



HAL
open science

Réactions domino et semi-hydrogénation anti des alcynes ; Imidates et amidines : synthèse et activité biologique

Radhouan Maazaoui

► **To cite this version:**

Radhouan Maazaoui. Réactions domino et semi-hydrogénation anti des alcynes ; Imidates et amidines : synthèse et activité biologique. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; Faculté des sciences de Bizerte (Tunisie), 2017. Français. NNT : 2017PA066334 . tel-01799642

HAL Id: tel-01799642

<https://theses.hal.science/tel-01799642>

Submitted on 25 May 2018

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.

Université Pierre et Marie Curie

Université de Carthage

Thèse de doctorat en **Chimie Organique**

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre-406

Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Equipe ROCS

**Réactions domino et semi-hydrogénation *anti* des alcynes;
Imidates et amidines: Synthèse et activité biologique**

Présentée par

Radhouan MAAZAoui

Dirigée par le Pr **Fabrice Chemla** et le Pr **Raoudha Abderrahim** et sous la
supervision de Dr **Olivier Jackowski**

Soutenue publiquement le 23 Novembre 2017

Devant un jury composé de :

Pr Guillaume PRESTAT	Université Paris Descartes	Rapporteur
Dr Sophie BEZZENINE-LAFOLLEE	Université Paris Sud	Rapporteur
Pr Matthieu SOLLOGOUB	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Pr Bassem JAMOSSI	Université de Carthage	Examineur
Pr Raoudha ABDERRAHIM	Université de Carthage	Examineur
Pr Fabrice CHEMLA	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Dr Olivier JACKOWSKI	Université Pierre et Marie Curie	Invité

Remerciements

Ce travail de recherche est le fruit d'une cotutelle entre l'Université Pierre et Marie Curie et l'Université de Carthage. La présente étude a été réalisée au sein du Laboratoire de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire du côté Français (IPCM-CNRS) et à la Faculté des Sciences de Bizerte (LPMLNH) du côté Tunisien.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de thèse Monsieur Fabrice CHEMLA, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie qui m'a donné l'opportunité d'effectuer ce travail, pour ses conseils scientifiques, sa grande disponibilité, ses encouragements et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de la thèse. Je remercie vivement ma directrice de thèse, Madame Raoudha ABDERRAHIM, Professeur à la Faculté des Sciences de Bizerte, pour m'avoir apporté la rigueur scientifique nécessaire à son bon déroulement, pour sa gentillesse et sa grande disponibilité. Le partage de l'ensemble de ses connaissances m'a toujours permis de travailler dans les meilleures conditions.

Pour m'avoir donné ma chance, m'avoir encadré au quotidien, pour m'avoir guidé tout en me laissant libre de mes choix, je tiens à remercier mon codirecteur de thèse, Olivier JACKOWSKI, Maître de Conférences.

Je remercie vivement Monsieur Guillaume PRESTAT, Professeur à l'Université Paris Descartes et Madame Sophie BEZZENINE LAFOLLÉE, Maître de Conférences à l'Université Paris-Sud, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je leur exprime toute ma gratitude pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de ce travail.

Je tiens à remercier, Monsieur Matthieu SOLLOGOUB, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, et Monsieur Bassem JAMOSSI, Professeur à l'Université de Carthage, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Je n'oublie pas de remercier tous les collègues de l'équipe ROCS (IPCM) et tous les membres de la Faculté des Sciences de Bizerte (LPMLNH) enseignants, chercheurs, techniciens et personnels administratifs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Merci également à tous mes amis qui m'ont soutenu durant toutes ses années. Je remercie ma famille qui, depuis toujours, m'a soutenu et supporté dans mes choix malgré mes nombreuses périodes de doute.

Sommaire

Introduction générale	8
Partie 1: Domino Méthylénation–Hydrogénation des aldéhydes et des Cétones	10
I. Avant propos	12
II. Les différentes méthodes de méthylation	16
II.1. La réaction de Wittig	17
II.2. La réaction de Peterson.....	19
II.3. Les réactions de Tebbe-Petasis	20
II.4. Les méthylationes à l'aide des réactifs <i>gem</i> -dimétalliques	21
II.5. Méthylation par catalyse	24
II.6. Procédé tandem incluant une méthylation	25
II.7. Conclusion	27
III. Domino méthylation–hydrogénation des aldéhydes	28
III.1. Étude avec réactif de Nysted	29
III.2. Étude avec réactif de Matsubara	30
III.2.1. Préparation de réactif de Matsubara ($\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$).....	30
III.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles	34
III.2.3. Étude mécanistique	35
III.2.4. Étendue de la transformation en cascade et synthèses des substrats	38
III.3. Conclusion.....	43
IV. Extrapolation du procédé domino aux cétones	44
IV.1. Cas des cétones α -substituées par un atome d'oxygène	44
IV.2. Optimisation des conditions réactionnelles.....	45
IV.3. Étendue et limitaion de la réaction.....	47
IV.4. Conclusion	49
V. Conclusion et perspectives	50
Partie 2: Semi–hydrogénation <i>anti</i> des alcynes	52
I. Avant propos	54
II. Considérations bibliographiques sur la semi-hydrogénation <i>anti</i> d'alcynes	56
II.1. Métaux dissous	56
II.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène.....	57
II.3. Hydrogénation catalytique sous atmosphère d'hydrogène	65
II.4. Conclusion	69

III. Étude semi-hydrogénation <i>anti</i>	70
III.1. Étude préliminaire	70
III.2. Optimisation du procédé de semi-hydrogénation	74
III.2.1. Influence de catalyseur	74
III.2.2. Influence de la source de zinc	75
III.2.3. Influence du ligand	77
III.2.4. Influence du solvant	78
III.2.5. Influence des sels	79
III.2.6. Étude mécanistique	81
III.3. Étendue et limites de la réaction	90
III.3.1. Synthèse des substrats	90
III.3.2. Étendue et limites de la réaction	92
III.3.3. Conclusion.....	97
IV. Conclusions et perspectives	98
Partie 3: Imidates et amidines:synthèse et activité anti-oxydante	100
I. Avant propos	102
II. Réactions essentielles de la furfurylamine	106
II.1. Réaction sur les carbonyles	106
II.2. Utilisation dans une substitution nucléophile	107
II.3. Condensation sur le groupe thioisocyanate	108
II.4. Réaction multi-composante catalysée par de Ni.....	108
II.5. Réactions par catalyse.....	109
II.6. Conclusion	110
III. Synthèse et réactivité des imidates vis-à-vis des amines primaires	111
III.1. Synthèses des imidates à partir des amines primaires	111
III.1.1. Obtention d' imidate à partir d'hydrazide	111
III.1.2. Obtention d'imidate à partir de phénylhydrazide.....	112
III.1.3. Synthèse de dérivé de <i>N</i> -(1-éthyléthylène)	112
III.2. Réactivité des imidates vis-à-vis des amines primaires : synthèse des amidines..	113
III.2.1. Obtention des amidines à partir des imidates	114
III.2.2. Obtention des amidines par catalyse	114
III.3. Conclusion.....	115
IV. Développement d'un procédé : synthèse des amidines et ses dérivées.....	116
IV.1. Synthèse des imidates	116
IV.1.1. Optimisations des conditions réactionnelles et étendue de la réaction	116

IV.1.2. Étendue de la réaction	118
IV.1.3. Conclusion	118
IV.2. Synthèse des amidines <i>via</i> des imidates.....	119
IV.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles	119
IV.2.2. Étendue de la réaction	120
IV.2.3. Conclusion	121
IV.3. Conclusion	121
V. Évaluation de l'activité anti-oxydante des imidates et amidines synthétisées	122
V.1. Évaluation de l'activité anti-oxydante des imidates.....	122
V.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante des imidines.....	126
V.3. Conclusion.....	130
VI. Conclusions et perspectives	131
Conclusion générale	134
Partie expérimentale	136

Introduction générale

Cette thèse a été réalisée en cotutelle sur deux thématiques différentes et indépendantes. Tout d'abord, la réactivité des organométalliques (*gem*-dimétalliques et métaux de transition) a été évaluée à l'Université Pierre et Marie Curie. En parallèle, la synthèse de composés aromatiques (imidates et amidines) et le contrôle leurs propriétés biologiques ont été étudiées à l'Université de Carthage.

À la fin du dernier siècle, les réactions « one-pot » sont apparues comme une solution pour réduire les étapes de traitement et de purification d'une réaction chimique, ce qui permet un gain de temps et d'augmenter le rendement chimique global. Parmi les nombreuses réactions « one pot », le processus domino, appliqué à la réaction de méthylation-hydrogénation des carbonyles à l'aide de *gem*-bimétalliques, nous a particulièrement intéressés.

Par ailleurs, la réaction de semi-hydrogénation *anti* d'alcynes a également été proposée en utilisant des conditions douces et simples à mettre en œuvre.

Enfin, les synthèses d'imidates et d'amidines à partir de furfurylamine ont été envisagées. L'activité biologique de ces composés sera également évaluée.

L'objectif de cette thèse est donc de mettre au point de nouveau processus domino méthylation-hydrogénation, de développer la semi-hydrogénation *anti* d'alcynes et de préparer de nouveaux imidates et amidines non naturels biologiquement actifs.

La première partie de ce manuscrit sera consacré à étudier un nouveau procédé en cascade méthylation-hydrogénation des aldéhydes et des cétones en combinant le réactif de Matsubara et le catalyseur de Wilkinson. Dans la deuxième partie de ce manuscrit, seront tout d'abord présentés des considérations bibliographiques concernant la semi-hydrogénation *anti* des alcynes et puis l'étude, l'extension et les limites de cette réaction. La troisième et la dernière partie traitera de la synthèse des imidates et des amidines et l'évaluation de leurs propriétés anti-oxydantes, avant de terminer par une conclusion générale.

Partie 1

Domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes et des cétones

I. Avant propos

La mise en place de nouveaux procédés de synthèse organique, à la fois respectueux de l'environnement et répondant aux besoins économiques, représente à l'heure actuelle le défi majeur de la chimie organométallique et sa source principale d'innovation. L'impact environnemental des procédés industriels de synthèse en chimie fine est principalement lié à la génération de sous-produits et à l'utilisation des solvants organiques qui sont pour la plupart volatiles, toxiques et issus de sources non renouvelables.¹ Plus précisément, il est estimé que les solvants organiques sont responsables de 75–80% des déchets produits dans les procédés de synthèse d'intermédiaires pharmaceutiques. Or, de manière intéressante, 66–75% de la consommation de ces solvants est liée au nettoyage des réacteurs et non pas à la mise en œuvre de la réaction en elle-même.^{1b} Il apparaît alors évident que la découverte de nouveaux procédés permettant de limiter le nombre d'étapes de synthèse et d'intermédiaires (donc d'opérations élémentaires) nécessaires à une transformation donnée aura un impact décisif dans la réduction de la consommation de solvants organiques en chimie fine. Cette notion dite d'économie d'étapes représente un des axes majeurs du cadre de travail communément admis pour évoluer vers une chimie durable et défini par les 12 principes fondateurs de la « chimie verte ».² Une réponse possible à cette problématique consiste à développer des procédés dits « one-pot » qui permettent la réalisation de plusieurs transformations sans avoir à isoler d'intermédiaires.³ Ce type d'approche permet donc de réduire les étapes de traitement et de purification qui sont le plus souvent les sources principales de déchets.⁴

Le concept de réaction en un seul pot est basé sur la formation de composés et leur implication directe dans une ou plusieurs autres transformations dans un seul et même réacteur. Il est important de souligner que ces procédés nécessitent une compatibilité totale des réactifs, des catalyseurs, des solvants, mais également des produits et sous-produits des réactions mises en jeu. Par ailleurs, le terme de réactions tandem est très souvent utilisé pour nommer les réactions en un seul pot de façon générale. L'utilisation des réactions « one-pot »,

¹ a) Sheldon, R. A., *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1273. b) Constable, D. J. C., Dunn, P. J., Hayler, J. D., Humphrey, G. R., Leazer, J. L., Linderman, R. J., Lorenz, K., Manley, J., Pearlman, B. A., Wells, A., Zaks, A., Zhang, T. Y., *Green Chem.*, **2007**, *9*, 411.

² a) Anastas, P. T., Kirchoff, M. M., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686. b) Anastas, P.T., Warner, J. C., *Green chemistry theory and practice*, Oxford, Oxford University Press, **1998**, pp135.

³ a) Tietze, L. F., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115. b) Tietze, L. F., Brasche, G., Gericke, K., *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. c) Poli, G., Giambastiani, G., Heumann, A., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5959.

⁴ Bruggink, A.; Schoevaart, R.; Kieboom, T., *Org. Process. Res. Dev.* **2003**, *7*, 622.

notamment les procédés catalytiques, a ainsi connu un essor à partir des années 1990.⁵ Cependant une terminologie spécifique, telle que tandem séquentiel et tandem domino, est apparue au cours des recherches. Nous nous attacherons donc à définir chacune de ces terminologies.

Réactions dites tandem séquentielles

Les réactions tandem séquentielles sont caractérisées par la mise en œuvre consécutive de deux conditions réactionnelles (ou plus) dans un même ballon, alors que celles-ci pourraient être réalisées l'une après l'autre de façon indépendante.⁶ Ainsi, la première réaction permet de former un produit qui, après ajout d'autres réactifs dans le milieu, peut être transformé en un autre substrat plus complexe. Il est important de noter que l'espèce intermédiaire pourrait être isolée, mais le fait de réaliser les deux réactions dans la même verrerie, évite une étape de purification. Puisque d'autres réactifs doivent être ajoutés après achèvement de la première réaction, il est préférable que le solvant utilisé soit commun aux deux réactions ou qu'un mélange de solvants soit toléré (**Schéma 1**).

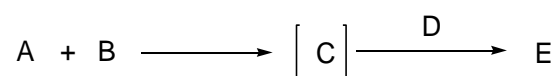


Schéma 1

Un exemple de réactions réalisées en un seul pot de façon séquentielle est la cycloaddition de type [4+2], suivie par une autre réaction de Diels-Alder. (**Schéma 2**).⁷ L'obtention du composé **2** souhaité à partir de l'ester méthylique de l'acide propiolique **1** a été réalisée avec un bon rendement (89%) et de bonne diastéréosélectivité (99% *ee*).

⁵ Pour des revues sur les réactions « one-pot » et leur utilisation : a) Parsons, P. J., Penkett, C. S., Shell, A. J., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 195. b) Padwa, A.; Weingarten, M.D., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223. c) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3. d) Denmark, S. E., Thorarensen, A. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 137. e) Wasilke, J.-C., Obrey, S. J., Baker, R. T., Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.

⁶ Pour des exemples choisis de réactions séquentielles en un seul pot, voir : a) Dixon, D. J., Ley, S. V., Rodriguez, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4763. b) Boto, A., Hernandez, D., Hernandez, R., Alvarez, E. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9523. c) Li, J. Y., You, S. Y., Cai, M. Z., *J. Chem. Res., Synop.* **2008**, 429. d) Evans, P. A., Andrews, W., *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5426. e) Mitchell, T. A., Zhao, C., Romo, D., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9544.

⁷ Scott Denmark, E., Thorarensen, A., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 13.

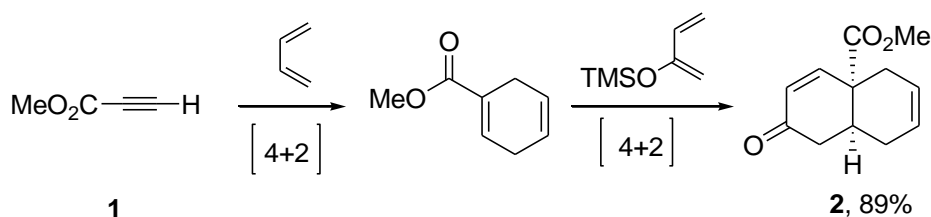


Schéma 2

Réactions dites tandem domino

Le deuxième type est le procédé tandem en cascade ou domino, qui est caractérisé par la formation d'intermédiaire transformé *in situ* en produit souhaité à partir d'un seul type de condition réactionnelle appliqué au début du processus (**Schéma 3**).^{3a, 5b, 8}

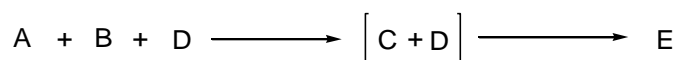


Schéma 3

Ces réactions sont généralement des cyclisations qui procèdent en chaîne. Elles sont inspirées de la biosynthèse de stéroïdes comme le lanostérol **4**, obtenu par transformation du squalène A **3**, avec la formation de quatre liens carbone-carbone et de six centres stéréogéniques (**Schéma 4**).⁹

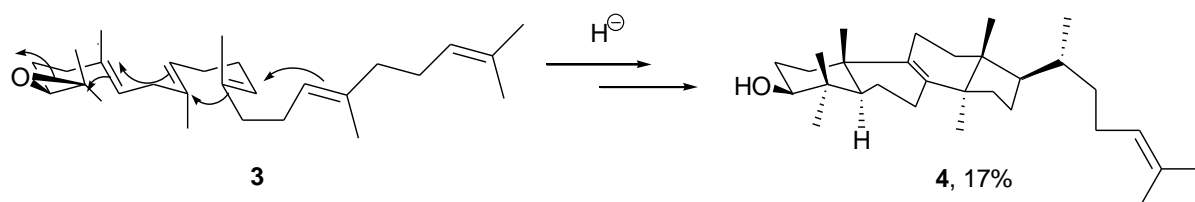


Schéma 4

⁸c) Enders, D., Grondal, C., Huttel, M. R. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1570. d) Enders, D., Narine, A. A., Benninghaus, T. R., Raabe, G., *Synlett*, **2007**, *11*, 1667. e) Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J., Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7134. f) Bunce, R. A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 13103.

⁹a) Corey, E. J., Russey, W. E., De Montellano, P. R. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4750, b) Corey, E. J.; Virgil, S.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025, c) Corey, E.J., Virgil, S.C., Sarshar, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171.

Ainsi, les réactions tandems sont des procédés généralisés en synthèse organique. Leur efficacité est un gain de temps pour le chimiste organicien puisqu'elles permettent d'obtenir un composé élaboré à partir de produits de départ plus simples en une seule opération. Parmi ces réactions, on trouve notamment les processus domino qui sont un moyen très efficace de produire une variété de composés tout en minimisant le nombre de manipulations, de réactifs et de solvants, réduisant ainsi la quantité de déchets générés et améliorant l'efficacité globale.

Plus particulièrement, un procédé « one-pot » incluant la formation de liaison C-C reste un enjeu majeur de la synthèse organique et la réaction de méthylation présente tous les critères pour être incluse dans des procédés tandem. En effet, la méthylation de carbonyle est une méthode évidente pour la création de liaison C-C et l'alcène résultant offre un intermédiaire clé pour une transformation ultérieure.

Tout d'abord, nous aborderons brièvement les différentes méthodes de méthylation, puis nous détaillerons le développement d'un processus domino méthylation-hydrogénation sur des aldéhydes et enfin nous exposerons son extension aux cétones.

II. Les différentes méthodes de méthylation

La réaction de méthylation est une transformation couramment utilisée pour la formation d'alcènes terminaux à partir de dérivés carbonylés : la double liaison C=O est remplacée par une double liaison C=CH₂ (Schéma 5).

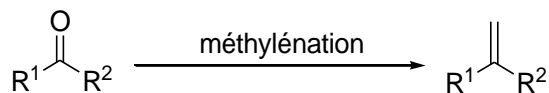


Schéma 5

Cette réaction permet ainsi d'obtenir une fonctionnalité présente dans de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique. En effet, les synthèses de différents sesquiterpènes, comportant notamment des unités méthylènes (Schéma 6) comme par exemple l'élatol,¹⁰ la frondosin A,¹¹ la paeonilactone B,¹² ou le kelsoene¹³ ont toutes nécessité cette étape de méthylation qui peut-être réalisée par différentes méthodes que nous allons présenter.

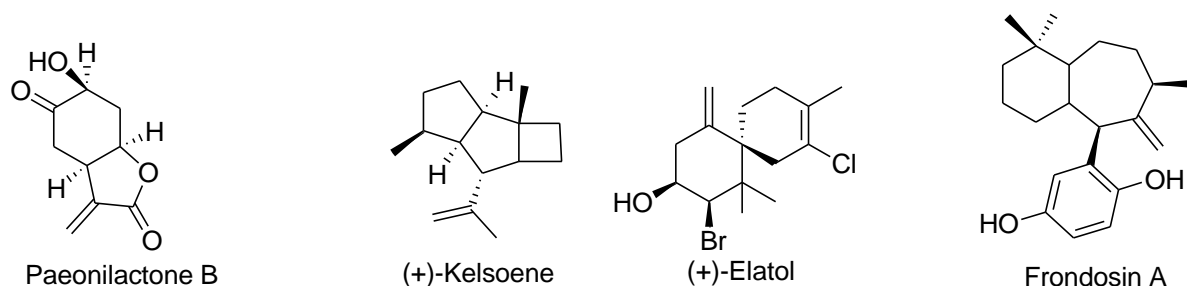


Schéma 6

¹⁰ Pour des synthèses de l'élatol, voir: a) Sims, J.J., Lin, G. H. Y. , Wing, R. M., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 3487, b) White, D.E., Stewart, I. C., Grubbs, R.H., Stoltz, B. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 810.

¹¹ a) Trost, B. M., Hu, Y., Horne, D. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11781, b) Li, X., Keon, A. E., Sullivan, J. A., Ovaska, T. V., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3287.

¹² a) Jonasson, C., Ronn, M., Backvall, J. E., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2122, b) Edwards, M. G., Kenworthy, M. N., Kitson, R. R. A., Scott, M. S., Taylor, R. J. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1935.

¹³ a) Mehta, G., Srinivas, K., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2855, b) Zhang, L., Koreeda, M., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3755.

II.1. La réaction de Wittig

Au début du siècle dernier, Staudinger et Meyer ont synthétisé l'ylure de diphénylméthyltriphénylphosphonium **5**, qu'ils ont ensuite mis en présence de diphénylcétène **6** ou de phénylisocyanate **8** pour observer la formation de doubles liaisons C=C avec respectivement la formation des composés **7** et **9** (Schéma 7).¹⁴

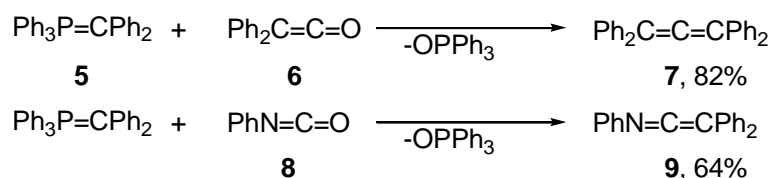


Schéma 7

Malheureusement, Staudinger n'a pas approfondi l'étude de la réactivité des ylures de phosphore. Mais, trente ans plus tard Wittig et Geissler ont rapporté la réaction de méthylation entre l'ylure de diphénylméthyltriphénylphosphonium et la benzophénone, formant l'oxyde de triphénylphosphine **13** et le 1,1-diphényléthylène **12** avec un rendement de 84%.¹⁵ La formation de l'ylure de phosphore est réalisée par traitement de l'iodure de méthyltriphénylphosphonium **10** avec du phényllithium **11** (Schéma 8).

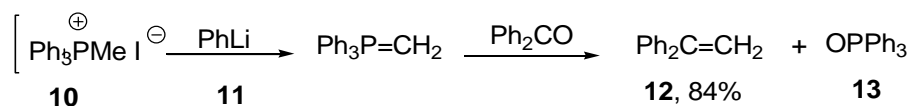


Schéma 8

Wittig a activement contribué à son développement,¹⁶ l'étendant à des ylures plus complexes. Grâce à ses travaux sur l'oléfination des composés carbonylés par les phosphoranes, Wittig fut invité par BASF en Allemagne, pour appliquer sa méthode à la synthèse de la Vitamine A à l'échelle industrielle. C'était le début de l'utilisation régulière de cette réaction en synthèse organique.¹⁷ Reconnaisant l'importance de cette découverte, Wittig fut récompensé par le prix Nobel de Chimie en 1979.¹⁸ Des études sur le mécanisme de cette réaction ont été par

¹⁴ a) Staudinger, H., Meyer, J., *Helv. Chim. Acta.*, **1919**, 2, 635, b) Staudinger, H., Brauholtz, W., *Helv. Chim. Acta.*, **1921**, 4, 897.

¹⁵ Wittig, G. G., Geissler, G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580, 44.

¹⁶ a) Wittig, G., Schöllkopf, U., *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318, b) Wittig, G., Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654.,

c) Wittig, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1956**, 68, 505, d) Wittig, G., Weigmann, H.-D., Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 676, e) Schlosser, M., Christmann, K. F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 708, 1.

¹⁷ Pommer, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1977**, 89, 437.

¹⁸ Georg Wittig et Herbert C. Brown ont reçu le Prix Nobel de chimie en 1979 "for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, in to important reagents in organic synthesis". Voir : Wittig, G., *Science*, **1980**, 210, 600.

ailleurs entreprises par plusieurs équipes pour comprendre la réactivité entre la fonction carbonyle et les ylures de phosphores.¹⁹ Une espèce oxaphosphétane a été mise en évidence comme intermédiaire de la réaction par synthèse²⁰ et par étude RMN du ³¹P.²¹ Dans les années 80, les études ont finalement appuyé l'hypothèse que les 1,2-oxaphosphétanes **14a**, **14b** étaient les intermédiaires clés dans la réaction de Wittig et que leur stéréochimie rendait compte de la stéréochimie de la réaction lors de la formation d'alcènes internes (**Schéma 9**).²²

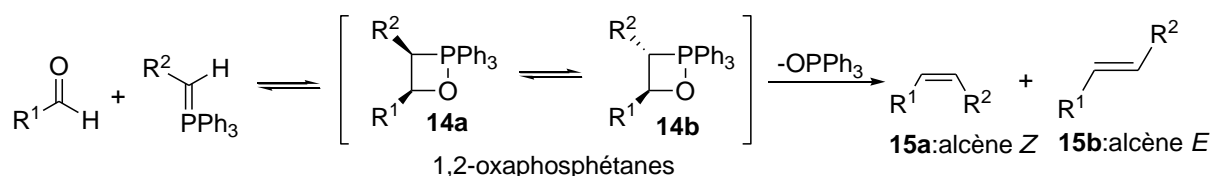


Schéma 9

Cette stéréochimie est grandement influencée par les conditions réactionnelles. Nous ne les détaillerons pas et resterons centrés uniquement sur les réactions de méthylation. La réaction de Wittig est donc une méthode de choix pour la formation des doubles liaisons C=C terminales et est largement utilisée en synthèse totale.

Nous pouvons par exemple citer la préparation de 1,2-Diphényl-2-méthyl-6-hepten-1-one **17**²³. Une ozonolyse de l'alcène **16** suivie par une réaction de Wittig ont ainsi permis de former une double liaison terminale de composé **17** (**Schéma 10**).

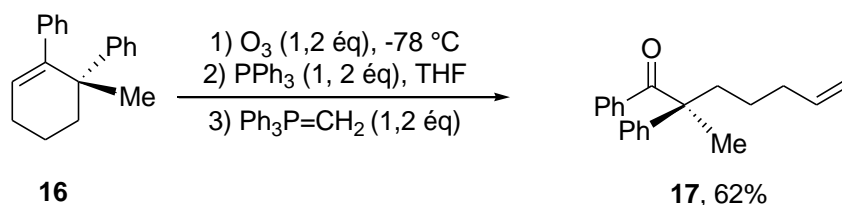


Schéma 10

¹⁹Pour une revue sur les ylures de phosphore, voir: Kolodiazhnyi, O. I. In *Phosphorus Ylides*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

²⁰ a) Birum, G. H., Matthews, C. N. *Chem. Commun.*, **1967**, 137, b) Mazhar-Ul-Haque, Caughlan, C. N., Ramirez, F., Pilot, J. F., Smith, C. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5229.

²¹Vedejs, E., Snoble, K. A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5778.

²²a) Vedejs, E., Fleck, T., Hara, S., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4637, b) Vedejs, E., Marth, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3948, c) Vedejs, E., Fleck, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5861, d) Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., Duhl-Emswiler, B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 217, e) Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., Mutter, M. S., Inners, R. R., Almond, H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1068, f) Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., Mutter, M. S., Whittle, R. R., Olofson, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7664, g) Bestmann, H. J., *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 771, i) Holler, R., Lischka, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4632, h) Volatron, F., Eisenstein, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6117, j) Volatron, F., Eisenstein, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1.

²³ Paquette, L. A., Gilday, J. P., Maynard, G. D., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5044.

Cependant, elle présente encore quelques limitations. On peut citer notamment le manque de réactivité vis-à-vis des composés carbonyles encombrés,²⁴ les conditions basiques de la réaction pouvant provoquer l'épimérisation de substrats sensibles et les effets de sel qui peuvent en découler.²⁵ C'est pourquoi, d'autres méthodes alternatives ont été développées.

II.2. La réaction de Peterson

D. J. Peterson a montré en 1968 que le composé organométallique **18** substitué en α par un groupement TMS pouvaient réagir avec le dérivé carbonyle **19** pour donner l'oléfine correspondant **21**, *via* un intermédiaire β -silylcarbinol **20** (Schéma 11).²⁶

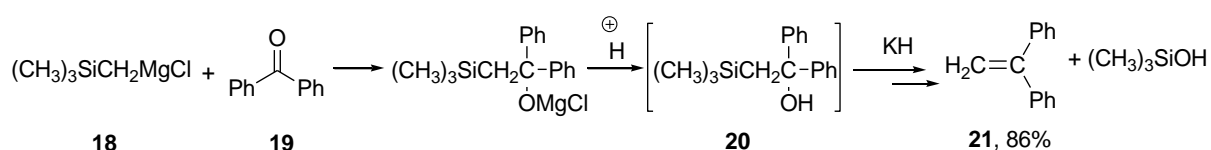


Schéma 11

En 1987, Johnson et Tait ont amélioré la réaction en utilisant du chlorure de cérium(III).²⁷ Ainsi des composés β -hydroxysilanes **23** sont formés par addition de composés carbonyles **22** à un mélange de TMSCH₂Li et de CeCl₃ à -78°C. Un traitement basique ou l'addition d'ion fluor permet de générer l'oléfine désirée **24** (Schéma 12). Cependant, cette méthodologie, utilisant la base forte TMSCH₂Li, est peu utilisée pour les réactions de méthylation du fait de sa faible chimiosélectivité.

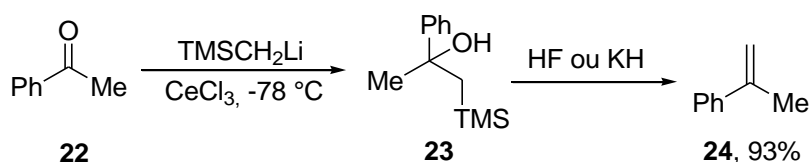


Schéma 12

Une méthode pratique et douce pour la synthèse des α -cyanoénamines **26** basées sur l'oléfination de Peterson a été développée. Pour ces oléfines sensibles et hautement fonctionnalisées, la présente méthode est supérieure à la condensation de Horner-Emmons,

²⁴ Sowerby, R. L., Coates, R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4758.

²⁵ a) Reitz, A. B., Nortey, S. O., Jordan, A. D., Mutter, M. S., Maryanoff, B. E., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3302.
b) Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863.

²⁶ Peterson, D. J., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 780.

²⁷ Johnson C. R., Tait, B. D., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 281.

manifestée par les rendements plus élevés (dans ce cas-là 93%) et la portée plus large (Schéma 13).²⁸

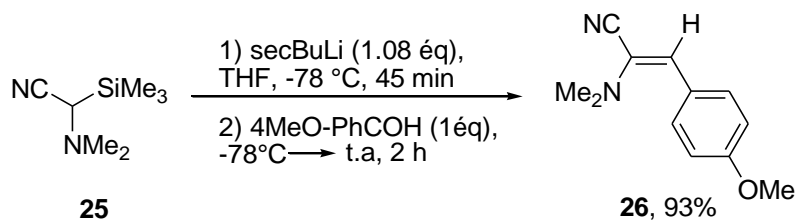


Schéma 13

II.3. Les méthylénations de Tebbe-Petasis

Une alternative à ces deux méthodes consiste à utiliser des dérivés du titane en quantité stœchiométrique et plus particulièrement le réactif de Tebbe **27**²⁹ et le réactif de Petasis **28**³⁰ qui sont essentiellement utilisés pour la méthylation de liaison C=O. Les réactifs de Tebbe et de Petasis sont les précurseurs d'une espèce carbénique méthylidènetitanocène **29** qui est plus nucléophile et beaucoup moins basique que le réactif de Wittig correspondant (Schéma 14). Une addition nucléophile sur le carbonyle puis l'élimination d'un oxyde de titane entraînent la formation de l'alcène **30**. Les cétones plus encombrées ou énolisables réagissent avec de bons rendements. De plus, ces conditions réactionnelles, plus douces, tolèrent une large gamme de groupements fonctionnels.

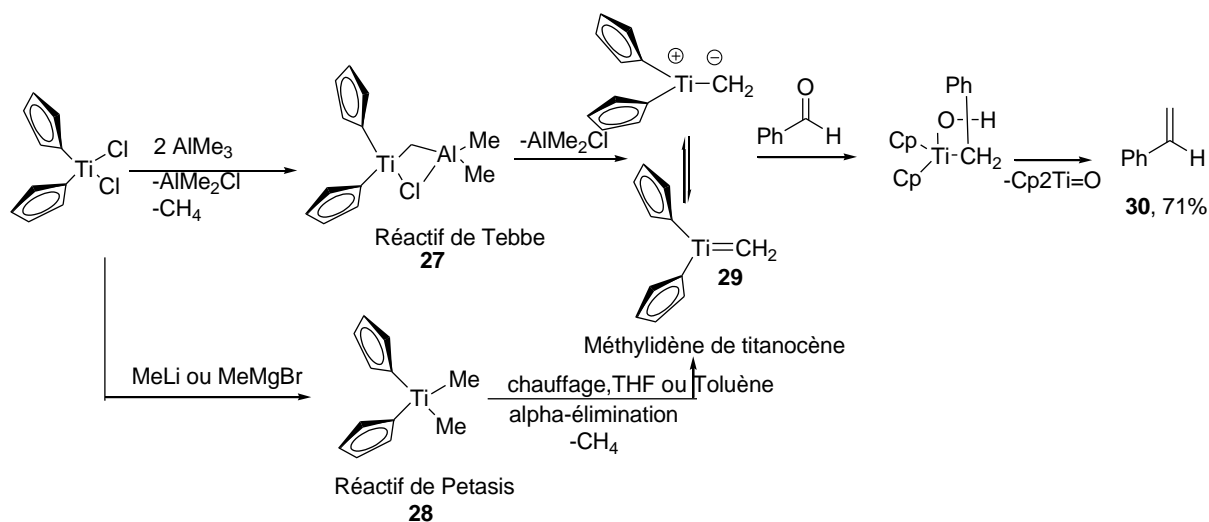


Schéma 14

²⁸ Adam, W., Ortega-Schulte, C. M., *Synlett*, **2003**, 3, 414.

²⁹ Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3611.

³⁰ a) Petasis, N. A., Bzowej, E. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6392; b) Payack, J. F., Hughes, D. F., Cai, D., Cottrell, I. F., Verhoeven, T. R., *Org. Synth*, **2002**, 79, 1922.

En outre, les transformations des esters et des amides respectivement en éthers d'énol³¹ ou d'énamines³² sont également réalisables. Cependant, lors de l'utilisation du réactif de Tebbe **27**, la présence de sels d'aluminium dans le milieu réactionnel, peut entraîner des complications (dégradation) comme dans le cas des β -lactones. Le réactif de Petasis **28** permet alors d'apporter une solution puisqu'il ne génère pas de sel d'aluminium.³³

L'utilisation de carbènes de type Schrock dans les réactions de méthylation ne se limite pas au titane. Ainsi, les carbènes de zirconium,³⁴ thallium,³⁵ niobium⁴¹, molybdène³⁶ et tungstène³⁷ sont également actifs dans les réactions d'oléfinations. Toutefois, ces espèces sont généralement plus instables et sont peu utilisées en synthèse.

II.4. Les méthylation à l'aide des réactifs *gem*-dimétalliques

Par analogie au réactif du titane, il est possible d'utiliser des composés *gem*-dimétalliques : l'addition nucléophile suivie d'une β -élimination conduit à la formation d'un alcène avec libération d'oxyde de métal (**Schéma 15**).

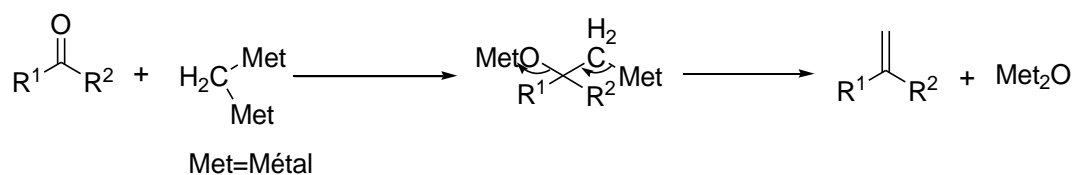


Schéma 15

La préparation de composés méthylène *gem*-dimétalliques a tout d'abord concerné les espèces organomagnésiens. Ce réactif méthylène dimagnésien **32** a été préparé à partir du dibromométhane ou du diiodométhane et d'un amalgame Mg/Hg dans un mélange d'éther/benzène. Son application en tant que réactif de méthylation a ainsi été démontrée sur

³¹ a) Pine, S. H., Pettit, R. J., Geib, G. D., Cruz, S. G., Gallego, C. H., Tijerina, T., Pine, R. D., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1212, b) Rajanbabu, T. V., Reddy, G. S., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5458.

³² a) Cannizzo, L. F., Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2316, b) Tanino, K., Shoda, H., Nakamura, T., Kuwajima, I., *TetrahedronLett.*, **1992**, *33*, 1337, c) Pelloux Leon, N., Minassian, F., Levillain, J., Ripoll, J. L., Vallée, Y., *TetrahedronLett.*, **1998**, *39*, 4813.

³³ a) Dollinger, L. M., Howell, A. R., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7248, b) Dollinger, L. M., Ndakala, A. J., Hashemzadeh, M., Wang, G., Wang, Y., Martinez, I., Arcari, J. T., Galluzzo, D. J., Howell, A. R., Rheingold, A. L., Figueroa, J. S., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7074.

³⁴ a) Hartner, Jr., F. W., Schwartz, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4979, b) Hartner, Jr., F. W., Clift, S. M., Schwartz, J., *Organometallics*, **1987**, *6*, 1346.

³⁵ Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6796.

³⁶ Kauffmann, T., Fiegenbaum, P., Wiescholke, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1984**, *23*, 531.

³⁷ Freudenberg, J. H., Schrock, R. R., *Organometallics*, **1986**, *5*, 398.

des aldéhydes et des cétones³⁸ (**Schéma 16**). Toutefois, la proportion de Mg dans l'amalgame étant inférieur à 5%, la quantité de Hg nécessaire est plus que conséquente. Ainsi, cette méthode présente deux limitations majeures : la génération importante de déchets et la toxicité du mercure.

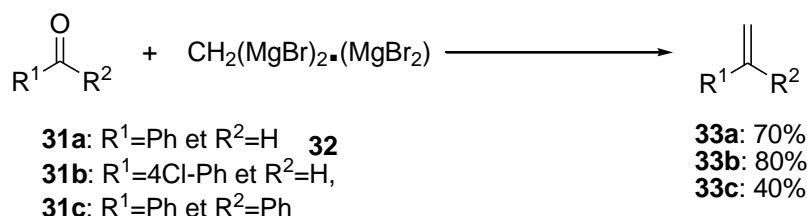


Schéma 16

L'utilisation d'espèces hétérobimétalliques peut également être une solution efficace. Bien que le dichlorométhane possède une très forte stabilité, ce qui en fait un solvant très connu dans les réactions organiques, l'insertion dans la liaison C-Cl non activée a pu être réalisé par l'intermédiaire d'un complexe bimétallique Mg-TiCl₄ **35**. La réaction de méthylation est efficace en condition dite de Barbier sur une grande variété de cétones et d'aldéhydes, en particulier dans le cas des cétones énolisables ou encombrées pour accéder aux alcènes terminaux correspondants **36** (**Schéma 17**)³⁹.

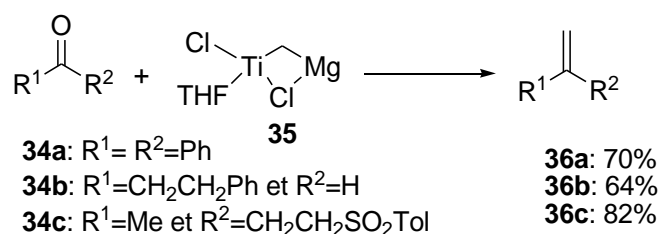


Schéma 17

Une autre façon de réaliser des réactions de méthylation est d'utiliser des composés *gem*-dizinciques. Les travaux de Nysted furent pionniers en réalisant la préparation du composé

³⁸ a) Fidler, D. A., Jottea, J. R., Clark, S L., Stan, S L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6634, b) Bertini, F., Grasselli, P., Zubiani, G., Cainelli, G., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 1281, c) Bruin, J. W., Schat, G., Akkerman, O. S., Bickelhaupt, F., *J. Organomet.Chem.*, **1985**, 288, 13, d) Bickelhaupt, F., *Angew., Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 990.

³⁹Tu-Hsin, Y., Chia-Chung, T., Ching-Ting, C., Chia-Ching, C., Pei-Chen H., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4961.

bimoléculaire **37**⁴⁰ mais l'utilisation d'un acide de Lewis est nécessaire pour réaliser la méthylation (**Schéma 18**).⁴¹

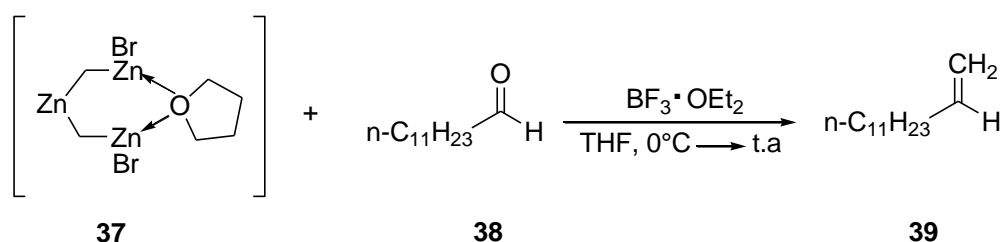


Schéma 18

Par ailleurs, des réactions en condition de Barbier furent exploitées en mettant en contact simultanément du zinc métal, du diiodométhane, un dérivé carbonylé et un acide de Lewis (TiCl_4 ou AlMe_3)⁴². Finalement, Matsubara a rapporté la préparation en solution du composé grâce à une quantité catalytique de sel de plomb⁴³ a permis de généraliser le réactif méthylène *gem*-dizincique **41** (réactif de Matsubara) comme agent de méthylation. Toutefois, il est nécessaire d'ajouter un acide de Lewis ($\beta\text{-TiCl}_3$ ou TiCl_4) pour faciliter la réaction avec les cétones **40**.⁴⁴ La formation d'éthers d'énols **46** terminaux à partir d'esters a également pu être réalisée par addition de TMEDA dans le milieu réactionnel, qui permet de stabiliser le complexe organométallique (**Schéma 19**).^{42b,45}

⁴⁰ a) Nysted, L. N.; U.S. patent 3865848, *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 10406q., b) Nysted, L. N., U.S. patent 3960904, *Chem. Abstr.*, **1976**, 85, 94618n.

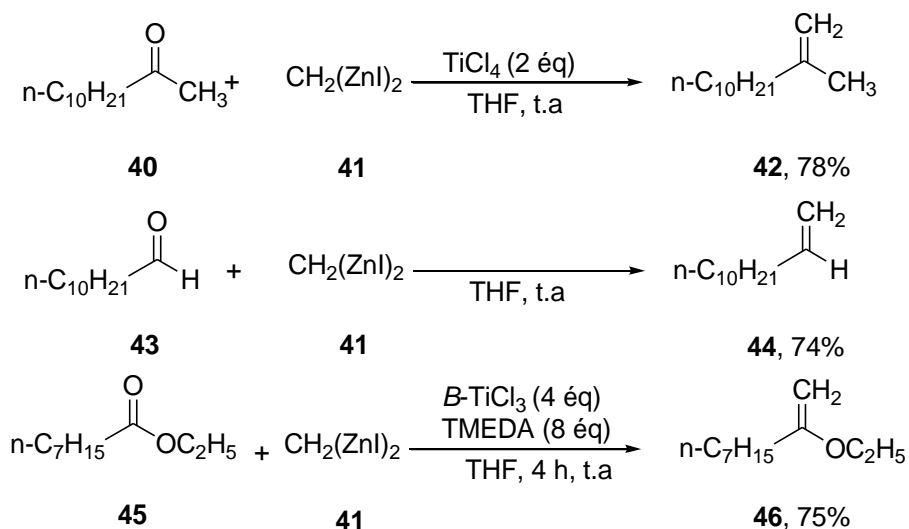
⁴¹ Matsubara, S., Sugihara, M., Utimoto, K., *Synlett*, **1998**, 313.

⁴² a) Takai, K., Hotta, Y., Oshima, K., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 2417, b) Takai, K., Hotta, Y., Oshima, K., Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1698, c) Hibino, J., Okazoe, T., Takai, K., Nozaki, H., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5579, d) Lombardo, L., *Org. Synth.*, **1987**, 65, 81.

⁴³ a) Takai, K., Kakiuchi, T., Kataoka, Y., Utimoto, K., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2668, b) Matsubara, S., Mizuno, T., Otake, Y., Kobata, M., Utimoto, K., Takai, K., *Synlett*, **1998**, 1369.

⁴⁴ a) Matsubara, S., Oshima, K., Utimoto, K., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617, 39, b) Sada, M., Komagawa, S., Uchiyama, M., Kobata, M., Mizuno, T., Utimoto, K., Oshima, K., Matsubara, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 17452.

⁴⁵ Takai, K., Kataoka, Y., Miyai, J., Okazoe, T., Oshima, K., Utimoto, K., *Org. Synth.*, **1996**, 73, 73.



Sch\u00e9ma 19

II.5. M\u00e9thyl\u00e9nation par catalyse

En 2001, une nouvelle voie de m\u00e9thyl\u00e9nation a \u00e9t\u00e9 report\u00e9e par Lebel appliqu\u00e9e \u00e0 une grande vari\u00e9t\u00e9 d'ald\u00e9hyles.⁴⁶ Cette m\u00e9thode repose sur une catalyse par le Rh de Wilkinson en pr\u00e9sence du trim\u00e9thylsilyldiazom\u00e9thane, de la triph\u00e9nylphosphine et d'isopropanol. Les \u00e9tudes spectroscopiques indiquent que la r\u00e9action se d\u00e9roule par un m\u00e9canisme inhabituel qui conduit \u00e0 la formation *in situ* de l'ylure de phosphore sans sel, le m\u00e9thyl\u00e9netriph\u00e9nylphosphorane (**Sch\u00e9ma 20**). Ce dernier peut ensuite se condenser sur le carbonyle **47** pour donner l'alc\u00e8ne **48** correspondant apr\u00e8s \u00e9limination d'oxyde de triph\u00e9nylphosphine. Les conditions douces et non basiques ainsi d\u00e9velopp\u00e9es ont permis l'utilisation d'ald\u00e9hyles chiraux sans pertes de l'information chirale, et l'emploi de compos\u00e9s c\u00e9toald\u00e9hyles avec une totale chimios\u00e9lectivit\u00e9 pour l'ald\u00e9hyde.

⁴⁶a) Lebel, H., Paquet, V., Proulx, C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2887, b) Lebel, H., Paquet, V., *Organometallics*, **2004**, *23*, 1187.

Toutefois, l'inconvénient majeur de cette méthode, identique à la réaction de Wittig, réside dans la formation stœchiométrique d'oxyde de triphénylphosphine. Une étape de purification est nécessaire pour éliminer ce sous-produit.

En s'appuyant sur ces différentes méthodes quelques procédés tandem ont été développés.

II.6. Procédé tandem incluant une méthylation

Dans la littérature peu d'exemples de processus tandem incluant une méthylation initiale ont été reportés.

Tout d'abord, Lebel s'est intéressé au développement d'un nouveau processus tandem à l'aide de leur système de méthylation. Ainsi, un processus méthylation/métathèse cyclisante (composé **56**) à été décrit.⁴⁹ Cependant, il est impératif d'ajouter des additifs ($\text{PPh}_3 + \text{AlCl}_3$) entre les deux réactions pour éviter les interactions défavorables entre le catalyseur de métathèse et l'oxyde de triphénylphosphine. C'est donc une réaction tandem séquentielle (**Schéma 22**).

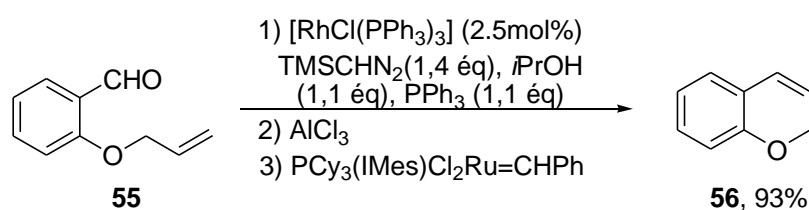


Schéma 22

Ce groupe a également réalisé une réaction tandem séquentielle méthylation-hydrogénation.⁵⁰ En changeant l'atmosphère d'argon en hydrogène moléculaire après l'étape de méthylation, l'hydrogénation de l'alcène formé est effective avec un bon rendement mais sous 7 atm de H_2 (**Schéma 23**).

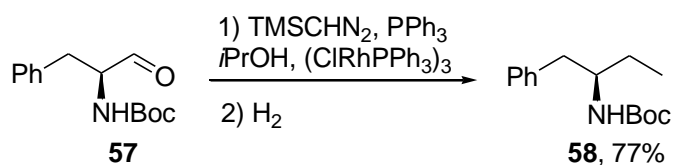


Schéma 23

⁴⁹Lebel, H., Paquet, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 320.

⁵⁰Lebel, H., Ladjel, C., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10159.

Par ailleurs, l'hydroboration *in situ* de l'alcène par processus tandem séquentiel a été également réalisée avec succès.⁵¹ Cette fois encore il faut que la méthylation soit achevée pour initier la seconde transformation à l'aide du catecholborane. Une étape d'oxydation permet d'isoler l'alcool homologué d'un cran **60** (Schéma 24).

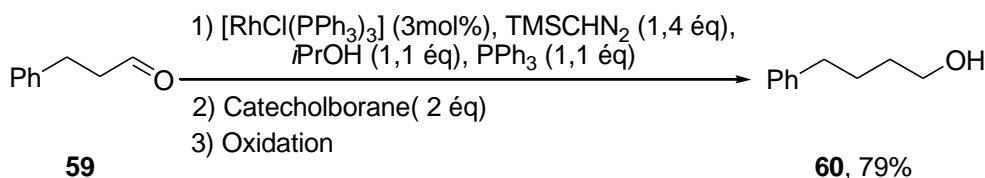


Schéma 24

Enfin, une cascade méthylation/ouverture de cycle/aldolisation a été reportée pour la préparation de carbasucres.⁵² La méthylation a été réalisée sur une erythronolactone à l'aide du réactif de Tebbe qui joue également le rôle d'acide de Lewis pour initier l'ouverture du cycle glycosidique. Il se forme alors un intermédiaire linéaire énolate et aldéhyde. L'aldolisation résultante permet la cyclisation en carbasucre **64** (Schéma 25).

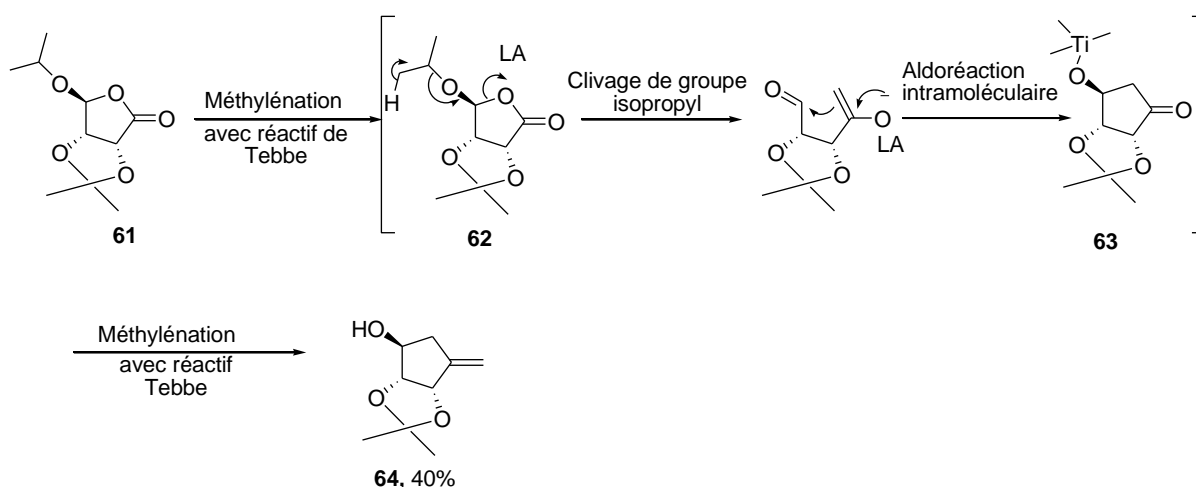


Schéma 25

II.7. Conclusion

Bien que les réactions tandem sont utilisées en synthèse organique pour leur efficacité, le gain de temps et de solvant qu'elles induisent, les procédés dans lesquels l'alcène généré subit une transformation ultérieure dans le même milieu réactionnel sont rares. En effet la réaction de Wittig reste la principale méthode utilisée et la présence d'oxyde de

⁵¹ Lebel, H., Ladjel, C., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5198.

⁵² PrasadMishra, G., VenkataRamana, G., VenkateswaraRao, B., *Chem. Commun.*, **2008**, 3423.

triphénylphosphine peut expliquer que la transformation ultérieure en « one-pot » soit compliquée à mettre en œuvre. Toutefois, par la méthylation catalysée au Rh, ces processus tandem sont réalisables mais selon un procédé séquentiel. Les deux réactions ne peuvent pas être effectuées simultanément. Finalement, un seul exemple de procédé domino a été reporté à l'aide du réactif de Tebbe. Les oxydes métalliques sembleraient être inertes et donc pourraient autoriser des processus domino.

Ainsi, l'utilisation d'un réactif *gem*-bimétallique semble prometteur pour le développement de processus tandem domino. La formation du produit secondaire (oxyde de métal) ne devrait pas interférer lors de la transformation de la double liaison.

III. Domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes

Dans le contexte des processus tandem, la combinaison méthylation d'un aldéhyde et hydrogénation de l'alcène résultant est une séquence remarquable. En effet, cette séquence est une stratégie commune en synthèse multi-étapes de produits naturels,⁵³ d'analogues bioactifs⁵⁴ ou de synthons clés⁵⁵ pour introduire un groupe éthyle à partir d'un aldéhyde (**Schéma 26**).

