



Hydrofonctionnalisations de liaisons multiples carbone-carbone catalysées par des complexes à base de métaux non nobles

Laura Ferrand

► To cite this version:

Laura Ferrand. Hydrofonctionnalisations de liaisons multiples carbone-carbone catalysées par des complexes à base de métaux non nobles. Catalyse. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066348 . tel-02315957

HAL Id: tel-02315957

<https://theses.hal.science/tel-02315957>

Submitted on 15 Oct 2019

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

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre

Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Equipe MACO

Hydrofonctionnalisations de liaisons multiples carbone– carbone catalysées par des complexes à base de métaux non nobles

Laura Ferrand

Thèse de doctorat de Chimie Moléculaire

Dirigée par Corinne Aubert

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2017

Devant un jury composé de :

M. Patrick TOULLEC, Professeur à l'Université de Bordeaux	Rapporteur
M. Vincent GANDON, Professeur à l'Université Paris Sud 11	Rapporteur
Mme Laure HABERKORN, Chef d'études scientifiques au laboratoire Servier	Examinatrice
M. Serge THORIMBERT, Professeur à l'UPMC	Examineur
Mme Corinne AUBERT, Directeur de recherche à l'UPMC	Examinatrice
Mme Muriel AMATORE, Maître de conférences à l'UPMC	Examinatrice
M. Marc PETIT, Chargé de recherche à l'UPMC	Membre invité

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier les membres du jury, le Docteur Laure Haberkorn, le Professeur Serge Thorimbert, le Professeur Patrick Toullec et le Professeur Vincent Gandon pour avoir accepté de juger ce travail et d'être présents à la soutenance.

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire, dirigé par le Docteur Corinne Aubert qui est aussi ma directrice de thèse. Je souhaite la remercier pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce doctorat.

Je tiens à remercier très sincèrement le Docteur Muriel Amatore, qui a été mon encadrante durant ces trois années. Merci pour ta disponibilité, pour toutes les discussions scientifiques que nous avons pu avoir, pour la confiance et l'autonomie que tu m'as accordées, pour ton aide quant à la rédaction de ce manuscrit. Merci enfin pour tous tes conseils et pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de ces trois années.

Je souhaite également remercier le Docteur Marc Petit, avec qui j'ai aussi eu le plaisir de travailler, en particulier au cours de cette dernière année. Merci pour toutes les discussions passionnantes et productives que nous avons pu avoir.

Une partie de ce travail a été réalisé en collaboration avec le Docteur Virginie Mouriès-Mansuy et le Professeur Louis Fensterbank que je remercie pour m'avoir permis de travailler sur la catalyse au niobium, sujet aussi intéressant que surprenant.

Si j'ai travaillé et contribué à l'avancée de chacun des projets présentés dans ce manuscrit, je n'ai pas été la seule. Je remercie donc Ye Lyu avec qui j'ai travaillé sur le projet de catalyse au cobalt ainsi que tous les étudiants qui ont participé au projet de catalyse au niobium pendant leurs stages : Céline Chalhoub, Yue Tang, Quentin Renou, Louis Vernhes et Arnaud Corolleur.

Merci également à tous les membres de l'équipe MACO, permanents et étudiants, que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant toute la durée de cette thèse. Merci aussi aux membres des autres équipes de l'IPCM.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour le soutien sans faille qu'ils m'auront apporté dans les bons comme dans les mauvais moments. Ces trois années auraient été bien différentes sans votre présence, alors merci.

Sommaire

Sommaire

Remerciements	i
Sommaire	v
Abréviations.....	xv
Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de cobalt.....	7
Introduction	7
I. Rappels bibliographiques.....	8
I.1. Catalyse par des complexes bien définis de cobalt à basse valence	8
I.1.1. Activation de liaisons C–H par des complexes bien définis de cobalt à basse valence.....	8
I.1.2. Activation de liaisons Si–H par des complexes bien définis de cobalt à basse valence.....	16
I.2. Hydroboration d’alcynes.....	21
I.2.1. Hydroboration d’alcynes – Résultats préliminaires	21
I.2.2. Hydroboration d’alcynes organocatalysée	27
I.2.3. Hydroboration d’alcynes catalysée par des métaux de transition	29
I.2.3.1. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de titane	30
I.2.3.2. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de zirconium	31
I.2.3.3. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de nickel	32
I.2.3.4. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de fer	34
I.2.3.5. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de cuivre.....	36
I.2.3.6. Hydroboration d’alcynes catalysée par des complexes de cobalt	40
II. Objectifs du projet	42

