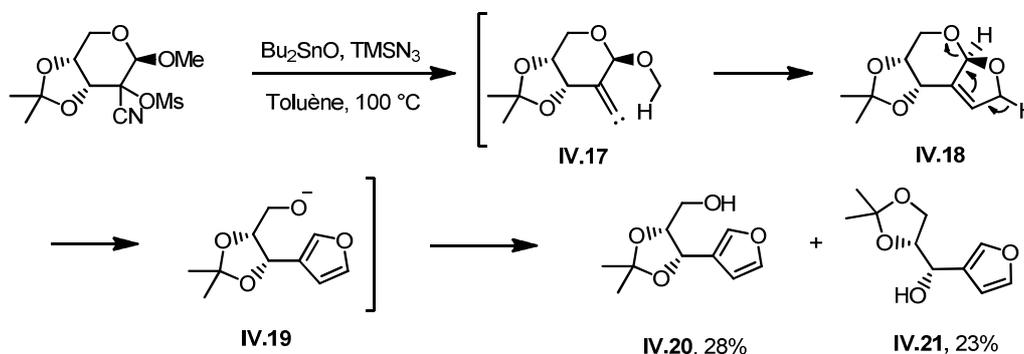
<sup>128</sup> Pérez-Pérez, M. J. ; Camarasa, M. J. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7269-7282.

<sup>129</sup> Nguyen Van Nhien, A ; Leon, R. ; Postel, D ; Carmo Carreiras, M. ; Garcia, A. G. ; Marco-Contelles, M. J. *Carbohydr. Chem.*, **2005**, 24, 369-377.



**Schéma IV.18** – Synthèse du cœur de la Neplanocin A

Enfin, en 2010, a été reportée la formation de furanes  $\beta$ -substitués<sup>130</sup>, dont un exemple représentatif est présenté dans le schéma IV.19. L'insertion (1,5) du carbène vinylique **IV.17** dans une liaison C-H d'un groupement méthoxy est favorisée là encore par la présence de l'oxygène adjacent. L'intermédiaire **IV.18** se réarrange alors en **IV.19**, entraînant l'aromatisation du cycle furanique. Deux régioisomères, **IV.20** et **IV.21**, sont isolés en fin de réaction dans des proportions comparables.



**Schéma IV.19** – Formation de furanes  $\beta$ -substitués

Fort de ces rares précédents dans la littérature, nous avons voulu tester la réactivité de différentes cyanhydrines activées en présence du mélange  $\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{TMSN}_3$ , avec l'espoir de les transformer en alcynes.

<sup>130</sup> Cordonnier, R. ; Nguyen Van Nhien, A ; Soriano, E. ; Marco-Contelles, M. ; Postel, D *Tetrahedron*, **2010**, 66, 736-742.

## ii. Formation des substrats test

À cette fin, deux groupements activants ont été envisagés dans un premier temps : un mésylate et un carbonate d'éthyle. Le mésylate est obtenu par mésylation d'une cyanhydrine non protégée, tandis que la cyanhydrine carbonatée est obtenue par réaction d'un aldéhyde avec le cyanofomiate d'éthyle. Nous avons décidé de tester chacun des deux groupes partant à la fois sur une cyanhydrine aliphatique et une aromatique (schéma IV.20). Cependant la cyanhydrine mésylée aromatique **IV.27** n'a pas pu être isolée, le mésylate s'hydrolysant lors du lavage aqueux en fin de réaction.

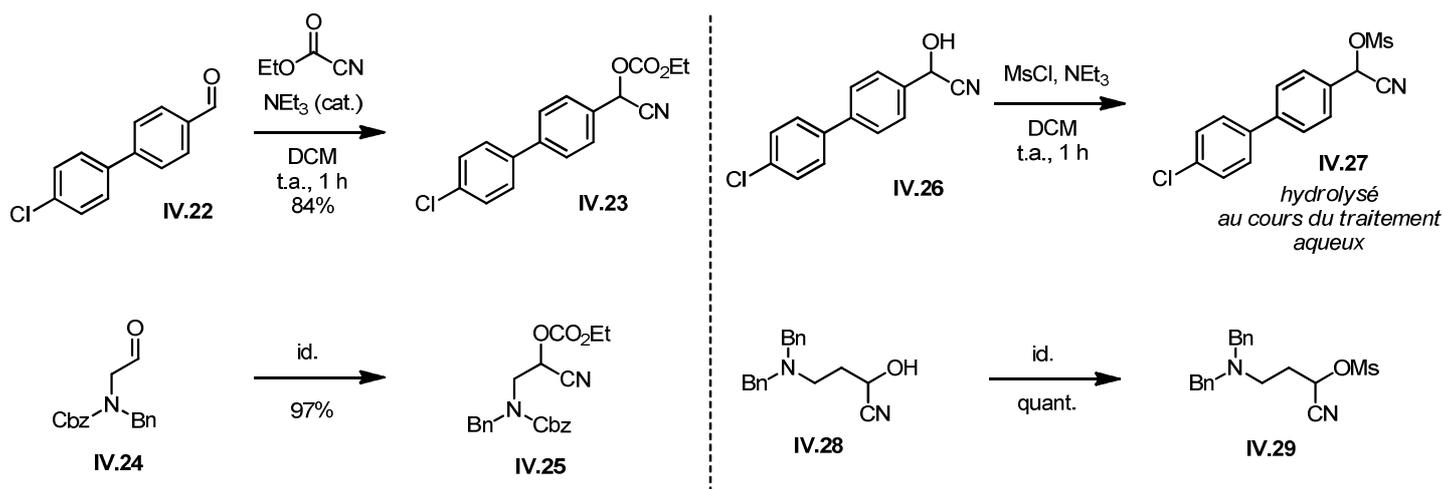


Schéma IV.20 – Synthèse de cyanhydrines activées

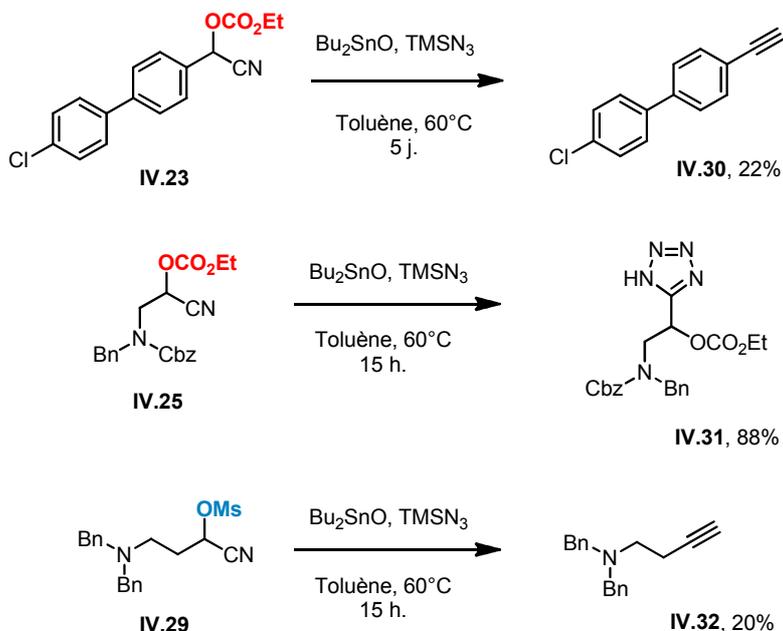
Par conséquent, seuls les substrats **IV.23**, **IV.25** et **IV.29** ont été mis en réaction avec l'oxyde d'étain et le TMSN<sub>3</sub>.

## iii. Résultats

Les résultats des trois essais, menés dans des conditions standard à 60°C dans le toluène, sont regroupés dans le schéma IV.21.

Ainsi, on observe une conversion totale de la cyanhydrine mésylée **IV.29** après 15 heures de réaction. De nombreux produits de dégradation sont visibles en CCM, mais l'alcyne **IV.32** a pu être isolé avec un rendement de 20%. La cyanhydrine carbonatée aromatique **IV.23** n'a pas pu être convertie de façon totale malgré un allongement du temps de réaction jusqu'à cinq jours. Le rendement en alcyne **IV.30** n'est que de 22% et 10% du produit de départ a également été récupéré après chromatographie.

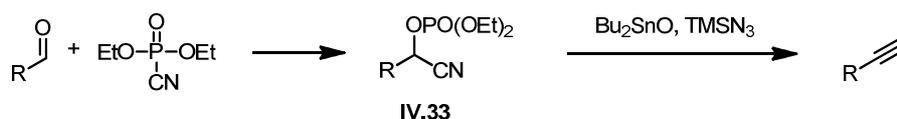
Enfin, la cyanhydrine carbonatée aliphatique **IV.25** a été transformée très proprement en tétrazole **IV.31**. Visiblement, dans ce cas, le carbonate n'est pas un suffisamment bon groupe partant pour être éliminé en cours de réaction. Même en réalisant la réaction à 100°C, aucune trace d'alcyne n'a été observée en CCM.



**Schéma IV.21** – Transformation directe de cyanhydrines activées en alcynes

Globalement, les rendements obtenus en alcyne sont très en-deçà de ceux obtenus avec les cyanoazétidines au chapitre 2. Une raison que l'on peut invoquer pour expliquer cela réside dans l'étape d'élimination du groupe partant, au cours de laquelle la désaromatisation du tétrazole est défavorable d'un point de vue thermodynamique. Lorsque le groupe partant est cyclique, comme dans le cas des cyanoazétidines, le relâchement de la tension de cycle pourrait compenser cette énergie de désaromatisation. Lorsque le groupe partant est acyclique, cette absence de tension de cycle dans le substrat de départ rend l'élimination plus difficile.

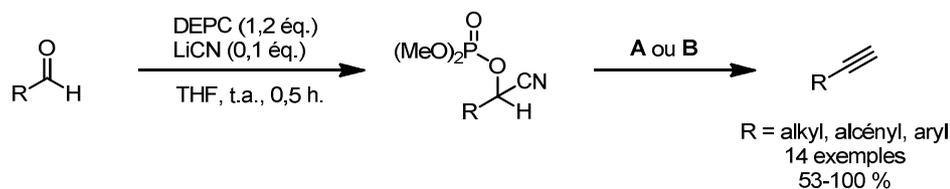
Cependant, nous pouvons envisager de remplacer ce gain d'énergie par relâchement de tension de cycle par la formation d'une liaison chimique particulièrement forte thermodynamiquement, telle que la liaison phosphore-oxygène. C'est pourquoi nous avons envisagé de mener des essais sur des cyanhydrines phosphatées **IV.33**, issues de la réaction entre un aldéhyde et le cyanophosphonate de diéthyle (DEPC) (schéma IV.22).



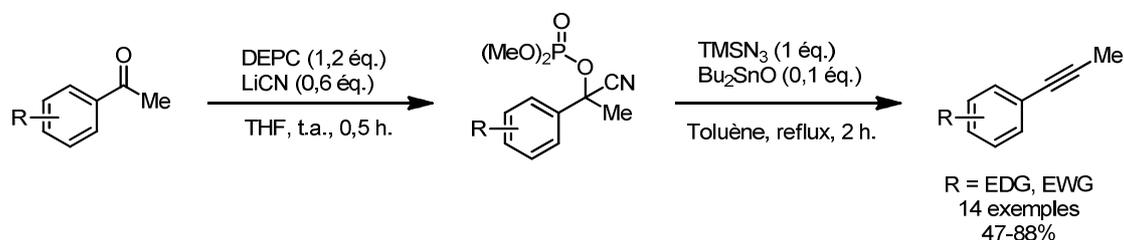
**Schéma IV.22** – Étude envisagée de réactivité de cyanhydrines phosphatées

C'est précisément cette approche que Harusawa a mise en œuvre et dont les résultats ont été publiés au cours de la rédaction de ce manuscrit<sup>131</sup>. La formation des cyanhydrines phosphatées est facilement réalisée en présence de DEPC et d'une quantité catalytique de LiCN. Celles-ci sont ensuite transformées en alcynes par réaction avec un mélange Bu<sub>2</sub>SnO/TMSN<sub>3</sub> ou NaN<sub>3</sub>/Et<sub>3</sub>N.HCl (schéma IV.23). C'est ainsi que des aldéhydes ont été convertis en alcynes par migration d'hydrure, ainsi que des acétophénones en arylacétylènes par migration d'aryles.

<sup>131</sup> Yoneyama, H.; Numata, M.; Uemura, K.; Usami, Y.; Harusawa, S. *J. Org. Chem.*, **2017**, DOI : 10.1021/acs.joc.7b00346.

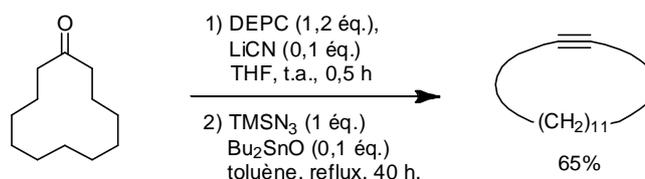


Méthode A : TMSN<sub>3</sub> (1 éq.), Bu<sub>2</sub>SnO (0,1 éq.), toluène, reflux, 2 h.  
Méthode B : NaN<sub>3</sub> (3 éq.), Et<sub>3</sub>N.HCl (3 éq.), THF, reflux, 16 h.



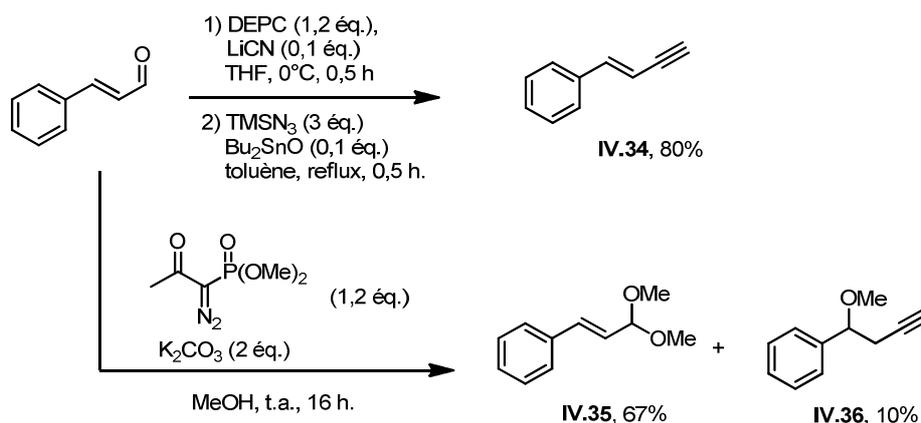
#### Schéma IV.23 – Transformation de cyanhydrines phosphatées en alcynes

Harusawa a également illustré deux points forts de sa méthodologie. D'une part, le fait de générer un carbène à haute température permet d'effectuer des migrations d'alkyles qui sont en général lentes (schéma IV.24).



#### Schéma IV.24 – Extension de cycle par homologation d'une cétone en alcyne

D'autre part, les conditions neutres utilisées et l'absence de solvant nucléophile permettent la conversion du cinnamaldéhyde en ényne **IV.34** (schéma IV.25). Cette transformation n'est pas possible par la réaction d'Ohira-Bestmann : le méthanol, utilisé comme solvant, joue alors le rôle de nucléophile et on obtient alors un mélange d'acétal **IV.35** et d'éther méthylique **IV.36**.



#### Schéma IV.25 – Homologation du cinnamaldéhyde

À ce stade, nous nous concentrons donc sur la voie **A** présentée dans le schéma IV.8, à savoir une homologation d'aldéhyde en deux étapes. Ceci permettra de générer le carbène vinylique à partir d'un AHT à température ambiante en limitant au mieux les réactions parasites.

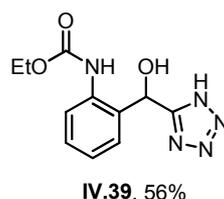
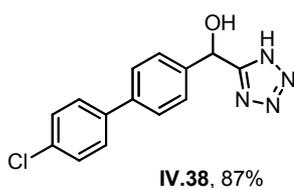
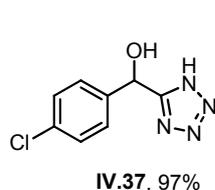
### c. Les cyanhydrines silylées : formation douce et efficace de AHTs

Les méthodes de synthèse de cyanhydrines dans la littérature sont extrêmement nombreuses et nous ne les détaillerons pas dans ce manuscrit. La méthode qui a été retenue à la fois pour son efficacité et sa simplicité de mise en œuvre est la réaction d'un aldéhyde avec le TMSCN catalysée par la triéthylamine. Les cyanhydrines silylées sont alors obtenues quantitativement, le brut réactionnel est ensuite directement réutilisé pour l'étape de cycloaddition, après simple évaporation du dichlorométhane (figure IV.4). En fin de réaction, le clivage du groupement TMS est effectué dans le méthanol en présence d'acide citrique.

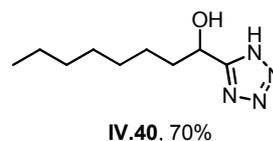
Les rendements isolés en produit de cycloaddition sont en général très bons, que les cyanhydrines soient aromatiques ou aliphatiques. Ils sont cependant un peu plus faibles lorsque la molécule présente un carbamate non protégé (exemples **IV.39**, **IV.49** et **IV.50**). En outre, le produit gem-disubstitué **IV.42** n'a pas réagi à 60°C, en raison probablement de la gêne stérique.



#### Substrats aromatiques



#### Substrat aliphatique



#### Substrats dérivés d'aminoalcools

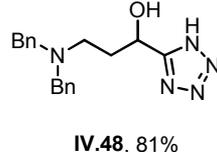
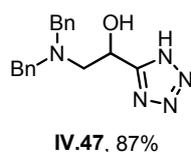
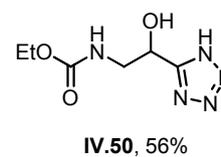
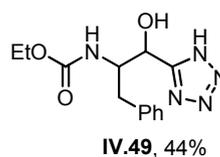
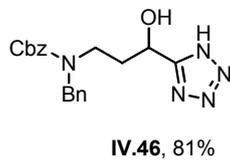
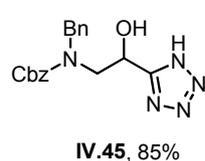
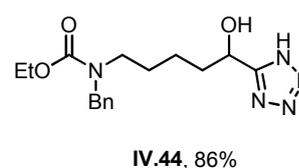
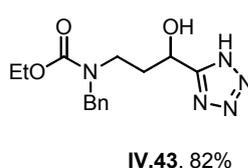
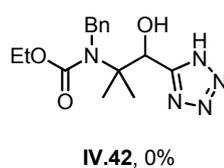
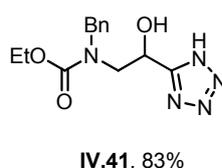


Figure IV.4 – Synthèse de AHTs à partir de cyanhydrines silylées

## II. Génération d'un carbène vinylique à partir d'un AHT

À présent, avec les différents AHTs synthétisés à disposition, nous nous intéressons à leur décomposition en carbène vinylique qui devrait conduire aux alcynes correspondants. Quelques exemples de cette réaction de déshydratation existent dans la littérature, que nous allons maintenant détailler.

### 1. Précédents dans la littérature

La première mention de déshydratation d'AHTs remonte à 1966<sup>132</sup> lorsque Behringer *et al.* constate la formation de diarylacétylènes par simple chauffage, avec un rendement modeste, ou par action du DCC de façon quantitative (schéma IV.26).

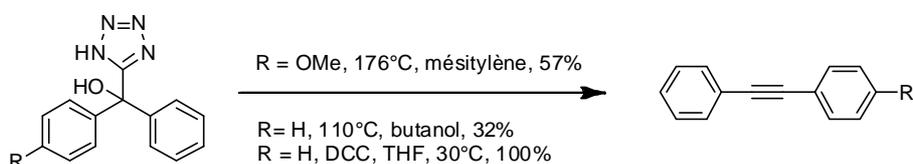


Schéma IV.26 – Formation de diarylacétylènes

Ces AHTs sont ensuite tombés dans l'oubli pendant plus de quarante ans, jusqu'à ce qu'en 2012 Wardrop *et al.*<sup>102</sup> mette à profit la réaction d'AHTs mono- ou disubstitués avec un carbodiimide pour former là encore des diarylacétylènes, mais également un alcyne vrai, un cyclopentène, des dihydrofuranes et dihydropyrroles par réactions d'insertion (schéma IV.27).

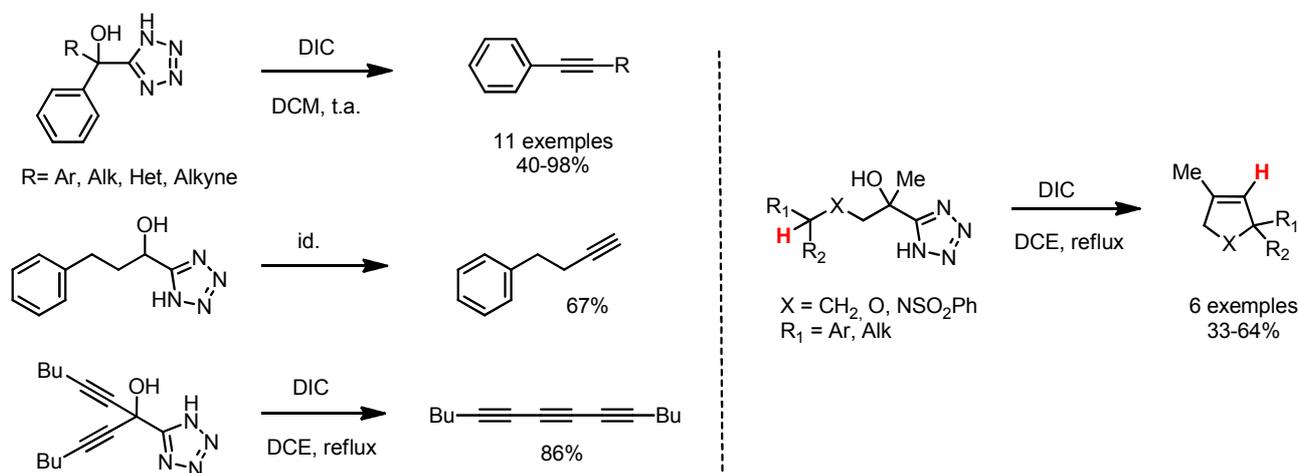
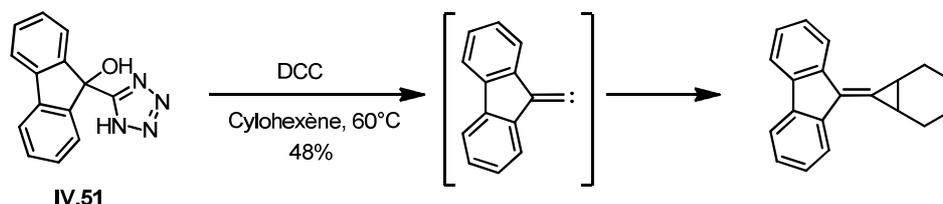


Schéma IV.27 – Utilisation de carbodiimides par Wardrop *et al.*

<sup>132</sup> Behringer, H. ; Matner, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1663-1669.

Enfin, un exemple isolé de formation d'un cyclopropane à partir de l'AHT **IV.51** a été décrit par Echavarren en 2014<sup>133</sup> (schéma IV.25). Dans ce cas, le cyclohexène est utilisé comme solvant, et le produit de cycloaddition [1+2] intermoléculaire est isolé avec un rendement de 48%.



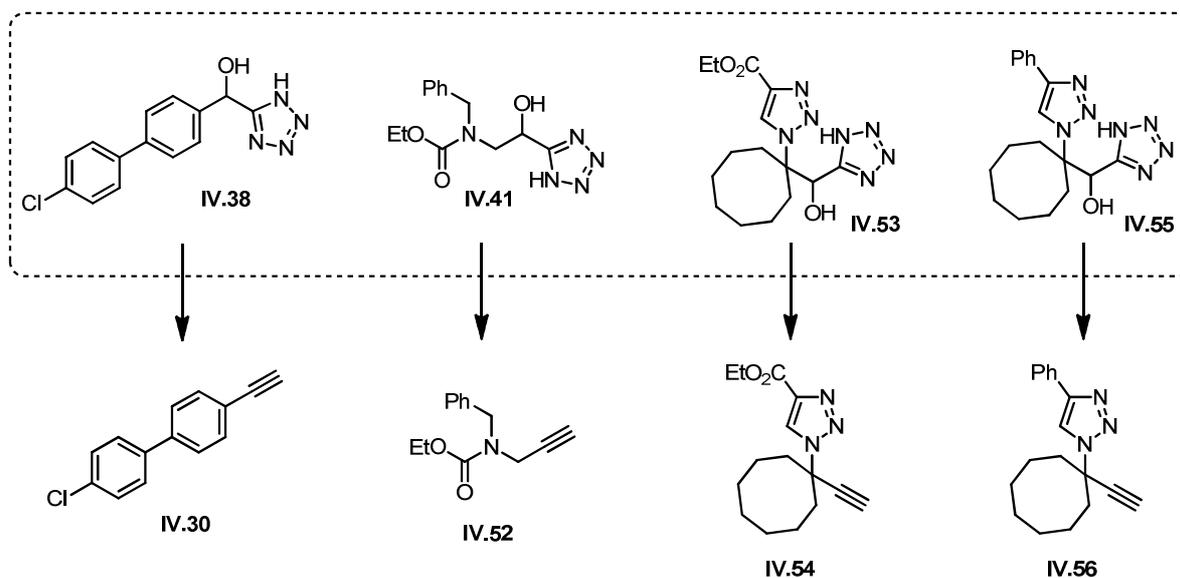
**Schéma IV.28** – Cycloaddition d'un carbène vinylique sur le cyclohexène

Étant donné que seuls les carbodiimides ont été utilisés jusqu'à présent dans la littérature pour induire la décomposition d'un AHT, nous avons voulu dans un premier temps tester différents agents déshydratants qui seraient capables de transformer un AHT en alcyne.

## 2. Criblage d'agents déshydratants

### a. Choix des substrats test

Pour cette étude, quatre substrats test ont été sélectionnés : un AHT aromatique **IV.13**, un AHT alkyle dérivé d'amino-alcool **IV.16** et deux  $\beta$ -triazolo-AHTs **IV.53** et **IV.55** issus de la méthodologie développée au chapitre 3.

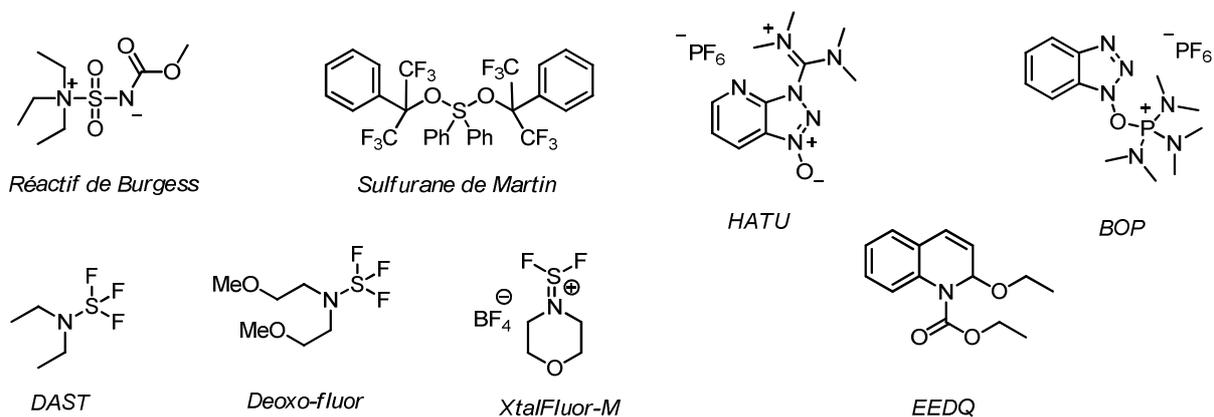


**Figure IV.5** – Substrats choisis pour le criblage d'agents déshydratants et alcyne correspondants

### b. Premiers résultats

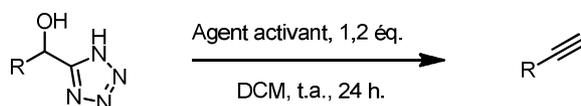
Différents agents activants ont été testés : les carbodiimides, quelques agents de couplage peptidiques (HATU, BOP, EEDQ), mais également le DAST et ses dérivés, des réactifs phosphorés, le sulfurane de Martin et le réactif de Burgess dont nous rappelons les structures en figure IV.6.

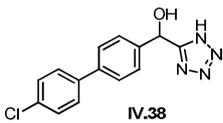
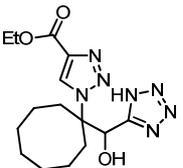
<sup>133</sup> Wang, Y. ; Muratore, M. E. ; Rong, Z. ; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 14022-14026.

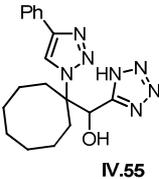
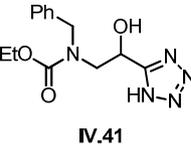


**Figure IV.6** – Structure de quelques agents activateurs

**Tableau IV.1** – Criblage d’agents activateurs



Entr\u00e9e	Substrat	Agent activateur	Conditions (autres que standard)	Rendement en alcyne (%)
1		DIC		Pas de r\u00e9action
2		EDC		12
3		Burgess		17
4	IV.38	Burgess	THF	14
5		DAST, DIPEA	0\u00b0C, 1h.	12
6		XtalFluor M, DIPEA	0\u00b0C, 1h.	0
7		EDC	Concentration 0,2 M	45
8		EDC	Concentration 0,02 M	64
9		<b>HATU, DIPEA</b>		<b>78</b>
10	IV.54	BOP		0
11		EEDQ		0

12		<b>DIC</b>		<b>73</b>
13	 IV.55	OPPh <sub>3</sub> , Tf <sub>2</sub> O	DCE, 80°C	43
14		PPh <sub>3</sub> , DEAD	THF	traces
15		<b>DAST, pyridine</b>	<b>0°C, 1h.</b>	<b>78</b>
16		DIC		52
17		DAST, pyridine	0°C, 1h.	45
18		<b>DAST, DIPEA</b>	0°C, 1h.	<b>70</b>
19		Deoxo-fluor, DIPEA	0°C, 1h.	67
20		TFA		Pas de réaction
21		Triphosgène, DIPEA		0
22		CDI		0
23	 IV.41	Sulfurane de Martin		55
24		SOCl <sub>2</sub>		0
25		P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		0
26		PCl <sub>5</sub>		0
27		POCl <sub>3</sub>		0
28		POCl <sub>3</sub> , DIPEA		traces
29		PPh <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub>		traces
30		PPh <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub> , DIPEA		46
31		Chlorophosphonate de diéthyle, NEt <sub>3</sub> , DMAP		traces

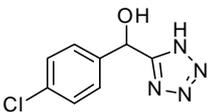
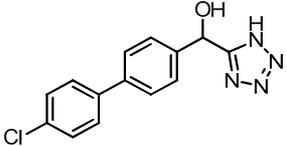
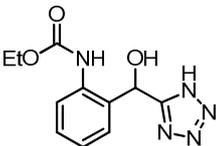
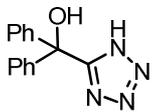
Constatons tout d'abord que les moins bons résultats sont obtenus avec le substrat aromatique **IV.38**, pour lequel le rendement ne dépasse pas les 20%. L'étonnante absence de réactivité avec le DIC (entrée 1) est certainement due à la très faible solubilité de **IV.38** dans le DCM. Concernant les molécules **IV.41**, **IV.54** et **IV.54**, nous pouvons retenir trois réactifs qui fournissent des rendements supérieurs à 70% : le HATU (entrée 9), le DAST (entrées 15 et 17), ainsi que le DIC (entrée 12).

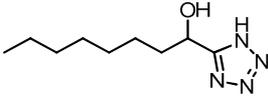
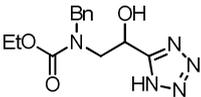
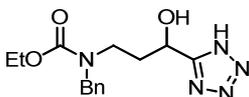
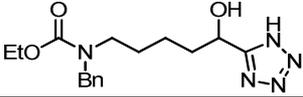
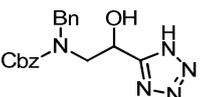
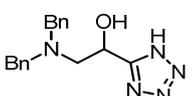
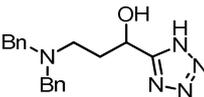
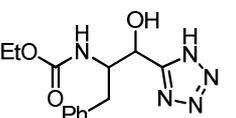
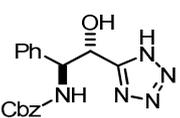
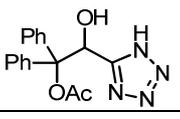
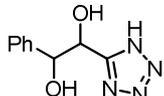
### 3. Exemplification de la réaction

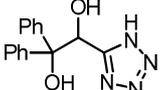
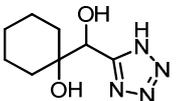
L'axe de recherche suivant a été de diversifier les substrats pour élargir le champ d'application, en tentant au maximum de comparer les trois agents déshydratants retenus. L'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau IV.2 ci-dessous. Les conditions standard retenues sont les suivantes :

- DIC (1,2 éq.), DCM, t.a., 24 h ;
- HATU (1,2 éq.), DIPEA (1 éq.), DCM, t.a., 24 h. ;
- DAST (1,5 éq.), DIPEA (1 éq.), 0°C, 1 h.

**Tableau IV.2** – Exemplification de la décomposition d'un AHT en présence de DAST, DIC ou HATU

Entrée	Substrat	Agent activant	Rendement
1		DAST	26 <sup>(a)</sup>
2	 <b>IV.37</b>	DIC	30 <sup>(a)</sup>
3		HATU	7 <sup>(a)</sup>
4	 <b>V.38</b>	DAST	12
5		DIC	Pas de réaction
6	 <b>IV.39</b>	DIC	Traces
7		DAST	70
8	 <b>IV.57</b>	DIC	80
9		HATU	57

10		DAST	57 <sup>(a)</sup>
11		DIC	42 <sup>(a)</sup>
12		HATU	50 <sup>(a)</sup>
13		DAST	70
14		DIC	52
15		DAST	43
16		DIC	29
17		DAST	44
18		DAST	61
19		DIC	60
20		DAST	traces
21		DIC	traces
22		DAST	20
23		DAST	57
24		DIC	59
25		DAST	60
26		DIC	18
27		DAST	0
28		DIC	0

29		IV.61	DAST	34
30		IV.62	DIC	21
31			DAST	0

(a) Rendement déterminé par RMN du brut réactionnel en utilisant le mésitylène ou le triméthoxybenzène comme étalon interne.

D'une manière générale, nous pouvons constater que les résultats obtenus varient beaucoup en fonction des substrats. On ne peut pas à première vue déceler de tendance vraiment générale.

Remarquons déjà que les substrats aromatiques **IV.37**, **IV.38** et **IV.39** mènent à de faibles rendements, quel que soit l'agent activant. Il reste néanmoins à tester des aromatiques substitués par des groupements électrodonneurs pour évaluer les effets électroniques sur le rendement en alcyne. En outre, lorsque l'AHT est substitué par deux phényles (entrées 7-9), le DIC fournit le meilleur rendement (80%)

Concernant les substrats aliphatiques, le DAST produit des résultats en général meilleurs que le DIC et le HATU (entrées 10-14 et 15-17) ou alors similaires (entrées 18-19). La présence d'un second substituant en  $\beta$  du tétrazole n'affecte pas le rendement (entrées 23-25). De plus une chute de rendement est observée lorsque la molécule possède un atome d'azote basique (entrées 21-23).

Enfin, quelques essais sur les diols **IV.59-62** (protégé par un acétate dans le cas de **IV.59**) ont conduit au mieux à de faibles rendements sans permettre de tirer de conclusions évidentes (entrées 28-32).

Ces résultats disparates nous conduisent à étudier plus précisément le mécanisme de cette réaction de déshydratation, en imaginant les réactions compétitives et les produits secondaires qui pourraient en résulter.

### III. Étude mécanistique

#### 1. Réactions compétitives et produits secondaires

Nous reprendrons ici dans un premier temps les différentes étapes de la déshydratation d'un AHT détaillant toutes les réactions compétitives que nous pouvons envisager. Nous détaillerons seulement dans un second temps les observations expérimentales incluant les produits secondaires qui ont pu être détectés.