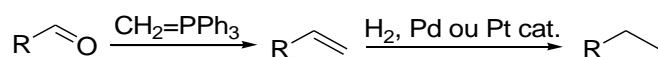


Schéma 26

Cependant, cette transformation s'effectue par un processus en deux étapes : une réaction de type Wittig est effectuée, puis après purification de l'alcène, ce dernier est réduit par une hydrogénation catalysée dans la plupart des cas par du Pd/C,⁵⁶ du Pt/C⁵⁷ ou du ClRh(PPh₃)₃ (catalyseur de Wilkinson).⁵⁸

Dans le but de trouver un processus en cascade, nous avons donc examiné l'utilisation des réactifs de méthylène dizinciques tel que le réactif de Nysted **37** et le réactif de Matsubara [CH₂(ZnI)₂] **41** (**Schéma 27**). Ces réactifs sont connus pour être moins basiques que les réactifs de Wittig⁵⁹ et les sels de zinc générés pendant la réaction devraient être inertes vis-à-vis du catalyseur d'hydrogénation. Pour la réduction du double liaison, nous avons considéré le catalyseur de Wilkinson commercialement disponible et précédemment décrit comme efficace en processus tandem par les travaux de Lebel.⁴⁹

⁵³ Mizoguchi, H., Oikawa, H., Oguri, H., *Nature Chem.*, **2014**, *6*, 57.

⁵⁴ Rhoden, J. B., Bouvet, M., Izenwasser, S., Wade, D., Lomenzo, S. A., Trudell, M. L., *Biorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 5623.

⁵⁵ Yamane, T., Izhizaki, M., Suzuki, M., Takahashi, M., Hiroya, K., Takano, S., Ogasawara, K., *Heterocycles*, **1996**, *42*, 65.

⁵⁶ Cini, E., Petricci, E., Taddei, M., *Catalysts*, **2017**, *7*, 89.

⁵⁷ Russell, E. W., JR., Dekker, M., *PlatinurnMetalsRev.*, **1997**, *41*, 536.

⁵⁸ a) Young, J. F., Osborn, J. A., Jardine, F. H., Wilkinson, G., *Chem. Commun.*, **1965**, 131, b) Osborn, J. A., Jardine, F. H., Young, J. F., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1711, c) Jardine, F. H., Osborn, J. A., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1967**, 1574, d) Haszeldine, R. N., Parish, R. V., Parry, D. J., *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *9*, 134, e) Osborn, J. A., Wilkinson, G., *Inorg. Synth.*, **1967**, *10*, 67, f) Evans, D., Osborn, J. A., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 3133, g) Mannig, D., Noth, H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1985**, *24*, 878, h) Pelter, A., Beletskaya, I., Pelter, A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4957.

⁵⁹ Matsubara, S., Oshima, K., *In Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications* Takeda, T., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, *Chap.5*, 200.

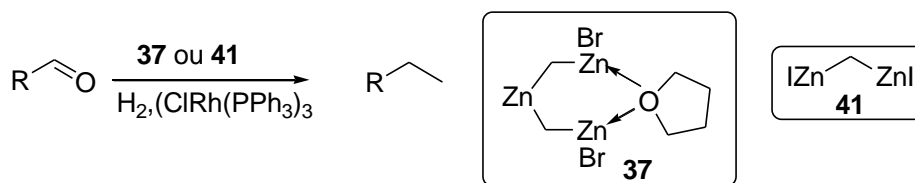
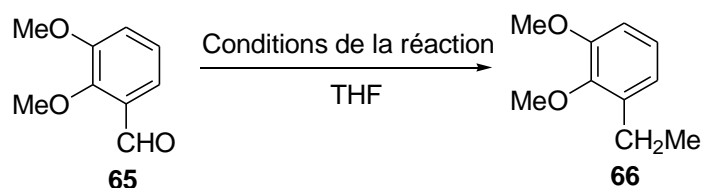


Schéma 27

III.1. Etude avec réactif de Nysted

Les premiers essais furent réalisés avec le réactif de Nysted commercial **37** qui nécessite la présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)³⁹ (**Tableau 1**). Tout d'abord, un processus séquentiel a été réalisé pour transformer l'aldéhyde en un groupe éthyle. En effet, à 0 °C, le réactif **37** a été ajouté à l'aldéhyde **65** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 équivalent) et le mélange réactionnel a été placé à 25 °C. Une consommation complète de **65** est observée en 2 heures. Le dihydrogène (ballon d' H_2) et le catalyseur de Wilkinson (10mol%) ont par la suite été ajoutés au milieu réactionnel. Après 48 h de réaction, l'alcane **66** a été isolé avec un rendement de 58% (entrée 1). La réaction tandem séquentielle a été développée confirmant que les sels de zinc semblent inertes vis-à-vis du catalyseur. Le procédé domino a alors été envisagé. En s'inspirant de la première expérience, tous les réactifs (aldéhyde **65**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et catalyseur de Wilkinson) ont été introduits à 0 °C dans le même schlenk qui est précédemment mis sous atmosphère de H_2 (1atm). Le mélange résultant a été graduellement chauffé à 25°C et l'alcane **66** a été isolé avec un rendement de 27% (entrée 2). Une introduction de tous les réactifs à une température plus basse puis une remonté progressive à 25 °C a permis d'augmenter le rendement de la réaction à 62% (entrée 3). Cependant, nous avons été alors confrontés à un manque de reproductibilité de ce résultat. Nous attribuons cette hétérogénéité des résultats à l'utilisation du réactif de Nysted qui est une solution hétérogène. Néanmoins, l'emploi d'un méthylène bizincique semble confirmer notre hypothèse et valider la faisabilité du processus domino méthylation-hydrogénation.



Entrée	Conditions réactionnelles	Rendement(%) ^a
1	37 (1 éq), BF ₃ ·Et ₂ O (1 éq), 0 °C puis 25 °C, 2 h puis H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (10mol%), 48 h	58
2	37 (1 éq), BF ₃ ·Et ₂ O (1 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (10mol%), 0 °C à 25 °C, 48 h	27
3	37 (1 éq), BF ₃ ·Et ₂ O (1 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (10mol%), -78 °C à 25 °C, 48 h	62 ^b

^a Rendement isolé, ^b Résultat non reproductible.

Tableau 1

Le réactif de Matsubara étant un monomère homogène en solution,⁶⁰ son utilisation pour l'étape de méthylation a donc été retenue pour pallier à ce problème.

III.2. Etude avec réactif de Matsubara

III.2.1. Préparation de réactif de Matsubara (CH₂(ZnI)₂)

Les conditions décrites par Matsubara⁴¹ pour préparer le réactif dizincique **41** sont relativement simples : activation du Zn par ultrason, addition d'une solution de CH₂I₂ dans le THF (0,5 M) en présence d'une quantité catalytique de PbCl₂. L'utilité du plomb est présentée comme un médiateur qui facilite la seconde insertion du Zinc (**Schéma 28**)^{41a}. Une transmétallation est effectuée entre le zincio-carbenoïde **A** et le PbCl₂ pour former le carbenoïde **B** plus stable et plus prompt à subir la deuxième insertion de Zn. L'espèce dimétallique **C** est finalement convertie en CH₂(ZnI)₂ par transmétallation tout en libérant un sel de Pb qui peut retourner dans le cycle.

⁶⁰ Matsubara, S., Yoshino, H., Yamamoto, Y., Oshima, K., Matsuoka, H., Matsumoto, K., Ishikawa, K., Matsubara, E., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5546.

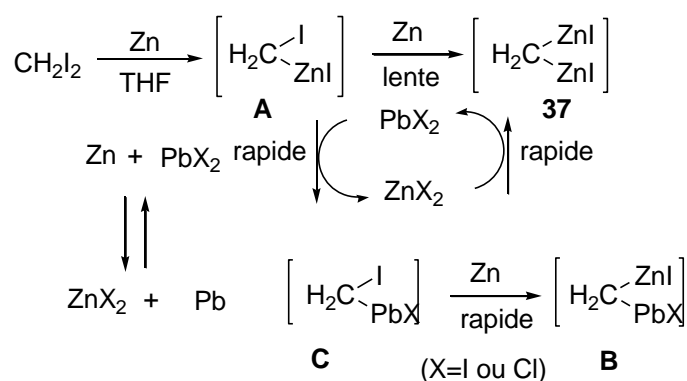
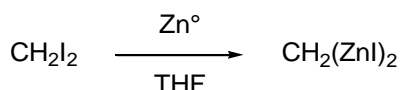


Schéma 28

Cependant, nous n'avons jamais pu reproduire les résultats de 50% décrits dans la littérature.⁴¹ Des solutions de concentration comprises entre 0,14 et 0,28 M sont obtenues (entrée 1), ce qui correspond à des rendements de 14-28% (solution de CH₂I₂ 1M dans le THF).

Une étude d'optimisation a finalement été réalisée (**Tableau 2**). Dans un premier temps, la méthode d'activation du Zn a été changée. Les ultrasons ont été remplacés par une activation au TMSCl dans 5 mL de THF anhydre sous atmosphère d'argon pendant 10 minutes à 0 °C. Ensuite, après adjonction de PbCl₂, une solution de CH₂I₂ à 1 M dans le THF a été ajoutée à 25 °C par une ampoule d'addition pendant 4 h sous agitation vigoureuse. L'agitation a été stoppée et l'excès de zinc a été séparé par centrifugation. Une concentration égale à 0,2 M a été déterminée avec un rendement de 20% (entrée 2).



Entrée	Activation	Addition	T	Durée contact	C(M)
1	Ultrason 1 h	< 10 min	25 °C	30min	< 0,28
2	TMSCl 10 min	4 h	25 °C	-	0,20
3		1 h		1 h	0,20
4		2 h		1 h	0,33
5		2 h	10-20 °C	1 h	0,48
6		1 h			0,55

Tableau 2

Dans un second temps, le mode d'addition de CH₂I₂ a été changé. Un pousse seringue a été utilisé pour réaliser une addition en 1 h à 25 °C avec un temps de contact complémentaire de 1 h (entrée 3). Cependant, aucune amélioration n'a été constatée. Toutefois, en ralentissant la

vitesse d'addition (2 h), une concentration 0,33 M a été détectée (entrée 4). La température d'addition a ensuite été abaissée (10-20 °C) puis le mélange a été agité pendant 1 h alors que la température revenait doucement à 25 °C (entrée 5). Une augmentation du rendement pour atteindre 48% a pu être obtenue. Finalement, une addition d'1 h dans ces mêmes conditions (entrée 6) est suffisante pour atteindre de manière reproductible un rendement similaire à celui décrit dans la littérature.

Pour évaluer la concentration de notre solution de $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$, deux méthodes de dosage ont été utilisées : une iodolyse et la réaction de méthylation elle-même.

L'iodolyse repose sur la réaction du dizincique avec I_2 (solution violette-marron) dans le THF- d_8 . La décoloration indique alors l'absence de I_2 et donc sa totale consommation. Connaissant la quantité de matière de I_2 (0,1805 mmol) utilisée pour le dosage, la quantité de matière en liaison C-Zn dans notre solution peut-être déduite. Par RMN ^1H , il est alors possible de vérifier les proportions de CH_2I_2 et MeI qui sont apparus (3,26: 1), reflétant respectivement la présence de $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ et MeZnI (**Figure 1**).

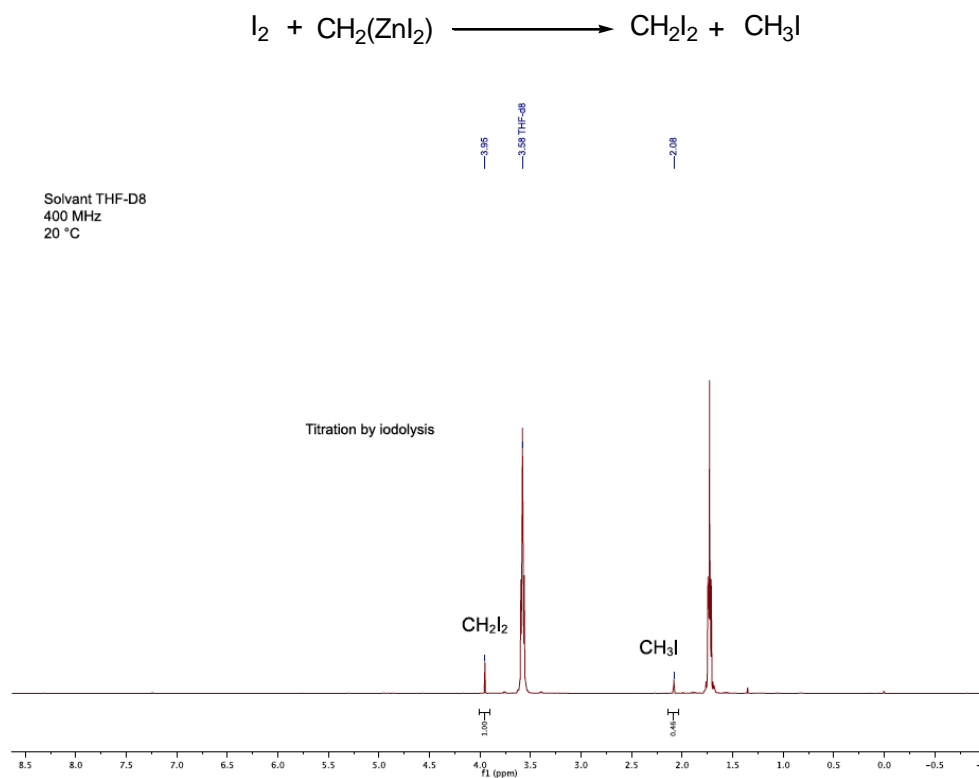


Figure 1

A partir du volume ajouté (0,15 mL) lors du dosage, la concentration en réactif de Matsubara est alors calculée :

$$n(I_2) = n(C-Zn) = 2 n(CH_2(ZnI)_2) + n(MeZnI)$$

$$\text{or avec la RMN, on a } n(CH_2(ZnI)_2) = 3,26 n(MeZnI)$$

$$\text{d'où } n(MeZnI) = (1/3,3) n(CH_2(ZnI)_2) = 0,307 n(CH_2(ZnI)_2)$$

$$\text{donc } n(I_2) = 2 n(CH_2(ZnI)_2) + 0,307 n(CH_2(ZnI)_2) = 2,307 n(CH_2(ZnI)_2)$$

$$\text{Par conséquent } [CH_2(ZnI)_2] = (n(I_2)/2,307)/(V_{\text{ajouté}}) = (0,1805/2,307)/0,15 = 0,52M$$

Le dosage par méthylation est complémentaire et repose sur la conversion du benzaldéhyde en styrène. Une quantité connue d'aldéhyde (0,47 mmol) est diluée dans le THF-*d*₈, puis notre solution de réactif de Matsubara est ajoutée (1 équivalent en supposant une concentration à 1M). Au bout d'une heure, la conversion est évaluée par RMN ¹H.

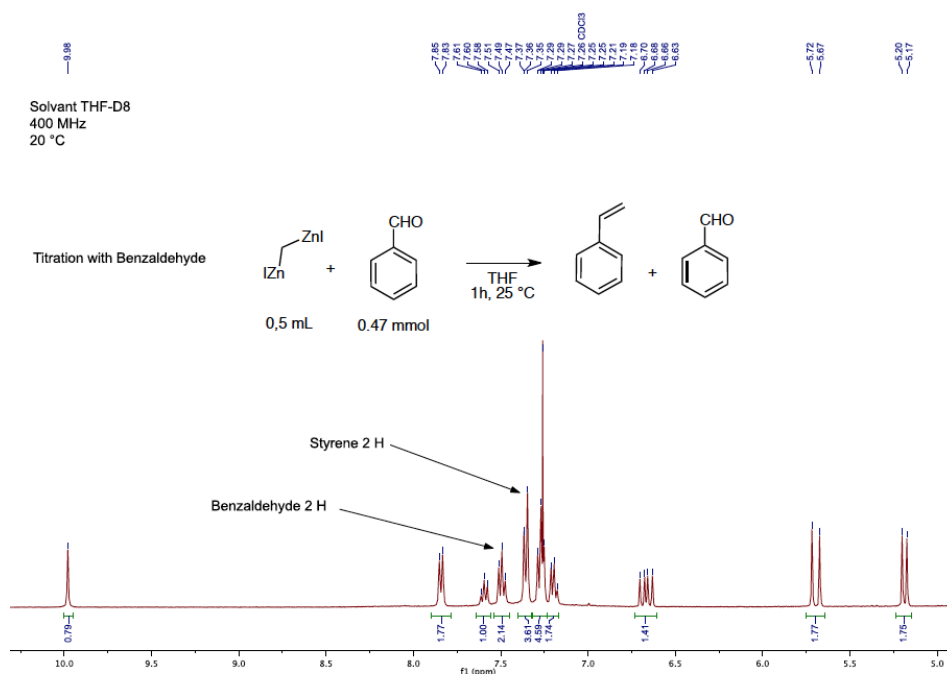


Figure 2

Le spectre RMN du proton (**Figure 2**) montre bien l'existence d'un mélange de benzaldéhyde et de styrène dans un rapport 1:1,69, ce qui correspond à une conversion de 63%. La quantité d'alcène étant égale à la quantité de CH₂(ZnI)₂ et connaissant le volume ajouté (0,5 mL), la concentration est ainsi calculée :

$$n(\text{alcène}) = n(\text{aldéhyde}) \times \text{Conv.} = n(CH_2(ZnI)_2) = 0,2961$$

$$\text{Donc } [CH_2(ZnI)_2] = (n(\text{aldéhyde}) \times \text{Conv.})/(V_{\text{ajouté}}) = 0,2961/0,5 = 0,59 M$$

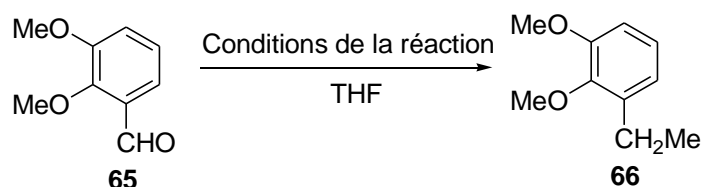
La concentration de notre réactif de Matsubara a été donc évaluée comme la moyenne des deux dosages, soit 0,55 M.

La préparation du réactif *gem*-dizincique maîtrisée avec une concentration de 0,5-0,6 M, l'étude de la réaction domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes a pu être poursuivie.

III.2.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Outre la solubilité du réactif de Matsubara **41**, il présente également l'avantage d'être un réactif de méthylation des aldéhydes qui ne nécessite pas d'activation par un acide de Lewis.^{43b}

Ainsi, dans les conditions réactionnelles du tandem domino utilisées avec le réactif de Nysted (addition à -78 °C puis retour à 25 °C) mais sans BF₃•OEt₂, un rendement de 67% reproductible a été obtenu (entrée 2).



Entrée	Conditions réactionnelles	Rendement(%) ^a
1	37 (1 éq), BF ₃ •Et ₂ O (1 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (10mol%), -78 °C to 25 °C, 48 h	62 ^b
2	41 (1 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (10mol%), -78 °C à 25 °C, 48 h	67
3	41 (1 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (6.5mol%), -78 °C à 25 °C, 48 h	66
4	41 (1.2 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (6.5mol%), 25°C, 48 h	75
5	41 (1.2 éq), H ₂ (1 atm), ClRh(PPh ₃) ₃ (3 mol%), 25 °C, 48 h	28 ^c

^aRendement isolé. ^bpas reproductible. ^c50% de 2,3-diméthoxystyrène a été isolé.

Tableau 3

Lorsque la charge catalytique du complexe ClRh(PPh₃)₃ est diminuée et le rendement du processus domino de méthylation-hydrogénation des aldéhydes n'est pas affecté (tableau 3, entrée 3). En effectuant le processus domino à 25 °C (entrée 4), une amélioration est observée: un rendement de 75% est obtenu. Cependant, une charge catalytique inférieure à 5mol% a induit une forte érosion de ce rendement (entrée 5).

Au vu de ces résultats, on peut facilement conclure que notre processus est optimal à 25 °C avec 6,5mol% de catalyseur de Wilkinson et 1 équivalent de $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$.

III.2.3. Etude mécanistique

Pour avoir des informations concernant l'interaction des différents éléments de notre système, nous avons effectué plusieurs expériences de contrôle avec le 1-naphtaldéhyde **67**.

Tout d'abord une étude avec suivi infrarouge *in situ* a été réalisée. Dans les premières conditions, le THF est introduit dans un ballon équipé de la sonde DiComp sous atmosphère d'hydrogène. Le 1-naphtaldéhyde **67** soluble dans le THF est introduit et par la suite le $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ **41** est ajouté après la stabilisation du système (conditions A). La fin de l'addition est prise comme temps de référence ($t=0$). La disparition de l'aldéhyde est confirmée par la disparition de la bande caractéristique de C=O du 1-naphtaldéhyde **67** à 1695 cm^{-1} (**Figure 3**).

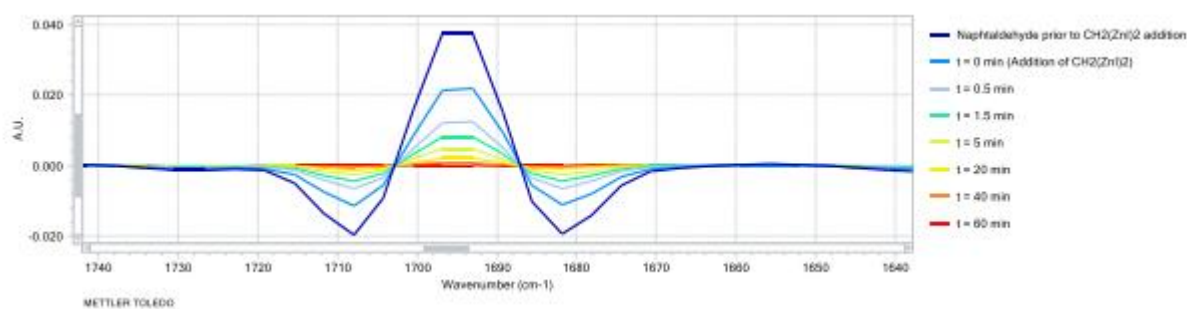


Figure 3: Spectres IR en temps réel (conditions A) Région de la 2^{ème} dérivée [$1740\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$].

Par ailleurs, l'apparition d'une bande caractéristique C=C terminale à 783 cm^{-1} certifie la formation du 1-vinylnaphtalène désiré suggérant une totale consommation du dizincique ($\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$) au bout d'une heure (**Figure 4**).

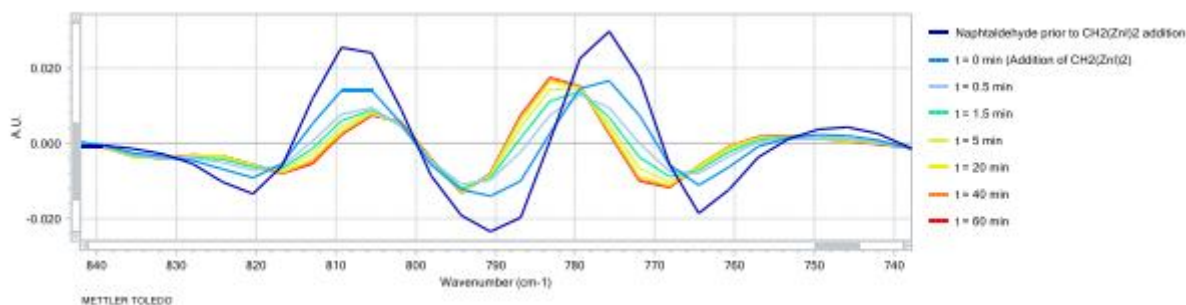


Figure 4 : Spectres IR en temps réel (conditions A) Région de la 2^{ème} dérivée [$840\text{-}740\text{cm}^{-1}$]

Par la suite, l'étape de méthylation a également été contrôlée par analyse spectroscopique IR *in-situ* en présence du catalyseur de Wilkinson sous atmosphère de dihydrogène : le THF

est introduit dans un ballon tricol équipé de la sonde DiComp sous atmosphère d'hydrogène. Une solution de 1-naphtaldéhyde **67** dans le THF est introduite suivie de $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$. Après la dissolution complète du complexe de rhodium et la stabilisation du système, le $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ **41** est ajouté au mélange réactionnel (conditions B). La fin d'addition est prise comme temps de référence ($t=0$). Dans les conditions B, on observe que l'étape de méthylation est rapide, car une conversion de 97% est atteinte en moins de 60 minutes (**Figure 5**). En zoomant sur la zone du temps relative à la réaction ($0 < t < 30\text{min}$), une conversion de 97 % est observée en 20 minutes pour la condition (B) alors que seulement 10 minutes sont nécessaires pour la condition (A) (**Figure 6**).

Ainsi, la présence de $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ diminue légèrement la cinétique de la méthylation.

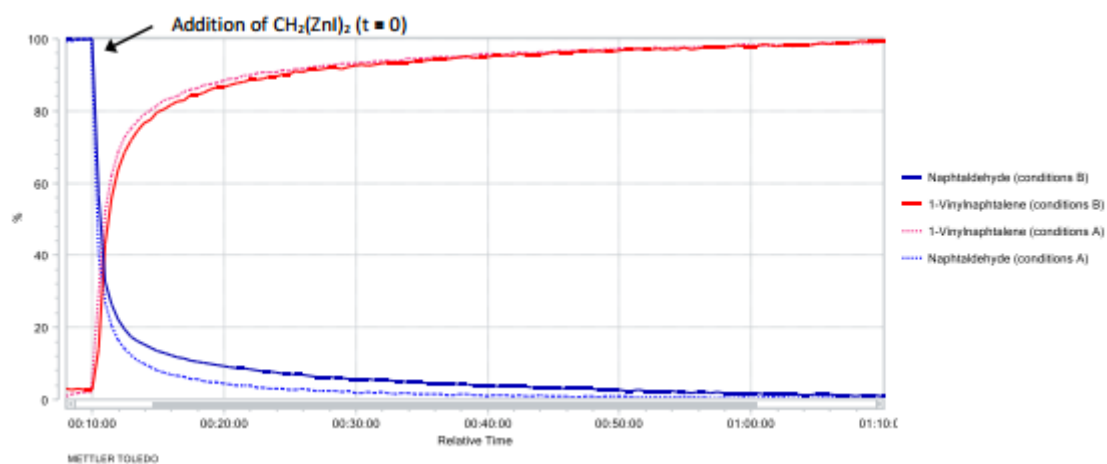


Figure 5 : Suivi cinétique pour les conditions A et conditions B ($0 < t < 60\text{ min}$)

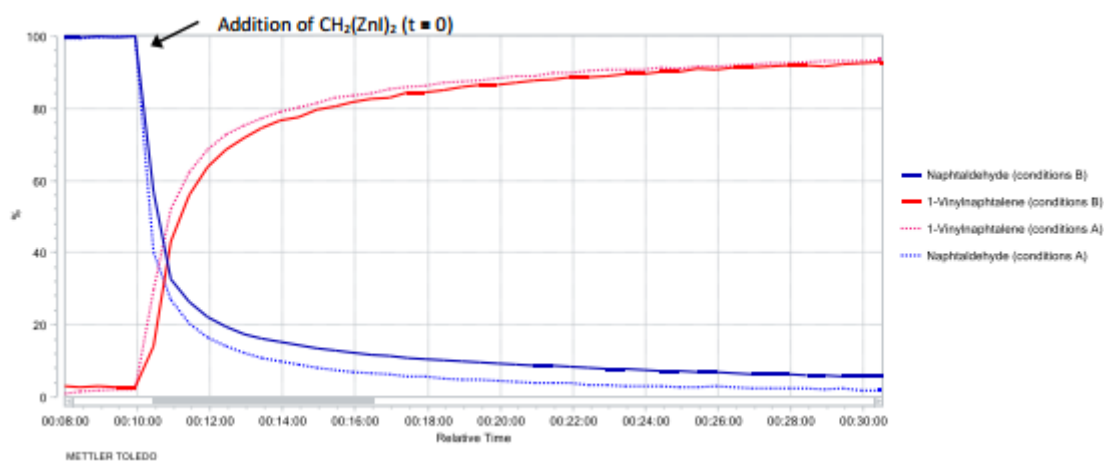
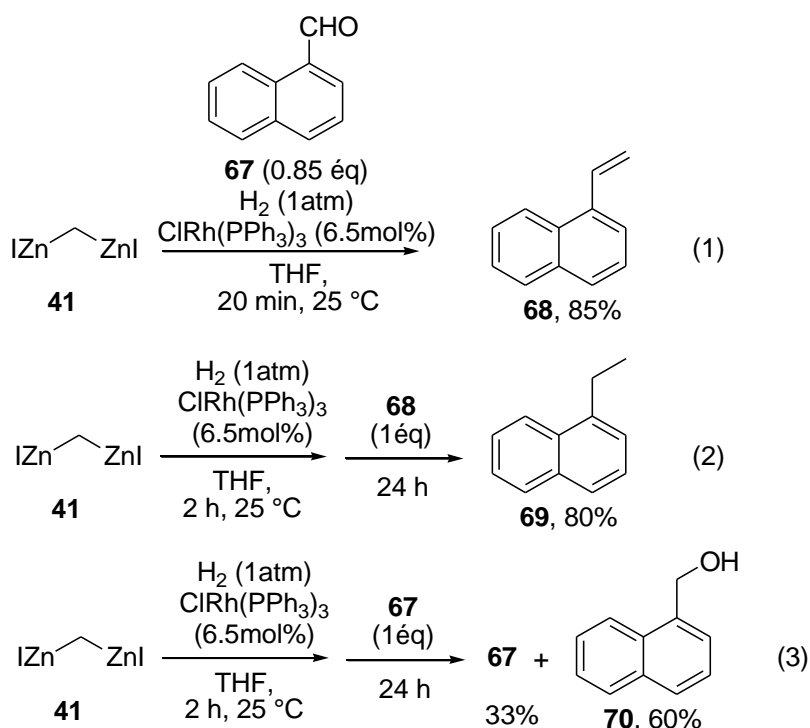


Figure 6 : Suivi cinétique pour les conditions A et conditions B ($0 < t < 30\text{ min}$)

Des expériences de contrôle ont donc été ensuite réalisées (**Schéma 29**). Dans un premier temps, la réaction est effectuée dans les conditions optimales puis arrêtée après 20 minutes (équation 1). L'alcène est isolé avec un rendement de 85%. La rapidité de la méthylation observée par le suivi IR est confirmée. Il semble également que l'interaction Matsubara-Rh ralentisse l'activité catalytique du Rh pour l'étape d'hydrogénation puisqu'aucune trace d'alcane n'est observée.



Une nouvelle expérience a été alors engagée : le catalyseur de Wilkinson et **41** sont mis en contact pendant 2h sous H₂ avant l'addition de l'alcène **68** (équation 2). La formation de l'alcane **69** est confirmée par analyse GC puis par son isolation avec un rendement de 80%, ce qui prouve que le Rh présent reste toujours actif pour effectuer l'hydrogénation de la double liaison. Dans une deuxième expérience, le catalyseur de Wilkinson et **41** sont mélangés sous H₂ pendant 2h, puis l'aldéhyde **67** est ajouté (équation 3). Dans ce cas, l'alcool **71** est isolé avec un rendement de 60% et le produit de départ **67** est récupéré avec un rendement de 33%. Ce dernier résultat montre que dans ces conditions, aucune espèce organométallique n'a pu effectuer le processus de méthylation: le H₂ et le ClRh(PPh₃)₃ permettent de détruire le réactif de Matsubara.

L'ensemble de ces résultats indiquent par conséquent que même si la dégradation de l'espèce organométallique **41** se produit en présence du catalyseur de Wilkinson, sa cinétique est inférieure à celle de l'étape de méthylation, ce qui permet la viabilité du procédé domino. De plus l'espèce de Rh présente dans le milieu est toujours active pour l'hydrogénation. Il apparaît donc évident que c'est cette différence de cinétique qui rend notre approche domino réalisable. L'étendue et les limitations de son champ d'application ont été alors évaluées.

III.2.4. Étendue de la transformation en cascade et synthèse des substrats

L'évaluation du procédé domino a été effectuée à la fois sur plusieurs aldéhydes commerciaux mais aussi sur certains aldéhydes qui ont nécessité une synthèse préalable.

II.2.4.1. Synthèse des substrats

Synthèse du (3*R*, 5*R*, 7*R*)-adamantane-1-carboxaldéhyde

L'aldéhyde **72** utilisé dans l'exemplification de la réaction est dérivé du (3*R*, 5*R*, 7*R*)-adamantane-1-carboxylique commercial **71**. Après chloration, une réduction permet de générer l'aldéhyde **72** avec un excellent rendement de 90%⁶¹(Schéma 30).

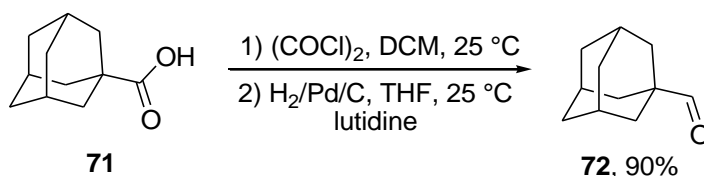


Schéma 30

Synthèse du 4-acétylbenzaldéhyde

La réduction totale des fonctions cétone et ester de l'éthyl-4-acétylbenzoate **73** est conduite avec un hydrure métallique (LiAlH₄). La formation du diol correspondant est suivie par une étape d'oxydation des alcools par un excès de chlorochromate de pyridinium (PCC). Le 4-acétylbenzaldéhyde **74** est isolé après deux étapes avec un rendement de 50% (Schéma 31).

⁶¹ De Meijere, A., Bagutski, V., Zeuner, F., Fischer, U. K., Rheinberger, V., Moszner, N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3696

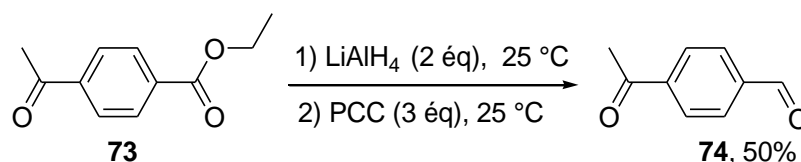


Schéma 31

Synthèse du 5-Phényl-5-oxopentanal et 6-Phényl-6-oxohexanal

Dans la littérature, le 5-Phényl-5-oxopentanal est préparé à partir δ -valérolactone *via* deux étapes : formation du 5-Hydroxy-1-phenylpentan-1-one **77** puis oxydation de Swern (**Schéma 32**).⁶²

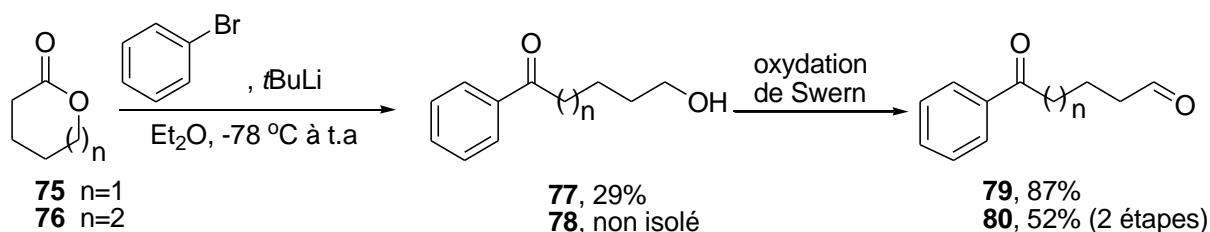


Schéma 32

Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit de l'étape d'oxydation analytiquement pur avec un rendement de 87%. Le 6-phényl-6-oxopentanal **80** a également été préparé dans les mêmes conditions en utilisant la 6-hexanolactone comme produit de départ avec un rendement de 52% sur les deux étapes.

⁶² Xie, J. H., Guo, L. C., Yang, X. H., Wang, L. X., Zhou, Q. L., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4758.

Synthèse du (*S*)-2-méthyl-3-(trityloxy)propanal

En se basant sur des travaux antérieurs décrits dans la littérature,⁶³ le (*S*)-2-méthyl-3-(trityloxy)propanal **83** est préparé à partir de (*S*)-méthyl-2-(hydroxyméthyl)propanoate **81** (**Schéma 33**). Tout d'abord, la protection de l'alcool par un groupe trityle est effectuée dans des conditions classiques. Puis la réduction de l'ester en alcool avec LiAlH₄ permet de former l'alcool **82** avec un rendement de 36% sur 2 étapes. L'aldéhyde **83** est obtenu par oxydation de Swern (89%). La pureté optique du produit a été vérifiée. Une valeur similaire à celle décrite dans la littérature⁶⁰ a été observée ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +25,4$ c 1,7 CHCl₃).

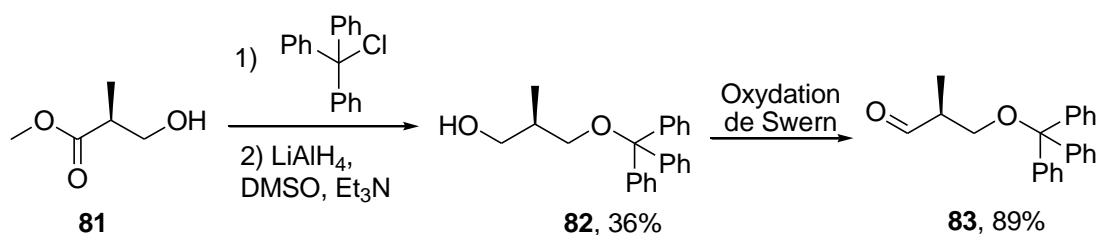
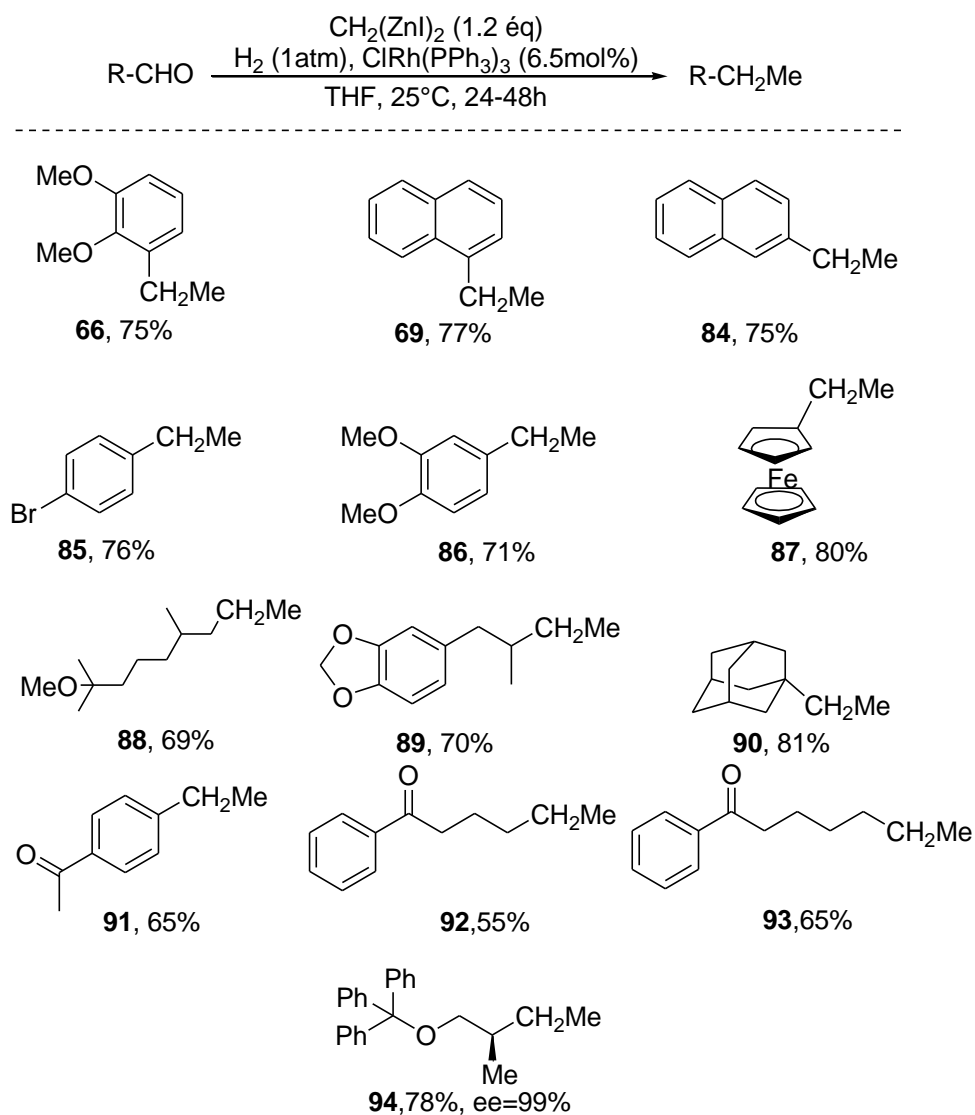


Schéma 33

III.2.4.2. Étendue et limitations du processus domino

Les conditions optimales du processus domino ont été alors appliquées à différents aldéhydes. Tout d'abord, les aldéhydes aromatiques ont été testés et des transformations avec des rendements de 65 à 80% ont été obtenues (**Schéma 34**). L'encombrement stérique n'a aucun impact sur le résultat de la réaction, comme le souligne les résultats observés pour les alcanes **69** et **84** ou **66** et **86**.

⁶³ Skaanderup, P. R., Jensen, T., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2821.



Sch\u00e9ma 34

De plus, l'influence des propri\u00e9t\u00e9s \u00e9lectroniques du substituent du cycle aromatique a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e. Les ald\u00e9hyles dont le cycle aromatique poss\u00e8de un groupe \u00e9lectroattracteur (produit **85** et **91**) ou \u00e9lectrodonneur (produits **66**, **86** et **87**) ont r\u00e9agi selon des rendements similaires (71-80%). Les effets \u00e9lectroniques sur le noyau aromatique n'ont pas de r\u00e9elle influence sur la r\u00e9action.

En revanche, les ald\u00e9hyles aliphatiques sont transform\u00e9s en alcanes correspondants avec des rendements l\u00e9g\u00e8rement inf\u00e9rieurs (55-81%) par rapport \u00e0 ceux obtenus avec les ald\u00e9hyles aromatiques. De nouveau, l'encombrement st\u00e9rique n'a aucun effet sur le r\u00e9sultat de la r\u00e9action, puisque les ald\u00e9hyles α -mono-, α,α -di- ou α,α,α -trisubstitu\u00e9s sont transform\u00e9s en alcanes correspondants (**88**, **89** et **90**) avec des rendements comparables (69-81%).

Il est également important de noter que la méthylation utilisant **41** est connue pour être chimiosélective^{41b, 42, 57,58}. Nous avons testé la tolérance de notre procédé domino avec la présence d'une fonction cétone, ce qui n'est pas le cas de la méthylation de Wittig qui donne habituellement sur de tels substrats non seulement les produits méthylènes désirés, mais aussi des produits secondaires diéniques.⁶⁴ Pour les substrats renfermant à la fois une fonction aldéhyde et une fonction cétone, la fonction aldéhyde réagit selon le processus de méthylation-hydrogénation alors que la fonction cétone est conservée intacte dans les conditions utilisées (formation des produits **91**, **92** et **93**). La chimiosélectivité de notre procédé est donc confirmée.

Finalement, la transformation dans nos conditions d'aldéhydes chiraux énolisables sans perte de l'information chirale a également été confirmée. A l'inverse d'une réaction de Wittig qui est susceptible d'induire l'isomérisation de l'aldéhyde,^{41b, 58, 65} aucune épimérisation ne se produit avec **41**. Ainsi, le (2*S*)-2-méthyl-3-trityloxypropanal (99% ee) a donné l'alcane **94** avec un rendement de 78% et avec un excès énantiomérique identique (99%) à l'aldéhyde de départ (**Schéma 35**).

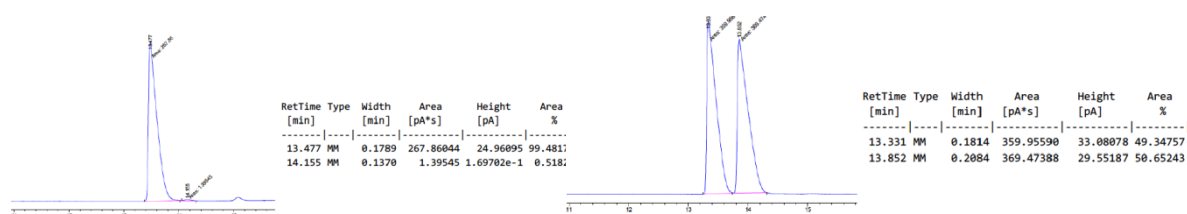


Schéma 35

⁶⁴ Lebel, H., Davi, M., Stoklosa, G. T., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6828.

⁶⁵ a) Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Chiu, A., Stenkamp, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4573, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 4755, b) Shelly, K. P., Weiler, L., *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1359, c) Lombardo, L., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4293.

III.3. Conclusion

Lors de cette étude, le procédé domino méthylation-hydrogénation a été réalisé en combinant le réactif de Matsubara [$\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$] et le catalyseur de Wilkinson [$\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$] (**Schéma 36**).

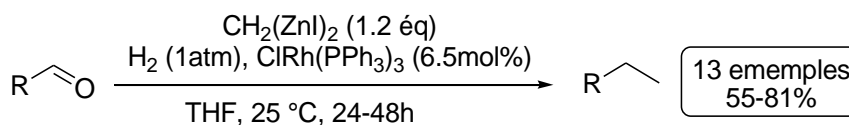


Schéma 36

La cinétique de l'étape de méthylation plus importante que celle de dégradation du réactif de Matsubara permet la faisabilité de cette transformation domino. Ce processus est chimiosélectif vis-à-vis des fonctions cétones et conserve l'intégrité chirale des aldéhydes épimérisables. Par ailleurs, il n'a pas été constaté d'influence de l'encombrement stérique des aldéhydes. Ainsi, une nouvelle voie d'introduction du groupe éthyle a été développée avec succès.

Nous nous proposons ensuite d'extrapoler ce procédé domino aux cétones.

IV. Extrapolation du procédé domino aux cétones

Afin de généraliser notre processus domino, diverses cétones ont été envisagées lors de cette deuxième étude. Il est important de rappeler que la méthylation des cétones est décrite comme nécessitant un acide de Lewis, jouant le rôle d'activateur de la double liaison C=O,⁵⁷ sauf dans le cas des cétones possédant un atome d'oxygène en position α ⁶⁶ qui réagissent dans des conditions identiques aux aldéhydes. Ces cétones particulières ont donc été le point de départ de notre étude.

IV.1. Cas des cétones α -substituées par un atome d'oxygène

Dans le but d'évaluer l'extension de notre processus domino, deux cétones activées par un atome d'oxygène en position α ont été utilisées : le pyruvate de benzyle **97** et α -phénoxy-acétone **98** (commercial).

Le cétoester **97** a été synthétisé à partir de l'acide pyruvique et l'alcool benzylique en présence de pyridine et de chlorure de mésyle dans le THF à 0 °C.⁶⁷ L' α -cétoester **97** a ainsi été obtenu avec un faible rendement de 17% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 37).

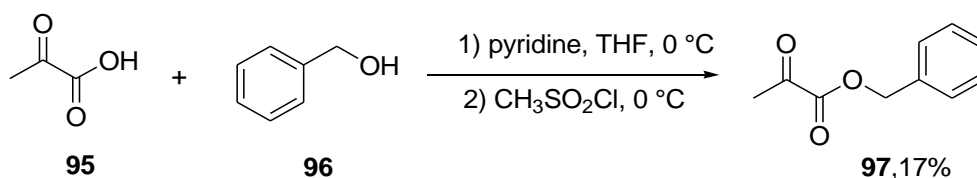


Schéma 37

La première expérience a été réalisée selon un processus tandem séquentiel à partir de l' α -phénoxy-acétone **98** mise en contact avec le réactif de Matsubara pendant une heure, puis le Rh de Wilkinson et une atmosphère de H_2 sont introduits (Schéma 38). L'alcane correspondant **100** a été obtenu avec un rendement de 72%.

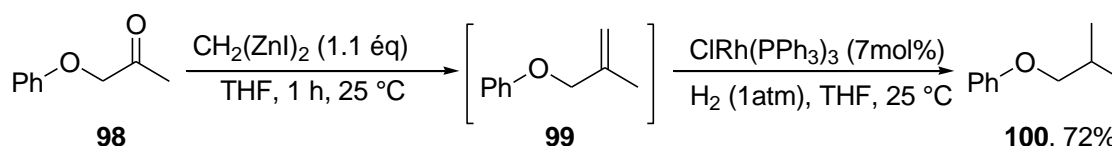


Schéma 38

⁶⁶ Ukai, K., Arioka, D., Yoshino, H., Fushimi, H., Oshima, K., Utimoto, K., Matsubara, S., *Synlett*, **2001**, 4, 513.

⁶⁷ Fan, Y. S., Jiang, Y. J., An, D., Sha, D., Antilla, J. C., Zhang, S., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6112.

Devant ce résultat encourageant, le procédé domino a donc été testé sur les deux cétones activées **97** et **98**. De manière surprenante, l'étape d'hydrogénation est ralentie lors du processus domino, la présence majoritaire des alcènes étant observée dans les deux cas (**Schéma 39**). En effet, un mélange alcène/alcane (7/3) est isolé avec un rendement de 58% à partir de l' α -phénoxy-acétone **98** (équation 1) et un ratio alcène/alcane (6/4) est obtenu à 72% à partir du pyruvate de benzyle **97** (équation 2).

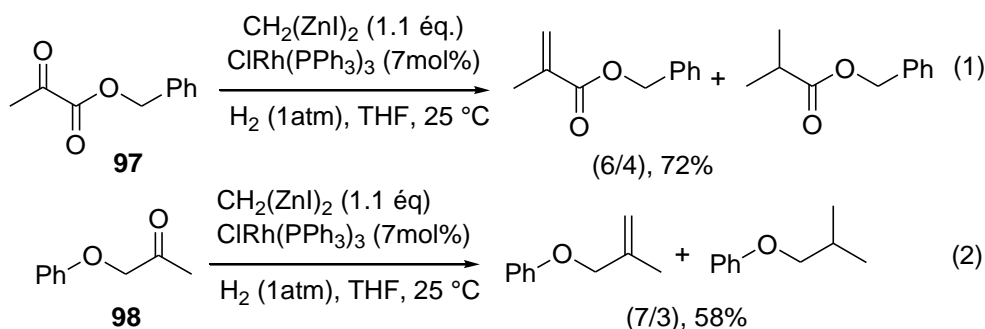


Schéma 39

La prolongation du temps d'hydrogénation n'a pas permis une amélioration significative des résultats : la proportion d'alcane est augmentée d'environ 10%. L'encombrement stérique étant plus important sur les cétones que sur les aldéhydes, la faible hydrogénation pourrait résulter d'une gêne stérique. Par ailleurs, la structure particulière de ces cétones n'est peut-être pas étrangère à cette hydrogénation poussive.

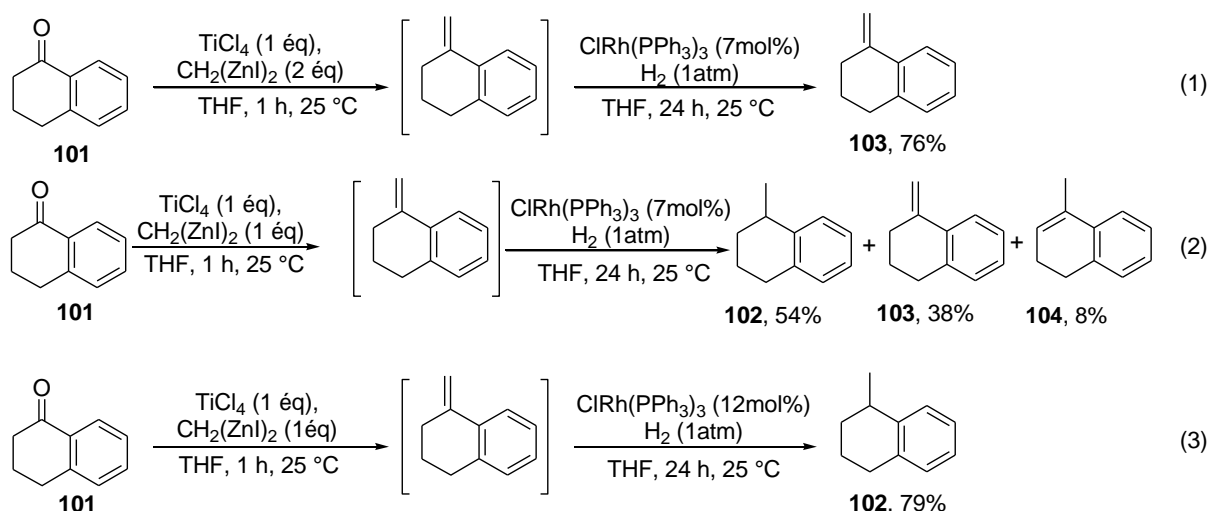
L'utilisation d'un substrat plus simple, l' α -tétralone a donc été envisagée pour mettre au point les conditions du procédé domino en présence d'un acide de Lewis.

IV.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Il a été clairement rapporté que l'utilisation d'un acide de Lewis est nécessaire pour l'étape de méthylation des cétones.^{41b, 42, 57} Nous avons donc tout d'abord étudié le procédé tandem séquentiel en utilisant le TiCl_4 comme acide de Lewis (**Schéma 40**).

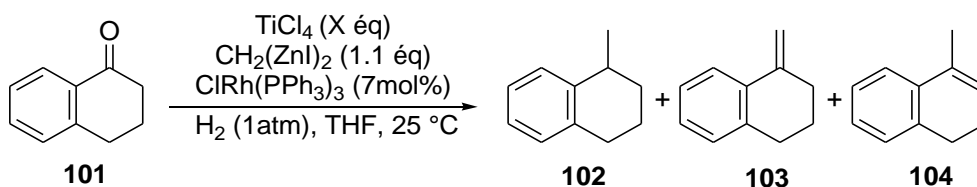
Dans une première expérience, un rapport réactif du Matsubara/ TiCl_4 (2/1)^{41b, 42b} a été utilisé en présence de l' α -tétralone **101** pendant une heure. Il est en effet précisé dans la littérature que 1 équivalent de réactif de Matsubara sert à réduire le TiCl_4 en TiCl_3 qui est le médiateur efficace pour la méthylation.^{42, 57} L'ajout du rhodium de Wilkinson (7mol%) et de H_2 (1atm) au milieu réactionnel pendant 24 h ne permet pas d'obtenir l'alcane correspondant. L'alcène intermédiaire **103** est isolé avec un rendement de 76% (**Schéma 40**, équation 1).

Dans une seconde expérience, un mélange équimolaire Matsu/TiCl₄ (1/1) a été utilisé, puis la même séquence que précédemment a été effectuée. Une conversion de 99% est observée dont 54% d'alcane **102**, 38% d'alcène exocyclique **103** et 8% d'alcène endocyclique **104** (Schéma 40, équation 2). Il est intéressant de noter qu'à l'inverse des résultats décrits dans la littérature^{42b}, un mélange équimolaire est efficace dans l'étape de méthylation. Enfin, la dernière expérience a été réalisée en augmentant la charge catalytique de Rh (12mol%). L'alcane est isolé avec un rendement de 79% (Schéma 40, équation 3).