III. Hydroboration d’alcynes catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$	44
III.1. Optimisation de la réaction	44
III.2. Résultats de l’hydroboration d’alcynes disubstitués	46
III.3. Considérations mécanistiques	50
III.3.1. Hydroboration cobalta-catalysée <i>versus</i> organocatalysée	50
III.3.2. Origine de la régiosélectivité	52
III.3.3. Mise en évidence de l’espèce active	52
III.3.4. Origine de la stéréosélectivité	53
III.3.5. Proposition mécanistique	54
IV. Vers la diboration d’alcynes catalysée par des complexes de cobalt	55
IV.1. Rappels bibliographiques	55
IV.1.1. Diboration d’alcynes non catalysée	55
IV.1.2. Diboration d’alcynes organocatalysée	57
IV.1.3. Diboration d’alcynes catalysée par des métaux de transition	59
IV.1.3.1. Diboration d’alcynes catalysée par des complexes de fer	59
IV.1.3.2. Diboration d’alcynes catalysée par des complexes de cuivre	60
IV.1.3.3. Diboration d’alcynes catalysée par des complexes de cobalt	61
IV.2. Optimisation de la réaction	62
IV.3. Résultats de la diboration d’alcynes disubstitués	64
IV.4. Approche mécanistique	65
Conclusions et perspectives	67
Chapitre 2 : Hydrofonctionnalisation intramoléculaire de liaisons multiples catalysée au niobium	71
Introduction	71
I. Rappels bibliographiques	72

Sommaire

I.1. Chimie du niobium	72
I.1.1. Généralités sur le niobium	72
I.1.2. Utilisation du niobium en chimie organique et en catalyse	76
I.1.2.1. Activation de fonctions carbonyles et d'imines	76
I.1.2.2. Activation d'éthers et d'alcools	80
I.1.2.3. Réactions de protection et déprotection	82
I.1.2.4. Activation de liaisons multiples carbone-carbone	83
I.1.2.5. Utilisation de NbCl ₅ en présence d'un sel d'argent	84
I.2. Réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires	87
I.2.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes.....	87
I.2.1.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de mercure	89
I.2.1.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de lanthanides	91
I.2.1.3. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de cuivre	93
I.2.1.4. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de fer.....	94
I.2.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes	96
I.2.2.1. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des acides de Brønsted..	97
I.2.2.2. Hydroalkoxylation d'alcènes organocatalysée	97
I.2.2.3. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des complexes métalliques	101
II. Objectifs du projet	111
III. Hydroalkoxylation intramoléculaire de γ-hydroxyallènes.....	113
III.1. Premiers essais d'hydroalkoxylation sur le 5-cyclohexylidènepent-4-èn-1-ol	113

III.2. Hydroalkoxylation de γ -hydroxyallènes terminaux	118
IV. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes	121
IV.1. Etude des différents paramètres expérimentaux sur le 2,2-diphénylhex-4-èn-1-ol	121
IV.2. Extension à l'hydroalkoxylation de divers alcènes terminaux et internes ..	126
V. Hydrofonctionnalisation intramoléculaire d'alcènes et d'alcynes	128
V.1. Utilisation du système catalytique NbCl ₅ / AgNTf ₂ pour l'hydroamination intramoléculaire d'alcènes.....	129
V.2. Utilisation du système catalytique NbCl ₅ / AgNTf ₂ pour l'hydroalkoxylation et l'hydroamination intramoléculaires d'aminoalkoxy-alcènes	133
V.3. Utilisation du système catalytique NbCl ₅ / AgNTf ₂ pour l'hydrocarboxylation et l'hydroamidation intramoléculaires d'alcènes	134
V.4. Utilisation du système catalytique NbCl ₅ / AgNTf ₂ pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes	137
VI. Amélioration des conditions réactionnelles	137
VII. Approche mécanistique.....	138
VII.1. Expériences de contrôle – comparaison avec un acide de Brønsted.....	140
VII.2. Utilisation d'éponges à protons	142
VII.2.1. Expériences en présence de 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène	144
VII.2.2. Expériences avec une éponge à protons non coordinante : PhSiMe ₃ .	145
VII.3. Proposition mécanistique.....	149
Conclusions et perspectives	151
Chapitre 3 : Vers une version énantiosélective de l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes catalysée par un complexe de niobium	155
I. Rappels bibliographiques.....	156