##### a. Réactions compétitives

La première étape de la réaction est l'addition de l'alcool secondaire sur l'agent activant électrophile. Lorsqu'une base est utilisée, il est a priori possible que le tétrazolate joue également le rôle de nucléophile compétitif (schéma IV.29). L'agent activant AA peut alors s'additionner sur l'un ou l'autre nucléophile, formant les adduits **IV.63**, **IV.64a** ou **IV.64b**, et ce de façon potentiellement réversible. Il pourrait même s'additionner sur les deux à la fois en créant l'intermédiaire cyclique **IV.65**. De ces adduits, **IV.63** est *a priori* le seul intermédiaire qui peut conduire *in fine* au carbène vinylique.

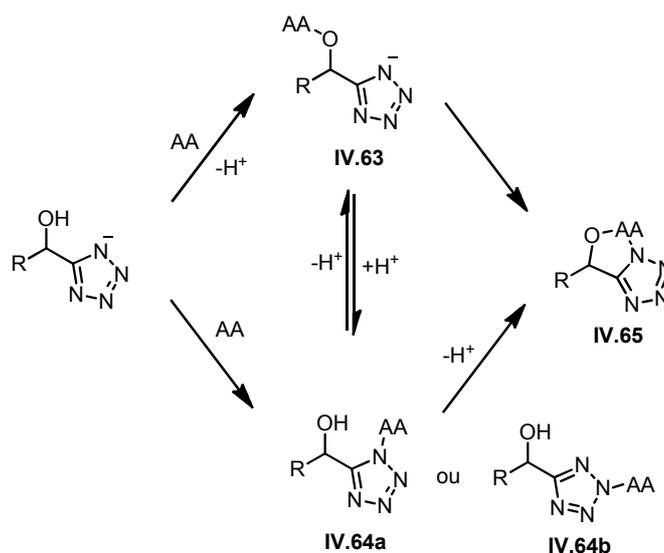
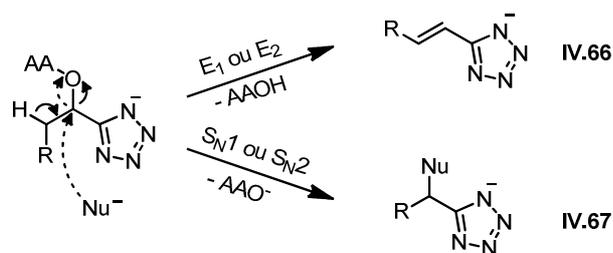


Schéma IV.29 –Voies d'additions d'un agent activant AA sur un AHT en milieu basique

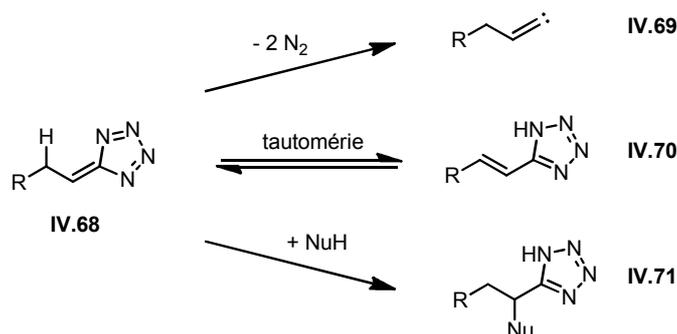
La seconde étape, que nous pensons être cinétiquement déterminante, consiste en l'élimination de l'alcool activé induite par le tétrazolate et conduisant au tétrazafulvène. Nous pouvons ici imaginer deux réactions compétitives : d'une part la substitution nucléophile sur le carbone en  $\alpha$  du tétrazole, et d'autre part l'élimination du proton éventuellement présent en  $\beta$  du tétrazole (schéma IV.30). Ces deux réactions, qui conduisent respectivement à la formation de **IV.66** et **IV.67**, ont l'avantage thermodynamique de ne pas nécessiter la désaromatisation du tétrazole.



**Schéma IV.30** – Réactions compétitives à la formation du tétrazafulvène

Une fois le tétrazafulvène **IV.68** formé, nous pouvons imaginer trois voies d'évolution : soit le diazote est expulsé pour générer le carbène **IV.69**, soit l'aromaticité du tétrazole est rétablie par addition nucléophile ou par prototropie lorsqu'un hydrogène est présent en  $\beta$  formant ainsi les composés **IV.70** et **IV.71** (schéma IV.31).

Ces deux dernières réactions sont vraisemblablement thermodynamiquement très favorables. En particulier, l'équilibre de tautomérie entre **IV.68** et **IV.70** serait très en faveur de la forme **IV.70** : la différence d'énergie a été évaluée par calcul à 23,2 kcal/mol (Gaussian B3LYP.g<sup>+</sup>). Nous n'avons toutefois aucune information sur la cinétique de ces réaromatisations, bien que l'on puisse imaginer que le tétrazafulvène soit un excellent accepteur de Michael, les quatre atomes d'azote le rendant particulièrement déficient en électrons.



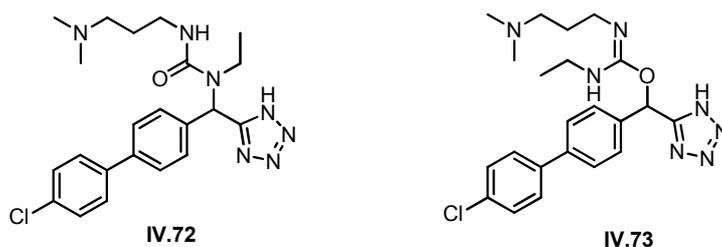
**Schéma IV.31** – Voies d'évolution possibles du tétrazafulvène

Enfin, lorsque le carbène **IV.69** est généré, il faut envisager tous ses modes de réactivité, décrits au chapitre 1, paragraphe I.2.

### ***b. Observations expérimentales***

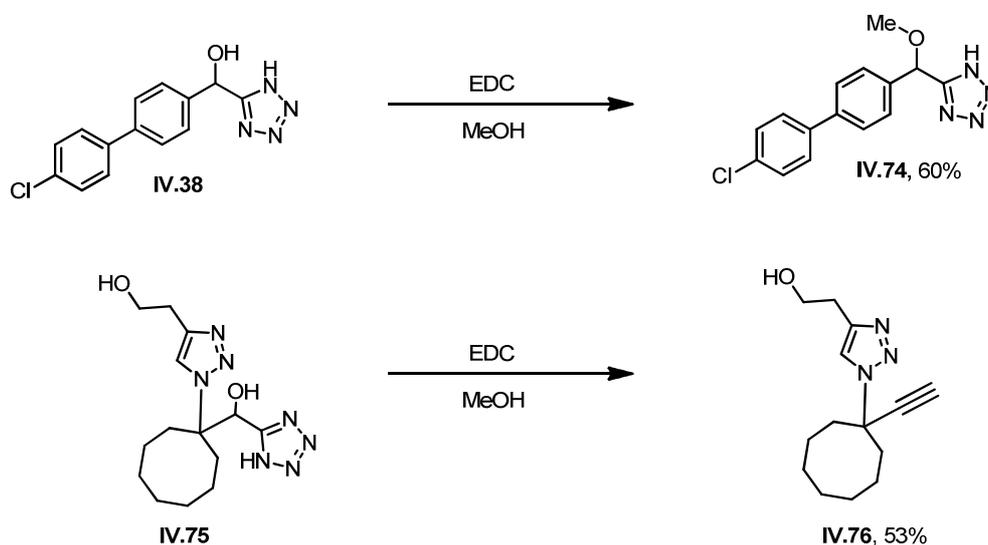
Considérant toutes ces réactions compétitives à envisager, nous avons dans un premier temps tenté de rationaliser les rendements faibles obtenus avec les substrats aromatiques.

Pour cela, lors de la réaction du substrat **IV.38** avec l'EDC, le brut réactionnel a été analysé par LCMS. Le produit majoritaire détecté possède une masse correspondant à l'adduit **IV.72** entre le tétrazafulvène et l'urée résultant de l'hydratation de l'EDC (figure IV.7). Bien entendu, il pourrait s'agir également de l'isomère de position **IV.73**, mais son instabilité qui le conduit à se décomposer en carbène rend *a priori* peu probable son observation en LCMS.



**Figure IV.7** – Adduits possibles entre un AHT et l’EDC

En outre, lorsque la même réaction est conduite dans le méthanol, seul le produit de substitution par une molécule de solvant **IV.74** est isolé, avec un rendement de 60% (schéma IV.32). Précisons que cette méthanolyse semble propre aux substrats aromatiques dont la position benzylique est particulièrement électrophile. Un essai de déshydratation a en effet été mené dans le méthanol sur le composé **IV.75**, qui a conduit à l’obtention de l’alcyne correspondant avec un rendement de 53% et aucune trace de produit de substitution.



**Schéma IV.32** – Réactivité de **IV.38** et **IV.75** dans le méthanol

Nous avons ensuite étudié en détail la réactivité du substrat **IV.45**, dérivé de l’éthanolamine et possédant un carbamate de benzyle. Suivant les conditions réactionnelles, différents produits sont obtenus (schéma IV.33).

Dans les conditions standard (DIPEA, DCM, 0°C, 1 h.), la déshydratation de **IV.45** fournit 60 % d’alcyne ainsi qu’un mélange de deux produits secondaire **IV.78a** et **IV.78b** repérés dans la RMN du brut réactionnel. **IV.78a** et **IV.78b** deviennent majoritaires lorsque la réaction est conduite à -90°C en présence de DIPEA ou à température ambiante en l’absence de base. Ils ont ainsi pu être isolés et caractérisés : il s’agit en réalité deux oxazolidinones régioisomères l’une de l’autre issues d’une réaction de cyclisation puis de benzylation du tétrazole.

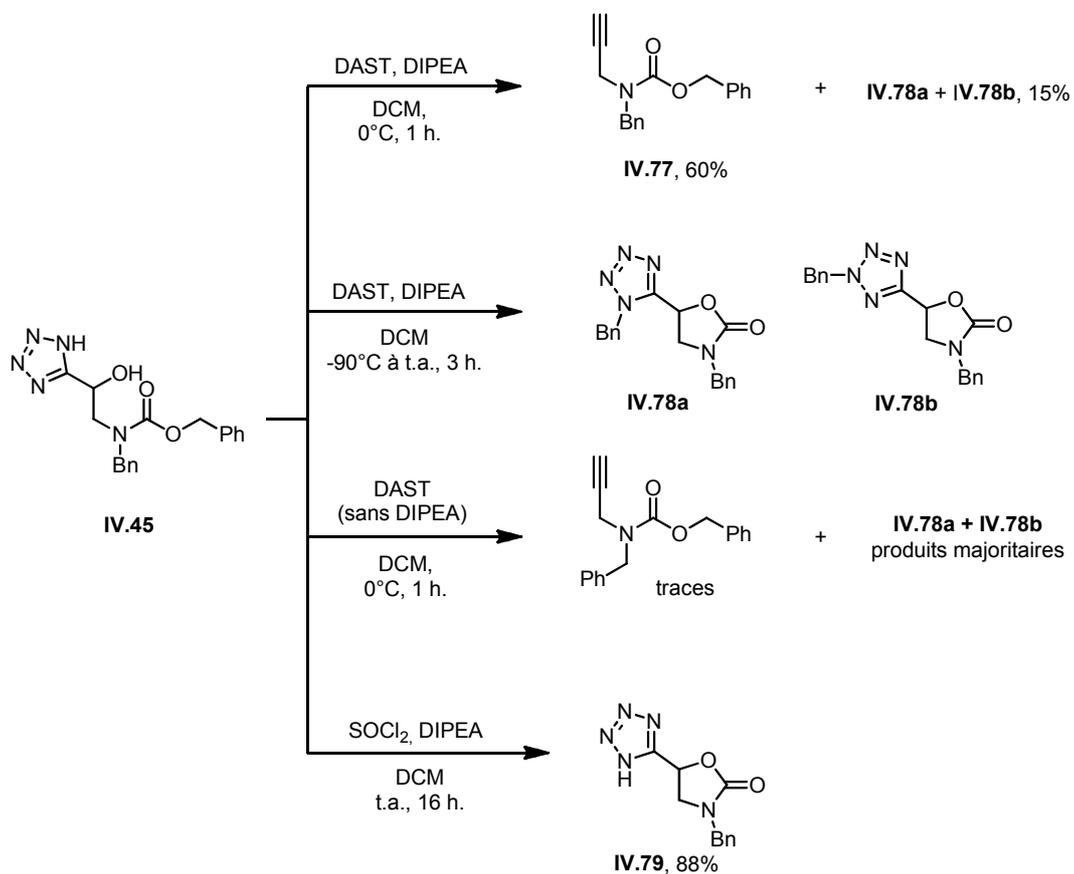


Schéma IV.33 – Réactivité de IV.45

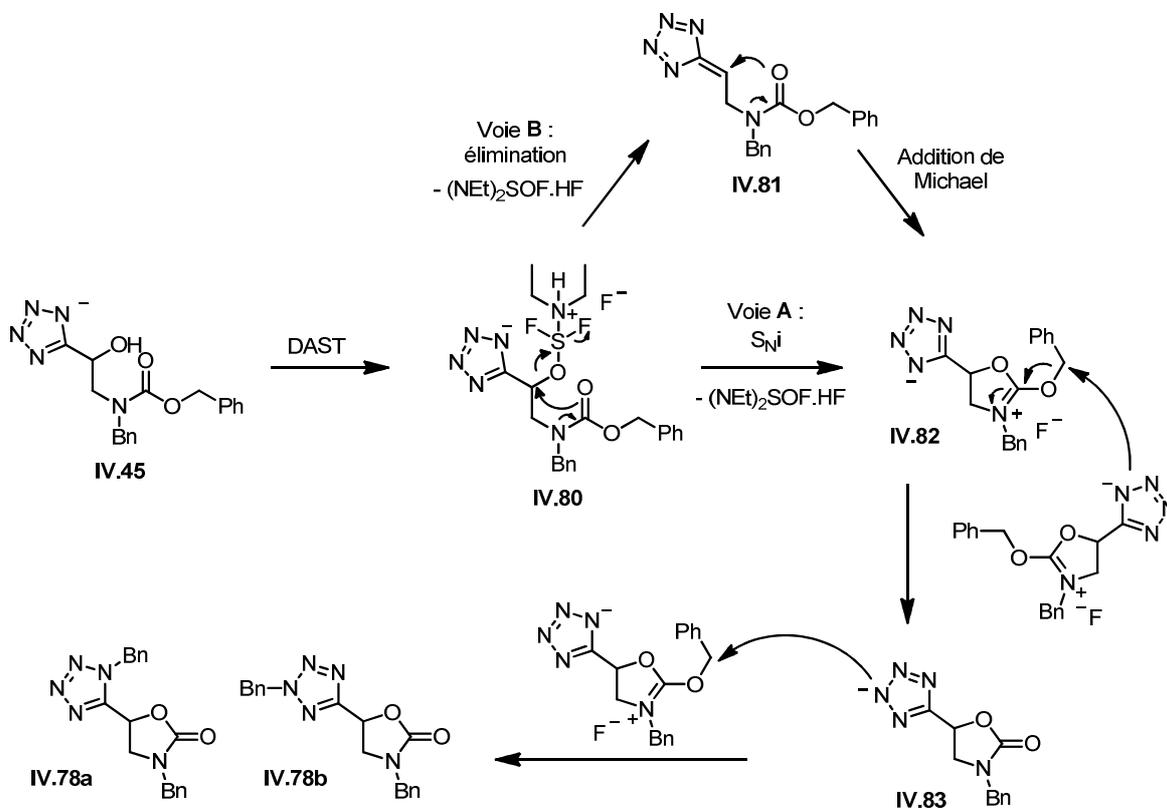
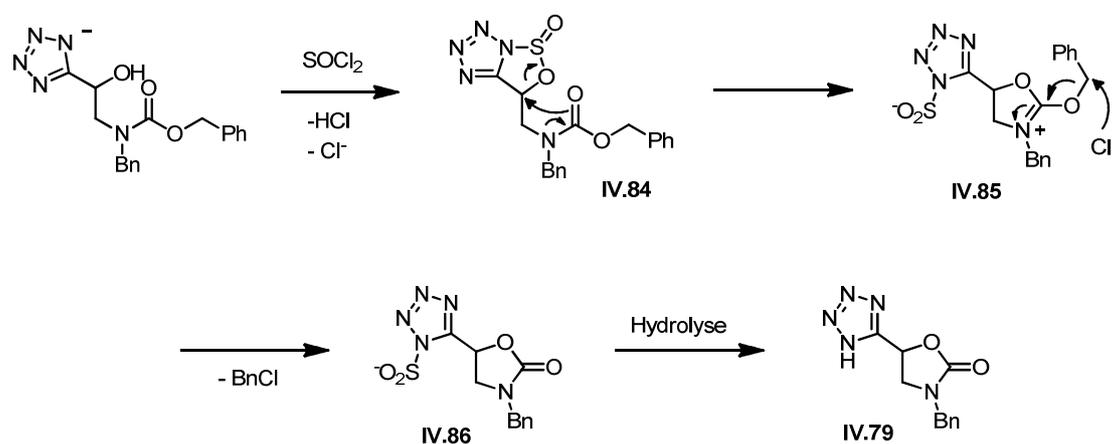


Schéma IV.34 – Mécanismes possibles de formation de IV.78a-b

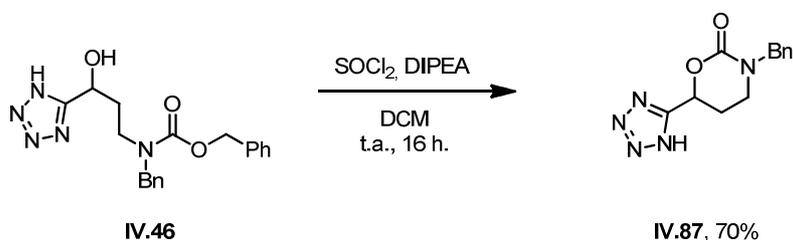
Deux mécanismes de formation de **IV.78a-b** peuvent être envisagés (schéma IV.34). L'addition du DAST sur **IV.45** forme l'adduit **IV.80**. À ce stade, le carbamate peut effectuer une substitution nucléophile intramoléculaire qui conduit à l'intermédiaire cyclique **IV.82** (Voie A). Ce dernier peut également être obtenu par addition de Michael du carbamate sur le tétrazafulvène **IV.81** (Voie B). Ensuite, la débenzylation de **IV.82** mène à **IV.83**, puis la benzylation du tétrazolate en position 1 ou 2 fournit le mélange **IV. 78ab**.

Enfin, la réaction de **IV.45** avec  $\text{SOCl}_2$  s'avère être extrêmement chimiosélective dans la mesure où le produit de cyclisation **IV.79** est obtenu très proprement avec un rendement de 88% sans qu'aucune trace d'alcyne ne soit décelée en CCM. Une explication possible à cette réactivité singulière serait la formation de l'intermédiaire cyclique **IV.84** qui empêcherait la décomposition du tétrazole (schéma IV.35). La cyclisation du carbamate peut alors avoir lieu formant le tétrazolylsulfinate **IV.85**. Les ions chlorures présents attaquent ensuite la position benzylique activée, ce qui est confirmé par la présence de chlorure de benzyloxy dans la RMN du brut réactionnel. Enfin, le sulfinate est certainement hydrolysé lors du traitement aqueux.



**Schéma IV.35** – Mécanisme proposé de formation de **IV.39**

La même réaction a été réalisée avec succès sur le substrat **IV.46**, qui possède un carbone supplémentaire, fournissant l'oxazinanone **IV.87** avec 70% de rendement (schéma IV.36)



**Schéma IV.36** – Formation de l'oxazinanone **IV.87**

## 2. Mécanisme de décomposition

Après avoir évoqué les différents produits secondaires qui ont pu être observés, nous nous intéressons dans cette partie à quelques caractéristiques du mécanisme de décomposition qui conduit au carbène vinylique. Nous évoquerons successivement la différence de réactivité des formes acide et basique des AHTs, l'éventualité d'une assistance nucléophile lors de la décomposition le mécanisme d'élimination de diazote. Nous nous baserons pour cela à la fois sur des observations expérimentales et sur des calculs de modélisation.

### a. Vitesse de décomposition : tétrazole vs tétrazolate

Une première question qui se pose est la cinétique relative d'élimination entre le tétrazole et le tétrazolate. Intuitivement, le tétrazolate, chargé négativement, serait plus à même de rompre la liaison carbone-oxygène. Ceci est confirmé par la comparaison de la décomposition de **IV.16** dans les conditions d'Appel, avec ou sans base (schéma IV.37).

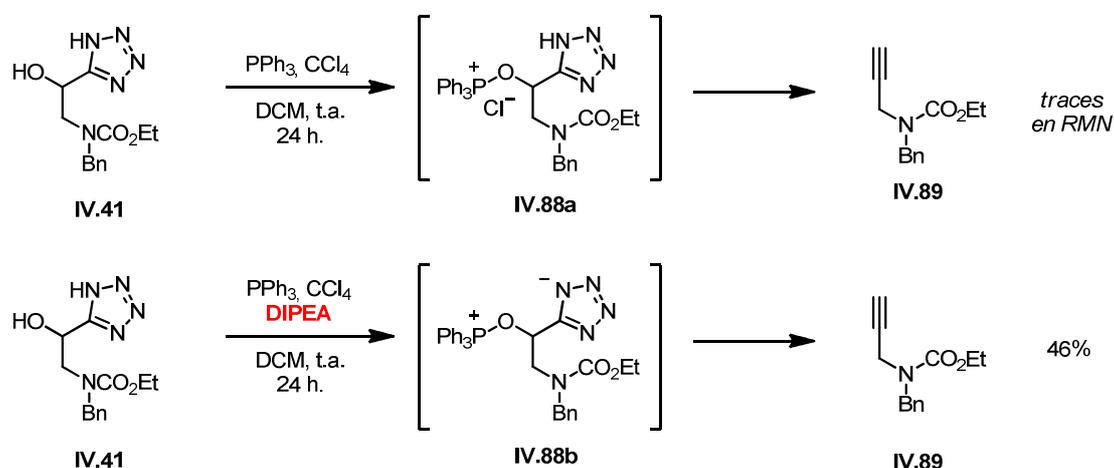
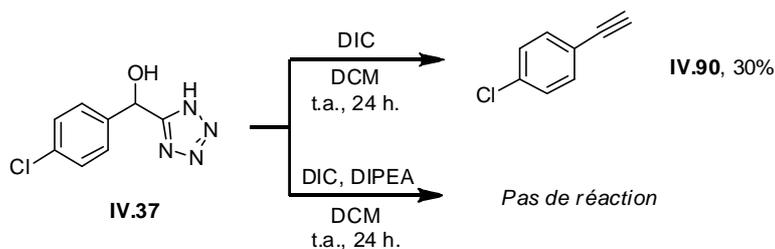


Schéma IV.37 – Effet de la présence d'une base (DIPEA)

En effet, après 24 h de réaction et malgré une conversion totale, seules des traces d'alcynyle sont décelées en l'absence de base. En présence d'un équivalent de DIPEA, le rendement isolé s'élève lui à 46%. Ce fait laisse penser que la forme acide du tétrazole **IV.88a** élimine plus difficilement l'équivalent d'oxyde de triphénylphosphine que la forme basique **IV.88b**.

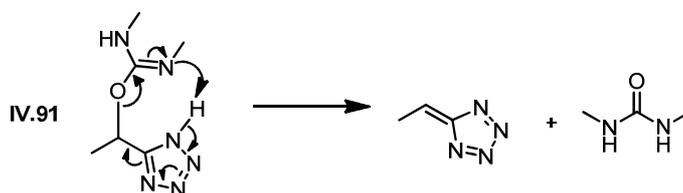
### Cas du DIC

Le cas de la décomposition d'un AHT en présence d'un carbodiimide est cependant différent. En effet, l'acidité du tétrazole facilite l'addition de l'alcool sur le DIC. Ainsi, avec l'ajout d'un équivalent de DIPEA (ou de  $\text{NEt}_3$ ), on observe une très faible conversion de **IV.37** après 24 heures de réaction (schéma IV.38).



**Schéma IV.38** – Effet de la base sur l'addition du carbodiimide

De plus, lors de l'étape d'élimination de l'alcool activé, la forme acide du tétrazole permet, dans l'état de transition, un transfert de proton intramoléculaire entre le tétrazole et le doublet non-liant de l'azote  $sp^2$  de l'isourée dans **IV.91** (schéma IV.39). Cette hypothèse a été étayée par une modélisation de l'état de transition (figure IV.8 et tableau IV.3).

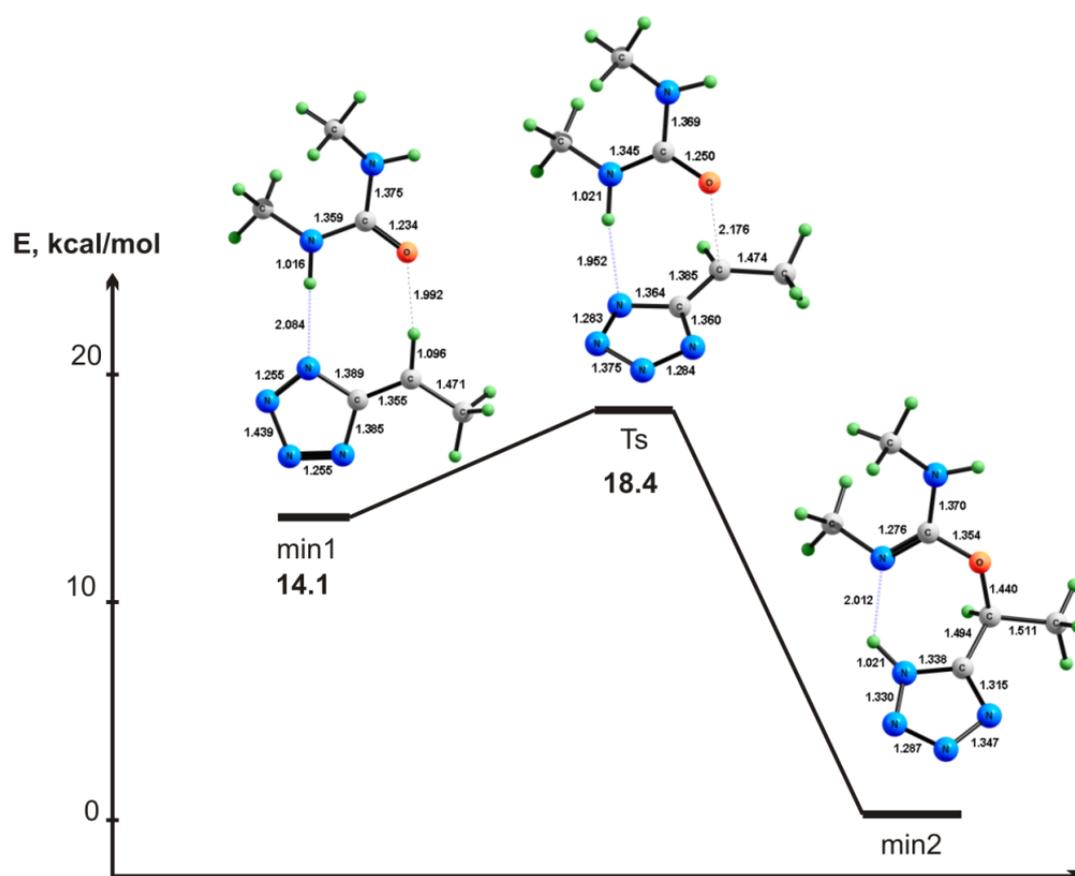


**Schéma IV.39** – Élimination d'urée par transfert de proton intramoléculaire

Sur la figure IV.8, l'adduit **IV.91** entre l'AHT et le carbodiimide est représenté à droite (**min2**). La minimisation de l'énergie de cet intermédiaire fait apparaître une liaison hydrogène intramoléculaire, avec une distance entre l'azote du carbodiimide et l'hydrogène du tétrazole d'environ 2 Å.

L'état de transition **Ts** possède une énergie totale supérieure de 18 kcal/mol. Cette énergie d'activation est relativement faible, ce qui est cohérent avec le fait que cette réaction s'effectue à température ambiante. **Ts** montre clairement que la rupture de la liaison C-O s'effectue en même temps que le transfert intramoléculaire du proton acide du tétrazole vers l'urée en formation. Remarquons de plus que le plan du tétrazole est à peu près perpendiculaire à la liaison C-O rompue. Ceci peut s'interpréter par le fait que le système pi du tétrazole s'aligne avec l'orbitale  $\sigma^*_{C-O}$  pour faciliter la rupture de la liaison et en même temps former la liaison  $\pi_{C-C}$  naissante.

Enfin, le tétrazafulvène généré (**min1**) possède une énergie totale supérieure de 14,1 kcal/mol par rapport à **min2**, en raison notamment de la perte d'aromaticité du tétrazole.



**Figure IV.8** – Modélisation de l'élimination de l'urée avec transfert de proton intramoléculaire

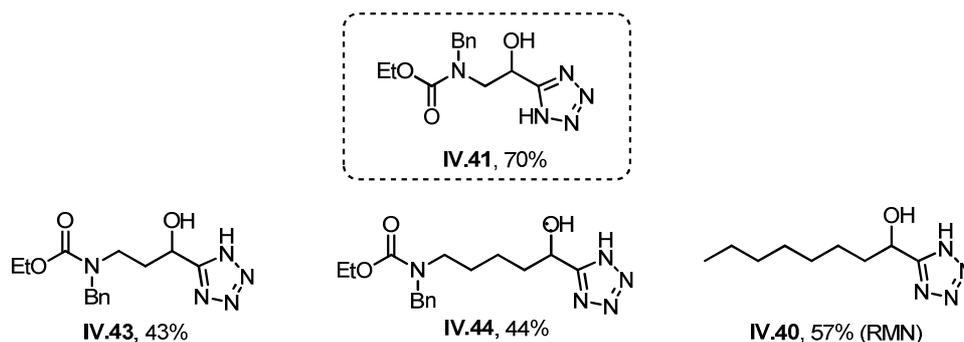
**Tableau IV.3**

Total energies with zero-point energy correction ( $E+ZPE$ , a.u.) and relative energies ( $\Delta E$ , kcal/mol) of the structures lying on the reaction path of the formation of **min2** calculated using the PBE0/6-311+G\*\* method in the gas phase. ( $\nu_{im}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) denotes the imaginary frequency associated with transition state).

Structure	$E+ZPE$	$\Delta E$	$\nu_{im}$
<b>min1</b>	-638.763091	14.1	
<b>Ts</b>	-638.756297	18.4	-126.4861
<b>min2</b>	-638.785625	0	

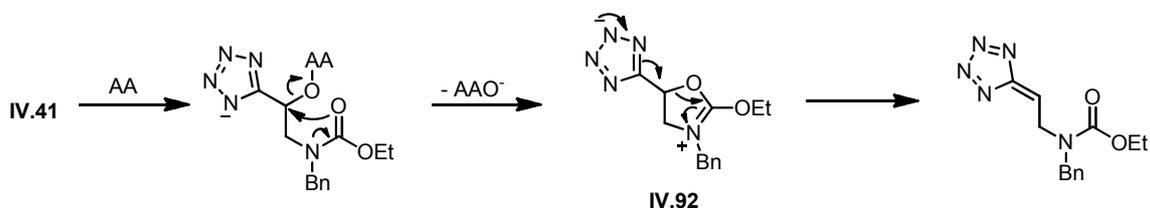
### ***b.*** Assistance nucléophile

Lors de l'exemplification présentée au paragraphe II.3, nous avons observé un bon rendement en alcyne de 70 % pour le substrat **IV.41** dérivé d'amino-alcool 1,3 (figure IV.9). Il est intéressant de comparer ce résultat aux rendements inférieurs obtenus pour des substrats analogues. Ainsi, lorsque la chaîne carbonée est homologuée d'un ou deux carbones, le rendement chute de plus de 25 points (substrats **IV.43** et **IV.44**). De plus, en absence de groupement carbamate (substrat **IV.40**), un rendement RMN de 57% est obtenu.



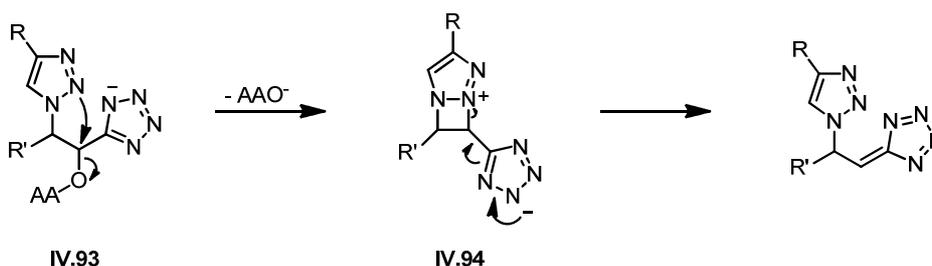
**Figure IV.9** – Comparaison des rendements des substrats **IV.40**, **IV.41**, **IV.43** et **IV.44**

Afin de rationaliser ces observations, nous avons émis l'hypothèse d'une assistance nucléophile du carbamate au cours de la réaction (schéma IV.40). Il se pourrait en effet que dans le cas de **IV.41**, le carbamate se cyclise de façon réversible, formant l'intermédiaire cyclique **IV.92**. Ceci pourrait alors faciliter l'étape de désaromatisation du tétrazole en tétrazafulvène par le relâchement de la tension de cycle.



**Schéma IV.40** – Assistance nucléophile potentielle du carbamate

Une assistance nucléophile analogue peut également être invoquée dans le cas des triazolo-AHTs **IV.93**, où le triazole pourrait former temporairement le cycle à quatre chaînons **IV.94** (schéma IV.41). Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi les rendements obtenus avec ce type de substrat sont globalement supérieurs à d'autres composés non fonctionnalisés.

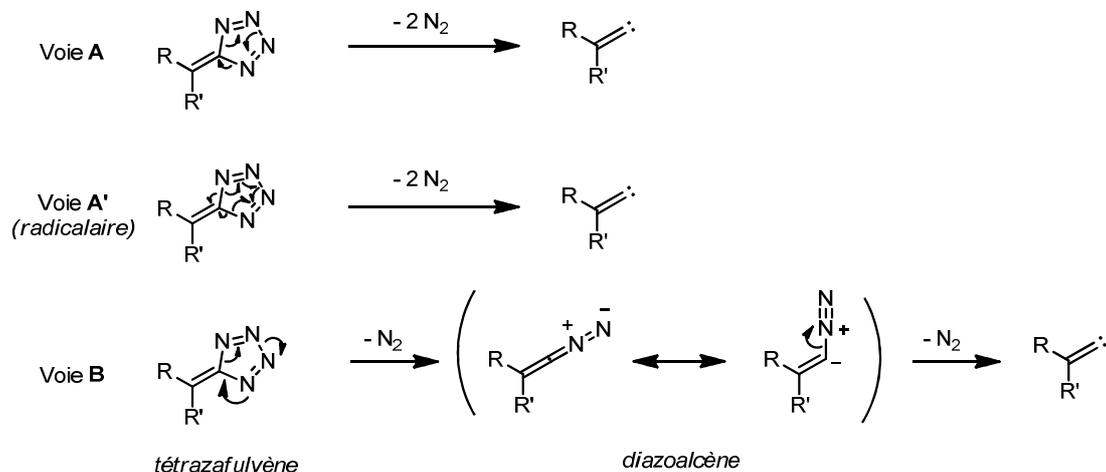


**Schéma IV.41** – Assistance nucléophile potentielle du triazole

Ces hypothèses vont prochainement faire l'objet de calculs de modélisation afin de comparer les énergies des états de transition dans les chemins réactionnels possibles, avec ou sans assistance nucléophile.

### c. Mécanisme d'élimination de diazote

Aucune étude n'existe à l'heure actuelle concernant la façon dont les deux molécules de diazote sont expulsées du tétrazafulvène pour mener au carbène vinylique. Sont-elles éliminées simultanément (schéma IV.42, voies **A** ou **A'**) ou de façon asynchrone (voie **B**) ?

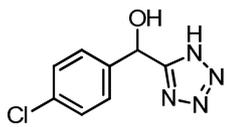
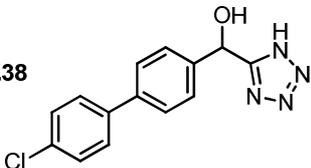


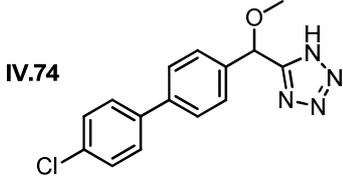
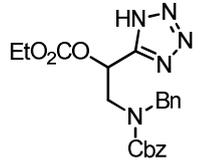
**Schéma IV.42** – Mécanismes proposés d'élimination de diazote

Les calculs de modélisation suggèrent que la voie **B** est énergétiquement la plus favorable. Le chemin réactionnel correspondant est représenté dans la figure IV.10. Une première molécule de diazote est expulsée via l'état de transition **TS1**, nécessitant une énergie d'activation de 9,6 kcal/mol. Le diazoalcène ainsi formé expulse alors le deuxième équivalent de diazote via **TS2**, qui nécessite une énergie d'activation de 11 kcal/mol. Le processus est thermodynamiquement favorable, avec un gain global d'énergie de presque 28 kcal/mol.