Il semble donc que le procédé séquentiel est possible, mais un excès important du réactif du Matsubara se révèle délétère pour l'étape d'hydrogénation, ce qui supprime toute chance de réussite d'un procédé domino.

La mise au point d'un procédé domino a donc été étudié avec 7mol% de ClRh(PPh₃)₃ en variant la source d'acide de Lewis (Tableau 4). Le TiCl₄ permet la formation majoritaire de l'alcane **102** bien que l'isomérisation en alcène endocyclique **104** est constatée (entrée 1). Néanmoins, un léger excès d'additif est une solution au problème d'isomérisation puisque 1,2 équivalent de TiCl₄ permet d'isoler 86% d'alcane **102** par un procédé domino (entrée 2). L'utilisation de BF₃•OEt₂ ou de FeCl₃ n'entraîne pas de conversion détectable (entrées 3 et 4): le produit de départ est récupéré à plus de 85% dans les deux cas. L'introduction de AlCl₃ comme additif augmente fortement la réactivité mais l'isomérisation de l'alcène intermédiaire est également augmentée (entrée 5).



Entrée	Acide de Lewis	X éq /41	Conv. (%) ^a	Rdt(%) (102/103/104)
1	TiCl ₄	1	98	81 (56/33/11)
2	TiCl ₄	1,2	99	86 (1/0/0)
3	BF ₃ •OEt ₂	1	-	-
4	FeCl ₃	1	-	-
5	AlCl ₃	1	95	70 (41/41/18)

^aConversion déterminée par RMN ¹H.

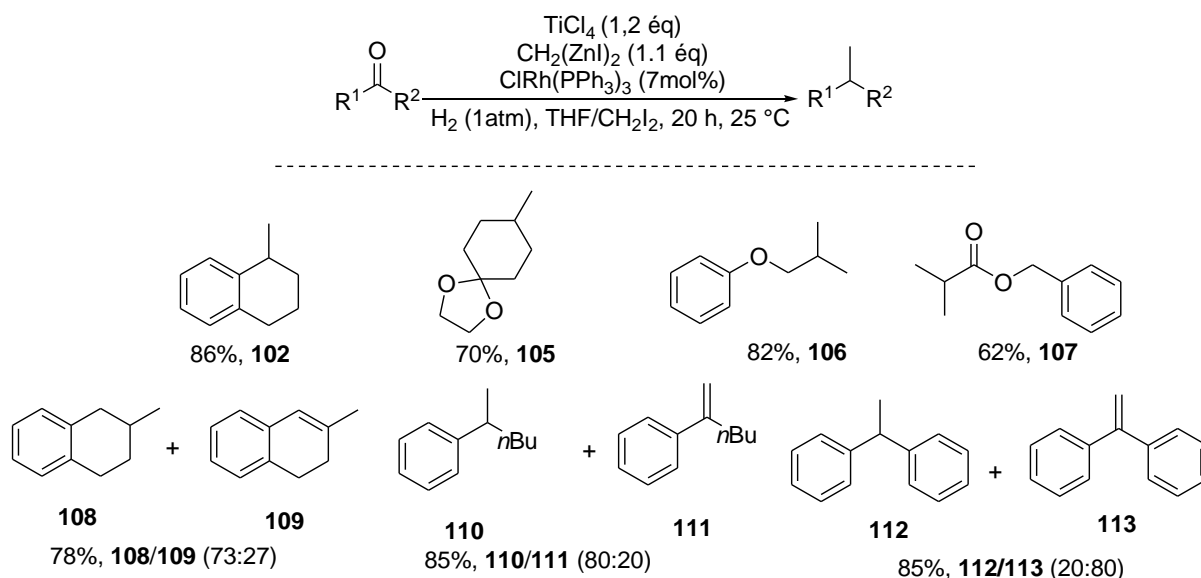
Tableau 4

Ainsi, les meilleures conditions retenues pour la réaction domino méthylation-hydrogénation de cétone **101** correspondent à l'utilisation TiCl₄ (1,2 éq), du réactif de Matsubara (1,1 éq) et du catalyseur de Wilkinson (7mol%) à 25 °C sous 1 atmosphère de dihydrogène moléculaire.

IV.3. Étendue et limitation de la réaction

Les conditions mises au point précédemment ont ensuite été appliquées à une variété de cétones : aliphatiques fonctionnalisées et aromatiques, (**Schéma 41**).

Tout d'abord, les cétones aliphatiques sont transformées avec de bons rendements (62-82%). La présence d'une fonction acétal se révèle compatible avec nos conditions comme le souligne la formation de l'alcane **105** (70%). Les applications du procédé à l' α -phenoxy-acétone **98** et au pyruvate de benzyle **97** sont également efficaces avec uniquement l'isolation des alcanes correspondants, respectivement à 82% et 62%. Le procédé apparaît donc chimiosélectif, la fonction ester restant intacte.



Sch\u00e9ma 41

Les c\u00e9tones ais\u00e9ment \u00e9nolisables ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 test\u00e9es. La β -t\u00e9tralone, connue pour donner un faible rendement lors de l'\u00e9tape de m\u00e9thyl\u00e9nation (< 30%),^{44b} a permis d'obtenir un m\u00e9lange 73:27 alcane **108**/alc\u00e8ne **109** avec un rendement de 78%. Le proc\u00e9d\u00e9 am\u00e9liore donc consid\u00e9rablement l'\u00e9tape de m\u00e9thyl\u00e9nation mais la formation de l'alc\u00e8ne **109** ne semble pas pouvoir \u00eatre \u00e9vit\u00e9e. Elle peut appara\u00eetre comme le r\u00e9sultat de la migration de la double liaison externe interm\u00e9diaire.

Cependant, l'efficacit\u00e9 de nos conditions est modul\u00e9e par l'encombrement st\u00e9rique. Plus particuli\u00e8rement l'\u00e9tape de r\u00e9duction de l'alc\u00e8ne est sensible aux groupes encadrant la fonction carbonyle. En effet, l'alcane **110** est obtenu en m\u00e9lange avec l'alc\u00e8ne **111**(**110/111**=80:20) avec un rendement de 85%. Le m\u00eame r\u00e9sultat est \u00e9galement observ\u00e9 en augmentant la charge catalytique de Rh (12mol%). Par ailleurs, la benzoph\u00e9none est \u00e9galement transform\u00e9e en un m\u00e9lange alcane **112**/alc\u00e8ne **113** dans un rapport 20:80 avec un rendement de 85% en pr\u00e9sence de 7 ou 12 mol% de catalyseur. Cette m\u00eame r\u00e9action test\u00e9e dans un processus tandem s\u00e9quentiel, donne un rapport alcane/alc\u00e8ne identique (20:80). La faible hydrog\u00e9nation de l'alc\u00e8ne issu de la benzoph\u00e9none peut-\u00eatre expliqu\u00e9e par l'encombrement st\u00e9rique autour de la liaison C=CH₂, ce qui confirme la sensibilit\u00e9 \u00e0 l'encombrement st\u00e9rique de l'\u00e9tape d'hydrog\u00e9nation de l'alc\u00e8ne terminal.

IV.4. Conclusion

La réaction de méthylation-hydrogénation des cétones par un processus domino a donc pu être développée avec de bons rendements à 25 °C en combinant TiCl_4 , $[\text{CH}_2(\text{ZnI})_2]$ et $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ sous 1 atmosphère de H_2 (Schéma 42).

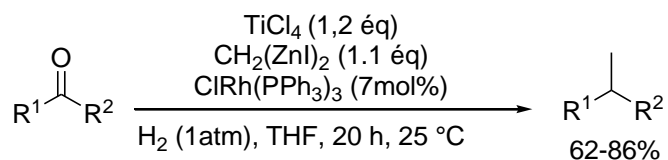


Schéma 42

Ce processus a pu être appliqué aux cétones aliphatiques et aromatiques en présence de groupements fonctionnels (ester, cétal, alkoxy). Toutefois, son efficacité, et plus particulièrement l'étape d'hydrogénation, est affectée par l'encombrement stérique.

Néanmoins, ce procédé apparaît finalement comme une méthode simple et rapide pour introduire un groupe méthyle sur une molécule polyfonctionnée.

V. Conclusion et perspectives

Nous nous sommes intéressés à la transformation des doubles liaisons carbone-oxygène en des liaisons simples carbone-carbone au moyen d'un processus domino méthylation-hydrogénation.

Tout d'abord, la transformation d'une fonction aldéhyde en motif éthyle a été réalisée en combinant le réactif de Matsubara [$\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$] et le catalyseur de Wilkinson ($\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$) sous atmosphère de dihydrogène. La grande variété d'aldéhydes utilisés lors de cette étude a mis en avant la tolérance de notre système : chimiosélectivité, stabilité configurationnelle et tolérance fonctionnelle (**Schéma 43**).

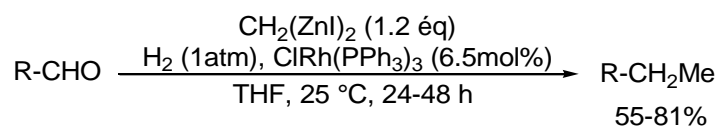


Schéma 43

Dans un second temps, l'extension du procédé domino aux fonctions cétones a été effectuée en ajoutant au système un acide de Lewis (TiCl_4). La transformation de la liaison $\text{C}=\text{O}$ en groupe CH-Me représente une nouvelle voie d'introduction du motif méthyle (**Schéma 44**). Néanmoins, ce procédé s'est avéré sensible à l'encombrement stérique.

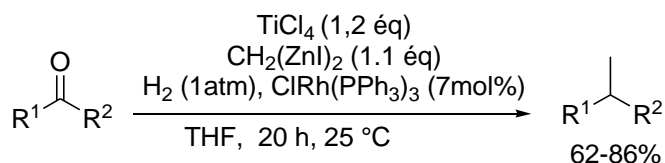


Schéma 44

Il serait intéressant de réaliser une fonctionnalisation de l'alcène intermédiaire. En effet, ce domino méthylation-hydrogénation valide le concept de réaction tandem cascade en présence de *gem*-dimétallique et d'un métal de transition. Une cascade méthylation-hydroboration catalysée par du rhodium peut-être envisagée, tout comme la valorisation des aldéhydes à chaîne grasse par un processus domino méthylation-métathèse croisée pour former des huiles grasses (**Schéma 45**).

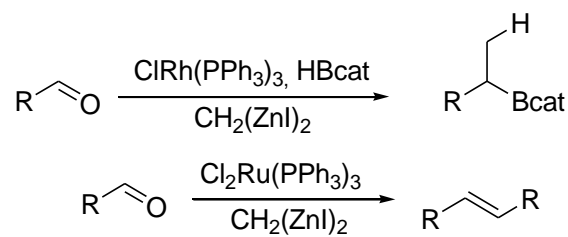


Schéma 45

Une autre perspective découle de certains résultats observés durant cette étude. L'hydrogénation d'alcènes 1,1-disubstitués s'est avérée sensible aux conditions: un excès de réactif de Matsubara ralentirait fortement cette étape. Nous nous sommes demandé si ce comportement pouvait être observé avec des alcènes internes et s'il était envisageable de développer une méthode d'hydrogénation sélective. Et par extension, s'il était possible d'effectuer une semi-hydrogénation d'alcynes internes en alcènes correspondants (**Schéma 46**).

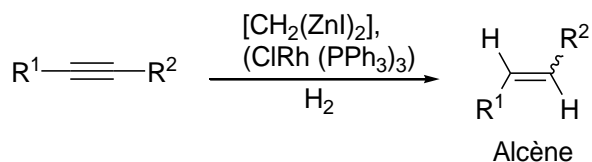


Schéma 46

Cette étude constitue la partie II de ce manuscrit.

Partie 2

Semi-hydrogénation *anti* des alcynes

I. Avant propos

Lors de l'étude du processus domino méthylation-hydrogénation des cétones, il a été constaté que les doubles liaisons C-C 1,1-disubstituées n'étaient pas hydrogénées en présence d'un excès de réactif de Matsubara par rapport au sel de titane (**Schéma 47**). Il semblerait donc que l'étape d'hydrogénation a été fortement impactée et même inhibée par l'espèce dizincique.

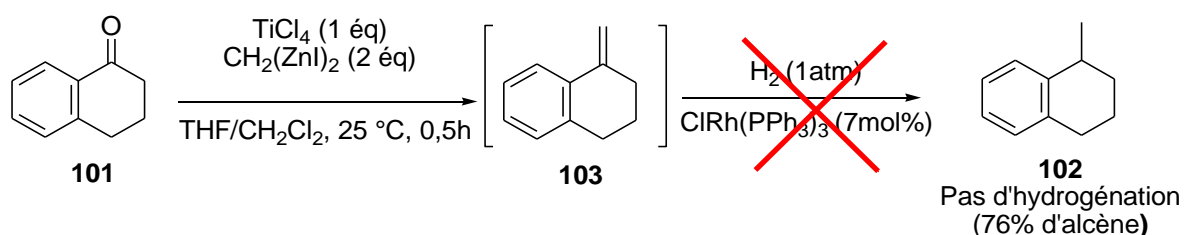


Schéma 47

Pour vérifier cette hypothèse, deux expériences de contrôle ont été effectuées sur le limonène en présence de $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (7mol%) et de $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ sous atmosphère de dihydrogène. Dans un premier cas, la réaction a été faite en présence de TiCl_4 (1,2 équivalent). Le composé **115** a été formé avec un rendement RMN ^1H de 95%. A l'inverse, en absence de TiCl_4 , l'hydrogénation de la double liaison terminale n'a pas été observée. Ainsi, la réduction d'alcènes 1,1-disubstitués apparaît comme inefficace par la combinaison Matsubara/Rh Wilkinson/ H_2 (**Schéma 48**).

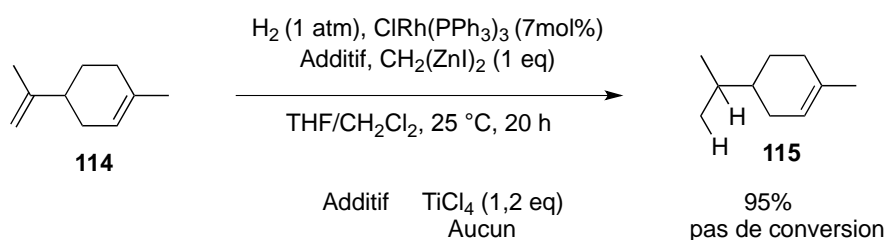


Schéma 48

Une extension de ce comportement a été alors envisagée sur les doubles liaisons internes et la stabilité de la double liaison 1,2-disubstituée a été alors vérifiée à partir du Z-méthylstyrène **116**. Cette expérience de contrôle a offert un résultat conforme à nos attentes quant à la présence de l'alcane **117** avec seulement 10% de formation (**Schéma 49**). Par ailleurs, une observation enthousiasmante a été faite sur l'alcène restant (90%) : une isomérisation en faveur du composé *E* a été effectuée dans nos conditions et un très bon ratio *E/Z* (15/1) a été remarqué.

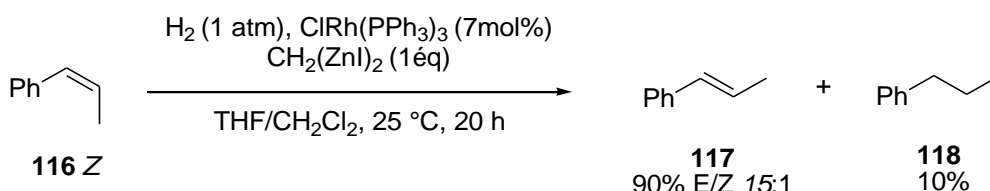


Schéma 49

Nous en avons déduit que nos conditions ralentissent fortement la vitesse d'hydrogénation des doubles liaisons 1,2-disubstituées tout en permettant l'isomérisation des alcènes *Z* en alcènes *E*. Nous nous sommes alors demandé s'il était possible de s'inspirer de ces conditions afin de développer un procédé de réduction d'un alcyne en alcène *E*.

L'alcyne **119** dérivé du méthylstyryène a tout d'abord été synthétisé par déprotonation du phenylacétylène suivi d'une substitution nucléophile sur l'iodométhane avec un rendement de 86% (**Schéma 50**).

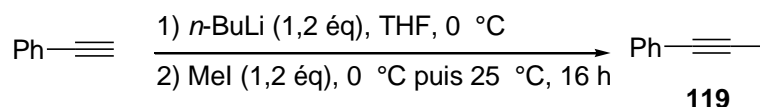


Schéma 50

En appliquant les conditions d'hydrogénation précédentes sur le méthylphénylacétylène **119**, une conversion de 86% a été constatée pour donner 14% d'alcane et 86% d'alcène avec un bon ratio *E/Z* (6/1) (**Schéma 51**).

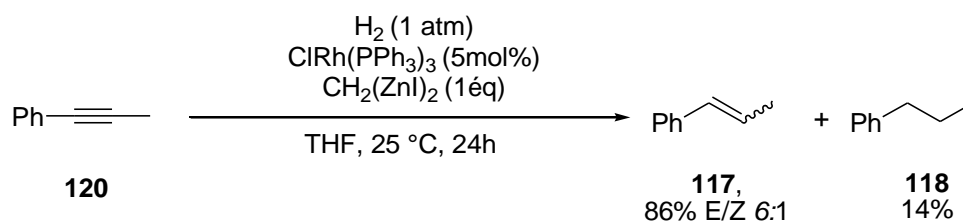


Schéma 51

Devant ces résultats encourageants, il a été décidé d'étudier la semi-hydrogénation *anti* des alcynes internes par l'hydrogène moléculaire en présence de Rh et de réactif de Matsubara, conditions du processus domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes.

Nous verrons dans un premier temps les différentes méthodes de semi-hydrogénation *anti* décrites dans la littérature, puis nous étudierons le développement de cette semi-hydrogénation *E* sélective, et pour finir par l'évaluation de son étendue et de ses limites.

II. Considérations bibliographiques sur la semi-hydrogénation *anti* d'alcynes

De nombreuses études sur la semi-hydrogénation ont été menées depuis les années 60, en raison de son importance aussi bien dans la recherche fondamentale que dans les procédés industriels. Il est également intéressant de mentionner l'activité biologique particulière qui est présente et dépendante de la géométrie des doubles liaisons au sein de molécules complexes. Contrôler la stéréosélectivité de la semi-hydrogénation représente donc un objectif majeur en chimie organique, tout particulièrement dans la préparation d'alcènes disubstitués *E*. En outre, la semi-hydrogénation des triples liaisons C-C implique plusieurs contraintes qu'il faut également maîtriser, afin d'éviter les réactions secondaires d'oligomérisation, de sur-hydrogénation ou de faire face au manque de reproductibilité. Plusieurs groupes de recherches ont alors tenté de répondre à cette problématique et plusieurs procédés ont été développés. Ils peuvent être classés en trois parties : l'hydrogénation catalytique hétérogène, les méthodes chimiques non catalytiques et l'hydrogénation catalytique homogène intégrant la catalyse par transfert d'hydrogène et la catalyse sous H₂.

Les conditions catalytiques que nous avons découvertes étant homogènes, la catalyse hétérogène a été volontairement omise de l'étude bibliographique qui suit. Il sera alors exposé dans un premier temps les méthodes chimiques non catalytiques, puis les hydrogénations par transfert d'hydrogène et enfin les hydrogénations catalytiques homogènes sous atmosphère d'hydrogène moléculaire.

II.1. Métaux dissous

La méthode dite des métaux dissous est apparue il y a 80 ans environ. Le sodium (ou lithium) métal dissous dans de l'ammoniac liquide est une source d'électrons qui peuvent s'ajouter sur un alcyne qui sera alors réduit en alcène (*E*)⁶⁸ (**Schéma 52**).

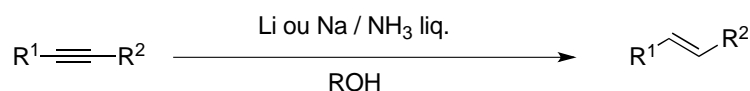


Schéma 52

⁶⁸ Campbell, K. N., Campbell, B. K., *Chem. Rev.* **1942**, *31*, 77; Greenlee, K. W., Fernelius, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 2505.

Cette dernière réaction ne nécessite pas l'apport de dihydrogène, et le mécanisme est totalement différent des hydrogénations hétérogènes et homogènes. En effet, une solution de sodium dans l'ammoniac liquide contient des électrons solvatés⁶⁹ (**Schéma 53**).

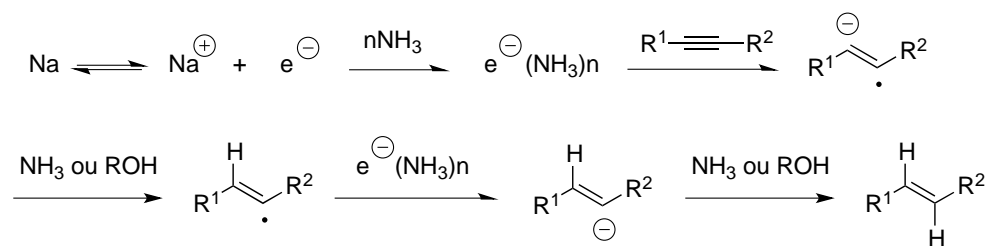


Schéma 53

L'addition d'un électron sur une triple liaison conduit à un radical anion *anti* afin de minimiser les interactions électrostatiques défavorables : la paire libre et l'électron célibataire se repoussent. La configuration est maintenant fixée. Une protonation par le solvant alcoolique de la réaction ou par l'ammoniaque génère le radical vinylique qui est immédiatement réduit par un électron solvaté pour former l'anion vinylique. Une nouvelle protonation offre l'alcène *E*. La principale limitation de cette méthode réside dans les conditions dures qui sont utilisées, ce qui ne permet pas une grande fonctionnalisation sur les alcynes. De plus, une grande quantité de déchets (sels métalliques) est produite durant ce procédé.

II.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène

Dans la catégorie des hydrogénations catalytiques homogènes, l'hydrogénation par transfert d'hydrogène a été bien étudiée pour la semi-hydrogénation *anti* d'alcynes. La difficulté dans le contrôle de la stéréochimie et la minimisation de la formation de produits sur-hydrogénés reste néanmoins un défi.⁷⁰ Pour pallier ces problèmes, différents systèmes catalytiques à base de complexes métalliques ont été étudiés en faisant varier la nature du métal (Cr, Ru, Ni...) et les donneurs d'hydrogène, tel que les hydrocarbures insaturés (cyclohexa-1,3-diène ou cyclohexa-1,4-diène), les amines (pipéridine), les alcools (éthanol, isopropanol) ou les acides (acide formique ou formate de triéthylammonium).⁷¹

⁶⁹ Pour voir références : Fernelius, W. C., Watt, G. W., *Chem. Reviews*, **1937**, 80, 195.

⁷⁰ Brieger, G., Nestrick, T. J., *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 567.

⁷¹ Johnstone, R. A. W., Wilby, A. H., Entwistle, I. D., *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 129.

Catalyseurs à base de chrome

Une des premières réductions *anti* a été réalisée à température ambiante par du sulfate de chrome (CrSO_4) dans un mélange diméthylformamide (DMF)/eau comme source d'hydrogène (pH=4) sous atmosphère d'azote. Les alcynes internes sont transformés en oléfines *trans* mais une quantité stœchiométrique de chrome est utilisée. Par exemple, l'alkyne diarylé **121** a été transformé sélectivement en alcène *E* **122** avec un bon rendement de 85% (Schéma 54).⁷²

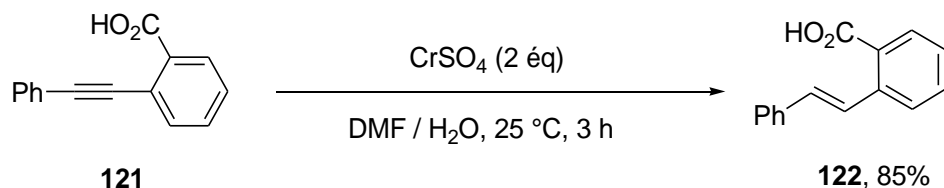


Schéma 54

La grande quantité de sel de chrome et leur toxicité restent néanmoins une grosse limitation à ce système.

Catalyseurs à base d'iridium

A la fin du siècle dernier, le groupe de Tani a rapporté une nouvelle semi-hydrogénation d'alcynes en alcènes *trans*, utilisant des complexes d'iridium solubles et le méthanol comme donneur d'hydrogène. En effet, ce groupe a montré que le complexe $[\text{IrCl}(\text{BINAP})]_2$ active facilement le méthanol à température ambiante pour donner le complexe $[\{\text{IrCl}(\text{H})(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-OMe})_2]\text{Cl}$ qui est le catalyseur efficace. L'alkyne **121** est converti en 83% d'alcène *trans* **124** et 17% d'alcane **125**. Cette semi-hydrogénation a été effectuée dans une solution de toluène-méthanol (1:1) à 80 °C⁷³(Schéma 55). Néanmoins, cette réaction présente deux défauts majeurs : le catalyseur utilisé peut se dimériser et devenir inactif et une sur-hydrogénation en alcane non négligeable est observée.

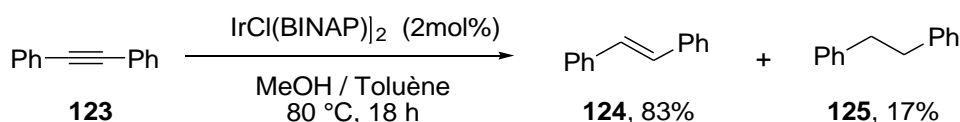


Schéma 55

⁷² Casrto, C. E., Stephens, R. D., *Contribution From The departments of Nematology and chemistry University of California Riverside Calif*, **1964**, 4358.

⁷³ Tani, K. ;Iseki, A. ; Yamagata, T., *Chem. Commun.*, **1999**, 1821.

Catalyseurs à base de ruthénium

La catalyse au ruthénium a également largement été étudiée pour ce type de transformation. Tout d'abord, un catalyseur à base de ruthénium issu du $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ a été utilisé dans la semi-hydrogénation *anti* des diarylalcétylènes fonctionnalisés par transfert d'hydrogène en utilisant un mélange d'acide trifluoroacétique (TFA)/eau comme source d'hydrogène. Toutefois, la réaction a été réalisée dans le DMF à une température de 145 °C. Par exemple, le *E*-stilbène **124** a été isolé avec un rendement de 91%⁷⁴ (**Schéma 56**).

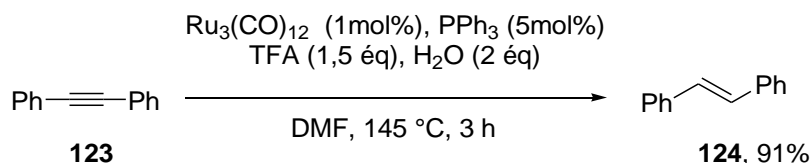


Schéma 56

En 2013, l'équipe de Plietker a décrit une nouvelle méthode de semi-hydrogénation des alcynes en utilisant des quantités catalytiques de $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$ en présence de CuI, de poudre de zinc et d'eau comme source d'hydrogène mais à une température élevée.⁷⁵ Le diphenylacétylène a été ainsi totalement converti en alcène **122** avec un ratio *E/Z* de 99:1 en se plaçant à 100 °C pendant 36 h (**Schéma 57**).

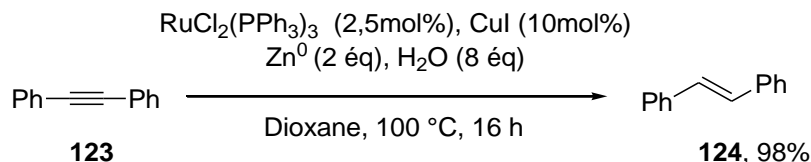


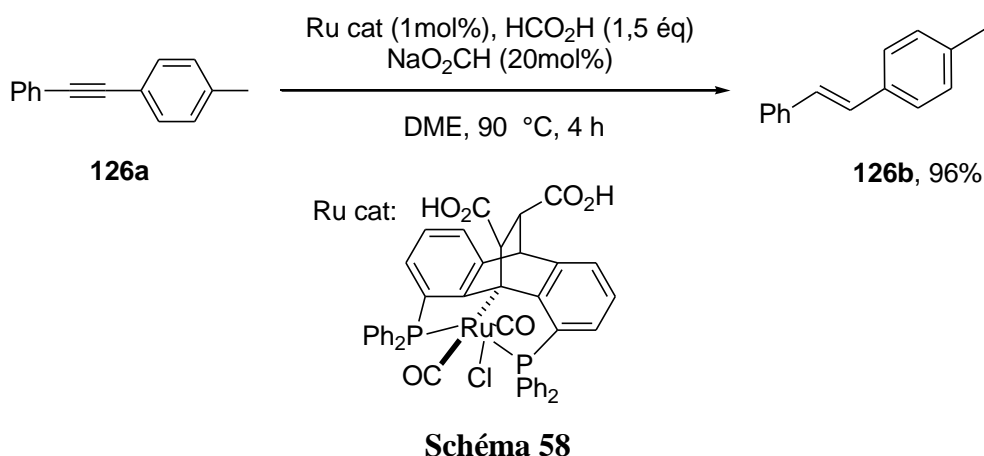
Schéma 57

Très récemment, Gelman et ses collaborateurs ont également décrit un protocole efficace pour la semi-hydrogénation sélective des alcynes internes. L'alkyne **126a** a pu être transformé en alcènes *E* **126b** en utilisant un complexe de ruthénium bifonctionnel, 20% en moles de formiate de sodium et 1,5 équivalent d'acide formique comme donneur d'hydrogène⁷⁶ (**Schéma 58**). De bonnes sélectivités ont été obtenues mais à haute température grâce à un complexe de ruthénium particulier qu'il est nécessaire de synthétiser.

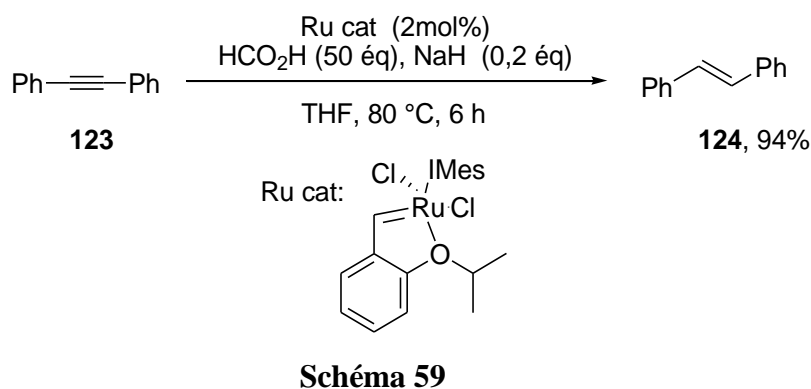
⁷⁴ Li, J.; Hua, R., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8462.

⁷⁵ Schabel, T., Belger, C., Plietker, B., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2858.

⁷⁶ Musa, S., Ghosh, A., Vaccaro, L., Ackermann, L., Gelman D., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 2351.



Enfin, l'année dernière, des résultats ont indiqué que les complexes carbéniques de ruthénium-benzylidène, type catalyseur de Hoveyda II, favorisent la production de *E*-stilbène en présence de HCO₂H comme donneur d'hydrogène.⁷⁷ Ainsi, le diphénylacétylène a été totalement converti sélectivement en alcène *E* **124** (99%) et isolé avec un rendement de l'ordre de 94% (**Schéma 59**). Néanmoins, il est nécessaire d'utiliser une grande quantité d'acide formique et de se placer à 80 °C.



Catalyseurs à base de palladium

Les catalyseurs les plus utilisés sont à base de palladium et plusieurs semi-hydrogénations *E* sélectives ont été réalisées.

En 2005, l'équipe de Hayashi a reporté, la semi-réduction en utilisant un système eau/hexaméthylsilane comme source d'hydrogène.⁷⁸ La présence d'un complexe de palladium de type H-Pd-Cl, généré *in situ* à partir du [ClPd(η^3 -C₃H₅)₂]-PPh₃, est apparue comme essentielle pour l'efficacité de la réaction. La métathèse sigma entre le chlore et le disilane a conduit à la formation de H-Pd-SiMe₃, qui par élimination réductrice produit du Pd⁰ et Me₃SiH. En parallèle, HCl a été formé grâce à la présence d'eau. Ce dernier peut oxyder

⁷⁷ Kusy, R., Grela, K., *Org.Lett.*, **2016**, 18, 6196.

⁷⁸ Shirakawa, E., Otsuka, H., Hayashi, T., *Chem. Commun.*, **2005**, 5885.

le Pd⁰ assurant une présence permanente de l'espèce H-Pd-Cl. Par hydropalladation sur la triple liaison, l'intermédiaire **A** est préparé. Ce dernier réagit avec le Me₃SiH pour produire du TMSCl et l'intermédiaire **B**, qui après élimination réductrice libère l'alcène *Z* et le palladium (0). Le TMSCl et l'eau génèrent de HCl et le cycle peut repartir (**Schéma 60**). Néanmoins, une température élevée de 80 °C a été employée. L'isomère *E* est alors obtenu par isomérisation en tant qu'isomère plus stable thermodynamiquement.

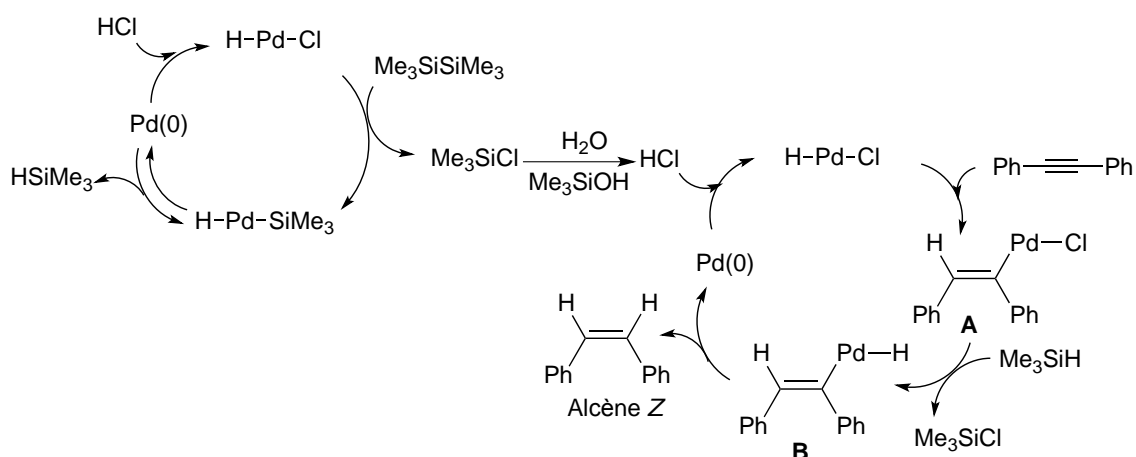


Schéma 60

Selon un système assez proche, une étude a également été réalisée pour effectuer des semi-hydrogénations *anti* selon un mécanisme hydrogénation/isomérisation.⁷⁹ Il a été démontré que les deux hydrogènes provenaient à la fois du HSiEt₃ et de H₂O. Par ailleurs, la présence du sel de cuivre s'est révélée essentielle dans l'étape d'isomérisation. Toutefois il a été nécessaire de se placer au reflux du solvant (toluène/eau). Ainsi, le diphenylacétylène a été transformé quantitativement en *E*-stilbène (**Schéma 61**).

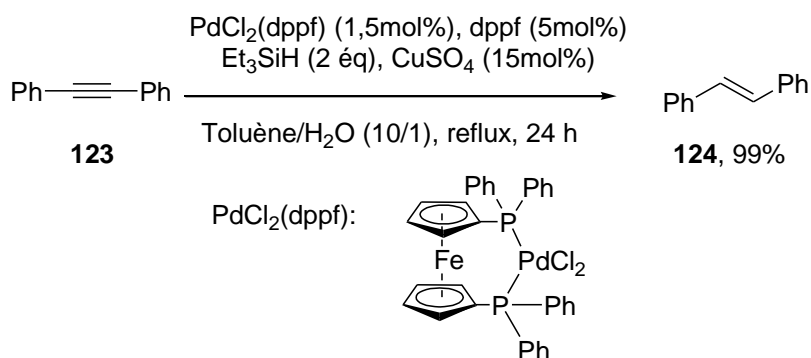


Schéma 61

⁷⁹ Luo, F., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1399.

Une excellente sélectivité a été également obtenue par l'utilisation d'acide formique aqueux comme donneur d'hydrogène en présence de Pd₂dba₃ et de dppb⁸⁰. La formation de l'alcényl palladium ne résulterait pas d'une étape d'hydropalladation (voie a) mais serait le résultat d'une complexation du Pd⁰ sur l'alcyne puis d'une insertion oxydante en milieu acide (voie b) (**Schéma 62**). Ainsi, il a été possible d'isoler à 90% l'isomère *E* **128** du *para*-chlorostilbène.

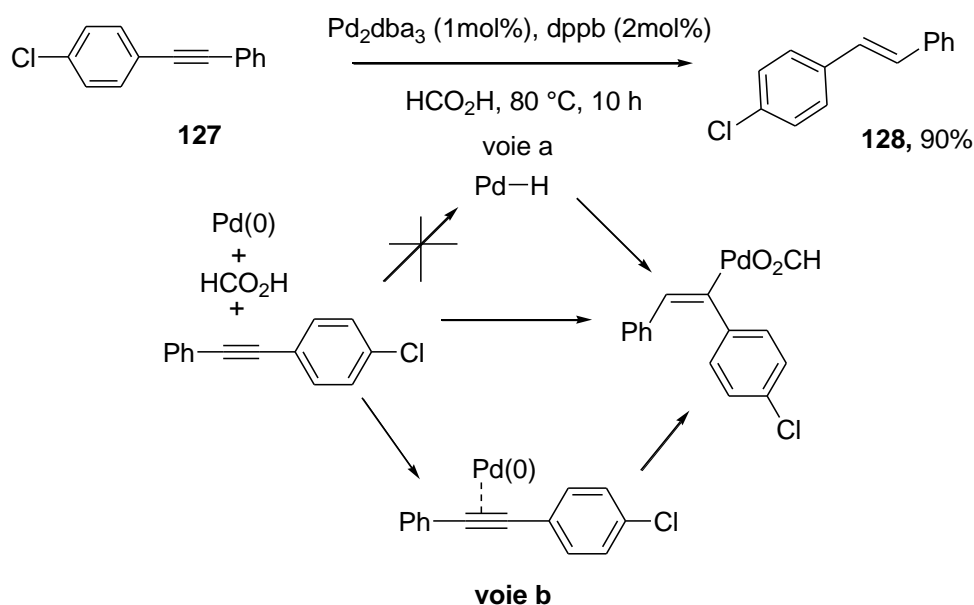


Schéma 62

Enfin très récemment, une réaction de semi-hydrogénation a été réalisée en présence de nanoparticule de Pd et d'éosine Y. Le Pd catalyse la semi-hydrogénation *Z* sélective en présence de triéthanolamine (TEOA), d'eau et d'éosine Y qui est utilisée comme photosensibilisateur. En effet, l'éosine Y catalyse la production de liaisons Pd-H en décomposant TEOA et l'eau pour former H⁺ d'une part et en cédant un électron au Pd d'autre part qui peut capturer ainsi H⁺. Elle intervient aussi dans l'isomérisation *Z/E* photo-catalysée par lumière visible. La formation d'alcène (*E/Z*>95:5) **124** est effectuée avec un très peu d'alcane (de l'ordre de 1%).⁸¹ (**Schéma 63**) Bien que cette semi-hydrogénation soit efficace et sélective dans des conditions douces, cette dernière présente une limitation particulière, la préparation des nanoparticules du palladium.

⁸⁰ Shen, R., Chen, T., Zhao, Y., Qiu, R., Zhou, Y., Yin, S., Wang, X., Goto, M., Han, L. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037.

⁸¹ Zhong, J. J., Liu, Q., Wu, C. J., Meng, Q. Y., Gao, X. W., Li, Z. J., Chen, B., Tunga, C. H., Wu, L. Z., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1800.

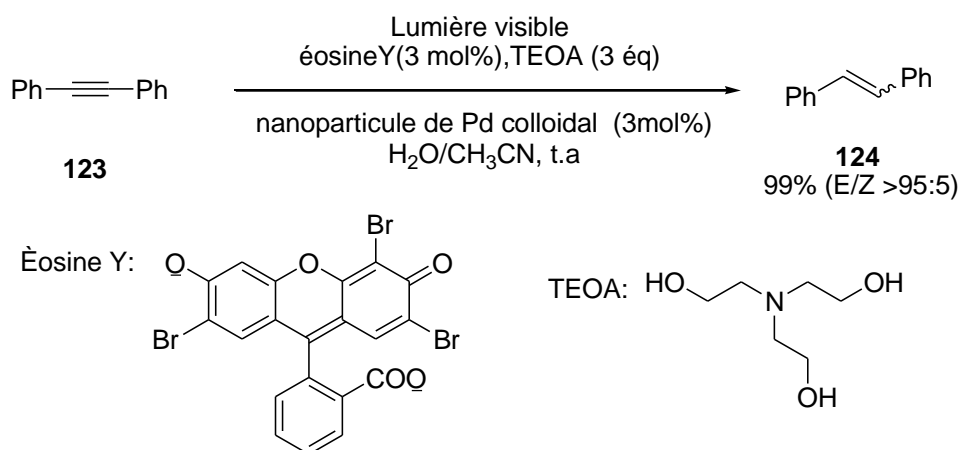


Schéma 63

Catalyseurs à base de nickel

La catalyse au nickel a été effectivement utilisée pour la préparation d'alcène *E* en présence de NH₃·BH₃.⁸² L'utilisation d'un complexe spécifique de Ni⁰ comme catalyseur a autorisé la formation d'alcènes *E* avec de relativement bonnes sélectivités à 80 °C, soit dans le méthanol, soit dans le THF. Par exemple, le *E*-stilbene a été préparé dans le méthanol en mélange avec l'isomère *Z* avec un ratio *E/Z* 86:14 (**Schéma 64**).

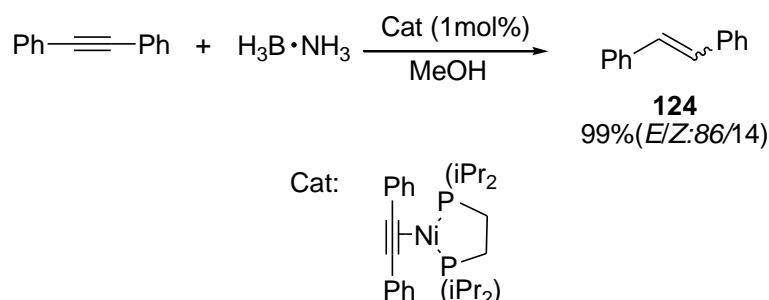


Schéma 64

Une autre méthode de semi-hydrogénation par transfert d'hydrogène a été développée à partir de précurseurs de nickel(II), la présence du ligand tridenté bis(diphénylphosphinoéthyl)phénylphosphine (triphos) a un effet sur la sélectivité *Z/E* de la réaction : sans ligand sur le NiCl₂·dme la sélectivité est *Z*, avec le ligand elle est *E*.⁸³ Dans ce cas précis en chauffant à 120 °C pendant 16 h de réaction et en présence d'acide formique (HCO₂H) et de Zn⁰ en poudre, les alcènes *E* sont préparés presque quantitativement avec de bonnes sélectivités (par exemple pour le composé **130**, *E/Z* > 95:5). Néanmoins, la manipulation sous ces conditions reste risquée en raison de la toxicité du nickel. De fortes températures sont également nécessaires (**Schéma 65**).

⁸² Barrios-Francisco, R., García, Juventino J., *Applied. Catalysis. A: General*, **2010**, 385, 108.

⁸³ Richmond, E., Moran, J., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6922.

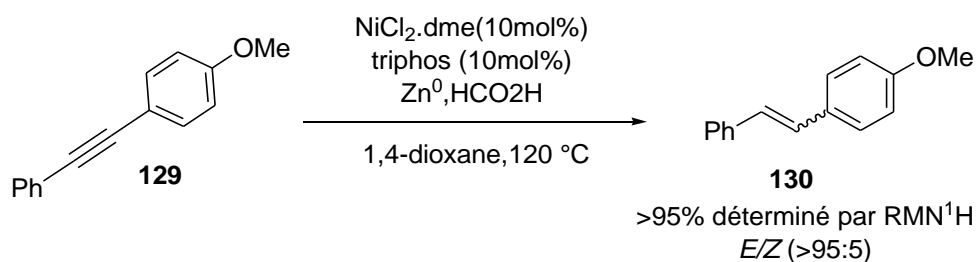


Schéma 65

Catalyseurs à base de cobalt

L'année dernière, un catalyseur à base de cobalt a été utilisé pour la semi-hydrogénation des alcyne internes en alcènes (*E*)⁸⁴ (**Schéma 66**). L'adduit de Lewis $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ sert de donneur d'hydrogène. L'encombrement stérique du ligand sur le métal explique cette sélectivité : après la semi-hydrogénation en alcène *Z*, l'isomérisation est possible par la présence de la partie pyridine modérément encombrante. Toutefois, cette méthode nécessite une température relativement élevée avec la présence d'un catalyseur qui est à préparer.

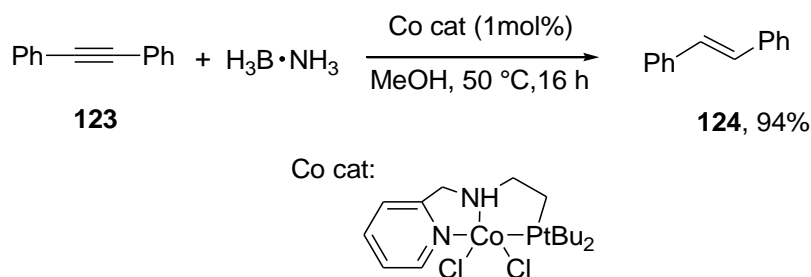


Schéma 66

Ainsi plusieurs semi-hydrogénations catalysées par des métaux de transition ont été développées mais toutes nécessitent des conditions contraignantes (températures élevées et/ou synthèse des catalyseurs) et elles engendrent la formation importante de sous-produits des donneurs d'hydrogène.

⁸⁴ Fu, S., Chen, N., Liu, X., Shao, Z., Luo, S., Liu, Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 8588.

II.3. Hydrogénation catalytique homogène sous atmosphère d'hydrogène

Le développement d'un procédé catalytique homogène de semi-hydrogénation *anti* des alcynes a été récemment reporté en utilisant différents catalyseurs. Néanmoins, les références bibliographiques ne sont pas abondantes.

Catalyseurs à base de ruthénium

Une méthode décrite en 2013 et inspirée par les travaux de Bargon⁸⁵, semble être la première procédure pratique pour la semi-hydrogénation *anti* des alcynes. En effet, Fürstner et ces collaborateurs ont réalisé cette transformation sur une variété d'alcynes en présence du complexe de ruthénium [Cp*Ru(cod)Cl] pour atteindre d'excellents niveaux de sélectivité *E*. Néanmoins, l'ajout d'AgOTf pour générer un ruthénium cationique⁸⁶ est nécessaire pour permettre la diminution des sous-produits d'isomérisation et/ou de sur-hydrogénation. Par ailleurs, une très forte pression de H₂ (> 10 bar) est requise (**Schéma 67**).

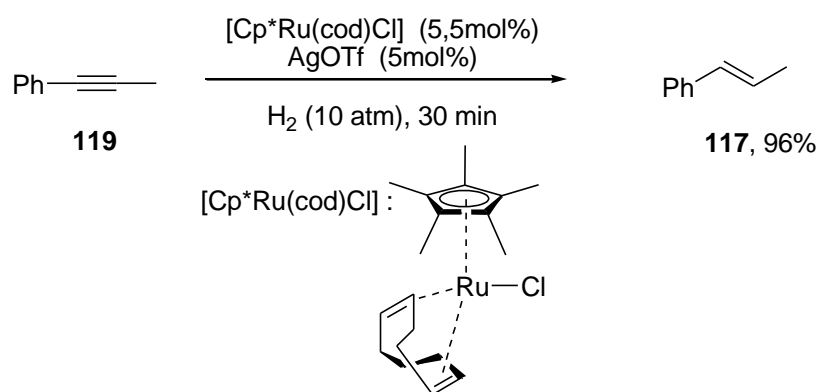


Schéma 67

Une étude mécanistique a été réalisée⁸⁷ suggérant la formation d'un ruthénacyclopropène **B** après hydroméallation de la triple liaison. Ce métallocycle évolue ensuite de manière irréversible vers l'alcène *E*, le plus stable thermodynamiquement (**Schéma 68**).

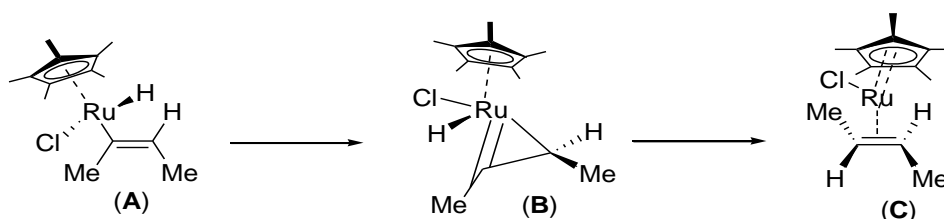


Schéma 68

⁸⁵ Schleyer, D., Niessen, Heiko G., Bargon, J., *New J. Chem.*, **2001**, 25, 423.

⁸⁶ a) Radkowski, K., Sundararaju, B., Fürstner, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 355, b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3978.

⁸⁷ Leutzsch, M., Wolf, Larry M., Gupta, P., Fuchs, M., Thiel, W., Farès, C., Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 12431.

Plus récemment, un système bi-métallique (NHC)Ag-RuCp(CO)₂ a été décrit comme sélectif avec une très faible sur-hydrogénation.⁸⁸ Ce complexe bimétallique permet la rupture hétérolytique de H₂ conduisant à (NHC)Ag-H, un pseudo hydruure, et H-RuCp(CO)₂, qualifié de "pseudo proton" (**Schéma 69**).

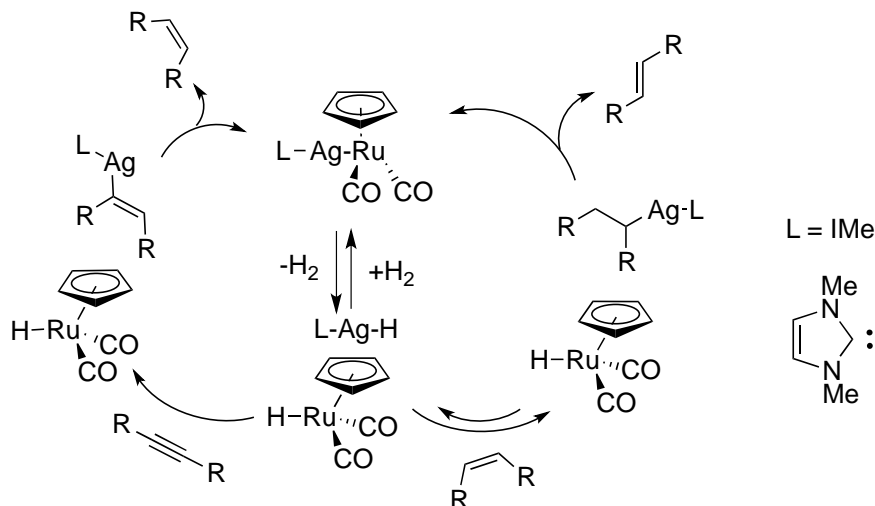


Schéma 69

L'hydrométtallation de l'alcyne puis la proto-déméttallation du vinylmétal formé conduit à l'alcène *Z*. Ce dernier est isomérisé par hydrométtallation/ β -H-élimination. Toutefois, cette procédure ne peut être réalisée qu'à une très forte température (>150 °C). Le diphenylacétylène **123** est alors converti à 95% pour former un mélange *E*-stilbène/*Z*-stilbène/alcane avec un ratio 90:4:1 (**Schéma 70**)

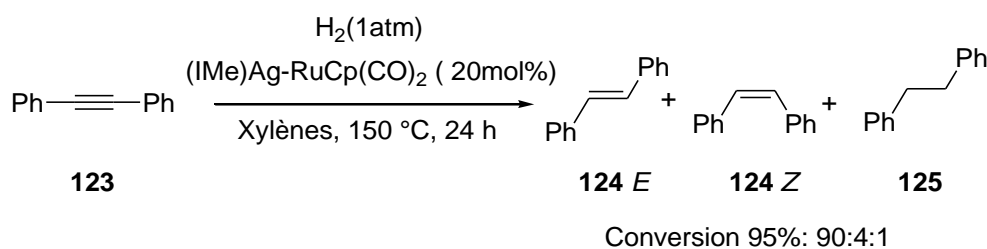


Schéma 70

Enfin, l'année dernière, le complexe commercial HRuCl(CO)(PPh₃)₃ a été utilisé en présence de seulement 10 équivalents de H₂, générés dans un second réacteur par réaction de Zn⁰ en poudre avec HCl aq.,⁸⁹ ce qui impose un système particulier avec deux chambres réactionnelles reliées entre elles. Une excellente sélectivité *anti* est observée selon un

⁸⁸ KarunanandaMalkanthi, K., MankadNeal, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14598.

⁸⁹ Karoline Neumann, T., Klimczyk, S., Mia Burhardt, N., Bang-Andersen, B., Skrydstrup, T., Anders Lindhardt, T., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 4710.

mécanisme réduction *cis* puis isomérisation. Par exemple, le *E*-stilbène est obtenu avec un rendement de 99% (**Schéma 71**).

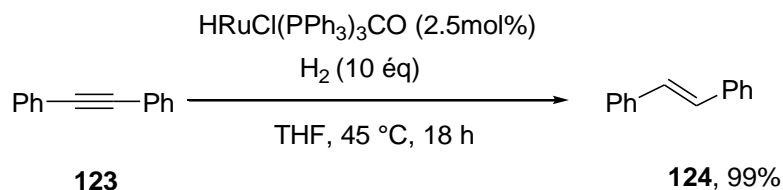


Schéma 71

Catalyseurs à base de fer

Les complexes de fer en particulier peuvent fournir une intéressante alternative aux métaux nobles pour la catalyse en raison de l'abondance naturelle élevée et de la faible toxicité du fer. Dans ce même contexte, une semi-hydrogénation *E*-sélective catalysée par le fer et utilisant H₂ a été réalisée par l'équipe de Milstein.⁹⁰ Le système catalytique est efficace et généralisable mais nécessite une forte pression et une température élevée. Par exemple, l'hydrogénation du diphenylacétylène a été réalisée sous 4 bars de H₂ à 90 °C dans le THF pour offrir le *E*-stilbène. La formation de *Z*-stilbène n'a pas été détectée par GC ou GC-MS (**Schéma 72**).

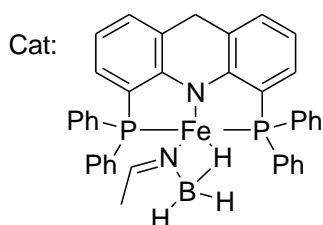
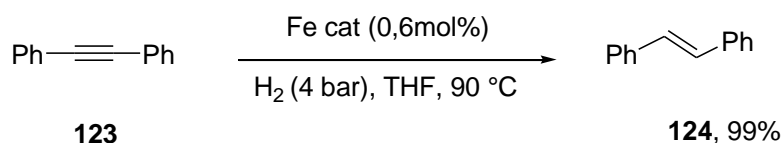


Schéma 72

Néanmoins, en plus de l'obligation d'une haute pression de dihydrogène et d'une température élevée, l'emploi d'un catalyseur spécifique nécessitant d'être synthétisé est une limitation à cette méthode.