Sommaire

I.1. Chimie de coordination du niobium pour une application en catalyse stéréosélective	156
I.1.1. Induction de chiralité par des dérivés de la quinine.....	156
I.1.2. Induction de chiralité par des dérivés salen	157
I.1.3. Induction de chiralité par les dérivés du BINOL	159
I.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'alcènes	162
II. Objectifs du projet	166
III. Hydroalkoxylation énantiosélective catalysée par le pentachlorure de niobium(V)	167
III.1. Influence du ligand.....	168
III.2. Influence du mode opératoire.....	170
III.3. Influence de la présence d'additifs.....	171
III.4. Premières conclusions	173
IV. Hydroalkoxylation énantiosélective catalysée par le pentaéthanolate de niobium(V)	174
IV.1. Premiers essais	174
IV.2. Influence de la présence d'eau	176
IV.3. Influence du mode opératoire.....	179
IV.4. Tentatives de mise en évidence des espèces catalytiques actives	180
IV.5. Mise en évidence d'un problème de reproductibilité.....	184
Conclusion et perspectives.....	186
Conclusion générale	191
Partie Expérimentale	195
I. General remarks	195

II. Experimental section for the hydroboration and diboration of internal alkynes	196
II.1. Preparation of the low-valent cobalt complexes.....	196
II.2. Preparation of alkynes	197
II.3. Cobalt catalyzed hydroboration of internal alkynes	203
II.3.1. Characterization data of the hydroboration products.....	203
II.3.2. Confirmation of the regio- and stereochemistry of the hydroboration products	215
II.4. Cobalt catalyzed diboration of internal alkynes	222
II.5. Characterization data of the silaboration product.....	226
III. Experimental section for the intramolecular hydrofunctionalization reaction catalyzed by a niobium complexe	227
III.1. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of allenes	227
III.1.1. Preparation of hydroxyallenes.....	227
III.1.1.1. Preparation of 5-cyclohexylidenepent-4-en-1-ol 6	227
III.1.1.2. Preparation of 2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol 11	230
III.1.1.3. Preparation of 2-benzylhexa-4,5-dien-1-ol 16	232
III.1.1.4. Preparation of (1-(buta-2,3-dien-1-yl)cyclohexyl)methanol 17	233
III.1.2. Hydroalkoxylation of allenes	235
III.2. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of alkenes	237
III.2.1. Preparation of alcohol-type substrates	237
III.2.2. Hydroalkoxylation of alkenes	244
III.3. Niobium-catalyzed intramolecular hydroamination of alkenes	248
III.3.1. Preparation of amine-type substrates	248
III.3.2. Hydroamination of alkenes	258

Sommaire

III.4. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation and hydroamination of alkenes	262
III.4.1. Preparation of aminoalcohol-type substrates	262
III.4.2. Hydroalkoxylation and hydroamination of alkenes	265
III.5. Niobium-catalyzed intramolecular hydrocarboxylation of alkenes	267
III.5.1. Preparation of carboxylic acid-type substrates.....	267
III.5.2. Hydrocarboxylation of alkenes	269
III.6. Niobium-catalyzed intramolecular hydroamidation of alkenes	272
III.6.1. Preparation of tosylamide-type substrates.....	272
III.6.2. Hydroamidation of alkenes	274
III.7. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of alkynes	276
III.7.1. Preparation of alkynes	276
III.7.2. Hydroalkoxylation of alkyne.....	280
IV. Experimental section for the enantioselective hydroalkoxylation of alkenes.	281
IV.1. General remarks	281
IV.2. Typical procedures for the enantioselective hydroalkoxylation of 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol 18c	281
IV.3. HPLC Chromatograms.....	283

Abréviations

Abréviations

(B)cat	catechol(borane)
(B)dan	1,8-naphthalènediaminato(borane)
(B)pin	pinacol(borane)
18-C-6	éther 18-couronne-6
Ac	acétyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aryle
ATR	attenuated total reflectance
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	benzyle
BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Box	<i>bis</i> (oxazoline)
Bu	butyle
Bz	benzoyle
c	cyclique
cat. ou cat	catalyseur ou catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
DCE	1,2-dichloroéthane
DFT	density functional theory
DHP	dihdropyrane
DINOL	4 α ,5 β - <i>bis</i> [<i>bis</i> (2-naphthyl)hydroxyméthyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
dme	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
dppe	1,2- <i>bis</i> (diphénylphosphino)éthane
DTBM-	5,5'- <i>bis</i> [di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-
SEGPPOS	benzodioxole
ee	excès énantiomérique