Ces résultats ont été étayés par des observations en spectrométrie de masse. En effet, lors de l'analyse par ionisation positive (ESI) des molécules **IV.37**, **IV.38** et **IV.74** et **IV.31**, des espèces de masse correspondant aux intermédiaires tétrazafulvène et diazoalcène ont été détectées (tableau IV.4). Ceci suggère là encore que l'élimination de diazote se fait de façon asynchrone et que les intermédiaires ont une durée de vie suffisamment longue pour être détectés en phase gazeuse.

**Tableau IV.4** – Détection d'intermédiaires réactionnels par spectrométrie de masse

Entrée	Molécule analysée	Sous-produit	Masse théorique (+H <sup>+</sup> )	Masse détectée
1	<b>IV.37</b> 	Tétrazafulvène	193.0281	193.0287
2		Diazoalcène	165.0220	165.0220
3		Alcyne	137.0158	Non détecté
4	<b>IV.38</b> 	Tétrazafulvène	269.0594	269.0592
5		Diazoalcène	241.0533	241.0536
6		Alcyne	213.0471	Non détecté

7		Tétrazafulvène	269.0594	269.0591
8		Diazoalcène	241.0533	241.0534
9		Alcyne	213.0471	213.0475
10		Tétrazafulvène	336.1461	336.1449
11		Diazoalcène	308.1399	Non détecté
12		Alcyne	280.1338	Non détecté

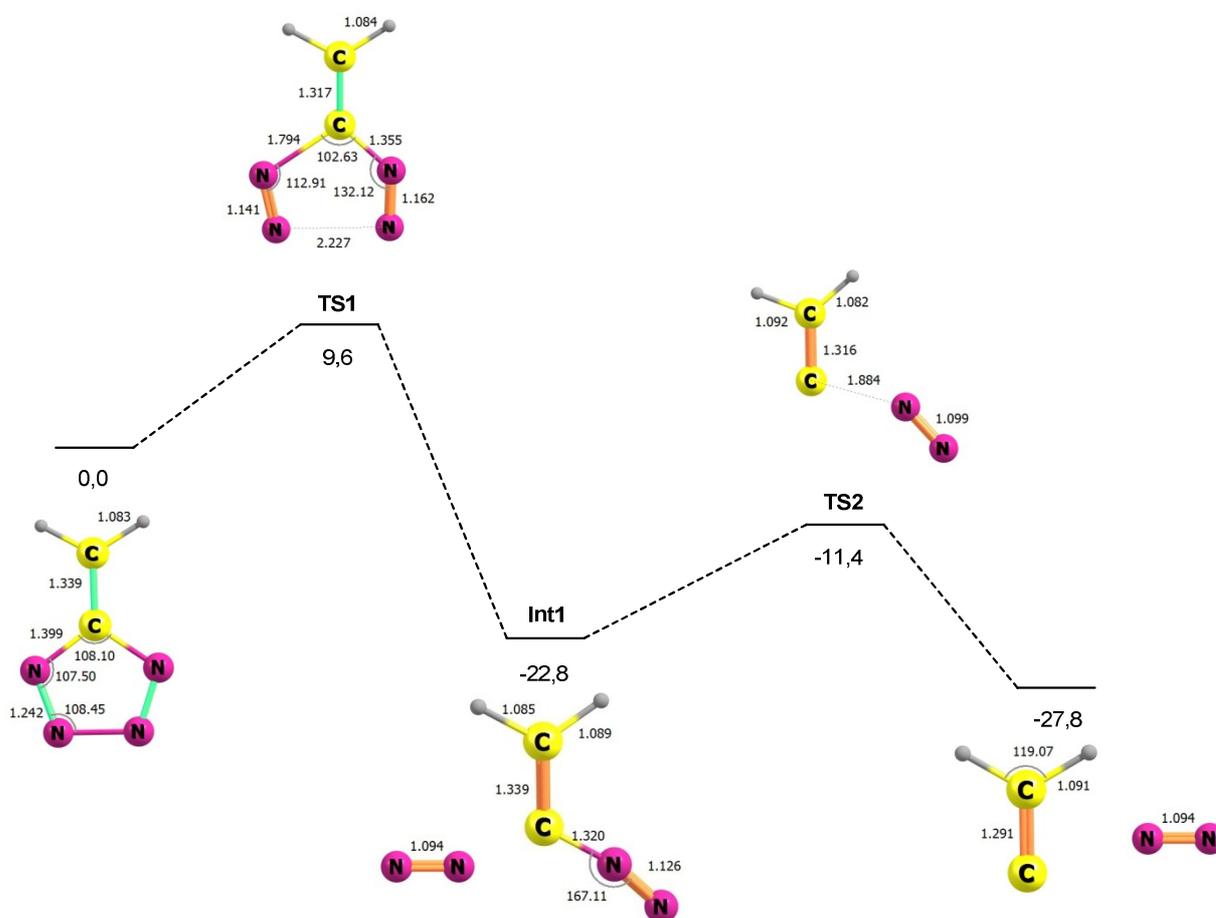


Figure IV.10 – Chemin réactionnel d'élimination du diazo et énergies calculées (en kcal/mol)

*Pour conclure, nous avons au cours de ce chapitre 4, décrit les différents essais de transformation directe d'une cyanhydrine en alcyne, et constaté les rendements limités obtenus. Ceci nous a amenés à étudier la décomposition d'un AHT en alcyne, en testant différents agents activants. Dans ce cadre, le DAST, et dans une moindre mesure le HATU, se sont avérés des réactifs adéquats et des alternatives, parfois avantageuses, aux carbodiimides précédemment utilisés.*

*Nous avons de surcroît inscrit cette transformation d'AHTs dans une séquence d'homologation d'aldéhyde en alcyne où nous avons obtenu des rendements globaux corrects, bien qu'un peu inférieurs aux méthodes déjà existantes. Notre séquence réactionnelle possède néanmoins l'avantage de nécessiter des conditions douces, sans étape cryogénique ni emploi de base forte.*

*En outre, une étude mécanistique a permis de mieux cerner les réactions secondaires pouvant intervenir, en mettant en évidence des réactions de substitution sur les AHTs activés. Enfin, nous avons pu réunir expérimentalement et par modélisation des éléments qui étayaient l'hypothèse d'une fragmentation du tétrazafulvène en deux temps avec élimination successive de deux molécules de diazote.*

# Conclusion générale

---

Ces trois années de manipulations, d'analyses, de questionnements, ont été particulièrement formatrices et exaltantes. J'ai eu la chance d'assister à la naissance d'un projet, totalement imprévu, et à son évolution, qui a conduit au développement d'une nouvelle thématique au sein du laboratoire. L'ensemble de mes travaux de thèse a en effet découlé d'une unique réaction, qui nous a conduit à étudier une voie de génération de carbènes vinyliques jusqu'à lors marginale, à partir d'un nitrile  $\alpha$ -substitué par un groupe partant.

L'expérience accumulée au cours de ces recherches nous ont permis de mieux cerner les facteurs clés influençant la cinétique et la thermodynamique de ce type de réaction. La nature du groupe partant joue ainsi un rôle fondamental, et notamment son caractère cyclique favorise la formation de carbènes. Les cyanoazétidines apportent un compromis idéal, avec une tension de cycle et une géométrie favorable, et ont permis l'obtention d'amines homopropargyliques. Nous avons à ce stade toutes les raisons de penser que les cyanooxétanes se comporteraient de la même manière.

Au cours de nos explorations, nous avons alors constaté que la réactivité des cyanoépoxydes était en revanche complètement différente. L'ouverture du cycle se fait majoritairement par substitution nucléophile par l'azoture, fournissant de cette manière un AHBAT. Cette nouvelle réaction inattendue nous a alors ouvert bien d'autres perspectives. La mise au point de CuAAC successives nous a conduit d'une part à étudier plus profondément la transformation d'un AHT en alcyne, et d'autre part à breveter ce nouveau type de plateforme aux applications prometteuses en chimie de ligation.



# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



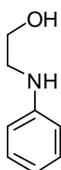
# Chapitre 2

## General Procedure for the *N*-Arylation of Ethanolamine.

In a dried round-bottomed flask were mixed the required iodoaryl compound (10 mmol, 1 equiv), ethanolamine (3 equiv), copper chloride (0.1 equiv), and freshly crushed potassium hydroxide (2 equiv). In the case of substrates 6, 9, and 10, additional DMSO (0.4 mL/mmol) was also added. The mixture was stirred overnight at room temperature and then poured into saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were then washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of PE/EtOAc/MeOH as eluent.

### 2-(Phenylamino)ethanol (II.6)

Colorless oil; 1.30 g, 95% yield

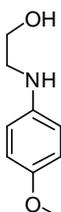


Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$   
Molecular Weight: 137,1790

**Rf** : 0.2 (PE/EtOAc: 7/3) ;  **$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.22 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ph), 6.78 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ph), 6.67 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Ph), 3.80 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.38 (bs, 2H, OH and NH), 3.28 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.0 ( $\text{C}_q$ ), 129.4 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 113.4 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 46.2 ( $\text{NCH}_2$ ) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3350 (b), 2932, 2872, 1600, 1500, 1318, 1260, 1047, 747, 691, 505  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$   $[\text{MH}]^+$  : 138.0919; found : 138.0922.

### 2-(4-Methoxyphenyl)aminoethanol (II.7)

White solid; 1.45 g, 87% yield

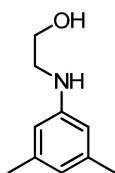


Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$   
Molecular Weight: 167,2050

**Mp**: 42-44°C ; **Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 1/1) ;  **$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.79 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.61 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, Ar), 3.89-3.63 (m, 5H, OMe and  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.58-3.36 (m, 2H, NH and OH), 3.18 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.5 ( $\text{C}_q$ ), 142.3 ( $\text{C}_q$ ), 114.93 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 114.89 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.8 (OMe), 47.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3300, 2926, 2831, 1509, 1229, 1035, 899, 818, 544  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 168.1025; found : 168.1020.

### 2-(3,5-Dimethylphenyl)aminoethanol (II.8)

Colorless oil ; 1.44 g, 87% yield

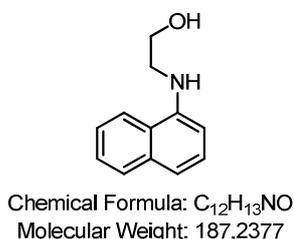


Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$   
Molecular Weight: 165,2322

**Rf** : 0.6 (PE/EtOAc : 1/1) ;  **$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.47 (s, 1H, Ar), 6.33 (s, 2H, Ar), 3.80 (t, 2H,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.34 (s, 2H, NH and OH), 3.28 (t, 2H,  $J$  = 5.3 Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 2.30 (s, 6H, Me) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.3 ( $\text{C}_q$ ), 139.0 ( $\text{C}_q$ ), 120.1 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 111.4 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 61.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 46.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 21.5 (Me). ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3374 (b), 2912, 2850, 1599, 1459, 1334, 1188, 1055, 820, 690  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{MH}]^+$  : 166.1232; found : 166.1227.

## 2-(Naphthalen-1-ylamino)ethanol (II.9)

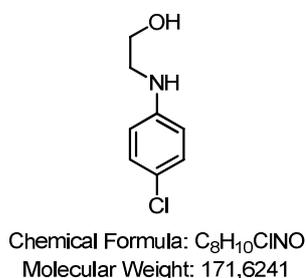
White solid ; 1.54 g, 82% yield



**Mp:** 44-46°C, **Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 7/3) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.96-7.88 (m, 1H, Ar), 7.86-7.78 (m, 1H, Ar), 7.53-7.44 (m, 2H, Ar), 7.41-7.30 (m, 2H, Ar), 6.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ph), 4.02 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.3 (C<sub>q</sub>), 134.4 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 124.9 (C<sub>Ar</sub>), 123.8 (C<sub>Ar</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 118.0 (C<sub>Ar</sub>), 104.9 (C<sub>Ar</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>OH), 46.2 (NCH<sub>2</sub>). ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3329, 3217 (b), 2863, 1582, 1516, 1464, 1454, 1451, 1274, 1210, 1061, 790, 757, 674 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 188.1075; found : 188.1070.

## 2-(4-Chlorophenyl)aminoethanol (II.10)

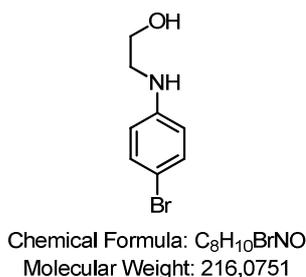
White solid ; 1.36 g, 79% yield



**Mp:** 75-77°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc/MeOH : 70/30/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 3.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.25 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.08 (s, 2H, NH and OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.7 (C<sub>q</sub>), 129.1 (C<sub>q</sub>), 122.5 (C<sub>Ar</sub>), 114.3 (C<sub>Ar</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>OH), 46.2 (NCH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3301, 3174, 2932, 2847, 1596, 1495, 1269, 1060, 900, 811, 709, 623, 499 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClNO [MH]<sup>+</sup> : 172.0529; found : 172.0531.

## 2-(4-Bromophenyl)aminoethanol (II.11)

White solid ; 1.92 g, 89% yield



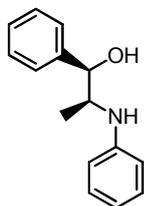
**Mp:** 80-82°C, **Rf** : 0.4 (PE/EtOAc/MeOH : 70/30/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar), 6.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar), 3.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.25 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 2H, NH and OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.1 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 114.8 (C<sub>Ar</sub>), 109.5 (C<sub>q</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>OH), 46.1 (NCH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3301, 3176 (b), 2936, 2850, 1590, 1494, 1268, 1210, 1059, 899, 807, 681, 608, 510 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrNO [MH]<sup>+</sup> : 216.0024; found : 216.0031.

### General procedure for the N-arylation of other amino alcohols.

In a dried round bottomed flask were mixed the required iodoaryl compound (1.2 equiv.), the required amino alcohol (10 mmol, 1 equiv.), copper iodide (0.05 equiv.) and freshly crushed sodium hydroxide (2 equiv.). Isopropanol was added (10 mL/10 mmol of starting amino alcohol) and the mixture was stirred overnight at 90°C for 12h. To the resulting suspension was added water (40 mL for 10 mmol of starting amino alcohol). The layer was extracted with DCM, washed with aqueous 1N NaOH and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

### (1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-(phenylamino)propan-1-ol (II.12)

White solid ; 1.48 g, 65% yield

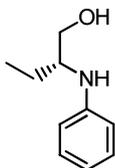


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO  
Molecular Weight: 227,3016

**Mp:** 73-75°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc/MeOH : 85/15/1) ;  $[\alpha]_D^{20} = -84$  (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47-7.19$  (m, 7H, Ar), 6.87-6.65 (m, 3H, Ar), 5.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **CHOH**), 3.88-3.76 (m, 1H, **CHMe**), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.9$  (C<sub>q</sub>), 141.4 (C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 118.2 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (C<sub>Ar</sub>), 74.2 (**CHOH**), 54.6 (**CHMe**), 13.9 (Me) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3173, 1600, 1498, 1141, 998, 895, 867, 751, 693, 501$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 228.1388; found : 228.1382.

### (*R*)-2-(Phenylamino)butan-1-ol 12 (II.13)

Clear oil ; 1.57 g, 95% yield

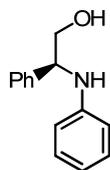


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO  
Molecular Weight: 165,2322

**Rf** : 0.3 (PE/EtOAc/MeOH : 70/30/1) ;  $[\alpha]_D^{20} = +26$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.22$  (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 6.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 3.75 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.54 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.48-3.35 (m, 1H, **CHCH<sub>2</sub>Me**), 3.08 (bs, 2H, OH and NH), 1.74-1.41 (m, 2H, **CHCH<sub>2</sub>Me**), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, **CHCH<sub>2</sub>Me**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.9$  (C<sub>q</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 117.8 (C<sub>Ar</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 64.0 (**CH<sub>2</sub>OH**), 56.7 (**CHCH<sub>2</sub>Me**), 24.8 (**CHCH<sub>2</sub>Me**), 10.7 (Me) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3392$  (b), 2961, 2929, 2876, 1726, 1600, 1497, 1315, 1246, 1042, 747, 691 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 166.1232; found : 166.1225.

### (*S*)-2-Phenyl-2-(phenylamino)ethanol (II.14)

Clear oil ; 1.79 g, 84% yield



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO  
Molecular Weight: 213,2750

**Rf** : 0.5 (PE/EtOAc/MeOH : 70/30/1) ;  $[\alpha]_D^{20} = +21$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47-7.24$  (m, 5H, Ar), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 4.52 (dd, *J* = 7.1 and 4.2 Hz, 1H, **CHPh**), 3.95 (dd, *J* = 11.2 and 4.2 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.76 (dd, *J* = 11.1 and 7.1 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.29 (s, 2H, OH and NH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.2$  (C<sub>q</sub>), 140.1 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>Ar</sub>), 118.0 (C<sub>Ar</sub>), 114.0 (C<sub>Ar</sub>), 67.3 (**CH<sub>2</sub>OH**), 60.0 (**CHPh**) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3398$  (b), 3050, 3024, 2926, 1600, 1502, 1264, 1064, 1027, 732, 692 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 214.1232; found : 214.1235.

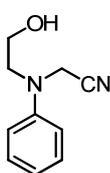
## General procedures for *N*-cyanomethylation of *N*-aryl amino alcohols

### Method A/1 (One pot, two-step procedure).

A solution of the starting amino alcohol (5 mmol) and paraformaldehyde (10 mmol) in MeCN (30 mL) was refluxed for 12h. After cooling to room temperature, TMSCN (10 mmol) was added, followed by AcOH (10 mmol), and the reaction mixture was further refluxed for 12h. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and extraction by EtOAc followed by usual workup gave a residue that was further purified by flash chromatography.

### [(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (II.15)

Colorless oil ; 720 mg, 82% yield

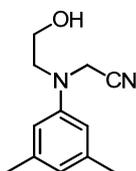


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 176,2151

**Rf** : 0.2 (PE/EtOAc : 7/3) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ph), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ph), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>). 2.73 (bs, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.0 (C<sub>q</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 120.2 (C<sub>Ar</sub>), 116.4 (CH<sub>2</sub>CN), 114.8 (C<sub>Ar</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>OH), 54.0 (NCH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>CN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3250 (b), 1592, 1493, 1422, 1369, 1215, 1169, 1048, 1035, 931, 875, 749, 690, 462 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 177.1028 ; found : 177.1032.

### [(2-Hydroxy-ethyl)-(4-methoxy-phenyl)-amino]-acetonitrile (II.17)

Colorless oil ; 870 mg, 84% yield

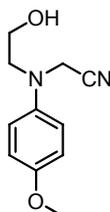


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 204,2682

**Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 1/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, Ar), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, Ar), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.37 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.44 (s, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.0 (C<sub>q</sub>), 141.4 (C<sub>q</sub>), 119.5 and 119.4 (C<sub>Ar</sub>), 116.2 (CH<sub>2</sub>CN), 114.9 (C<sub>Ar</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>OH), 55.6 (OMe), 54.7 (CH<sub>2</sub>N), 42.71 and 42.67 (CH<sub>2</sub>CN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3290 (b), 2945, 2920, 2831, 1511, 1252, 1180, 1034, 881, 815, 526 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 207.1134; found : 207.1136.

### [(3,5-Dimethyl-phenyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetonitrile (II.16)

White solid ; 820 mg, 80% yield

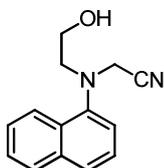


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 206,2411

**Mp** : 71-73°C, **Rf** : 0.6 (PE/EtOAc : 1/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.62 (s, 1H, Ar), 6.54 (s, 2H, Ar), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.85 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 6H, Me), 2.11 (s, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.2 (C<sub>q</sub>), 139.3 (C<sub>q</sub>), 122.5 (C<sub>Ar</sub>), 116.4 (CH<sub>2</sub>CN), 113.2 (C<sub>Ar</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>OH), 54.0 (NCH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>CN), 21.7 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3297 (b), 2968, 2923, 1595, 1475, 1357, 1185, 1040, 978, 814, 693 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 205.1341; found : 205.1350.

### [(2-Hydroxy-ethyl)-naphthalen-1-yl-amino]-acetonitrile (II.18)

White solid ; 925 mg, 82% yield



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 226,2738

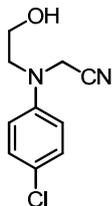
**Mp** : 71-73°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 7/3) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23-8.13 (m, 1H, Ar), 7.97-7.85 (m, 1H, Ar), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.62-7.40 (m, 4H, Ar), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.77 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.52 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.02 (bs, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.3 (C<sub>q</sub>), 134.9 (C<sub>q</sub>), 129.7 (C<sub>q</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 126.7 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 125.7 (C<sub>Ar</sub>), 122.1 (C<sub>Ar</sub>), 119.6 (C<sub>Ar</sub>), 115.5 (CH<sub>2</sub>CN), 59.9 (CH<sub>2</sub>OH), 54.9 (NCH<sub>2</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>CN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3441, 3054, 2962, 2886, 2813, 1579, 1394, 1060, 869, 770, 571, 429 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 227.1184 ; found : 227.1180.

#### Method B/3 (Two-step procedure)

To a solution of the starting amino alcohol (2 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (175 μL, 2.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added 4 Å molecular sieves (1g) and the reaction mixture was left for 12h without stirring. Filtration and washing (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gave the crude oxazolidine after concentration under reduced pressure. This crude compound was taken up in AcOH (5 mL) and TMSCN (504 μL, 4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt. Addition of water was followed by extraction with EtOAc and the combined organic phases were neutralized by several washings with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Drying over MgSO<sub>4</sub> of the organic layer and concentration under reduced pressure gave a residue that was purified by flash chromatography.

### [(4-Chloro-phenyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetonitrile (II.19)

White solid ; 850 mg, 81% yield



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 210,6601

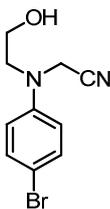
**Mp** : 60-62°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 6/4), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.26 (bs, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.6 (C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>q</sub>), 116.1 (CH<sub>2</sub>CN), 115.9 (C<sub>Ar</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>OH), 54.1 (NCH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>CN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3414 (b), 3341 (b), 1591, 1494, 1356, 1207, 1062, 803, 504 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 211.0638; found : 211.0643.

#### Method B/4 (Two-step procedure)

To a solution of the starting amino alcohol (2 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (175 μL, 2.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added 4 Å molecular sieves (1g) and the reaction mixture was left for 12h without stirring. Filtration and washing (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gave the crude oxazolidine after concentration under reduced pressure. This crude compound was taken up in MeCN (15 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> was added dropwise (250 μL, 4 mmol) at 0°C, followed by TMSCN (500 μL, 4mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min., and then quenched by addition of water (20 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc and the combined organic phases were neutralized by several washings with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Drying over MgSO<sub>4</sub> of the organic layer and concentration under reduced pressure gave a residue that was purified by flash chromatography.

## [(4-Bromo-phenyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-acetonitrile (II.20)

White solid ; 800 mg, 64% yield



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 255,1111

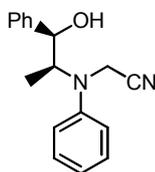
**Mp** : 66-68°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 6/4), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.12 (bs, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.0 (C<sub>q</sub>), 132.4 (C<sub>Ar</sub>), 116.3 (C<sub>Ar</sub>), 116.1 (CH<sub>2</sub>CN), 112.4 (C<sub>q</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>OH), 54.0 (NCH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>CN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3414 (b), 3332 (b), 2923, 2872, 1584, 1491, 1355, 1208, 1062, 801 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 255.0133; found : 255.0141.

### Method A/4 (One pot, two-step procedure)

A solution of the starting amino alcohol (5 mmol) and paraformaldehyde (10 mmol) in MeCN (30 mL) was refluxed for 12h. After cooling to room temperature, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> was added dropwise (250 μL, 4 mmol), followed by TMSCN (500 μL, 4mmol). The reaction mixture was stirred for 10 minutes, and then quenched by addition of water (20 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc and the combined organic phases were neutralized by several washings with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Drying over MgSO<sub>4</sub> of the organic layer and concentration under reduced pressure gave a residue that was purified by flash chromatography.

## (1*R*,2*S*)- [(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (II.21)

Colorless Oil ; 1.08g, 81% yield

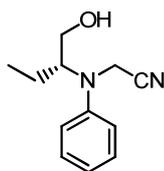


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 266,3376

**Rf**: 0.5 (PE/EtOAc : 75/25), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -23 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.26 (m, 7H, Ar), 7.03-6.87 (m, 3H, Ar), 5.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CHOH), 4.37 and 4.24 (two d, *J* = 18 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 4.09 (qd, *J* = 6.9 and 2.8 Hz, 1H, CHMe), 2.42 (s, 1H, OH), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.0 (C<sub>q</sub>), 142.1 (C<sub>q</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 125.7 (C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>CN), 114.6 (C<sub>Ar</sub>), 75.5 (CHOH), 58.9 (CHMe), 35.6 (CH<sub>2</sub>CN), 10.6 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3449 (b), 3059, 3024, 2981, 1596, 1501, 1246, 1174, 1026, 742, 690 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 267.1497; found : 267.1500.

## (*R*)- [(1-Hydroxymethyl-propyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (II.22)

Oil ; Yield: 870 mg, 85% yield.



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 204,2682

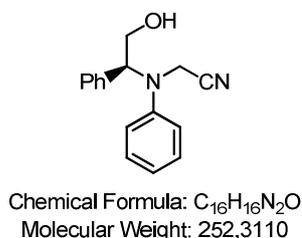
**Rf** : 0.3 (PE/EtOAc/MeOH 75/25/1), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +47 (c 1.6, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (dd, *J* = 8.7 and 7.4 Hz, 2H, Ph), 6.98-6.87 (m, 3H, Ph), 4.19 and 4.12 (two d, *J* = 18.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.90-3.66 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH and CHCH<sub>2</sub>Me), 2.22 (bs, 1H, OH), 1.66 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>Me), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CHCH<sub>2</sub>Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.9 (C<sub>q</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 117.7 (CH<sub>2</sub>CN), 114.7 (C<sub>Ar</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>OH), 62.0 (CHCH<sub>2</sub>Me), 34.0 (CH<sub>2</sub>CN), 21.9 (CHCH<sub>2</sub>Me), 11.3 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3420 (b), 2964, 2932, 2869, 1597, 1502, 1039, 748, 690 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 205.1341; found : 205.1337

### Method C/2 (Two step procedure)

A solution of the starting amino alcohol (5 mmol), *p*-TsOH (2 mol %) and paraformaldehyde (300 mg, 10 mmol) in benzene (100 mL) was azeotropically refluxed for 12h. After cooling to room temperature, the mixture was neutralized by washing with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude oxazolidine was rapidly passed through a short pad of silica gel, eluting with EP/EtOAc : 80/20 to remove small quantities of unreacted amino alcohol. The oxazolidine was then dissolved in AcOH (50 mL) and solid KCN (2.6 g, 40 mmol, 8 equiv.) was added cautiously portion-wise. The reaction mixture was heated to 70-80°C until complete conversion of the oxazolidine was observed by TLC (1-2 h). After cooling to room temperature, water was added (150 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. Combined layers were neutralized by several washings with saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was further purified by flash chromatography.

### **(S)- [(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (II.23)**

White solid ; 1.03 g, 82% yield



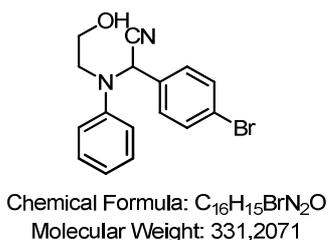
**Mp:** 90-92°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc 75/25), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -108 (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.29 (m, 7H, Ph), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.01(t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 4.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, **CHPh**), 4.21-3.98 (m, 4H, **CH<sub>2</sub>CN** and **CH<sub>2</sub>OH**), 1.97 (dd, *J* = 6.6, 5.4 Hz, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.0 (C<sub>q</sub>), 142.1 (C<sub>q</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 125.7 (C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>CN), 114.6 (C<sub>Ar</sub>), 75.5 (CHOH), 58.9 (CHMe), 35.6 (CH<sub>2</sub>CN), 10.6 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3474 (b), 2936, 1594, 1500, 1365, 1245, 1161, 1065, 958, 745, 690, 511 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 253.1341; found : 253.1353.

### Method D/2 (Two step procedure)

A solution of the starting amino alcohol (5 mmol), *p*-TsOH (2 mol %) and the required aromatic aldehyde (5 mmol) in benzene (100 mL) was azeotropically refluxed for 12h. After cooling to room temperature, the mixture was neutralized by washing with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude oxazolidine was recrystallized from *i*-PrOH (20 mL) to remove small quantities of unreacted amino alcohol. The oxazolidine was then treated with KCN in AcOH, following Method 2 above.

### **(4-Bromo-phenyl)-[(2-hydroxy-ethyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (II.24)**

Colorless oil ; 1.31 g, 79% yield



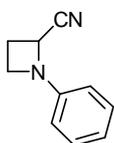
**Rf:** 0.3 (PE/EtOAc 75/25), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11-7.02 (m, 3H, Ar), 5.62 (s, 1H, **CHCN**), 3.70-3.56 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>OH**), 3.49 (dt, *J* = 14.2, 5.0 Hz, 1H, **NCHH**), 3.28 (ddd, *J* = 14.2, 6.8, 5.5 Hz, 1H, **NCHH**), 1.92 (bs, 1H, OH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.4 (C<sub>q</sub>), 132.5 (C<sub>q</sub>), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 123.4 (C<sub>q</sub>), 123.1 (C<sub>Ar</sub>), 120.0 (C<sub>Ar</sub>), 116.6 (CHCN), 59.7 (CH<sub>2</sub>OH), 59.3 (CHCN), 51.5 (NCH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3395 (b), 1596, 1486, 1071, 1009, 747, 693 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 331.0446; found : 331.0443.

## General procedures for azetidine synthesis

### Two-step procedure via an intermediate mesylate.

To a solution of starting amino alcohol (2 mmol) and triethylamine (0.7 mL, 5 mmol) in DCM (6 mL) cooled to 0°C, was added dropwise MsCl (186 µL, 2.4 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min, warmed to rt and stirred for an additional 30 min. The mixture was quenched by addition of water (15 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 2% aqueous HCl, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude mesylate was next dissolved in dry THF (15 mL), and *t*-BuOK (270 mg, 2.4 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then quenched with water, followed by usual workup (EtOAc). The crude azetidine was purified by flash chromatography.

### 1-Phenylazetidine-2-carbonitrile (II.26)



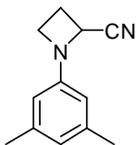
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 158,1998

White solid; 295 mg, 92% yield

**Mp:** 78-80°C, **Rf:** 0.6 (PE/EtOAc: 85/15), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph), 6.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 4.58 (dd, *J* = 8.1 Hz and 6.6 Hz, 1H, **CHCN**), 4.09-3.98 (m, 1H, **NCHH**), 3.79 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, **NCHH**). 2.90-2.60 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.1 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 118.8 (CHCN), 112.0 (C<sub>Ar</sub>), 50.6 (NCH<sub>2</sub>), 50.4 (CHCN), 22.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR:**

**vmax** = 3031, 2967, 2872, 1701, 1598, 1500, 1323, 755, 692, 515 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 159.0922; found: 159.0923.

### 1-(4-Methoxyphenyl)azetidine-2-carbonitrile (II.28)



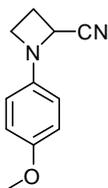
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 186,2530

White solid ; 350 mg, 94% yield

**Mp** : 49-51°C, **Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 9/1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 6.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 4.52 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H, **CHCN**), 4.03-3.95 (m, 1H, **NCHH**), 3.86-3.68 (m, 4H, **NCHH** and OMe), 2.87-2.59 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.6 (C<sub>q</sub>), 143.5 (C<sub>q</sub>), 118.9 (CHCN), 114.8 (C<sub>Ar</sub>), 113.3 (C<sub>Ar</sub>), 55.7 (OMe), 50.9 (CHCN and NCH<sub>2</sub>), 22.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : **vmax** = 2955, 2869,

2831, 1504, 1440, 1237, 1028, 827, 619 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 189.1028; found : 189.1026.

### 1-(3,5-Dimethylphenyl)azetidine-2-carbonitrile (II.27)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 188,2258

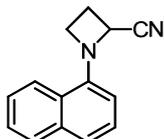
White solid ; 325 mg, 87% yield

**Mp** : 99-101°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.56 (s, 1H, Ar), 6.23 (s, 2H, Ar), 4.56 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H, **CHCN**), 4.07-3.98 (m, 1H, **NCHH**), 3.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, **NCHH**), 2.89-2.75 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**), 2.74-2.60 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**), 2.31 (s, 6H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.4 (C<sub>q</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>), 121.8 (C<sub>Ar</sub>), 118.9 (CHCN), 109.8 (C<sub>Ar</sub>), 50.6 (NCH<sub>2</sub>), 50.4 (CHCN), 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.5 (Me) ppm. **IR** : **vmax** = 2961, 2910, 2875, 1594, 1473, 1350, 1204, 823 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 187.1235; found : 187.1237.

### 1-(Naphthalen-1-yl)azetid-2-carbonitrile (II.29)

White solid ; 340 mg, 82% yield

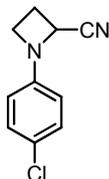


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 208,2585

**Mp** : 130-132°C, **Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 9/1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03 -7.77 (m, 2H, Ar), 7.56-7.38 (m, 4H, Ar), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 4.93 (dd, *J* = 8.3 and 6.8 Hz, 1H, **CHCN**), 4.55-4.46 (m, 1H, **NCHH**), 3.87 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, **NCHH**), 2.92-2.78 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**), 2.78-2.64 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.1 (C<sub>q</sub>), 134.8 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>q</sub>), 126.2 (C<sub>Ar</sub>), 125.6 (C<sub>Ar</sub>), 125.3 (C<sub>Ar</sub>), 125.2 (C<sub>Ar</sub>), 123.0 (C<sub>Ar</sub>), 122.5 (C<sub>Ar</sub>), 118.5 (**CHCN**), 109.6 (C<sub>Ar</sub>), 54.4 (**NCH<sub>2</sub>**), 51.0 (**CHCN**), 22.8 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3053, 2993, 2958, 2910, 2888, 2239, 1573, 1397, 1285, 1070, 1022, 799, 770 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 209.1079; found : 209.1074.

### 1-(4-Chlorophenyl)azetid-2-carbonitrile (II.30)

White solid ; 285 mg, 74% yield

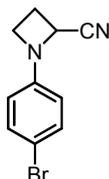


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 192,6449

**Mp** : 64-66°C, **Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 9/1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 4.57 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 1H, **CHCN**), 4.08-3.93 (m, 1H, **NCHH**), 3.77 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, **NCHH**), 2.90-2.62 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.5 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 124.8 (C<sub>q</sub>), 118.4 (**CHCN**), 113.2 (C<sub>Ar</sub>), 50.6 (**NCH<sub>2</sub>**), 50.5 (**CHCN**), 22.4 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 2983, 2879, 1597, 1492, 1326, 1092, 812, 506 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 193.0533; found : 193.0525.

### 1-(4-Bromophenyl)azetid-2-carbonitrile (II.31)

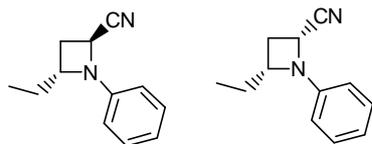
White solid ; 340 mg, 72% yield



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 237,0959

**Mp** : 82-84°C, **Rf** : 0.2 (PE/EtOAc : 9/1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar), 6.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar), 4.57 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H, **CHCN**), 4.08-3.95 (m, 1H, **NCHH**), 3.77 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, **NCHH**), 2.90-2.62 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.9 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 118.3 (**CHCN**), 113.7 (C<sub>Ar</sub>), 112.0 (C<sub>q</sub>), 50.6 (**NCH<sub>2</sub>**), 50.4 (**CHCN**), 22.4 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 2980, 2872, 1591, 1489, 1329, 808, 500 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 237.0027; found : 237.0032.

### (2*S*,4*R*)-4-Ethyl-1-phenylazetid-2-carbonitrile (II.33a-b)



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 372,5059

310 mg, 83% yield. Crude ratio: 60:40 for **III.33a**:**III.33b**. These epimers were separated by preparative TLC.