Catalyseurs à base de cobalt

Un autre métal de transition alternatif aux métaux nobles et beaucoup étudié en catalyse est le cobalt. La semi-réduction des alcynes en alcènes a donc également été évaluée à l'aide

⁹⁰ Srimani, D., Diskin-Posner, Y., Ben-David, Y., Milstein, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 14131.

d'un complexe spécifique de Co coordonné à N₂⁹¹. Sous atmosphère de dihydrogène, par échange de ligand, est formé le complexe actif [Co]-H₂ qui est sélectif pour la formation des alcènes *E* sous 4 atm de H₂. Par exemple, le *E*-stilbène avec un rapport *E/Z* élevé (99:1) a été isolé à 82 %. (**Schéma 73**)

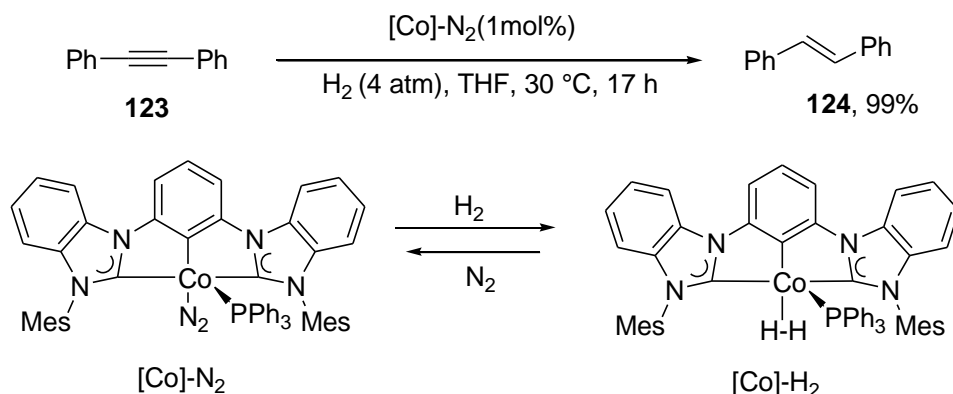


Schéma 73

Une fois encore, il est nécessaire de préparer le pré-catalyseur et la réaction nécessite une haute pression d'hydrogène moléculaire.

Catalyseurs de type paire de Lewis frustrée

Finalement, une catalyse de type paire de Lewis frustrée a été reportée en 2015.⁹² En présence de quantités catalytiques de HB(C₆F₅)₂ et de pentafluorostyrène, la semi-réduction *anti* d'alcynes a été réalisée avec d'excellentes sélectivités sous atmosphère de H₂. L'activation du dihydrogène est rendue possible par la paire de Lewis frustrée vinylborane **B**, pentafluorostyrène **C** et les fortes interactions H-F qui existent entre ces deux molécules (**Schéma 74**).

⁹¹ Tokmic, K., Fout, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 13700.

⁹² Liu, Y., Hu, L., Chen, H., Du, H., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 3495.

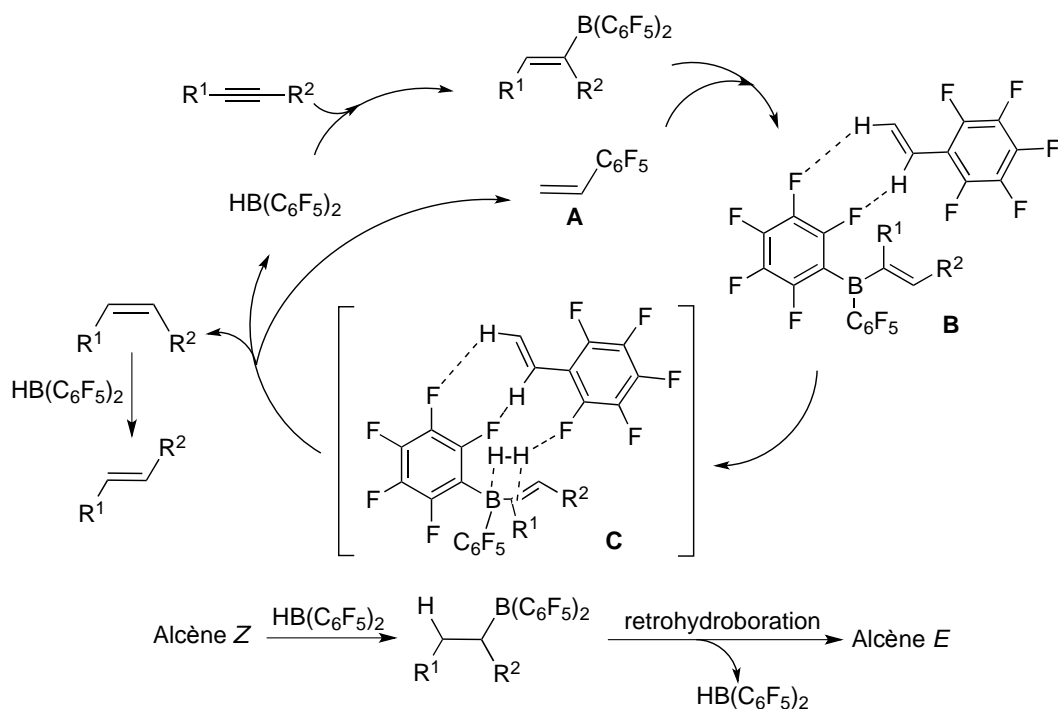


Schéma 74

Toutefois, les conditions réactionnelles sont contraignantes avec une température de 140 °C et une pression de H₂ de 50 atm.

II.4. Conclusion

Ainsi, la préparation d'alcènes *E* disubstitués par semi-hydrogénation a été relativement bien étudiée au cours de ces dernières années. Néanmoins, quel que soit la méthode utilisée, les conditions réactionnelles nécessitent une température élevée et/ou de fortes pressions lors de l'utilisation de dihydrogène. Par ailleurs, la complexité structurale de certains catalyseurs utilisés apparaît aussi comme une limite potentielle.

Nos résultats préliminaires semblent permettre la réalisation de cette transformation dans des conditions douces. Nous nous sommes alors intéressés au développement d'un procédé pour la semi-hydrogénation *E*-sélective des alcynes dans des conditions simples et faciles à mettre en œuvre.

III. Etude semi-hydrogénation *anti*

III.1. Etude préliminaire

La première réaction de semi-hydrogénation a été tentée avec le méthylphénylacétylène en gardant les meilleures conditions réactionnelles de tandem domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes. Après 24 h de réaction, une conversion totale a été détectée par analyse GC dont 14% en propylbenzène et 86% en méthylstyrène avec un ratio *E/Z* 6:1 (**Schéma 75**). Par ailleurs, il est important de noter qu'un mélange alcyne/alcène/alcane est observé après seulement 4 h dans les proportions 10:82:8 avec un ratio *E/Z* 3:1 (**Schéma 75**).

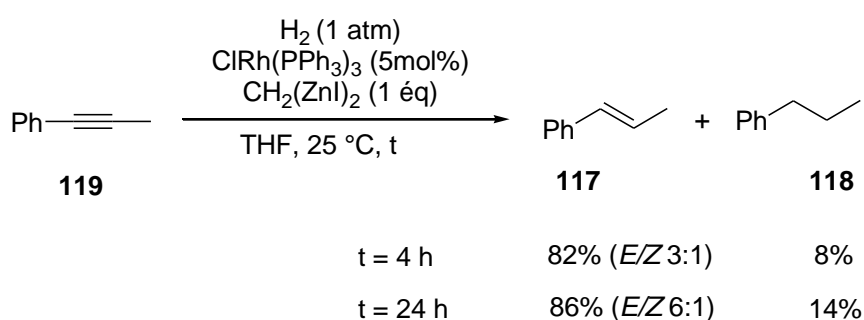
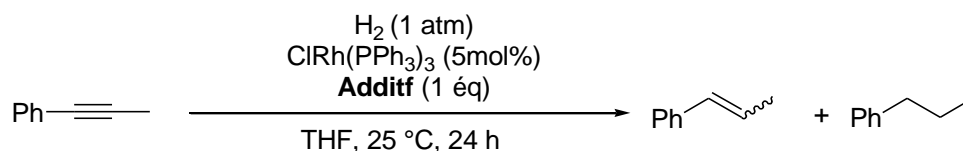


Schéma 75

La semi-hydrogénation et l'étape d'isomérisation semblent être réalisées en parallèle par le système catalytique avec une cinétique plus faible concernant l'isomérisation. De plus, la sur-hydrogénation semble très fortement réduite : seulement 6% d'alcane a été formé en plus lorsque la réaction est prolongée 20 h de plus. Nous avons alors entrepris de vérifier les paramètres pouvant influencer la réaction.

Influence du sel de Zn

Dans un premier temps l'influence des sels de zinc a été contrôlée (**Tableau 5**). Tout d'abord, la réaction témoin a été effectuée en absence de réactif de Matsubara (entrée 1) : une faible conversion a été observée suggérant que l'espèce dizincique est essentielle pour la semi-hydrogénation. Par ailleurs, il est important de rappeler que dans le réactif de Matsubara tel qu'il est préparé, une quantité équimolaire de ZnI_2 qui peut avoir une influence. En effet, la présence unique de ZnI_2 a conduit à la formation de 99% d'alcane après 4 h de réaction (entrée 2). La présence d'une liaison C-Zn apparaît donc comme vitale pour bloquer l'étape de sur-hydrogénation. Toutefois, une expérience réalisée en présence de Me_2Zn a offert une faible conversion en alcène (*E/Z* 1:3) (entrée 3).



Entr\u00e9e	Additif	Alcyne/Alc\u00e8ne/Alcane(%) ^a	E/Z ^a
1	-	75/15/10	1:4
2	ZnI ₂ ^b	0/0/99	-
3	Me ₂ Zn	85/15/0	3:1
4	CH ₂ (ZnI) ₂	0/86/14	6:1
5	CH ₂ (ZnI) ₂ ^c	0/83/17	25:1
6	MeZnI	0/80/20	>99:1

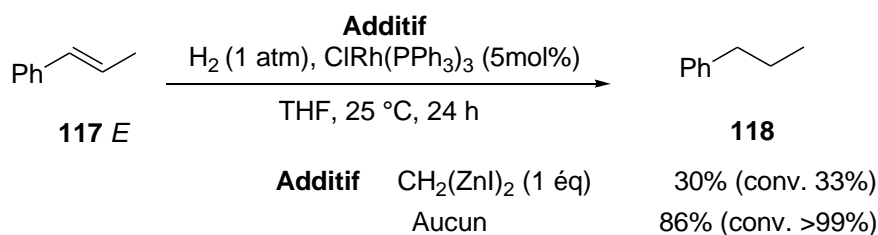
^a Ratio d\u00e9termin\u00e9s par analyse GC. ^b 4 h de r\u00e9action. ^c 0,5 \u00e9quivalents

Tableau 5

Il semble donc que la pr\u00e9sence \u00e0 la fois d'une liaison C-Zn et d'une liaison Zn-I soit responsable de la chimio- et st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action. La quantit\u00e9 de r\u00e9actif de Matsubara a pu \u00eatre diminu\u00e9 et une conversion totale a \u00e9t\u00e9 formellement obtenue apr\u00e8s 24 h: 17% d'alcane et 83% d'alc\u00e8ne (*E/Z* 25:1) (entr\u00e9e 5). Finalement, l'utilisation de Me-ZnI, pour mimer les liaisons C-Zn et Zn-I pr\u00e9sentes dans le r\u00e9actif de Matsubara, s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e \u00eatre le meilleurs compromis (entr\u00e9e 6). L'excellente s\u00e9lectivit\u00e9 *anti* de la semi-hydrog\u00e9nation (*E/Z* 99:1) est accompagn\u00e9e par une relativement bonne chimios\u00e9lectivit\u00e9 (20% de sur-hydrog\u00e9nation uniquement).

M\u00e9canisme propos\u00e9

Pour comprendre la formation de l'alcane, le *E*-m\u00e9thylstyr\u00e8ne a \u00e9t\u00e9 alors mis dans les conditions de semi-hydrog\u00e9nation. Dans ces conditions, l'alcane **117** est observ\u00e9 en m\u00e9lange avec le *E*-m\u00e9thylstyr\u00e8ne dans un rapport 1:2. La m\u00eame r\u00e9action effectu\u00e9e sans r\u00e9actif de Matsubara offre une totale formation de propylbenz\u00e8ne **117** avec un rendement de 86%. Il est donc \u00e9vident que la sur-hydrog\u00e9nation de l'alc\u00e8ne est toujours r\u00e9alisable mais tr\u00e8s fortement ralentie par la pr\u00e9sence du dizincique (**Sch\u00e9ma 76**).



Sch\u00e9ma 76

conduit à l'espèce métallique **B**. L'hydrométallation de la triple liaison et l'élimination réductrice à partir de l'intermédiaire **C** génère l'alcène *Z*. Ce dernier peut alors subir une hydrométallation conduisant à deux intermédiaires possibles **D** et **E** suivant la régiochimie de cette étape. Une roatation autour de la liaison C-C conduit à l'intermédiaire **F** qui par β -H-élimination offre l'alcène *E* (**Schéma 77**). La formation de l'alcane peut être par contre expliquée par plusieurs voies. Tout d'abord, il est possible que l'isomère *Z* soit directement hydrogéné en alcane par élimination réductrice à partir des intermédiaires **D** et **E**. Il est également envisageable que la double liaison interne migre en position terminale par β -H-élimination à partir de **D**, ce qui autorise alors facilement l'étape d'hydrogénation de l'alcène comme celà a été observé dans l'étude sur le procédé domino à partir des aldéhydes. Mais, à partir des différents résultats constatés précédemment à partir de l'isomère *Z* (cf **Schéma 49**), nous pouvons estimer que ces deux voies sont marginales. Il semble plus probable que la surhydrogénation concerne l'isomère *E*, soit directement *via* l'intermédiaire **F**, soit par migration de la double liaison en position terminale *via* l'intermédiaire **G**.

La semi-réduction du méthylphénylacétylène a donc donné l'alcène *E* correspondant mais en présence d'une proportion non négligeable d'alcane, peut-être à cause de la potentielle isomérisation de position de la double liaison interne. Le diphénylacétylène a donc été choisi comme substrat modèle pour la suite de l'étude.

III.2. Optimisation du procédé de semi-hydrogénation

Une première expérience a donc été réalisée dans les précédentes conditions à partir du diphénylacétylène. Après 24 h de réaction, un résultat similaire à celui obtenu avec le méthylphénylstyrène a été obtenu : la chimiosélectivité et la stéréosélectivité sont quasi-identiques (**Schéma 78**).

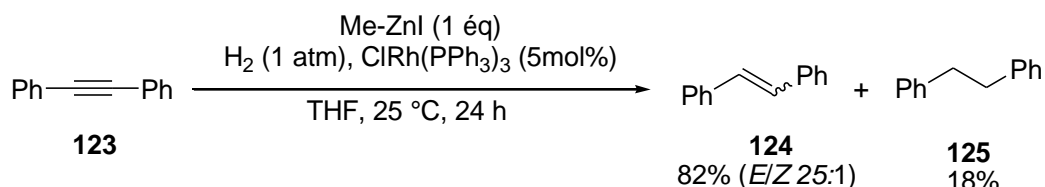


Schéma 78

La présence de l'alcane ne peut pas être expliquée par migration de la double liaison. Ce résultat affirme par conséquent que la présence de l'alcane résulte uniquement de la sur-hydrogénation directe.

Plusieurs modifications ont alors été effectuées (concentration, température et nombre d'équivalent de Me-ZnI) pour minimiser la formation de l'alcane. Cependant, des résultats similaires ou des conversions inférieures avec des stéréosélectivités inférieures ont été observées. Au vu de ces résultats, le changement du métal de transition a donc été envisagé pour réaliser la réaction de semi-hydrogénation *anti*.

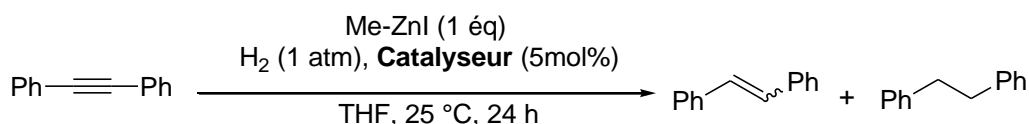
III.2.1. Influence de catalyseur

Comme rapporté dans l'étude bibliographique, cette transformation sous atmosphère d' H_2 nécessite des catalyseurs à base de métaux de transitions, tels que le ruthénium,^{85,86} le fer⁸⁹ et le cobalt.⁹⁰ Il est aussi possible d'envisager l'utilisation de catalyseurs à base de nickel⁹³ ou à base de Pd.⁹⁴

Plusieurs catalyseurs ont donc été évalués (**Tableau 6**). Tout d'abord, nous sommes penchés sur une catalyse par un complexe de ruthénium ($\text{Cl}_2\text{Ru(PPh}_3)_3$) qui est directement prêt pour s'insérer dans H_2 par addition oxydante comme pour le rhodium (entrée 2). Une très bonne conversion a été observée avec une chimiosélectivité du même ordre de grandeur (24% d'alcane) mais au détriment de l'isomérisation (*E/Z* 1:6).

⁹³Alonso, F., Osante, I., Yus, M., *Adv.Synth. Catal.* **2006**, 348, 305.

⁹⁴Furukawa, S., Komatsu, T., *ACS Catal.*, **2016**, 6, 2121.



Entrée	Métaux utilisés	Alcyne/Alcène/Alcane(%) ^a	E/Z ^a
1	ClRh(PPh ₃) ₃	0/80/20	4:1
2	Cl ₂ Ru(PPh ₃) ₃	4/72/24	1:5
3	Pd(PPh ₃) ₄	56/44/0	4:1
4	Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂	23/74/3	11:1
5	Cl ₂ Fe(PPh ₃) ₂	100/0/0	-
6	Cl ₂ Co(PPh ₃) ₂	100/0/0	-
7	Cl ₂ Ni(PPh ₃) ₂	84/12/4	1:2

^aDéterminées par analyse GC.

Tableau 6

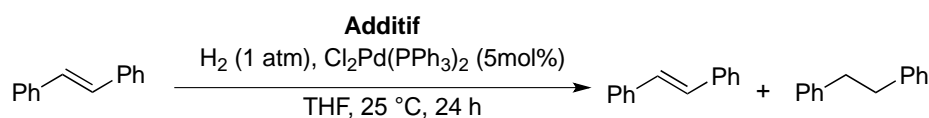
De même, la transformation catalysée par le Pd(PPh₃)₄ a également été rapidement contrôlée. Dans ce cas, la conversion est fortement diminuée (entrée 3). Toutefois, aucune présence d'alcane n'est constatée et la prépondérance de l'isomère *E* est substantielle avec un ratio *E/Z*:1. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'espèce active pourrait être générée *in situ* par réduction d'un pré-catalyseur grâce à la présence de Me-ZnI. Le complexe Cl₂Pd(PPh₃)₂ (entrée 4) permet ainsi d'augmenter la conversion jusqu'à 77% tout en assurant une bonne chimio- (3% alcane) et remarquable stéréosélectivité (*E/Z* 11/1). En utilisant des complexes analogues à base de fer ou de cobalt, aucune réaction n'est observée (entrée 5 et 6). Enfin, la réaction catalysée par un complexe de nickel (entrée 7), est réalisée avec une faible conversion (16%).

Nous avons donc choisi de travailler par la suite avec le complexe commercial Cl₂Pd(PPh₃)₂ puisqu'il semblait apporter le meilleur compromis entre conversion et sélectivité.

III.2.2. Influence de la source de zinc

En changeant de catalyseur, il nous a fallu vérifier tous les paramètres réactionnels, et tout d'abord l'influence de l'espèce zincique a été contrôlée (**Tableau 7**). Tout d'abord, il a bien été vérifié que sans réducteur (Me-ZnI) dans le milieu, il n'y avait aucune réaction, le Pd étant toujours à l'état d'oxydation (+II) (entrée 1 et 2). Néanmoins, lorsque la réaction a été réalisée en présence d'un complexe de Pd⁰ et sans sels de zinc, la réaction était alors totale

sans contrôle sur la sur-hydrogénation et sur la sélectivité *E/Z* (entrée 3). Ces trois résultats confirment le rôle essentiel de l'organozincique aussi bien pour réduire le $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ en Pd^0 actif mais aussi pour contrôler la réaction (entrée 4).



Entrée	[Zn](eq)	Alcyne/Alcène/Alcane (%) ^a	<i>E/Z</i> ^a
1	-	100/0/0	-
2	ZnI ₂ (1)	100/0/0	-
3 ^b	-	0/64/36	3:4
4 ^b	MeZnI (1)	23/74/3	11:1
5	Me ₂ Zn (1)	0/0/100	-
6	MeZnI(2)	9/81/10	64:1
7	Me ₂ Zn (0,2)/ZnI ₂ (2)	4/93/3 ^c	61:1
8	Zn ⁰ (3)/ZnI ₂ (2)	0/86/14	>99:1
9	Zn ⁰ (3)	98/2/0	-

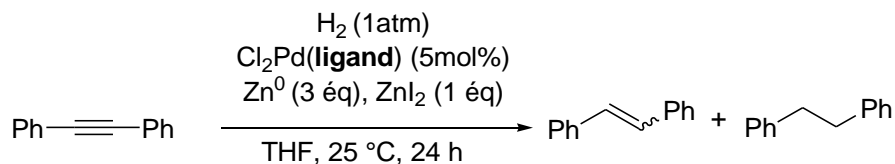
^a Déterminées par analyse GC. ^b Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur. ^c Manque de reproductibilité

Tableau 7

Lorsque le diméthylzinc est utilisé à la place du Me-ZnI, de manière très surprenante, l'alcane est le seul composé observé (entrée 5). De nouveau, il semble que la liaison Zn-I est primordiale pour le bon déroulement de la réaction. En doublant la quantité de Me-ZnI, il est possible d'améliorer considérablement les résultats (entrée 6): seulement 10% d'alcane sont formés avec une conversion de 91%. La sélectivité *E/Z* est également augmentée de manière significative (*E/Z* 64:1). Des résultats tout à fait comparables sont pareillement obtenus en introduisant une quantité sub-stœchiométrique de Me₂Zn et 2 équivalent de ZnI₂ (entrée 7). Il apparaît donc que la présence d'un réducteur (comme la liaison C-Zn) permet de réduire le palladium et le rendre actif, alors que la présence d'une liaison Zn-I permet d'éviter la sur-hydrogénation tout en contrôlant la sélectivité *E/Z*. Ceci a été confirmé par l'utilisation du zinc métal comme réducteur en présence de ZnI₂ (entrée 8). Malgré une sur-réduction de 14%, seul l'isomère *E* a été observé avec 86% de formation. Finalement, l'utilisation du Zn⁰ en absence de ZnI₂ ne donne aucune conversion. Le ZnI₂ joue donc un rôle crucial dans cette transformation : il intervient pour initier la réaction lorsque le Zn⁰ est utilisé comme et il est essentiel pour avoir une bonne sélectivité. Nous avons donc décidé de prendre les conditions employées dans l'entrée 8 pour la suite de notre étude.

III.2.3. Influence du ligand

Afin d'évaluer l'impact du complexe catalytique, différents ligands ont été utilisés, comme des ligands phosphines monodentes, bidentes ou des ligands carbéniques (**Tableau 8**).



Entrée	Catalyseur	Alcyne/Alcène/Alcane (%) ^a	E/Z ^a
1	Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂	0/86/14	1:0
2	Cl ₂ Pd(P ⁿ Bu ₃) ₂	96/4/0	0:1
3	Cl ₂ Pd(POiPr ₃) ₂	55/45/0	22:1
4	Cl ₂ Pd(xantphos)	96/4/0	0:1
5	Cl ₂ Pd(dppp)	79/21/0	3:1
6	PEPPSI	96/4/0	1:1

^aConversion déterminée par analyse GC et RMN-¹H du brut réactionnel.

Tableau 8

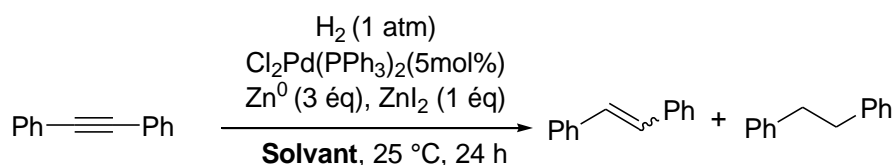
L'utilisation d'un ligand phosphoré plus riche sur le palladium, tel la tri-*n*butylphosphine (entrée 2) se révèle grandement nuisible pour la réactivité puisqu'une conversion quasi-nulle est observée. Par contre, avec un ligand moins donneur, comme la tri-*isopropyl*phosphite (entrée 3), la réactivité a pu être ramenée (conv. 45%) avec de bonnes sélectivités (pas d'alcane et E/Z 22/1) mais dans des proportions bien inférieures au système catalytique de référence avec la tri-phenylphosphine comme ligand (entrée 1). En remplaçant PPh₃ par un ligand bidente et rigide, tel que Xantphos, une conversion inférieure à 5% a été constatée (entrée 4). Avec un ligand bidente plus flexible, comme le dppp (entrée 5), une transformation exempte d'alcane mais limitée à 21% de conversion a été observée avec une sélectivité E/Z assez bonne (3/1). Enfin, l'utilisation du complexe PEPPSI qui possède un ligand carbénique très fortement donneur n'a permis qu'une très faible conversion (<10%) avec une stéréosélectivité nulle (entrée 6).

Ainsi, l'utilisation de complexe possédant des ligands fortement donneurs est inefficace pour cette transformation comme en attestent les conversions quasi-nulle observées. De même, l'utilisation de ligands bidentes sur le palladium a un effet négatif sur la réactivité.

Finalement, le complexe $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, le plus simple et commercial, s'est montré le plus efficace et a donc été retenu pour la suite de l'optimisation.

III.2.4. Influence du solvant

Nous nous sommes ensuite intéressés à la nature du solvant, ainsi qu'à son influence sur la réaction de semi-hydrogénation. En changeant la coordination et la polarité du solvant, il est possible que les résultats de la semi-hydrogénation soient différents en termes de cinétique et/ou de chimiosélectivité tout en espérant maintenir la géométrie *trans* de la double liaison finale (**Tableau 9**).



Entrée	Solvants	Temps (h)	Alcyne /Alcène/Alcane (%) ^a	E/Z ^a
1	THF	20	0/86/14	1:0
2	CH ₃ CN	20	87/14/0	2:1
3	DMF	20	21/79/0	1:1
4	Et ₂ O	20	75/25/0	4:1
5	C ₆ D ₆	20	82/18/0	5:1
6	CH ₃ OH	20	100/0/0	-

^aDéterminées par analyse GC.

Tableau 9

De manière surprenante, l'emploi d'acétonitrile s'est révélé néfaste pour la transformation (entrée 2). La forte capacité de coordination de ce solvant est peut-être une explication à ce mauvais résultat. En revanche, la réaction dans le DMF se déroule avec une cinétique presque similaire à celle des conditions de référence. Cependant la sélectivité *E/Z* a quasiment disparu (entrée 3). Ainsi, plus que la polarité, la coordination du solvant influe fortement: une trop grande tendance à la coordination est catastrophique pour la réaction. En changeant pour des solvants peu et non coordinants, des mauvais résultats ont été observés. Dans l'éther éthylique (entrée 4) et dans le benzène-*d*₆ (entrée 5) des conversions de l'ordre de 20% ont été constatées avec des ratios *E/Z* très proches, respectivement 4:1 et 5:1. Ceci peut s'expliquer par la faible solubilité du complexe métallique dans ces deux solvants. Enfin, la réaction a été évaluée dans le méthanol, solvant polaire, protique et coordinant (entrée 6). Il était envisageable de s'attendre à une réaction plus rapide. En effet, il est connu que le Zn^0 en

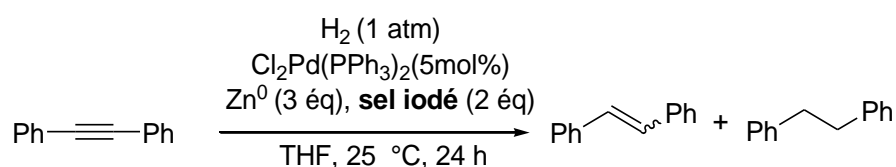
présence de méthanol et d'une triple liaison permet la semi-hydrogénation en alcènes *Z*,⁹⁵ qui n'auraient plus qu'à être isomérisés par le complexe de palladium. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée dans le méthanol.

Ainsi, la balance polarité et coordination du THF semble la plus adéquate pour le bon déroulement de la semi-hydrogénation *anti* sous dihydrogène catalysée par le $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.

III.2.5. Influence des sels

Influence du cation

Cette réaction a été également testée avec différents sels iodés pour évaluer l'impact du cation sur la cinétique et la sélectivité. Ainsi, des cations métalliques di-, mono- et tri-valents ont été testés (**Tableau 10**).



Entrée	Sel iodé	Alcyne /Alcène/Alcane (%) ^a	<i>E/Z</i> ^a
1	ZnI ₂	0/86/14	1:0
2	MgI ₂	82/18/0	1:8
3	LiI	0/100/0	1:2
4	AlI ₃	33/60/7	1:3
5	TBAI	100	-

^aDéterminés par analyse GC et RMN-¹H du brut réactionnel.

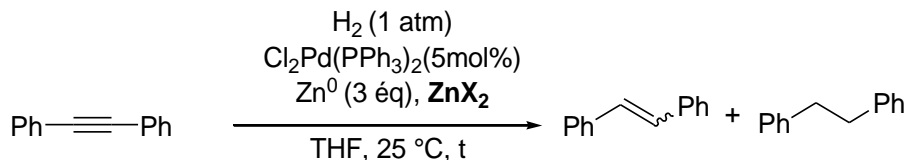
Tableau 10

En utilisant MgI₂, divalent et linéaire, comme le ZnI₂, il a été constaté une faible conversion et une quasi-inexistante isomérisation (entrée 2). Au contraire, l'utilisation de LiI (cation monovalent) comme additif a permis de restaurer une conversion totale avec absence d'alcane (entrée 3). Mais il a été également constaté une faible isomérisation, le ratio *E/Z* étant 1:2. L'emploi d'un sel trivalent (AlI₃) a apporté des résultats modérés sur tous les plans (entrée 4) : 67% de conversion avec déjà 7% d'alcane et une mauvaise sélectivité *E/Z* (1:3). Enfin, l'utilisation de TBAI (cation organique) n'a conduit à aucune conversion (entrée 5). Le cation zinc semble le meilleur pour cette transformation. Il a donc été envisagé de regarder l'influence de l'anion dans la réaction.

⁹⁵Sondengam, B.L.; Charles, G.; Akam, T.M., *Tetrahedron*, **1980**, 21, 1069.

Influence de l'anion

Dans un premier temps, nous avons voulu optimiser la quantité de sel de zinc à engager. Ensuite, différents sels halogénés ont été évalués (**Tableau 11**).



Entr\u00e9e	ZnX(eq)	t (h)	Alcyne /Alc\u00e8ne/Alcane (%) ^a	E/Z ^a
1	ZnI ₂ (2)	20	0/86/14	1:0
2	ZnI ₂ (1)	22	0/85/15	1:0
3	ZnCl ₂ (1)	22	45/55/3	1:3
4	ZnBr ₂ (1)	22	2/85/13	3:1

^aD\u00e9termin\u00e9es par analyse GC et RMN-¹H du brut r\u00e9actionnel.

Tableau 11

Il a \u00e9t\u00e9 ainsi possible de diminuer la quantit\u00e9 de ZnI₂ \u00e0 1 \u00e9quivalent pour obtenir les m\u00eames conversions et s\u00e9lectivit\u00e9s (entr\u00e9e 2). Lorsque des essais ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s en quantit\u00e9 suc-st\u00f6chiom\u00e9trique, il a \u00e9t\u00e9 constat\u00e9 une variabilit\u00e9 non coh\u00e9rente et une non-reproductibilit\u00e9 des r\u00e9sultats. 1 \u00e9quivalent a donc \u00e9t\u00e9 consid\u00e9r\u00e9 comme la quantit\u00e9 minimum et suffisante pour achever la semi-hydrog\u00e9nation *anti* de mani\u00e8re efficace et reproductible.

L'emploi d'un autre halog\u00e9nure que l'iode est d\u00e9favorable pour la transformation. En effet, des r\u00e9sultats m\u00e9diocres ont \u00e9t\u00e9 obtenus avec ZnCl₂ (entr\u00e9e 3): conversion moyenne et isom\u00e9risation lente (ratio E/Z1:3). L'\u00e9change du chlore par le brome a permis d'am\u00e9liorer la conversion mais la s\u00e9lectivit\u00e9 E/Z reste n\u00e9anmoins toujours en faveur de l'isom\u00e8re Z (entr\u00e9e 4). L'\u00e9lectron\u00e9gativit\u00e9 de l'halog\u00e8ne li\u00e9 \u00e0 l'atome de zinc et son encombrement semble importante: une augmentation de l'\u00e9lectron\u00e9gativit\u00e9 de l'halog\u00e8ne et une diminution de sa taille tendent \u00e0 ralentir la r\u00e9action.

Finalement, l'iode est apparu comme le meilleur contre-ion au zinc. Il a \u00e9t\u00e9 \u00e9galement possible de diminuer la quantit\u00e9 de ZnI₂ dans le milieu r\u00e9actionnel jusqu'\u00e0 1 \u00e9quivalent, ce qui permet d'obtenir les conditions optimales : Zn⁰ (3 \u00e9quivalent), Cl₂Pd(PPh₃)₂ (5 mol%), ZnI₂ (1 \u00e9quivalent), H₂ (1 atm).

III.1.6. Etude mécanistique

Avec les conditions optimales en main, une étude mécanistique a été entamée pour comprendre la formation de l'alcène *E* et également permettre de minimiser la proportion d'alcane dans la transformation. Un suivi cinétique de la réaction a été réalisé et différentes étapes de contrôle ont été réalisées indépendamment pour révéler l'influence de ZnI_2 .

Suivi cinétique de la réaction

Une étude de la réaction de semi-hydrogénation par un suivi cinétique par analyses GC a donc été effectuée pour mettre en évidence les ratios de chaque composé au cours du temps (Figure 7).

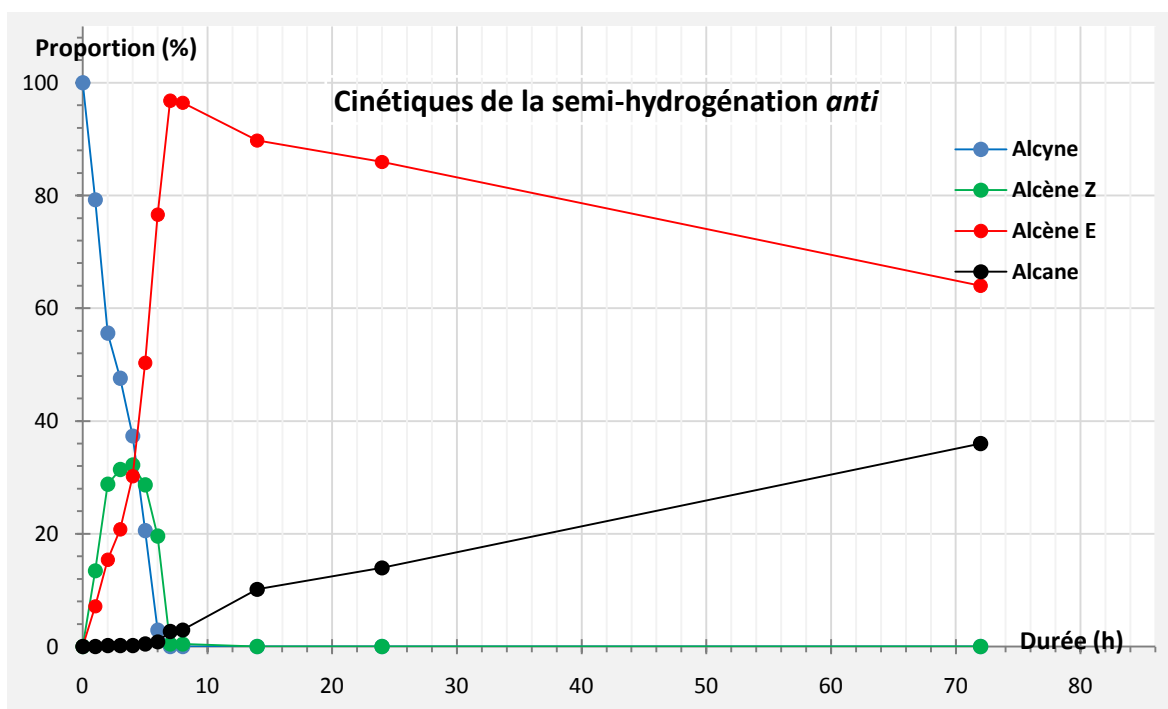
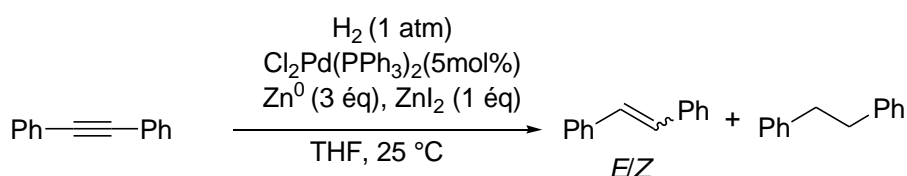


Figure 7

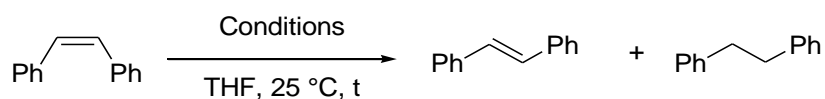
Au cours de ce suivi, il est constaté une légère accumulation de l'alcène *Z* durant les deux premières heures. L'isomère *E* est également présent dès le début de la réaction, mais sa formation semble dépendante de la proportion de l'alcène *Z*. En effet, entre 2 et 4 h, un fort ralentissement dans l'accumulation du composé *Z* est observé pour aboutir à des proportions quasi-équivalentes d'alcyne, d'isomère *Z* et d'alcène *E* au bout de 4 h. C'est à partir de ce moment que la proportion d'isomère *Z* commence à diminuer et que commence à se former

des quantités détectables d'alcane : la proportion d'alcène ($Z+E$) ne cesse alors d'augmenter facilitant ainsi statistiquement la sur-réduction, ce qui explique la progression très lente mais inévitable de la proportion d'alcane : la quantité d'alcène E ne cesse alors d'augmenter facilitant ainsi statistiquement la sur-réduction, ce qui explique la progression très lente mais inévitable de la proportion d'alcane. Finalement au bout de 7-8 h, l'alcyne et l'alcène Z ont été totalement consommés en faveur de l'alcène E , l'alcane étant très marginal à ce moment (<5%). Il a été ainsi possible d'isoler l'alcène E à 96% avec une sur-hydrogénation de l'ordre de 4% après 7 h. Au-delà, il a été constaté une formation très progressive de l'alcane au cours du temps avec un maximum observé après 72 h (34% d'alcane). Tout ceci suggère que la sur-hydrogénation serait réalisée à partir de l'alcène E , l'isomérisation du composé Z semblant plus rapide que sa réduction directe.

Ainsi, les profils cinétiques observés pour la réaction sont compatibles avec un processus en trois étapes : l'alcyne est tout d'abord réduit en alcène Z , qui est très rapidement transformé en alcène E . Ce dernier une fois majoritaire dans le milieu réactionnel a été très lentement sur-hydrogéné en alcane. L'étape d'isomérisation a donc été étudiée.

Influence de ZnI_2 sur l'isomérisation

Le contrôle de la réaction d'isomérisation a été effectué sur le Z -stilbène et l'influence de chaque réactif a été évaluée séparément (**Tableau 12**). Pour commencer, l'alcène Z a été mis en contact avec le ZnI_2 pouvant être responsable de l'isomérisation. L'apparition de l'isomère E n'est jamais observée (entrée 1). L'addition à ces conditions de Zn^0 n'entraîne aucune isomérisation (entrée 2). De même, lorsque le Z -stilbène est mis en contact en présence de $I_2Pd(PPh_3)_2$ aucune réaction n'est constatée (entrée 3). Un essai a été ensuite effectué sans ZnI_2 en présence de Pd^0 , généré par le Me_2Zn (12 mol%), sous atmosphère de dihydrogène. Une rapide formation d'alcane (79% d'alcane en 6 h) est observée (entrée 4) pour atteindre une conversion totale en alcane après 24 h (entrée 5). En réalisant la même réaction en présence de ZnI_2 (entrée 6), la formation de seulement 18% d'alcane est remarquée avec totale isomérisation pour les 82% d'alcène restant. La présence de ZnI_2 est donc essentielle pour pouvoir effectuer l'isomérisation. Finalement, en réalisant la réaction sous atmosphère de diazote, aucune isomérisation n'est observée (entrée 7). Ainsi, outre la présence de ZnI_2 , une espèce de type H-Pd est nécessaire pour cette étape.



Entrée	Conditions	t(h)	Conv. (%) ^a	<i>E</i> /Alcane (%) ^a
1	ZnI ₂ (1 éq)	24	0	-
2	Zn ⁰ (3 eq)/ZnI ₂ (1 éq)	23	0	-
3	I ₂ Pd(PPh ₃) ₂ (5 mol%)	25	0	-
4	Me ₂ Zn (12mol%) I ₂ Pd(PPh ₃) ₂ (5mol%) H ₂ (1 atm)	6	79	0:79
5	Me ₂ Zn (12 mol%) I ₂ Pd(PPh ₃) ₂ (5mol%) H ₂ (1 atm)	24	100	0:100
6	Me ₂ Zn (12mol%)/ZnI ₂ (1 éq) I ₂ Pd(PPh ₃) ₂ (5mol%) H ₂ (1 atm)	22	100	82:18
7	Me ₂ Zn (20mol%)/ZnI ₂ (1 éq) Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂ (5mol%) N ₂ (1atm)	22	0	-

^aDéterminée par analyse GC et RMN-¹H du brut réactionnel

Tableau 12

Parallèlement, un suivi cinétique dans les conditions standard a été réalisé. Après 2 h de réaction, la formation de 58% d'alcène *E* est observée avec formation de 2% d'alcane. La disparition totale de l'isomère *Z* pour former l'isomère *E* intervient après 4 h avec toutefois la présence de 10% d'alcane. Par la suite la proportion d'alcane ne cesse d'augmenter : elle est doublée au bout de 8 h et finalement, 68% de *E*-stilbène et 32% d'alcane sont constatés après 24 h (**Figure 8**).

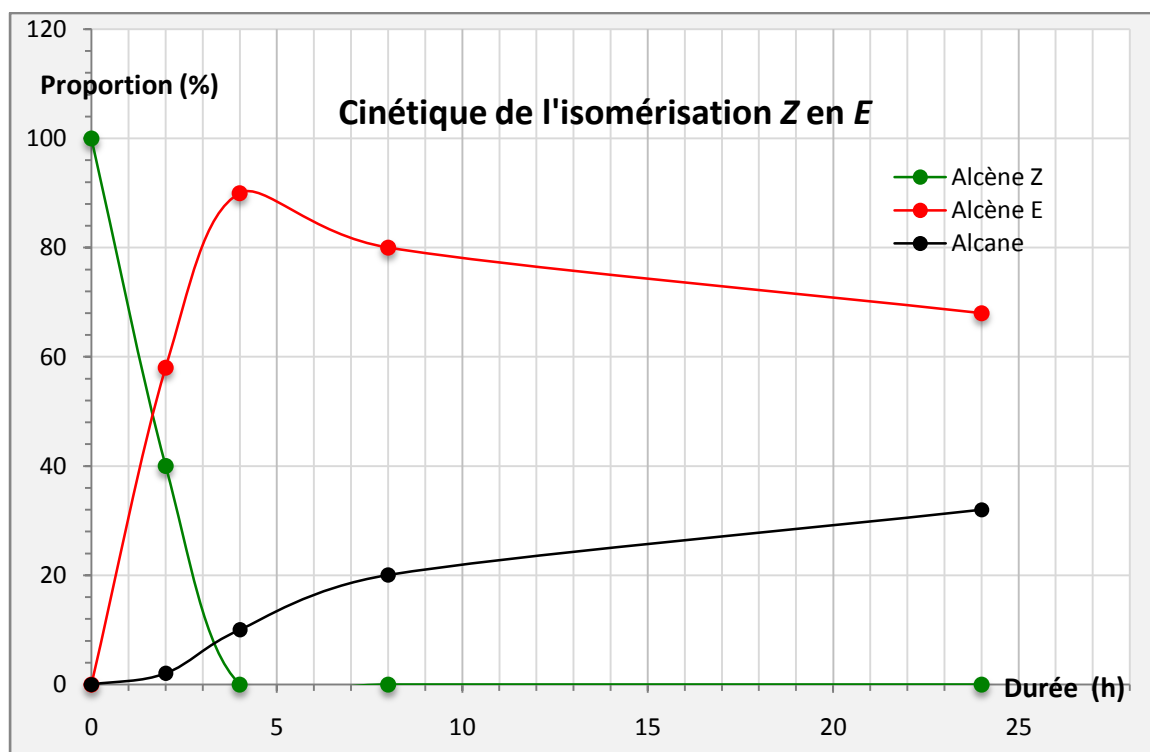
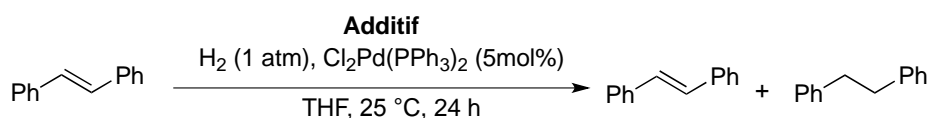


Figure 8

Ces résultats confirment la grande vitesse d'isomérisation, supérieure à celle de la réduction du Z-stilbène, qui n'est rendue possible que par la présence de ZnI_2 . L'alcène *E* apparaît comme le réel substrat de la sur-hydrogénation bien que la présence de ZnI_2 semble limiter cette sur-réduction. L'étude de la formation de l'alcane a donc été réalisée.

Influence de ZnI_2 sur la sur-hydrogénation

Lors de l'optimisation des conditions et avec l'étude sur l'isomérisation, le rôle de ZnI_2 est apparu comme crucial pour la bonne conduite de la semi-hydrogénation *anti* en favorisant l'isomérisation, mais également en circonscrivant peut-être la formation de l'alcane. Cette influence sur la sur-réduction a donc été vérifiée (**Tableau 13**). Tout d'abord, le *E*-stilbène a été mis en réaction dans les conditions optimales. Après 8 h de réaction, l'alcane est formé à 26% (entrée 1). En prolongeant le temps de contact jusqu'à 24 h, il n'est finalement formé que 30% d'alcane (entrée 2). La formation de l'alcane n'est pas évitée mais elle est fortement limitée.



Entrée	Additif(eq)	t (h)	E/Alcane (%) ^a
1	Zn ⁰ (3), ZnI ₂ (1)	8	74/26
2	Zn ⁰ (3), ZnI ₂ (1)	24	70/30
3	Me ₂ Zn (0.12)	8	10/90
4	Me ₂ Zn (0.12)	24	0/100

^aDéterminées par analyse GC et RMN-¹H du brut réactionnel

Tableau 13

Ensuite, une expérience de contrôle, dans laquelle le palladium a été réduit par le Me₂Zn (12 mol%), a été réalisée en absence de ZnI₂. Après 8 h, 90% d'alcène est réduit (entrée 3) et, une totale formation d'alcane est observée en 24 h (entrée 4).

Ainsi, le ZnI₂ est essentiel pour éviter une trop grande proportion d'alcane en ralentissant très fortement la sur-hydrogénation de l'alcène *E*. Il apparaît donc évident que le sel de zinc joue un rôle majeur dans la semi-hydrogénation en favorisant à la fois l'isomérisation en alcène *E* et en limitant également la sur-hydrogénation de celui-ci. Une séquence hydrogénation *cis*-isomérisation peut donc être proposée pour expliquer la formation de l'alcène *E*.

Néanmoins, il a été envisagé de contrôler l'étape d'initiation de la réaction en raison de l'absence de conversion observée dans les conditions standard auxquelles le ZnI₂ a été retiré (cf **Tableau 7**, entrée 9).

Influence de ZnI₂ sur l'initiation de la réaction

Comme observé précédemment, l'absence de ZnI₂ empêche la réaction de démarrer. Il semble donc qu'il joue un rôle dans l'étape d'initiation de la réaction. Nous avons alors émis l'hypothèse que le complexe pouvait subir une métathèse d'halogénure en raison de la forte quantité de ZnI₂ devant Cl₂Pd(PPh₃)₂ dans les conditions standard.

Pour vérifier cette hypothèse, la métathèse d'halogène sur le palladium a été effectuée en mélangeant Cl₂Pd(PPh₃)₂ et ZnI₂ (20 équivalents) tout en suivant le signal du phosphore en RMN ³¹P. Tout d'abord, le Cl₂Pd(PPh₃)₂ est mis en suspension dans le THF pour donner un milieu hétérogène jaune vif. Le profil RMN ³¹P du complexe est constitué d'un signal à 23,45

ppm assigné au complexe *trans*.⁹⁶ Le ZnI_2 (20 éq) est alors additionné et un changement d'aspect du milieu réactionnel est observé après 15 minutes: le milieu est devenu hétérogène orange. Cette modification a été également accompagnée par un nouveau profil de spectre : le signal du $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ a disparu et un nouveau signal est apparu à 13,56 ppm (**Schéma 79**, équation 1). En parallèle, le $\text{I}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ a été préparé avec un rendement de 74% selon un protocole décrit dans la littérature⁹⁷ (**Schéma 79**, équation 2). Son spectre RMN du ^{31}P a révélé un signal à 13,56 ppm. Il a donc bien eu une métathèse d'halogène en présence de ZnI_2 après 15 minutes de contact.

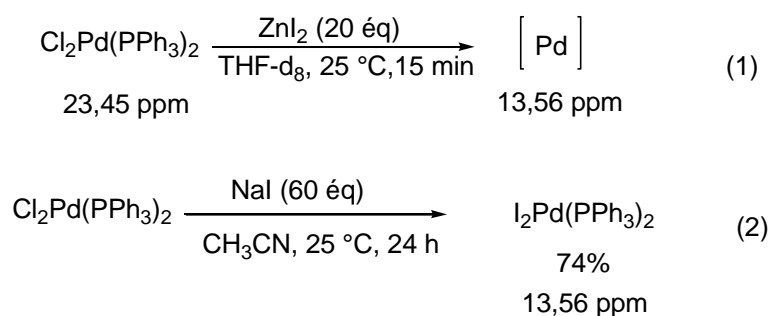
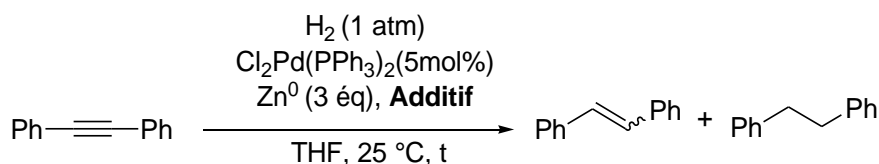


Schéma 79

Par la suite, la réaction a été réalisée à partir du complexe $\text{I}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ en présence de Zn^0 (tableau 14). Après 6 h, une faible conversion (20%) est relevée avec un ratio *E/Z* 1:4 (entrée 1). En prolongeant la réaction sur 24 h, la conversion a pu atteindre 45% (entrée 2) mais aucune sélectivité n'est obtenue (*E/Z* 1:1). Cependant, dès que le ZnI_2 est réintroduit dans la réaction, de très bons résultats sont obtenus: conversion totale avec 85% d'alcène (*E/Z* >99:1) et 15% d'alcane (entrée 3). Le diiodozinc semble donc accélérer l'initiation de la réaction certainement par formation *in situ* de $\text{I}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.

⁹⁶ Clarke, M. L., Ellis, D., Mason, K. L., Guy Orpen, A., Pringle, P. G., Wingad, R. L., Zaher, D.A., Baker, R. T., *Dalton Trans*, **2005**, 1294.

⁹⁷ Vicente, J., Abad, J. A., Serrano, J. L., Jones, P. G., Najéra, C., Segura, L. B., *Organometallics*, **2005**, 24, 5044.

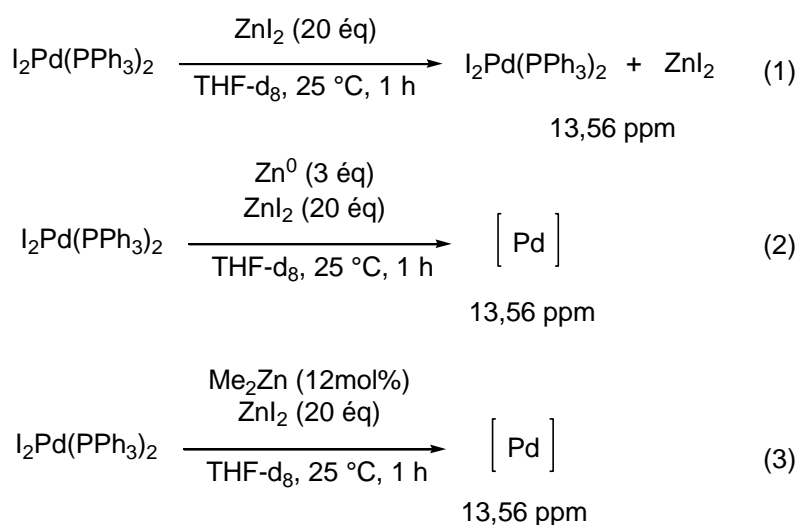


Entr\u00e9e	Additif(eq)	t (h)	Alcyne /Alc\u00e8ne/Alcane (%) ^a	E/Z ^a
1	-	6	80/20/0	1:4
2	-	24	45/55/0	1:1
3	ZnI ₂ (1)	16	0/85/15	99:1

^aD\u00e9termin\u00e9e par analyse GC et RMN-¹H du brut r\u00e9actionnel

Tableau 14

Il est \u00e9galement envisageable que le ZnI₂ interf\u00e8re avec le Pd⁰ pour former une esp\u00e8ce de type palladate de zinc L₂Pd⁰•(ZnI₂)_n. Afin de v\u00e9rifier cette hypoth\u00e8se, deux exp\u00e9riences ont \u00e9t\u00e9 conduites. Le palladium a \u00e9t\u00e9 r\u00e9duit par deux r\u00e9ducteurs diff\u00e9rents en pr\u00e9sence de ZnI₂ : dans un cas le Zn⁰ et dans l'autre le Me₂Zn. La variation du d\u00e9placement du signal du phosphore en RMN ³¹P a \u00e9t\u00e9 donc suivie dans les deux cas. A notre grande surprise, aucune variation n'est observ\u00e9e (**Sch\u00e9ma 80**), pourtant nous savons qu'un complexe de Pd⁰ est bien form\u00e9 dans les deux cas.