Abréviations

equiv.	équivalent
ESI	electrospray ionization
Et	éthyle
GA	groupement électro-attracteur
GD	groupement électro-donneur
<i>gem</i>	géminal
GF	groupement fonctionnel
HPLC	chromatographie liquide sous haute pression
HRMS	high-resolution mass spectrometry
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infra-rouge
IRM	imagerie par résonance magnétique
<i>J</i>	constante de couplage
L ou L*	ligand ou ligand chiral
LDA	diisopropylamidure de lithium
LED	diode électroluminescente
M	métal ou complexe métallique
<i>m</i>	<i>méta</i>
m.p.	melting point (point de fusion)
Me	méthyle
Mes	mésityle
MOM	méthoxyméthane
MS	molecular sieve
MW	micro-onde
<i>n</i> -Bu	butyle
nd	non déterminé
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
NTf ₂	triflimidure
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OTf	triflate
<i>p</i>	<i>para</i>

Abréviations

Ph	phényle
PhMe	toluène
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PyBox	pyridine <i>bis</i> (oxazoline)
QN	quinine
RMN	résonance magnétique nucléaire
rt	room temperature
salan	<i>N,N'</i> - <i>bis</i> (<i>o</i> -hydroxybenzyl)-1,2-diaminoéthane
salen	2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénolato- <i>N,N'</i> -éthylènebis (salicylimine)
SCE	saturated calomel electrode (électrode au calomel saturée en KCl)
T	température
t	temps de réaction
t.a.	température ambiante
T.A.H.	transfert d'atome d'hydrogène
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5- dimethanol
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf	triflate ou trifluorométhylsulfonate
TFA	trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TLC	thin layer chromatography
TMAN	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyl-1,8-naphthalènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tol	tolyle
Ts	tosyle ou <i>p</i> -toluènesulfonyl
Xantphos	4,5- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
δ	déplacement chimique
ν	nombre d'onde
ρ	rendement

Introduction générale

Introduction générale

Un chercheur se qualifie par sa volonté et sa capacité à tout mettre en œuvre pour relever des défis. Ceci n'est pas une définition stricte du terme, mais il semblerait que ce soit un point commun incontestable à toutes les personnes étant amenées à chercher, dans un domaine ou dans un autre. Dans le contexte actuel de notre société, les Hommes font face à différents défis économiques et environnementaux de taille. Pour les chimistes organiciens, l'enjeu majeur du siècle dernier, de l'actuel et certainement du prochain est de parvenir à conserver et développer tous les bienfaits apportés par la synthèse organique tout en préservant la nature et en gérant les ressources naturelles, sans oublier les considérations économiques qui doivent bien entendu être constamment prises en compte.

En chimie organique, les catalyseurs, éléments permettant d'accélérer la vitesse d'une réaction sans intervenir dans le bilan final de celle-ci, sont des outils indispensables aussi bien pour la réalisation de certaines transformations que pour la mise au point de conditions réactionnelles minimisant les dépenses énergétiques et les déchets générés au cours de la réaction. Parmi les différents types de catalyseurs, les complexes métalliques se sont distingués grâce à leur formidable capacité à activer les composants d'une réaction dont la diversité semblerait sans limites. Leur efficacité repose principalement sur deux points : les propriétés intrinsèques du centre métallique et la possibilité d'ajuster les propriétés du complexe en jouant sur la nature des ligands. Cependant, même si ce pan de la chimie organique a largement fait ses preuves et continue d'être exploité aussi bien en laboratoire qu'en industrie, il ne jouit pas d'un traitement de faveur face aux problèmes environnementaux et économiques actuels. En effet, ces complexes métalliques représentent, au même titre que le pétrole ou le charbon, des ressources non renouvelables dont il est nécessaire de gérer la consommation. Or en catalyse organométallique, de nombreuses méthodologies reposent sur l'utilisation de métaux nobles. Ces métaux, au nombre de huit (le ruthénium, le rhodium, le palladium, l'argent, l'osmium, l'iridium, le platine et bien sûr l'or) sont définis par leur résistance à la corrosion et à l'oxydation, mais sont aussi qualifiés de métaux précieux du fait de leur rareté et de leur coût. C'est pour cette raison qu'une attention toute particulière est aujourd'hui portée sur les propriétés des complexes à base de métaux non nobles et de leurs potentielles applications en catalyse. Deux objectifs majeurs sont généralement associés à ces recherches :