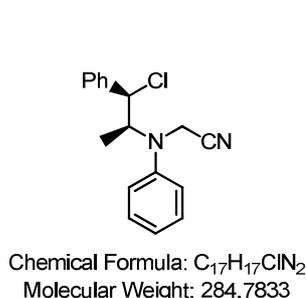
Major epimer **III.33a** : oil, **Rf** : 0.55 (PE/EtOAc : 95/5), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +136 (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 6.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ph), 4.36 (dd, *J* = 8.7 and 7.5 Hz, 1H, **CHCN**), 3.98 (qd, *J* = 7.9 and 3.9 Hz, 1H, **CHCH<sub>2</sub>Me**), 2.76 (dt, *J* = 11.1 and 8.4 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>CHCN**), 2.47 (dt, *J* = 11.2 and 7.3 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>CHCN**), 2.09-1.93 (m, 1H, **CHCH<sub>2</sub>Me**), 1.95-1.78 (m, 1H, **CHCH<sub>2</sub>Me**), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.0 (C<sub>q</sub>),

129.3 (C<sub>Ar</sub>), 120.0 (C<sub>Ar</sub>), 119.4 (CHCN), 112.3 (C<sub>Ar</sub>), 64.3 (CHCH<sub>2</sub>Me), 47.9 (CHCN), 29.3 (CHCH<sub>2</sub>Me), 27.9 (CH<sub>2</sub>CHCN), 8.3 (Me) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 2972, 2930, 2875, 1652, 1576, 1405, 750 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 187.1235; found : 187.1240.

Minor epimer **III.33b**, oil, R<sub>f</sub> : 0.45 (PE/EtOAc : 95/5), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -381 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 6.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.79 (dd, *J* = 8.3 and 3.5 Hz, 1H, CHCN), 4.31 (qd, *J* = 7.8 and 3.6 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>Me), 2.71-2.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCN), 2.49 (dt, *J* = 11.1 and 7.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCN), 2.10-1.94 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Me), 1.78-1.59 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Me), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.7 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 119.7 (C<sub>Ar</sub>), 118.3 (CHCN), 112.9 (C<sub>Ar</sub>), 63.6 (CHCH<sub>2</sub>Me), 48.3 (CHCN), 27.9 (CHCH<sub>2</sub>Me), 27.5 (CH<sub>2</sub>CHCN), 8.2 (Me) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3317 (b), 2964, 2929, 2877, 1651, 1600, 1577, 1406, 1041, 752, 639 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 187.1235; found : 187.1237.

### (1*R*,2*S*) ((2-Chloro-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-phenyl-amino)-acetonitrile (**II.34**)

This compound was prepared following the above mesylation procedure starting from **II.21**. The expected intermediate mesylate was completely transformed into the corresponding chloride. However, **II.34** is unstable on silica gel and after purification by flash chromatography, a 1/1 mixture of chloride **II.34** and alcohol **II.21** was obtained.

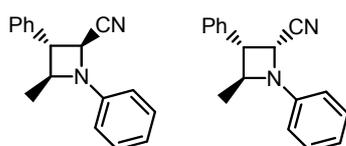


R<sub>f</sub>: 0.6 (PE/EtOAc 95/5), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.28 (m, 7H<sup>OH</sup> and 7H<sup>Cl</sup>, Ph), 6.96 (m, 3H<sup>OH</sup> and 3H<sup>Cl</sup>, Ph), 5.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H<sup>Cl</sup>), 5.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H<sup>OH</sup>, CHOH), 4.43-4.24 (m, 2H<sup>OH</sup> and 2H<sup>Cl</sup>, CH<sub>2</sub><sup>OH</sup>CN CHH<sup>Cl</sup>CN and CH<sup>Cl</sup>Me), 4.16-4.00 (m, 1H<sup>OH</sup> and 1H<sup>Cl</sup>, CH<sup>Cl</sup>CN and CH<sup>OH</sup>Me), 2.23 (s, 1H<sup>OH</sup>, OH), 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H<sup>Cl</sup>, Me), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H<sup>OH</sup>, Me) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.2 (C<sub>q</sub>), 138.6 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Ar</sub>), 120.4 (C<sub>Ar</sub>), 117.1 (CH<sub>2</sub>CN), 115.2 (C<sub>Ar</sub>), 66.4 (CHCl), 60.1 (CHMe), 35.4 (CH<sub>2</sub>CN), 13.3 (Me) ppm HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 285.1159; found : 285.1150.

#### One pot, two-step procedure via an intermediate chloride or mesylate.

To a solution of the starting amino alcohol (2 mmol) and triethylamine (0.7 mL, 5 mmol) in THF (6 mL) cooled to 0°C, was added dropwise methanesulfonyl chloride (186 μL, 2.4 mmol). The reaction mixture was stirred to 0°C for 30 min, warmed to rt and stirred for an additional 30 min. It was then cooled to 0°C and *t*-BuOK (900 mg, 8 mmol) was added portion-wise at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and addition of water was followed by usual workup (EtOAc). The crude azetidine was purified by flash chromatography.

### (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Methyl-1,3-diphenylazetidine-2-carbonitrile **II.35a** and (2*R*,3*S*,4*S*)-4-methyl-1,3-diphenylazetidine-2-carbonitrile **II.35b**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 248,3223

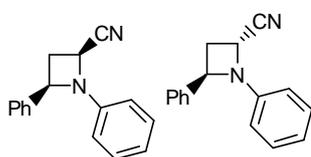
380 mg, 76% yield. Crude ratio: 60:40 for **II.35a**:**II.35b**. These epimers were separated by flash chromatography.

Major epimer **II.35a** (68%) : white solid, M<sub>p</sub> : 100-102°C, R<sub>f</sub>: 0.45 (PE/EtOAc 95/5), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45-7.23 (m, 7H, Ph), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ph), 4.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHCN), 4.16 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CHMe), 3.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHPh), 1.70 (d, *J* = 6.0

Hz, 3H, Me) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.2 ( $\text{C}_q$ ), 137.1 ( $\text{C}_q$ ), 129.5 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 120.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 118.9 ( $\text{CHCN}$ ), 112.8 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 66.6 ( $\text{CHMe}$ ), 55.2 ( $\text{CHCN}$ ), 49.6 ( $\text{CHPh}$ ), 22.7 (Me) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 2958, 2876, 1596, 1493, 1321, 1129, 755, 659  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 249.1392; found : 249.1393. Suitable crystals of **II.35a** for X-ray crystallography were obtained by slow evaporation of an *i*-PrOH solution.

Minor epimer **II.35b** (8%) : oil, **Rf**: 0.25 (PE/EtOAc 95/5),  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55-7.10 (m, 7H, Ph), 6.94 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, Ph), 5.21 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{CHCN}$ ), 4.61 (p,  $J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{CHMe}$ ), 3.84 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 1.58 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.4 ( $\text{C}_q$ ), 135.3 ( $\text{C}_q$ ), 129.3 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 120.2 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 115.9 ( $\text{CHCN}$ ), 113.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 64.0 ( $\text{CHMe}$ ), 55.9 ( $\text{CHCN}$ ), 46.8 ( $\text{CHPh}$ ), 20.6 (Me) ppm. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 249.1392; found : 249.1390

### (2*S*,4*R*)-1,4-Diphenylazetididine-2-carbonitrile **II.36a** and (2*R*,4*R*)-1,4-diphenylazetididine-2-carbonitrile **II.36b**

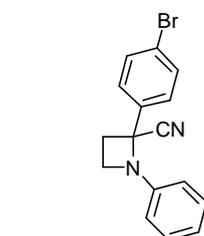


Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$   
Molecular Weight: 234,2958

Pasty solid ; 330 mg, 70% yield Crude ratio: 82:18 for **II.36a:II.36b**. These isomers could not be separated by chromatography.

**Rf**: 0.5 (PE/EtOAc : 9/1).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (d,  $J$  = 7.0 Hz,  $2\text{H}^M$ , Ar), 7.39-7.21 (m,  $3\text{H}^M$  and  $5\text{H}^m$ , Ar), 7.12 (t,  $J$  = 7.8 Hz,  $2\text{H}^M$  and  $2\text{H}^m$ , Ar), 6.79 (t,  $J$  = 7.3 Hz,  $1\text{H}^M$  and  $1\text{H}^m$ , Ar), 6.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz,  $2\text{H}^M$ , Ar), 6.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz,  $2\text{H}^m$ , Ar), 5.14 (t,  $J$  = 7.8 Hz,  $1\text{H}^m$ ,  $\text{CH}^m\text{CN}$ ), 4.88 – 4.71 (m,  $1\text{H}^M$  and  $1\text{H}^m$ ,  $\text{CH}^M\text{CN}$  and  $\text{CH}^m\text{Ph}$ ), 4.42 (t,  $J$  = 8.0 Hz,  $1\text{H}^M$ ,  $\text{CH}^M\text{Ph}$ ), 2.96 (dt,  $J$  = 11.0, 8.2 Hz,  $1\text{H}^M$ ,  $\text{CHH}^M\text{CHCN}$ ), 2.82 (ddd,  $J$  = 10.5, 7.7, 2.6 Hz,  $1\text{H}^m$ ,  $\text{CHH}^m\text{CHCN}$ ), 2.67 – 2.48 (m,  $1\text{H}^M$  and  $1\text{H}^m$ ,  $\text{CH}^M\text{HCHCN}$  and  $\text{CH}^m\text{HCHCN}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.5 ( $\text{C}_q^M$ ), 146.4 ( $\text{C}_q^m$ ), 141.3 ( $\text{C}_q^M$ ), 140.9 ( $\text{C}_q^m$ ), 129.3 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 129.2 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 129.1 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 129.0 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 128.43 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 128.37 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 126.1 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 126.0 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 120.5 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 120.2 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 119.1 ( $\text{CHC}^M\text{N}$ ), 118.0 ( $\text{CHC}^m\text{N}$ ), 113.3 ( $\text{C}_{Ar}^m$ ), 112.7 ( $\text{C}_{Ar}^M$ ), 65.8 ( $\text{C}^M\text{HPh}$ ), 65.5 ( $\text{C}^m\text{HPh}$ ), 48.5 ( $\text{C}^m\text{HCHN}$ ), 47.4 ( $\text{C}^M\text{HCHN}$ ), 33.0 ( $\text{C}^m\text{H}_2$ ), 32.8 ( $\text{C}^M\text{H}_2$ ) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3062, 3031, 2968, 2913, 2876, 1598, 1498, 1322, 751, 693, 1041, 752, 639  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 235.1235; found : 235.1240. Suitable crystals of **II.36a** for X-ray crystallography were obtained by slow evaporation of a  $\text{CHCl}_3$  solution of the mixture.

### 2-(4-bromophenyl)-1-phenylazetididine-2-carbonitrile (**II.32**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$   
Molecular Weight: 313,1918

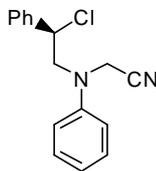
White solid ; 500 mg, 80% yield

**Mp** : 90-92°C, **Rf**: 0.6 (PE/EtOAc 95/5),  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.60 (s, 4H, Ar), 7.24 (dd,  $J$  = 8.7, 7.5 Hz, 2H, Ph), 6.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.47 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, Ph), 4.11-4.00 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.99 (ddd,  $J$  = 10.9, 6.8, 3.9 Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 2.71 (dt,  $J$  = 11.0, 8.6 Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.5 ( $\text{C}_q$ ), 137.4 ( $\text{C}_q$ ), 132.4 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 123.4 ( $\text{C}_q$ ), 120.3 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 118.5 ( $\text{CCN}$ ), 112.9 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 66.7 ( $\text{CCN}$ ), 47.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 35.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 2974, 2948, 2875, 1599, 1484, 1315, 822, 761, 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 313.0340; found : 313.0347.

### (2*R*)-[(2-Chloro-2-phenyl-ethyl)-phenyl-amino]-acetonitrile (**II.37**)

This compound was obtained after refluxing a solution of the intermediate mesylate obtained from **II.23** (2mmol) prepared without isolation as reported above for **II.21**, but using as solvent acetonitrile instead of THF. It was purified by flash chromatography.

Colorless oil ; 495 mg, 92% yield



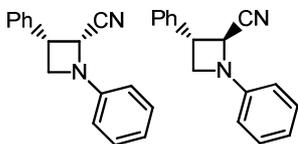
Chemical Formula:  $C_{16}H_{15}ClN_2$   
Molecular Weight: 270,7567

**Rf:** 0.4 (PE/EtOAc 9/1),  $[\alpha]_D^{20} = -8$  (c 1.1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.50-7.29$  (m, 7H, Ph), 6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ph), 6.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ph), 5.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $CHCl$ ), 4.20-3.76 (m, 4H,  $CH_2CN$  and  $CH_2CHCl$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 145.9$  ( $C_q$ ), 138.8 ( $C_q$ ), 129.8 ( $C_{Ar}$ ), 129.2 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $C_{Ar}$ ), 127.3 ( $C_{Ar}$ ), 120.2 ( $C_{Ar}$ ), 115.8 ( $CH_2CN$ ), 113.8 ( $C_{Ar}$ ), 60.5 ( $CH_2CHCl$ ), 60.1 ( $CHCl$ ), 40.6 ( $CH_2CN$ ) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3031, 1598, 1503, 1348, 1208, 1174, 748, 693$   $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_{16}H_{16}ClN_2$   $[MH]^+$  : 271.1002; found : 271.1013

### (2R,3R)-1,3-Diphenylazetidene-2-carbonitrile **II.38a** and (2S,3R)-1,3-diphenylazetidene-2-carbonitrile **II.38b**

To a solution of the above chloride **II.37** (100mg, 0.37 mmol) in THF (10 mL) was added portion-wise at 0°C *t*-BuOK (62 mg, 0.55 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 20 min and allowed to reach room temperature. Addition of water was followed by usual workup (EtOAc). The crude azetidines were purified by flash chromatography.

77 mg, 89% yield. Crude ratio: 73:27 for **II.38a:II.38b**. These epimers were separated by flash chromatography.



Chemical Formula:  $C_{16}H_{14}N_2$   
Molecular Weight: 234,2958

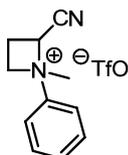
Major epimer **II.38a** (65%), oil, **Rf:** 0.6 (PE/EtOAc : 9/1),  $[\alpha]_D^{20} = -126$  (c 0.5,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.46-7.30$  (m, 7H, Ph), 6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ph), 6.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ph), 4.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $CHCN$ ), 4.44 (dd,  $J = 8.1, 6.6$  Hz, 1H,  $NCHH$ ), 4.34 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $CHPh$ ), 3.94 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $NCHH$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 149.2$  ( $C_q$ ), 137.9 ( $C_q$ ), 129.4 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $C_{Ar}$ ), 128.2 ( $C_{Ar}$ ), 127.0 ( $C_{Ar}$ ), 120.2 ( $C_{Ar}$ ), 118.3 ( $CHCN$ ), 112.4 ( $C_{Ar}$ ), 57.6 ( $CHCN$ ), 57.3 ( $NCH_2$ ), 41.1 ( $CHPh$ ) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3029, 2865, 1598, 1497, 1319, 748, 691$   $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_{16}H_{15}N_2$   $[MH]^+$  : 235.1235; found : 235.1241.

Minor epimer **II.38b** (24%), oil, **Rf:** 0.4 (PE/EtOAc : 9/1),  $[\alpha]_D^{20} = +92$  (c 0.7,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.62-7.18$  (m, 7H, Ph), 6.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ph), 6.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ph), 5.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $CHCN$ ), 4.27-4.03 (m, 3H,  $CHPh$  and  $NCH_2$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 148.7$  ( $C_q$ ), 137.2 ( $C_q$ ), 129.3 ( $C_{Ar}$ ), 129.0 ( $C_{Ar}$ ), 128.4 ( $C_{Ar}$ ), 128.1 ( $C_{Ar}$ ), 120.0 ( $C_{Ar}$ ), 116.5 ( $CHCN$ ), 112.4 ( $C_{Ar}$ ), 57.1 ( $CHCN$ ), 57.0 ( $NCH_2$ ), 38.5 ( $CHPh$ ) ppm. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_{16}H_{15}N_2$   $[MH]^+$  : 235.1235; found : 235.1230

## Procedure for azetidinium salt formation

Azetidine **II.26** (200 mg, 1.3 mmol) was dissolved in DCM (4 mL) and methyl trifluoromethanesulfonate (250  $\mu$ L, 2.5 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred under argon for 12h and then poured into Et<sub>2</sub>O (5 mL). The precipitate was filtered and washed with cold Et<sub>2</sub>O (10 mL). The white solid was dried under vacuum.

### 2-Cyano-1-methyl-1-phenylazetidinium methanesulfonate (II.42)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>  
Molecular Weight: 322,3029

White solid, 360 mg, 89% yield, Ratio Major/minor: 1/0.22

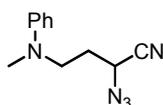
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H<sup>m</sup>, Ph), 7.80-7.60 (m, 5H<sup>m</sup> and 3H<sup>M</sup>, Ph), 6.64 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H<sup>M</sup>, CHCN), 6.34 (dt,  $J$  = 6.4, 2.8 Hz, 1H<sup>m</sup>, CHCN), 5.78 (q,  $J$  = 10.1 Hz, 1H<sup>m</sup>, NCHH), 5.40 (q,  $J$  = 9.8 Hz, 1H<sup>M</sup>, NCHH), 5.07 (m, 1H<sup>M</sup> and 1H<sup>m</sup>, NCHH), 4.05 (s, 1H<sup>m</sup>, Me), 4.04 (s, 1H<sup>M</sup>, Me), 4.00-3.85 (m, 1H<sup>m</sup>, NCH<sub>2</sub>CHH), 3.85-3.67 (m, 1H<sup>M</sup>, NCH<sub>2</sub>CHH), 3.32-3.13 (m, 1H<sup>M</sup>, NCH<sub>2</sub>CHH), 3.10-2.96 (m, 1H<sup>m</sup>, NCH<sub>2</sub>CHH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.4 (C<sub>q</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.7 (C<sub>Ar</sub>), 131.61 (C<sub>Ar</sub>), 131.56 (C<sub>Ar</sub>), 131.3 (C<sub>Ar</sub>), 124.2 (CF<sub>3</sub>), 123.0 (CF<sub>3</sub>), 121.7 (C<sub>Ar</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 120.0 (CF<sub>3</sub>), 114.3 (CHC<sup>m</sup>N), 113.4 (CHC<sup>M</sup>N), 68.7 (C<sup>m</sup>H<sub>2</sub>CN), 67.7 (NC<sup>M</sup>H<sub>2</sub>), 66.3 (NC<sup>m</sup>H<sub>2</sub>), 63.7 (C<sup>M</sup>H<sub>2</sub>CN), 57.9 (Me<sup>m</sup>), 55.1 (Me<sup>M</sup>), 22.5 (NCH<sub>2</sub>C<sup>M</sup>H<sub>2</sub>), 22.2 (NCH<sub>2</sub>C<sup>m</sup>H<sub>2</sub>) ppm. IR :  $\nu_{\text{max}}$  = 2959, 1247, 1148, 1026, 759, 635, 515 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> : 173.1079; found : 173.1079

## Procedure for azetidinium salt ring opening

Azetidinium salt **II.42** (161 mg, 0.5 mmol) was dissolved in freshly distilled DMF (2.5 mL) and NaN<sub>3</sub> (325 mg, 5 mmol) was added portionwise. The mixture was stirred for 12h under argon and then quenched with water (15 mL) and EtOAc (15 mL). Extraction by EtOAc followed by usual workup gave a residue that was further purified by flash chromatography.

### 2-Azido-4-(methyl(phenyl)amino)butanenitrile (II.43b)

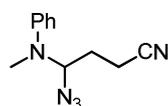
Oil, Yield: 47 mg, 44%,



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 215,2544

Rf: 0.4 (EP/EtOAc 9/1), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.30 (t, 2H, Ph), 6.85 – 6.74 (m, 3H, Ph), 4.32 (dd,  $J$  = 7.4, 6.6 Hz, 1H, CHCN), 3.63 – 3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NPh), 2.96 (s, 3H, Me), 2.24-2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCN) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.8 (C<sub>q</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 117.7 (C<sub>Ar</sub>), 116.2 (CHCN), 113.0 (C<sub>Ar</sub>), 48.9 (CHCN), 48.4 (CH<sub>2</sub>NPh), 38.9 (Me), 30.5 (CH<sub>2</sub>CHCN) ppm. IR :  $\nu_{\text{max}}$  = 2913, 2101, 1597, 1504, 1232, 747, 691 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> : 216.1249; found : 216.1243

### 4-Azido-4-(methyl(phenyl)amino)butanenitrile (II.43a)



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 215,2544

Oil, 8 mg, 7% yield, not totally separated from **II.43b** (28 mol% of the total).

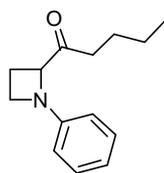
Rf: 0.55 (PE/EtOAc 75/25), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.34 (t, 2H, Ph), 7.05-6.96 (m, 3H, Ph), 4.70 (dd,  $J$  = 8.5, 7.1 Hz, 1H, CHCN), 3.58 (t,  $J$  =

6.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.90 (s, 3H, Me), 2.26-2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.1 ( $\text{CHCN}$ ), 51.8 ( $\text{CHCN}$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 34.5 (Me), 31.0. ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm. HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5$   $[\text{MH}]^+$  : 216.1249; found : 216.1249

### Procedure for the preparation of ketone II.44

Azetidine **II.26** (50 mg, 0.32 mmol) was dissolved in dry THF and the solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$ . A 2.5M solution of BuLi in THF (252  $\mu\text{L}$ , 0.64 mmol) was then added dropwise. The mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min, then quenched with water. THF was removed under vacuum and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, then dried over  $\text{MgSO}_4$ . The residue was then rapidly purified by flash chromatography on a short silica gel column to provide **II.44** as a yellow oil.

#### 1-(1-Phenylazetid-2-yl)pentan-1-one (II.44)



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Molecular Weight: 217,3068

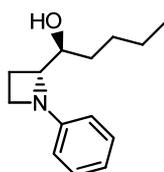
Yellow oil, 49 mg, 71% yield

Rf: 0.65 (PE/EtOAc 95/5),  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.24 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ph), 6.82 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ph), 6.44 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, Ph), 4.42 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H,  $\text{NCHCO}$ ), 4.08 – 3.94 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.75 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 2.75 (dt,  $J$  = 17.5, 7.4 Hz, 1H,  $\text{COCHHCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 2.65-2.35 (m, 3H,  $\text{COCHHCH}_2\text{CH}_2\text{Me}$  and  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.64 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.36 (sext.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, Me) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 211.5 (CO), 150.8 ( $\text{C}_q$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 111.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 70.2 ( $\text{NCHCO}$ ), 49.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 37.2 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 25.4 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 22.4 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 21.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 13.9 (Me) ppm. IR :  $\nu_{\text{max}}$  = 2955, 2926, 2866, 1707, 1598, 1499, 1328, 749, 691  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{MH}]^+$  : 218.1545; found : 218.1540

### Procedure for the preparation of alcohol II.45

A solution of ketone **II.44** (320 mg, 1.5 mmol) and  $\text{ZnBr}_2$  (364 mg, 1.6 mmol) in MeOH (7 mL) was stirred at room temperature for 30 min.  $\text{NaBH}_4$  was then added (84 mg, 2.2 mmol) and after 10h of stirring at room temperature, a further portion of  $\text{NaBH}_4$  was added (84 mg, 2.2 mmol) to reach full conversion. Ethanolamine (350  $\mu\text{L}$ , 5.9 mmol) was added and after 30 min stirring the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The residue (de 88%) was purified by flash chromatography to provide pure **II.45** as a clear oil.

#### (1S,2R)- 1-(1-Phenyl-azetid-2-yl)-pentan-1-ol (II.45)



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$   
Molecular Weight: 219,3226

Clear oil ; 200 mg, 63% yield

Rf: 0.6 (PE/EtOAc 95/5),  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.25 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ph), 6.84 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ph), 6.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ph), 4.11 (td,  $J$  = 7.9, 2.3 Hz, 1H,  $\text{NCHCHOH}$ ), 4.05-3.97 (m, 1H,  $\text{NCHCHOH}$ ), 3.94-3.84 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.64 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 2.95 (s, 1H, OH), 2.63-2.49 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 2.16-2.01 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.65-1.27 (m, 6H,  $\text{COHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ ), 0.97 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, Me) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 112.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 70.4

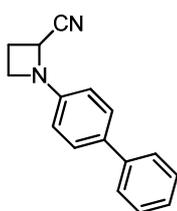
(NCHCOH), 69.1 (NCHCOH), 50.1 (NCH<sub>2</sub>), 31.1 (COHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 28.1 (COHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 22.9 (COHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me), 16.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14.1 (Me) ppm. **IR** :  $\nu_{\max}$  = 3455 (b), 2955, 2926, 2860, 1598, 1498, 1314, 750, 691 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 220.1701; found : 220.1700

### General procedure for Suzuki coupling

A solution of the corresponding azetidine (2 mmol.) in toluene (13 mL), a solution of phenylboronic acid (488 mg, 4 mmol.) in absolute EtOH (3 mL) and a 2M aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mL) were stirred together while argon was bubbled through the mixture for 15 min. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36 mg, 5 mol%) was then added and the mixture was stirred at 90°C under argon in a sealed tube for 5h, then cooled to room temperature and poured into EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, then dried over MgSO<sub>4</sub>. The residue was then purified by flash chromatography.

#### 1-Biphenyl-4-yl-azetidine-2-carbonitrile (II.48)

White solid ; 430 mg, 91% yield

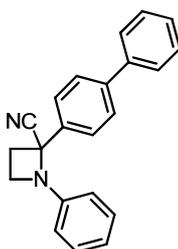


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 234,2958

**Mp** : 106-108°C, **Rf**: 0.3 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.60 – 7.50 (m, 4H, Ar), 7.43 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, Ar), 6.68 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, Ar), 4.65 (dd,  $J$  = 8.4, 6.6 Hz, 1H, CHCN), 4.10 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.8, 4.7 Hz, 1H, NCHH), 3.86 (dt,  $J$  = 8.3, 7.0 Hz, 1H, NCHH), 2.92 – 2.67 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.3 (C<sub>q</sub>), 140.8 (C<sub>q</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 118.6 (CHCN), 112.4 (C<sub>Ar</sub>), 50.6 (NCH<sub>2</sub>), 50.5 (CHCN), 22.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\max}$  = 3031, 2977, 2856, 1604, 1521, 1485, 1318, 1066, 826, 762, 690 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 235.1235; found : 235.1230

#### 2-Biphenyl-4-yl-1-phenyl-azetidine-2-carbonitrile (II.49)

Colorless oil ; 390 mg, 63% yield



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 310,3917

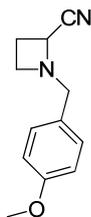
**Rf**: 0.5 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.71 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.66 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.51 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.27 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ar), 6.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.56 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ar), 4.16-4.03 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.04 (ddd,  $J$  = 10.8, 6.8, 3.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 2.80 (dt,  $J$  = 10.9, 8.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.8 (C<sub>q</sub>), 142.2 (C<sub>q</sub>), 140.2 (C<sub>q</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Ar</sub>), 125.8 (C<sub>Ar</sub>), 120.1 (C<sub>Ar</sub>), 118.9 (CCN), 113.0 (C<sub>Ar</sub>), 67.1 (CCN), 47.6, (NCH<sub>2</sub>) 35.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\max}$  = 3031, 2967, 2886, 1598, 1498, 1320, 906, 726, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 311.1548; found : 311.1155.

## Synthesis of starting azetidines

Azetidines **II.5**, **II.50**, **II.62-66**, **II.68-69**, **II.71-72**, **II.75** and **II.77** were synthesized following the procedure described in: Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 297-302. Data for new azetidines **II.62-64** and **II.77** are reported herein.

### 1-(4-methoxybenzyl)azetidene-2-carbonitrile (**II.62**)

Colorless oil

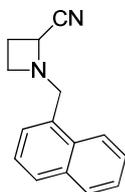


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 202,2524

**Rf** : 0.40 (PE/EtOAc 70/30), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (d, 2H, J=8.7 Hz, Ar), 6.88 (d, 2H, J=8.7 Hz, Ar), 3.90 (t, 1H, J=7.1 Hz, **CHCN**), 3.80 (s, 3H, **OMe**), 3.68 and 3.61 (two d, 2H, J=12.6 Hz, **NCH<sub>2</sub>Ar**), 3.36 (q, 1H, J=6.7 Hz, **CH<sub>2</sub>CHHN**), 3.13 (q, 1H, J=7.2 Hz, **CH<sub>2</sub>CHHN**), 2.42 (q, 2H, J=7.2 Hz, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.13 (C<sub>q</sub>), 130.06 (C<sub>Ar</sub>), 128.14 (C<sub>q</sub>), 118.92 (C<sub>q</sub>), 113.90 (C<sub>Ar</sub>), 60.16 (NCH<sub>2</sub>Ar), 55.24 (**OMe**), 52.19 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 51.47 (**CHCN**), 22.88 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3325(b), 2969, 2835, 1610, 1511, 1244, 1171, 1031, 817, 792, 510 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 203.1184; found : 203.1178.

### 1-(naphthalen-1-ylmethyl)azetidene-2-carbonitrile (**II.63**)

Colorless oil

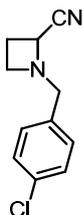


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 222,2851

**Rf** : 0.47 (PE/EtOAc 70/30), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23 (d, 1H, J=8.1 Hz, Ar), 7.92-7.78 (m, 2H, Ar), 7.63-7.40 (m, 4H, Ar), 4.26 and 4.06 (two d, 2H, J=12.9 Hz, **CH<sub>2</sub>Napht**), 4.00 (t, 1H, J=7.1 Hz, **CHCN**), 3.40 (q, 1H, J=6.6 Hz, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 3.20 (q, 1H, J=7.1 Hz, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 2.45 (q, 2H, J=7.0 Hz, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.86 (C<sub>q</sub>), 132.04 (C<sub>q</sub>), 131.89 (C<sub>q</sub>), 128.63 (C<sub>Ar</sub>), 128.59 (C<sub>Ar</sub>), 127.14 (C<sub>Ar</sub>), 126.26 (C<sub>Ar</sub>), 125.88 (C<sub>Ar</sub>), 125.21 (C<sub>Ar</sub>), 124.08 (C<sub>Ar</sub>), 118.94 (CHCN), 58.81 (NCH<sub>2</sub>Napht), 52.58 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 51.99 (CHCN), 22.95 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3362 (b), 3048, 2968, 2837, 1172, 788, 773, 416 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 223.1235; found : 223.1239.

### 1-(4-chlorobenzyl)azetidene-2-carbonitrile (**II.64**)

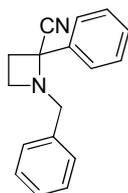
Colorless oil



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 206,6714

**Rf** : 0.66 (PE/EtOAc 70/30), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar), 7.26 (d, 2H, J=8.1 Hz, Ar), 3.93 (t, 1H, J=7.2 Hz, **CHCN**), 3.77 (two d, 2H, J=13.2 Hz, **NCH<sub>2</sub>Ar**), 3.38 (q, 1H, J=6.7 Hz, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 3.15 (q, 1H, J=7.2 Hz, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 2.53-2.36 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.73 (C<sub>q</sub>), 133.38 (C<sub>q</sub>), 130.09 (C<sub>Ar</sub>), 128.69 (C<sub>Ar</sub>), 118.71 (CHCN), 59.99 (ArCH<sub>2</sub>N), 52.48 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 51.79 (CHCN), 22.88 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3322, 3189 (b), 2866, 1584, 1404, 1215, 1078, 1064, 787, 759 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 207.0689; found : 207.0687.

## 1-benzyl-2-phenylazetidene-2-carbonitrile (II.77)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 248,3223

Colorless oil

**Rf** : 0.5 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, Ph), 7.47-7.24 (m, 8H, Ph), 3.86 and 3.72 (two d, *J* = 12.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.43-3.36 (m, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 3.30 (dt, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 2.72 (ddd, *J* = 10.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 2.51 (td, *J* = 10.1, 8.1 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.30 (C<sub>q</sub>), 136.53 (C<sub>q</sub>), 128.90 (C<sub>Ar</sub>), 128.83 (C<sub>Ar</sub>), 128.73 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 127.40 (C<sub>Ar</sub>), 125.73 (C<sub>Ar</sub>), 118.83 (CCN), 68.32 (CCN), 57.60 (NCH<sub>2</sub>Ph), 49.54 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.60 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3026, 2965, 2836, 1495, 1448, 756, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 249.1392; found : 249.1390.

### General procedure for the synthesis of homopropargylcarbamates

To a solution of aminonitrile (1 mmol) in toluene (7 mL) was added dibutyltin oxide (62 mg, 0.25 mmol) and TMSN<sub>3</sub> (197 μL, 1.5 mmol). The solution was stirred at 60°C for 96h and then submitted to one of the following treatments.

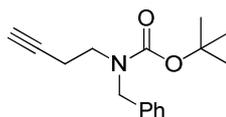
**A** : Boc<sub>2</sub>O (1.1 mmol) was added. The mixture was heated at 60°C for 3h, cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc).

**B** : CBzCl (1.5 mmol) was added. The mixture was heated at 60°C for 3h, cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc).

**C** : The mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc).

**D** : The mixture was cooled to rt and filtered on fritted glass, the solid washed with small quantities of chloroform and dried under vacuum.

### tert-butyl benzyl(but-3-yn-1-yl)carbamate (from II.5)

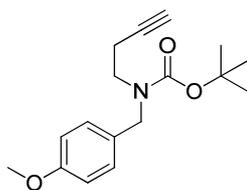


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 259,3434

Treatment A, White solid ; 179 mg, 69% yield

**Mp** : 34-36°C, **Rf** : 0.37 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.20 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.42 and 3.32 (two s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.50-2.32 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98 (t, *J*=2.6 Hz, 1H, CCH), 1.53 and 1.47 (two s, 9H, tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.61 and 155.43 (C<sub>q</sub>), 138.40 and 138.21 (C<sub>q</sub>), 128.53 (C<sub>Ar</sub>), 127.75 (C<sub>Ar</sub>), 127.24 (C<sub>Ar</sub>), 80.03 (CCH), 69.56 (CCH), 51.41 and 50.46 (CH<sub>2</sub>Ph), 45.82 and 45.51 (CH<sub>2</sub>NBoc), 28.41 (tBu), 18.29 and 18.05 (CH<sub>2</sub>CCH) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3291, 2967, 1686, 1410, 1365, 1244, 1160, 1118, 879, 770, 733, 698, 634 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub> [MNa]<sup>+</sup> : 282.1470; found : 282.1468.

### tert-butyl but-3-yn-1-yl(4-methoxybenzyl)carbamate (from II.62)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 289,3694

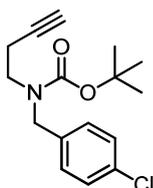
Treatment A, Colorless oil ; 216 mg, 75% yield

**Rf** : 0.30 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18 (bs, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, *J*=5.7 Hz, Ar), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.34 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.37 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.97 (t, 1H, *J*=2.6 Hz, CCH), 1.50 (s, 9H, tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.87 (C<sub>q</sub>), 155.57 (C<sub>q</sub>), 130.32 (C<sub>q</sub>), 129.16 and 128.56 (C<sub>Ar</sub>), 113.91 (C<sub>Ar</sub>), 82.04

and 81.78 (CCH), 79.95 (OCMe<sub>3</sub>), 69.52 (CCH), 55.26 (OMe), 50.72 and 49.83 (CH<sub>2</sub>Ar), 45.46 and 45.21 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.43 (tBu), 18.28 and 17.99 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3294, 2974, 2932, 1685, 1511, 1408, 1243, 1158, 1118, 1033, 632 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 312.1576; found : 312.1576.

#### tert-butyl but-3-yn-1-yl(4-chlorobenzyl)carbamate (from II.64)

Treatment A, Colorless oil, Yield: 221 mg, 75%.

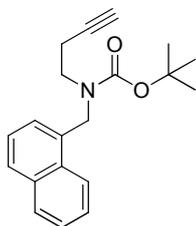


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 293,7885

R<sub>f</sub> : 0.29 (PE/EtOAc 95/5), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34-7.26 (m, 2H, Ar), 7.18 (m, 2H, Ar), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.50-3.22 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52-2.18 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.97 (s, 1H, CCH), 1.47 (two s, 9H, tBu) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.61 and 155.21 (C<sub>q</sub>), 137.01 and 136.78 (C<sub>q</sub>), 133.01 (C<sub>q</sub>), 129.09 and 128.42 (C<sub>Ar</sub>), 128.69 (C<sub>Ar</sub>), 81.90 and 81.61 (CCH), 80.26 (OCMe<sub>3</sub>), 69.72 (CCH), 50.89 and 49.99 (CH<sub>2</sub>Ar), 45.90 and 45.60 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.38 (tBu), 18.33 and 18.16 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3303, 2974, 1687, 1402, 1366, 1246, 1160, 1120, 1090, 798, 634 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub> [M-(tBu)H]<sup>+</sup> : 238.0635; found : 238.0630.