Sch\u00e9ma 80

Nous interpr\u00e9tons ces r\u00e9sultats comme la formation d'un palladate ayant le m\u00eame environnement que le I₂Pd(PPh₃)₂ en pr\u00e9sence d'un exc\u00e8s de ZnI₂. Il est int\u00e9ressant de noter que des travaux pr\u00e9c\u00e9dents effectu\u00e9s par l'\u00e9quipe de Negishi ont soulign\u00e9 la formation d'un

complexe palladate de Pd⁰ à partir de MeLi et de I₂Pd(PPh₃)₂ dont le signal en RMN ³¹P est à 15,8 ppm.⁹⁸ Nous proposons alors deux types de complexe L₂Pd⁰·(ZnI₂)_n (**Figure 9**).

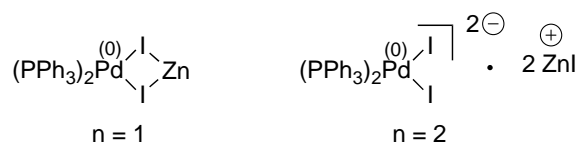


Figure 9

Le ZnI₂ est donc essentiel pour l'initiation de la réaction en générant *in situ* le I₂Pd(PPh₃)₂ qui est alors plus rapidement réduit par le Zn⁰ que Cl₂Pd(PPh₃)₂. Il interviendrait aussi dans la formation d'un ate-complexe de palladium (0) qui semble être plus efficace dans la semi-hydrogénation *anti*.

Proposition de mécanisme

A la lumière de tous ces résultats, nous proposons un mécanisme en deux étapes : une *cis*-hydrogénation et une isomérisation toutes deux catalysées par un catalyseur à base de Pd⁰ sous forme de ate-complexe (**Schéma 81**).

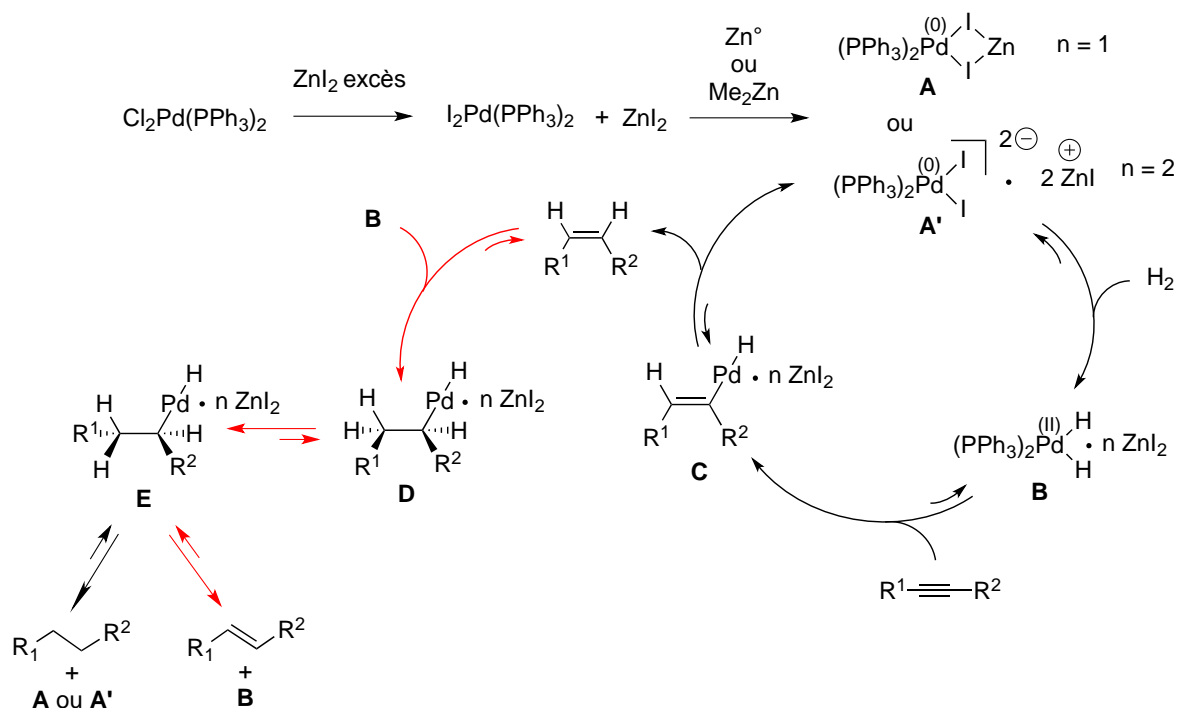


Schéma 81

Dans un premier temps, le ZnI₂ permet la métathèse d'halogénure pour générer le I₂Pd(PPh₃)₂. Ce dernier est réduit par Zn⁰ (ou Me₂Zn). On suppose alors que l'excès de ZnI₂ interagit avec le Pd⁰ pour former le palladate(0) A ou A' qui s'insère alors dans H₂. Le

⁹⁸ Negishi, E-I., Takahashi, T., Akiyoshi, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1338.

complexe dihydrogéné **B** s'additionne sur l'alcyne et le vinyle palladium **C** est formé. Le palladate **A** ou **A'** est régénéré par élimination réductrice tout en libérant l'alcène **Z**. En parallèle, le complexe **C** réagit très rapidement avec cet isomère **Z** pour donner l'akyle palladium **D** par hydrométallation. Pour minimiser la gêne stérique, un changement de conformation conduit à l'intermédiaire **E**. L'alcène **E** est alors obtenu par β -H-élimination.

Pour permettre la rotation autour de la liaison C-C, nous supposons que l'élimination réductrice à partir de **D**, qui conduit à l'alcane, est très fortement ralentie dans nos conditions réactionnelles. Il en est de même pour l'élimination réductrice à partir de **E**, ce qui laisse le temps à la β -élimination de se dérouler. Nous faisons l'hypothèse que la présence de ZnI_2 permet de maintenir tout au long du cycle un ate-complexe de palladium coordonné avec l'iodure de zinc. Cette forme palladate diminuerait la cinétique de l'élimination réductrice.

La mise au point d'une méthode de semi-hydrogénation *E*-sélective a donc été réalisée à partir d'un substrat modèle, le diphenylacétylène, avec une très faible formation d'alcane (**Schéma 82**). Dans le THF à 25 °C et sous atmosphère de dihydrogène, le pré-catalyseur $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ en présence de Zn^0 et de ZnI_2 permet cette transformation d'une manière efficace, par une hydrogénation *cis* de l'alcyne immédiatement suivie par une isomérisation de l'alcène **Z** en **E**.

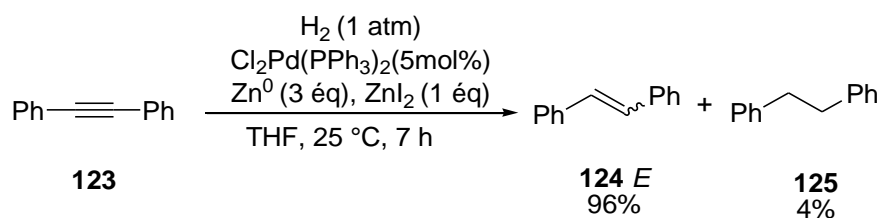


Schéma 82

D'un point de vue pratique, la faible pression de H_2 et la température de réaction, ainsi que l'emploi de réactifs commerciaux et simples s'intègrent parfaitement dans notre volonté de développer un système facile à mettre en œuvre dans des conditions douces.

L'étendue et les limites de notre système catalytique ont donc été évaluées.

III.3. Étendue et limites de la réaction

III.3.1. Synthèse des substrats

III.3.1.1. Synthèse des diarylalcynes

Les alcynes internes nécessaires pour notre étude ont été préparés par le biais de la réaction de Sonogashira. Dans les conditions expérimentales classiques⁹⁹ (2mol% de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, 2mol% de CuI et 2mol% de PPh_3), tous les produits ont été synthétisés avec de bons rendements (**Schéma 83**).

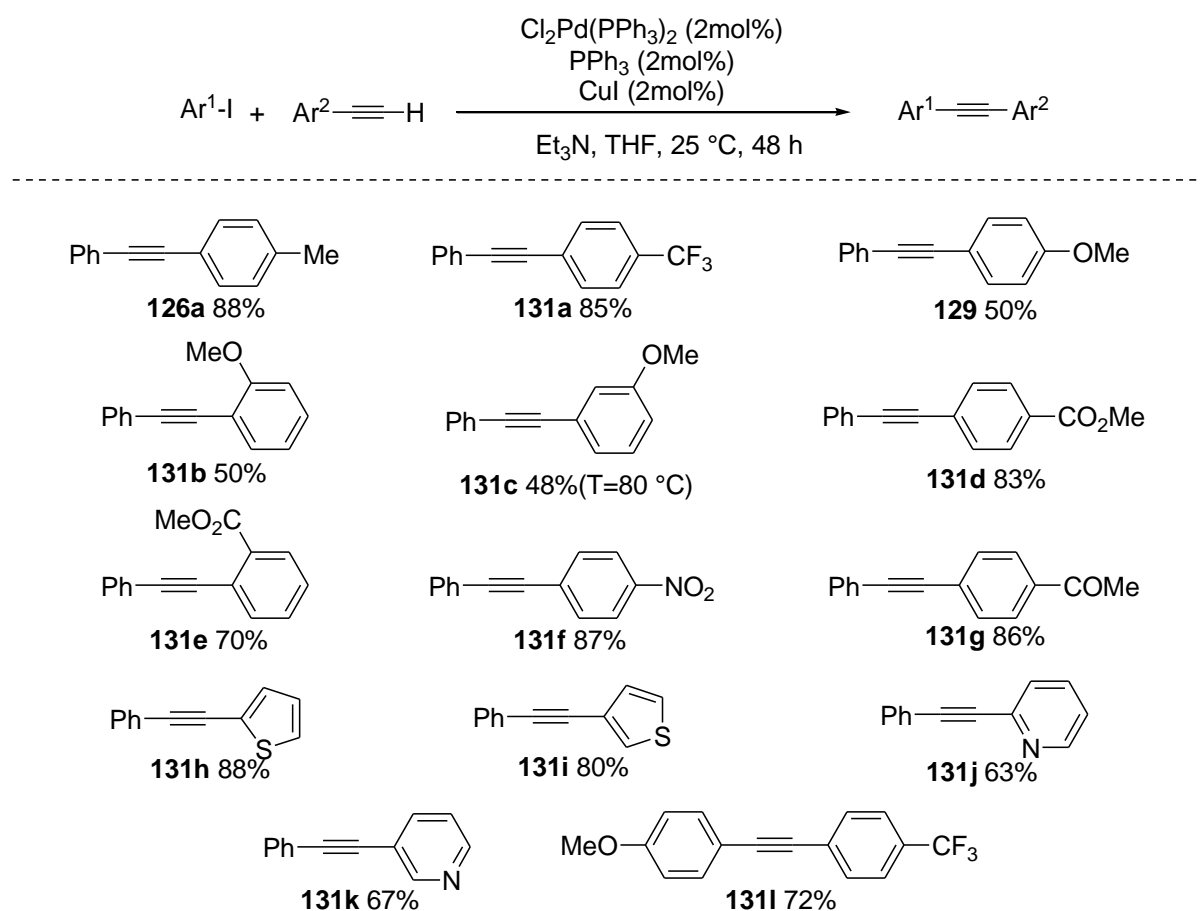


Schéma 83

La synthèse de 2-(2-phényléthynyl)naphthalèn-6-yl acétate a été effectuée en deux étapes: tout d'abord, un couplage classique de Sonogashira entre le 6-bromonaphthalèn-2-ol et la diphenylacétylène, conduisant au 6-(2-phényléthynyl)naphthalèn-2-ol avec un rendement modéré de 53%, puis une acylation conduisant au produit attendu **132** avec 45% de rendement (**Schéma 84**).

⁹⁹ Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *TetrahedronLetters*, **1975**, 50, 4467.

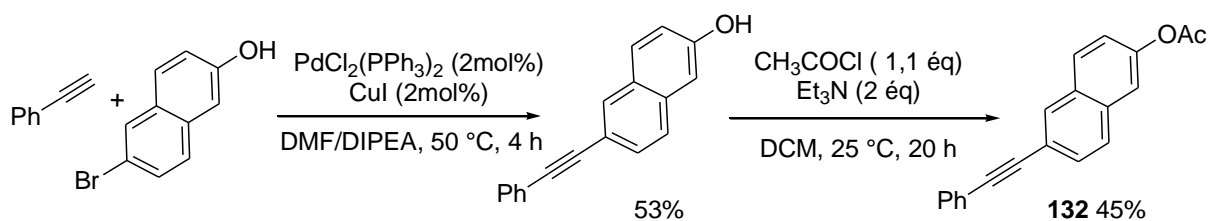


Schéma 84

Les rendements obtenus ont permis de produire des quantités de substrats suffisantes pour lancer des hydrogénations plusieurs fois si nécessaire.

III.3.1.2. Synthèse des monoarylalcynes

Préparation des aryl-alkyl alcynes

Une réaction de substitution nucléophile a été effectuée entre le phénylacétylène et le 1-bromopentane. Le 1-(hept-1-ynyl)benzène **133** a été obtenu avec un rendement correct. Il est cependant nécessaire de faire la réaction dans un mélange THF/HMPA 9:1 pour que la substitution nucléophile puisse avoir lieu (**Schéma 85**).

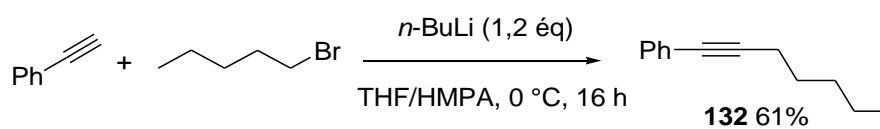


Schéma 85

Préparation des aryl-alcynyl alcynes

Le 1,4-diphénylbuta-1,3-diyne **134** a été synthétisé par un homo-couplage en utilisant les mêmes conditions réactionnelles précédemment utilisées en mettant volontairement le partenaire halogéné en présence d'oxygène (**Schéma 86**). Le produit souhaité a été isolé par colonne chromatographique avec un rendement modéré de l'ordre de 44%.

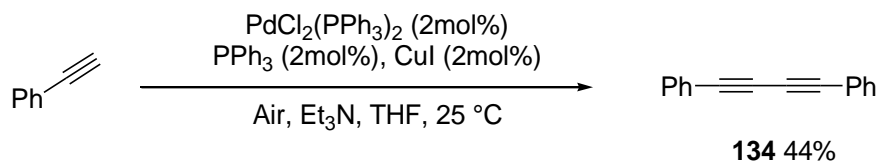


Schéma 86

Préparation des aryl-silyl alcynes

Pour la synthèse du triméthyl(2-phényléthynyl)silane **135** nous avons piégé l'alcyne de lithium, issu de la déprotonation du phénylacétylène, par le chlorure de triméthylsilyle. Un bon rendement a été obtenu (80%) (**Schéma 87**).

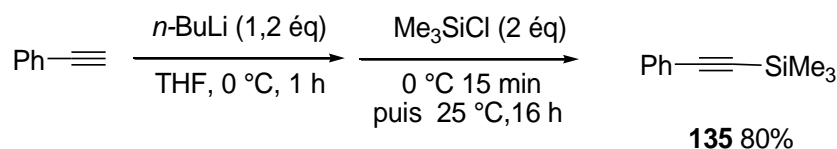


Schéma 87

Préparation d'un bromoalcyne

Le 1-(2-bromoéthynyl)benzène **136** a été synthétisé à partir de phénylacétylène en présence de *N*-Bromosuccinimide et de DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène avec un rendement de 69% (**Schéma 88**).¹⁰⁰

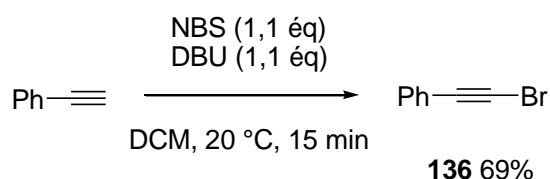


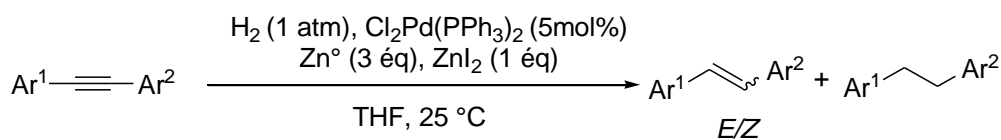
Schéma 88

III.3.2. Étendue et limites de la réaction

III.3.2.1. Substrats diarylés

Les conditions développées ont tout d'abord été appliquées aux divers alcynes diarylés synthétisés précédemment (**Tableau 15**). Il est important de noter que pour éviter une surhydrogénation en alcane les réactions ont été toutes suivies par GC pour pouvoir être arrêtées au moment optimal. Tous les alcènes diarylés correspondants ont été obtenus avec d'excellentes sélectivités *E/Z* (>99:1) et le rapport alcène/alcane a été en moyenne inférieur à 95:5.

¹⁰⁰ Li, M., Li, Y., Zhao, B., Liang, F., Jin, Long-Yi., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 30046.



Entr\u00e9e	Alcyne	t (h)	Conv(%) ^a	Rdt(%) ^b	<i>E:Z:Alcane</i>
1	Ph—C≡C—Ph 123	7	100	90	96:0:4
2	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (Me) 126a	48	100	89	97:0:3
3	Ph—C≡C—C ₁₀ H ₆ (OAc) 132	24		53	90:0:10
4	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (OMe) 129	5	77	67	94:0:6
5	Ph—C≡C—C ₆ H ₃ (OMe) ₂ 131b	8	95	85	93:0:7
6	Ph—C≡C—C ₆ H ₃ (OMe) ₃ 131c	8	81	66	97:0:3
7	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (Cl) 127	6	90	82	89:0:11
8	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (COMe) 131g	24	100	90	96:0:4
9	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (CO ₂ Me) 131f	24	99	78	96:0:4
10	Ph—C≡C—C ₆ H ₃ (MeO ₂ C) ₂ 131^e	24	99	84	95:1:4
11	Ph—C≡C—C ₆ H ₄ (CF ₃) 131a	72	35	18	18:0:0
12	MeO—C ₆ H ₄ —C≡C—C ₆ H ₄ (CF ₃) 131l	7	81	69	85:0:15
13	Ph—C≡C—C ₄ H ₃ S 131i	48	78	67	96:0:4
14	Ph—C≡C—C ₄ H ₃ S 131h	72 ^c	65	Nd	39: 26: 0
15	Ph—C≡C—C ₅ H ₄ N 131k	72	70	58	87:6:7
16	Ph—C≡C—C ₅ H ₄ N 131j	72 ^c	<10%	Nd	Nd

^aD\u00e9termin\u00e9 par analyses CG. ^bRendement isol\u00e9. ^cChauffage \u00e0 50 \u00b0C.

Tableau 15

De manière surprenante, la cinétique du composé **126a** est bien plus lente puisque 48 h sont requises mais un bon rendement, une bonne sélectivité et une faible formation d'alcane sont obtenus (entrée 2). L'alcyne **132** s'est révélé plus sensible à la sur-hydrogénation que la moyenne puisque un ratio alcène *E*/alcane 90:10 est observé à une conversion de seulement 60% (tableau 13, entrée 3). La série des aromatiques portant un groupe électrodonneur (entrées 4 à 6) apporte de très bons résultats : aucun effet électronique notable n'est constaté si ce n'est une légère augmentation de la cinétique pour le dérivé *p*-méthoxy **129** (entrée 4). Le composé chloré en *para* **127** (entrée 7) offre une sur-hydrogénation plus importante (*E*/alcane 89:11) mais avec une excellente sélectivité *E* (entrée 7). Il est aussi intéressant de noter qu'aucune hydrogénéolyse de la liaison C-Cl n'a eu lieu pendant l'hydrogénation. Les alcynes portant des groupes électroattracteurs (entrées 8 à 10) offrent également d'excellents résultats, mais une diminution de la vitesse de la réaction est observée. Ceci est vraisemblablement dû à la plus faible tendance de l'alcyne à se coordonner au catalyseur utilisé car la triple liaison est électroniquement appauvrie. Effectivement, avec un groupe CF₃ en *para*, la conversion s'est avérée très faible (35%) malgré 72 h de réaction (entrée 11). Néanmoins, seul l'alcène *E* correspondant est isolé (18%). Pour contrebalancer cet effet trop attracteur, nous avons souhaité placer un groupe méthoxy de manière symétrique au CF₃ (entrée 12). Ainsi, la cinétique a pu être fortement accélérée, et même trop accélérée puisqu'une sur-hydrogénation relativement importante est obtenue (*E*/alcane 85/15). Enfin, la présence de groupement hétéroaromatique est tolérée dans cette transformation malgré une vitesse bien plus faible puis que 48 et 72 h sont nécessaires (entrées 13 et 15) pour atteindre une bonne conversion. L'éventualité de la coordination du palladium à l'hétéroatome peut expliquer ce résultat. Néanmoins, de très bonnes sélectivités (*E/Z* >97:3) et de bons rapports *E*/alcanes (96:4 et 93:7) ont été constatés. Cependant, si l'hétéroatome est en position *ortho* par rapport à la triple liaison, un effet significatif a été observé sur la cinétique et l'étape d'isomérisation (entrée 14 et 16).

Par ailleurs, en comparant les entrées 4 et 5 ou 9 et 10, il est important de remarquer que l'encombrement stérique n'a aucune influence sur la transformation : une chimio-et stéréosélectivité comparable a été obtenue, que le substituant de l'aromatique soit situé en *ortho* ou en *para* de l'alcyne.

Ayant obtenu de bons résultats sur les alcynes diaryles, nous nous sommes alors penchés sur le cas des alcynes monoaryles.

III.3.2.2. Substrats monoaryles

Dans nos meilleures conditions, la transformation de semi-hydrogénation s'était déroulée uniquement avec les alcynes diarylés. La question était alors de savoir si les alcynes substitués d'un côté de la triple liaison par un groupement aryle et de l'autre par un groupement alkyle réagiraient de façon identique. Lors de notre premier essai sur le méthylphénylacétylène dans les conditions habituelles, 95% de l'alkyne a été consommé pour donner 94% d'alcène (*Z/E*) et 1% d'alcane avec une excellente isomérisation de l'alcène *Cis* en alcène *Trans* dans un ratio (3/97) (**Schéma 89**). Nous avons néanmoins constaté que ce substrat était moins réactif dans la réaction de semi-hydrogénation bien qu'il soit moins encombré par comparaison aux substrats diaryles.

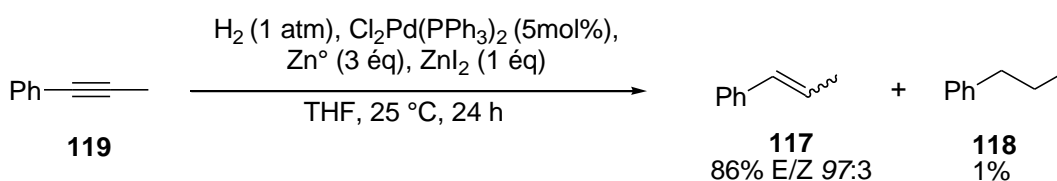


Schéma 89

Ceci a également été constaté en appliquant ces conditions sur le 1-(hept-1-ynyl) benzène **133**. Une bonne conversion de l'ordre de 65% a été détectée mais avec une mauvaise isomérisation, puisque un ratio d'alcènes *E/Z* de 1:1 a été analysée par RMN¹H après 48 h de réaction (**Schéma 90**). Ceci est peut-être dû à l'encombrement stérique sur la triple liaison qui permettrait peut-être d'éviter la complexation du palladium (0) sur l'alkyne. Par conséquent, ce facteur stérique apporte une explication possible sur les temps de réaction.

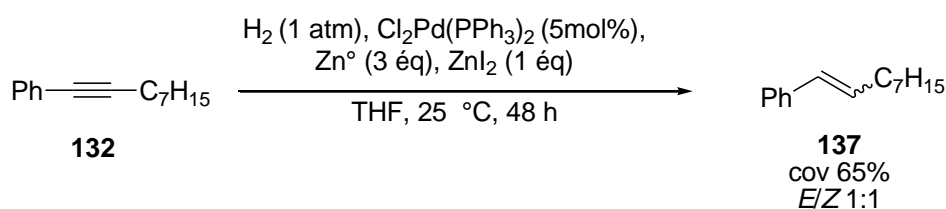


Schéma 90

Par la suite, la semi-réduction des alcynes terminaux a été vérifiée bien que nous nous attendions à une totale hydrogénation en alcane. En effet, l'alcène terminal formé devrait normalement être réduit dans nos conditions réactionnelles, qui sont proches des conditions du processus domino dans lequel les doubles liaisons terminales monosubstituées sont aisément réduites. Effectivement, la semi-hydrogénation du phénylacétylène n'a pas pu être réalisée. L'éthylbenzène a été formé de manière quantitative (rendement RMN¹H) après seulement 8 h (**Schéma 91**).

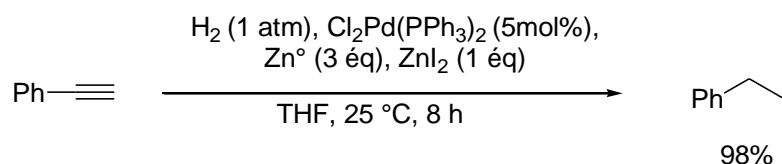


Schéma 91

Une autre limite à nos conditions est atteinte lorsqu'un diyne est utilisé (**Schéma 92**). Par analyse RMN¹H, le diyne a été détecté avec une très faible conversion (10%) en diène (Z,Z) en présence de 10mol% de palladium (5 mol% par triple liaison).

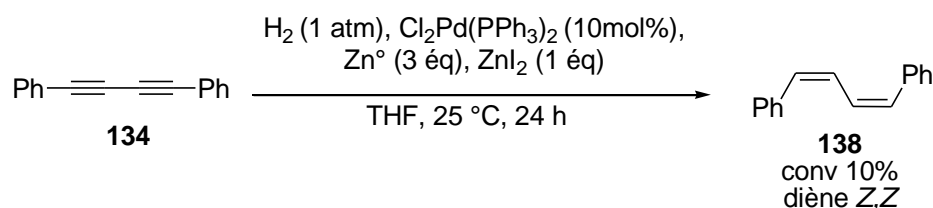


Schéma 92

En plus des substrats alkyles, la réactivité d'alcynes internes dissymétriques aryle/hétéroatome a aussi été observée. Un premier essai a été effectué sur le bromoéthynylbenzène : une totale conversion a été observé par analyse RMN¹H mais aucun signal n'a pu être détecté dans la zone des protons vinyliques. La RMN ¹³C a permis de conclure à la formation du produit d'homocouplage (**Schéma 93**). Vraisemblablement, au lieu de s'insérer dans la molécule de H₂, le palladium a plus tendance à s'insérer dans la liaison C-Br pour générer un alcyne palladium (II). En parallèle, le Zn⁰ peut s'insérer dans la liaison C-Br : on a donc un alcynure de zinc prêt à réaliser un couplage avec le complexe de palladium (II).

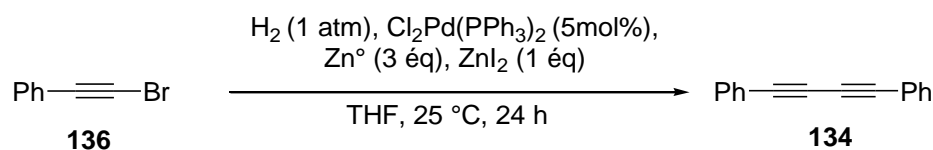


Schéma 93

L'accès aux vinylsilanes à partir des alcynes silylés a été également évalué. Le phénylacétylène **135** a donc été mis dans les conditions réactionnelles : au bout de 4 h, 15% d'un mélange E/Z (3:2) est remarqué. Après 8 h, seulement 18% d'alcène est formé (E/Z 2,6:1) (**Schéma 94**). Il est en fait également formé du styrène (14%) et de l'éthylbenzène (30%). Finalement, au bout de 24 h, 15% d'alcène **139** et 85% d'éthylbenzène sont observés.

VI. Conclusion et perspectives

La semi-hydrogénation *anti* des alcynes représente un défi majeur en synthèse organique et plusieurs équipes se sont intéressées à cette problématique. En effet, la sur-hydrogénation et/ou la faible sélectivité *E/Z* sont les principaux inconvénients dans le développement de cette transformation, tout particulièrement dans des conditions douces et simple à mettre en œuvre.

Notre objectif était de développer un procédé de semi-hydrogénation *trans*-sélective par catalytique homogène en utilisant le dihydrogène moléculaire dans des conditions simples et soutenables. Ainsi, il a été développé une semi-réduction d'alcynes internes diarylés symétriques et dissymétriques en combinant exclusivement des réactifs commerciaux et peu coûteux, Zn(0) et ZnI₂, associé à un pré-catalyseur commercial (Cl₂Pd(PPh₃)₂) sous faible pression d'hydrogène à 25°C (**Schéma 96**).

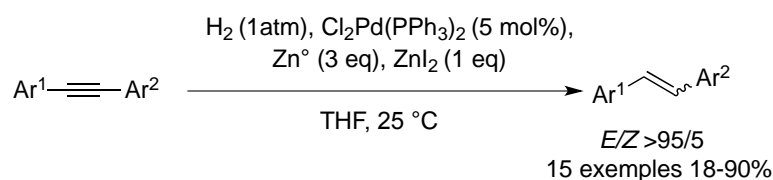


Schéma 96

Des études mécanistiques plus poussées sont nécessaires afin de préciser et de valider nos hypothèses. Dans un souci d'éco-compatibilité et économique, il pourrait être envisagé un procédé domino dans lequel interviendrait notre semi-hydrogénation. Un exemple de processus domino pourrait être une association du couplage de Sonogashira et de la semi-réduction *anti*, le pré-catalyseur étant commun aux deux étapes (**Schéma 97**).

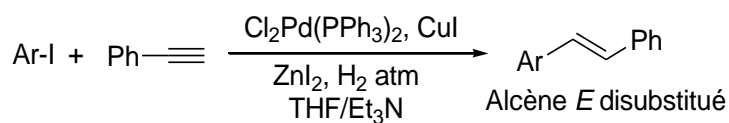


Schéma 97

Une autre perspective concerne l'hydrosilylation des triples liaisons. Cette hydrosilylation *anti* pourrait intervenir dans nos conditions de semi-hydrogénation avec un composé silylé (R_3SiH) pour obtenir des vinylsilanes (**Schéma 98**).

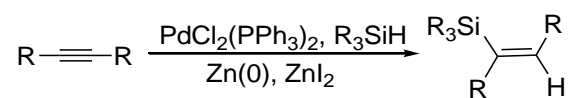


Schéma 98

Partie 3

Imidates et amidines : Synthèse et activité anti-oxydante

I. Avant propos

Depuis une dizaine d'années, la mise en place de criblages à haut débit pour la recherche de molécules biologiquement actives a provoqué un besoin croissant en composés toujours plus complexes et variés. Dans ce contexte, la chimie combinatoire est apparue comme une solution permettant d'atteindre rapidement un grand nombre de produits potentiellement actifs. Il existe des réactions qui sont alors imposées comme un outil idéal pour répondre à ces attentes: elles sont capables de former des liaisons de type N=C-O et N=C-N pour atteindre des structures complexes, elles sont de plus économes en atomes, faciles à mettre en œuvre et donc automatisables. La mise au point de ces réactions est devenue un domaine de recherche attrayant car elle utilise des produits de départ peu coûteux souvent généralement commerciaux ou aisément préparés et une grande diversité de structures est accessible en changeant simplement un ou plusieurs des partenaires engagés.

Parmi ceux-ci figurent notamment l'amine et ses dérivées qui jouent un rôle important dans les industries chimiques en vrac et fines pour la production de composés biologiquement actifs¹⁰¹

Par conséquent, la furfurylamine et ses dérivés peuvent alors remplacer par exemple la benzylamine et ses dérivés sur une échelle industrielle pour la fabrication de produits agrochimiques¹⁰², de produits pharmaceutiques¹⁰³, de polymères bioactifs¹⁰⁴, de produits biodégradables¹⁰⁵, de colorants¹⁰⁶ ainsi que de produits biologiquement actifs¹⁰⁷.

Ainsi, ces dérivés inactifs ou optiquement actifs ont suscité l'intérêt des chimistes organiques au cours des dernières années, car ils sont des blocs de construction très utiles pour la synthèse d'un nombre considérable de produits naturels contenant de l'azote, tels que les acides aminés, β -lactames, les indolizilines, les quinolizidines et les alcaloïdes de pipéridine¹⁰⁸.

¹⁰¹ Liua, Y., Zhoua, K., Shua, H., Liua, H., Loub, J., Guob, D., Wei, Z., Li, X., *J. Name.*, **2013**, 1.

¹⁰² Aggarwal, N., Kumar, R.; Dureja, P., Rawat, D. S., *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 8520.

¹⁰³ Florey, K., *Analytical Profiles of Drug Substances*, **1990**, 93, 153.

¹⁰⁴ Heo, Y., Lee, H-J., Kim, E-H., Kim, M-K., Ito, Y., Son, T-I., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2014**, 40113, 1.

¹⁰⁵ Wei, K. Y., Chang, H-J., Li, Z-C., Zhu, J., Shen, Y-M., Zhao, Z-X., Feng, Y-L., *J Mater Sci*, **2012**, 47, 332.

¹⁰⁶ Takanashi, T., Nakagawa, Y., Tomishige, K., *Chem. Lett.*, 2014, 43, 822.

¹⁰⁷ Takanashi, T., Tamura, M., Nakagawa, Y., Tomishige, K., *RSC Adv.*, **2014**, 4, 28664.

¹⁰⁸ Zhou, W-S., Lu, Z-H., XU, Y-M., Liao, L-X., Wang, Z-M., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11959.

En s'inspirant d'une évaluation anti-oxydante qui a été effectuée sur les dérivés de benzylamine¹⁰⁹, une extension de ce comportement a été alors envisagée sur les imidates et amidines synthétisées et un taux de blanchissement de β -carotène, un taux de piégeage de radical hydroxyle et un taux de réduction de fer. Nous nous attacherons donc à définir chacune de ces terminologies et d'autres méthodes d'évaluer la capacité anti-oxydante ont été omises pour plus de clarté.

Test du blanchissement du β -carotène

Cette technique a initialement été développée par Marco (1968), puis légèrement modifiée par Miller (1971). Dans ce test, la capacité anti-oxydante est déterminée en mesurant l'inhibition de la dégradation oxydative du β -carotène (décoloration) par les produits d'oxydation de l'acide linoléique¹¹⁰. L'oxydation de l'acide linoléique génère des radicaux peroxydes suite à l'abstraction des atomes d'hydrogène à partir de groupements méthylènes de l'acide linoléique. Ces radicaux libres vont par la suite oxyder le β -carotène hautement insaturé entraînant ainsi la disparition de sa couleur rouge, qui est suivie spectrophotométriquement à 490 nm. Cependant, la présence d'un antioxydant pourrait neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique et donc prévenir l'oxydation et le blanchissement du β -carotène.

La cinétique de décoloration de l'émulsion en présence et en absence d'antioxydant (contrôle négatif) est suivie à 490 nm à des intervalles du temps réguliers pendant 48 heures. L'activité anti-oxydante relative des extraits (AAR) est calculée selon l'équation suivante:

$$\text{AAR}\% = \frac{\text{Abs } t = 0\text{h échantillon} - \text{Abs } t = 48\text{h échantillon}}{\text{Abs } t = 0\text{h BHT} - \text{Abs } t = 48\text{h (BHT)}}$$

Avec : AAR : L'activité antioxydante relative

Abst=0h (échantillon) : Absorbance de l'échantillon avant incubation

Abst=0h (BHT): Absorbance du contrôle avant incubation

Abst=48h (échantillon) : Absorbance de l'échantillon après incubation de 48h

Abst=48h (BHT): Absorbance du contrôle après incubation de 48 h.

¹⁰⁹ a) Wu, H., Yuan, J., Bai, Y., Pan, G., Wang, H., Kong, J., Fan, X., Liu, H., *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 8829, b) Gaf, N., Mokhtari, T. E., Papayannopoulos, I. A., Lippard, S. J., *J.Inorg.Biochem.*, **2012**, *110*, 58, b) Ameta, R. K., Singh, M., Kale, R., K., *New J.Chem.*, **2013**, *37*, 1501, c) Ameta, R. K., Singh, M., Kitawat, B. S., Kale, R. K., *J.Mat.Sci.Chem.Eng.*, **2014**, *2*, 43.

¹¹⁰ Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, A., *Food Chem.*, **2007**, *100*, 584.

Activité de balayage radicalaire hydroxylique

Le dosage du désoxyribose a été utilisé par Halliwell et ses collaborateurs en 1981 pour déterminer l'activité de piégeage du radical hydroxyle dans un milieu aqueux¹¹¹. Le radical hydroxyle est le radical oxygène le plus réactif connu en chimie. Il peut gravement endommager presque toute molécule biologique qu'il attaque dans les cellules vivantes comme les protéines, les acides nucléiques et les acides gras polyinsaturés. Elle est impliquée dans le vieillissement et le développement du cancer et de plusieurs autres maladies¹¹². L'absorbance de la solution résultante a été mesurée à 532 nm. L'inhibition de la dégradation du désoxyribose en pourcentage a été calculée par rapport au témoin préparé sans addition de composé d'essai, en utilisant la formule suivante:

$$\text{Inhibition de dégradation de désoxyribose (\%)} = \frac{(A_{\text{cont}} - A_{\text{test}})}{A_{\text{cont}}} \times 100$$

Avec: A_{test} est l'absorbance de l'échantillon test.

A_{cont} est l'absorbance de l'échantillon contrôle.

Méthode de la réduction du fer (FRAP)

La méthode FRAP développée par Benzie et Strain (1996) correspond à la réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ)₂] en un complexe tripyridyltriazine ferreux [(Fe(II)-TPTZ)₂] par un antioxydant (AH), à pH faible pour maintenir la solubilité du fer qui absorbe à 594 nm. La formation de ce complexe indiquera un pouvoir réducteur et déterminera la capacité d'un composé qui se comporte comme antioxydant. La réaction est révélée par le virement de la couleur rouge du fer III (Fe^{3+}) en couleur bleu vert du fer II (Fe^{2+}), l'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie¹¹³.

Ainsi, la littérature mentionne qu'il n'existe pas une seule méthode pour l'évaluation de l'activité antioxydant des échantillons à base naturel ou synthétique puisque l'activité est liée directement à la diversité des processus d'oxydation, aux mécanismes d'action des

¹¹¹ Halliwell, B., Grootveld, M., Gutteridge, J.M.C., *Methods of Biochemical Sciences*, **1981**, 33, 59.

¹¹² Valentão, P., Fernandes, E., Carvalho, F., Andrade, P. B., Seabra, R. M., Bastos, M. L., *Phytomedicine*, **2003**, 10, 517.

¹¹³ Benzie, I. F. F., Strain, J. J., *Analytical Biochemistry*, **1996**, 239, 70.

antioxydants, et à la complexité des extraits des végétaux et des extraits synthétiques avec leurs diversités structurales. Il faut souligner que l'activité anti-oxydante d'une substance varie selon ses paramètres.

Par conséquent, l'utilisation d'une seule méthode d'évaluation de l'activité antioxydant ne peut pas fournir une idée claire sur le pouvoir antioxydant de l'échantillon étudié⁴³. Il est primordial de combiner les résultats obtenus de plusieurs tests différents complémentaires pour avoir une indication sur la capacité antioxydant de l'échantillon testé¹¹⁴.

La création des liaisons de type N=C-O et N=C-N à partir de l'action des amines primaires sur des orthoesters ou sur des iminoesters reste la méthode la plus utilisée en synthèse organique. Ainsi, les imidates et les amidines biologiquement actifs offre un intermédiaire clé pour une transformation ultérieure tel que la synthèse hétérocyclique.

Nous détaillerons dans un premier temps les différentes méthodes de synthèses des imidates issues de la furfurylamine, puis nous aborderons brièvement les différentes méthodes de synthèses des amidines et enfin nous évaluons ses activités anti-oxydantes.

¹¹⁴ Singh, A. K., Pandey, M. B., *U.P. Singh*, **2007**, 35, 62.

II. Réactions essentielles de la furfurylamine

De nombreuses réactions de la furfurylamine sur différents composés ont été décrites depuis le dernier siècle en raison de leur importance dans la synthèse organique et dans leurs activités biologiques particulières.

Dans l'étude bibliographique suivante, nous détaillerons les réactions les plus couramment connues.

II.1. Réaction sur les carbonyles

A la fin de dernier siècle, le groupe de Hill Jr. a réussi de combiner la furfurylamine **140** et le formaldéhyde **141** en présence de l'acide chlorhydrique dans un rapport équimolaire, pour obtenir en chauffant à 60 °C pendant 15 minutes. Le 5-(hydroxyméthyl) furfurylamine **142** a été obtenu avec un très faible rendement de 29%¹¹⁵ (Schéma 99).

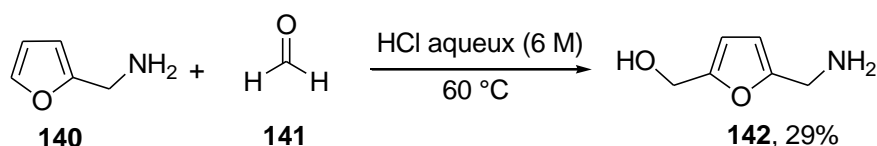


Schéma 99

En 2011, l'équipe de Smith a reporté un protocole simple et accessible d'une synthèse de l'imino-phosphine **144** en combinant l'amine primaire **140** et l'aldéhyde. Une quantité équimolaire a été utilisée en chauffant à reflux pour atteindre le produit souhaité. Ce dernier a été isolé avec un meilleur rendement de 81% (Schéma 100)¹¹⁶.

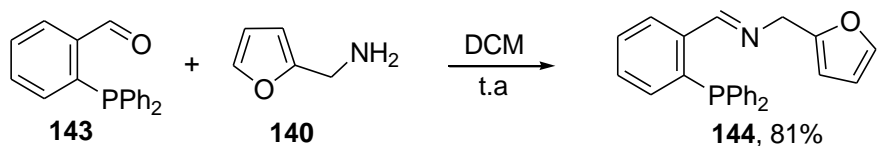


Schéma 100

¹¹⁵ Holfinger, M.S., Conner, A.H., Holm, D. R., Hill, C. G., Jr., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1595.

¹¹⁶ Mogorosi, M. M., Mahamo, T., Moss, J. R., Mapolie, S. F., Chris Slootweg, J., Lammertsma, K., Smith, G. S., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2011**, 696, 3585.

II.2. Utilisation dans une substitution nucléophile

Récemment, Sondhi et ses collaborateurs ont rapportés la synthèse d'une nouvelle espèce de dérivé d'acridine¹¹⁷. En effet, la substitution électrophile de groupe chloré dans le méthanol comme solvant par la furfurylamine **140** permet d'obtenir le produit attendu **146**. Par ailleurs, ce dernier a été formé en chauffant à reflux pendant 14 h avec un bon rendement de 80% (**Schéma 101**).

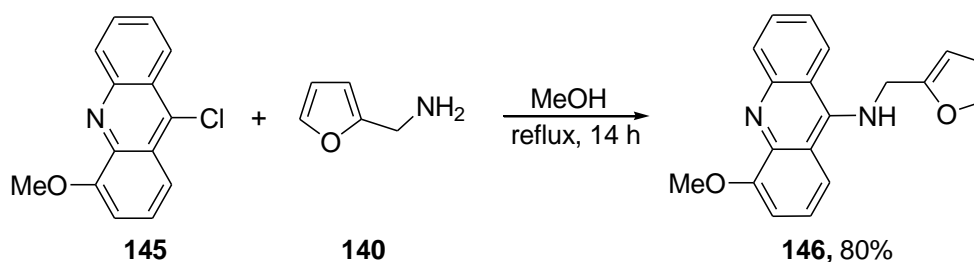


Schéma 101

Un an après, la FAM (furfurylamine) **140** a également été engagée dans une autre substitution électrophile pour pouvoir synthétiser un produit naturel biologiquement actif. Le produit attendu **148** a été préparé selon un procédé légèrement modifié de Mc Donald et *al.* en 1971¹¹⁸. En effet, il a été chauffé au reflux avec de (6-Chloro-9-(1-éthoxyéthyl) purine **147**, 1 éq), de la furfurylamine (1,5 éq) et de la triéthylamine (2,6 éq) dans du propanol comme solvant. Après 3 h de réaction, le produit souhaité a été isolé avec un bon rendement de 70%¹¹⁹ (**Schéma 102**). Il faut noter que le produit de départ n'a presque pas inhibé la croissance des racines chez *Arabidopsis* et les semis de maïs. Alors que son nouveau dérivé (6-furfurylamino-9-(1-éthoxyéthyl)purine) a montré des activités anti-sénescentes solides dans des conditions sombres et légères.

¹¹⁷ Sondhi, S. M., Singh, J., Rani, R., Gupta, P. P., Agrawal, S.K., Saxena, A. K., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 555.

¹¹⁸ a) Mc.Donald, J. J., Leonard, N. J., Schmitz, R. Y., Skoog, F., *Phytochemistry*, **1971**, 10, 1429, b) McCullough, J.L., Garcia, R.L., Reece, B., *J. Drugs Dermatol*, **1971**, 7, 131.

¹¹⁹ Mik, V., Szücová, L., Šmehilová, M., Zatloukal, M., Doležal, K., Nisler, J., Grúz, J., Galuszka, P., Strnad, M., Spíchal, L., *Phytochemistry*, **2011**, 72, 821.

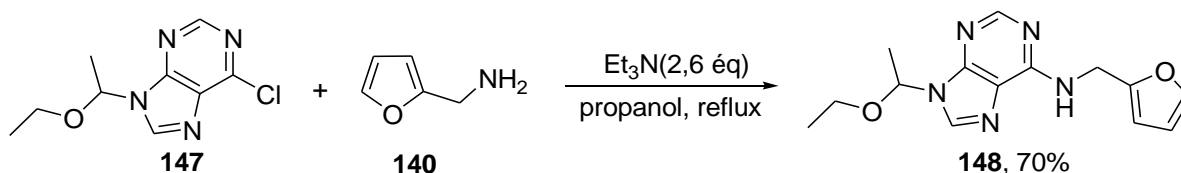


Schéma 102

II.3. Condensation sur le groupe thioisocyanate

Dans le même esprit, Sondhi et ses collaborateurs ont également décrit un protocole de la réactivité des amines primaires vis-à-vis des groupes thioisocyanates **149**. En utilisant une quantité équimolaire de FAM **140** par rapport au 9-isothiocyanato-2-méthoxyacridine. Ce dernier a pu être transformé en 1-(furan-2-yl méthyl)-3-(2-méthoxyacridin-9-yl) thiourée **150** avec un rendement modéré de 45%¹¹⁶ (Schéma 103).

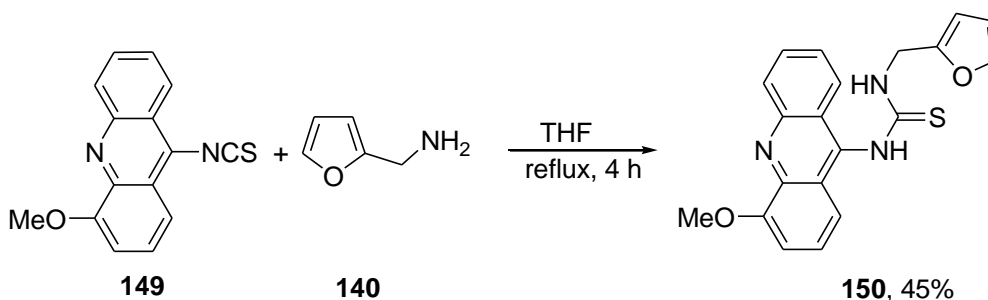


Schéma 103

II.4. Réaction multi-composante catalysée par de Ni

Pour préparer des dérivés de pyrroles tétra-substitués, l'équipe de Khan a décrit un nouveau processus «one pot» catalysé par du nickel (II) en présence de quatre composants dans le même milieu réactionnel. A titre d'exemple, la réaction à reflux entre la furfurylamine **140**, le 4-chlorobenzaldéhyde **151**, le nitrométhane **152** et le méthylacétoacétate **153** en présence de NiCl₂.6H₂O comme catalyseur de la réaction pourrait être donné un pyrrole tétra-substitué **154** avec un rendement de 72%¹²⁰ (Schéma 104). Il faut également signaler que l'étude de liaison des dérivés de pyrrole synthétisés indique leur potentiel en tant qu'inhibiteurs des enzymes phosphodiesterase 4B (PDE4B).

¹²⁰ Khan, A. T., Lal, M., Bagd, P.R., Sidick Basha, R., Saravanan, P., Patra, S., *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 4145.

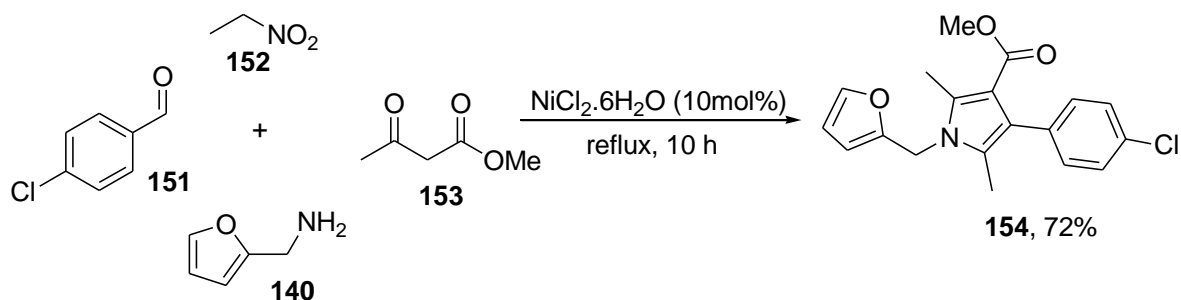


Schéma 104

II.5. Réaction par catalyse

Catalyse à base du bore

Un exemple d'un protocole simple, efficace et vert pour la synthèse à la fois de nouvelles 7-oxa-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ènes et 4-aminométhyl-7-oxabicyclo [2,2,1]hept-5-ènes, a été décrit ultérieurement par Kouznetsov et ses collaborateurs¹²¹. Ainsi, le mécanisme de réaction de cette méthode de synthèse pourrait étendre son application à la synthèse de certaines molécules naturelles et biologiquement actives (utilisant au criblage *in vivo* de poissons zèbres). Par ailleurs, après avoir optimisé les conditions de réaction, une petite bibliographie a été faite par le groupe de Kouznetsov. Cette bibliographie montre que les composés précédemment cités ont été facilement préparés à partir des maléimides, en choisissant l'acide borique (10mol%) et le PEG-400 comme solvant sous atmosphère de N₂¹²². Ceux-ci souscrivaient aux préoccupations environnementales actuelles, en concevant et en développant une synthèse bénigne économiquement et environnementale. Par exemple, le 4-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl-2,5-dione)-7-oxa-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ène **156** a été obtenu et isolé avec un rendement de 82% (Schéma 105).

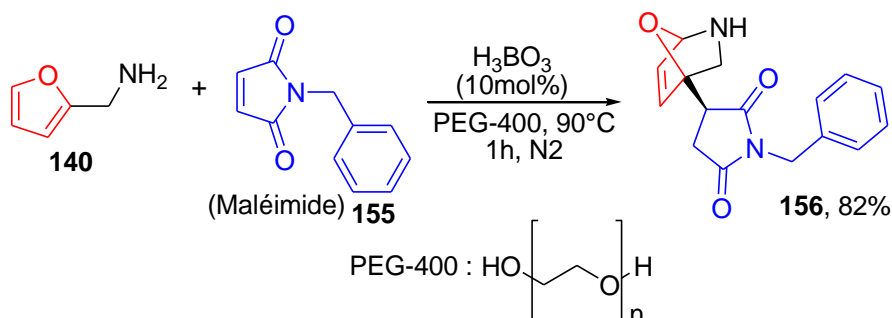


Schéma 105

¹²¹ Puerto Galvis, C. E., Kouznetsov V. V., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 407.

¹²² Pour une revue de la chimie verte et de leurs principes, voir: a) Tang, S. L. Y., Smith, R. L., Poliakoff, M., *Green Chem.*, **2005**, *7*, 761, b) Anastas, P. T., Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301, c) Li, C.-J., Anastas, P. T., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1413.

Catalyse à base de nickel

Très récemment, différents ligands LX ont été utilisés pour favoriser la monoarylation catalysée au nickel (5mol%) de furfurylamine **140**. Dans le couplage avec le 1-chloronaphtalène **157** ou le 4-chlorobenzonitrile **158**, l'utilisation de LiPr, LCy, LPh, LCF₃, LOMe ou LMe dans chaque cas a permis une conversion élevée sur les produits attendus. Alors que l'application de LtBu, Lo-tol, L1-nap ou Lfur dans tous les couplages de furfurylamine examinés a donné une conversion minimale aux produits souhaités ¹²³ (**Schéma**). Néanmoins, ces réactions nécessitent le chauffage à reflux et la présence d'une base non nucléophile dans le milieu réactionnel.

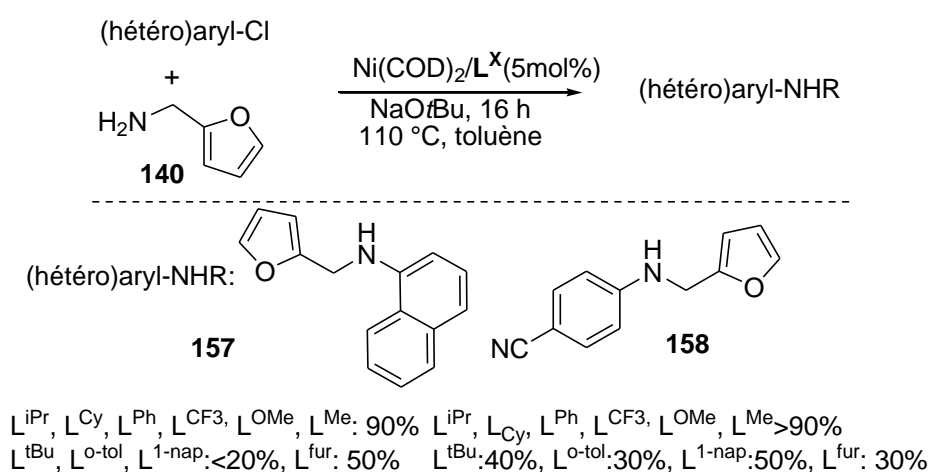


Schéma 105

II.6. Conclusion

Ainsi, la réactivité de la furfurylamine a été bien étudiée depuis le dernier siècle. Il a également été démontré que les dérivés de la furfurylamine sont biologiquement actifs quelque soit sa réactivité dans les réactions de couplages, les réactions de substitutions électrophiles et nucléophiles. Par ailleurs, la complexité structurale de ces dérivés utilisés apparaît aussi comme un avantage dans ces inhibitions.

Les amines primaires sont parmi les composés ceux qui sont les plus utilisés en synthèse organique. Nous nous sommes concentrés dans la partie bibliographique suivante au développement de la synthèse des imidates (dérivés des amines primaires) et par la suite leur réactivité vis-à-vis des amines primaires (dérivés des imidates: amidines)

¹²³ Clark, J. S. K., Voth, C. N., Ferguson, M. J., Stradiotto, M., *Organometallics*, **2017**, 36, 679.