Introduction générale

- être capable de substituer des catalyseurs à base de métaux précieux par des complexes à base de métaux non nobles, c'est-à-dire à base de ressources plus abondantes et plus abordables
- utiliser ces complexes pour optimiser des méthodologies déjà existantes et mieux encore, en développer de nouvelles permettant de réaliser des réactions inédites à ce jour

C'est dans ce contexte que nous nous sommes placés tout au long de nos travaux, et nous avons choisi de concentrer nos efforts sur le développement de méthodologies basées sur la catalyse au cobalt et au niobium. Pour cela nous nous sommes intéressés à l'emploi de ces métaux pour catalyser des réactions d'hydrofonctionnalisation de liaisons multiples carbone-carbone.

La catalyse au cobalt, en plein essor actuellement, représente un axe de recherche majeur dans l'équipe qui a travaillé sur la synthèse et l'utilisation de complexes de cobalt bien définis à basse valence. Ces catalyseurs ont montré une forte efficacité pour diverses réactions, en particulier des réactions d'activation C-H, tout en permettant l'élucidation de mécanismes réactionnels. Dans ce cadre, nous avons tenté d'étendre le champ d'application de ces catalyseurs à un autre type de réactivité : l'hydroboration d'alcynes. Ce projet sera présenté dans un premier chapitre, consacré en premier lieu à l'étude bibliographique de la catalyse par des complexes bien définis de cobalt à basse valence et à la réaction d'hydroboration d'alcynes, puis à la présentation des résultats que nous avons obtenus en hydroboration d'alcynes ainsi qu'à l'extension de cette méthodologie à la réaction de diboration d'alcynes.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à un métal nettement moins connu en chimie organique, le niobium. Nous avons tenté de promouvoir l'utilisation de ce métal en catalyse. Pour ce faire nous avons étudié son potentiel pour catalyser diverses réactions d'hydrofonctionnalisation d'allènes, d'alcènes et d'alcynes. Ces réactions, certes bien connues, sont des outils efficaces pour la synthèse d'hétérocycles. Dans le second chapitre seront tout d'abord présentées la chimie du niobium et la littérature existante quant aux réactions d'hydroalkoxylation intramoléculaires d'allènes et d'alcènes. Dans un second temps, nous montrerons comment un système catalytique binaire, faisant appel à un complexe de niobium et à un sel d'argent, constitue un système efficace pour catalyser un large panel de réactions d'hydrofonctionnalisation.

Introduction générale

Toujours focalisés sur le potentiel du niobium en catalyse organométallique, nous avons souhaité poursuivre notre étude pour tenter de développer une version énantiosélective de la réaction d'hydroalkoxylation de façon à rendre la catalyse au niobium encore plus attractive. Nous avons ainsi essayé de montrer que des complexes de niobium étaient non seulement capables de générer une réactivité mais aussi d'induire une chiralité. Le contexte de ce challenge, les tentatives que nous avons réalisées et les difficultés que nous avons rencontrées seront exposés dans un dernier chapitre.

Chapitre 1 : Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de cobalt

Chapitre 1 : Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de cobalt

Introduction

L'hydroboration d'alcynes, et notamment d'alcynes internes, constitue une voie d'accès privilégiée à des précurseurs de synthèse à haute valeur ajoutée. En effet, elle permet la synthèse d'esters vinylboroniques qui sont des réactifs de choix pour des réactions de couplage croisé, largement utilisées aussi bien en laboratoire qu'en industrie. Certes les réactions d'hydroboration ont été énormément étudiées au cours des cinquante dernières années et des méthodes efficaces ont été développées. Malgré tout, les questions de chimio-, régio- et stéréosélectivités que pose cette réaction en font un défi perpétuel. L'objectif commun à tous les chercheurs est de mettre au point des stratégies efficaces et versatiles, permettant chacune d'accéder sélectivement à un type d'ester vinylboronique particulier. D'autre part, si l'on tient compte des problématiques actuelles d'utilisation et de gestion des ressources, le développement de méthodes mettant en jeu des catalyseurs à base de métaux non nobles est une nécessité. Parmi eux, le cobalt s'est petit à petit imposé dans la liste des métaux efficaces et viables aussi bien pour son abondance que son faible coût et sa toxicité modérée. Notre équipe, qui jouit d'une expertise accrue dans le domaine de la catalyse au cobalt, a démontré au cours des dernières années le fort potentiel d'une famille de complexe $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_n(\text{R})]$ pour des réactions impliquant l'activation de liaisons C–H et Si–H. Dans le cadre de ce projet, nous avons voulu exploiter les capacités de ces complexes en catalyse pour le développement de réactions originales d'hydroboration d'alcynes internes. Dans un second temps, nous avons tenté d'élargir le champ d'application de ces complexes non plus à des réactions d'hydrofonctionnalisation, mais de double fonctionnalisation.