#### tert-butyl but-3-yn-1-yl(naphthalen-1-ylmethyl)carbamate (from II.63)

Treatment A, Colorless oil ; 216 mg, 70% yield

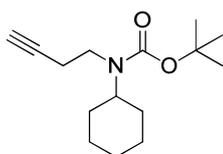


Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 309,4021

R<sub>f</sub> : 0.43 (PE/EtOAc 95/5), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20-7.98 (m, 1H, Ar), 7.96-7.77 (m, 2H, Ar), 7.60-7.30 (m, 4H, Ar), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.50-3.20 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57-2.15 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.97 (t, 1H, J=2.6 Hz, CCH), 1.55 and 1.50 (two s, 9H, tBu) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.36 (C<sub>q</sub>), 133.85 (C<sub>q</sub>), 133.24 (C<sub>q</sub>), 131.28 (C<sub>q</sub>), 128.68 and 128.42 (C<sub>Ar</sub>), 126.60 and 126.38 (C<sub>Ar</sub>), 125.86 (C<sub>Ar</sub>), 125.26 (C<sub>Ar</sub>), 124.82 (C<sub>Ar</sub>), 123.91 (C<sub>Ar</sub>), 123.05 (C<sub>Ar</sub>), 82.07 and 81.76 (CCH), 80.20 (OCMe<sub>3</sub>), 69.61 (CCH), 49.12 and 48.35 (CH<sub>2</sub>Ar), 45.19 and 44.49 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.44 (tBu), 18.09 and 17.93 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3293 (b), 2977, 2929, 1682, 1411, 1365, 1247, 1156, 1115, 771, 634 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 332.1626; found : 332.1623.

#### tert-butyl but-3-yn-1-yl(cyclohexyl)carbamate (from II.65)

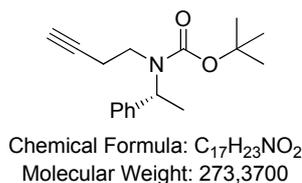
Treatment A, White solid ; 152 mg, 60% yield



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 251,3645

M<sub>p</sub> : 64-66°C, R<sub>f</sub> : 0.60 (PE/EtOAc 95/5), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.00-3.40 (m, 1H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHN), 3.37-3.07 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.37 (t, 2H, J=6.5 Hz, CH<sub>2</sub>CCH), 1.99-1.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CCH), 1.85-0.95 (m, 19H, NCy and NBoc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.16 (C<sub>q</sub>), 81.81 (C<sub>q</sub>), 79.50 (CH<sub>2</sub>CCH), 69.46 (CH<sub>2</sub>CCH), 56.62 and 54.90 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHN), 41.98 (NCH<sub>2</sub>), 31.20 (NCy), 28.46 (NBoc), 25.95 (NCy), 25.51 (NCy), 20.24 (CH<sub>2</sub>CCH) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3235, 2983, 2948, 2920, 2856, 1678, 1410, 1364, 1297, 1157, 709 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 274.1783; found : 274.1786.

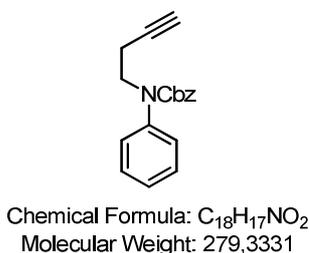
### (R)-tert-butyl but-3-yn-1-yl(1-phenylethyl)carbamate (from II.50a)



Treatment A, Colorless oil ; 177 mg, 64% yield

**Mp** : 38-40°C, **Rf** : 0.47 (PE/EtOAc 95/5),  $[\alpha]_D^{20} = +72$  (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40-7.23$  (m, 5H, Ph), 5.70-5.05 (m, 2H, **CHMe**), 3.40-2.90 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>N**), 2.50-1.97 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CCH**), 1.92 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>CCH**), 1.55 (d,  $J=3.6$  Hz, 3H, **CHMe**), 1.49 (s, 9H, tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.43$  (C<sub>q</sub>), 141.61 (C<sub>q</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 127.24 (C<sub>Ar</sub>), 127.00 (C<sub>Ar</sub>), 81.77 (**CCH**), 79.91 (**OCMe<sub>3</sub>**), 69.46 (**CH<sub>2</sub>CCH**), 53.07 (**CHMe**), 42.71 (**CH<sub>2</sub>N**), 28.45 (tBu), 19.41 (**CH<sub>2</sub>CCH**), 17.41 (**CHMe**) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3244, 2972, 1670, 1408, 1365, 1300, 1156, 772, 696$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 296.1626; found : 296.1635.

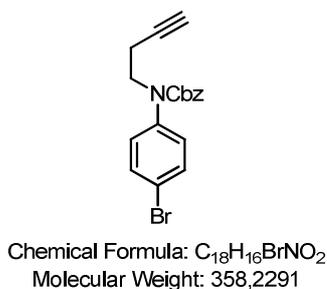
### benzyl but-3-yn-1-yl(phenyl)carbamate (from II.26)



Treatment B, Colorless oil ; 189 mg, 68% yield

**Rf** : 0.34 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47-7.12$  (m, 10H, Ar), 5.18 (s, 2H, Cbz), 3.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 2.47 (td,  $J = 7.3, 2.6$  Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 1.96 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>CCH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.31$  (C<sub>q</sub>), 141.30 (C<sub>q</sub>), 136.57 (C<sub>q</sub>), 129.12 (C<sub>Ar</sub>), 128.42 (C<sub>Ar</sub>), 127.90 (C<sub>Ar</sub>), 127.60 (C<sub>Ar</sub>), 127.48 (C<sub>Ar</sub>), 127.06 (C<sub>Ar</sub>), 81.13 (**CCH**), 70.03 (**CCH**), 67.28 (**CH<sub>2</sub>Ph**), 49.09 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 18.25 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3287, 3062, 3031, 2952, 1697, 1493, 1400, 1292, 1197, 1134, 1061, 752, 695$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 280.1338; found : 280.1333

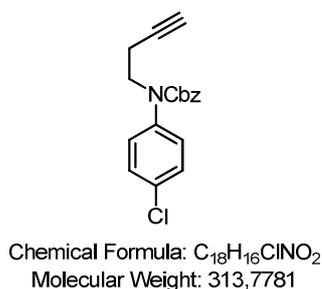
### benzyl (4-bromophenyl)(but-3-yn-1-yl)carbamate (from II.31)



Treatment B, White solid ; 253 mg, 71% yield

**Mp** : 83-85°C, **Rf** : 0.22 (PE/EtOAc 95/5), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.50$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar), 7.43-7.22 (m, 5H, Ar), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 5.17 (s, 2H, Cbz), 3.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 2.45 (td,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 1.95 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, **CCH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.02$  (C<sub>q</sub>), 140.44 (C<sub>q</sub>), 136.28 (C<sub>q</sub>), 132.23 (C<sub>Ar</sub>), 129.10 (C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 128.07 (C<sub>Ar</sub>), 127.79 (C<sub>Ar</sub>), 120.53 (C<sub>q</sub>), 80.92 (C<sub>q</sub>), 70.31 (**CCH**), 67.53 (**CH<sub>2</sub>Ph**), 48.96 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 18.27 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR** :  $\nu_{max} = 3293, 1690, 1491, 1310, 1296, 855, 630$ cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 358.0443; found : 358.1449.

### benzyl but-3-yn-1-yl(4-chlorophenyl)carbamate (from II.30)



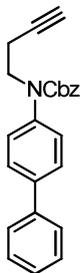
Treatment B, Colorless oil, Yield: 219 mg, 69%.

**Rf** : 0.34 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43-7.12$  (m, 9H, Ar), 5.17 (s, 2H, Cbz), 3.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 2.46 (td,  $J = 7.1$  and 2.5 Hz, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 1.96 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, **CCH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.09$  (C<sub>q</sub>), 139.90 (C<sub>q</sub>), 136.30 (C<sub>q</sub>), 132.59 (C<sub>q</sub>), 129.25 (C<sub>Ar</sub>), 128.76 (C<sub>Ar</sub>), 128.49 (C<sub>Ar</sub>), 128.06 (C<sub>Ar</sub>), 127.76 (C<sub>Ar</sub>), 80.93 (C<sub>q</sub>), 70.28 (**CCH**), 67.50 (**CH<sub>2</sub>Ph**), 49.00 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**),

18.26 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3268, 1708, 1492, 1284, 838, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 314.0948; found : 314.0943.

### benzyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(but-3-yn-1-yl)carbamate (from II.48)

Treatment B, White solid ; 211 mg, 60% yield

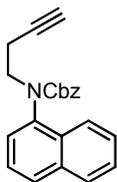


Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 355,4290

**Mp** : 74-76°C, **Rf** : 0.34 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.61 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H, Ar), 7.47 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.43-7.19 (m, 8H, Ar), 5.21 (s, 2H, Cbz), 3.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52 (td,  $J$  = 7.3, 2.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.32 (C<sub>q</sub>), 140.49 (C<sub>q</sub>), 140.33 (C<sub>q</sub>), 139.89 (C<sub>q</sub>), 136.52 (C<sub>q</sub>), 128.85 (C<sub>Ar</sub>), 128.46 (C<sub>Ar</sub>), 127.96 (C<sub>Ar</sub>), 127.79 (C<sub>Ar</sub>), 127.64 (C<sub>Ar</sub>), 127.49 (C<sub>Ar</sub>), 127.11 (C<sub>Ar</sub>), 81.12 (CCH), 70.10 (CCH), 67.39 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.09 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.32 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3281, 1702, 1361, 1251, 1195, 829, 685 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 356.1651; found : 356.1651.

### benzyl but-3-yn-1-yl(naphthalen-1-yl)carbamate (from II.29)

Treatment B, Colorless oil ; 143 mg, 44% yield

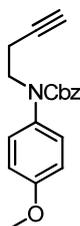


Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 329,3918

**Rf** : 0.30 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.03-7.76 (m, 3H, Ar), 7.62-7.35 (m, 5H, Ar), 7.33-7.12 (m, 2H, Ar), 7.10-6.95 (m, 2H, Ar), 5.34 and 5.10 (two s, 2H, Cbz), 4.37-4.15 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.85-3.63 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.65-2.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.97 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.03 (C<sub>q</sub>), 137.35 (C<sub>q</sub>), 136.58 (C<sub>q</sub>), 134.62 (C<sub>q</sub>), 130.57 (C<sub>q</sub>), 128.51 (C<sub>Ar</sub>), 128.39 (C<sub>Ar</sub>), 128.21 (C<sub>Ar</sub>), 127.66 (C<sub>Ar</sub>), 127.26 (C<sub>Ar</sub>), 126.90 (C<sub>Ar</sub>), 126.35 (C<sub>Ar</sub>), 126.06 (C<sub>Ar</sub>), 125.57 (C<sub>Ar</sub>), 122.67 (C<sub>Ar</sub>), 81.25 (CCH), 70.04 (CCH), 67.12 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.24 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.45 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3255, 2952, 2898, 1687, 1470, 1293, 962, 769, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 330.1494; found : 330.1487.

### benzyl but-3-yn-1-yl(4-methoxyphenyl)carbamate (from II.27)

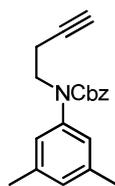
Treatment B, Colorless oil ; 102 mg, 33% yield



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 309,3591

**Rf** : 0.20 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.51-7.05 (m, 7H, Ar), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, Ar), 5.21 and 5.15 (two s, 2H, Cbz), 3.88-3.76 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and OMe), 2.45 (td,  $J$  = 7.2 and 2.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 158.39 (C<sub>q</sub>), 155.61 (C<sub>q</sub>), 136.68 (C<sub>q</sub>), 133.95 (C<sub>q</sub>), 128.71 and 128.61 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 and 128.30 (C<sub>Ar</sub>), 127.79 (C<sub>Ar</sub>), 127.33 (C<sub>Ar</sub>), 114.30 (C<sub>Ar</sub>), 81.23 (CCH), 69.94 (CCH), 67.12 (CH<sub>2</sub>Ph), 55.45 (OMe), 49.25 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.07 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\text{max}}$  = 3281, 2955, 1697, 1510, 1400, 1132, 1026, 696 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [MH]<sup>+</sup> : 310.1443; found : 310.1456.

### benzyl but-3-yn-1-yl(3,5-dimethylphenyl)carbamate (from II.28)

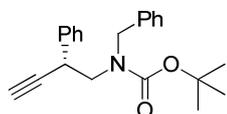


Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 307,3862

Treatment B, Colorless oil ; 100 mg, 31% yield

**Rf** : 0.39 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.22 (m, 5H, Ar), 6.95 (s, 1H, Ar), 6.88 (s, 2H, Ar), 5.20 (s, 2H, Cbz), 3.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.50 (td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 6H, Me), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.40 (C<sub>q</sub>), 141.09 (C<sub>q</sub>), 138.75 (C<sub>q</sub>), 136.71 (C<sub>q</sub>), 128.81 (C<sub>Ar</sub>), 128.42 (C<sub>Ar</sub>), 127.90 (C<sub>Ar</sub>), 127.69 (C<sub>Ar</sub>), 125.12 (C<sub>Ar</sub>), 81.26 (CCH), 69.95 (CCH), 67.21 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.13 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.25 (Me), 18.26 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3243, 2918, 1697, 1595, 1401, 1226, 1143, 6893243, 2918, 1697, 1595, 1401, 1226, 1143, 689 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 308.1651; found : 308.1651.

### (R)-tert-butyl methyl(2-phenylbut-3-yn-1-yl)carbamate (from II.66a)

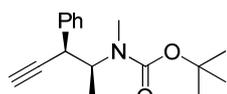


Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 335,4394

Treatment A, Colorless oil ; 230 mg, 69% yield

**Rf** : 0.57 (PE/EtOAc 90/10), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +17 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.08 (m, 10H, Ph), 4.58-4.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.23-3.95 (two td, *J*=2.4 and 7.5 Hz, 1H, CHPh), 3.44 (two d, *J*=7.5 Hz, 2H, CHPhCH<sub>2</sub>NBoc), 2.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CCH), 1.48 (two s, 9H, tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.67 (C<sub>q</sub>), 138.62 (C<sub>q</sub>), 138.00 (C<sub>q</sub>), 128.68 (C<sub>Ar</sub>), 128.50 (C<sub>Ar</sub>), 127.77 (C<sub>Ar</sub>), 127.36 (C<sub>Ar</sub>), 127.11 (C<sub>Ar</sub>), 80.11 (CCH), 72.10 (CCH), 54.08 and 53.25 (CH<sub>2</sub>NBoc), 52.07 and 50.68 (CH<sub>2</sub>Ph), 37.31 and 36.72 (CHPh), 28.40 (tBu) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3288, 2970, 1687, 1453, 1409, 1364, 1244, 1226, 1157, 1116, 749, 697, 639, 547 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N [M(-Boc)H]<sup>+</sup> : 236.1439; found : 236.1439.

### tert-butyl methyl((2S,3S)-3-phenylpent-4-yn-2-yl)carbamate (from II.69a)

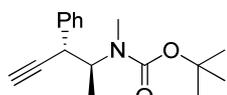


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 273,3700

Treatment A, White solid ; 235 mg, 86% yield

**Mp** : 95-97°C, **Rf** : 0.45 (PE/EtOAc 95/5), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +2 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45-7.20 (m, 5H, Ph), 4.67-4.47 and 4.45-4.24 (two m, 1H, CHMe), 3.76 and 3.72 (two d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CHPh), 2.83 and 2.76 (two s, 3H, NMe), 2.23 (t, *J*=3.2 Hz, 1H, CCH), 1.45 and 1.43 (two s, 9H, tBu), 1.11 and 1.06 (two d, *J*=7.0 Hz, 3H, CHMe) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.84 and 155.60 (C<sub>q</sub>), 138.87 and 138.68 (C<sub>q</sub>), 128.61 (C<sub>Ar</sub>), 128.51 (C<sub>Ar</sub>), 128.46 (C<sub>Ar</sub>), 128.37 (C<sub>Ar</sub>), 127.33 (C<sub>Ar</sub>), 127.26 (C<sub>Ar</sub>), 83.85 (CCH), 79.61 and 79.28 (OCMe<sub>3</sub>), 72.01 and 71.51 (CCH), 55.84 and 55.03 (CHMe), 43.01 and 42.46 (CHPh), 29.11 (NMe), 28.43 and 28.39 (tBu), 16.23 and 15.64 (CHMe) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3222, 2967, 1681, 1137, 718, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 174.1283; found : 174.1283.

### tert-butyl methyl((2S,3R)-3-phenylpent-4-yn-2-yl)carbamate (from II.69c)



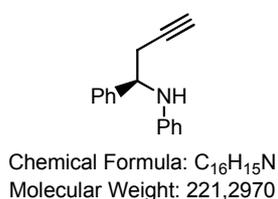
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 273,3700

Treatment A, Colorless oil ; 32 mg, 12% yield

**Rf** : 0.33 (PE/EtOAc 95/5), **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +19 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.18 (m, 5H, Ph), 4.47-4.16 (m, 1H, CHMe), 4.00-3.90 and 3.89-3.78 (two m, 1H, CHPh), 2.80 and 2.74 (two s, 3H, NMe), 2.33 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, CCH), 1.41-1.27 (m, 12H, CHMe and tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.35 and 155.10 (C<sub>q</sub>), 138.84

(C<sub>q</sub>), 128.37 and 128.28 (C<sub>Ar</sub>), 127.96 (C<sub>Ar</sub>), 127.16 and 126.99 (C<sub>Ar</sub>), 83.86 (CCH), 79.65 and 79.29 (OCMe<sub>3</sub>), 72.83 (CCH), 56.53 and 56.05 (CHMe), 42.38 and 42.27 (CHPh), 29.97 and 28.92 (NMe), 28.34 (tBu), 15.49 and 14.41 (CHMe) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3298, 3240, 2977, 1682, 1333, 1143, 698, 638 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 218.1181; found : 218.1175.

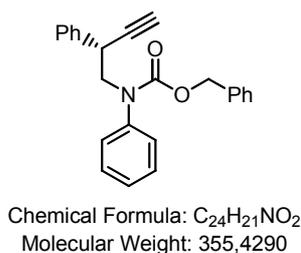
### (R)-N-(1-phenylbut-3-yn-1-yl)aniline from (II.68)



Treatment C, Colorless oil ; 135 mg, 61% yield

Rf : 0.45 (PE/EtOAc 98/2), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.49-7.28 (m, 5H, Ph), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H, Ph), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.62 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ph), 4.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CHPh), 4.47 (bs, 1H, NH), 2.83 (ddd, *J* = 16.5, 5.4, 2.7 Hz, 1H, CHHCCH), 2.71 (ddd, *J* = 16.5, 6.9, 2.7 Hz, 1H, CHHCCH), 2.12 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CCH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.05 (C<sub>q</sub>), 142.15 (C<sub>q</sub>), 129.20 (C<sub>Ar</sub>), 128.70 (C<sub>Ar</sub>), 127.56 (C<sub>Ar</sub>), 126.45 (C<sub>Ar</sub>), 117.95 (C<sub>Ar</sub>), 113.84 (C<sub>Ar</sub>), 80.37 (CCH), 71.47 (CCH), 56.55 (CHPh), 28.10 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3411, 3281, 3037, 2911, 1599, 1502, 1313, 1264, 747, 692, 640 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N [MH]<sup>+</sup> : 222.1283; found : 222.1286.

### (R)-benzyl phenyl(2-phenylbut-3-yn-1-yl)carbamate (from II.38a)



Treatment B, Colorless oil, Yield: 121 mg, 55%.

Rf : 0.15 (PE/EtOAc 95/5), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42-6.85 (m, 15H, Ph), 5.05 (s, 2H), 4.10-3.85 (m, 2H, CHPh and NCHH), 3.74 (dd, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H, NCHH), 2.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CCH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.45 (C<sub>q</sub>), 141.75 (C<sub>q</sub>), 138.16 (C<sub>q</sub>), 136.58 (C<sub>q</sub>), 128.90 (C<sub>Ar</sub>), 128.63 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 127.96 (C<sub>Ar</sub>), 127.48 (C<sub>Ar</sub>), 127.42 (C<sub>Ar</sub>), 126.87 (C<sub>Ar</sub>), 83.64 (CCH), 72.33 (CCH), 67.29 (CH<sub>2</sub>Ph), 56.73 (NCH<sub>2</sub>), 36.79 (CHPh) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3284, 3059, 3027, 1697, 1593, 1492, 1398, 1275, 1204, 1135, 749, 695 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 356.1656; found : 356.1656.

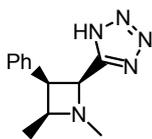
### 5-((2S,3R)-1,3-diphenylazetid-2-yl)-1H-tetrazole (II.67)



Treatment D, White solid ; 88 mg, 65% yield

Rf : 0.15 (PE/EtOAc/AcOH 85/15/2), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -44 (c 1.3, EtOH), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD): δ = 7.22(d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph), 7.15-6.97 (m, 5H, Ph), 6.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 6.37 (d *J* = 8.4 Hz, 2H, Ph), 5.69-5.60 (m, 1H, CHTet), 4.34-4.28 (m, 1H, NCHH), 4.24-4.12 (m, 2H, NCHH and CHPh) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.95 (C<sub>q</sub>), 151.90 (C<sub>q</sub>), 138.68 (C<sub>q</sub>), 130.13 (C<sub>Ar</sub>), 129.47 (C<sub>Ar</sub>), 129.09 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 120.53 (C<sub>Ar</sub>), 113.62 (C<sub>Ar</sub>), 63.14 (CHTet), 56.52 (NCH<sub>2</sub>), 41.21 (CHPh) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3119, 3034, 2882, 2774, 1593, 1477, 1323, 1297, 1045, 742, 692 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> : 278.1406; found : 278.1407.

### 5-((2S,3R,4S)-1,4-dimethyl-3-phenylazetid-2-yl)-1H-tetrazole (II.70)

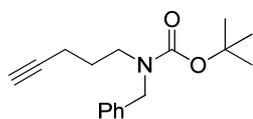


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 229,2810

Treatment D, White solid ; 138 mg, 60% yield

**Mp** : 188-190°C (degradation),  $[\alpha]_D^{20} = -65$  (c 0.4, EtOH), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, MeOD):  $\delta = 7.17$  (s, 5H, Ar), 5.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, *CH*Tet), 4.51-4.39 (dd,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H, *CH*Me), 4.32 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, *CH*Ph), 2.92 (s, 3H, *N*Me), 1.15 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, *CH*Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.23$  (*CHCN*<sub>4</sub>), 134.76 (*C*<sub>q</sub>), 131.16 (*C*<sub>Ar</sub>), 129.10 (*C*<sub>Ar</sub>), 128.63 (*C*<sub>Ar</sub>), 68.23 (*CH*Me), 65.59 (*CHCN*<sub>4</sub>), 47.29 (*CH*Ph), 41.64 (*N*Me), 13.94 (*CH*Me) ppm. **IR** :  $\nu_{\max} = 2962, 2825, 1475, 1337, 1080, 926, 763, 700, 597, 489$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> : 230.1406; found : 230.1399.

### tert-butyl benzyl(pent-4-yn-1-yl)carbamate (II.81)

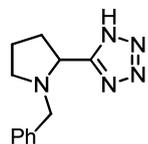


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 273,3700

Treatment A, Colorless oil ; 64 mg, 23% yield

**Rf** : 0.62 (PE/EtOAc 90/10), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.40$ -7.20 (m, 5H, Ph), 4.46 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.29 (m, 2H, *NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.18 (m, 2H, *NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, *CCH*), 1.75 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>CCH) 1.49 (s, 9H, tBu) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.85$  (*C*<sub>q</sub>), 138.46 (*C*<sub>q</sub>), 128.51 (*C*<sub>Ar</sub>), 127.68 (*C*<sub>Ar</sub>), 127.18 (*C*<sub>Ar</sub>), 83.68 (*CCH*), 79.82 (*OCMe*<sub>3</sub>), 68.72 (*CCH*), 50.90 and 50.07 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 45.81 and 45.56 (*NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.45 (tBu), 26.94 (*CH*<sub>2</sub>CCH), 15.99 (*NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\max} = 3305, 2972, 2927, 1687, 1413, 1365, 1242, 1158, 1119, 698, 631$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N [M(-Boc)H]<sup>+</sup> : 174.1283; found : 174.1280.

### 5-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazole (II.82)

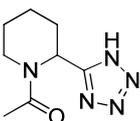


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 229,2810

Treatment D, White solid ; 80 mg, 35% yield

**Mp** : 131-133°C (degradatoin), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.17$  (s, 1H, *NH*), 7.42-7.30 (m, 5H, Ph), 4.81 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H *CH*Tet), 4.25 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.16 (m, 1H, *NCH*H), 4.06 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.16 (q,  $J = 9.3$  Hz, 1H, *NCH*H), 2.59-2.48 (m, 1H, *CH*H*CH*Tet), 2.39-2.22 (m, 2H, *NCH*<sub>2</sub>*CH*H and *CH*H*CH*Tet), 2.17-2.01 (m, 1H, *NCH*<sub>2</sub>*CH*H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.43$  (*C*<sub>q</sub>), 131.30 (*C*<sub>Ar</sub>), 129.68 (*C*<sub>Ar</sub>), 129.11 (*C*<sub>Ar</sub>), 60.05 (*CH*Tet), 54.80 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 52.01 (*NCH*<sub>2</sub>), 30.44 (*CH*<sub>2</sub>*CH*Tet), 21.17 (*NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** :  $\nu_{\max} = 2964, 2439, 1449, 1040, 1017, 741, 695$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> [MH]<sup>+</sup> : 230.1406; found : 230.1404.

### 1-(2-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl)ethanone (II.85)



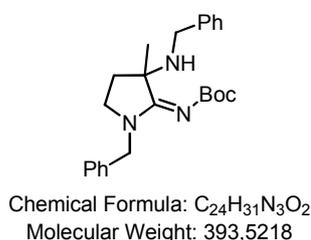
Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O  
Molecular Weight: 195,2217

Treatment C, White foam, 80% yield. Isolated as a 4:1 mixture of rotamers.

**Rf** : 0.15 (PE/EtOAc/MeOH/AcOH 30/70/1/1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.17$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H<sup>M</sup>, *CH*Tet), 5.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H<sup>m</sup>, *CH*Tet), 4.66 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H<sup>m</sup>, *NCH*<sub>2</sub>), 3.75 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H<sup>M</sup>, *NCH*<sub>2</sub>), 3.25 (dt,  $J = 13.5$  Hz and 2.4 Hz, 1H<sup>M</sup>, *NCH*<sub>2</sub>), 2.86 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H<sup>m</sup>, *CH*<sub>2</sub>*CH*Tet), 2.44 (m, 1H<sup>m</sup>, *NCH*<sub>2</sub>), 2.37 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H<sup>M</sup>, *CH*<sub>2</sub>*CH*Tet), 2.27-1.45 (m, 8H<sup>M</sup> and 8H<sup>m</sup>, *CH*<sub>3</sub> and *CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>*CH*Tet) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.68$  and 171.13 (*C*<sub>q</sub>), 156.60 and 156.18 (*C*<sub>q</sub>), 50.73 and 43.78 (*CH*Tet), 43.72 and 39.02 (*NCH*<sub>2</sub>), 28.33 and 27.29 (*CH*<sub>2</sub>*CH*Tet), 25.30 and 24.66

(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHTet), 21.58 and 21.51 (CH<sub>3</sub>), 19.57 and 19.49 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHTet) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 2932, 2857, 2720, 1595, 1421, 1264, 1236, 1033, 987 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O [MH]<sup>+</sup> : 196.1198; found : 196.1194.

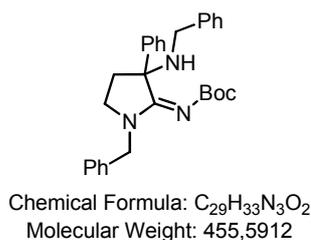
**(E)-tert-butyl (1-benzyl-3-(benzylamino)-3-methylpyrrolidin-2-ylidene)carbamate (II.76)**



Treatment A, Colorless oil ; 79 mg, 20% yield

Rf : 0.24 (PE/EtOAc 80/20), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.20 (m, 10H, Ph), 4.64 (two d, 2H, J=14.4 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.75 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph), 3.30-3.15 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.40-2.25 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.90-1.77 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.63 (s, 3H, CMe), 1.49 (s, 9H, NBoc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.48 (N-C=N), 161.72 (C<sub>q</sub>), 140.13 (C<sub>q</sub>), 135.89 (C<sub>q</sub>), 128.76 (C<sub>Ar</sub>), 128.36 (C<sub>Ar</sub>), 128.23 (C<sub>Ar</sub>), 128.03 (C<sub>Ar</sub>), 127.75 (C<sub>Ar</sub>), 126.94 (C<sub>Ar</sub>), 79.26 (C<sub>q</sub>), 65.58 (C<sub>q</sub>), 49.20 (NCH<sub>2</sub>Ph), 47.65 (NHCH<sub>2</sub>Ph), 45.56 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.65 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.20 (NBoc), 24.11 (CMe) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 2980, 2930, 2866, 1564, 1599, 1494, 1452, 1364, 1244, 1146, 1121, 733, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 394.2495; found : 394.2467.

**(E)-tert-butyl (1-benzyl-3-(benzylamino)-3-phenylpyrrolidin-2-ylidene)carbamate (II.78)**



Treatment A, Colorless oil, Yield: 60 mg, 13%.

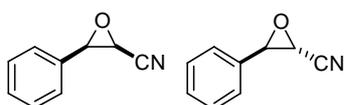
Rf : 0.42 (PE/EtOAc 85/15), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 (d, 2H, J=7.2 Hz, Ph), 7.48-7.20 (m, 13H, Ph), 5.04 and 4.55 (two d, 2H, J=14.4 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.86 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph), 3.39-3.21 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.56-2.39 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 2.25-2.10 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.13 (s, 9H, NBoc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.51 (N-C=N), 161.37 (C<sub>q</sub>), 144.22 (C<sub>q</sub>), 136.06 (C<sub>q</sub>), 128.82 (C<sub>Ar</sub>), 128.78 (C<sub>Ar</sub>), 128.32 (C<sub>Ar</sub>), 128.25 (C<sub>Ar</sub>), 128.02 (C<sub>Ar</sub>), 127.93 (C<sub>Ar</sub>), 127.12 (C<sub>Ar</sub>), 126.89 (C<sub>Ar</sub>), 126.00 (C<sub>Ar</sub>), 79.03 (C<sub>q</sub>), 71.91 (C<sub>q</sub>), 49.34 (NCH<sub>2</sub>Ph), 47.70 (NHCH<sub>2</sub>Ph), 46.48 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.88 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.70 (NBoc) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 2975, 1657, 1597, 1496, 1453, 1243, 1133, 732, 697 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 456.2651; found : 456.2646.

# Chapitre 3

## General procedure for the synthesis of cyanoepoxides

A solution of starting aldehyde or ketone (1 mol equiv.) and chloroacetonitrile (1.2 equiv.) in THF (15 mL/10 mmol) was added dropwise to a suspension of freshly crushed NaOH (3 equiv.) in THF (5 mL/10 mmol of NaOH). The reaction was stirred at room temperature and followed by TLC until full conversion of the aldehyde or ketone. Water (100 mL) and DCM (100 mL) were added to the reaction mixture and the organic layer was washed with brine. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel or alumina (compound III.30).

### Cis and Trans 3-phenyloxirane-2-carbonitrile (III.15 and III.15b)

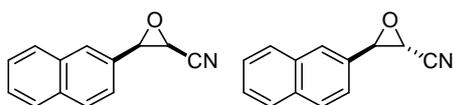


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO  
Molecular Weight: 145,1580

Epoxides III.15 and III.15b were synthesized following general procedure starting from 3 g of benzaldehyde (28.3 mmol) and purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 50:1 as eluant. Pure *trans* and *cis* isomers were isolated as colorless oils crystallising on standing (*trans*: 1.2g, 29% yield, *cis*: 1.3g, 32% yield). (EtOAc/PE : 1/9, **Rf<sub>cis</sub>** = 0.35; **Rf<sub>trans</sub>** = 0.50).

*Trans* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.40 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.30 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J=1.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.75, 129.84, 128.99, 125.66, 116.03, 58.49, 44.64. *Cis* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.35 (m, 5H), 4.26 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.79 (d, J=3.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.41, 129.73, 128.70, 126.32, 115.07, 57.72, 45.12. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3047, 2252, 1454, 1387, 1190, 947, 923, 879, 825, 774, 752, 699, 639, 580, 537, 487. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+Na]<sup>+</sup>: 168.0426, found: 168.0427.

### Cis and Trans 3-(naphthalen-2-yl)oxirane-2-carbonitrile (III.27a and III.27b)

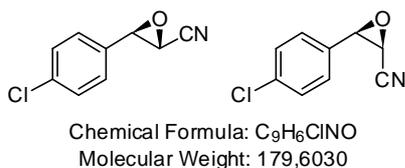


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO  
Molecular Weight: 195,2167

Epoxides III.27a and III.27b were synthesized following general procedure starting from 1.2 g of 2-naphthaldehyde (7.7 mmol) and purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 98:2 as eluant. Pure *trans* and *cis* isomers were isolated as white solids (*trans*: 485 mg, 32% yield, *cis*: 495 mg, 33% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf<sub>cis</sub>** = 0.20; **Rf<sub>trans</sub>**: Rf = 0.45).

*Trans* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95-7.80 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 4.46 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J=1.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.87, 132.93, 130.04, 129.09, 127.98, 127.91, 127.08, 126.98, 126.15, 121.84, 116.06, 58.79, 44.71. *Cis* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-7.00 (m, 4H), 7.65-7.45 (m, 3H), 4.43 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J=3.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.89, 132.88, 128.81, 128.70, 128.18, 127.90, 126.93, 126.76, 126.31, 122.99, 115.06, 57.96, 45.28. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3049, 2246, 1509, 900, 867, 837, 827, 818, 756, 715, 480, 475. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 196.0762, found: 196.0759.

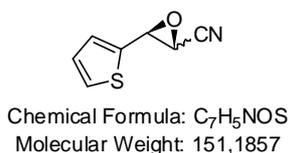
### Cis and Trans 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2-carbonitrile (III.28a and III.28b)



Epoxides **III.28a** and **III.28b** were synthesized following general procedure starting from 1.2 g of *p*-chlorobenzaldehyde (8.5mmol) and purified by chromatography on silica gel using PE/EtOAc 98:2 as eluant. Pure *trans* and *cis* isomers were isolated as white solids(*trans*: 213 mg, 14% yield, *cis*: 430 mg, 28% yield).(EtOAc/PE: 1/9, **Rf**<sub>*cis*</sub> = 0.23; **Rf**<sub>*trans*</sub> = 0.45).

*Trans* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J=1.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.85, 131.26, 129.28, 127.01, 115.73, 57.89, 44.66. *Cis* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H) 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J=3.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.74, 129.96, 129.02, 127.71, 114.84, 57.14, 45.11. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3047, 2246, 1495, 1090, 839, 827, 767, 510. HRMS (ESI,TOF MS): not detected.

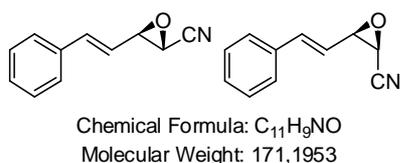
### 3-Thiophen-2-yl-oxirane-2-carbonitrile (III.29)



Epoxide **III.29** was synthesized following general procedure starting from 5g of 2-thiophenecarboxaldehyde (44 mmol) and was isolated without purification as abrown liquid (6 g, 89% yield), 1:2 mixture of *cis/trans* stereoisomers. (EtOAc/PE: 1/9, **Rf**<sub>*trans*</sub> = 0.62, **Rf**<sub>*cis*</sub> = 0.35).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 7.36 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 7.29 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 7.22 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 7.08 (dd, J = 5.4, 4.0 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 7.04 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 4.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 4.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 3.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 3.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.86 (*trans*), 134.20 (*cis*), 128.26 (*trans*), 127.75 (*cis*), 127.61 (*trans*), 127.45(*cis*), 127.10 (*cis*), 127.03 (*trans*), 115.63 (*trans*), 115.12 (*cis*), 55.59 (*trans*), 54.89 (*cis*), 45.82 (*cis*), 45.43(*trans*). IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3110, 3029, 2247, 1444, 1404, 1308, 1246, 1225, 883, 714. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 152.0170, found: 152.0172.