III. Synthèse et réactivité des imidates vis-à-vis des amines primaires

III.1. Synthèse des imidates à partir des amines primaires

Les imidates (ou iminoesters) sont parmi les composés polyfonctionnalisés ceux qui sont les plus utilisés en synthèse hétérocyclique¹²⁴. Par ailleurs, ils permettent d'accéder à des hétérocycles condensés dont les applications dans plusieurs domaines sont bien connues et en particulier les activités biologiques. À ce fait, de nombreuses préparations à partir d'une grande diversité de substrats sont rapportées.

III.1.1. Obtention d'imidate à partir d'hydrazide

Depuis longtemps, il a été bien proposé que la condensation des hydrazides sur les orthoesters pourrait être donnée des imidates¹²⁵. Toutefois, l'équipe de Kudelko a obtenu une série d'hydrazides de N²-éthoxyméthylène phénylglycine N-protégés en chauffant à reflux et en absence de solvant. En effet, les meilleurs résultats ont été rapportés lorsque les réactions ont été conduites en présence d'un excès d'orthoester. Par conséquent, l'utilisation d'un excès de ce dernier a donné des problèmes de séparation, dans certains cas, des produits de mélange après la fin de réaction. Les rotations optiques d'imidates obtenus à partir de substrats énantiomères (hydrazides) sont existents sous forme de mélanges racémiques. A titre d'exemple, le produit souhaité **160** a été isolé avec un mélange racémique et avec un bon rendement : 65% ($[\alpha]_D^{20} = +0,5$) et 61% ($[\alpha]_D^{20} = -0,2$)¹²⁶ (Schéma 106).

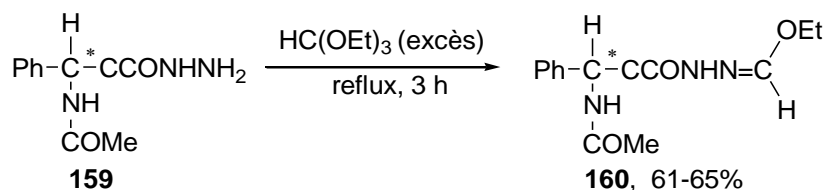


Schéma 106

¹²⁴ a) Holtwick, J. B., Leonard, N. J., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3681, b) Abderrahim, R., Baccar, B., Benkhoud, M.L., *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the related Elements*, **2010**, 1033.

¹²⁵ a) Ainsworth, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5800; b) Tully, W. R., Cardner, C. R., Gillespie, R. J., Westwood, R., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2060.

¹²⁶ Kudelko, A., Zieliński W., *Heterocycles*, **2010**, *81*, 883.

III.1.2. Obtention d'imidate à partir de phénylhydrazine

En 2007, Bratulescu a pu préparer différents hydrozonates **162** en combinant les orthoesters (R-(COEt)₃) avec la phénylhydrazine **161** sur un support d'alumine¹²⁷. En effet, ces deux réactifs sont imprégnés dans le support inorganique et par la suite le mélange est soumis à la micro-onde dans un four d'usage ménager. Ainsi, il a été rapporté que le milieu réactionnel est polaire et qu'il absorbe facilement les micro-ondes. Ce qui a rendu le transfert d'énergie électromagnétique (sous forme d'énergie thermique) plus facile dans ce processus. En revanche, le mélange obtenu a été irradié par des micro-ondes pendant le temps requis (9 min). Après refroidissement de ce mélange, le produit pourrait être agité à reflux dans le dioxane pendant 30 min. Par exemple, l'hydrozonnate souhaité a été isolé avec un rendement de 64% (**Schéma 107**).

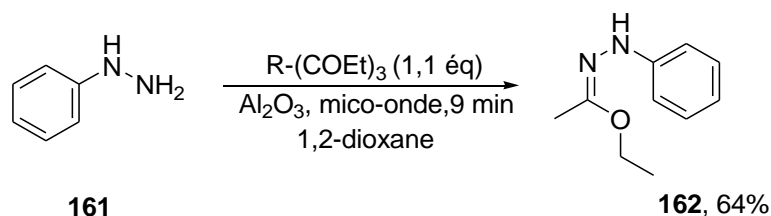


Schéma 107

III.1.3. Synthèse de dérivé de N-(1-éthyléthylène)

Cas d'amine contenant de groupe EWG en position α

Une réaction a permis à la formation de N-(1-éthoxyéthylène)-α-phénylglycine méthylester **164** contenant un groupe électroattracteur (EWG) ou un substituant volumineux en position α en consacrant des quantités équimolaires d'orthobenzoate de triéthyle et d'hydrazides **163**¹²⁸. De plus, il a apparu que le groupe amino est plus réactif que l'hydrazine que les voisins de la fonctionnalité carbonyle. En revanche, le chauffage à reflux dans l'xylène pendant 30 min a donné le produit attendu avec un excellent rendement de 95% et avec un excès énantiomérique identique (99%) à l'hydrazide de départ (**Schéma 108**).

¹²⁷ Bratulescu, G., *Rev. Roum. Chim.*, **2007**, 52, 559.

¹²⁸ Kudelko, A., Zieliński, W., Jasiak, K., *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 4637.

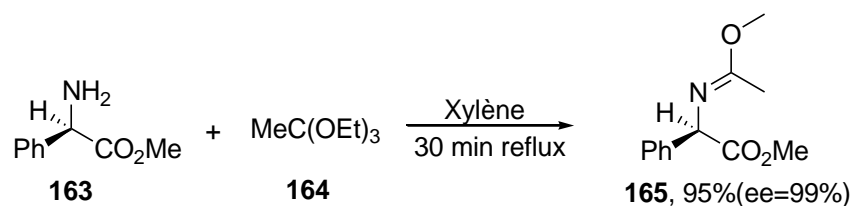


Schéma 108

Cas de groupe amino adjacent au carbone α dans les hydrazides

Dans la même façon, l'action de l'orthoester de l'acide phénylacétique **166** sur l'orthoester **164** a conduit de former le N'-(1-éthoxyéthylène) hydrazide **167** correspondant¹²⁷. Cette procédure peut être réalisée à reflux pendant 3 h. Toutefois, le produit obtenu a été observé avec un rendement de 76% (**Schéma 109**). Il faut rappeler que le groupe de Kudelko a été prouvé dans ce cas-là que le groupe amino adjacent au carbone α dans les hydrazides est moins réactif que le groupe précédent rapporté.

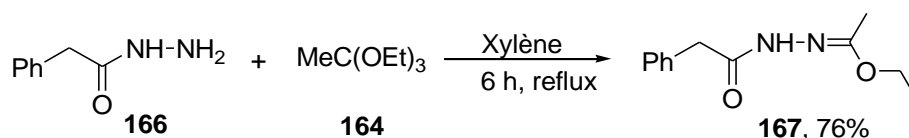


Schéma 109

III.2. Réactivité des imidates vis-à-vis des amines primaires: Synthèse des amidines

Généralement, les imidates constituent des réactifs de choix pour l'accès aux amidines et par la suite aux hétérocycles condensés avec des amines. En outre, ces composés présentent des centres réactifs susceptibles pour réagir avec d'autres réactifs nucléophiles. Par conséquent, les produits résultants, après ce processus, sont interpellés couramment des amidines (**Schéma 110**).

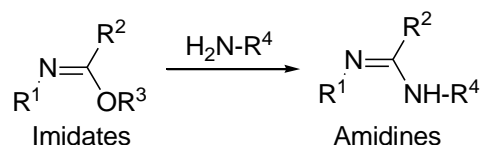


Schéma 110

III.2.1. Obtention des amidines à partir des imidates

L'observation de Knott selon laquelle les imidates N-substitués **168** peuvent être dérivés de sulfonyle d'amidines **170** par l'action des sulfonamides **169** (1 éq) sur des imidates N-substitués (1 éq) ou simples à reflux dans le benzène ou dans l'éthanol a fait beaucoup d'attention et la réaction s'est révélée plus générale et les produits plus stables que Knott ne le supposait (Schéma 111).¹²⁹

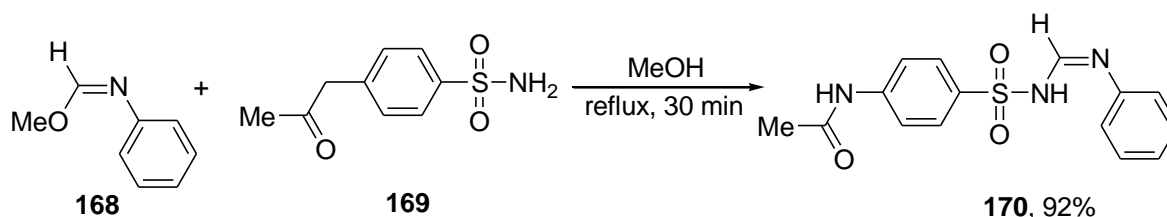


Schéma 111

Une réaction similaire à notre processus qui conduit à la formation des amidines *N*-phosphoniques *via* d'imidates de *N*-benzimidazole avec de bons rendements^{124b}. Cette réaction a été basée sur la condensation en quantité équimolaires des amines primaires aux imidates précédemment préparés. A titre d'exemple, le composé **173** a été isolé avec un rendement de 83% (Schéma 112).

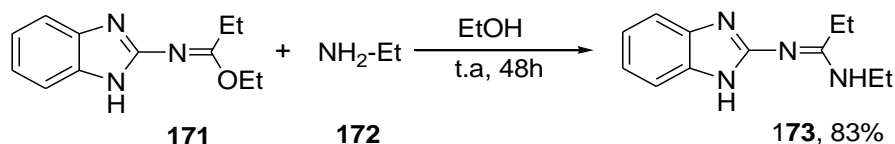


Schéma 112

III.2.2. Obtention des amidines par catalyse

Récemment, Thakur et ses collaborateurs ont réussi de synthétiser des amidines **176**. L'action des amines primaires **175** sur des amides **174** activés par des nanoparticules d'oxyde de magnésium (MgO), dont la synthèse avait été préalablement décrite, conduit à obtenir les amidines correspondantes¹³⁰. Plus particulièrement, une quantité catalytique de MgO (5mol%) est largement suffisante pour activer cette réaction. Un exemple de ces réactions a été effectué sans solvant et en chauffant à 70 °C avec un rendement de 94% (Schéma 113).

¹²⁹ Knott, E. B., *J. Chem. Soc.* **1945**, 686.

¹³⁰ Das, V.K., Thakur, A. J., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4164.

Un mécanisme provisoire a été proposé pour la synthèse des dérivés d'amidine (**Schéma 113**). L'hypothèse est que la paire d'électrons non liant sur l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle de l'amide peut être coordonnée à l'orbitale vacante 3p de Mg^{2+} de nano-MgO facilitant l'activation électrophile de l'amide (I). Ensuite, le doublet d'électrons sur l'atome de l'azote de l'amine peut attaquer en tant que nucléophile pour former l'intermédiaire (III). Finalement, l'élimination d'une molécule d'eau de (IV) a donné lieu à la formation d'amidine (V). L'activation du substrat par nano-MgO a été signalée précédemment¹³¹.

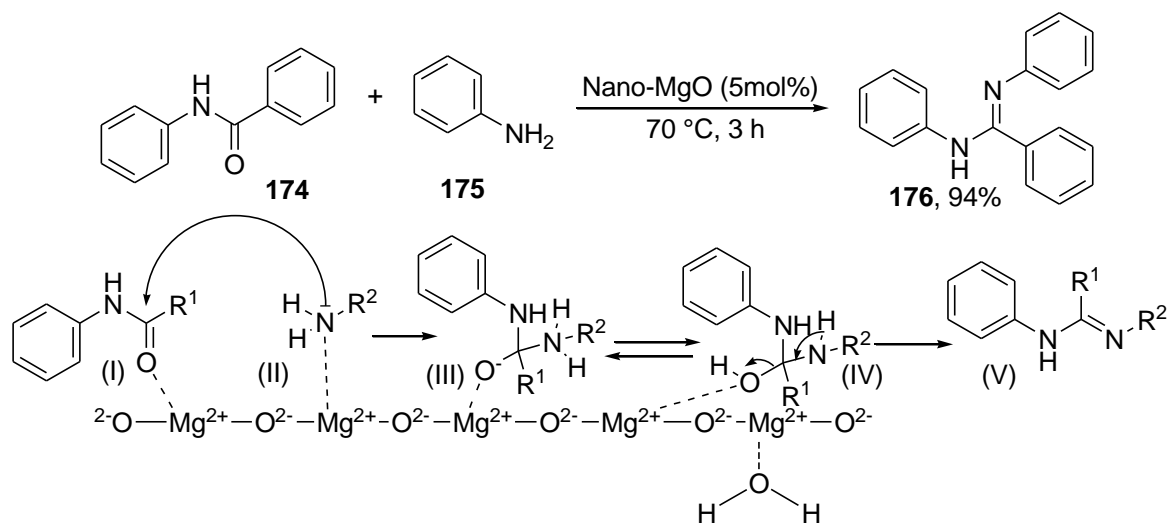


Schéma 113

III.3. Conclusion

Il apparaît que la synthèse des imidates et de ses dérivées est importante puisque ces composés constituent des intermédiaires significatifs dans la synthèse de plusieurs composés biologiquement actifs. En effet, de nombreuses stratégies sont rapportées dans la littérature pour leur synthèse. Ils servent également de synthons importants pour la préparation de composés hétérocycles ainsi que de composés antiseptiques et désinfectants.

Finalement, l'exploitation d'autres conditions de synthèses des imidates et des amidines semble attirante pour développer de nouvelles voies de synthèses de ces substrats.

¹³¹ a) Das, V. K., Devi, R. R., Thakur, A. J., *Green Chem.* **2012**, *14*, 847, b) Das, V. K., Devi, R. R., Thakur, A. J., *J. Appl. Catal. A: General*, **2013**, *456*, 118, c) Das, V. K., Borah, M., Thakur, A. J., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3361.

IV. Développement d'un procédé : synthèse des imidates et ses dérivés

IV.1. Synthèse des imidates

IV.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles et étendue de la réaction

L'objectif dans cette partie était de trouver des nouveaux imidates (**A**) biologiquement actifs et qui sont des intermédiaires importants pour accéder à des nouveaux composés (dans ce cas-là les amidines (**B**)) (Schéma 114).

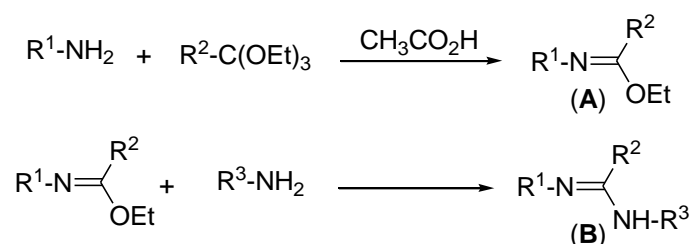
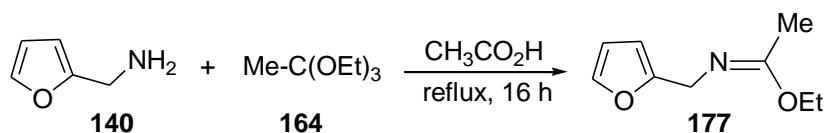


Schéma 114

Il faut rappeler que les conditions réactionnelles^{125a} standard sont décrites comme nécessitant un acide faible (par exemple l'acide acétique), jouant le rôle d'activateur de l'orthoester, sauf dans certains cas qui présentent des amines particulières¹²⁶. En outre, l'utilisation des produits parfaitement anhydres permet d'éviter le phénomène de sous produits influant sur le rendement de la réaction. Ces sous produits pourraient être la formation des esters et des amidines. Nous avons envisagé que l'orthoester de triéthyle, pouvait être utilisé à la fois comme solvant et réactif de la réaction en s'inspirant de travaux effectués antérieurement dans notre laboratoire.

Influence de nombre d'équivalent d'orthoester

Tout d'abord, un premier essai a été tenté en utilisant une quantité équimolaire d'orthoester de triéthyle (1 équivalent) à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial (Tableau 16, entrée 1). Après 16 h de réaction, un rendement isolé de l'ordre de 55% a été obtenu lors de cette réaction. Il semble donc que cette quantité est insuffisante pour avoir un excellent rendement. Dans les mêmes conditions réactionnelles, une deuxième réaction a été effectuée avec un 1,2 équivalent d'orthoester de triéthyle: un bon rendement de l'ordre de 68% est observé (entrée 2). Enfin, la dernière expérience a été réalisée en augmentant la quantité d'orthoester utilisé. L'imidate est isolé avec un excellent rendement de 83% (entrée 3).



Entrée	Nombre d'éq (164)	Rdt de (177) ^a
1	1	55
2	1,2	68
3	1,5	83

^aRendement isolé.

Tableau 16

Il faut souligner que l'utilisation d'un 1,5 équivalent d'orthoester de triéthyle est largement suffisante pour avoir un excellent rendement sans nécessiter un grand excès d'orthoester. Ces conditions, sans solvant à reflux et en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, permettent cette transformation d'une manière efficace et reproductible (**Schéma 115**).

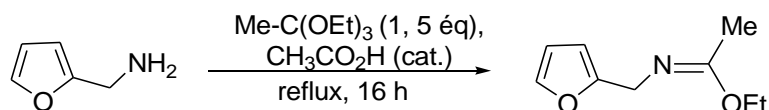


Schéma 115

D'un point de vue pratique, la température de réaction et l'emploi de réactifs commerciaux et simples s'intègrent parfaitement dans notre volonté d'étendre un système facile à mettre en œuvre. L'efficacité de cette transformation a donc été évaluée.

Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé est le suivant (**Schéma 116**): après la protonation de l'orthoester grâce à la présence de l'acide acétique, une attaque nucléophile de la furfurylamine sur l'intermédiaire **A** permet de fournir un autre intermédiaire instable **B** en libérant une molécule d'éthanol dans le milieu réactionnel. Cet intermédiaire se transforme dès qu'il se forme en produit souhaité **C** toute en libérant une deuxième molécule d'éthanol.

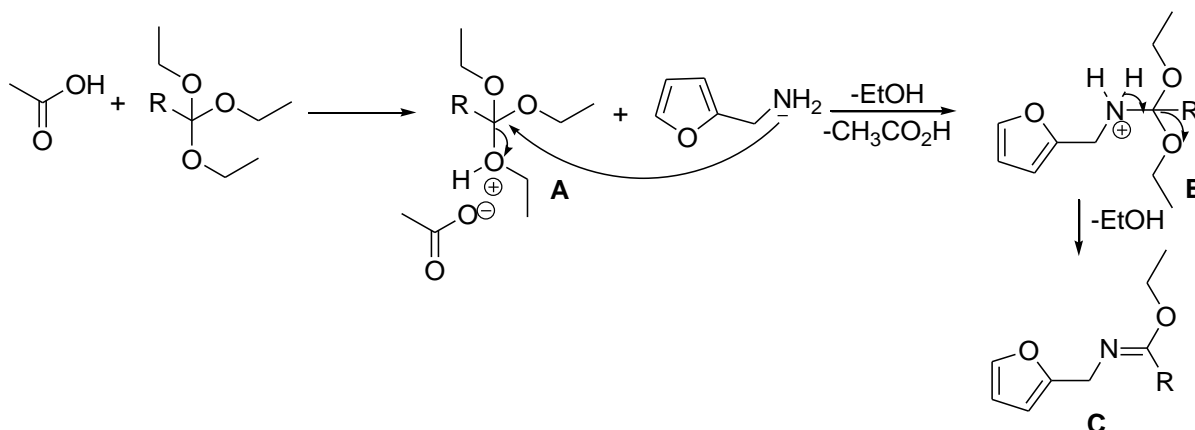


Schéma 116

IV.1.2. Étendue de la réaction

Les conditions développées ont également été appliquées à un autre orthoester de triéthyle (orthopropionate d'éthyle) **178** un peu plus encombrant que le précédent. Un rendement similaire à la réaction précédente (de l'ordre de 85%) montre néanmoins que l'encombrement stérique n'a aucun effet sur le résultat de la réaction (**Schéma 117**).

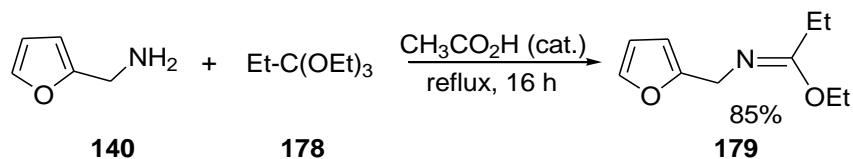


Schéma 117

IV.1.3. Conclusion

Un nouveau procès a été mis au point en combinant une amine primaire sur des orthoesters pour donner de nouveaux imidates (**Schéma 118**). Ce processus est donc efficace vis-à-vis des orthoesters encombrés.

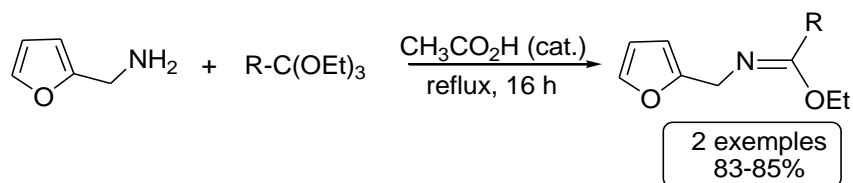


Schéma 118

Le seul inconvénient de la transformation présentée réside dans l'utilisation de large excès de l'orthoester.

IV.2. Synthèse des amidines *via* des imidates

Afin de trouver une nouvelle voie de synthèse des amidines, il faut rappeler que les amidines sont une classe importante de composés qui ont démontré leur utilité dans les domaines de la conception du catalyseur¹³², de la science des matériaux¹³³ et de la chimie médicinale^{134,135}.

IV.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

En s'inspirant des travaux rapportés dans la littérature¹³⁶, nous avons alors appliqué ces conditions aux divers imidates synthétisés précédemment pour former les amidines attendues. En effet, les iminoesters **180** se condensent facilement avec les amines primaires **181** (1,2 éq) dans l'éthanol comme solvant en conduisant aux amidines correspondantes **182** (**Schéma 119**).

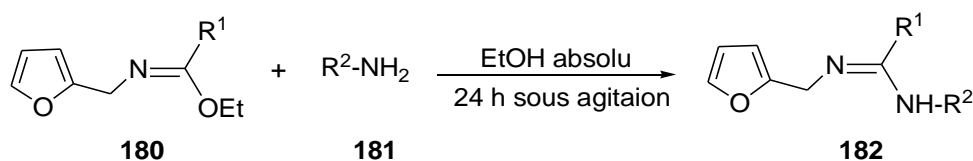


Schéma 119

Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel de cette transformation est le suivant (**Schéma 120**): l'attaque nucléophile de l'amine sur la double liaison C=N permet d'avoir un intermédiaire instable (**B**). Ce dernier se transforme en un autre intermédiaire (**C**) qui lui-même instable et qui peut s'évoluer pour donner un composé plus stable (**D**) en libérant une molécule d'éthanol lors de cette étape intermédiaire.

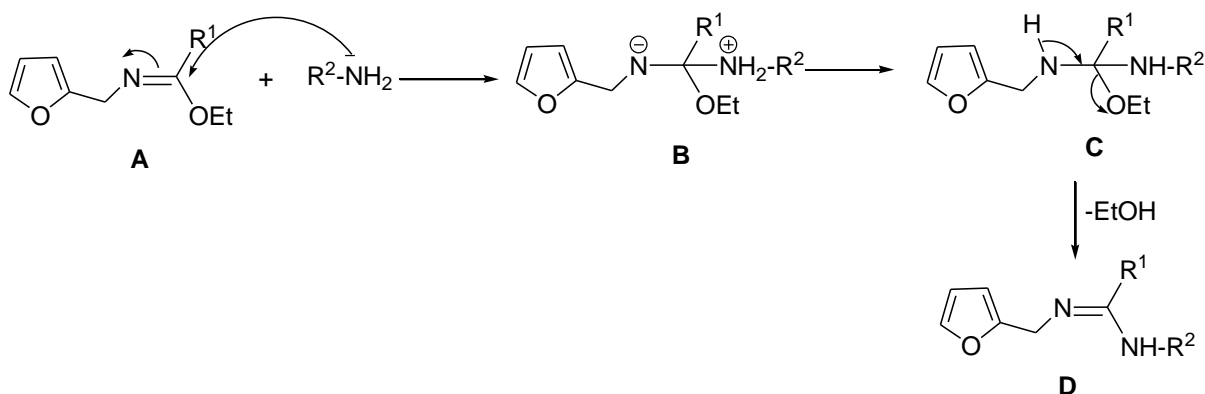
¹³² Coles, M. P., *Dalton Trans.*, **2006**, 985.

¹³³ Ikeda, M., Tanaka, Y., Hasegawa, T., Furusho, Y., Yashima, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6806.

¹³⁴ Edwards, P. D., Albert, J. S., Sylvester, M., Aharony, D., Andisik, D., Callaghan, O., Campbell, J. B., Carr, R. A., Chessari, G., Congreve, M., Frederickson, M., Folmer, R. H. A., Geschwindner, S., Koether, G., Kolmodin, K., Krumrine, J., Mauger, R. C., Murray, C. W., Olsson, L.-L., Patel, S., Spear, N., Tian, G., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 5912.

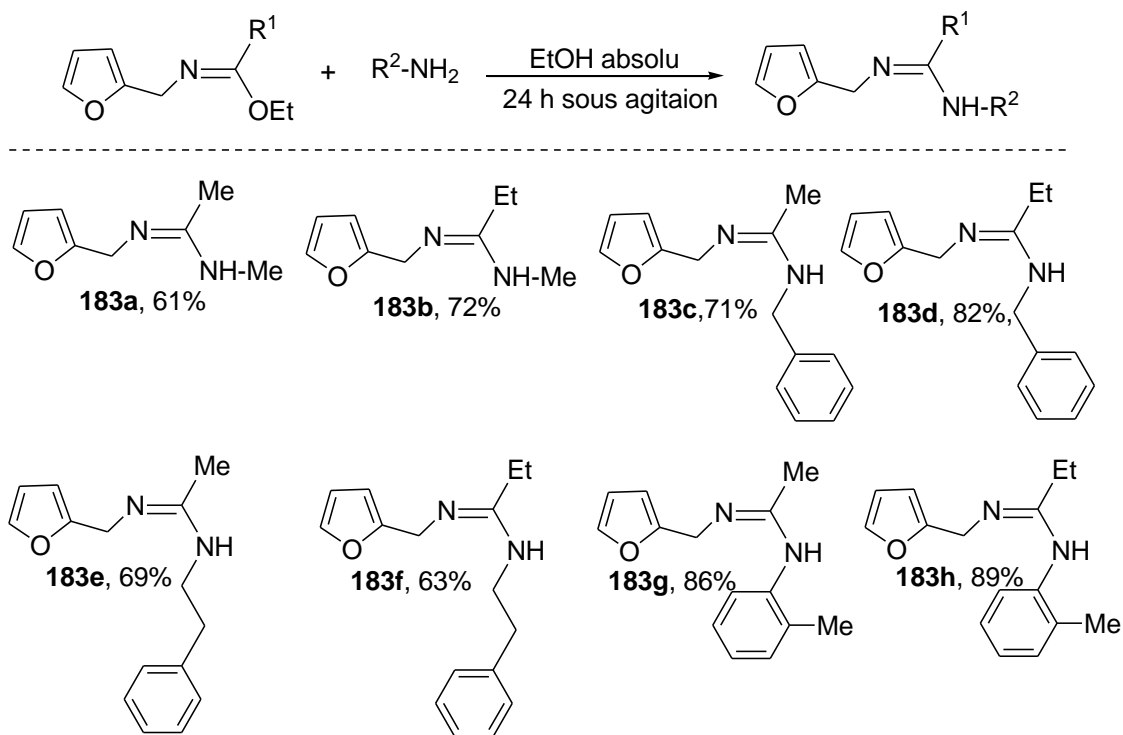
¹³⁵ Peterlin-Masic, L., Kikelj, D., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7073.

¹³⁶ Dunn, P. J. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Elsevier: Oxford, UK, **2005**; Vol. 5, pp 655-699.



IV.2.2. Étendue de la réaction

Tout d'abord, les amidines ont été testés et des transformations avec des rendements de 61 à 89% ont été obtenues (**Schéma 121**). Comme prévu, les composés moins encombrés sont formés avec des bons rendements (produits **183a** et **183b**). Nous avons constaté que l'encombrement stérique n'a aucun impact sur le résultat de la réaction le démontrent les résultats observés pour les composés **183b** et **183d**. La même constatation peut être faite pour les produits **183f** et **183h** utilisant des amines plus encombrées. De plus, les effets électroniques sur le noyau aromatique (noyau furannique ou noyau benzénique) n'ont pas de réelle influence sur la réaction (produits **183c, d, e, f, g** et **h**).



Il est clairement constaté que les rendements de la réaction ne sont pas influencés par l'encombrement stérique que ce soit de l'imidate ou de l'amine utilisé.

IV.2.3. Conclusion

Une voie de synthèse a été mise au point pour accéder à des nouvelles amidines en combinant une imidate et une amine primaire (**Schéma 122**).

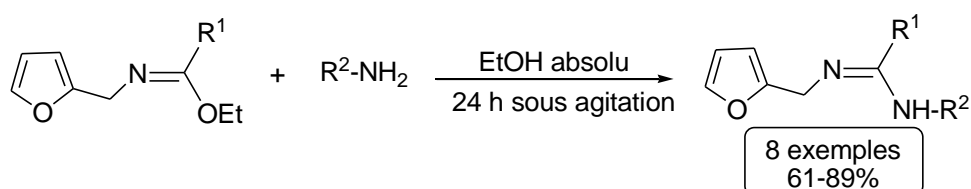


Schéma 122

Aucune influence de l'encombrement stérique n'a pas été constatée lors de cette transformation.

IV.3. Conclusion

Ainsi, notre objectif était de synthétiser des imidates et des amidines de manière rapide et efficace. Ces produits ont pu être obtenus par condensation de la furfurylamine sur des orthoesters pour la préparation des imidates et sur ces mêmes imidates pour la synthèse des amidines. L'activité anti-oxydante de ces différentes molécules a alors été évaluée par des tests d'inhibition.

V. Evaluation de l'activité anti-oxydante des imidates et des amidines synthétisées

V.1. Évaluation de l'activité anti-oxydante des imidates

Les essais du β -carotène

Les essais ont été effectués trois fois et les résultats exprimés en valeurs moyennes \pm écarts types. La concentration en solution fournissant 50% d'activité anti-oxydante (IC₅₀) a été calculée à partir du graphe du pourcentage d'activité anti-oxydante par rapport à la concentration d'extrait et le BHT a été utilisé comme étalon. Le β -carotène subit une décoloration rapide en absence d'un antioxydant. Ceci est dû à l'oxydation couplée du β -carotène et de l'acide linoléique, qui génère des radicaux libres. Le radical libre d'acide linoléique formé lors de l'abstraction d'un atome d'hydrogène d'un de ses groupes méthylène diallylique attaque les molécules de β -carotène hautement insaturées. Par contre, le β -carotène pourrait être oxydé et décomposé en partie. Ensuite, le système perd son chromophore et sa couleur orange caractéristique, qui peut être surveillée par spectrophotométrie¹³⁷. La présence de différents anti-oxydantes peut empêcher le blanchiment du β -carotène en neutralisant le radical libre de l'acide linoléique et les autres radicaux libres formés dans le système¹³⁸. Par conséquent, le test anti-oxydant de β -carotène est obtenu avec des IC₅₀ notables et plus importantes que la IC₅₀ de l'étalon (**Tableau 17**).

Solutions méthanoliques des imidates	IC ₅₀ (mM)
177	0,15440 \pm 0,21
179	0,15446 \pm 0,23
BHT	0,3006 \pm 0,32

Tableau 17

La diminution des valeurs d'IC₅₀ indique l'augmentation de la capacité anti-oxydante du produit chimique. En effet, les imidates **177** et **179** ont une activité anti-oxydante inférieure à BHT (**Figure 9**). Néanmoins, ces essais prouvent que nous pouvons obtenir de nouveaux anti-oxydants synthétiques avec une activité anti-oxydante plus importante.

¹³⁷ Tosun, M., Ercisli, S., Sengul, M., Ozer, H., Polat, T., Ozturk, E., *Biol. Res*, **2009**, 42, 175.

¹³⁸ Jayaprakasha, G. K., Sihgh, R. P., Sakariah, K. K., *Food Chemistry*, **2001**, 73, 285.

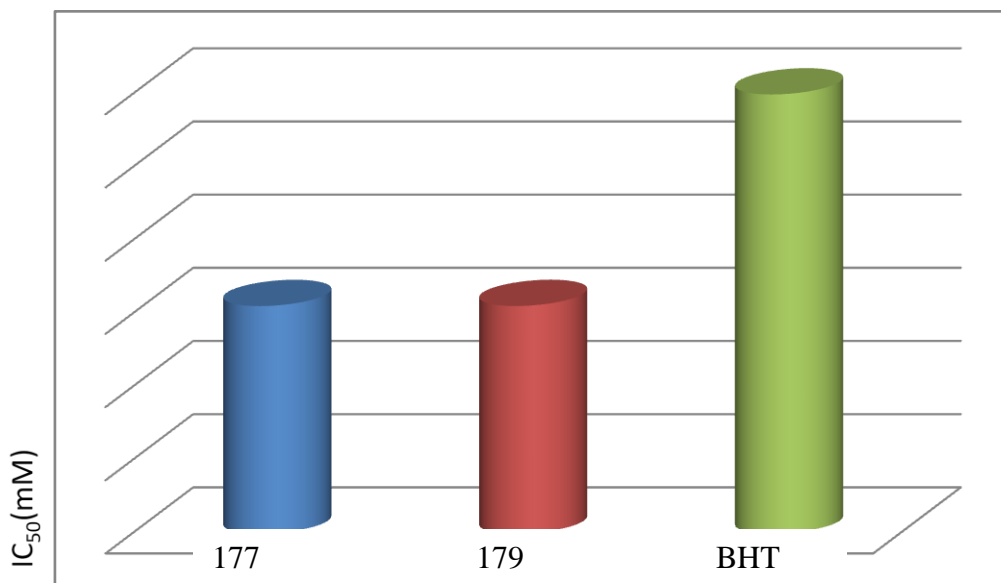


Figure 9

Dosage de piégeage de radical hydroxyle

L'activité de piégeage des radicaux hydroxyles des imidates **177** et **179** a été évaluée par la méthode du désoxyribose¹³⁹. Après le mélange d'une solution méthanolique des deux composés synthétiques **177** et **179** (0,5 mL) à diverses concentrations (1 à 100 ug/mL) avec du désoxyribose (0,1 mL, 3,75 mM) et du H₂O₂ (0,1 mL, 1 mM) dans une solution de phosphate de potassium tamponnée (20 mM, pH=7.4), toutes ces solutions ont été additionnées de FeCl₃ (0,1 mL, 0,1 mM), d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA, 0,1 mL, 0,1 mM) et d'acide ascorbique (0,1 mL, 0,1 mM). Le mélange résultant a été incubé dans un bain d'eau à 37±0,5 °C pendant 1 h. L'ampleur de la dégradation du désoxyribose a été estimée par la méthode de l'acide thiobarbiturique (TBA)¹⁴⁰. En effet, après l'ajout de TBA (1 mL, 1% p/v) et de l'acide trichloracétique (TCA, 1 mL, 2% p/v), le mélange a été réchauffé dans un bain d'eau à 100 °C pendant 20 min. Par ailleurs, la dégradation du désoxyribose induite par les radicaux hydroxyles générés par le système Fe³⁺/ascorbate/EDTA/H₂O₂ est inhibée et la concentration nécessaire pour une inhibition de 50% est observée (**Tableau 18**).

¹³⁹ Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., Aruoma, O. I., *Anal. Biochem.*, **1987**, 165, 215.

¹⁴⁰ Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., *Anal. Biochem.*, **1979**, 95, 351.

Solution méthanolique d'imidates	IC ₅₀ (mM)±SEM
177	2,4174±0,178
179	2,900±0,034
A.A	1,401±0,043

Tableau 18

L'activité anti-radicalaire de la solution méthanolique des composés **177** et **179** donne un IC₅₀(**177**)=2,4174±0,178 mM et un IC₅₀(**179**)=2,900±0,034 mM, qui sont plus élevées que celle enregistrée de l'acide ascorbique qui est égale à 0,823±0,001 mM (**Figure 10**). Ceci prouve que ces composés ont une activité anti-oxydante notable.

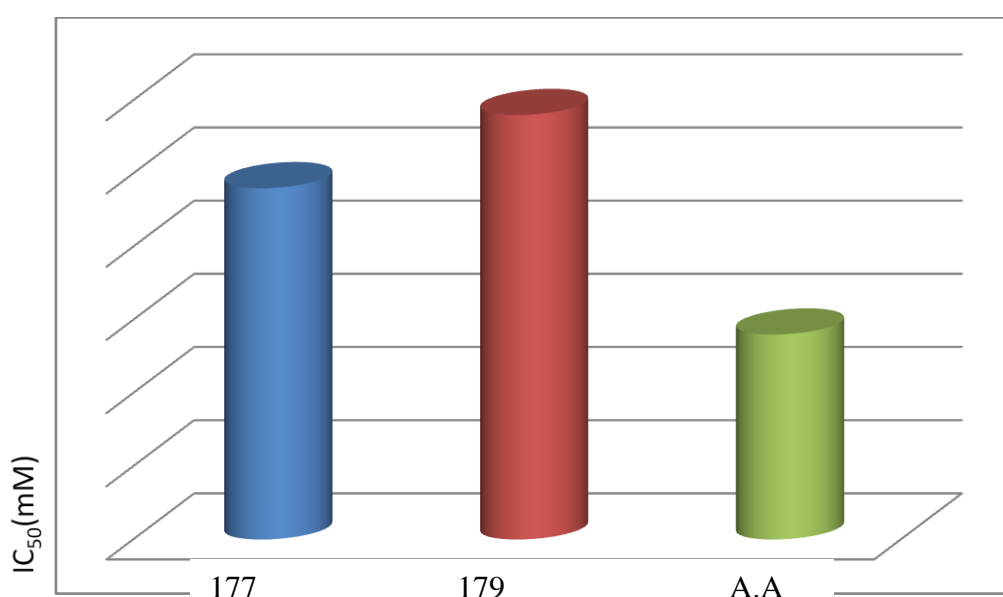


Figure 10

Détermination de la réduction du fer (FRAP)

En 1986, Oyaizu a décrit une méthode de pouvoir réducteur de Fe(III)¹⁴¹. Cette méthode, tout d'abord, consiste à mettre un millilitre d'une solution méthanolique d'imidates à différentes concentrations (de 0,007 à 2,5 mM) et mélangé ces dernières avec 2,5 mL d'une solution tampon phosphate de concentration égale à 0,2 M (pH=6,6) et 2,5 mL d'une solution de ferricyanure de potassium K₃Fe(CN)₆ à 1%. Toutes les échantillons obtenus ont été incubés aubain-marie à 50 °C pendant 20 min et par la suite, 2,5 mL d'acide trichloracétique à 10% a été ajouté à chaque échantillon pour stopper la réaction. Les tubes ont été centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min. Un aliquote (2,5 mL) de surnageant a été combinée avec 2,5 mL

¹⁴¹ Oyaizu, M., *Jpn. J. Nutr*, **1986**, 103, 413.

d'eau distillée et 0,5 mL d'une solution aqueuse de FeCl₃ (Chlorure ferrique) à 0,1%. Une lecture d'absorbance du milieu réactionnel a été faite à 700 nm contre un blanc parallèlement préparé, en remplaçant la solution par de l'eau distillée qui permet de calibrer l'appareil (spectrophotomètre UV-visible). Un contrôle positif est représenté par un standard d'un anti-oxydant; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des essais tentés ¹⁴². Ainsi que les valeurs d'IC₅₀ des imidates **177** et **179** (0,450±0,06; 0,357±0,14mM) sont proches de la valeur d'IC₅₀ d'acide ascorbique (0,357±0,02mM) (**Tableau 19**).

Solutions méthanoliques des imidates	IC ₅₀ (mM)±SEM
177	0,450±0,06
179	0,357±0,14
A.A	0,337±0,19

Tableau 19

Par ailleurs, les capacités réductrices de l'échantillon méthanolique des deux imidates **177** et **179** sont remarquables en comparant à l'acide ascorbique (**Figure 10**). Il faut souligner que ces valeurs trouvées montrent bien que nos produits synthétisés ont un pouvoir réducteur similaire à celui de l'acide ascorbique.

¹⁴² Singleton, V. L., Joseph Rossi, A., *Am. J. Enol. Vitic.*, **1965**, 16,144.

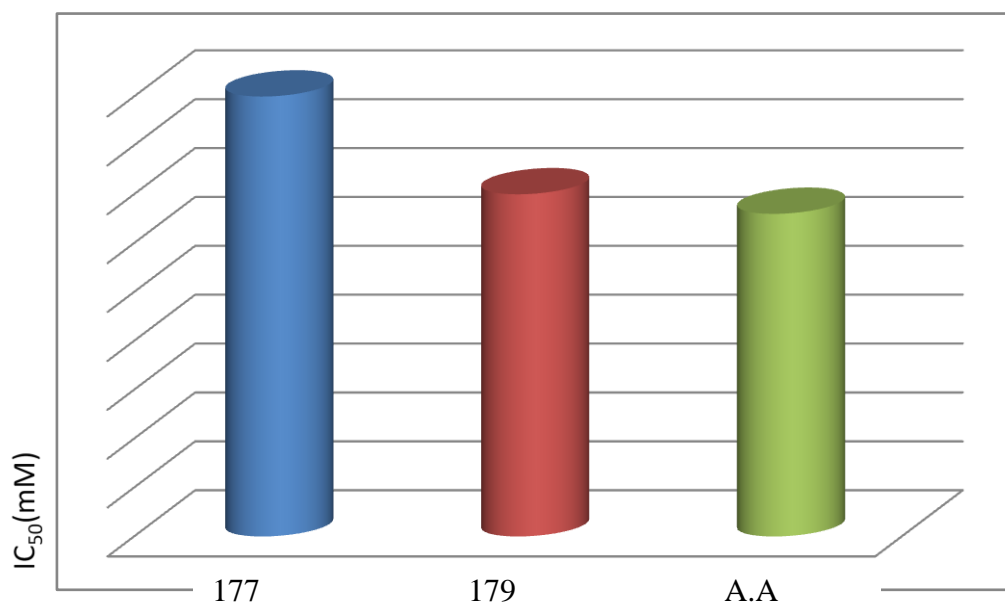


Figure 10

V.2. Évaluation de l'activité anti-oxydante des amidines synthétisées

Afin de présenter la capacité anti-oxydante des amidines élaborées, il faut signaler que dans tous les résultats suivants nous avons suivi les protocoles expérimentaux rapportés précédemment.

Les essais du β -carotène

Les valeurs d'absorbances, mesurées par spectrométrie, ont été utilisées pour calculer les valeurs d'IC₅₀ des amidines synthétisées (**Tableau 20**). Cependant, il est apparu qu'il y a certaines amidines présentent une valeur d'IC₅₀ supérieure (composés **183c** et **183d**) et d'autre inférieure (composés **183a, b, e, f, g** et **h**) à celui de l'étalon (BHT).

En effet, une meilleure capacité anti-oxydante est remarquée puisque les composés **183a, b, e, f, g** et **h** présentent des valeurs d'IC₅₀ inférieure comparant à la valeur de l'étalon. En revanche, une capacité anti-oxydante moins efficace est obtenue pour les composés **183c** et **183d** ont une valeur d'IC₅₀ supérieure à celui de BHT.

Solutions méthanolique des amidines	IC ₅₀ (mM) ±SEM
183a	0,015±0,23
183b	0,01636±0,0018
183c	0,02605±0,0024
183d	0,03636±0,00167
183e	0,01506±0,0013
183f	0,019557±0,0023
183g	0,0051±0,0018
183h	0,0047±0,0003
BHT	0,02404±0,0022

Tableau 20

Ainsi, notre travail prouve que nous pouvons obtenir de nouveaux antioxydants synthétiques avec une activité anti-oxydante plus élevée par rapport de l'étalon considéré (**Figure 11**). Il faut noter que cette capacité anti-oxydante du β -carotène pourrait être due à la présence de la stabilité de système conjugué dans certains composés.

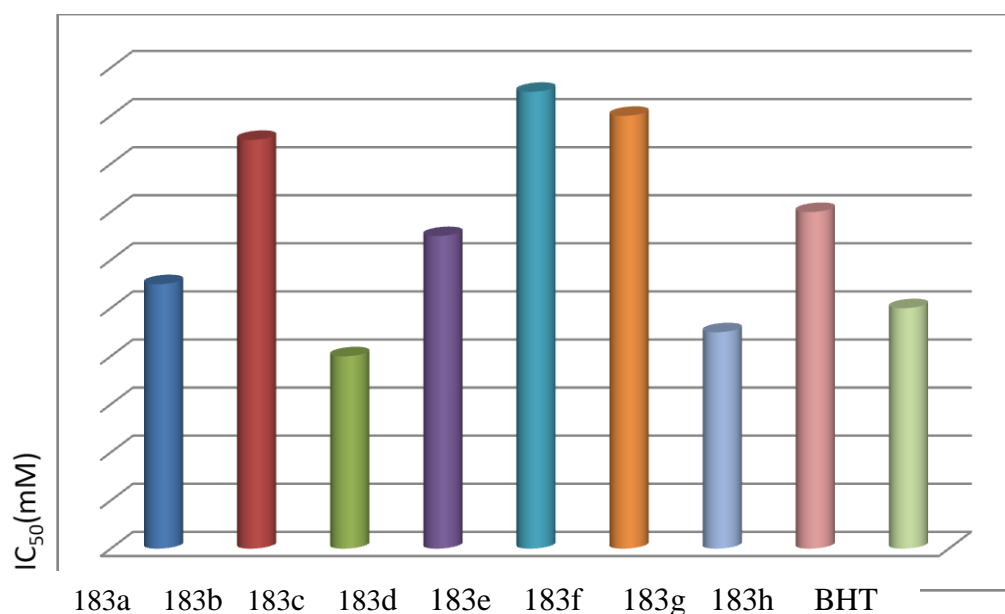


Figure 11

Méthode de piégeage de radical hydroxyle

Le radical hydroxyle est le radical oxygéné le plus réactif connu en chimie. Il peut gravement endommager presque toute molécule biologique qu'il attaque dans les cellules vivantes comme les protéines, les acides nucléiques et les acides gras polyinsaturés. Il est

impliqué dans le vieillissement et le développement du cancer et de plusieurs autres maladies¹⁴³.

Dans ce contexte, la capacité de piégeage de radical hydroxyle des amidines synthétisées a pu être tentée (**Tableau 21**). Par conséquent, la dégradation du désoxyribose médiée par les radicaux hydroxyles générés par le système Fe³⁺/ascorbate/EDTA/H₂O₂ est inhibée et la concentration nécessaire pour une inhibition de 50% est observée par certaines amidines synthétisées (composés **183c** et **183g**). Par contre, les autres composés ne peuvent pas piéger le radical hydroxyle généré d'où leur faible activité anti-radicalaire.

Solutions méthanoliques des amidines	IC ₅₀ (mM)±SEM
183a	0,011±0,0007
183b	0,017±0,0008
183c	0,008±0,0002
183d	0,013±0,0003
183e	0,019±0,0005
183f	0,018±0,0009
183g	0,009±0,0002
183h	0,014±0,0002
A.A	0,010±0,0008

Tableau 21

L'activité anti-radicalaire de la solution méthanolique des amidines est illustrée clairement dans les composés précédemment rapportés comparant avec que celle enregistrée pour l'acide ascorbique (**Figure 12**).

¹⁴³ Valentão, P., Fernandes, E., Carvalho, F., Andrade, P. B., Seabra, R. M., Bastos, M. L., *Phytomedicine*, **2003**, *10*, 517.

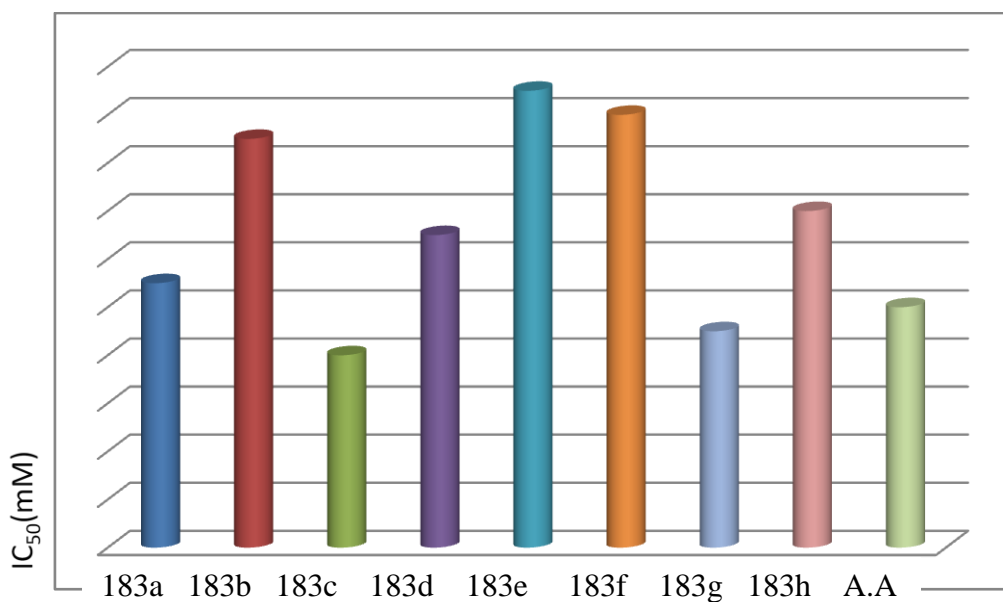


Figure 12

Détermination de la réduction du fer (FRAP)

L'activité anti-oxydante des solutions méthanoliques des amidines peut être également mesurée en utilisant des essais de puissance de réduction. Dans le dosage du pouvoir réducteur, les composés plus antioxydants convertissent la forme d'oxydation du fer (Fe^{+3}) en chlorure ferrique en fer (Fe^{+2}). Les résultats de cette évaluation montrent que le pouvoir réducteur de la plupart des fractions méthanoliques des amidines est supérieur à la fraction méthanolique de l'acide ascorbique (**Tableau 22**). Ainsi, une activité anti-oxydante s'est produite pour les composés **183b, d, g et h**.

Solutions méthanoliques des amidines	IC ₅₀ (mM) ±SEM
183a	3,50±0,26
183b	2,03±0,21
183c	4,605±0,27
183d	2,036±0,19
183e	3,506±0,16
183f	3,960±0,26
183g	2,053±0,21
183h	2,067±0,06
A.A	3,40±0,29

Tableau 22

De même, la figure suivante illustre bien le pouvoir anti-ant ioxydant des composés précédemment rapportés comparant avec celle enregistrée pour l'acide ascorbique (**Figure 13**).

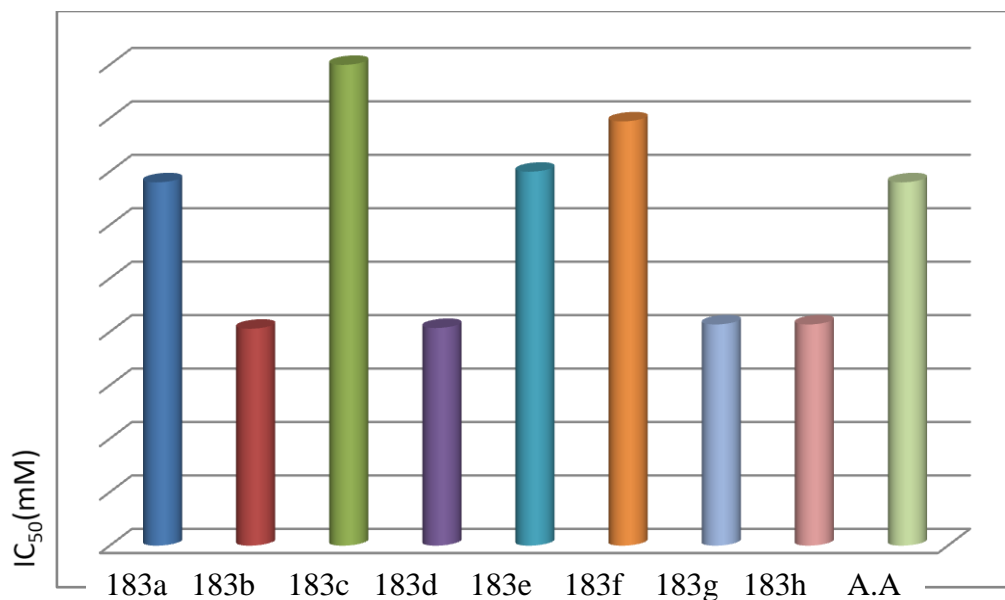


Figure 13

V.3. Conclusion

Lors de l'évaluation du pouvoir anti-oxydant de ces nouvelles dérivées non naturelles, nous avons observé que, quel que soit le test antioxydant utilisé, les amidines élaborées ont montré une activité réductrice légèrement meilleure que celles dans le cas des imidates synthétisés. Ainsi, ces imidates ont montré une activité moyenne par rapport aux étalons utilisés.

VI. Conclusions et perspectives

Depuis longtemps les réactions combinatoires formant des liaisons N=C-O et N=C-N présentent un domaine de recherche le plus attirant puisqu'il offre des composés biologiquement actifs. Pour la même raison, les travaux précédemment présentés dans ce manuscrit ont tout d'abord permis la mise au point de nouvelles réactions dans des conditions simples à mettre en œuvre impliquant des imidates et ses dérivés.

Dans un premier temps, la condensation de la FAM sur une variété d'orthoester en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial a permis d'obtenir des imidates correspondants. Cette transformation présente à ce jour la première réaction des amines non aromatiques condensées sur les orthoesters (**Schéma 123**).

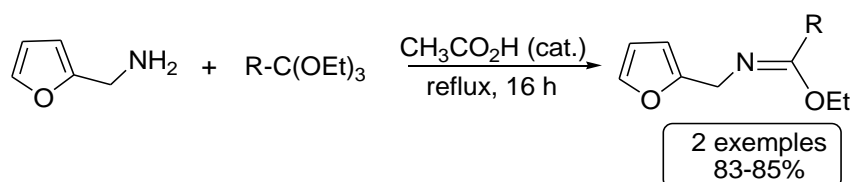


Schéma 123

Dans un deuxième temps, la formation des amidines a été effectuée en condensant des amines primaires sur des imidates précédemment obtenus. Ce procédé est le plus utilisé dans ces conditions douces pour former des liaisons de type N=C-N (**Schéma 124**).

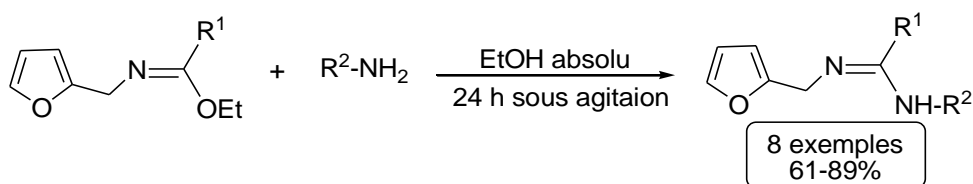


Schéma 124

L'évaluation du pouvoir anti-oxydant de ces nouvelles dérivées non naturelles a donné des résultats promoteurs. Cette évaluation a prouvé que les amidines synthétisées ont une activité réductrice légèrement meilleure que celles dans le cas des imidates synthétisés. De plus, certaines de ces amidines non naturels ont montré une activité supérieure par rapport aux étalons utilisés.