Dans un premier temps sera exposé un rappel bibliographique sur l'utilisation en catalyse des complexes bien définis de cobalt(0) ou de cobalt(I), aussi bien en activation de liaisons C–H que Si–H. Puis un bref historique de la réaction d'hydroboration sera présenté, suivi d'un récapitulatif des grandes avancées dans ce domaine. Nous présenterons ensuite les résultats majeurs que nous avons obtenus dans le cadre de ce projet, et les conclusions que nous avons

pu en tirer. Les premiers résultats obtenus pour des réactions de diboration seront finalement exposés.

I. Rappels bibliographiques

I.1. Catalyse par des complexes bien définis de cobalt à basse valence

I.1.1. Activation de liaisons C–H par des complexes bien définis de cobalt à basse valence

Klein a réalisé d'importantes études sur les propriétés des complexes de cobalt à basse valence, et il a notamment montré en 1993 la capacité de ce type de complexes à activer des liaisons C–H.¹ Au cours de cette étude réalisée avec des quantités stœchiométriques de cobalt(0) ou de cobalt(I), Klein a révélé la différence cruciale de réactivité entre deux complexes apparentés en fonction de la nature des ligands portés. En présence d'un diazène, le complexe de cobalt(0) $[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{PMe}_3)_3]$ subit un échange de ligand, conduisant à la coordination du diazène et à la libération d'éthylène (Schéma I.1, équation 1).² En revanche, le complexe de cobalt(I) $[\text{Co}(\text{Me})(\text{PMe}_3)_4]$ réagit avec l'azobenzène selon une réaction de cyclométallation pour conduire au cobaltacycle à cinq chaînons, entraînant la libération d'une molécule de méthane (Schéma I.1, équation 2). Dans ce deuxième cas, la réaction procède bien comme précédemment par un premier échange de ligand entre l'azobenzène et une molécule de triméthylphosphine. Dans ce nouveau complexe, l'azobenzène agirait alors comme groupement directeur permettant ainsi l'addition oxydante du cobalt dans la liaison C–H. Par la suite Klein démontra qu'il était possible d'utiliser ce même complexe de cobalt pour activer des liaisons C–H portées par divers arènes fonctionnalisés par des atomes de phosphore,³ d'oxygène,⁴ d'azote⁵ ou encore de soufre.⁶

¹ H.-F. Klein, M. Helwig, U. Koch, U. Flörke, H. J. Z. Haupt, *Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **1993**, 48, 778–784.

² H.-F. Klein, M. Helwig, M. Karnop, H. König, B. Hammerschmitt, G. Cordier, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **1993**, 48, 785–793.

³ (a) H.-F. Klein, S. Schneider, M. He, U. Floerke, H.-J. Haupt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2295–2301. (b) H.-F. Klein, R. Beck, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1380–1387.

⁴ S. Camadanli, R. Beck, U. Flörke, H.-F. Klein, *Dalton Trans.* **2008**, 5701–5704.

⁵ H.-F. Klein, S. Camadanli, R. Beck, D. Leukel, U. Flörke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 975–977.

⁶ R. Beck, H. Sun, X. Li, S. Camadanli, H.-F. Klein, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3253–3257.