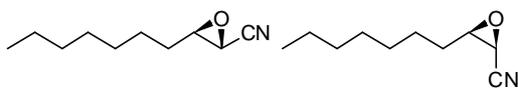
### (E)-3-Styryl-oxirane-2-carbonitrile (III.30)



Epoxides **III.30** was synthesized following general procedure starting from 4 g of cinnamaldehyde and a mixture of *cis/trans* stereoisomers 1:1.8 was isolated as a colorless oil after rapid purification on alumina (1.6 g, 31% yield).(EtOAc/PE: 1/9, **Rf**<sub>*trans*</sub> = 0.51, **Rf**<sub>*cis*</sub> = 0.47). Analytical samples of pure isomers were obtained in low yield during this purification (this compound is not stable upon attempted purification on silica gel).

*Trans* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (m, 5H), 6.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.21, 134.98, 129.13, 128.89, 126.84, 121.49, 116.20, 58.94, 43.31. *Cis* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (m, 5H), 6.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.42, 135.04, 129.12, 128.82, 126.97, 120.30, 115.54, 57.54, 43.64. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2245, 1490, 1451, 1412, 1226, 974, 891, 773, 695. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 172.0762, found: 172.0763.

### 3-Heptyl-oxirane-2-carbonitrile (III.31)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO  
Molecular Weight: 167,2481

To a solution of octanal (2 g, 12 mmol), chloroacetonitrile (1.3 g, 17 mmol) and a catalytic amount (50 mg) of dodecyltrimethylammonium chloride (DTA-Cl) in acetonitrile (30 mL) was added under stirring a solution of 50% aqueous NaOH (30 mL). After 20 minutes, full conversion of the aldehyde was evidenced by TLC and the reaction mixture was diluted with water (50 mL) and DCM (50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM and washed with brine, concentrated under reduced pressure and purified on a short plug of silica gel using PE/EtOAc 9:1 as eluant. A 1:1 mixture diastereoisomers was isolated as a colorless liquid (1.5 g, 59% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf<sub>trans</sub>** = 0.67, **Rf<sub>cis</sub>** = 0.65). Further purification by silica gel chromatography using PE/Et<sub>2</sub>O 9:1 allowed to isolate pure *trans* and *cis* isomers.

*Trans* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.34 (td, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.71–1.20 (m, 12H), 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.80, 59.17, 40.95, 31.63, 31.01, 29.08, 29.02, 25.26, 22.57, 14.04. *Cis* stereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.19 (td, *J* = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 1.88 – 1.17 (m, 12H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 115.94, 57.44, 41.74, 31.66, 29.75, 29.15, 29.06, 25.72, 22.59, 14.07. HRMS (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 168.1388, found: 168.1387.

### 3,3-Diethyl-oxirane-2-carbonitrile (III.32)

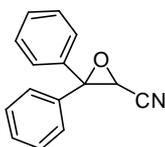


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO  
Molecular Weight: 125,1683

Epoxide **III.32** was synthesized following general procedure starting from 3 g of 3-pentanone (34.8 mmol) and was isolated as a colorless oil (2.4 g, 55% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.75).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27 (s, 1H), 1.96–1.62 (m, 4H), 1.09 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 3H), 0.92 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.48, 67.34, 46.21, 25.44, 25.12, 9.07, 8.31. IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 2976, 2944, 2884, 2244, 1462, 1411, 938, 909, 820. HRMS (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 126.0919, found: 126.0917.

### 3,3-Diphenyl-oxirane-2-carbonitrile (III.33)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO  
Molecular Weight: 221,2539

Epoxide **III.33** was synthesized following general procedure starting from 3 g of benzophenone and was isolated as a white solid (3.2 g, 88% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.40).

**Mp**: 75°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.21 (m, 10H), 3.83 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.44, 134.48, 129.34, 129.32, 128.81, 128.65, 127.72, 127.34, 115.27, 67.68, 50.11. IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3061, 3026, 2248, 1495, 1445, 1297, 1268, 935, 916, 901, 766, 755, 703, 693, 651, 599. HRMS (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 222.0919, found: 222.0919.

### 1-Oxa-spiro[2.4]heptane-2-carbonitrile (III.34)

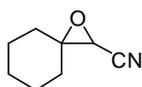


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO  
Molecular Weight: 123,1525

Epoxide **III.34** was synthesized following general procedure starting from 2 g of cyclopentanone (24 mmol) and was isolated as a colorless oil (2.4 g, 82% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.57).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.46 (s, 1H), 2.17–1.60 (m, 8H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.59, 71.43, 45.78, 31.84, 30.62, 25.33, 24.92. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2967, 2875, 2244, 1453, 1436, 1413, 941. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 124.0762, found: 124.0766.

### 1-Oxa-spiro[2.5]octane-2-carbonitrile (III.35)

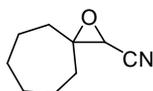


Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$   
Molecular Weight: 137,1790

Epoxide **III.35** was synthesized following general procedure starting from 2 g of cyclohexanone (20 mmol) and was isolated as a colorless oil (2.4 g, 86% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.64).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.24 (s, 1H), 1.83-1.49 (m, 10H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.27, 65.46, 47.39, 33.17, 31.07, 24.75, 24.58. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2968, 2244, 1413, 942. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 138.0919, found: 138.0913

### 1-Oxa-spiro[2.6]nonane-2-carbonitrile (III.36)

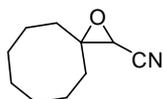


Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$   
Molecular Weight: 151,2056

Epoxide **III.36** was synthesized following general procedure starting from 2 g of cycloheptanone (18 mmol) and was isolated as a colorless liquid (2.3 g, 85 % yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.60).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25 (s, 1H), 2.12–1.44 (m, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.46, 66.79, 48.58, 35.46, 33.17, 28.84, 28.68, 24.33, 23.99. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 2859, 2244, 1468, 1448, 943. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 152.1075, found: 152.1071.

### 1-Oxa-spiro[2.7]decane-2-carbonitrile (III.37)

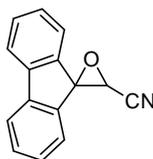


Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$   
Molecular Weight: 165,2322

Epoxide **III.37** was synthesized following general procedure starting from 2 g of cyclooctanone (16mmol) and was isolated as a yellow liquid (1.3 g, 48% yield). (EtOAc/PE: 1/9, **Rf** = 0.60).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.28 (s, 1H), 2.01–1.46 (m, 14H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.50, 66.29, 49.11, 33.76, 31.74, 26.45, 25.89, 24.96, 24.35, 22.69. **IR**( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2933, 2859, 2243, 1456, 1252, 967, 939. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 166.1232, found: 166.1233.

### 3,3-Fluoren-9-yl-oxirane-2-carbonitrile (III.38)



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}$   
Molecular Weight: 219,2381

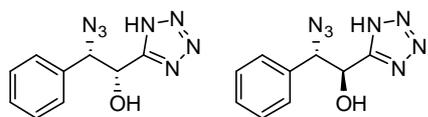
Epoxide **III.38** was synthesized following general procedure starting from 3 g of fluorenone and was isolated as a white solid (1.53 g, 42% yield). (EtOAc/PE : 1/9, **Rf** = 0.45).

**Mp**: 122°C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65–7.02 (m, 8H), 4.12 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.57, 141.35, 137.30, 135.48, 130.86, 130.78, 128.15, 127.99, 123.78, 121.55, 120.82, 120.78, 115.17, 67.20, 48.31. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3070, 2247, 1615, 1491, 1398, 1325, 1295, 916, 759, 747, 725. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220.0762, found: 220.0759.

## General procedure for the synthesis of $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -azido tetrazoles

A solution of cyanoepoxide (1 eq.),  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (0.5 eq.) and  $\text{TMSN}_3$  (3 eq.) in toluene (10 mL/mmol of epoxide) was stirred at  $60^\circ\text{C}$  for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and a 1:1 THF/2N aqueous HCl mixture (20 mL) was added to the crude and stirred for 30 min. Water and EtOAc were added and the aqueous layer was extracted (EtOAc), washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Evaporation gave a residue that was washed by trituration with small portions of DCM. Further purification could be done by flash chromatography over silica gel using DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5 mixture as eluent (TLC were revealed with ninhydrin).

### Syn and Anti 2-azido-2-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethanol (III.41a and III.41b)

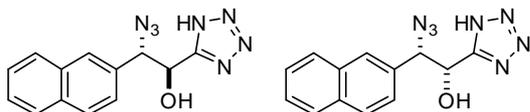


Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_7\text{O}$   
Molecular Weight: 231,2141

Tetrazoles **III.41a** and **III.41b** were synthesized following general procedure starting from 183 and 148 mg of cyanoepoxides **III.15a** and **III.15b** respectively. Products were isolated as white solids. (**III.41a**: 190 mg, 65% yield; **III.41b**: 200 mg, 85% yield). (DCM/ MeOH / AcOH : 9/0.5/0.5,  $R_f = 0.38$ ).

*Anti* stereoisomer: **Mp**:  $176^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,40-7,20 (m, 5H), 6,76 (dl,  $J=4,9$  Hz, 1H), 5,33 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  156,76, 135,34, 128,31, 127,85, 67,58, 67,39. *Syn*-stereoisomer: **Mp**:  $175^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,35-7,20 (m, 5H), 6,88 (dl,  $J=5,8$  Hz, 1H), 5,28 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 5,07 (d, 1H,  $J=6,1$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  135,71, 128,49, 127,89, 68,13, 68,05. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3370, 2628, 2113, 1076, 753, 696, 594, 554. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 232,0947, found: 232,0950.

### Syn and Anti 2-azido-2-(naphthalen-2-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethanol (III.42a and III.42b)

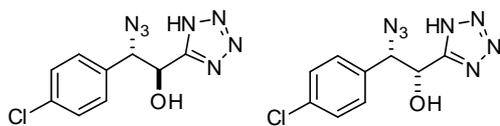


Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$   
Molecular Weight: 281,2727

Tetrazoles **III.42a** and **III.42b** were synthesized following general procedure starting from 150 mg of cyanoepoxides **III.27a** and **III.27b** respectively. Products were isolated as white solids. (**III.42a**: 216mg, 55% yield, **III.42a**: 121mg, 56% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5,  $R_f = 0.35$ ).

*Anti* stereoisomer: **Mp** **20**:  $211^\circ\text{C}$  (dec.).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,00-7,85 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,42 (d, 1H,  $J=8,6$  Hz), 6,83 (dl,  $J=4,7$  Hz, 1H), 5,45 (t,  $J=5,0$  Hz, 1H), 5,36 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  132,95, 132,66, 132,44, 127,92, 127,50, 127,17, 126,42, 126,36, 125,31, 67,78, 67,47. *Syn*-stereoisomer: **Mp**:  $209^\circ\text{C}$  (dec.).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7,90-7,80 (m, 4H), 7,60-7,40 (m, 4H), 5,41 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 5,36 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  133,26,64, 132,44, 128,02, 127,91, 127,51, 127,05, 126,46, 126,39, 125,35, 68,35, 68,11. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3338, 2357, 2105, 1245, 1078, 817, 746, 555, 477. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 282.1103, found: 282.1101

### Syn and Anti-2-azido-2-(4-chlorophenyl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethanol (III.43a and III.43b)

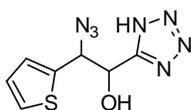


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 265,6591

Tetrazaoles **III.43a** and **III.43b** were synthesized following general procedure starting from 160 mg of cyanoepoxides **III.28a** and **III.28b** respectively. Products were isolated as white solids. (**III.43a**: 150mg, 63% yield, **III.43b**: 121mg, 51% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.33).

*Anti* stereoisomer: **Mp**: 198°C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,82 (dl, J=3,2 Hz, 1H), 5,34 (t, J=4,9 Hz, 1H), 5,22 (d, J=5,7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 134,36, 132,93, 129,72, 128,27, 67,43, 66,75. *Syn*-stereoisomer: **Mp**: 203°C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,91 (dl, J=5,5 Hz, 1H), 5,29 (t, J=5,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J=6,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 134,73, 133,03, 129,74, 128,39, 67,93, 67,18. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3373, 2116, 1492, 1244, 1073, 875, 824, 797, 600, 522, 480. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 266.0560, found: 266.0557.

### Syn and anti-2-azido-1-(1H-tetrazol-5-yl)-2-thiophen-2-yl-ethanol (III.44)

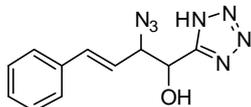


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>OS  
Molecular Weight: 237,2418

Tetrazole **III.44** was synthesized following general procedure starting from 1 g of cyanoepoxides **III.29** (1:2 mixture of *cis/trans* stereoisomers). Product was purified by flash chromatography using DCM/MeOH/AcOH: 15/0.5/0.5 mixture as eluant and was isolated as brown solid (590 mg, 38% yield, 1:1.3 mixture of two stereoisomers). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.36).

**Mp**: 125°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H<sub>min</sub>), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H<sub>min</sub>), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H<sub>min</sub>), 6.99 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 5.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 5.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H<sub>maj</sub> + 1H<sub>min</sub>), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H<sub>min</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.94 (maj), 156.21 (min), 137.18 (min), 136.35 (maj), 128.00 (maj), 127.84 (min), 127.34 (min), 127.23 (maj), 126.51 (min), 67.93 (min), 67.54 (maj), 63.35 (min), 63.32 (maj). IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3370, 3105, 2719, 2114, 1317, 1282, 1226, 1077, 714. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 238.0511, found: 238.0514.

### Syn and anti-(E)-2-azido-4-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-but-3-en-1-ol (III.45)

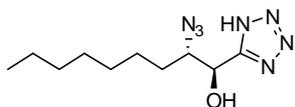


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 257,2513

Tetrazole **III.45** was synthesized following general procedure starting from 500 mg of stereoisomerically pure *trans*-cyanoepoxide **III.30** and was isolated as a white solid (390 mg, 52% yield). Mixture of two stereoisomers (2:1 ratio). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.31).

**Mp**: 134°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.52-7.23 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H<sub>min</sub>), 6.69 (d, J = 15.9 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 6.38 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H<sub>min</sub>), 6.31 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 5.25 (bm, 1H<sub>min</sub>), 5.24 (bm, 1H<sub>maj</sub>), 4.66 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H<sub>maj</sub>), 4.58 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H<sub>min</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.33, 135.55 (min), 135.52 (maj), 135.07 (maj), 134.89 (min), 128.69 (maj), 128.29 (min), 126.63 (min), 126.58 (maj), 122.79 (min), 122.27 (maj), 67.34 (min), 67.08 (maj), 66.68 (maj), 66.51 (min). IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3356, 3025, 2718, 2106, 1576, 1448, 1246, 1114, 965, 752, 691. HRMS (ESI, TOF MS) m/z calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 258.1103, found: 258.1102.

### Anti-2-azido-1-(1H-tetrazol-5-yl)-nonan-1-ol (III.46)

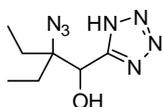


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 253,3042

Tetrazole III.46 was synthesized following general procedure starting from 410 mg of *trans*-cyanoepoxide III.31. Instead of precipitation, crude product was purified by flash chromatography using DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5 mixture as eluant. Product was isolated as white solid (440 mg, 70% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, R<sub>f</sub> = 0.37).

**Mp:** 146°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.69 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 1.60–1.10 (m, 12H), 0.89–0.79 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.27, 67.31, 65.57, 31.10, 29.01, 28.56, 28.45, 25.51, 22.02, 13.88. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3377, 2933, 2858, 2661, 2101, 1571, 1463, 1439, 1250, 1113, 1093, 1064, 940. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 254.1729, found: 254.1732.

### 2-Azido-2-ethyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-butan-1-ol (III.47)

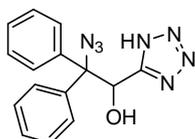


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 211,2244

Tetrazole III.47 was synthesized following general procedure starting from 1 g of cyanoepoxides III.32 and was isolated as a white solid (1 g, 60% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, R<sub>f</sub> = 0.36).

**Mp:** 128°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.95–1.75 (m, 2H), 1.45–1.25 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.27, 68.60, 24.24, 23.04, 7.55, 7.36. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3393, 2978, 2948, 2596, 2112, 1455, 1262, 1117, 1081, 1058, 921. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 212.1260, found: 212.1262.

### 2-Azido-2,2-diphenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (III.48)

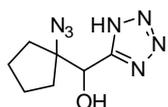


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 307,3100

Tetrazole III.48 was synthesized following general procedure starting from 2 g of cyanoepoxides III.33 and was isolated as white solid (1.7 g, 61% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, R<sub>f</sub> = 0.21).

**Mp:** 205°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.63–7.29 (m, 5H), 7.22–6.99 (m, 6H), 6.39 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.27, 140.06, 128.56, 127.95, 127.93, 127.71, 127.25, 126.11, 74.31, 69.88. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3333, 2110, 1446, 1268, 1100, 1062, 744, 720, 699, 592. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 308.1260, found: 308.1252.

### (1-Azido-cyclopentyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.49)

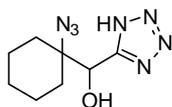


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 209,2085

Tetrazole III.49 was synthesized following general procedure starting from 1 g of cyanoepoxide III.34 and was isolated as a white solid (900 mg, 53% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, R<sub>f</sub> = 0.41).

**Mp:** 161°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.97–1.75 (m, 2H), 1.45–1.22 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.68, 75.15, 70.60, 33.55, 33.11, 23.41, 23.30. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3377, 2973, 2958, 2874, 2595, 2117, 1452, 1250, 1071, 948. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 210.1103, found: 210.1104

### (1-Azido-cyclohexyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.50)

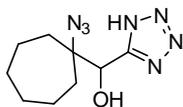


Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 223,2351

Tetrazole **III.50** was synthesized following general procedure starting from 500 mg of cyanoepoxide **III.35** and was isolated as a white solid (610 mg, 75% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.47).

**Mp:** 175°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 6.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.23–0.91 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 156.01, 71.40, 65.48, 30.23, 29.77, 24.54, 21.39, 21.14. **IR** (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3369, 2938, 2857, 2582, 2102, 1449, 1255, 1120, 1065, 952. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 224.1260, found: 224.1264.

### (1-Azido-cycloheptyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.51)

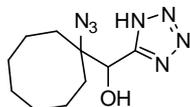


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 237,2617

Tetrazole **III.51** was synthesized following general procedure starting from 1 g of cyanoepoxides **III.36** and was isolated as a white solid (1.2 g, 76% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.45).

**Mp:** 172°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 6.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.19–1.04 (m, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 156.21, 70.95, 68.96, 33.67, 33.07, 28.91, 28.88, 21.75, 21.66. **IR** (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3348, 2932, 2856, 2105, 1458, 1436, 1257, 1066, 942. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 238.1416, found: 238.1408.

### (1-Azido-cyclooctyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.52)

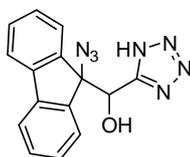


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 251,2883

Tetrazole **III.52** was synthesized following general procedure starting from 600 mg of cyanoepoxides **III.37** and was isolated as a white solid (470mg, 51% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.44).

**Mp:** 186°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 6.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.23–1.88 (m, 2H), 1.77–1.18 (m, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 156.26, 70.09, 68.91, 29.79, 28.06, 27.71, 27.21, 24.10, 21.49, 21.26. **IR** (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3333, 2931, 2588, 2104, 1742, 1447, 1253, 1083, 1058. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 252.1573, found: 252.1576.

### (9-Azido-9H-fluoren-9-yl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.53)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 305,2941

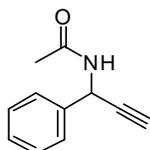
Tetrazole **III.53** was synthesized following general procedure starting from 2 g of cyanoepoxides **III.38** and was isolated as white solid (1.7 g, 61% yield). (DCM/MeOH/AcOH: 9/0.5/0.5, **Rf** = 0.21).

**Mp:** 213°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.57–7.35 (m, 6H), 7.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 155.35, 141.47, 140.69, 140.13, 139.92, 129.87, 127.94, 127.81, 125.47, 125.14, 120.44, 74.21, 69.45. **IR** (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>: 3393, 2646, 2110, 1451, 1250, 1112, 1085, 744, 733. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 306.1103, found: 306.1111.

## General procedure for the reaction of AHBATs with triphenylphosphine

A solution of AHBAT and triphenylphosphine (1.2 equiv.) in THF (20 mL/mmol) was stirred at reflux for 2h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and triethylamine (3 equiv.) followed by acetic anhydride (3 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1h. Usual workup (water and EtOAc) gave a residue that was purified by flash chromatography on silica gel.

### N-(1-Phenyl-prop-2-ynyl)-acetamide (III.61)

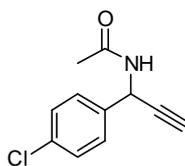


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO  
Molecular Weight: 173,2111

Acetamide **III.61** was synthesized following the general procedure starting from 100 mg of **III.42a** and purified by flash chromatography using PE/EtOAc 7/3 as eluant. The product was isolated as a white solid (39 mg, 52% yield).

**Mp:** 80°C. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65–7.30 (m, 5H), 6.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.98, 137.24, 127.71, 127.21, 126.01, 80.72, 71.93, 43.44, 22.06. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3291, 3063, 2929, 1651, 1538, 1493, 1446, 1370, 1307, 1262, 1098, 1076, 756, 742, 696, 652, 596, 561. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 306.1103, found: 306.1111.

### N-(1-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl)acetamide (III.62)

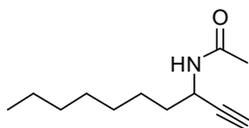


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO  
Molecular Weight: 207,6562

Acetamide **III.62** was synthesized following the general procedure starting from 102 mg of **III.43a** and purified by flash chromatography using PE/EtOAc 7/3 as eluant. The product was isolated as a white solid (57 mg, 71% yield).

**Mp:** 114°C. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.03, 136.89, 134.13, 128.86, 128.47, 81.20, 73.45, 43.91, 23.11. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3282, 1648, 1525, 1490, 1366, 1300, 1281, 1094, 1013, 657, 595, 559. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 230.0349, found: 230.0346.

### N-(dec-1-yn-3-yl)acetamide (III.63)

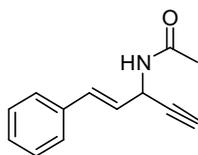


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO  
Molecular Weight: 195,3012

Acetamide **III.63** was synthesized following the general procedure starting from 131 mg of **III.46** and purified by flash chromatography using PE/EtOAc 7:3 as eluant. The product was isolated as an oil crystallizing on standing (30 mg, 30% yield).

**Mp:** 57°C. **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.50-1.15 (m, 10H), 0.93-0.80 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.12, 136.89, 83.42, 71.16, 41.48, 35.85, 31.87, 29.27, 29.9, 25.67, 23.39, 22.75, 14.22. **IR** (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3284, 3251, 2951, 2852, 1634, 1542, 1370, 745, 675, 605, 544. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 196.1701, found: 196.1700.

### (E)-N-(1-phenylpent-1-en-4-yn-3-yl)acetamide (III.64)



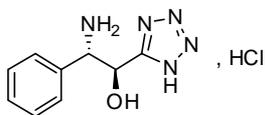
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO  
Molecular Weight: 199,2484

Acetamide **III.64** was synthesized following the general procedure starting from 73 mg of **III.45** and purified by flash chromatography using PE/EtOAc 6:4 as eluant. The product was isolated as a white solid (13 mg, 23% yield).  
**Mp**: 119°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.85 (dd, *J* = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 15.8, 5.2 Hz, 1H) 6.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.66-5.52 (m, 1H) 2.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.09, 135.99, 132.47, 128.75, 128.26, 126.82, 125.32, 80.88, 73.40, 42.56, 23.31. IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3290, 1642, 1535, 1446, 1370, 966, 749, 640, 545. HRMS (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for [M+H]<sup>+</sup>: 200.1075, found: 200.1076.

### Procedure for the hydrogenation of III.41b

To a solution of AHBAT **III.41b** (252 mg, 1.09 mmol) in a MeOH/HCl 0.5 N 5:3 mixture (20 mL) was added Pd/C 10% (100 mg). The reaction mixture was stirred overnight under hydrogen pressure (0.5 bar) and filtered on Celite using a MeOH/HCl 0.5 N 1:1 mixture as eluent. The solvent was then removed and the product collected as a white solid (264 mg, quant. yield).

### (1S,2S)-2-amino-2-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethanol hydrochloride (from III.41b)



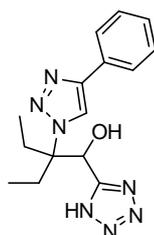
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O  
Molecular Weight: 241,6775

**Mp**: 182°C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD) δ 7.32 (s, 5H), 5.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD) δ = 133.28, 130.6, 129.83, 129.63, 67.13, 59.31 ppm.

### General procedure for CuAAC reaction of AHBATS

The α-hydroxy-β-azido-tetrazole substrate (1 mmol) was dissolved in nBuOH (3 mL). An alkyne (3 mmol) and TBTA (tris((1-benzyl-1H-1,2,3-triazolyl)methyl)amine) (0.1 mmol) were added. A solution of sodium ascorbate (0.2 mmol in 1.5 mL water) was added, followed by a solution of copper sulphate (0.1 mmol in 1.5 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The organic phase was separated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

### 2-Ethyl-2-(4-phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)-butan-1-ol (III.74)

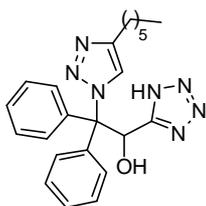


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 313,3577

White solid (155 mg, 99 % yield).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 103-105°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.18-2.36 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.2, 145.3, 131.1, 128.7, 127.6, 125.1, 121.5, 69.9, 68.3, 24.6, 23.8, 7.5, 7.4. HRMS (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 314.1729, found: 314.1724.

### 2-(4-Hexyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-2,2-diphenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (III.75)



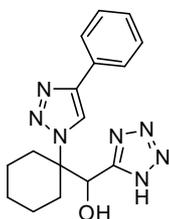
Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 417,5068

Triazole **III.75** was synthesized using DMF as solvent (instead of *n*-BuOH).

White solid (102 mg, 60 % yield).

**Rf** = 0.36 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 74-76°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 8H), 7.10-7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 158.6, 148.5, 140.6, 130.5, 130.2, 129.9, 129.6, 129.3, 129.2, 125.2, 78.3, 70.9, 32.7, 30.5, 29.9, 26.4, 23.7, 14.5. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 418.2355, found: 418.2353.

### [1-(4-Phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclohexyl]-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.76)

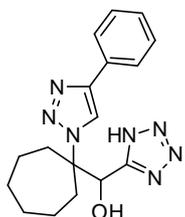


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 325,3684

White solid (274 mg, 84 % yield).

**Rf** = 0.15 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 210-212°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.75-2.79 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 3H), 1.20-1.47 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 157.8, 148.4, 132.1, 130.0, 129.3, 126.9, 122.6, 72.8, 68.7, 32.6, 32.3, 26.1, 22.6, 22.5. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 326.1729, found: 326.1719.

### [1-(4-Phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cycloheptyl]-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.77)

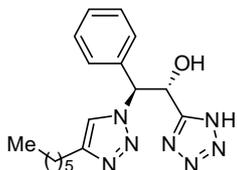


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 339,3949

White solid (170 mg, 98 % yield).

**Rf** = 0.16 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 119-120°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMF-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.03 (bs, 1H), 5.46 (bs, 1H), 3.53 (bs, 1H), 2.50-2.86 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 8H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMF-d<sub>6</sub>) δ 147.1, 132.8, 130.0, 129.8, 128.6, 126.3, 122.6, 72.8, 71.9, 30.4, 23.2, 23.1, 21.7. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 340.1886, found: 340.1893.

### 2-(4-Hexyl-[1,2,3] triazol-1-yl)-2-phenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (+/-) (III.78)



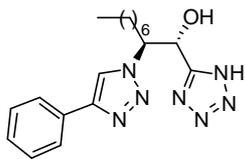
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 341,4108

Triazole **III.78** was synthesized following the general procedure using DMF as solvent (instead of *n*-BuOH) and heating the mixture at 50°C for 48h.

White solid (67 mg, 78 % yield).

**Rf** = 0.12 (DCM/MeOH/AcOH : 95/5/0.5). **Mp**: 157-159°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD; mixed diastereomers) δ 8.07 (bs, 1H), 7.29-7.38 (m, 6H), 6.20 (b, 2H), 2.67 (b, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.30 (b, 6H), 0.88 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD; major diastereomer) δ 136.8, 130.0, 129.8, 129.0, 122.2, 70.3, 68.4, 32.8, 30.5, 29.9, 26.4, 25.7, 23.7, 14.5. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 342.2042, found: 342.2049.

### 2-(4-Phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)-nonan-1-ol (+/-) (III.79)



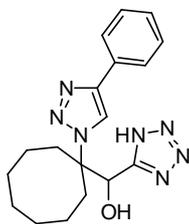
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 355,4374

Triazole **III.79** was synthesized following the general procedure using THF as solvent (instead of *n*-BuOH) and heating the mixture at 50°C for 18 h.

White foam (133 mg, 78 % yield).

**Rf** = 0.43 (DCM/MeOH/AcOH: 90/10/0.5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29-7.46 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.36 (b, 1H), 4.96 (b, 1H), 1.91-2.18 (m, 2H), 1.01-1.22 (m, 10H), 0.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 146.0, 130.7, 128.9, 127.8, 125.0, 120.9, 66.8, 64.5, 31.0, 28.9, 28.3, 28.2, 25.0, 22.0, 13.9. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 356.2199, found: 356.2208.

### [1-(4-Phenyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclooctyl]-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.80)

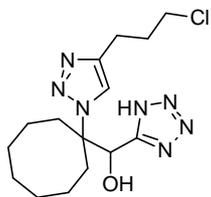


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 353,4215

White foam (348 mg, 98 % yield).

**Rf** = 0.22 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 86-88°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.50-2.71 (m, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 1.49-1.81 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 148.1, 132.1, 130.0, 129.3, 126.8, 122.7, 72.5, 71.8, 30.9, 30.3, 29.6, 28.8, 26.1, 23.2, 23.1. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 354.2042, found: 354.2045.

### [1-(4-(3-Chloro-propyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclooctyl]-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.81)

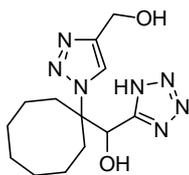


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O  
Molecular Weight: 353,8504

White solid (250 mg, 71 % yield).

**Rf** = 0.19 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 85-87°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.67-2.79 (m, 4H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.47-1.82 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.8, 121.8, 72.1, 71.3, 43.7, 31.6, 30.4, 29.6, 28.2, 27.3, 24.9, 22.1, 22.0. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OCl [M+H]<sup>+</sup>: 354.1809, found: 354.1810.

### [1-(4-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclooctyl]-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol (III.82)

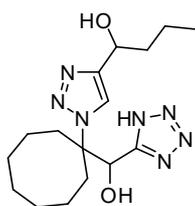


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 307,3515

White foam (280 mg, 91 % yield).

**Rf** = 0.27 (DCM/MeOH/AcOH: 8/2/0.5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.44-2.62 (m, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.44-1.74 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 158.4, 147.9, 124.7, 72.3, 71.8, 56.6, 31.0, 30.2, 29.6, 28.8, 26.0, 23.1. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 308.1835, found: 308.1839.

### 1-(1-{1-[Hydroxy-(1H-tetrazol-5-yl)-methyl]-cyclooctyl}-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-butan-1-ol (III.83)

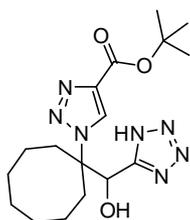


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 349,4313

White foam (310 mg, 89 % yield).

**Rf** = 0.52 (DCM/ MeOH / AcOH: 8/2/0.5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD; mixed diastereomers) δ 7.94 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 4H), 1.29-1.85 (m, 14H), 0.93-0.98 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD; major diastereomer) δ 158.4, 151.8, 123.3, 72.3, 71.7, 67.6, 40.7, 30.9, 30.4, 29.6, 28.7, 26.0, 23.1, 19.8, 14.4. **HRMS** (ESI, TOF MS) m/z calculated for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 350.2304, found: 350.2308.

### 1-(1-{1-[Hydroxy-(1H-tetrazol-5-yl)-methyl]-cyclooctyl}-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid tert-butyl ester (III.84)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 377,4414

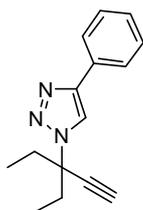
White solid (371 mg, 98 % yield).

**Rf** = 0.15 (DCM/MeOH/AcOH: 95/5/0.5). **Mp**: 118-120°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 6.83 (bs, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.25-2.45 (m, 4H), 1.26-1.66 (m, 19H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.9, 139.5, 128.9, 81.1, 29.1, 27.9, 27.0, 26.3, 24.2, 21.3. **HRMS** (ESI, TOF MS) m/z calculated for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 378.2254, found: 378.2257.

## General procedure for the reaction of AHBATs with carbodiimides

- With diisopropylcarbodiimide (DIC): The AHBAT (0.35 mmol) was dissolved in DCM (10 mL). DIC (0.42 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.
- With *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (EDC): The α-hydroxy-β-triazole-tetrazole (0.1 mmol) was dissolved in DCM (5 mL). EDC (0.12 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with DCM and the resulting solution was washed successively with solutions of aqueous 0.5M HCl, aqueous saturated NaCl and aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

### 1-(1,1-Diethyl-prop-2-ynyl)-4-phenyl-1H-[1,2,3]triazole (III.85)

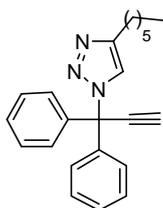


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 239,3156

Procedure a), White solid (56 mg, 73 % yield).

**Rf** = 0.38 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**: 36-38°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.0, 130.7, 128.7, 127.9, 125.6, 120.6, 81.2, 76.3, 66.0, 34.8, 8.5. **HRMS** (ESI, TOF MS) m/z calculated for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 240.1501, found: 240.1502.

### 1-(1,1-Diphenyl-prop-2-ynyl)-4-hexyl-1H-[1,2,3]triazole (III.86)

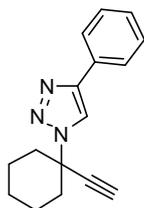


Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 343,4647

Procedure b), White solid (33 mg, 62 % yield).

**Rf** = 0.20 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**: 59-61°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.44 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 6H), 0.87-0.91 (b, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 140.3, 128.8, 128.4, 127.9, 121.6, 83.2, 77.6, 69.1, 31.5, 29.3, 28.9, 25.7, 22.5, 14.0. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 344.2127, found: 344.2132.

### 1-(1-Ethynyl-cyclohexyl)-4-phenyl-1H-[1,2,3]triazole (III.87)

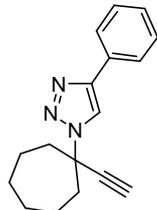


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 251,3263

Procedure a), White solid (130 mg, 69 % yield).

**Rf** = 0.21 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**: 114-116°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 5H), 1.26-1.44 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 130.7, 128.7, 128.0, 125.7, 118.5, 82.4, 76.2, 61.5, 38.6, 24.7, 23.1. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 252.1501, found: 252.1498.

### 1-(1-Ethynyl-cycloheptyl)-4-phenyl-1H-[1,2,3]triazole (III.88)

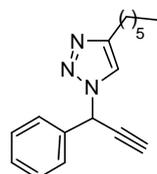


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 265,3529

Procedure a), White solid (57 mg, 61 % yield).

**Rf** = 0.22 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**: 80-81°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 8H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.5, 130.6, 128.7, 128.0, 125.7, 118.5, 83.7, 75.4, 64.6, 42.1, 27.9, 22.7. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 266.1657, found: 266.1655.

### 4-Hexyl-1-(1-phenyl-prop-2-ynyl)-1H-[1,2,3]triazole (+/-) (III.89)

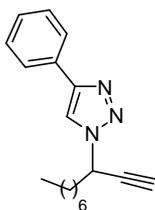


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 267,3687

Procedure a), White solid (34 mg, 65 % yield).

**Rf** = 0.35 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**: 59-61°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.48 (m, 6H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0, 135.6, 129.2, 128.9, 127.0, 119.0, 78.1, 55.5, 31.4, 29.2, 28.8, 25.7, 22.5, 13.9. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 268.1814, found: 268.1812.