Il semblerait possible d'effectuer la réaction de Murai sur les dérivés furfuraux obtenus. En effet, une hydrofurfurylation d'alcènes pourrait réalisée grâce à une catalyse par un complexe à base de Ru impliquant une activation dirigée de la liaison C-H en C₃ du cycle furannique (**Schéma 125**). L'activité anti-oxydante de ces nouvelles molécules sera également évaluée.

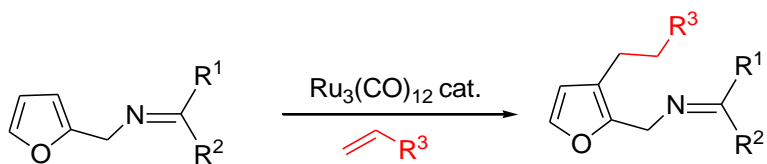


Schéma 125

Conclusion générale

Récemment, les réactions dites tandem domino ont fait leur apparition. Elles reposent sur la compatibilité des réactifs, des catalyseurs, des solvants et des sous-produits mises en jeu dans la réaction. L'étude de l'une de ces réactions tandem en cascade a permis de trouver des conditions réactionnelles permettant la conversion en un seul pot des aldéhydes et cétones en alcanes correspondants. Ainsi, une nouvelle voie d'introduction d'un motif méthyle mais également la transformation d'une fonction aldéhyde en motif éthyle ont été décrites en combinant le réactif de Matsubara [$\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$] et le catalyseur de Wilkinson ($\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$) sous atmosphère d' H_2 (**Schéma 126**).

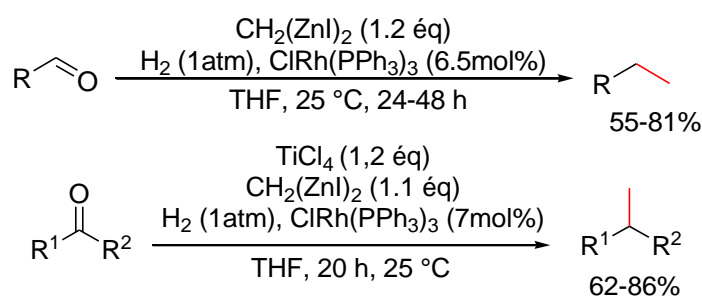


Schéma 126

Une réaction de semi-hydrogénation *anti* des alcynes par catalyse homogène a ensuite été mise au point dans des conditions simples et douces. La synthèse des alcènes *E* est obtenue par traitement des alcynes internes diarylés symétriques et dissymétriques en utilisant des réactifs commerciaux, $\text{Zn}(0)$ et ZnI_2 , et en présence d'un catalyseur commercial ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$) sous pression atmosphérique d'hydrogène à 25°C (**Schéma 127**).

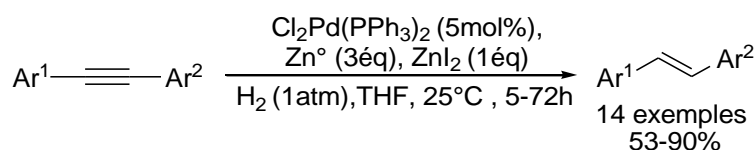


Schéma 127

La troisième partie de ce travail a été consacré à la mise au point de la synthèse des imidates et des amidines dans conditions douces et neutres avec de bons rendements (**Schéma 128**). Ces dérivés ont été évalués dans l'activité anti-oxydante et des résultats prometteurs ont été obtenus en particulier dans la famille des amidines.

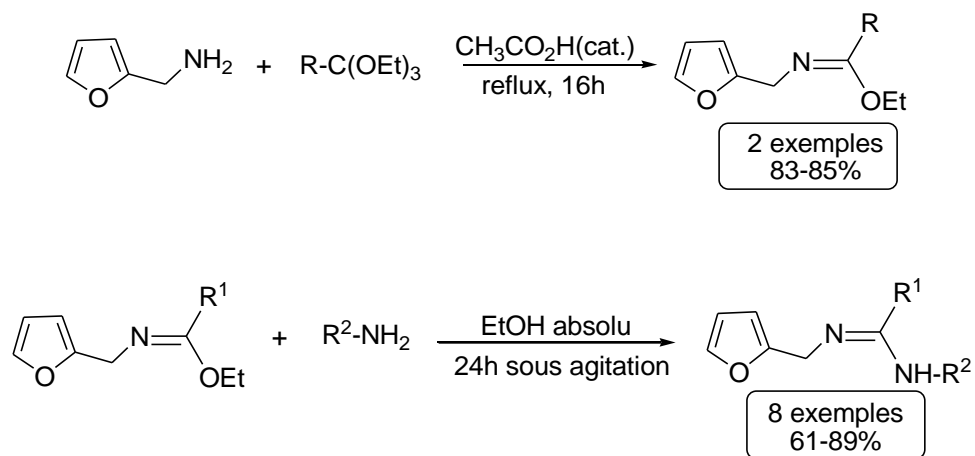


Schéma 128

Partie Expérimentale

General information

Experiments involving organometallic compounds were carried out in dried glassware under a positive pressure of dry argon. Anhydrous THF was obtained by distillation over sodium/benzophenone and used freshly distilled. Other reagents were commercially available and used without further purification. Flash column chromatography was performed using the indicated solvents on silica gel 60 (40-63 μ m, 230-400 mesh, ASTM) by Merck. NMR spectra (^1H , ^{13}C) were recorded with a Bruker AM300 MHz or a Bruker AVANCE 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane and are referenced to the residual solvent resonance as the internal standard (CDCl_3 : $\delta=7.26$ or THF-*d*8: $\delta=3.58$ for ^1H NMR and CDCl_3 : $\delta=77.16$ ppm for ^{13}C). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (br s=broad singlet, s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet), coupling constant (Hz) and integration. Absorbance was recorded using an UV-Vis spectrophotometer (Jinway UV-Vis 6405). Optical rotations were measured on a JASCO P-2000 polarimeter with $[\alpha]_{\text{D}}$ values reported in 10^{-1} ($-\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$); concentration C is g/100 mL. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Bruker MicroTOF. Enantiomeric excess was determined by chiral GC measurement on a Agilent 7890A (H_2 vector).

Part I:

Reaction Monitoring by in-situ FT-IR

Reaction setup:

React 15 with MCT Detector using Happ Genzel apodization was used to collect IR reaction spectra. The instrument was fitted with a DiComp (Diamond) probe connected via AgX 6mm x 1.5m silver halide fiber. All data were collected at 8 cm^{-1} resolution from 2000 to 650 cm^{-1} , Scan intervals ranged from 0.5 to 1min. An air background was collected prior to the experiments and Mettler Toledo iCIR version 4.3 was used for instrument control and data analysis.

Condition A: Under Hydrogen atmosphere, THF (0.5 mL) was introduced into a three-necked round-flask equipped with the DiComp probe. A THF solution (0.5 mL) of 1-Naphtaldehyde (0.5 mmol) was introduced. After stabilization of the system, $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ (1.1 mL, 0.55 M in THF) was added at once. The end of the addition was taken as reference time ($t=0$).

Condition B: Under hydrogen atmosphere, THF (0.5 mL) was introduced into a three-necked round-flask equipped with the DiComp probe. A THF solution (0.5 mL) of 1-Naphtaldehyde (0.5 mmol) was introduced followed by $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (6.5mol%). After complete dissolution of the rhodium complex and stabilization of the system, $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ (1.1 mL, 0.55 M in THF) was added et once. The end of the addition was taken as reference time ($t=0$).

Data analysis:

Characteristic IR bands were indentified for 1-Naphtaldehyde (1695 cm^{-1}) and 1-Vinylnaphtalene (783 cm^{-1}). Using second derivative treatment of the data proved most suitable for the reaction monitoring. In the case of the one-pot methylenation-hydrogenation reaction (condition B), the band at 783 cm^{-1} allowed monitoring of the sun of 1-Vinylnaphtalene and 1-Ethylnaphtalene was determined independently by GC analysis with mesitylene as internal standard.

A 95% conversion of 1-Naphtaldehyde was observed within 20min for condition B whereas only 10 min was required for condition A. The presence of rhodium complex slightly decreases kinetics of methylenation.

In parallel, GC analysis at 20 min for condition B showed the same of 1-Naphtaldehyde (97%) with a 2.5:1 ratio of 1-Vinylnaphtalene and 1-Ethylaphtalene.

Syntheses and Characterization of Matsubara's reagent

Preparation of $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2\mathbf{41}$

A mixture of Zn (5.00 g, 77 mmol) and chlorotrimethylsilane (0.2 mL, 1.58 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was stirred under an argon atmosphere for 10 min at room temperature. PbCl_2 (170 mg, 0.62 mmol) was added. After 5 min, the mixture was placed at 10-20°C and diiodomethane (1.5 mL, 18.6 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise over 2 h with vigorous stirring under light-shielding conditions. The mixture was stirred for 1 h while the temperature slowly returned at 25 °C. The stirring was then stopped and the excess of zinc was separated by centrifugation. The ^1H NMR of the supernatant showed a singlet at -0.79 ppm at room temperature, which corresponded to the methylene proton of $\mathbf{41}$ and CH_3ZnI .

^1H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ = 5.32 (s, H $\text{CH}_2=\text{CH}_2$), -0.79 (s, H 10 and CH_3ZnI).

Titration of $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2\mathbf{41}$

The concentration of the supernatant was determined by iodolysis and confirmed by methylenation of Benzaldehyde.

Iodolysis: In a flask of 5 mL, iodine (50 mg, 0.197 mmol) was dissolved in 1 mL of THF-d_8 . A dark violet solution was obtained. The solution of 10 was then added dropwise at 0°C until a colourless persisted for longer than a minute (0.16 mL). A mixture of CH_2I_2 and CH_3I was observed in a 3.3:1 ratio.

$$\Rightarrow [\mathbf{41}] = 0.53 \text{ M}$$

^1H NMR (400 MHz, THF-d_8): δ (ppm) 3.19 (s, H CH_2I_2 , 0.5/H), 2.08 (s, H CH_3I , 0.15/H).

Methylenation: To a solution of Benzaldehyde (50 mg, 0.47 mmol,) in anhydrous THF (1 mL), was added 10 (0.5 mL) at 25 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h. The resulting mixture was analysed by NMR. A mixture of Benzaldehyde and Styrene was observed in a 1.67:1 ratio.

$$\Rightarrow [\mathbf{41}] = 0.59 \text{ M}$$

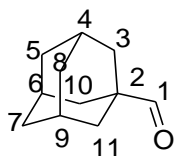
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.98 (s, 0.79 H, Benzaldehyde), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1.77 H, Benzaldehyde), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Benzaldehyde), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2.14 H, Benzaldehyde), 7.36 (m, 3.61 H, Styrene), 7.30–7.24 (m, 4.59 H, Styrene), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1.74 H, Styrene), 6.87 (dd, J = 20.0, 12.0 Hz, 1.41 H, Styrene), 5.69 (d, J = 20.0 Hz, 1.77 H, Styrene), 5.19 (d, J = 12.0 Hz, 1.75 H, J = 20.0 Hz).

The supernatant was used for the further reaction as a solution of **41** in THF at 0.55 M and can be stored for a month at 20-25 °C in sealed vessel.

General synthesis procedure and domino process of aldehydes

Synthesis of substrates

(3*R*, 5*R*, 7*R*)-adamantane-1-carboxaldehyde **72**⁶¹



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O

Exact Mass: 164.12

Molecular Weight: 164.24

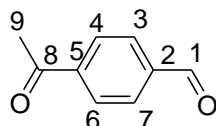
Anhydrous THF (10 mL) and oxalyl chloride (435 mg, 0.3 mL, 3.4 mmol) were added at ambient temperature to a stirred solution of the respective carboxylic acid (3.3 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 mL), and the mixture was stirred until the gas evolution had ceased (12 h). Then the solvent was evaporated under reduced pressure (1520 Torr) without heating until the temperature of the reaction flask had reached ca. 20 °C, anhydrous benzene (50 mL) was added to the residue and solvent evaporation was repeated under the same conditions. The resulting crude acyl chloride was used for the next step without additional purification. Freshly distilled 2,6-lutidine (10.7 g, 11.6 mL, 10 mmol) and the crude acyl chloride were added at ambient temperature to a vigorously stirred suspension of 10% Pd/C (1.5 g, 1.4 mmol) in anhydrous degassed THF (15 mL) under H₂ (1 atm). The reaction mixture was stirred until the hydrogen absorption had ceased (24 h), then the solvent was evaporated under reduced pressure at ambient temperature. The residue was triturated with anhydrous ether (100 mL), the solution diluted with pentane (200 mL) whilst stirring, and filtered through Celite® which was subsequently washed with a 2:1 mixture of ether/pentane (2 x 50 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure at ambient temperature to give the crude

aldehyde, which was purified by distillation under reduced pressure to afford **73** (370 mg, 2.87 mmol, 86%). The analytical data were in agreement with those reported¹⁴⁴:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.28 (s, 1H, H₁), 2.04-2.00 (m, 5H, H₇, H₉ and H₁₁), 1.77-1.65 (m, 10H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₈ and H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 205.5 (C₁), 44.4 (C₈), 36.2 (C₅), 35.5 (C₃), 27.0 (C₄).

4-acetylbenzaldehyde **74**



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O

Exact Mass: 148.05

Molecular Weight: 148.16

To a solution of carboxylic acid (567 mg, 3 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 mL), the lithium aluminium hydride (228 mg, 6 mmol) was added at 20°C under argon atmosphere. After 4h of vigorous stirring, the pyridinium chlorochromate (1.95 mg, 9 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 24h at 20°C. The mixture then was quenched with Et₂O (20 mL) and the layers were separated. The aqueous one was washed with brine (50 mL) and the organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography over silica gel (pentane/DCM: 100/0→50/50) to afford pure **74** (222 mg, 1.5 mmol, 50%). The analytical data were in agreement with those reported:¹⁴⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.11 (s, 1H, H₁), 8.17–8.07 (m, 4H, H_{ar}), 2.67 (s, 3H, H₉)

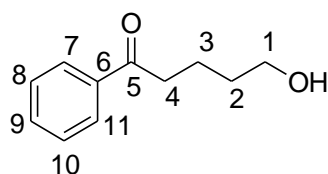
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.3 (C₈), 190.5 (C₁), 140.3 (C₅), 138.1 (C₂), 128.8 (C₄ and C₆), 127.8 (C₃ and C₇), 25.9 (C₉).

¹⁴⁴ Pelletier, G., Bechara W. S., Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12817.

¹⁴⁵ Mo, J.; Xu, L., Xiao, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 751

5-Phenyl-5-oxopentanal 79 in 2 steps ⁶²

1st step: 5-hydroxy-1-phenylpentan-1-one 77



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₂

Exact Mass: 178.1

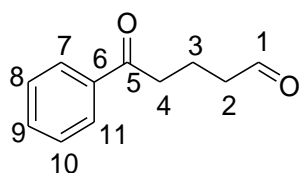
Molecular Weight: 178.23

To a stirred solution of aryl bromide (10 mmol) in 30 mL of anhydrous Et₂O was added 7.5 mL of *n*BuLi (1.6 M in pentane, 12 mmol) at -78 °C over 45 min. The obtained reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min and then a solution of δ -valerolactone (10 mmol) in 10 mL of anhydrous Et₂O was added. After the addition was completed, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The reaction was quenched with 15 mL brine, extracted with EtOAc (10 mL x 3) dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified by a column chromatography on silica gel with pentane/DCM (1/0→0/1) as eluent to offer hydroxy phenyl ketone **77** (890 mg, 5 mmol, 50%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.96–7.87 (m, 2H, H₇ and H₁₁), 7.58–7.35 (m, 3H, H₈, H₉ and H₁₀), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H, H₁), 2.98 (t, J=7.2 Hz, 2H, H₄), 2.00 (s, 1H, H_{OH}), 1.86–1.51 (m, 2H H₂), 1.70–1.59 (m, 2H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.3 (C₅), 136.9 (C₆), 133.0 (C₉), 128.6 (C₇ and C₁₁), 128.0 (C₈ and C₁₀), 62.4 (C₁), 38.1 (C₄), 32.2 (C₂), 20.1 (C₃).

2nd step: 5-Phenyl-5-oxopentanal 79



Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₂

Exact Mass: 176.08

Molecular Weight: 176.21

In this step, a solution of DMSO (0.95 g, 12 mmol) in 2 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added slowly the solution of oxalyl chloride (0.756 g, 6 mmol) in 20 mL of anhydrous CH₂Cl₂ at -78 °C over a period of 30 min and the reaction mixture was stirred at the same temperature for another 30 min. Then, a solution of δ -hydroxy phenyl ketone (5 mmol) in 10 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added slowly over a period of 1h. After the reaction was stirred at -78

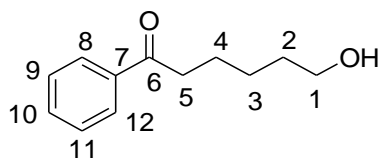
°C for an additional 2 h, a solution of triethylamine (1.01 g, 10 mmol) in 2 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added slowly over a period of 30 min and the reaction mixture was continued stirring at -78 °C for 1h. The reaction mixture was then allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 2h. The reaction was quenched with 10 mL water, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL ×3). The organic layer was combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield a residue. The residue was purified by a flash column chromatography on silica gel with pentane/DCM (1/0→0/1) as eluent to offer the 5-phenyl-5-oxopentanal **79** (766 mg, 4.35 mmol, 87%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.77 (s, 1H, H₁), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H₇ and H₁₁), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.45–7.35 (m, 2H, H₈ and H₁₀), 3.04 (t, J = 7.00 Hz, 2H, H₄), 2.58 (t, J = 7.00 Hz, 2H, H₂), 2.05 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 201.9 (C₁), 199.3 (C₅), 136.6 (C₆), 133.1 (C₉), 128.6 (C₇ and C₁₁), 127.9 (C₈ and C₁₀), 43.0 (C₂), 37.2 (C₄), 16.4 (C₃).

6-Phenyl-6-oxohexanal in 2 steps **80**⁶²

1st step: 6-hydroxy-1-phenylhexan-1-one **78**



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₂

Exact Mass: 192.12

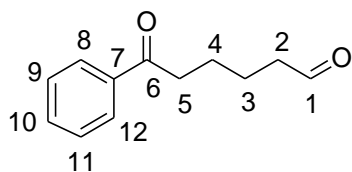
Molecular Weight: 192.25

Obtained following the representative procedure of compound **77**. Flash chromatography (pentane/DCM: 1/0→0/1); (960 mg, 5mmol, 77%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₈ and H₁₂), 7.42–7.57 (m, 3H, H₉, H₁₀ and H₁₁), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₁), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 1.78 (m, 2H, H₂), 1.41–1.67 (m, 5H, H₃, H₄ and H_{OH}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.5 (C₆), 137.1 (C₇), 133.0 (C₁₀), 128.6 (C₈ and C₁₂), 128.1 (C₉ and C₁₁), 62.7 (C₁), 38.5 (C₅), 32.6 (C₂), 25.6 (C₃), 24.0 (C₄).

2nd step: 6-hydroxy-1-phenylhexan-1-one **80**



Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₂

Exact Mass: 190.01

Molecular Weight: 190.24

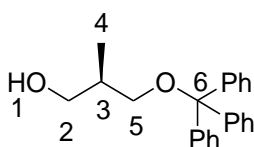
Obtained following the representative procedure of compound **79**. Flash chromatography (pentane/DCM: 1/0→0/1); (494 mg, 2.6 mmol, 52%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.76 (t, J=1.6 Hz, 1H, H₁), 8.01-7.87 (m, 2H, H₈ and H₁₂), 7.62-7.50 (m, 1H, H₁₀), 7.48-7.39 (m, 2H, H₉ and H₁₁), 2.98 (t, J=6.9 Hz, 2H, H₅), 2.47 (td, J=7.2 Hz, J=7.00, 1.6 Hz, 2H, H₂), 1.84-1.59 (m, 4H, H₃ and H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 202.3 (C₁), 199.7 (C₆), 136.9 (C₇), 133.1 (C₁₀), 128.6 (C₈ and C₁₂), 128.0 (C₉ and C₁₁), 43.8 (C₂), 38.2 (C₅), 23.6 (C₄), 21.7 (C₃).

(S)-2-methyl-3-(trityloxy)propanal **83**⁶³

1st step:(S)-2-methyl-3-(trityloxy)propan-1-ol **82**



Chemical Formula: C₂₃H₂₄O₂

Exact Mass: 332.18

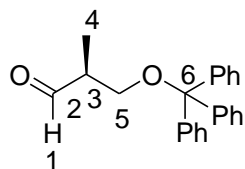
Molecular Weight: 332.44

To a solution of ester (1 g, 2.77 mmol) in Et₂O (25 mL) at 0°C was added LiAlH₄ (120 mg: by portion 3 x 40 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with H₂O (10 mL) followed by EtOAc (10 mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 min. The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound **82** with spectral data in good agreement with literature values. Flash chromatography (pentane/DCM: 1/0→0/1); (670 mg, 73%, *ee*=99%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ (ppm). 7.52-7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.39-7.20 (m, 9H, H_{ar}), 3.66-3.56 (m, 2H, H₂), 3.25 (dd, J= 9.1, 4.6 Hz, 1H, H₃), 3.06 (dd, J =9.1, 7.7 Hz, 1H, H₅), 2.06 (m, 1H, H₁), 0.88 (d, J=7.00 Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 143.8 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 87.0 (C_6), 71.6 (C_5), 67.6 (C_2), 35.9 (C_3), 13.7 (C_4).

2nd step: (S)-2-methyl-3-(trityloxy)propanal **83**



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2$

Exact Mass: 330.16

Molecular Weight: 330.42

To a solution of oxalyl chloride (0.1 mL, 1.45 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -78°C was added DMSO (0.2 mL, 2.8 mmol). After stirring at this temperature for 20 min a solution of alcohol (190 mg, 0.57 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for a further 30 min before the addition of Et_3N (0.25 mL, 1.8 mmol). After 15 min the reaction mixture was warmed to 0°C and quenched with NH_4Cl sat. then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated in *vacuo* to afford the title compound **83** with spectral data in good agreement with literature values. Flash chromatography (pentane/DCM: 1/0 \rightarrow 0/1); (189 mg, 93%). The analytical data were in agreement with those reported:

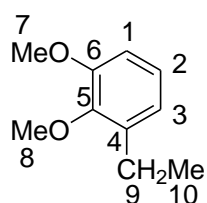
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 9.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, H_1), 7.54-7.41 (6H, m, H_{ar}), 7.38-7.27 (9H, m, H_{ar}), 3.39 (dd, $J=7.2, 5.8$ Hz, 2H, m, H_5), 2.65 (qdd, $J=6.90, 5.20, 1.80$ Hz, 1H, m, H_3), 1.15 (d, $J=7.00$ Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 202.3 (C_2), 144.2 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 86.8 (C_6), 63.4 (C_5), 53.5 (C_3), 20.8 (C_4).

General procedure for the domino process from aldehydes

Aldehyde (0.5 mmol) was dissolved in dry THF (1 mL) and the flask was flushed with H₂ (1 atm). At 25°C under vigorous stirring, were successively added the Wilkinson's catalyst (6.5 mol%, 30 mg) and a 0.50 M THF soln of **41** (0.6 mmol, 1.2 mL). After total consumption of alkene, the mixture was directly purified by flash column chromatography over silica (pentane/diethyl ether 100/0 to 50/50). All compounds were obtained as oils.

1,2-Dimethoxy-3-ethylbenzene **66**¹⁴⁶



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₂

Exact Mass: 166.1

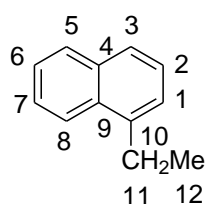
Molecular Weight: 166.22

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (124.5 mg, 0.75 mmol, 75%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.01 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, H₁ and H₃), 6.95-6.75 (m, 2 H, H₂), 3.87 (s, 3 H, H₈), 3.85 (s, 3 H, H₇), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, H₉), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152.8 (C₆), 147.0 (C₅), 138.2 (C₄), 123.9 (C₂), 121.3 (C₃), 110.1 (C₁), 60.7 (C₈), 55.8 (C₇), 23.1 (C₉), 15.2 (C₁₀).

1-Ethynaphthalene **69**¹⁴⁷



Chemical Formula: C₁₂H₁₂

Exact Mass: 156.09

Molecular Weight: 156.22

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (123 mg, 0.77 mmol, 77%). The analytical data were in agreement with those reported:

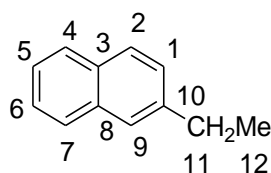
¹⁴⁶ Singh, M. K., Lakshman, M. K., *ChemCatChem*, **2015**, 7, 4156.

¹⁴⁷AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.16-8.10 (m, 1 H, H₈ and H₃), 7.92 (d, J = 7.6, 2.0 Hz, 1 H, H₅), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, H₁), 7.63-7.43 (m, 3 H, H₆ and H₇), 7.43-7.37 (m, 1 H, H₂), 3.18 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, H₁₁), 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 140.4 (C₁₀), 134.0 (C₄), 131.9 (C₉), 128.9 (C₅), 126.5 (C₂), 125.8 (C₃), 125.5 (C₇ and C₆), 125.0 (C₈), 123.9 (C₁), 26.0 (C₁₁), 15.2 (C₁₂).

2-Ethynaphthalene 84¹⁴⁸



Chemical Formula: C₁₂H₁₂

Exact Mass: 156.09

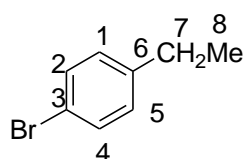
Molecular Weight: 156.22

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (117 mg, 0.75 mmol, 75%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.86-7.79 (m, 3 H, H₇, H₄ and H₂), 7.69-7.64 (m, 1 H, H₅), 7.51-7.41 (m, 2 H, H₉ and H₆), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H, H₁), 2.86 (qd, J = 7.5, 0.8 Hz, 2 H, H₁₁), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 141.9 (C₁₀), 133.9 (C₈), 132.1 (C₃), 127.9 (C₁), 127.7 (C₄), 127.6 (C₇), 127.2 (C₂), 126.0 (C₉), 125.7 (C₆), 125.1 (C₅), 29.2 (C₁₁), 15.7 (C₁₂).

4-Ethylbromobenzene 85⁴⁵



Chemical Formula: C₈H₉Br

Exact Mass: 183.99

Molecular Weight: 185.06

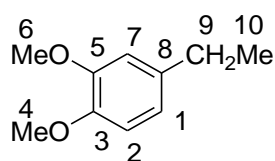
Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (140 mg, 0.76 mmol, 76%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H₁ and H₄), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, H₁ and H₅), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, H₇), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H₈).

¹⁴⁸Alonso, F., Riente P., Yus, M., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10637.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.2 (C_6), 131.4 (C_2 and C_4), 129.7 (C_1 and C_5), 119.4 (C_3), 28.4 (C_7), 15.6 (C_8).

1,2-Dimethoxy-4-ethylbenzene **86**¹⁴⁵



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Exact Mass: 166.01

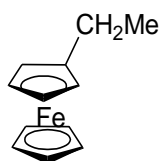
Molecular Weight: 166.22

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (118,3 mg, 0.71 mmol, 71%). The analytical data were in agreement with those reported:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, H_1), 6.76-6.72 (m, 2 H, H_2), 3.88 (s, 3 H, H_6), 3.85 (s, 3 H, H_4), 2.61 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_9), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.8 (C_5), 147.0 (C_3), 134.0 (C_8), 119.5 (C_1), 111.4 (C_2), 111.3 (C_7), 55.9 (C_6), 55.8 (C_4), 28.5 (C_9), 15.8 (C_{10}).

1-Ethylferrocene **87**¹⁴⁹



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Fe}$

Exact Mass: 214.04

Molecular Weight: 214.08

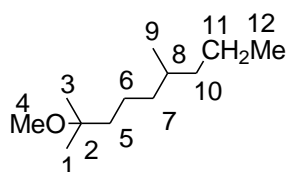
Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (171 mg, 0.8 mmol, 80%). The analytical data were in agreement with those reported:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.14-4.03 (m, 10 H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 91.4, 68.61, 67.6, 67.2, 22.4, 14.7.

¹⁴⁹Huber, D. P., Kehr, G., Bergander, K., Fröhlich, R., Erker, G., *Organometallics*, **2008**, 27, 5279.

2-Methoxy-2,6-dimethylnonane **88**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₂H₂₆O

Exact Mass: 186.2

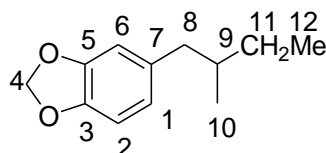
Molecular Weight: 186.33

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (128.5 mg, 0.69 mmol, 69%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.17 (s, 3 H, H₄), 1.46-1.37 (m, 3 H, H₅), 1.35-1.20 (m, 6 H, H₆), 1.13 (s, 6 H, H₁ and H₃), 1.12-1.03 (m, 2 H, H₇), 0.87 (t, J = 8 Hz, 3 H, H₁₂), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 74.8 (C₂), 49.2 (C₄), 40.3 (C₅), 39.6 (C₁₀), 37.8 (C₇), 32.6 (C₈), 25.1 (C₃ and C₁), 21.4 (C₉), 20.3 (C₁₁), 19.8 (C₆), 14.5 (C₁₂).

5-(2-methylbutyl)-1,3-benzodioxole **89**¹⁵⁰



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₂

Exact Mass: 192.12

Molecular Weight: 192.25

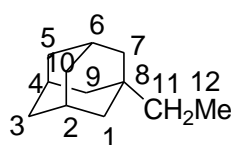
Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (134 mg, 0.7 mmol, 70%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H₁), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, H₂), 6.60 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H, H₆), 5.92 (s, 2 H, H₄), 2.57 (dd, J = 13.5, 6.2 Hz, 1 H, H₈), 2.30 (dd, J = 13.5, 8.0 Hz, 1 H, H₈), 1.66-1.52 (m, 1 H, H₉), 1.48-1.33 (m, 1 H, H₉), 1.22-1.12 (m, 1 H, H₁₁), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, H₁₂), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.5 (C₅), 145.5 (C₃), 135.7 (C₇), 122.0 (C₁), 109.6 (C₂), 108.0 (C₆), 100.8 (C₄), 43.2 (C₈), 34.0 (C₉), 29.2 (C₁₁), 19.0 (C₁₀), 11.6 (C₁₂).

¹⁵⁰Bogert, M. T., Powell, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 2747.

1-Ethyladamantane **90**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₂H₂₀

Exact Mass: 164.16

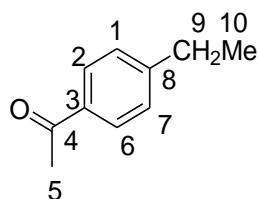
Molecular Weight: 164.29

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (133 mg, 0.81 mmol, 81%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.99-1.89 (m, 3 H, H₁₀, H₂ and H₄), 1.75-1.59 (m, 6 H, H₁, H₂ and H₃), 1.45 (d, J = 2.9 Hz, 6 H, H₅, H₆ and H₇), 1.10 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, H₁₁), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 42.2 (C₉, C₇ and C₁), 37.5 (C₁₀, C₅ and C₃), 36.9 (C₄, C₂ and C₁₁), 32.4 (C₆), 29.0 (C₈), 7.0 (C₁₂).

4-Ethylacetophenone **91**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₀H₁₂O

Exact Mass: 148.09

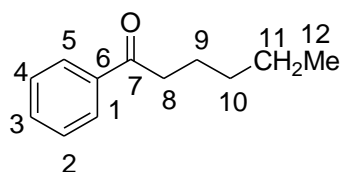
Molecular Weight: 148.2

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (100 mg, 0.67 mmol, 65%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H₂ and H₆), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H₁ and H₇), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, H₉), 2.58 (s, 3 H, H₅), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 198.0 (C₄), 150.2 (C₈), 135.1 (C₃), 128.79 (C₂ and C₆), 128.2 (C₁ and C₇), 29.1 (C₉), 26.7 (C₅), 15.3 (C₁₀).

1-Phenyl-1-hexanone **92**¹⁵¹



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O

Exact Mass: 176.12

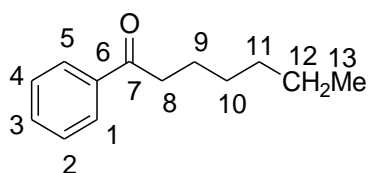
Molecular Weight: 176.25

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (97 mg, 0.55 mmol, 55%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90-7.85 (m, 2 H, H₅ and H₁), 7.49-7.44 (m, 1 H, H₃), 7.44-7.33 (m, 2 H, H₂ and H₄), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, H₈), 1.70-1.60 (m, 2 H, H₉), 1.32-1.25 (m, 4 H, H₁₀ and H₁₁), 0.83 (t, J = 8.0 Hz, 3 H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.6 (C₇), 137.2 (C₆), 132.9 (C₃), 128.6 (C₁ and C₅), 128.1 (C₂ and C₄), 38.6 (C₈), 31.6 (C₁₀), 24.1 (C₉), 22.6 (C₁₁), 14.0 (C₁₂).

1-Phenyl-1-heptanone **93**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₃H₁₈O

Exact Mass: 190.14

Molecular Weight: 190.28

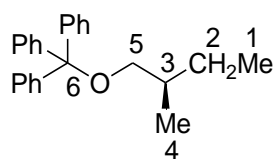
Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (123.5 mg, 0.65 mmol, 65%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H₁ and H₅), 7.59-7.50 (m, 1 H, H₃), 7.50-7.39 (m, 2 H, H₂ and H₄), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2 H, H₈), 1.78-1.66 (m, 2 H, H₉), 1.42-1.25 (m, 6 H, H₁₀, H₁₁ and H₁₂), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3 H, H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.5 (C₇), 137.2 (C₆), 132.9 (C₃), 128.6 (C₁ and C₅), 128.1 (C₂ and C₄), 38.7 (C₈), 31.7 (C₁₁), 29.1 (C₁₀), 24.4 (C₉), 22.6 (C₁₂), 14.1 (C₁₃).

¹⁵¹Cao, J.-J., Zhou, F., Zhou, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4976.

(2R)-1-Triphenylmethoxy-2-methylbutane 94



Chemical Formula: C₂₄H₂₆O

Exact Mass: 330.2

Molecular Weight: 330.46

Obtained following the representative procedure for the domino process from aldehydes (257.5mg, 0.78 mmol, 78%, *ee*=99%). The analytical data were in agreement with those reported:

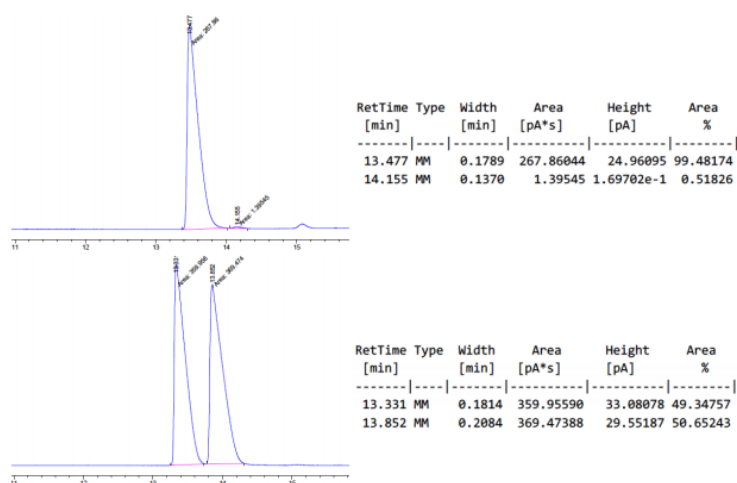
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.51-7.46 (m, 6 H, H_{ar}), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 5 H, H_{ar}), 7.29-7.20 (m, 3 H, H_{ar}), 2.99 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1 H, H₅), 2.91 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1 H, H₅), 1.74-1.64 (m, 1 H, H₃), 1.57-1.47 (m, 1 H, H₃), 1.24-1.15 (m, 1 H, H₂), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H₄), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, H₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.8 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 126.9, 86.2 (C₆), 68.3 (C₅), 35.7 (C₃), 26.6 (C₂), 17.1 (C₄), 11.5 (C₁).

HRMS-ESI: calculated for [C₂₄H₂₆NaO]⁺ 353.1876; found 353.1883.

[α]²⁰_D = -2 (c 1.1, CHCl₃).

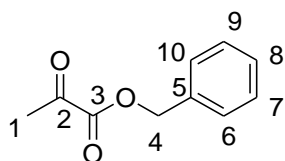
ee was measured on alcohol after removal of the trityl group by chiral GC (CycloSil-B column, 60°C, 1 ml/min, H₂), alcohol : 13.48 min (*R*) and 14.15 min (*S*)¹⁵².



¹⁵²Li, J.-Q., Quan, X.; Andersson, P.G., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10609.

General synthesis procedure and domino process of ketones

General synthesis of Benzyl 2-oxopropanoate **97**⁶⁷



Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₃

Exact Mass: 178.06

Molecular Weight: 178.18

The pyruvic acid (1.1 g, 10 mmol), the alcohol (1.2 mL, 12 mmol) and pyridine (2 mL, 25 mmol) were dissolved in THF (10 ml) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Mesyl chloride (0.9 mL, 12 mmol) was then added dropwise. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction was quenched with water (20 mL) and extracted with Et₂O (3×20 mL). The combined organic layers were then dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/ DCM 1/1) to afford the desired α -ketoester **97**.

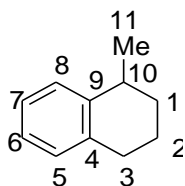
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40–7.26 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉ and H₁₀), 5.28 (s, 2H, H₄), 2.47 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 191.5 (C₂), 160.5 (C₃), 134.5 (C₅), 128.7 (C₇ and C₉), 128.7 (C₈), 128.6 (C₆ and C₁₀), 67.9 (C₄), 26.6 (C₁).

General procedure for the domino process of ketones

To a solution of ketone (0.5 mmol) and Wilkinson catalyst (7 mol%, 35 mg) in dry CH₂Cl₂ under H₂ (1 atm), were successively added at 25 °C a 1 M soln of TiCl₄ in CH₂Cl₂ (0.6 mmol, 0.6 mL) and 0.5M THF soln of **41** (0.55mmol, 1.05mL). After 20 h under vigorous stirring, the mixture was purified by flash column chromatography over silica (pentane/ diethyl ether as eluent 100/0 to 50/50). All compounds were obtained as oils.

α -Methyltetralin **102**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₁H₁₄

Exact Mass: 146.11

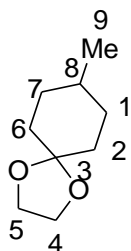
Molecular Weight: 146.23

Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (125.5 mg, 0.86 mmol, 86%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, H₅ and H₈), 7.17-7.03 (m, 3 H, H₁₀), 2.92 (m, 1 H, H₁₀), 2.77 (m, 2 H, H₃), 1.99-1.83 (m, 2 H, H₁), 1.74 (m, 1 H, H₁₀), 1.59-1.52 (m, 1 H, H₂), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 142.3 (C₉), 137.0 (C₄), 129.1 (C₈), 128.2 (C₅), 125.7 (C₇), 125.5 (C₆), 32.6 (C₁₀), 31.6 (C₃), 30.1 (C₁), 23.0 (C₁₁), 20.6 (C₂).

8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane **105**¹⁵³



Chemical Formula: C₉H₁₆O₂

Exact Mass: 156.12

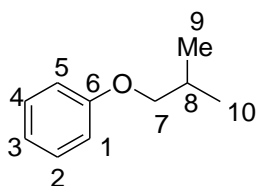
Molecular Weight: 156.23

Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (109.5 mg, 0.7 mmol, 70%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.90 (s, 4 H, H₄ and H₅), 1.74-1.57 (m, 4 H, H₂ and H₆), 1.55-1.44 (m, 2 H, H₁ and H₇), 1.39 (tdd, J = 9.9, 7.1, 5.0 Hz, 1 H, H₈), 1.20 (tdd, J = 13.9, 11.2, 3.5 Hz, 2 H, H₁ and H₇), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 109.1 (C₃), 64.3 (C₄ and C₅), 64.2 (C₂ and C₆), 34.7 (C₈), 32.4 (C₇), 31.5 (C₁), 21.7 (C₉).

2-Methylpropoxy-benzene **106**¹⁵⁴



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O

Exact Mass: 150.1

Molecular Weight: 150.22

Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (123 mg, 0.82 mmol, 82%). The analytical data were in agreement with those reported:

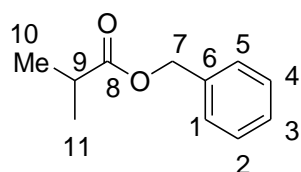
¹⁵³ Guerrero-Alvarez, J. A., Moncayo-Bautista, A., Ariza-Castolo, A., *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, 42, 524.

¹⁵⁴ Sutter, M., Lafon, R., Y. Raoul, Méta y, E., Lemaire, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 26, 5902.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.35-7.26 (m, 2 H, H₂ and H₄), 6.99-6.84 (m, 3 H, H₃, H₁ and H₅), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 2 H, H₇), 2.10 (heptuplet, J = 6.6 Hz, 1 H, H₈), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6 H, H₉ and H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.4 (C₆), 129.5 (C₂ and C₄), 120.5 (C₃), 114.7 (C₁ and C₅), 74.4 (C₇), 28.4 (C₈), 19.4 (C₉ and C₁₀).

Benzyl isobutyrate **107**¹⁴⁵



Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₂

Exact Mass: 178.2

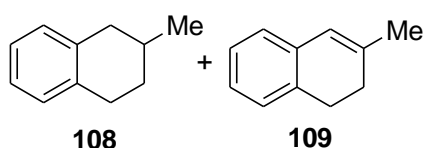
Molecular Weight: 178.23

Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (110.5 mg, 0.62 mmol, 62%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.39-7.31 (m, 5 H, H₁, H₂, H₃, H₄ and H₅), 5.12 (s, 2 H, H₇), 2.61 (hept, J = 7.0 Hz, 1 H, H₉), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 6 H, H₁₀ and H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.9 (C₈), 136.4 (C₆), 128.6 (C₂ and C₄), 128.1 (C₃), 128.0 (C₁ and C₅), 66.1 (C₇), 34.1 (C₉), 19.1 (C₁₀ and C₁₁).

β-Methyltetralin **108**³ and 2-Methyl-3,4-dihydronaphthalene **109**¹⁵⁵



Chemical Formula: C₁₁H₁₄

Exact Mass: 146.11

Molecular Weight: 146.23

108

Chemical Formula: C₁₁H₁₂

Exact Mass: 144.09

Molecular Weight: 144.21

109

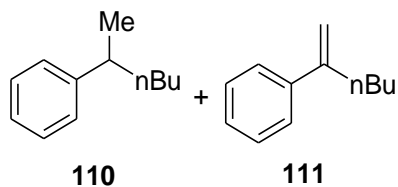
Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (114 mg, 0.78 mmol, 78% (**108/109** 73:27)). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.15-7.04 (m, 3.72 H, **108** + **109**), 6.99-6.95 (m, 0.27 H, **109**), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 0.27 H, **109**), 2.90-2.78 (m, 2.72 H, **108**), 2.42 (ddd, J = 16.5, 10.6, 1.3 Hz, 0.71 H, **109**), 2.29-2.22 (m, 0.58 H, **109**), 1.95-1.80 (m, 2.35 H, **108**+ Me **109**), 1.46-1.37 (m, 0.72 H, **108**), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 2.19 H, Me **108**).

¹⁵⁵ Scheiper, B., Bonnekessel, M., Krause, H.; Fürstner, A., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3943.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138.3, 137.1, 136.8, 135.2, 134.2, 129.2, 129.0, 127.3, 126.5, 126.1, 125.9, 125.6, 125.5, 125.2, 122.9, 38.3, 31.7, 29.4, 29.0, 28.2, 23.6, 22.1.

2-Phenyl-hexane 110¹⁵⁶ and 2-Phenyl-1-hexene 111¹⁵⁷



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$

Exact Mass: 162.14

Molecular Weight: 162.27

110

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}$

Exact Mass: 160.13

Molecular Weight: 160.26

111

Obtained following the representative procedure for the domino process from ketones (138 mg, 0.85 mmol, 85% (**110/111** 80:20)). The analytical data were in agreement with those reported:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.45-7.17 (m, 5.38 H, **110** + **111**), 5.28 (s, 0.19 H, **111**), 5.07 (s, 0.19 H, **111**), 2.69 (h, $J = 7.1$ Hz, 0.79 H, **110**), 2.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.39 H, **111**), 1.67-1.09 (m, 8.63 H, **110** + **111**), 0.95-0.83 (m, 3 H, CH_3nBu **110** + **111**).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.9, 148.1, 141.7, 128.4, 128.4, 127.4, 127.1, 126.3, 125.9, 112.1, 40.1, 38.3, 35.2, 30.6, 30.1, 22.9, 22.6, 22.5, 14.2, 14.1.

¹⁵⁶García Ruano, J. L., Marcos, V., Alemán, J., *Synthesis*, **2009**, *19*, 3339.

¹⁵⁷Cahiez, G., Gager, O., Habiak V., *Synthesis*, **2008**, *16*, 2636.

Part II:

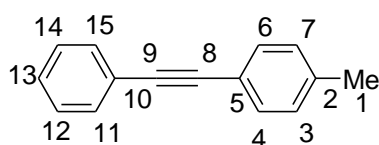
General procedure for the Semi-hydrogenation process

Syntheses and Characterization of Substrates

Synthesis and Characterization of diarylated alkynes

A mixture of aryle iodide (Ar-I) (1 mmol), cuprous iodide CuI (7.5 mg; 0.05 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium dichloride $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg; 0.05mmol), triphenylphosphine PPh_3 (11 mg; 0.05mmol) and triethylamine Et_3N solution (10 mL) under a nitrogen atmosphere was stirred 10min at room temperature. The mixture was purged with nitrogen and the arylacetylene was added. After 48hours under vigorous stirring, the mixture was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The concentrated ether-extract was passed over a short alumina column to remove the catalyst. The ether-extract was evaporated to give crude diarylacetylene, which was purified by flash column chromatography over silica (48-88% yield).

1-Methyl-4-(2-phenylethynyl)benzene 126a¹⁵⁸



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}$

Exact Mass: 192.09

Molecular Weight: 192.26

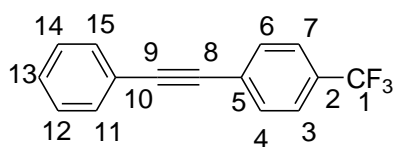
Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (168.32 mg, 0.87 mmol, 88%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.57–7.48 (m, 2 H, H_{11} and H_{15}), 7.47–7.28 (m, 5H, H_4 , H_6 , H_{12} , H_{13} and H_{14}), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, H_3 and H_7), 2.37 (s, 3 H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137.3 (C_2), 132.0 (C_{11} and C_{15}), 131.3 (C_4 and C_6), 130.3 (C_3 and C_7), 128.9 (C_{13}), 128.4 (C_{12} and C_{14}), 122.8 (C_{10}), 119.6 (C_5), 89.8 (C_9), 88.8 (C_8), 21.0(C_1).

¹⁵⁸ Prabhu, R. N., Ramesh, R., *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 4893.

1-(Phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **131a**¹⁵⁹



Chemical Formula: C₁₅H₉F₃

Exact Mass: 246.07

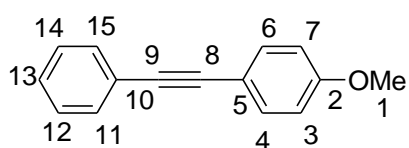
Molecular Weight: 246.23

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (210 mg, 0.85 mmol, 85%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68–7.48 (m, 6H, H₃, H₄, H₆, H₇, H₁₁ and H₁₅), 7.41–7.32 (m, 3H, H₁₂, H₁₃ and H₁₄);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 131.93 (C₄ and C₆), 131.79 (C₁₂ and C₁₄), 128.98 (C₂), 128.60 (C₅), 125.40 (C₃), 125.32 (C₇), 125.28 (C₁), 125.25 (C₁₀), 91.80 (C₉), 88.02 (C₈).

1-Methoxy-4-(phenylethynyl)benzene **129**¹⁶⁰



Chemical Formula: C₁₅H₁₂O

Exact Mass: 208.09

Molecular Weight: 208.26

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (111 mg, 0.54 mmol, 50%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

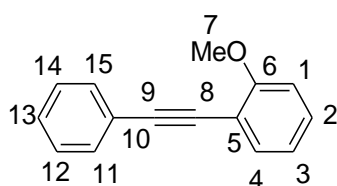
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.61–7.44 (m, 4H, H₄, H₆, H₁₁ and H₁₅), 7.39–7.29 (m, 3H, H₁₂, H₁₃ and H₁₄), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H, H₃ and H₇), 3.83 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.7 (C₂), 133.1 (C₄ and C₆), 131.5 (C₁₁ and C₁₅), 128.4 (C₁₃), 128.0 (C₁₂ and C₁₄), 123.7 (C₁₀), 115.5 (C₅), 114.1 (C₃ and C₇), 89.5 (C₈), 88.22 (C₉), 55.4 (C₁).

¹⁵⁹ Wang, X., Wang, Z., Wu, Y., Luo, Y., Zhang, G., Jian, Y., Sun, H., Zhang, W., Gao, Z., *Appl. Organometallic Chem.*, **2016**, 30, 831.

¹⁶⁰ Deol, H., Pramanik, S., Kumar, M., Khan, I. A., Bhalla, V., *ACS Catal.*, **2016**, 6, 3771.

1-Methoxy-2-(phenylethynyl)benzene 131b¹⁶¹



Chemical Formula: C₁₅H₁₂O

Exact Mass: 208.09

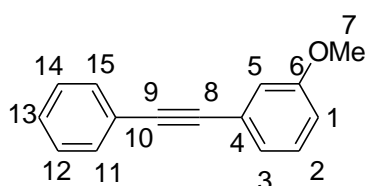
Molecular Weight: 208.26

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (98mg, 0.47mmol, 50%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.69–7.44 (m, 3H, H₄, H₁₁ and H₁₅), 7.40–7.27 (m, 4H, H₃, H₁₂, H₁₃ and H₁₄), 6.80 (m, 2H, H₁ and H₃), 3.92 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.1 (C₆), 133.7 (C₄), 131.8 (C₁₁ and C₁₅), 129.8 (C₂), 128.3 (C₁₃), 128.2 (C₁₂ and C₁₄), 123.7 (C₁₀), 120.6 (C₃), 112.6 (C₁), 110.8 (C₅), 93.57(C₉), 85.8 (C₉), 56.0 (C₇).

1-Methoxy-3-(phenylethynyl)benzene 131c¹⁶²



Chemical Formula: C₁₅H₁₂O

Exact Mass: 208.09

Molecular Weight: 208.26

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (98mg, 0.47mmol, at T=80°C, 48%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

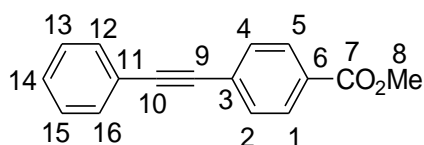
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.61–7.56 (m, 2H, H₁₁ and H₁₅), 7.41–7.36 (m, 4H, H₃, H₁₂, H₁₃ and H₁₄), 7.30–7.27 (m, 1 H, H₃), 7.11 (s, 1 H, H₅), 6.96–6.92 (m, 1 H, H₁), 3.87 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.5 (C₆), 131.7 (C₁₁ and C₁₅), 129.5 (C₂), 128.4 (C₁₃), 128.4 (C₁₂ and C₁₄), 124.3 (C₃), 123.3 (C₃), 123.3 (C₄), 116.5 (C₁₀), 115.0 (C₁), 89.45(C₈), 89.3 (C₉), 55.4 (C₇).

¹⁶¹Asomoza-Solís, E. O., Rojas-Ocampo, J., R. Toscano, A., Porcel, S., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7295.

¹⁶²Prabhu, R. N., Ramesh, R., *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 4893.

Methyl 4-(phenylethynyl)benzoate 131d¹⁶³



Chemical Formula: C₁₆H₁₂O₂

Exact Mass: 236.08

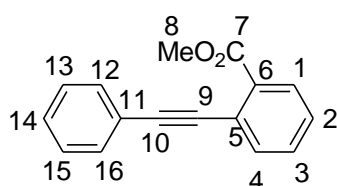
Molecular Weight: 236.27

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (97mg, 0.41mmol, 83%); flash chromatography (pentane/EtOAc= 98/2). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.01(d, J = 8.4 Hz, 2 H, H₁ and H₅), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, H₂ and H₄), 7.58–7.56 (m, 2 H, H₁₂ and H₁₆), 7.37–7.35 (m, 3 H, H₁₃, H₁₄ and H₁₅), 3.93 (s, 3 H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.6 (C₇), 132.5 (C₁₂), 131.8 (C₁₂ C₁₆), 131.6 (C₂ and C₄), 130.7 (C₆), 129.7 (C₁), 129.6 (C₅), 128.8 (C₁₄), 128.5 (C₁₃), 128.1 (C₁₅), 126.2 (C₃), 122.8 (C₁₁), 92.4 (C₉), 88.7 (C₁₀), 52.4 (C₈).

Methyl-2-(phenylethynyl)benzoate 131e¹⁶⁴



Chemical Formula: C₁₆H₁₂O₂

Exact Mass: 236.08

Molecular Weight: 236.27

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (166 mg, 0.70 mmol, 69%); flash chromatography (pentane/EtOAc=98/2). The analytical data were in agreement with those reported:

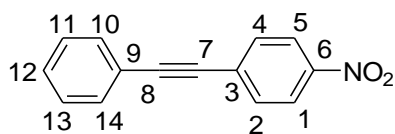
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.97-7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H₁), 7.63-7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.59-7.58 (d, J=6.4 Hz, 2H, H₁₂ and H₁₆), 7.45-7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 7.37-7.28 (m, 4H, H₂, H₁₂, H₁₃ and H₁₅), 3.92 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.3 (C₇), 133.7 (C₅), 131.5 (C₃), 131.5 (C₁₂), 130.3 (C₁), 128.4 (C₁₃), 128.2 (C₁₃ and C₁₅), 127.7 (C₁₆), 123.5 (C₆), 123.2 (C₁₁), 94.2 (C₁₀), 88.24 (C₉), 52.9 (C₈).

¹⁶³Gina Roberts, M., Lu, W., Keith Woo, L., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 18960.

¹⁶⁴Vinod Landge, G., Jaiswal, G., Balaraman, E., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 812.