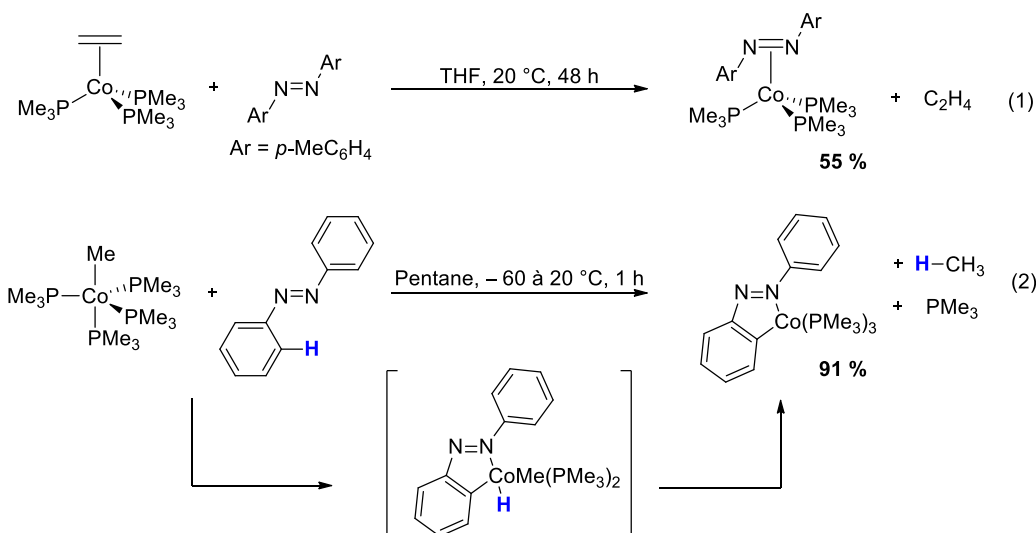


Schéma I.1. Réaction entre des complexes de cobalt(0) ou (I) et des dérivés de l'azobenzène

En réalité le concept de C–H activation, cette fois-ci dans sa version catalytique, avait déjà été exploité en 1955 par Murahashi.⁷ A partir de la *N*-benzylidèneaniline, en présence de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ sous atmosphère de monoxyde de carbone, il a réalisé la synthèse de la 2-phénylisoinдолinone (Schéma I.2). Ceci constitue le premier exemple de catalyse organométallique permettant la fonctionnalisation de liaison C–H assistée par chélation. En effet, on suppose que cette réaction passe par une étape de cyclométallation suivie de l'insertion de CO dans le cobaltacycle et d'une élimination réductrice permettant de conduire au produit cyclisé et à la régénération du catalyseur. Ce travail a cependant été limité par les conditions réactionnelles de température et de pression pour le moins drastiques.

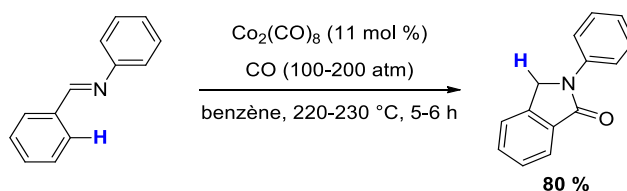


Schéma I.2. Synthèse d'indolinone par *ortho*-carbonylation catalysée par un complexe de cobalt

⁷ S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6403–6404.

Malgré ce résultat déjà fort prometteur, il faudra attendre 1994 pour voir apparaître de nouvelles avancées significatives dans le domaine, en complément des travaux préliminaires de Klein développés en version stœchiométrique. En effet, Kisch publia la première réaction d'hydroarylation d'alcynes catalysée par un complexe de cobalt(I) $[\text{CoH}(\text{N}_2)(\text{PPh}_3)_3]$ à partir de dérivés de l'azobenzène et de diphénylacétylène (Schéma I.3).⁸ Ces résultats ont constitué la première preuve de concept concernant la possibilité non seulement d'activer des liaisons C–H aromatiques avec des complexes de cobalt, mais aussi, et de manière beaucoup plus intéressante, d'utiliser les métallacycles intermédiaires comme espèces actives pouvant réagir avec des liaisons multiples C–C pour conduire aux produits d'hydroarylation correspondants. Cependant, cette méthodologie présente différentes limites de par la quantité encore importante de catalyseur utilisée et de son champ d'application réduit au diphénylacétylène et aux dérivés de l'azobenzène.

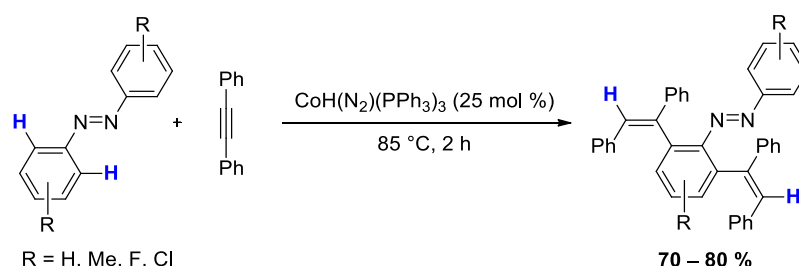


Schéma I.3. Hydroarylation de dérivés de l'azobenzène catalysée par un complexe de cobalt(I)

A partir de ces travaux, et particulièrement depuis la dernière décennie, l'utilisation de complexes de cobalt à basse valence pour catalyser des réactions d'hydroarylation d'alcynes et d'alcènes, et plus généralement des réactions de C–H activation, a été largement développée.