### 1-(1-Ethynyl-octyl)-4-phenyl-1H-[1,2,3]triazole (+/-) (III.90)

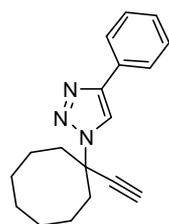


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 281,3953

Procedure a), Colourless oil (36 mg, 86 % yield).

**Rf** = 0.37 (PE/EtOAc: 90/10). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 5.49 (dt, *J* = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.29-1.48 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.6, 130.4, 128.8, 128.2, 125.7, 118.2, 79.2, 75.4, 52.8, 37.0, 31.6, 28.9, 28.7, 25.3, 22.5, 14.0. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 282.1970, found: 282.1964.

### 1-(1-Ethynyl-cyclooctyl)-4-phenyl-1H-[1,2,3]triazole (III.91)

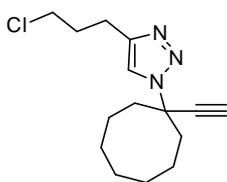


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 279,3794

Procedure a), White solid (57 mg, 73 % yield).

**Rf** = 0.17 (PE/EtOAc: 95/5). **Mp**: 77-78°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.86-8.88 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 130.6, 128.7, 128.0, 125.7, 118.5, 83.9, 74.7, 64.3, 37.0, 27.7, 24.4, 22.4. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 280.1814, found: 280.1817.

### 4-(3-Chloro-propyl)-1-(1-ethynyl-cyclooctyl)-1H-[1,2,3]triazole (III.92)

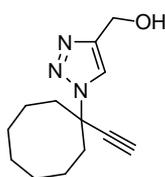


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 279,8083

Procedure b), Colourless oil (21 mg, 75 % yield).

**Rf** = 0.14 (PE/EtOAc: 90/10). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 4H), 1.62-1.76 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.6, 119.9, 83.9, 74.4, 63.9, 44.3, 36.9, 31.9, 27.7, 24.3, 22.7, 22.4. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 280.1581, found: 280.1587.

### [1-(1-Ethynyl-cyclooctyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol (III.93)

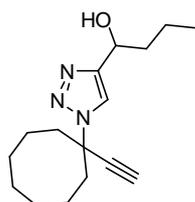


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
Molecular Weight: 233,3095

Procedure b) using DCM:MeOH 9:1 as solvent, Oil (33 mg, 72 % yield).

**Rf** = 0.59 (DCM/MeOH: 90/10). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.36 (bs, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 1.53-1.80 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 120.7, 83.6, 74.6, 64.2, 56.2, 36.9, 27.6, 24.3, 22.3. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 234.1606, found: 234.1606.

### 1-[1-(1-Ethynyl-cyclooctyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-butan-1-ol (+/-) (III.94)

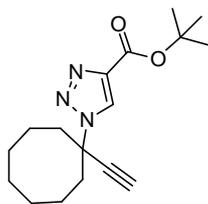


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O  
Molecular Weight: 275,3892

Procedure b) Colourless oil (37 mg, 65 % yield).

**Rf** = 0.41 (DCM/MeOH: 95/5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (bs, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.39-1.88 (m, 14H) 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 83.9, 74.6, 66.8, 64.5, 39.5, 37.0, 27.7, 24.3, 22.4, 18.7, 13.8. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 276.2076, found: 276.2078.

### 1-(1-Ethynyl-cyclooctyl)-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid tert-butyl ester (III.95)



Chemical Formula:  $C_{17}H_{25}N_3O_2$   
Molecular Weight: 303,3993

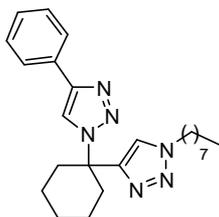
Procedure b), Colourless oil (23 mg, 76 % yield).

**Rf** = 0.19 (PE/EtOAc: 90/10).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57–2.62 (m, 2H), 2.18–2.24 (m, 2H), 1.61–1.75 (m, 19H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.2, 140.5, 125.9, 83.1, 82.2, 75.2, 64.8, 37.0, 28.2, 27.6, 24.3, 22.3. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{17}H_{26}N_3O_2$   $[M+H]^+$ : 304.2025, found: 304.2031.

### General procedure for CuAAC reaction of triazolo-alkynes

The triazole alkyne substrate (0.1 mmol) was dissolved in nBuOH (1 mL). An azide (0.3 mmol) was added. A solution of sodium ascorbate (0.02 mmol in 0.25 mL water) was added, followed by a solution of copper sulphate (0.01 mmol in 0.25 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The organic phase was separated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

### 1-octyl-4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclohexyl)-1H-1,2,3-triazole (III.96)

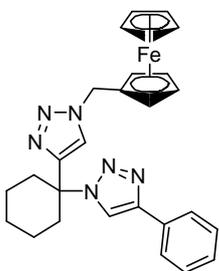


Chemical Formula:  $C_{24}H_{34}N_6$   
Molecular Weight: 406,5670

White solid (40 mg, 98 % yield).

**Rf** = 0.31 (PE/EtOAc: 75/25). **Mp**: 110–112°C.  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.81–7.84 (m, 2H), 7.26–7.42 (m, 4H), 4.26 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.65–2.80 (m, 4H), 1.84 (b, 2H), 1.57–1.64 (m, 6H), 1.23–1.27 (m, 10H), 0.85 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.8, 147.2, 130.5, 128.7, 128.0, 125.6, 121.1, 118.3, 62.3, 50.5, 35.7, 31.6, 30.1, 28.9, 28.8, 26.4, 24.8, 22.5, 22.0, 14.0. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{24}H_{35}N_6$   $[M+H]^+$ : 407.2923, found: 407.2924.

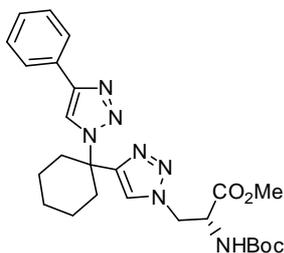
### 1-(ferrocenyl)-4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclohexyl)-1H-1,2,3-triazole (III.97)



Chemical Formula:  $C_{27}H_{30}FeN_6$   
Molecular Weight: 494,4123

Bis-triazole **III.97** was synthesized following the general procedure starting from 25 mg (0.1 mmol) of alkyne **III.91** and was isolated as a brown solid (37 mg, 75 % yield). (PE/EtOAc: 75/25, **Rf** = 0.16). **Mp**: 157–163°C (dec.).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.80–7.83 (m, 2H), 7.27–7.40 (m, 4H), 5.22 (bs, 2H), 4.14–4.24 (m, 9H), 2.65–2.75 (m, 4H), 1.84 (b, 2H), 1.58–1.62 (m, 6H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.8, 147.3, 130.6, 128.7, 127.9, 125.5, 120.6, 118.3, 80.4, 69.1, 68.9, 68.8, 62.1, 50.1, 35.7, 24.8, 21.9. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{27}H_{28}N_6Fe$   $[M+H]^+$ : 492.1724, found: 492.1729.

**(R)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate (III.98)**

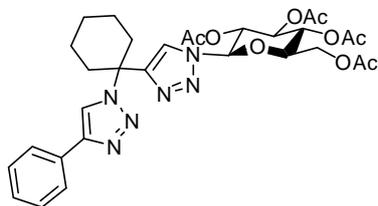


Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 495,5740

White foam (44 mg, 89 % yield).

**Rf** = 0.38 (PE/EtOAc: 1/1). **Mp**: 99-101°C.  $[\alpha]_{578}^{20}$  : + 22 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.89 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 5.42 (d, *J* = 6.9 Hz), 4.66-4.76 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.61-2.77 (m, 4H), 1.55-1.62 (m, 6H), 1.38 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3, 154.9, 130.4, 128.7, 128.0, 125.6, 122.8, 118.4, 80.7, 62.2, 53.6, 53.0, 51.0, 35.8, 35.7, 28.1, 24.8, 22.0. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 496.2672, found: 496.2669.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (III.99)**

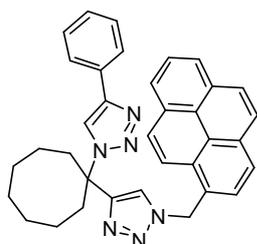


Chemical Formula: C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>  
Molecular Weight: 624,6416

White solid (58 mg, 93 % yield).

**Rf** = 0.23 (PE/EtOAc: 50/50). **Mp**: 204-206°C.  $[\alpha]_{578}^{20}$  : - 40 (c 0.72, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86-7.84 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 5.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.57-1.72 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 169.8, 169.2, 168.8, 130.6, 128.7, 128.0, 125.5, 120.5, 85.9, 75.2, 72.2, 70.6, 67.6, 62.3, 61.4, 36.0, 35.6, 24.8, 22.0, 21.9, 20.6, 20.4, 20.0. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 625.2622, found: 625.2626.

**4-phenyl-1-(1-(1-(pyren-1-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazole (III.100)**

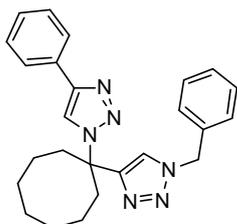


Chemical Formula: C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 536,6688

Yellow foam (40 mg, 95 % yield).

**Rf** = 0.29 (PE/EtOAc: 75/25). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02-8.25 (m, 8H), 7.73-7.94 (m, 4H), 7.27-7.36 (m, 4H), 6.20 (bs, 2H), 2.62-2.85 (m, 4H), 1.55 (b, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.3, 132.2, 131.1, 130.5, 130.2, 129.3, 129.0, 128.7, 128.3, 128.0, 127.7, 127.2, 126.4, 126.3, 125.9, 125.8, 125.6, 125.0, 124.9, 124.4, 121.7, 121.6, 118.7, 66.3, 52.6, 33.3, 27.8, 24.6, 21.9. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 559.2586, found: 559.2584.

**1-benzyl-4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazole (III.101)**



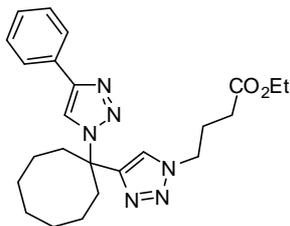
Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 412,5300

White solid (56 mg, 90 % yield).

**Rf** = 0.36 (PE/EtOAc: 75/25). **Mp**: 133-134°C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 9H), 5.50 (bs, 2H), 2.73-2.95 (m, 4H), 1.65 (b, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.5, 146.9, 134.1, 130.5, 129.1, 128.7; 128.0, 127.9, 125.5, 121.5, 118.6, 66.1, 54.2, 33.4, 27.9, 24.6, 21.9. **HRMS** (ESI, TOF MS) *m/z* calculated for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 413.2454, found: 413.2464.

### ethyl 4-(4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butanoate (III102)

Colourless syrup (51 mg, 83 % yield).

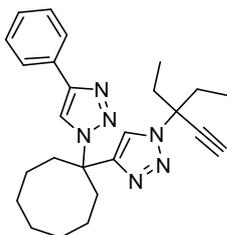


Chemical Formula:  $C_{24}H_{32}N_6O_2$   
Molecular Weight: 436,5499

**Rf** = 0.67 (PE/EtOAc: 50/50).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 4.38 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 2.73-2.96 (m, 4H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.64 (b, 10H), 1.23 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.1, 151.2, 146.9, 130.6, 128.7, 127.9, 125.5, 121.7, 118.7, 66.1, 60.7, 49.4, 33.5, 30.7, 27.9, 25.2, 24.6, 21.9, 14.1. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{24}H_{32}N_6O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 459.2484, found: 459.2479.

### Synthesis of tetratriazole III.106

#### 1-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazole (III.104)



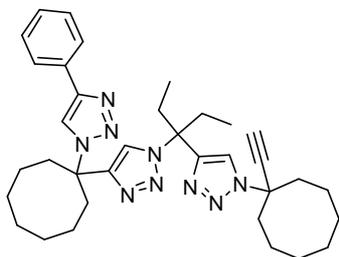
Chemical Formula:  $C_{25}H_{32}N_6$   
Molecular Weight: 416,5618

**III.47** (28mg, 0.18 mmol) and **III.91** (45mg, 0.16 mmol) were dissolved in  $nBuOH$  (2 mL). TBTA (10.5 mg, 0.02 mmol) was added. A solution of sodium ascorbate (11 mg, 0.05 mmol in 0.5 mL water) was added, followed by a solution of  $CuSO_4$  (5 mg, 0.02 mmol in 0.5 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCE (3 mL). DIC (0.035 mL, 0.22 mmol) was added. The mixture was stirred at  $50^\circ C$  for 3 hours, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using PE/EtOAc: 9/1 as eluent.

White solid (41 mg, 62 % yield).

**Rf** = 0.18 (PE/EtOAc: 90/10). **Mp**:  $162-164^\circ C$ .  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.66 (b, 10H), 0.81 (t,  $J$  = 7.3Hz, 6H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.3, 146.9, 130.7, 128.7, 127.9, 125.5, 122.6, 118.5, 80.7, 76.7, 66.2, 66.1, 34.7, 33.5, 27.9, 24.7, 22.0, 8.5. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{25}H_{32}N_6Na$   $[M+Na]^+$ : 439.2586, found: 439.2585.

**1-(1-ethynylcyclooctyl)-4-(3-(4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentan-3-yl)-1H-1,2,3-triazole (III.105)**



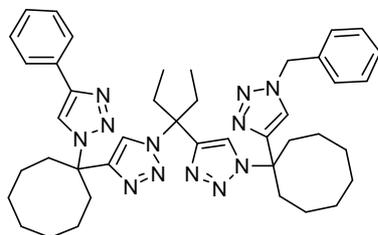
Chemical Formula:  $C_{35}H_{47}N_9$   
Molecular Weight: 593,8080

III.52 (30 mg, 0.12 mmol) and the bis-triazole alkyne III.104 (41 mg, 0.1mmol) were dissolved in nBuOH (2 mL) and THF (1mL). TBTA (8 mg, 0.015 mmol) was added. A solution of sodium ascorbate (7 mg, 0.035 mmol in 0.5 mL water) was added, followed by a solution of  $CuSO_4$  (3 mg, 0.012 mmol in 0.5 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 5 days. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCE (2 mL). DIC (0.02mL, 0.14 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 4 hours, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using PE/EtOAc: 75/25 as eluent.

White solid (31 mg, 52 % yield).

**Rf** = 0.27 (PE/EtOAc: 75/25). **Mp**: 61-63°C  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.79-7.82 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 3H), 2.89-2.97 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.44-2.58 (m, 6H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 20H), 0.76 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.1, 147.9, 146.8, 130.5, 128.7, 127.9, 125.6, 121.1, 121.0, 118.7, 83.4, 75.0, 67.0, 66.3, 64.4, 37.0, 33.5, 30.3, 27.9, 27.6, 24.7, 24.3, 22.4, 22.0, 7.8. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{35}H_{47}N_9Na$   $[M+Na]^+$ : 616.3852, found: 616.3859.

**1-benzyl-4-(1-(4-(3-(4-(1-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)cyclooctyl)-1H-1,2,3-triazole (III.106)**



Chemical Formula:  $C_{42}H_{54}N_{12}$   
Molecular Weight: 726,9586

The tris-triazole alkyne III.105 (19 mg, 0.032 mmol) was dissolved in nBuOH (1 mL). Benzyl azide (0.01mL, 0.085 mmol) was added. A solution of sodium ascorbate (3 mg, 0.015 mmol in 0.25 mL water) was added, followed by a solution of  $CuSO_4$  (1.2 mg, 0.005 mmol in 0.25 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using DCM/MeOH: 98/2 as eluent.

White foam (20 mg, 86 % yield).

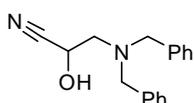
**Rf** = 0.34 (DCM/MeOH: 98/2).  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 9H), 5.47 (s, 2H), 2.60-2.92 (m, 8H), 2.38-2.51 (m, 4H), 1.52-1.60 (m, 20H), 0.68-0.72 (m, 6H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151.1, 148.1, 142.4, 134.2, 130.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.0, 125.6, 121.5, 121.3, 121.2, 118.9, 118.7, 67.0, 66.4, 54.2, 33.6, 33.5, 30.3, 27.9, 27.8, 24.7, 24.6, 22.0, 21.9, 7.8. **HRMS** (ESI, TOF MS)  $m/z$  calculated for  $C_{42}H_{55}N_{12}$   $[M+H]^+$ : 727.4673, found: 727.4678.

# Chapitre 4

## General Procedure for the formation of cyanohydrins

In a dried round-bottomed flask, the aldehyde (1 eq.) was dissolved in DCM (2 mL/mmol). TMS-CN (1.2 eq.) and triethylamine (0.2 eq.) were then added. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature, then silica (1 g/mmol) was added and the stirring was left for 1h. The solvent was then evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of PE/EtOAc/MeOH as eluent.

### 3-(dibenzylamino)-2-hydroxypropanenitrile (precursor of IV. 47)



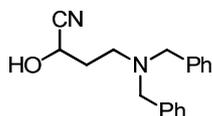
Starting aldehyde is unstable. Crude product of Swern oxidation was used.

White solid; 655 mg, 75% yield

Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 266,3376

**Rf** : 0.2 (PE/EtOAc: 75/25) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35-7.12 (m, 10H, Ph), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, **CHOH**), 3.70 and 3.60 (two d, *J* = 13.4 Hz, 4H, **NCH<sub>2</sub>Ph**), 3.38 (s, 1H, **OH**), 2.94-2.78 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CHOH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.66 (C<sub>q</sub>), 129.15 (C<sub>Ar</sub>), 128.78 (C<sub>Ar</sub>), 127.85 (C<sub>Ar</sub>), 119.39 (C<sub>q</sub>), 59.04 (**CH<sub>2</sub>Ph**), 58.35 (**CHOH**), 56.09 (**CH<sub>2</sub>CHOH**) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3390, 2922, 2847, 1451, 1067, 745, 698, 601 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO [MH]<sup>+</sup> : 267.1497; found : 267.1490.

### 4-(dibenzylamino)-2-hydroxybutanenitrile (precursor of IV. 29 and IV.48)



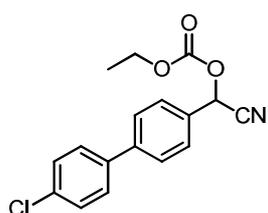
Starting aldehyde is unstable. Crude product of Swern oxidation was used.

White solid; 1.20 g, 75% yield (from alcohol)

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 280,3642

**Mp**: 57-59°C ; **Rf** : 0.15 (PE/EtOAc : 9/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35-7.15 (m, 10H, Ph), 4.50 (t, 1H, **CHOH**), 3.65 and 3.43 (two d, *J* = 13.1 Hz, 4H, **NCH<sub>2</sub>Ph**), 3.04 (ddd, *J* = 13.2, 9.9, 3.0 Hz, 1H, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 2.66 (ddd, *J* = 13.5, 5.9, 3.2 Hz, 1H, **NCHHCH<sub>2</sub>**), 2.15-2.00 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**), 1.87-1.71 (m, 1H, **NCH<sub>2</sub>CHH**), 1.52 (s, 1H, **OH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.57 (C<sub>q</sub>), 129.51 (C<sub>Ar</sub>), 128.77 (C<sub>Ar</sub>), 127.91 (C<sub>Ar</sub>), 119.39 (**CN**), 62.89 (**CHOH**), 58.48 (**NCH<sub>2</sub>Ph**), 51.10 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 29.64 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 3322, 2841, 1493, 1452, 1075, 1026, 747, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 281.1654; found : 281.1651.

### (4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(cyano)methyl ethyl carbonate (IV.23)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 315,7510

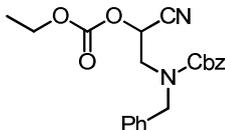
Ethyl cyanofornate was used instead of TMS-CN and no silica was added at the end of the reaction.

Colorless oil; 264 mg, 84% yield

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.64 (s, 4H, Ar), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.33 (s, 1H, **CHCN**), 4.32 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm.

### benzyl benzyl(2-cyano-2-((ethoxycarbonyloxy)ethyl)carbamate (IV.25)

Ethyl cyanofornate was used instead of TMSCN and no silica was added at the end of the reaction.



Chemical Formula:  $C_{21}H_{22}N_2O_5$   
Molecular Weight: 382,4098

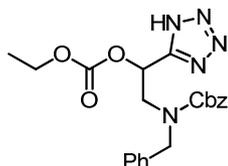
Colorless oil; 965 mg, 97% yield

**Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 85/15) ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.53-7.12 (m, 10H, Ph), 5.55 and 5.37 (two t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCN}$ ), 5.25 (s, 2H, Cbz), 4.66 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.27 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.90-3.57 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHCN}$ ), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.32 and 155.95 ( $\text{C}_q$ ), 153.24 ( $\text{C}_q$ ), 136.56 ( $\text{C}_q$ ), 135.95 ( $\text{C}_q$ ), 128.90 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.71 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.62 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.45 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.34 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.27 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.10 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 127.88 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 127.43 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 115.51 and 115.25 ( $\text{NCH}_2\text{CHCN}$ ), 68.28 and 68.10 (Cbz), 65.71 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.08 and 62.82 ( $\text{NCH}_2\text{CHCN}$ ), 52.07 and 51.81 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 48.41 and 47.23 ( $\text{NCH}_2\text{CHCN}$ ), 14.16 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3037, 2986, 1756, 1700, 1415, 1229, 1123, 1025, 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 383.1608; found : 383.1607.

### General procedure for the the reaction of activated cyanohydrins IV.23, IV.25 and IV. 29

A solution of activated cyanohydrin (1 eq.),  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (0.5 eq.) and  $\text{TMSN}_3$  (1.5 eq.) in toluene (10 mL/mmol) was stirred at 60°C for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography over silica gel.

### benzyl benzyl(2-((ethoxycarbonyloxy)-2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)carbamate (IV.31)



Chemical Formula:  $C_{21}H_{23}N_5O_5$   
Molecular Weight: 425,4378

A 1:1 THF/2N aqueous HCl mixture (20 mL) was added to the crude after evaporation of the toluene and stirred for 30 min. Water and EtOAc were added and the aqueous layer was extracted (EtOAc), washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography over silica gel.

Colorless oil; 215 mg, 88% yield

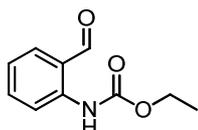
**Rf** : 0.3 (DCM/MeOH/AcOH : 96/2/2) ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.32-6.98 (m, 10H, Ph), 6.22-6.04 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHTet}$ ), 4.99 (s, 2H, Cbz), 4.55-4.33 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.05 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85-3.69 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHTet}$ ), 1.14 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.04 ( $\text{C}_q$ ), 156.79 and 156.55 ( $\text{C}_q$ ), 155.44 ( $\text{C}_q$ ), 138.64 and 138.39 ( $\text{C}_q$ ), 137.66 ( $\text{C}_q$ ), 129.77 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.69 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.60 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 129.57 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 129.22 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 129.02 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.77 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 128.35 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 69.86 and 69.58 ( $\text{CHOCO}_2\text{Et}$ ), 69.00 and 68.79 (Cbz), 66.11 ( $\text{OCH}_2\text{Me}$ ), 52.80 and 52.56 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 50.77 and 49.76 ( $\text{NCH}_2\text{CHTet}$ ), 14.50 (Me). **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 2960, 1750, 1670, 1247, 1125, 1021, 733, 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 426.1791; found : 426.1781.

### General Procedure for the carbamation of $\beta$ -amino-alcohols.

In a round-bottomed flask, the  $\beta$ -aminoalcohol (1 eq.) was dissolved in DCM (5 mL/mmol). Triethylamine (1.5 eq.) and the corresponding chloroformate (1.2 eq.) were added at 0°C. The mixture stirred for 16 h. at room temperature, then washed with brine and dried on MgSO<sub>4</sub>. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography over silica gel using a DCM/MeOH mixture as eluent.

#### ethyl (2-formylphenyl)carbamate (precursor of IV. 39)

White solid; 205 mg, 21% yield



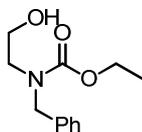
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 193,1992

**Mp:** 72-74°C ; **Rf** : 0.55 (PE/EtOAc : 9/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.49 (s, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, CHO), 8.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, Ph), 7.62-7.47 (m, 2H, Ph), 7.09 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ph), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 195.11 (CHO), 153.76 (C<sub>q</sub>), 141.40 (C<sub>q</sub>), 136.05 (C<sub>Ar</sub>), 121.86 (C<sub>Ar</sub>), 121.31 (C<sub>Ar</sub>), 118.31 (C<sub>Ar</sub>), 61.44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.49 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}$  = 3278, 2984, 1730, 1665, 1585, 1522, 1450, 1191, 1057, 764, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 194.0817; found : 194.0820.

#### ethyl benzyl(2-hydroxyethyl)carbamate (precursor of IV. 41)

Colorless oil; 1.39 g, 62% yield



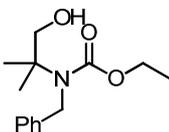
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 223,2683

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47-7.13 (m, 5H, Ph), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.21 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.55-3.09 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.86 and 157.10 (C<sub>q</sub>), 137.77 (C<sub>q</sub>), 128.63 (C<sub>Ar</sub>), 127.81 (C<sub>Ar</sub>), 127.42 (C<sub>Ar</sub>), 61.84 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.45 and 60.87 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 51.45 (CH<sub>2</sub>Ph), 49.72 and 48.41 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 14.66

(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR:**  $\nu_{\text{max}}$  = 3427, 1670, 1420, 1225, 1123, 1051, 1014, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### ethyl benzyl(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamate (precursor of IV. 42)

Colorless oil; 2.4 g, 80% yield



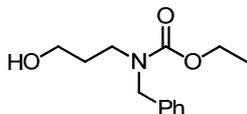
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 251,3214

**Rf** : 0.1 (PE/EtOAc : 85/15) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.4-7.18 (m, 5H, Ph), 4.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 1H, OH), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.33 (s, 6H, Me), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.54 (C<sub>q</sub>), 140.24 (C<sub>q</sub>), 128.47 (C<sub>Ar</sub>), 126.67 (C<sub>Ar</sub>), 126.12 (C<sub>Ar</sub>), 70.78 (CH<sub>2</sub>OH), 61.47 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.16 (C<sub>q</sub>), 48.84 (NCH<sub>2</sub>Ph), 24.58 (Me), 14.51 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}$  = 33223414, 2955, 2929, 2882, 1672, 1376, 1225, 1053, 909, 645 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 252.1600; found : 252.1606.

### ethyl benzyl(3-hydroxypropyl)carbamate (precursor of IV. 43)

Colorless oil; 2.7 g, 63% yield

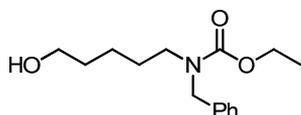


Chemical Formula:  $C_{13}H_{19}NO_3$   
Molecular Weight: 237,2949

**Rf** : 0.35 (PE/EtOAc : 75/25) ;  **$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.43-7.20 (m, 5H, Ph), 4.48 (s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 4.23 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 3.72-3.53 (m, 3H,  $CH_2OH$ ), 3.48-3.20 (m, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.68 (s, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.30 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 157.70 and 157.04 ( $C_q$ ), 137.65 ( $C_q$ ), 128.60 ( $C_{Ar}$ ), 127.77 ( $C_{Ar}$ ), 127.44 ( $C_{Ar}$ ), 61.92 ( $CH_2CH_3$ ), 59.66 and 58.56 ( $CH_2OH$ ), 50.16 ( $NCH_2Ph$ ), 42.80 ( $NCH_2CH_2$ ), 30.99 and 30.20 ( $NCH_2CH_2$ ), 14.67 ( $CH_2CH_3$ ) ppm. **IR**:  $\nu_{max}$  = 3430, 2980, 2926, 2876, 1669, 1421, 1324, 1058, 698  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$   $[MH]^+$  : 238.1443; found : 238.1447.

### ethyl benzyl(5-hydroxypentyl)carbamate (precursor of IV. 44)

Colorless oil; 1.62 g, 61% yield



Chemical Formula:  $C_{15}H_{23}NO_3$   
Molecular Weight: 265,3480

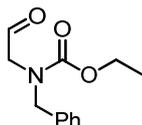
**Rf** : 0.35 (PE/EtOAc : 75/25) ;  **$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.45-7.10 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 4.21 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 3.62 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 3.35-3.10 (m, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.99 (s, 1H, OH), 1.65-1.48 (m, 4H,  $CH_2$ ), 1.43-1.20 (m, 5H,  $CH_2$  and  $CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 157.02 and 156.68 ( $C_q$ ), 138.11 ( $C_q$ ), 128.52 ( $C_{Ar}$ ), 127.81 ( $C_{Ar}$ ), 127.26 ( $C_{Ar}$ ), 62.59 ( $CH_2OH$ ), 61.40 ( $CH_2CH_3$ ), 50.26 and 50.11 ( $NCH_2Ph$ ), 46.68 and 46.10 ( $NCH_2CH_2$ ), 32.32 ( $CH_2$ ), 27.82 and 27.43 ( $CH_2$ ), 22.93 ( $CH_2$ ), 14.72 ( $CH_2CH_3$ ) ppm. **IR**:  $\nu_{max}$  = 3379, 2930, 1672, 1422, 1237, 1073, 731, 697  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$   $[MH]^+$  : 266.1756; found : 266.1758.

### General Procedure for Swern oxidation.

In a dried round-bottomed flask under argon atmosphere were mixed oxalyl chloride (1.2 eq.) an DMSO (1.5 eq.) in freshly distilled DCM (10 mL/mmol) at  $-78^\circ C$ . After 15 minutes, triethylamine was added and 15 minutes later the required alcohol, still at  $-78^\circ C$ . The reaction mixture was then allowed to slowly warm up to room temperature and was left stirring for two more hours. The mixture was then quenched with water and then extracted with DCM. The combined organic layers were then washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of PE/EtOAc as eluent.

### ethyl benzyl(2-oxoethyl)carbamate (precursor of IV. 41)

Colorless oil; 840 mg, 79% yield

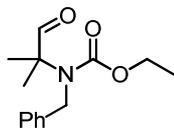


Chemical Formula:  $C_{12}H_{15}NO_3$   
Molecular Weight: 221,2524

**Rf** : 0.25 (PE/EtOAc : 8/2) ;  **$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.52 and 9.46 (two s, 1H,  $CHO$ ), 7.48-7.15 (m, 5H, Ph), 4.61 and 4.58 (two s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.34-4.16 (dq, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 4.01 and 3.91 (two s, 2H,  $NCH_2CHO$ ), 1.34 and 1.28 (two t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 198.40 and 198.32 ( $CHO$ ), 156.78 and 156.43 ( $C_q$ ), 136.79 ( $C_q$ ), 128.83 ( $C_{Ar}$ ), 128.26 ( $C_{Ar}$ ), 127.89 and 127.72 ( $C_{Ar}$ ), 62.25 and 62.15 ( $CH_2CH_3$ ), 56.42 and 56.03 ( $CH_2CHO$ ), 51.94 and 51.61 ( $CH_2Ph$ ), 14.60 ( $CH_2CH_3$ ) ppm. **IR**:  $\nu_{max}$  = 2984, 2819, 1690, 1425, 1231, 1124, 1009  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$   $[MH]^+$  : 222.1130; found : 222.1139.

### ethyl benzyl(2-methyl-1-oxopropan-2-yl)carbamate (precursor of IV. 42)

Colorless oil; 1.74 g, 88% yield

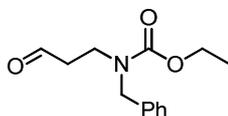


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 249,3056

**Rf** : 0.4 (PE/EtOAc : 85/15) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.44 (s, 1H, CHO), 7.41-7.25 (m, 5H, Ar), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 6H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.23 (CHO), 156.83 (C<sub>q</sub>), 139.25 (C<sub>q</sub>), 128.66 (C<sub>Ar</sub>), 127.21 (C<sub>Ar</sub>), 126.71 (C<sub>Ar</sub>), 64.84 (C<sub>q</sub>), 62.32 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.83 (CH<sub>2</sub>Ph), 20.99 (Me), 14.48 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 2980, 1736, 1676, 1381, 1243, 1084, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 250.1443; found : 250.1439.

### ethyl benzyl(3-oxopropyl)carbamate (precursor of IV. 43)

Colorless oil; 1.1 g, 85% yield

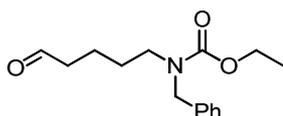


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 235,2790

**Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 8/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.64 (s, 1H, CHO), 7.37-7.05 (m, 5H, Ph), 4.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55-3.31 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.68-2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 1.28-1.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.89 and 200.57 (CHO), 156.49 (C<sub>q</sub>), 137.71 (C<sub>q</sub>), 128.67 (C<sub>Ar</sub>), 127.90 (C<sub>Ar</sub>), 127.52 and 127.42 (C<sub>Ar</sub>), 61.70 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.02 (NCH<sub>2</sub>Ph), 43.17 and 42.90 (CH<sub>2</sub>CHO), 41.07 and 40.16 (NCH<sub>2</sub>), 14.66 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 2974, 1689, 1420, 1235, 1123, 1018, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 258.1106; found : 258.1110.

### ethyl benzyl(5-oxopentyl)carbamate (precursor of IV. 44)

Colorless oil; 1.0 g, 81% yield



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 263,3321

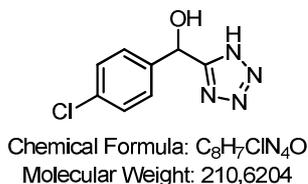
**Rf** : 0.3 (PE/EtOAc : 8/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.75 (s, 1H, CHO), 7.41-7.17 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37-3.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54-2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.26 (CHO), 156.94 and 156.64 (C<sub>q</sub>), 137.96 (C<sub>q</sub>), 128.56 (C<sub>Ar</sub>), 127.84 (C<sub>Ar</sub>), 127.34 (C<sub>Ar</sub>), 61.47 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.19 (NCH<sub>2</sub>Ph), 46.29 and 45.70 (CH<sub>2</sub>), 43.41 and 33.47 (CH<sub>2</sub>), 27.48 and 27.15 (CH<sub>2</sub>), 21.91 and 19.18 (CH<sub>2</sub>), 14.70 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 2936, 1693, 1424, 1233, 1117, 770, 732, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 264.1600; found : 264.1598.

### General Procedure for the formation of AHTs from aldehydes.

In a dried round-bottomed flask, the aldehyde (1 eq.) was dissolved in DCM (2 mL/mmol). TMSCN (1.2 eq.) and triethylamine (0.2 eq.) were then added and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was then removed and the crude product dissolved in toluene (5 mL/mmol). After the addition of Bu<sub>2</sub>SnO (0.5 eq.) and TMSN<sub>3</sub> (1.5 eq.), the mixture was stirred at 60°C until complete conversion (usually 24h.) and the residue was purified by flash chromatography over silica gel using a DCM/MeOH/AcOH mixture as eluent.

#### (4-chlorophenyl)(1H-tetrazol-5-yl)methanol (IV.37)

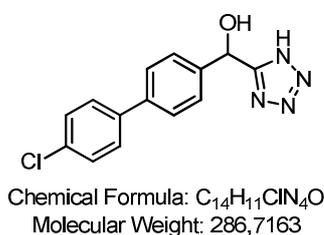
White solid; 2.04 g, 97% yield



**Mp:** 187-189°C (dec.); **Rf:** 0.15 (DCM/MeOH/AcOH: 97/3/2);  **$^1H$  NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.28 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar), 6.05 (s, 1H, **CHOH**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.73 ( $C_q$ ), 140.56 ( $C_q$ ), 135.28 ( $C_q$ ), 129.83 ( $C_{Ar}$ ), 129.14 ( $C_{Ar}$ ), 67.85 (**CHOH**) ppm. **IR:**  $\nu_{max}$  = 3344, 1568, 1489, 1250, 1052, 786, 614  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$  [ $MH$ ] $^+$ : 211.0395; found: 211.0395.

#### (4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(1H-tetrazol-5-yl)methanol (IV.38)

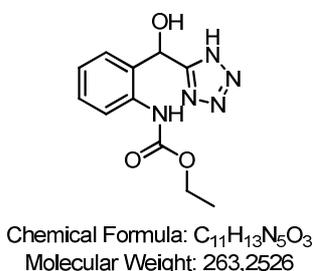
White solid; 376 mg, 87% yield



**Mp:** 215-217°C (dec.); **Rf:** 0.1 (DCM/MeOH/AcOH: 96/2/2);  **$^1H$  NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.56-7.40 (m, 6H, Ar), 7.36-7.28 (m, 2H, Ar), 6.09 (s, 1H, **CHOH**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 162.14 ( $C_q$ ), 141.75 ( $C_q$ ), 141.07 ( $C_q$ ), 140.59 ( $C_q$ ), 134.57 ( $C_{Ar}$ ), 129.96 ( $C_{Ar}$ ), 129.50 ( $C_{Ar}$ ), 128.23 ( $C_{Ar}$ ), 128.11 ( $C_{Ar}$ ), 68.72 (**CHOH**) ppm. **IR:**  $\nu_{max}$  = 3354, 1574, 1485, 1098, 1054, 791  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$  [ $MH$ ] $^+$ : 287.0700; found: 287.0696.