1-Nitro-4-(phenylethynyl)benzene 131f¹⁶⁵



Chemical Formula: C₁₄H₉NO₂

Exact Mass: 223.06

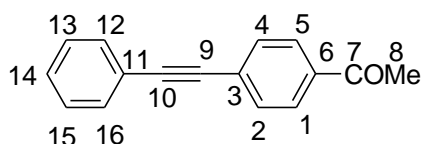
Molecular Weight: 223.23

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (195 mg, 0.87 mmol, 87%); flash chromatography (pentane/EtOAc=99/1). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.26–8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₁ and H₅), 7.68–7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H, H₂ and H₄), 7.59–7.52 (m, 2H, H₁₀ and H₁₄), 7.43–7.36 (m, 3H, H₁₁, H₁₂ and H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.1 (C₆), 132.3 (C₂), 131.9 (C₁₀), 130.4 (C₁₄), 129.4 (C₃), 128.6 (C₁₂), 123.7 (C₉), 122.2 (C₅and C₁), 94.8 (C₇), 87.6 (C₈).

1-(4-(Phenylethynyl)phenyl)ethanone 131g¹⁶⁶



Chemical Formula: C₁₆H₁₂O

Exact Mass: 220.09

Molecular Weight: 220.27

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (210 mg, 0.87 mmol, 89%); flash chromatography (pentane/EtOAc =96/4). The analytical data were in agreement with those reported:

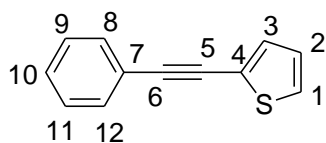
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.96-7.91 (m, 2H, H₁ and H₅), 7.56-7.53 (m, 2H, H₂ and H₄), 7.58–7.52 (m, 2H, H₁₂ and H₁₆), 7.38–7.34 (m, 3H, H₁₃ H₁₄ and H₁₅), 2.61 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 197.3 (C₇), 136.3 (C₆), 132.00 (C₁₂), 131.8 (C₁₆), 131.8 (C₄), 129.9 (C₂), 128.9 (C₁), 128.5 (C₁₄), 128.3 (C₁₅), 128.3 (C₁₃), 122.7 (C₁₁), 92.8 (C₉), 88.7 (C₁₀), 26.7 (C₈).

¹⁶⁵Baghbanian, S. M., Yadollahy, H., Tajbakhsh, M., Farhang, M., Biparva, P., *RSC Adv.*, **2014**,4, 62532

¹⁶⁶Landarani, I. A. I., poor-Baltork, M., Mirkhani, V., Khosropour, A. R., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5603.

2-(Phenylethynyl)thiophene 131h¹⁶⁷



Chemical Formula: C₁₂H₈S

Exact Mass: 184.03

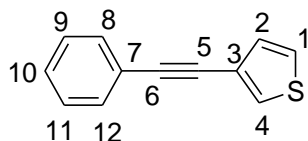
Molecular Weight: 184.26

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (161 mg, 0.875 mmol, 88%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.58–7.47 (m, 2 H, H₈ and H₁₂), 7.36–7.31 (m, 3H, H₉, H₁₀ and H₁₁), 7.30 (d, J=4.4Hz, 2 H, H₁ and H₃), 7.09-6.97 (m, 1 H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 132.0 (C₁₂), 131.5 (C₈), 128.5 (C₁₀), 128.5 (C₉), 127.37 (C₁₁), 127.2 (C₂), 123.4 (C₇), 123.0 (C₄), 93.1 (C₅), 82.7 (C₆).

3-(Phenylethynyl)thiophene 131i¹⁶⁸



Chemical Formula: C₁₂H₈S

Exact Mass: 184.03

Molecular Weight: 184.26

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (147mg, 0.81mmol, 80%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

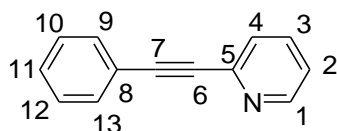
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.64-7.53 (m, 2H, H₈ and H₁₂), 7.39 (m, 3H, H₉, H₁₀ and H₁₁), 7.36 (s, 1H, H₄), 7.33 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H, H₁), 7.27 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 131.6 (C₈), 129.9 (C₁₂), 129.8 (C₅), 128.6 (C₁₀), 128.4 (C₉), 128.3 (C₁₁), 128.1 (C₂), 125.4 (C₁), 123.4 (C₃), 122.3 (C₇), 89.0 (C₆), 84.6 (C₅).

¹⁶⁷Marzo, L., Pérez, I., Yuste, F., Alemán, J., Luis García Ruano, J., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 346.

¹⁶⁸Cai, R.; Lu, M., Ellen Aguilera, Y., Xi, Y., Novruz Akhmedov, G.; Jeffrey Petersen, L., Chen, H., Shi X., *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 8772.

2-(Phenylethynyl)pyridine 131j¹⁶⁹



Chemical Formula: C₁₃H₉N

Exact Mass: 179.07

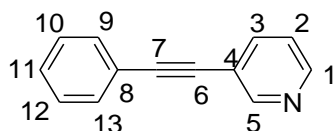
Molecular Weight: 179.22

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (112 mg, 0.81 mmol, 63%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.57 (ddd, J=4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H₁), 7.65 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H, H₃), 7.58–7.54 (m, 2H, C₉ and C₁₃), 7.45 (dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H, H₁₁), 7.32–7.28 (m, 3H, H₁₀, H₄ and H₁₂), 7.16 (ddd, J=7.6, 4.9, 1.3 Hz, 1H, H₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 150.1 (C₁), 143.4 (C₅), 136.0 (C₃), 131.9 (C₉ and C₁₃), 128.9 (C₁₁), 128.3 (C₁₀ and C₁₂), 127.1 (C₄), 122.7 (C₂), 122.2 (C₈), 89.1 (C₆), 88.6 (C₇).

3-(Phenylethynyl)pyridine 131k¹⁶⁸



Chemical Formula: C₁₃H₉N

Exact Mass: 179.07

Molecular Weight: 179.22

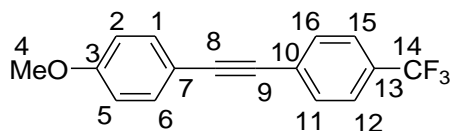
Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (120 mg, 0.66 mmol, 67%); flash chromatography (pentane/EtOAc=95/5). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.78 (s, 1H, H₅), 8.56–8.54 (m, 1H, H₁), 7.81 (dt, J=7.9, 1.9 Hz, 1H, H₃), 7.56–7.52 (m, 2H, H₉ and H₁₃), 7.39–7.34 (m, 3H, H₁₀, H₁₁ and H₁₂), 7.30–7.28 (m, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152.4 (C₅), 148.6 (C₁), 138.5 (C₃), 131.8 (C₉ and C₁₃), 128.9 (C₁₁), 128.5 (C₁₀ and C₁₂), 123.1 (C₈), 122.6 (C₂), 92.7 (C₇), 86.0 (C₆).

¹⁶⁹ Yoneyama, H., Numata, M., Uemura, K., Usami, Y., Harusawa, S., *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5538.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]ethyne **131**¹⁷⁰



Chemical Formula: C₁₆H₁₁F₃O

Exact Mass: 276.08

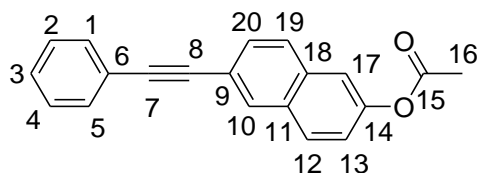
Molecular Weight: 276.25

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (1.2 g, 4.34 mmol, 72%); flash chromatography (pentane/Et₂O: 1/0→95/5). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.60 (s, 4H, H₁₁, H₁₂, H₁₅ and H₁₆), 7.53–7.47 (m, 2H, H₁ and H₆), 6.95–6.86 (m, 2H, H₂ and H₅), 3.84 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.2 (C₃), 133.4 (C₁), 131.7 (C₁₁), 129.8 (C₁₃), 129.4 (C₅), 127.6 (C₁₀), 125.9 (C₁₄), 125.3 (d, *J*=3.9 Hz, C₁₂ and C₁₅), 114.7 (C₇), 92.0 (C₈), 86.9 (C₉), 55.4 (C₄).

2-(2-Phenylethynyl)naphthalen-6-yl acetate **132**



Chemical Formula: C₂₀H₁₄O₂

Exact Mass: 286.1

Molecular Weight: 286.32

In the first step, a solution of an aryl halide (6-Bromo-2-naphthol) (5 mmol), Cl₂Pd(PPh₃)₂ (175.25 mg, 0.25 mmol), and CuI (47.5mg, 0.25 mmol) in DMF and DiPEA (10 mL:1/1) was stirred under argon at room temperature for 10min and an alkyne (phenylacetylene) (6.2 mmol) was added. The mixture was stirred at 50°C. After 4h of stirring at this temperature, the mixture was quenched with NH₄Cl (30 mL) and EtOAc (30 mL). The layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic layer was washed with H₂O (30 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc: 8/2) to afford alcohol pure (0.65 mg, 2.66 mmol, 53%).

¹⁷⁰ Mouriès, V., Waschbüsch, R., Carran, J., Savignac, P., *Synthesis*, **1998**, 3, 271.

In the second step, to a mixture of alcohol (1 mmol) and acetylchloride (1 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) were stirred at room temperature for the appropriate amount of time. Completion of reaction was monitored by TLC after quenching with a saturated solution of NaHCO₃ and the products were extracted in to CH₂Cl₂ (3 X 10 mL). The combined organic layer was washed with water, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc=8/2) to afford pure **132** (240.5 mg, 0.84 mmol, 83%). The analytical data were in agreement with those reported:

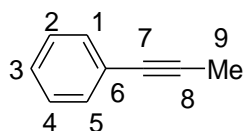
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.10–8.05 (m, 1H, H₁₀), 7.82 (dd, J=17.80, 8.70 Hz, 2H, H₁₉ and H₂₀), 7.67–7.54 (m, 4H, H₁, H₅, H₁₂ and H₁₇), 7.49–7.37 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄), 7.32–7.21 (m, 1H, H₁₃), 2.38 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.0 (C₁₅), 149.4 (C₁₄), 133.6 (C₁₈), 132.1 (C₂ and C₅), 131.7 (C₁₀), 131.5 (C₁₁ and C₂₀), 129.8 (C₁₉), 129.2 (C₁₂), 128.9 (C₃), 128.2 (C₂ and C₄), 123.7 (C₆), 122.4 (C₁₃), 121.0 (C₁₇), 119.0 (C₉), 90.4 (C₈), 90.1 (C₇), 21.7 (C₁₆).

HRMS-ESI: calculated for [C₂₀H₁₄NaO₂]⁺ 309.0886; found 309.0895.

Synthesis and Characterization of monoarylated alkynes

Prop-1-yn-1-ylbenzene 119¹⁷¹



Chemical Formula: C₉H₈

Exact Mass: 116.06

Molecular Weight: 116.16

At 0 °C, a solution of *n*BuLi (2 mL, 6 mmol, 2.5 M in hexane) was added dropwise to a solution of phenylacetylene (465 mg, 5 mmol) in 10 mL THF and the mixture was stirred for 1 hour. After 1 hour of reaction, the methyl iodide (3.67 mL, 6 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for overnight at 0 °C and then warmed to room temperature. After being stirred overnight at this temperature, the solution was quenched with a 1 M aqueous solution of HCl (30 mL). The layers were separated and the aqueous one was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organics layers were washed with a 1 M aqueous solution of HCl (20 mL), with a sat. aq. solution of NH₄Cl (30 mL), H₂O (30 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash

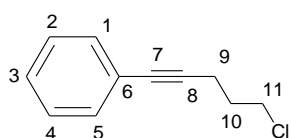
¹⁷¹Stuart, D. R., Bertrand-Laperle, M., Kevin Burgess, M. N., Fagnou, K., *JACS*. **2008**, *130*, 16474.

chromatography over silica gel (pentane) to afford **119** (430 mg, 3.7 mmol, 86%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43–7.38 (m, 2H, H₁ and H₅), 7.29–7.27 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄), 2.06 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 128.5 (C₁, C₃ and C₅), 128.4 (C₂ and C₄), 122.7 (C₆), 98.4 (C₇), 81.0 (C₈), 3.3 (C₉).

1-Phenyl-5-chloro-1-pentyne¹⁷²



Chemical Formula: C₁₁H₁₁Cl

Exact Mass: 178.05

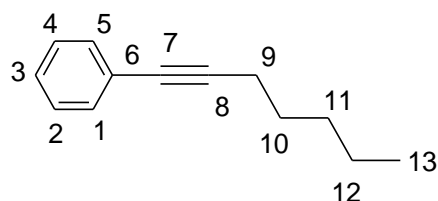
Molecular Weight: 178.66

Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (120mg, 0.66mmol, 67%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.42-7.37 (m, 2 H, H₁ and H₅), 7.29-7.27 (m, 3 H, H₂, H₃ and H₄), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, H₁₁), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, H₉), 2.05 (tt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2 H, H₁₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 131.6 (C₃), 128.3 (C₁ and C₅), 127.8 (C₂ and C₄), 123.7 (C₆), 88.1 (C₈), 81.6 (C₇), 43.8 (C₁₁), 31.6 (C₁₀), 16.9 (C₉).

1-(Hept-1-ynyl)benzene **133**¹⁷³



Chemical Formula: C₁₃H₁₆

Exact Mass: 172.13

Molecular Weight: 172.27

A flame-dried Schlenk was charged with phenylacetylene (510 mg, 5mmol) and THF (0.2 M) under argon. The reaction mixture was cooled at 0 °C, followed by a dropwise addition of *n*-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 5.5 mmol, 3.5 mL). The solution was allowed to warm to

¹⁷²Lee, J., Hoang, T., Lewis, S., Weissman, S. A., Askin, D., Volante, R. P., Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 42, 6223.

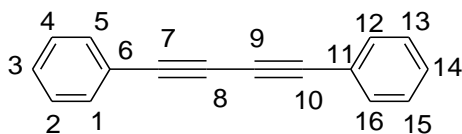
¹⁷³Buck, M., J. Chong, M., *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5825.

room temperature before adding the alkyl bromide (755 mg, 5 mmol) and hexamethylphosphoramide (90 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature. Afterwards, the mixture was poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with Et₂O (2 x 15 mL). The combined organic phases were washed with a 1 M aqueous solution of HCl (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, pentane was used as eluent) to afford **133** (605 mg, 3.5 mmol, 70%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.44-7.41 (m, 2H, H₁ and H₅), 7.32-7.27 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄), 2.43 (t, *J*=7.1 Hz, 2H, H₉), 1.67 (m, 2H, H₁₀), 1.52-1.35 (m, 4H, H₁₁ and H₁₂), 0.94 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 131.6 (C₃), 128.2 (C₁ and C₅), 127.5 (C₂ and C₄), 124.2 (C₆), 90.5 (C₈), 80.7 (C₇), 31.2 (C₉), 28.6 (C₁₁), 22.3 (C₁₀), 19.5 (C₁₂), 14.1 (C₁₃).

1,4-Diphenylbuta-1,3-diyne **134**¹⁷⁴



Chemical Formula: C₁₆H₁₀

Exact Mass: 202.08

Molecular Weight: 202.25

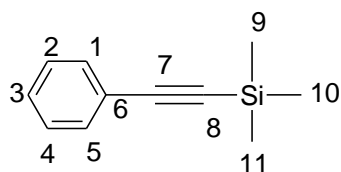
Obtained following the representative procedure of diarylated alkynes (480 mg, 2.37 mmol, 44%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.56-7.49 (m, 4H, H₁, H₅, H₁₂ and H₁₆), 7.41-7.30 (m, 6H, H₂, H₃, H₄, H₁₃, H₁₄ and H₁₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 132.6 (C₁, C₅, C₁₂ and C₁₆), 129.3 (C₃ and C₁₄), 128.5 (C₂, C₄, C₁₂ and C₁₆), 121.9 (C₆ and C₁₁), 81.7 (C₇ and C₁₀), 74.0 (C₈ and C₉).

¹⁷⁴Yan, S., Pan, S., Osako, T., Uozumi, Y., *Synlett*, **2016**, 27, 1232.

Trimethyl(2-phenylethynyl)silane **135**¹⁷⁵



Chemical Formula: C₁₁H₁₄Si

Exact Mass: 174.09

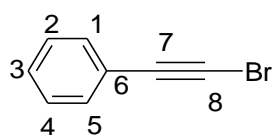
Molecular Weight: 174. 31

To a solution of phenylacetylene (510 mg, 5 mmol) in THF (30 mL) was added slowly *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 5.5 mmol, 2.2 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, chlorotrimethylsilane (5.5 mmol, 6.9 mL) was added and continued stirring for 30 min. The reaction mixture was warmed to room temperature slowly and stirred for 3 h. Aqueous NH₄Cl (50 mL) was added to quench the reaction and extracted with ether (3 x 30 mL). The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, concentrated and purified by column chromatography (silica gel, pentane was used as eluent) to afford **135** (696 mg, 4 mmol, 80%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.49–7.44 (m, 2H, H₁ and H₅), 7.33–7.27 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄), 0.27 (s, 9H, H₉, H₁₀ and H₁₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 132.1 (C₆), 128.6 (C₂ and C₄), 128.3 (C₁ and C₅), 123.3 (C₃), 105.2 (C₇), 94.2 (C₈), 0.1 (C₉, C₁₀ and C₁₁).

1-(2-Bromoethynyl)benzene **136**¹⁷⁶



Chemical Formula: C₁₁H₁₄Si

Exact Mass: 174.09

Molecular Weight: 174. 31

To a solution of phenylacetylene (510 mg, 5 mmol) in MeCN (10 mL) was added NBS (979mg, 5.5 mmol) and DBU (0.7 mL, 5.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a 1 M aqueous solution of HCl (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, pentane was used as eluent) to afford the product **136** (620 mg, 3.45 mmol, 69%). The analytical data were in agreement with those reported:

¹⁷⁵Huang, H., Zhang, G., Gong, L., Zhang, S., Chen, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2280.

¹⁷⁶Nie, X., Wang, G., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4734.

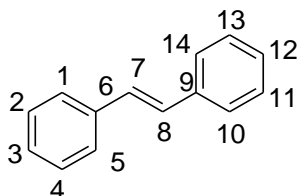
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.31-7.28 (m, 2H, H₁ and H₅), 7.23-7.19 (m, 3H, H₂, H₃ and H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 132.5 (C₁ and C₅), 129.2 (C₂ and C₄), 128.8 (C₃), 123.3 (C₆), 80.6 (C₇), 50.2 (C₈).

General procedure for the semi-hydrogenation process

Alkyne (1 mmol), Cl₂Pd(PPh₃)₂ (5 mol%, 35 mg) and Zn⁰ (200 mg, 3 mmol) was dissolved in dry THF (1 mL) and the flask was flushed with H₂ (1 atm). At 25 °C under vigorous stirring, were successively added the ZnI₂ (1 mL, 1 M in THF). After total consumption of alkyne, the mixture was diluted with pentane and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a 1 M aqueous solution of HCl (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel).

(*E*)-1,2-diphenylethene



Chemical Formula: C₁₄H₁₂Si

Exact Mass: 180.09

Molecular Weight: 180.25

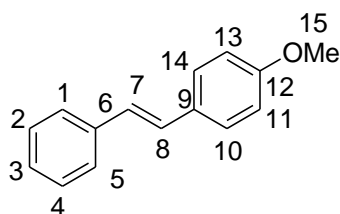
Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (162 mg, 0.9 mmol, 90%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported¹⁷⁷:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.61-7.58 (m, 4H, H₁, H₅, H₁₀ and H₁₄), 7.46-7.41 (m, 4H, H₂, H₄, H₁₁ and H₁₃), 7.36-7.31 (m, 2H, H₃ and H₁₂), 7.19 (s, 2H, H₇ and H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 137.4 (C₆ and C₉), 128.8 (C₁, C₂, C₄, C₅, C₁₀, C₁₁, C₁₃ and C₁₄), 127.5 (C₃ and C₁₂), 126.6 (C₇ and C₈).

¹⁷⁷AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan))

(E)-1-methoxy-4-styrylbenzene¹⁷⁸



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O

Exact Mass: 210.1

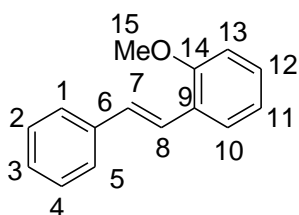
Molecular Weight: 210. 27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (162 mg, 0.9 mmol, 90%); flash chromatography (pentane/DCM=7/3). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.53-7.46 (m, 4H, H₁, H₅, H₁₀ and H₁₄), 7.40-7.32 (m, 3H, H₂, H₄ and H₃), 6.84-7.13(m, 4H, H₇, H₈, H₁₁ and H₁₃), 3.84 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.4 (C₁₂), 137.6 (C₆), 130.2(C₁₀ and C₁₄), 128.7 (C₉), 128.3 (C₂ and C₄), 127.83 (C₁ and C₅), 127.7 (C₃), 126.3 (C₇ and C₈), 114.1 (C₁₁ and C₁₃), 55.4 (C₁₅).

(E)-1-methoxy-2-styrylbenzene¹⁷⁹



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O

Exact Mass: 210.1

Molecular Weight: 210. 27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (178.5 mg, 0.85 mmol, 85%); flash chromatography (pentane/DCM=7/3). The analytical data were in agreement with those reported:

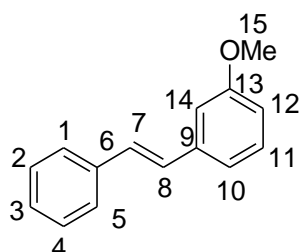
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.73-7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.66-7.63 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H₁ and H₅), 7.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H₂ and H₄), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₃), 7.37-7.31 (m, 2H, H₈), 7.20 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₁₁), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₁₃), 3.95 (s, 3H, H₁₅).

¹⁷⁸Yang, D., Chen, Y.-C., Zhu, N.-Y., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1577.

¹⁷⁹Ho, J.-H., Lin, J.-H., Ho, T.-I., *J. Chin. Chem. Soc.*, **2005**, 52, 805.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 157.0 (C₁₄), 138.0 (C₆), 129.1 (C₁₂), 128.7 (C₂ and C₄), 128.6 (C₁ and C₅), 127.4 (C₁₀), 126.6 (C₃), 126.5 (C₈), 126.5 (C₇), 123.6 (C₁₁), 120.8 (C₁₀), 111.0 (C₁₃), 55.5 (C₁₅).

(E)-1-methoxy-3-styrylbenzene¹⁸⁰



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O

Exact Mass: 210.1

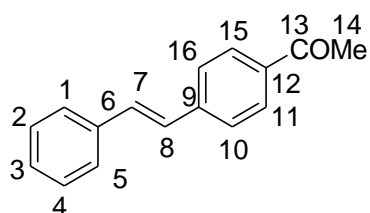
Molecular Weight: 210. 27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (138 mg, 0.65 mmol, 66%); flash chromatography (pentane/DCM=7/3). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.56-7.53 (m, 8H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅, H₁₀, H₁₁ and H₁₃), 7.42 -7.09 (m, 2H, H₇ and H₈), 6.88-6.84 (m, 1H, H₁₂), 3.87 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.0 (C₁₃), 138.9 (C₉), 137.3 (C₆), 129.7 (C₁₁), 129.1 (C₂ and C₄), 128.7 (C₁), 128.7 (C₅), 127.7 (C₃), 126.6 (C₇ and C₈), 119.3 (C₁₀), 113.41(C₁₂), 111.8 (C₁₄), 55.3 (C₁₅).

(E)-1-(4-styrylphenyl)ethanone¹⁸¹



Chemical Formula: C₁₆H₁₄O

Exact Mass: 222.1

Molecular Weight: 222. 28

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (200 mg, 0.89 mmol, 90%); flash chromatography (pentane/DCM=7/3). The analytical data were in agreement with those reported:

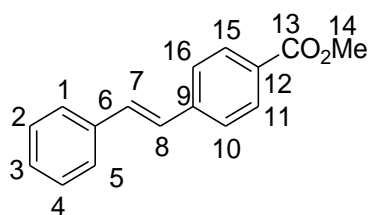
¹⁸⁰Brunner, H., Schellerer K.-M., *Inorganica Chimica Acta* , **2003**, 350, 39.

¹⁸¹Olodenko, W., Mennecke, K., Vogt, C., Gruhl, S., Kirschning, A., *Synthesis*, **2006**, 1873.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (d, J= 7.9 Hz, 2H, H₁₁ and H₁₅), 7.57 (d, J= 7.6Hz, 2H, H₁ and H₅), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 2H, H₁₀ and H₁₆), 7.38 (pseudo-t, J = 7Hz, 2H, H₂ and H₄), 7.31 (pseudo-q, 3 J = 7.0 Hz, 1H, H₃), 7.20 (s, 1H, H₇), 7.14 (s, 1H, H₈), 2.59 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 197.5 (C₁₃), 142.0 (C₉), 136.7 (C₆), 136.0 (C₁₂), 131.5 (C₁₀ and C₁₆), 128.9 (C₁₁ and C₁₅), 128.8 (C₂ and C₄), 128.3 (C₁ and C₅), 127.5 (C₃), 126.90 (C₈), 126.5 (C₉), 26.6 (C₁₄).

Methyl-4-[(E)-2-phenylethenyl]benzoate¹⁸²



Chemical Formula: C₁₆H₁₄O₂

Exact Mass: 238.1

Molecular Weight: 238. 28

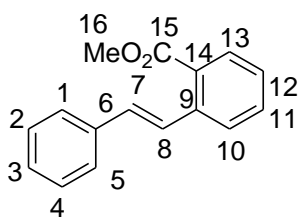
Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (200 mg, 0.84 mmol, 84%); flash chromatography (pentane/DCM=8/2→1/1). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₁₁ and H₁₅), 7.57-7.52 (m, 4H, H₁, H₅, H₁₀ and H₁₆), 7.41-7.37 (m, 2H, H₂ and H₄), 7.35 (m, 1H, H₃), 7.19 (d, J=16.4 Hz, 1H, H₈), 7.15 (d, J=16.4Hz, 1H, H₇), 3.92 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.9 (C₁₃), 141.9 (C₉), 136.8 (C₆), 131.3 (C₁₁ and C₁₅), 130.1 (C₁₂), 129.0 (C₁₀ and C₁₆), 128.9 (C₂ and C₄), 128.3 (C₁ and C₅), 127.7 (C₃), 126.9 (C₇ and C₈), 126.4, 52.0 (C₁₄).

¹⁸²Sugihara, T., Satoh, T., Miura, M., Nomura, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1765.

Methyl 2-[(E)-2-phenylethenyl]benzoate¹⁸³



Chemical Formula: C₁₆H₁₄O₂

Exact Mass: 238.1

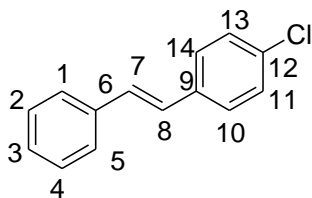
Molecular Weight: 238.28

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (200 mg, 0.84 mmol, 84%); flash chromatography (pentane/DCM=8/2→1/1). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07 (d, J=16.3 Hz, 1H, H₁₃), 7.97 (dd, J= 7.9, 1.5 Hz, 1H, H₁ and H₅), 7.74 (d, J=8 Hz, 1H, H₁₁), 7.60 (d, J=6.7Hz, 2H, H₁₀), 7.53 (dt, J=7.9, 1.5 Hz, 1H, H₁₂), 7.41 (t, J=7.6, 2H, H₂ and H₄), 7.36 (dt, J=7.8, 1.1 Hz, 1H, H₈), 7.33-7.30 (m, 1H, H₇), 7.07 (d, J= Hz, 1H, H₈), 3.97 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.8 (C₁₅), 139.2 (C₉), 137.4 (C₆), 132.4 (C₁₁), 132.1 (C₇), 131.4 (C₁₃), 130.6 (C₁₄), 128.6 (C₂ and C₄), 128.5 (C₁₀), 127.8 (C₃), 127.4 (C₈), 127.1 (C₃), 126.9 (C₁₂), 126.8 (C₁ and C₅), 52.0 (C₁₆).

(E)-1-(4-chlorostyryl)benzene¹⁸⁴



Chemical Formula: C₁₄H₁₁Cl

Exact Mass: 214.05

Molecular Weight: 214.69

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (175 mg, 0.82 mmol, 82%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

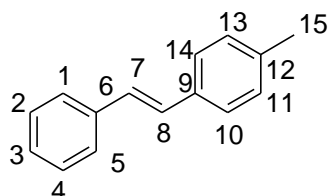
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.26–7.55 (m, 9H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅, H₁₀, H₁₁, H₁₁, H₁₃ and H₁₄), 7.06 (s, C₇ and C₈).

¹⁸³Shahzad, S. A., Vivant, C., Wirth, T., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1364.

¹⁸⁴Prukała, W., Majchrzak, M., Pietraszuk, C., Marciniak, B., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, *254*, 58.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137.0 (C_6), 135.9 (C_9), 133.2 (C_{12}), 129.3 (C_{10} and C_{14}), 128.9 (C_{11} and C_{13}), 128.8 (C_2 and C_4), 127.9 (C_1 and C_5), 127.7 (C_3), 127.4 (C_7), 126.6 (C_8).

(E)-1-(4-methylstyryl)benzene¹⁸⁵



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}$

Exact Mass: 194.11

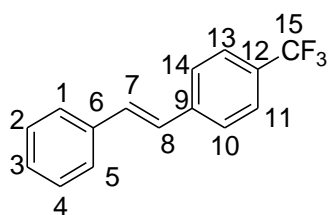
Molecular Weight: 194.27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (175 mg, 0.9 mmol, 89%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.54 (m, 2H, H_1 and H_5), 7.47–7.36 (m, 4H, H_2 , H_4 , H_{10} and H_{14}), 7.30–7.26 (m, 1H, H_3), 7.22(d, $J=7.7$ Hz, 2H, H_{11} and H_{13}); 7.12 (s, 2H, H_7 and H_8), 2.35 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137.6 (C_6), 137.6 (C_{12}), 134.7 (C_9), 129.5 (C_{11}), 128.7 (C_{13}), 127.8 (C_2 and C_4), 127.5 (C_{10} and C_{14}), 126.5 (C_3), 126.5 (C_7 and C_8), 21.3 (C_{15}).

(E)-1-Styryl-4-(trifluoromethyl)benzene¹⁸⁶



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3$

Exact Mass: 248.08

Molecular Weight: 248.24

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (144 mg, 0.58 mmol, 58%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

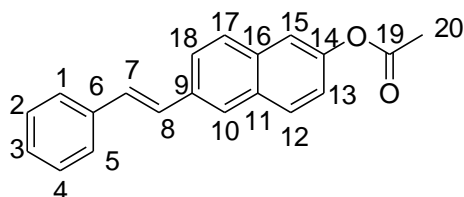
¹⁸⁵Cella, R., Stefani, H. A., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5656.

¹⁸⁶Meng, G., Szostak, M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, 54, 14518.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.60 (m, 4 H, H₁, H₅, H₁₀, and H₁₄), 7.54–7.52 (d, J=7.6 Hz, 2 H, H₁₁ and H₁₃), 7.44–7.28 (m, 3 H, H₂, H₃ and H₄), 7.22–7.10 (q, J=16 Hz, 2H, H₇ and H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 132.6 (C₆), 131.3 (C₁₂), 129.3 (C₂ and C₄), 128.9 (C₁ and C₅), 128.5 (C₃), 128.4 (C₇ and C₈), 127.2 (C₁₁ and C₁₃), 126.9 (C₉), 126.7 (C₁₅).

(E)-2-styrylnaphthalen-6-yl acetate



Chemical Formula: C₂₀H₁₆O₂

Exact Mass: 288.12

Molecular Weight: 288.34

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (152 mg, 0.53 mmol, 53%); flash chromatography (pentane/DCM=8/2→1/1). The analytical data were in agreement with those reported:

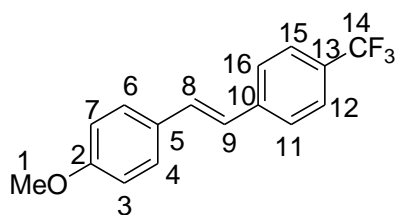
Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (144 mg, 0.58 mmol, 58%); flash chromatography (pentane).The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.85–7.76 (m, 4H, H₁₀, H₁₂, H₁₅ and H₁₇), 7.56–7.53(m, 3H, H₁, H₅ and H₁₈), 7.42–7.36(m, 3H, H₂, H₄and H₁₃), 7.26–7.21 (m, 3H, H₃, H₇ and H₈), 2.36 (s, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.7 (C₁₉), 148.5 (C₁₄), 137.3 (C₆), 134.9, 133.4 (C₉ and C₁₆), 131.8 (C₁₁), 129.5 (C₁₂), 129.3 (C₂ and C₄), 128.8 (C₁), 128.6 (C₅), 128.1 (C₁₀), 127.8 (C₃), 126.6 (C₇), 126.5 (C₈), 124.4 (C₁₈), 121.6 (C₁₃), 118.6 (C₁₅), 21.3 (C₂₀).

HRMS-ESI: calculated for [C₂₀H₁₆NaO₂]⁺ 311.1048; found 311.1043.

(E)-1-Methoxy-4-(4-(trifluoromethyl)styryl)benzene¹⁸⁷



Chemical Formula: C₁₆H₁₃F₃O

Exact Mass: 278.09

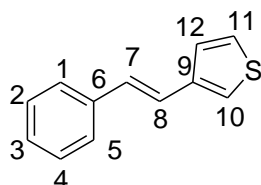
Molecular Weight: 278.27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (192 mg, 0.7 mmol, 69%); flash chromatography (pentane/DCM=1/0→96/4). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.58–7.54 (m, 4H, H₁₁, H₁₂, H₁₅ and H₁₆), 7.48 (d, J = 8.7, 2H, H₁₂ and H₁₅), 7.18 (d, J=16.3, 1H, H₇), 7.01 (d, J=14.6, 1H, H₃), 6.93 (d, J=7.9, 2H, H₈ and H₉), 3.84 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159.9 (C₂), 141.2 (C₁₀), 130.8 (C₄ and C₆), 129.5 (C₅), 129.4 (C₁₃), 128.9 (C₁₆), 128.2 (C₁₁), 126.4 (C₈ and C₉), 125.7 (C₁₅), 125.6 (C₁₂), 125.0 (C₁₄), 114.3 (C₃ and C₇), 55.4 (C₁).

(E)-3-styrylthiophene¹⁸⁸



Chemical Formula: C₁₂H₁₀S

Exact Mass: 186.05

Molecular Weight: 186.27

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (120 mg, 0.67 mmol, 67%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

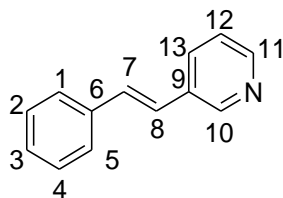
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.50–7.44 (m, 2H, H₁₀ and H₁₁), 7.38–7.31 (m, 4H, H₁, H₂, H₄ and H₅), 7.26–7.21 (m, 2H, H₃ and H₁₂), 7.11 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H₈), 6.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H₇).

¹⁸⁷Hong, F., Low, Y., Chong, K., Thomas, N., Kam, F.; T., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4528.

¹⁸⁸Ulrike Tessin, I., Bantreil, X., Songis, O., Catherine Cazin, S. J., *Eur.J. Inorg. Chem.*, **2013**, 2013, 2007.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 140.2 (C₆), 137.5 (C₉), 128.8 (C₂), 128.8 (C₄), 127.5 (C₁ and C₅), 126.4 (C₁₂), 126.3 (C₁₁), 125.0 (C₁₀), 123.0 (C₈), 122.4 (C₇).

(E)-3-styrylpyridine¹⁸⁹



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N

Exact Mass: 181.09

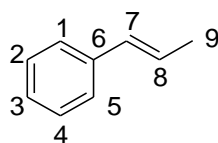
Molecular Weight: 181.23

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (106 mg, 0.59 mmol, 58%); flash chromatography (pentane/DCM=4/6→0/1). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.72 (d, J=1.9 Hz, 1H, H₁₀), 8.48 (dd, J = 4.3 and 1.3 Hz, 1H, H₁₁), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H, H₁₃), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H, H₁ and H₅), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H₂ and H₄), 7.31-7.24 (m, 2H, H₃ and H₁₂), 7.14 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H₈), 7.05 (d, J=16.4 Hz, 1H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.6 (C₁₁ and C₁₀), 136.7 (C₆), 132.7 (C₉ and C₁₃), 130.8 (C₇), 128.8 (C₂), 128.5 (C₄), 128.2 (C₁ and C₅), 126.7 (C₃), 124.9 (C₈), 123.61(C₁₂).

(E)-Prop-1-en-1-ylbenzene 117¹⁹⁰



Chemical Formula: C₉H₁₀

Exact Mass: 118.08

Molecular Weight: 118.18

Obtained following the representative procedure of semi-hydrogenation (106 mg, 0.59 mmol, 58%); flash chromatography (pentane). The analytical data were in agreement with those reported:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.36–7.16 (m, 5H, H₁, H₂, H₃, H₄ and H₅), 6.41 (dd, J=1.4, 15.7 Hz, 1H, H₇), 6.30–6.19 (m, 1H, H₈), 1.89 ppm (dd, J=1.5, 6.4 Hz, 3H, H₉).

¹⁸⁹Alacid, E., Nájera, C., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2315.

¹⁹⁰Taniguchi, N., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7874.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 138.1 (C₆), 131.2 (C₇), 128.6 (C₂ and C₄), 126.8 (C₃), 125.9 (C₁ and C₅), 125.8 (C₈), 18.5 (C₉).

Synthesis of trans [PdI₂(PPh₃)₂]⁹⁶

Cl₂Pd (PPh₃)₂ (88 mg, 0.1 mmol) and NaI (900 mg, 6 mmol) were stirred in distilled acetonitrile (5 mL) under N₂. After 24 h of reaction, a solid precipitate was filtered, washed by Et₂O (3 × 5 mL) and air dried to give an orange solid in good yield 74%.

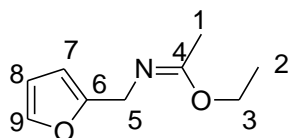
³¹P NMR (400 MHz, THF-*d*₈): δ (ppm) 13.56.

Part III:

General synthesis procedure of imidates

Heating under reflux a mixture of furfurylamine **140** (1 mmol) and an excess of orthoester **164** or **178** (1.5 mmol) in the presence of a catalytic amount of glacial acetic acid, the product obtained is washed several times with diethyl ether, provides imidates.

Ethyl (N-furfuryl)acetimidate **177**



Chemical Formula: C₉H₁₃NO₂

Exact Mass: 167.09

Molecular Weight: 167.21

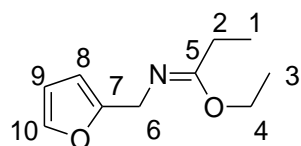
Obtained following the representative procedure of imidates. Colorless oil (126 mg, 0.75 mmol, 83%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1680 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1470 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1079 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.15-7.30 (m, 3H, H₇, H₈ and H₉), 3.90 (q, J = 6.0 Hz, 2H, H₃), 4.35 (s, 2H, H₅), 1.85 (s, 3H, H₁), 1.05 (t, J = 9.0 Hz, 3H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.5 (C₄), 150.7 (C₆), 140.3 (C₉), 109.8 (C₈), 104.8 (C₇), 56.5 (C₃), 35.3 (C₅), 21.6 (C₁), 17.4 (C₂).

Ethyl (N-furfuryl)propionimidate **179**



Chemical Formula: C₁₀H₁₅NO₂

Exact Mass: 181.11

Molecular Weight: 181.23

Obtained following the representative procedure of imidates. Colorless oil (141 mg, 0.77 mg, 0.75 mmol, 85%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1685 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1520 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1230 \text{ cm}^{-1}$.

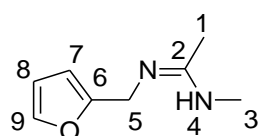
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.05-7.25 (m, 3H, H₈, H₉ and H₁₀), 0.95 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H₁), 4.30 (s, 2H, H₆), 3.95 (q, J = 6.0 Hz, 2H, H₄), 2.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H, H₂), 1.10 (t, J = 9.0 Hz, 3H, H₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.3 (C_5), 155.1(C_7), 142.4(C_{10}), 110.1(C_9), 107.7 (C_8), 60.5 (C_4), 46.8 (C_6), 21.4 (C_2), 18.6 (C_3), 14.2 (C_1).

General synthesis procedure of amidines

To a solution of iminoesters **140** or **178** (1.0 mmol, 1.0 eq) in absolute EtOH (4 mL) was added various amines (1.2 mmol, 1.2 eq). Reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature. After solvent evaporation, crude product was obtained by washing in petroleum ether in the first step and then purification was carried out by successive washings with diethyl ether (Et_2O).

(*E*)-*N'*-((furan-2-yl)methyl)-*N*-methylacetamide **183a**



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

Exact Mass: 152.09

Molecular Weight: 152.19

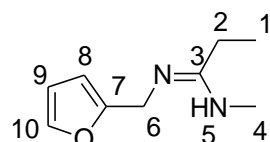
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (93 mg, 0.61 mmol, 61%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{NH amidine}} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1658 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1475 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1080 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.10-7.2 (m, 3H, H_7 , H_8 and H_9), 4.35 (s, 2H, H_5), 3.35 (s, 1H, H_4), 2.10 (s, 3H, H_3), 1.90 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.8 (C_2), 151.6 (C_6), 141.8 (C_9), 110.3 (C_8), 107.1 (C_7), 18.2 (C_1), 22.8 (C_2), 40.8 (C_5).

N'-((furan-2-yl)methyl)-*N*-methylpropionamide **183b**



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Exact Mass: 166.11

Molecular Weight: 166.22

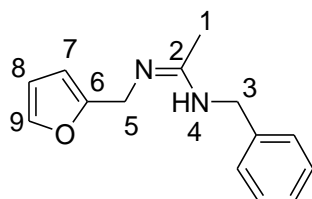
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (120 mg, 0.72 mmol, 72%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{NH amidine}} = 3352 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1660 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1525 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1235 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.05-7.20 (m, 3H, H₈, H₉ and H₁₀), 4.30 (s, 2H, H₆), 3.55 (s, 1H, H₅), 2.60 (s, 3H, H₄), 2.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H₂), 1.05 (t, J = 6.7 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.35 (C₃), 141.5 (C₁₀), 151.7 (C₇), 110.2 (C₉), 107.8 (C₈), 57.5 (C₆), 38.8 (C₃), 31.7 (C₄), 11.3 (C₁).

(E)-N-benzyl-N'-((furan-2-yl)methyl)acetamide 183c



Chemical Formula: C₁₄H₁₆N₂O

Exact Mass: 228.11

Molecular Weight: 228.29

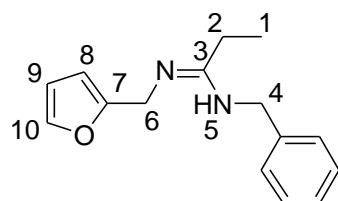
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (163 mg, 0.71 mmol, 71%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{NHamidine}} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1560 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1233 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.20-7.40(m, 5H, Harom), 6.15-7.45 (m, 3H, H₇, H₈ and H₉), 6.90 (s, 1H, H₄), 4.35 (s, 2H, H₅), 3.80 (s, 2H, H₃), 1.95 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2 (C₂), 155.1 (C₆), 142.7 (C₉), 141.3 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 107.4 (C₇), 110.3 (C₈), 43.6 (C₃), 41.31 (C₅), 22.2 (C₁).

N-benzyl-N'-((furan-2-yl)methyl)propionamide 183d



Chemical Formula: C₁₅H₁₈N₂O

Exact Mass: 242.14

Molecular Weight: 242.32

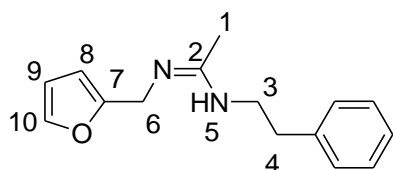
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (199 mg, 0.82 mmol, 82%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{NHamidine}} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1658 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1522 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1220 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.20-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 6.10-7.20 (m, 3H, H₈, H₉ and H₁₀), 3.70 (s, 2H, C₄), 3.70 (s, 1H, H₅), 3.65 (s, 2H, H₆), 2.50 (q, J= 7.6 Hz, 2H, H₂), 1.10 (t, J= 6.7 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.22 (C₃), 155.4 (C₇), 142.1 (C₁₀), 126.2-142.5 (C_{ar}), 110.9 (C₉), 107.9 (C₈), 45.7 (C₄), 43.5 (C₆), 29.1 (C₂), 14.8 (C₁).

(E)-N'-((furan-2-yl)methyl)-N-phenethylacetamide 183e



Chemical Formula: C₁₅H₁₈N₂O

Exact Mass: 242.14

Molecular Weight: 242.32

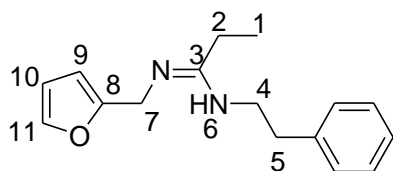
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (167 mg, 0.69 mmol, 69%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{C=N} = 1652 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{NHamidine}} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1521 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C-O} = 1215 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.15-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 6.15-7.25 (m, 3H, H₈, H₉ and H₁₀), 4.90 (s, 1H, H₅), 4.35 (s, 2H, H₆), 2.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H, H₃), 2.75 (t, J= 6.9 Hz, 2H, H₄), 1.85 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155.5 (C₂), 151.3 (C₇), 142.9 (C₁₀), 140.2 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 110.3 (C₉), 107.2 (C₈), 22.2 (C₁), 45.6 (C₆), 45.3 (C₃), 39.6 (C₄).

N'-((furan-2-yl)methyl)-N-phenethylpropionamide 183f



Chemical Formula: C₁₆H₂₀N₂O

Exact Mass: 256.16

Molecular Weight: 256.34

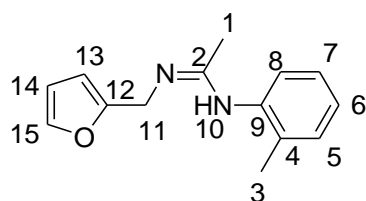
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (162 mg, 0.63 mmol, 63%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: $\nu_{\text{NHamidine}} = 3354 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=N} = 1644 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=C} = 1510 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C-O} = 1233 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 6.10-7.30 (m, 3H, H₉, H₁₀ and H₁₁), 4.30 (s, 2H, H₇), 3.65 (s, 1H, H₆), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₅), 2.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H, H₄), 1.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H₂), 1.10 (t, J = 6.7 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.3 (C₃), 151.5 (C₈), 141.9 (C₁₁), 139.2 (H_{ar}), 128.3 (H_{ar}), 128.1 (H_{ar}), 127.8 (H_{ar}), 127.3 (H_{ar}), 126.5 (H_{ar}), 110.4 (C₁₀), 107.9 (C₉), 43.5 (C₆), 40.2 (C₇), 36.9 (C₅), 29.4 (C₂), 9.2 (C₁).

(E)-N'-((furan-2-yl)methyl)-N-(2-methoxyphenyl)acetamidine 183g



Chemical Formula: C₁₄H₁₆N₂O

Exact Mass: 228.13

Molecular Weight: 228.29

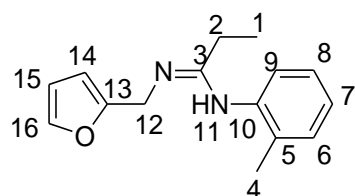
Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (195mg, 0.86 mmol, 86%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: ν_{NH}amidine = 3354 cm⁻¹, ν_{C=N} = 1646 cm⁻¹, ν_{C=C} = 1505 cm⁻¹, ν_{C-O} = 1219 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.75-7.50 (m, 4H, H_{arom}), 6.15-7.35 (m, 3H, H₁₃, H₁₄ and H₁₅), 4.35 (s, 2H, H₁₁), 3.70 (s, 1H, H₁₀), 2.15 (s, 3H, H₂), 1.95 (s, 3H, H₁),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.3 (C₂), 152.1 (C₁₂), 143.8 (C_{ar}), 142.4 (C₁₅), 130.3 (C_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 122.5 (C_{ar}), 118.1 (C_{ar}), 115.3 (C_{ar}), 110.1 (C₁₄), 107.7 (C₁₃), 36.8 (C₁₁), 17.4 (C₃), 22.2 (C₁).

N'-((furan-2-yl)methyl)-N-(2-methoxyphenyl)propionamidine 183h



Chemical Formula: C₁₅H₁₈N₂O

Exact Mass: 242.14

Molecular Weight: 242.32

Obtained following the representative procedure of amidines. Colorless oil (214mg, 0.89 mmol, 89%). The analytical data were in agreement with those reported:

FT-IR: ν_{NH}amidine = 3354 cm⁻¹, ν_{C=N} = 1685 cm⁻¹, ν_{C=C} = 1522 cm⁻¹; ν_{C-O} = 1215 cm⁻¹.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.55-6.95 (m, 4H, H₁₄, H₁₅ and H₁₆), 6.25-7.25 (m, 3H, H_{arom}), 4.90 (s, 1H, H₁₁), 4.25 (s, 2H, H₁₂), 2.05 (s, 3H, H₄), 1.25 (q, J=7.8 Hz, 2H, H₂), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.32 (C₃), 152.1 (C₁₃), 144.2 (C_{ar}), 142.1 (C₁₆), 130.3 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 118.1 (C_{ar}), 115.6 (C_{ar}), 110.4 (C₁₅), 107.3 (C₁₄), 36.8 (C₁₂), 29.4 (C₂), 17.6 (C₄), 9.2 (C₁).

General procedure of *Antioxidant Activity*

***β*-carotene assay**

Antioxidant activity of methanolic solution of imidate or amidine was evaluated by the *β*-carotene linoleate model system¹³⁷. A solution of *β*-carotene was prepared by dissolving 2 mg of *β*-carotene in 10 mL of chloroform. 2 mL of this solution was added into 100 ml round-bottom flask. After this the chloroform was removed at 40 °C under vacuum, 40 mg of linoleic acid, 400 mg Tween 80 emulsifier and 100 mL of distilled water were added to the flask with vigorous shaking. Aliquots (4.8 mL) of this emulsion were transferred into different test tubes containing 0.2 ml of different concentrations of the mushroom solution. The tubes were shaken and incubated at 50 °C in a water bath. As soon as the emulsion was added to each tube, the zero-time absorbance was measured at 470 nm using a spectrophotometer. Absorbance readings were then recorded at 20 min intervals until the control sample had changed color. A blank, devoid of *β*-carotene, was arranged for background subtraction. Antioxidant activity was calculated using the following equation:

Antioxidant activity = (β-carotene content after 2 h of assay/initial β-carotene content) X 100.

Hydroxyl Radical Scavenging Activity

Deoxyribose assay was used to determine the hydroxyl radical scavenging activity in an aqueous medium¹³⁹. The hydroxyl radical scavenging activity of imidate or amidine was measured by the deoxyribose method¹³⁹. A methanolic solution of compound (imidate or amidine) (0.5 mL) at various concentrations (1-100 μg /mL) was mixed with deoxyribose (0.1 mL, 3.75 mM) and H₂O₂ (0.1 mL, 1 mM) in potassium phosphate buffer (20 mM, pH 7.4). All this solution was added FeCl₃ (0.1 mL, 0.1 mM), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, 0.1 mL, 0.1 mM) and ascorbic acid (0.1 mL, 0.1 mM). The resulting mixture was incubated in a water bath at 37 ± 0.5 °C for 1 h. The extent of deoxyribose degradation was measured by

the thiobarbituric acid (TBA) method¹⁴⁰. TBA (1 mL, 1% w/v) and Trichloroacetic acid (TCA, 1 mL, 2% w/v) were added and the mixture was heated in a water bath at 100 °C for 20 min.

The absorbance of the resulting solution was measured at 532 nm. The inhibition of deoxyribose degradation in percent was calculated relative to the control prepared without adding test compound, using the following formula:

$$\text{Inhibition of deoxyribose degradation (\%)} = [(A_{\text{cont}} - A_{\text{test}}) / A_{\text{cont}}] \times 100$$

Where A_{cont} is the absorbance of the control, and A_{test} is the absorbance of the sample in the presence of test compound.

Reducing power assay

The reducing power was determined according to the method of Oyaizu in 1986¹⁴¹. Various concentrations of imidates or amidines methanolic solution (2.5 mL) were mixed with 2.5 ml of 200 mM sodium phosphate buffer (pH 6.6) and 2.5 ml of 1% potassium ferricyanide. The mixture was incubated at 50 °C for 20 min. After 2.5 ml of 10% trichloroacetic acid (w/v) were added, the mixture was centrifuged at 650 rpm for 10 min. The upper layer (5 mL) was mixed with 5 ml of ionized water and 1 ml of 0.1% of ferric chloride, and the absorbance was measured at 700 nm: higher absorbance indicates higher reducing power. The assays were carried out in triplicate and the results are expressed as mean values \pm standard deviations.

$$\text{Reducing power (\%)} = [(A_{\text{test}} - A_{\text{cont}}) / A_{\text{cont}}] \times 100$$

Where A_{cont} is the absorbance of the control, and A_{test} is the absorbance of the sample in the presence of test compound synthesis.

**Réactions domino et semi-hydrogénation *anti* des alcynes;
Imidates et amidines: Synthèse et activité biologique**

Cette thèse a été consacrée tout d'abord à l'étude du premier procédé domino méthylation-hydrogénation des aldéhydes et des cétones. Ce processus repose sur la combinaison d'un réactif *gem*-bimétallique [CH₂(ZnI)₂] et un catalyseur de Wilkinson (ClRh(PPh₃)₃) en présence d'hydrogène moléculaire. L'étendue et les limites de cette réaction ont été explorées.

Ensuite, l'étude de la réaction de semi-hydrogénation *anti* d'alcynes par catalyse homogène a permis d'accéder de façon stéréosélective aux alcènes (*E*) correspondants. Cette réaction a été développée en utilisant des réactifs commerciaux et peu coûteux : Zn⁰, ZnI₂ et Cl₂Pd(PPh₃)₂ sous 1 atmosphère d'hydrogène moléculaire. Ces conditions sont à ce jour les plus douces utilisées pour cette réaction.

Finalement, la préparation d'imidates par condensation de furfurylamine sur une variété d'iminoester, et la synthèse d'amidines par la condensation d'amines primaires sur les imidates précédemment obtenus, ont été réalisées. L'évaluation de l'activité anti-oxydante des nouveaux composés formés (imidates et amidines) a donné des résultats prometteurs.

Mots clefs : réaction domino, semi-hydrogénation *anti*, imidates, amidines, activité anti-oxydante.

**Domino reactions and semi-hydrogenation *anti* of alkynes;
Imidates and amidines: Synthesis and biological activity**

During this research, the first methylation-hydrogenation domino process of aldehydes and ketones has been studied. This process is based on the combination of a *gem*-bimetallic reagent [CH₂(ZnI)₂] and a Wilkinson catalyst (ClRh(PPh₃)₃). The scope and limitations of this reaction have been explored.

Furthermore, the semi-hydrogenation *anti* of internal alkynes by homogeneous catalysis allowed stereoselective access to the corresponding alkenes (*E*). This reaction was developed using commercially available and low expensive reagents: Zn⁰, ZnI₂ and Cl₂Pd(PPh₃)₂ under H₂ atmosphere. The use of easy handle and soft conditions had been first described.

Finally, two synthetic routes were used to prepare imidates and amidines. The first were obtained from furfurylamine and iminoesters, while amidines were prepared from the condensation of primary amines on previous imidates. Evaluation of the antioxidant activity of these compounds gave promising results.

Key words: domino reaction, semihydrogenation *anti*, imidates, amidines, antioxidant activity.