#### ethyl (2-(hydroxy(1H-tetrazol-5-yl)methyl)phenyl)carbamate (IV.39)

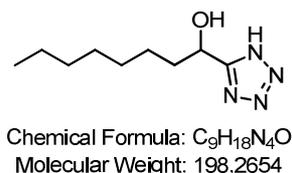
Brown foam; 190 mg, 56% yield



**Rf:** 0.25 (DCM/MeOH/AcOH: 97/3/2);  **$^1H$  NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.50 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.36 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.24 (td,  $J$  = 7.9, 1H, Ar), 7.10 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, Ar), 6.18 (s, 1H, **CHOH**), 4.02 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.16 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.51 ( $C_q$ ), 156.40 ( $C_q$ ), 137.19 ( $C_q$ ), 133.58 ( $C_q$ ), 130.25 ( $C_{Ar}$ ), 128.82 ( $C_{Ar}$ ), 126.13 ( $C_{Ar}$ ), 125.55 ( $C_{Ar}$ ), 66.77 (**CHOH**), 62.37 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 14.85 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **IR:**  $\nu_{max}$  = 3129, 1687, 1518, 1454, 1223, 1056, 755  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$  [ $MH$ ] $^+$ : 264.1097; found: 264.1092.

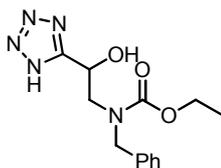
#### 1-(1H-tetrazol-5-yl)octan-1-ol (IV.40)

White solid; 1.02 g, 65% yield



**Rf:** 0.2 (DCM/MeOH/AcOH: 97/3/2);  **$^1H$  NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 5.05 (dd,  $J$  = 7.3, 5.6 Hz, 1H, **CHOH**), 4.92 (s, 1H, OH), 2.00-1.78 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CHOH**), 1.50-1.23 (m, 10H, **CH<sub>2</sub>**), 0.91 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, Me) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.34 ( $C_q$ ), 66.06 (**CHOH**), 37.64 (**CH<sub>2</sub>**), 32.92 (**CH<sub>2</sub>**), 30.32 (**CH<sub>2</sub>**), 30.28 (**CH<sub>2</sub>**), 25.90 (**CH<sub>2</sub>**), 23.68 (**CH<sub>2</sub>**), 14.41 (**CH<sub>3</sub>**) ppm. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$  [ $MH$ ] $^+$ : 199.1559; found: 199.1559.

#### ethyl benzyl(2-hydroxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)carbamate (IV.41)

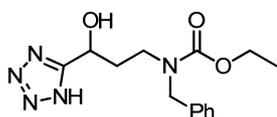


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 291,3058

White solid; 700 mg, 83% yield

**Mp:** 104°C ; **Rf:** 0.15 (DCM/MeOH/AcOH: 95/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD): δ = 7.27-7.08 (m, 5H, Ph), 5.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, **CHOH**), 4.63-4.35 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.10-3.82 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 3.70-3.51 (m, 1H, **NCHHCHOH**), 3.51-3.32 (m, 1H, **NCHHCHOH**), 1.07 (dd, *J* = 12.4, 5.9 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.53 (C<sub>q</sub>), 158.54 and 158.37 (C<sub>q</sub>), 138.98 and 138.80 (C<sub>q</sub>), 129.70 (C<sub>Ar</sub>), 128.76 and 128.52 (C<sub>Ar</sub>), 128.36 (C<sub>Ar</sub>), 65.17 and 64.87 (**CHOH**), 63.07 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 52.88, 52.6 and 52.49 (**NCH<sub>2</sub>Ph**), 51.92 (**NCH<sub>2</sub>CHOH**), 14.74 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **IR:** ν<sub>max</sub> = 3420, 1665, 1420, 1235, 1112, 1030, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 292.1410; found : 292.1412.

#### ethyl benzyl(3-hydroxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl)carbamate (IV.43)

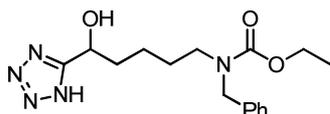


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 305,3324

Pasty solid; 530 mg, 82% yield

**Rf:** 0.3 (DCM/MeOH/AcOH: 95/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD): δ = 7.37-7.17 (m, 5H, Ph), 5.07 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H, **CHOH**), 4.50 (s, 2H, **NCH<sub>2</sub>Ph**), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 3.60-3.27 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 2.30-1.97 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 1.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.02 (C<sub>q</sub>), 158.50 (C<sub>q</sub>), 139.13 (C<sub>q</sub>), 129.69 (C<sub>Ar</sub>), 128.75 (C<sub>Ar</sub>), 128.51 (C<sub>Ar</sub>), 64.09 (**CHOH**), 62.97 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 51.49 (**NCH<sub>2</sub>Ph**), 44.31 and 43.74 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 35.94 and 35.47 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 14.99 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **IR:** ν<sub>max</sub> = 3344, 2983, 1654, 1424, 1240, 1092, 698 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 306.1566; found : 306.1565.

#### ethyl benzyl(5-hydroxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)pentyl)carbamate (IV.44)

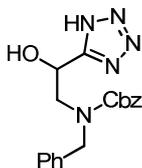


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 333,3855

White solid; 800 mg, 86% yield

**Mp:** 96-98°C ; **Rf:** 0.3 (DCM/MeOH/AcOH : 97/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD): δ = 7.37-7.19 (m, 5H, Ph), 5.03 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 1H, **CHOH**), 4.49 (s, 2H, **NCH<sub>2</sub>Ph**), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 3.33-3.16 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 2.98-1.76 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.65-1.47 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.45-1.17 (m, 5H, **CH<sub>2</sub>** and **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.27 (C<sub>q</sub>), 158.73 (C<sub>q</sub>), 139.36 (C<sub>q</sub>), 129.62 (C<sub>Ar</sub>), 128.70 (C<sub>Ar</sub>), 128.41 (C<sub>Ar</sub>), 65.93 (**CHOH**), 62.79 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 51.26 (**NCH<sub>2</sub>Ph**), 47.90 and 47.31 (**NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 37.22 (**CH<sub>2</sub>**), 28.79 and 28.39 (**CH<sub>2</sub>**), 23.10 (**CH<sub>2</sub>**), 15.00 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **IR:** ν<sub>max</sub> = 3341, 2925, 1664, 1431, 1249, 1095, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 334.1879; found : 334.1875.

#### benzyl benzyl(2-hydroxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)carbamate (IV.45)



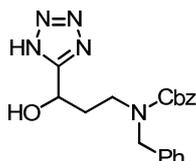
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 353,3752

White solid; 182 mg, 85% yield

**Mp:** 157-159°C ; **Rf:** 0.35 (DCM/MeOH/AcOH : 95/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29-7.02 (m, 10H, Ph), 5.33-5.12 (m, 1H, **CHOH**), 4.96 and 5.00 (two s, 2H, Cbz), 4.65-4.36 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>Ph**), 3.65 (td, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H, **NCHHCHOH**), 3.55-3.33 (m, 1H, **NCHHCHOH**) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.46 (C<sub>q</sub>), 158.29 (C<sub>q</sub>), 138.90 and 138.63 (C<sub>q</sub>),

137.78 (C<sub>q</sub>), 129.71 (C<sub>Ar</sub>), 129.54 (C<sub>Ar</sub>), 129.17 (C<sub>Ar</sub>), 129.00 (C<sub>Ar</sub>), 128.74 and 128.55 (C<sub>Ar</sub>), 128.48 and 128.33 (C<sub>Ar</sub>), 68.72 and 68.65 (Cbz), 65.22 and 64.86 (CHOH), 53.19 and 52.85 (NCH<sub>2</sub>Ph), 52.67 and 52.06 (NCH<sub>2</sub>CHOH) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3401, 3059, 3027, 2518, 1678, 1426, 1237, 728, 700 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 354.1566; found : 354.1566.

### benzyl benzyl(3-hydroxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl)carbamate (IV.46)



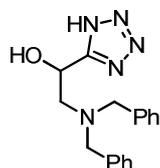
Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 367,4017

White solid; 1.0 g, 81% yield

**Mp**: 132-134°C ; **Rf** : 0.5 (DCM/MeOH/AcOH : 97/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.45-7.10 (m, 10H, Ph), 5.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.10-5.00 (m, 1H, CHOH), 4.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.63-3.35 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30-1.98 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.05 (C<sub>q</sub>), 158.19 (C<sub>q</sub>), 139.02 (C<sub>q</sub>), 137.98 (C<sub>q</sub>), 129.69 (C<sub>Ar</sub>), 129.57 (C<sub>Ar</sub>), 129.15 (C<sub>Ar</sub>), 128.96 (C<sub>Ar</sub>), 128.75 (C<sub>Ar</sub>), 128.51 (C<sub>Ar</sub>), 68.57 (OCH<sub>2</sub>Ph), 64.08 (CHOH), 51.63 (NCH<sub>2</sub>Ph), 44.64 and 43.85 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.07 and 35.48

(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3381, 1668, 1434, 1231, 1022, 735, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 368.1723; found : 368.1729.

### 2-(dibenzylamino)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethanol (IV.47)

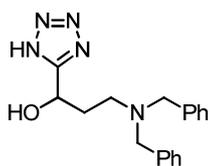


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O  
Molecular Weight: 309,3657

Clear oil; 580 mg, 87% yield

**Rf** : 0.1 (DCM/MeOH/AcOH : 95/3/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.26-7.13 (m, 10H, Ph), 5.14 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, CHOH), 3.80 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.07-2.92 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.35 (C<sub>q</sub>), 137.50 (C<sub>q</sub>), 130.69 (C<sub>Ar</sub>), 129.64 (C<sub>Ar</sub>), 129.02 (C<sub>Ar</sub>), 64.16 (CHOH), 59.66 (NCH<sub>2</sub>Ph), 59.02 (NCH<sub>2</sub>CH) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3110, 1457, 735, 696 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 310.1668; found : 310.1664.

### 3-(dibenzylamino)-1-(1H-tetrazol-5-yl)propan-1-ol (IV.48)

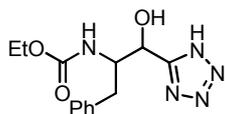


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O  
Molecular Weight: 323,3922

Sticky oil; 316 mg, 81% yield

**Rf** : 0.25 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.732-7.15 (m, 10H, Ph), 4.92 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, CHOH), 3.95 and 3.79 (two d,  $J$  = 13.4 Hz, 4H), 3.08-2.93 (m, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 2.90-2.75 (m, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 2.30-2.03 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.43 (C<sub>q</sub>), 135.38 (C<sub>q</sub>), 131.17 (C<sub>Ar</sub>), 129.94 (C<sub>Ar</sub>), 129.67 (C<sub>Ar</sub>), 66.20 (CHOH), 58.71 (NCH<sub>2</sub>Ph), 51.13 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.57 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR**:  $\nu_{\text{max}}$  = 3097, 1454, 1068, 1026, 732, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 324.1824; found : 324.1825.

### [1-Benzyl-2-hydroxy-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-carbamic acid benzyl ester (IV.49)

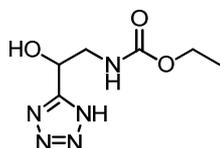


Chemical Formula:  $C_{13}H_{17}N_5O_3$   
Molecular Weight: 291,3058

White solid ; 0.128 g, 44% yield

**Mp:** 158°C, **Rf** : 0.1 (DCM/MeOH/AcOH : 95/5/1) ;  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.30-7.12 (m, 5H, Ar), 5.14 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, **CHOH**), 4.20-4.14 (m, 1H, **NCH**), 3.90 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, **OCH<sub>2</sub>**), 3.08 (dd,  $J$  = 13.5, 6.6 Hz, 1H, **PhCHH**), 2.81-2.74 (m, 1H, **PhCHH**), 1.11 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, Me) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 159.6 ( $C_q$ ), 158.4 ( $C_q$ ), 139.4 ( $C_{Ar}$ ), 130.3 ( $C_{Ar}$ ), 129.5 ( $C_{Ar}$ ), 127.5 ( $C_{Ar}$ ), 67.2 (**CHOH**), 61.8 (**OCH<sub>2</sub>**), 58.3 (**CHN**), 38.0 (**PhCH<sub>2</sub>**), 14.8 (Me) ppm. **IR** :  $\nu_{max}$  = 3303, 2983, 1665, 1547, 1527, 1443, 1247, 1049, 775, 751, 699  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_{13}H_{18}N_5O_3$  [ $MH$ ]<sup>+</sup> : 292.1410; found : 292.1414.

### ethyl (2-hydroxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)carbamate (IV.50)

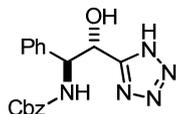


Chemical Formula:  $C_6H_{11}N_5O_3$   
Molecular Weight: 201,1832

White solid; 95 mg, 56% yield

**Rf** : 0.2 (DCM/MeOH/AcOH : 96/4/2) ;  **$^1H$  NMR** (200 MHz, MeOD):  $\delta$  = 5.03 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, **CHOH**), 3.94 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 3.48 (dd,  $J$  = 14.1, 5.2 Hz, 1H, **NHCHH**), 3.38 (dd,  $J$  = 14.1, 6.8 Hz, 1H, **NHCHH**), 1.10 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.30 ( $C_q$ ), 159.29 ( $C_q$ ), 65.91 (**CHOH**), 61.97 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 46.97 (**NHCH<sub>2</sub>**), 14.93 (**CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**) ppm. **IR**:  $\nu_{max}$  = 3354, 2929, 1667, 1454, 1250, 1093, 1030, 774, 695  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_9H_{14}NO_2$  [ $MH$ ]<sup>+</sup> : 202.0940; found : 202.0941.

### [2-Hydroxy-1-phenyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-carbamic acid benzyl ester (IV.58)

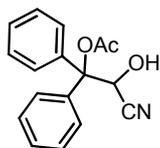


Chemical Formula:  $C_{17}H_{17}N_5O_3$   
Molecular Weight: 339.3486

White solid ; 0.080 g, 26% yield

**Mp:** 185-200°C (dec.), **Rf** : 0.5 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ;  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.30-7.19 (m, 10H, Ar), 5.34 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, **CHOH**), 5.18 (d, 1H,  $J$  = 6.0 Hz, **NCH**), 5.08-4.98 (m, 2H, **PhCH<sub>2</sub>**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 161.3 ( $C_q$ ), 158.1 ( $C_q$ ), 140.1 ( $C_{Ar}$ ), 138.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.4 ( $C_{Ar}$ ), 129.2 ( $C_{Ar}$ ), 128.9 ( $C_{Ar}$ ), 128.7 ( $C_{Ar}$ ), 128.5 ( $C_{Ar}$ ), 69.5 (**CHOH**), 67.6 (**OCH<sub>2</sub>**), 61.0 (**CHN**) ppm. **IR** :  $\nu_{max}$  = 3342, 3058, 3033, 2950, 1698, 1524, 1497, 1455, 1247, 954, 736, 694  $cm^{-1}$ . **HRMS** (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $C_{17}H_{13}N_5O_3$  [ $MH$ ]<sup>+</sup> : 340.1410; found : 340.1413.

### Acetic acid 2-cyano-2-hydroxy-1,1-diphenyl-ethyl ester (precursor of IV.59)



Chemical Formula:  $C_{17}H_{15}NO_3$   
Molecular Weight: 281.3059

Synthesized following the procedure of Leffingwell<sup>1</sup> with KOAc in AcOH.

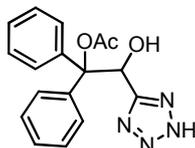
White solid ; 0.481 g, 68% yield

**Mp:** 124°C, **Rf** : 0.6 (PE/EtOAc : 75/25) ;  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.55-7.51 (m, 2H, Ar), 7.48-7.30 (m, 8H, Ar), 6.22 (s, 1H, **CHOH**), 3.31 (bs, 1H, OH), 2.07 (s, 3H, Me) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 166.7 ( $C_q$ ), 141.2 ( $C_q$ ), 140.4 ( $C_q$ ), 128.6 ( $C_{Ar}$ ), 128.5 ( $C_{Ar}$ ), 128.4 ( $C_{Ar}$ ), 126.7 ( $C_{Ar}$ ), 126.3

<sup>1</sup> Earl Royals, E. ; Leffingwell, J. C. J. Org. Chem., 31, 1937-1944.

(C<sub>Ar</sub>), 126.1 (C<sub>Ar</sub>), 115.4 (C<sub>q</sub>), 78.9 (C<sub>q</sub>), 67.2 (CHOH), 20.2 (Me) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3442, 2938, 2856, 1760, 1449, 1372, 1208, 1048, 911, 696, 669 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na [MNa]<sup>+</sup> : 304.0950; found : 304.0945.

#### Acetic acid 2-hydroxy-1,1-diphenyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (IV.59)

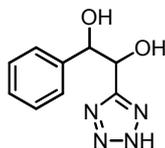


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 324,3339

White solid ; 0.343 g, 90% yield

**Mp**: 185-193°C (dec.), **Rf** : 0.4 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.56-7.53 (m, 2H, Ar), 7.38-7.13 (m, 5H, Ar), 7.25-7.13 (m, 3H, Ar), 7.07 (s, 1H, CHOH), 4.92 (s, 2H, OH and NH), 2.00 (s, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 171.0 (C<sub>q</sub>), 154.4 (C<sub>q</sub>), 144.6 (C<sub>q</sub>), 143.7 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 79.9 (C<sub>q</sub>), 71.8 (CHOH), 20.4 (Me) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3594, 3433, 3031, 1729, 1626, 1494, 1449, 1224, 1033, 898, 749, 692, 662 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na [MNa]<sup>+</sup> : 347.1120; found : 347.1128.

#### 1-Phenyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethane-1,2-diol (IV.60)



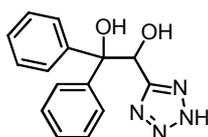
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 206,2013

Synthesized following the procedure of Leffingwell<sup>1</sup> with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in AcOH.

White solid ; 0.216 g, 89% yield

**Rf** : 0.1 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.33-7.24 (m, 5H, Ar), 5.30-5.22 (m, 4H, OH, NH and PhCHOHCHOH), 5.05 (bs, 1H, PhCHOH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 158.9 (C<sub>q</sub>), 141.6 (C<sub>q</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 77.2 (PhCHOH), 71.1 (PhCHOHCHOH) ppm. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 207.0875; found : 207.0882.

#### 1,1-Diphenyl-2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethane-1,2-diolester (IV.61)

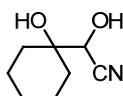


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 282,2973

White solid ; 0.241 g, 72% yield

**Mp**: 207-212°C, **Rf** : 0.2 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.67-7.64 (m, 2H, Ar), 7.38-7.23 (m, 5H, Ar), 7.18-7.06 (m, 3H, Ar), 6.08 (s, 1H, CHOH), 4.90 (s, 3H, OH and NH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 157.7 (C<sub>q</sub>), 145.8 (C<sub>q</sub>), 144.6 (C<sub>q</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.0 (C<sub>Ar</sub>), 80.6 (C<sub>q</sub>), 70.7 (CHOH) ppm. IR : ν<sub>max</sub> = 3417, 3266, 3026, 2885, 2539, 1544, 1495, 1446, 1312, 1238, 1055, 1014, 752, 735, 697, 663, 628 cm<sup>-1</sup>. HRMS (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 283.1195; found : 283.1206.

#### Hydroxy-(1-hydroxy-cyclohexyl)-acetonitrile (precursor of IV.62)



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 155,09

Synthesized following the procedure of Leffingwell<sup>1</sup> with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in AcOH.

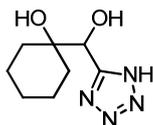
White solid ; 1.49 g, 96% yield

**Mp**: 88°C **Rf** : 0.27 (DCM/MeOH : 97/3) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.27 (s, 1H, CHOH), 4.04 (b, 1H, OH), 2.61 (b, 1H, OH), 1.81-1.73 (m, 2H,

$\text{CH}_2$ ), 1.67-1.54 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.34-1.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 118.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 73.1 ( $\text{CHOH}$ ), 69.3 ( $\text{C}_q$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. IR :  $\nu_{\text{max}}$  = 3406, 3341, 2934, 2865, 1453, 1394, 1294, 1096, 1047, 981, 791, 679, 656  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{MH}]^+$  : non detected

### 1-[Hydroxy-(2H-tetrazol-5-yl)-methyl]-cyclohexanol (IV.62)

White solid ; 0.372 g, 94% yield



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$   
Molecular Weight: 198,11

**Mp:** 166-172°C (dec), **Rf** : 0.29 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.85 (s, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.65-1.50 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39-1.21 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 158.5 ( $\text{C}_q$ ), 74.0 ( $\text{C}_q$ ), 73.0 ( $\text{CHOH}$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. IR :  $\nu_{\text{max}}$  = 3376, 3135, 3026, 2934, 2859, 2750, 1563, 1453, 1252, 1101, 1070, 1053, 972, 954, 791, 774, 734, 648  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (TOF MSES positive mode)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{MH}]^+$  : 199.1195; found : 199.1189.

### General Procedure for the dehydration of AHTs.

#### DIC and HATU

In a dried round-bottomed flask under argon atmosphere was added to a suspension of AHT in distilled DCM one of the dehydrating agent : DIC or HATU (1.2 eq.) at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 24 hours. The solvent was then removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of PE/EtOAc.

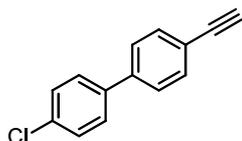
#### DAST

In a dried round-bottomed flask under argon atmosphere, DIPEA (1.0 eq.) was added to a suspension of AHT in distilled DCM at 0°C. After complete dissolution, DAST (1.5 eq.) was added at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 20 minutes and methanol was then added (1 mL/mmol). The solvent was then removed and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of PE/EtOAc.

#### Thionyl chloride

In a dried round-bottomed flask under argon atmosphere DIPEA (1.0 eq.) was added to a suspension of AHT in distilled DCM. After complete dissolution,  $\text{SOCl}_2$  (2 eq.) was added at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 24 hours, then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and then extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with a mixture of a DCM/MeOH/AcOH mixture as eluent.

#### 4-chloro-4'-ethynyl-1,1'-biphenyl (IV.30)

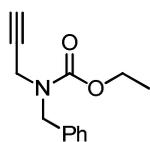


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl  
Molecular Weight: 212,6743

White solid; 35 mg, 17% yield

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, Ar), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 3.16 (s, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.29 (C<sub>q</sub>), 138.67 (C<sub>q</sub>), 133.89 (C<sub>q</sub>), 132.67 (C<sub>q</sub>), 129.06 (C<sub>Ar</sub>), 128.30 (C<sub>Ar</sub>), 126.84 (C<sub>Ar</sub>), 121.36 (C<sub>Ar</sub>), 83.37 (CCH), 78.07 (CCH) ppm.

#### ethyl benzyl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (from IV.41)

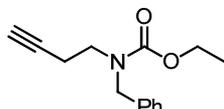


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 217,2637

Colorless oil; 52 mg, 70% yield

**Rf**: 0.4 (PE/EtOAc : 9/1); **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30-7.14 (m, 5H, Ph), 4.53 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05-3.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CCH), 2.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CCH), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.04 (C<sub>q</sub>), 136.99 (C<sub>q</sub>), 128.62 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 and 127.81 (C<sub>Ar</sub>), 127.58 (C<sub>Ar</sub>), 78.99 (CCH), 72.00 (CCH), 61.99 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.14 (NCH<sub>2</sub>Ph), 35.36 (NCH<sub>2</sub>CCH), 14.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 3287, 3246, 2986, 1692, 1415, 1231, 1114, 1017, 697 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 218.1181; found : 218.1174.

#### ethyl benzyl(but-3-yn-1-yl)carbamate (from IV.43)

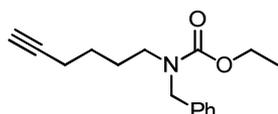


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 231,2903

Colorless oil; 35 mg, 43% yield

**Rf**: 0.45 (PE /EtOAc: 9/1); **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.12 (m, 5H, Ph), 4.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.32-4.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.55-3.33 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55-2.32 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CCH), 1.43-1.22 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.6 and 156.30 (C<sub>q</sub>), 137.84 (C<sub>q</sub>), 128.62 (C<sub>Ar</sub>), 127.90 (C<sub>Ar</sub>), 127.43 (C<sub>Ar</sub>), 81.89 and 81.55 (CCH), 69.75 (CCH), 61.60 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.01 (NCH<sub>2</sub>Ph), 45.96 and 45.13 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.31 and 17.94 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14.70 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 3294, 2976, 1690, 1418, 1236, 1212, 1116, 698, 635 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 232.1338; found : 232.1335.

#### ethyl benzyl(hex-5-yn-1-yl)carbamate (from IV.44)



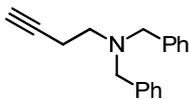
Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 259,3434

Colorless oil; 34 mg, 44% yield

**Rf**: 0.55 (PE/EtOAc : 9/1); **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.12 (m, 5H, Ph), 4.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37-3.15 (m, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.22 (td, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CCH), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CCH), 1.75-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.97 and 156.58 (C<sub>q</sub>), 138.05 (C<sub>q</sub>), 128.54 (C<sub>Ar</sub>), 127.86 (C<sub>Ar</sub>), 127.29 (C<sub>Ar</sub>), 84.08 (CCH), 68.58 (CCH), 61.40 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.18 and 49.99 (NCH<sub>2</sub>Ph), 46.15 and 45.44 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.00 and 26.82 (CH<sub>2</sub>), 25.58 (CH<sub>2</sub>), 18.13 (CH<sub>2</sub>), 14.72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 3297, 3252, 2926, 1689, 1421, 1229, 1117, 698, 630 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup>: 260.1651; found : 260.1646.

### N,N-dibenzylbut-3-yn-1-amine (IV.32)

Colorless oil; 15 mg, 20% yield

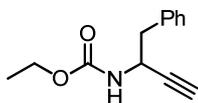


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 249.3502

**Rf** : 0.7 (PE/EtOAc: 95/5) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35-7.12 (m, 10H, Ph), 3.56 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>Ph), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 (td, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.86 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CCH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.32 (C<sub>q</sub>), 128.79 (C<sub>Ar</sub>), 128.29 (C<sub>Ar</sub>), 127.03 (C<sub>Ar</sub>), 83.00 (CCH), 69.09 (CCH), 58.10 (NCH<sub>2</sub>Ph), 52.06 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 17.06 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 3126, 1609, 731, 696, 638 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 250.1596; found : 250.1592.

### (1-Benzyl-prop-2-ynyl)-carbamic acid ethyl ester (from IV.49)

Colorless oil ; 21 mg, 57% yield 22 mg (59% yield)

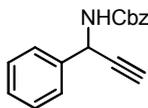


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 217.2637

**Rf** : 0.7 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27-7.16 (m, 5H, Ar), 4.76 (bs, 1H, NHCO), 4.66 (bs, 1H, NCH), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.98-2.84 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.4 (C<sub>q</sub>), 136.1 (C<sub>q</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.0 (C<sub>Ar</sub>), 82.5 (C≡CH), 72.4 (C≡CH), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 44.2 (CHN), 41.6 (PhCH<sub>2</sub>), 14.6 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3294, 3030, 2980, 2942, 1691, 1521, 1495, 1332, 1239, 1038, 749, 698, 644 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 218.1181; found : 218.1173.

### (1-Phenyl-prop-2-ynyl)-carbamic acid benzyl ester (from IV.58)

White solid ; 0.016 g, 60% yield

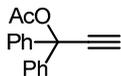


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 265.3065

**Mp**: 83°C **Rf** : 0.8 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.45-7.42 (m, 1H, Ar), 7.32-7.24 (m, 4H, Ar), 5.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.26-5.13 (m, 1H, NCH), 5.12-5.03 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 138.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 81.7 (C≡CH), 73.4 (C≡CH), 67.2 (OCH<sub>2</sub>), 46.8 (CHN) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3309, 3078, 3034, 2958, 1698, 1524, 1497, 1455, 1247, 953, 737, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 266.1181; found : 266.1183.

### Acetic acid 1,1-diphenyl-prop-2-ynyl esterdiol (from IV.59)

White solid ; 7 mg, 18% yield

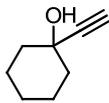


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 250.2919

**Mp**: 80°C **Rf** : 0.8 (DCM/MeOH/AcOH : 90/10/1) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59-7.55 (m, 4H, Ar), 7.41-7.32 (m, 6H, Ar), 3.03 (s, 1H, C≡CH), 2.22 (s, 3H, Me) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.2 (C<sub>q</sub>), 142.0 (C<sub>q</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 126.1 (C<sub>Ar</sub>), 82.3 (C<sub>q</sub>), 79.0 (C<sub>q</sub>), 78.1 (C≡CH), 21.8 (Me) ppm. **IR** : ν<sub>max</sub> = 3411, 3351, 2933, 2864, 1744, 1451, 1393, 1168, 1047, 981, 790, 678, 654, 639 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [MH]<sup>+</sup> : 273.0891; found : 273.0883.

### 1-Ethynyl-1-cyclohexanol (from IV.62)

Colorless oil ; 0.008 g, 21% yield

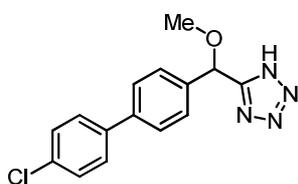


Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O  
Molecular Weight: 124,09

**Rf** : 0.53 (DCM/MeOH : 95/5) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.48 (s, 1H, C≡CH), 1.95-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.54 (m, 7H, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 87.7 (C≡CH), 72.1 (C≡CH), 68.5 (C<sub>q</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O [M]<sup>+</sup> : 124.0888; found : 124.0852.

### 5-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(methoxymethyl)-1H-tetrazole (IV.74)

Methanol was used as solvent instead of DCM

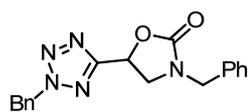
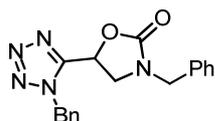


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O  
Molecular Weight: 300,7429

White solid; 41 mg, 60% yield

**Mp**: 190°C (deg); **Rf** : 0.25 (DCM/MeOH/AcOH : 96/2/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, MeOD): δ = 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 5.72 (s, 1H, CHOMe), 3.35 (s, 3H, CHOMe) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.27 (C<sub>q</sub>), 141.83 (C<sub>q</sub>), 140.36 (C<sub>q</sub>), 138.19 (C<sub>q</sub>), 134.77 (C<sub>q</sub>), 130.01 (C<sub>Ar</sub>), 129.55 (C<sub>Ar</sub>), 128.88 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 77.66 (CHOMe), 57.68 (Me) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 1485, 1437, 1075, 805, 654 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 301.0860; found : 301.0856.

### 3-benzyl-5-(1-benzyl-1H-tetrazol-5-yl)oxazolidin-2-one and 3-benzyl-5-(2-benzyl-1H-tetrazol-5-yl)oxazolidin-2-one



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 335,3599

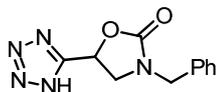
The reaction with DAST was done at -78°C and the mixture was slowly allowed to warm up to room temperature and to stir 20 more minutes.

Clearless oil

**Rf** : 0.2 (mino), 0.3 (majo) (PE/EtOAc: 7/3) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-7.14 (m, 10H<sup>M</sup> and 10H<sup>m</sup>, Ph), 5.76 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H<sup>m</sup>, TetCHHPh), 5.68 (s, 2H<sup>M</sup>, TetCH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H<sup>M</sup>, CHTet) 5.54 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H<sup>m</sup>, TetCHHPh), 5.31 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H<sup>m</sup>, CHTet), 4.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H<sup>M</sup> and 1H<sup>m</sup>, CH<sub>2</sub>NCHHPh), 4.37 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H<sup>M</sup>, CH<sub>2</sub>NCHHPh), 4.20 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H<sup>m</sup>, CH<sub>2</sub>NCHHPh), 4.06 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H<sup>m</sup>, CHHNCH<sub>2</sub>Ph), 3.85-3.65 (m, 2H<sup>M</sup> and 1H<sup>m</sup>, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>Ph) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.91 (C<sub>q</sub><sup>M</sup>), 156.87 (C<sub>q</sub><sup>M(CO)</sup>), 155.75 (C<sub>q</sub><sup>m(CO)</sup>), 151.37 (C<sub>q</sub><sup>m</sup>), 135.26 (C<sub>q</sub>), 134.64 (C<sub>q</sub>), 132.63 (C<sub>q</sub>), 132.59 (C<sub>q</sub>), 129.38 (C<sub>Ar</sub>), 129.32 (C<sub>Ar</sub>), 129.27 (C<sub>Ar</sub>), 129.15 (C<sub>Ar</sub>), 129.06 (C<sub>Ar</sub>), 128.92 (C<sub>Ar</sub>), 128.60 (C<sub>Ar</sub>), 128.40 (C<sub>Ar</sub>), 128.26 (C<sub>Ar</sub>), 128.20 (C<sub>Ar</sub>), 128.15 (C<sub>Ar</sub>), 128.12 (C<sub>Ar</sub>), 66.03 (C<sup>M</sup>HTet), 64.57 (C<sup>m</sup>HTet), 57.22 (TetC<sup>M</sup>H<sub>2</sub>Ph), 51.97 (TetC<sup>m</sup>H<sub>2</sub>Ph), 48.54 (CH<sub>2</sub>NC<sup>m</sup>H<sub>2</sub>Ph), 48.47 (CH<sub>2</sub>NC<sup>M</sup>H<sub>2</sub>Ph), 48.00 (C<sup>M</sup>H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>Ph), 46.90 (C<sup>m</sup>H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>Ph) ppm. **IR**: ν<sub>max</sub> = 1745, 1436, 1261, 1053, 1030, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 336.1460; found : 336.1460.

### 3-benzyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)oxazolidin-2-one (IV.79)

Reaction with SOCl<sub>2</sub>.



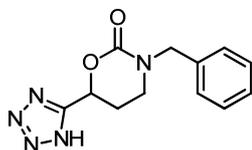
Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 245,2373

White solid; 105 mg, 88% yield

**Mp:** 129-131°C; **Rf:** 0.1 (DCM/MeOH/AcOH : 96/2/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34-7.14 (m, 5H, Ph), 5.78 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, *CH*Tet), 4.48 and 4.30 (two d, *J* = 14.9 Hz, 2H, *NCH*<sub>2</sub>Ph), 3.89 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, *NCHHCH*Tet), 3.77 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H, *NCHHCH*Tet) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.09 (C<sub>q</sub>), 155.97 (C<sub>q</sub>), 134.47 (C<sub>q</sub>), 129.08 (C<sub>Ar</sub>), 128.45 (C<sub>Ar</sub>), 128.17 (C<sub>Ar</sub>), 66.31 (*CH*Tet), 48.60 (*NCH*<sub>2</sub>*CH*Tet), 48.44 (*NCH*<sub>2</sub>Ph) ppm. **IR:** ν<sub>max</sub> = 1746, 1436, 1261, 1053, 1029, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 246.0994; found : 246.0991.

### 3-benzyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-oxazinan-2-one (IV.87)

Reaction with SOCl<sub>2</sub>.



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 259,2639

Pasty solid; 91 mg, 70% yield

**Rf:** 0.4 (DCM/MeOH/AcOH : 96/4/2) ; **<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32-7.13 (m, 5H, Ph), 5.83-5.69 (m, 1H, *CH*Tet), 4.54 (s, 2H, *NCH*<sub>2</sub>Ph), 3.46-3.20 (m, 2H, *NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.60-2.29 (m, 2H, *NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.64 (C<sub>q</sub>), 153.68 (C<sub>q</sub>), 135.30 (C<sub>q</sub>), 129.01 (C<sub>Ar</sub>), 128.23 (C<sub>Ar</sub>), 128.00 (C<sub>Ar</sub>), 70.71 (*CH*Tet), 53.04 (*NCH*<sub>2</sub>Ph), 42.81 (*NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.01 (*NCH*<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR:** ν<sub>max</sub> = 3034, 2932, 1668, 1445, 1266, 1238, 1135, 725, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (TOF MSES positive mode) *m/z* calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [MH]<sup>+</sup> : 260.1147; found : 260.1145.