Deux stratégies se sont distinguées au fil des années. Une première consiste à utiliser un système catalytique ternaire composé d'un sel de cobalt(II) (stable et facile d'utilisation), d'un ligand (le plus souvent de type phosphine ou encore NHC) et d'un réducteur par exemple un organomagnésien ajouté dans des proportions similaires à celle du catalyseur, voire en excès. Yoshikai a été le premier à mettre en évidence l'efficacité d'un tel système pour l'hydroarylation d'alcynes.⁹ Cette méthodologie a par la suite été largement étendue à d'autres

⁸ G. Halbritter, F. Knoch, A. Wolski, H. Kisch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1603–1605.

⁹ K. Gao, P.-S. Lee, T. Fujita, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12249–12251.

types de réactions : l'hydroarylation d'oléfines, l'hydroacylation et les couplages croisés avec des halogénures aromatiques, vinyliques ou aliphatiques.¹⁰ La seconde stratégie est quant à elle basée sur l'utilisation de complexes de cobalt(0) ou de cobalt(I) bien définis. Ces complexes, malgré leur sensibilité à l'air, ont l'avantage d'être efficaces sans l'ajout d'un quelconque additif. En effet, la présence d'un agent réducteur tel qu'un organomagnésien a pour conséquence directe de limiter le champ d'application des méthodologies développées en raison d'une faible tolérance fonctionnelle. D'autre part, générer une espèce catalytique active *in situ* à partir d'un mélange de composés présente certains inconvénients. En effet il est souvent délicat de déterminer le rôle exact de chacun de ces composés ainsi que la nature réelle de l'espèce catalytique. De ce fait, élucider le mécanisme de la réaction étudiée devient délicat. Au contraire, l'utilisation d'un complexe bien défini comme catalyseur de départ constitue un premier pas vers la connaissance du mode d'action de ce dernier. Pour toutes ces raisons, depuis ces quatre dernières années, notre équipe a cherché à exploiter cette seconde stratégie, basée sur l'utilisation de complexes de cobalt isolés de basse valence (0) ou (I) de la famille $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_n(\text{R})]$. L'objectif était de développer des séquences « activation de liaisons C–H / hydrofonctionnalisation » en version catalytique, avec la possibilité de procéder dans chaque cas à des études mécanistiques.

Dans la continuité des travaux de l'équipe, ces complexes de cobalt ont dans un premier temps été logiquement utilisés de manière efficace pour le développement de réactions de cycloaddition $[2+2+2]$.¹¹ De manière intéressante, un autre type de réactivité a été décelé dans le cadre de ces études : la dimérisation régio- et stéréosélective d'alcynes terminaux (Schéma I.4).¹² En effet, en présence d'une quantité catalytique de $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$, les dérivés de l'acétylène dimérisent, formant ainsi sélectivement les (*E*)-1,4-énynes correspondants.

¹⁰ Revues récentes sur la C–H activation au cobalt : (a) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208–1219. (b) X.-H. Cai, B. Xie, *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 121–150. (c) M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525. (d) M. Usman, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang, Z.-H. Guan, *Synthesis* **2017**, *49*, 1419–1443.

¹¹ S. Ventre, C. Simon, F. Rekhroukh, M. Malacria, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5830–5835.

¹² S. Ventre, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2584–2590.

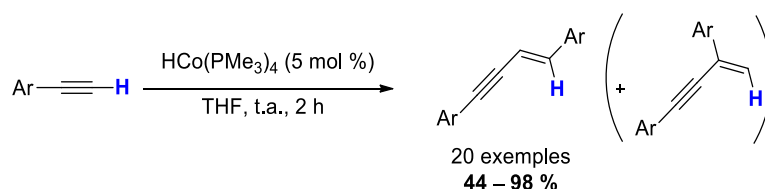


Schéma I.4. Dimérisation (*E*)-sélective de dérivés arylacétylènes catalysée au cobalt

De manière encore plus intéressante, l'étude mécanistique incluant des calculs DFT (density functional theory) a révélé que cette réaction reposait sur une activation de la liaison C–H d'une des deux molécules d'arylacétylène impliquées dans la dimérisation (Schéma I.5). En effet, après échange de ligands et coordination de deux molécules de substrat sur le cobalt pour former l'intermédiaire **A** s'en suivrait une étape d'addition oxydante du centre métallique dans la liaison C–H acétylénique, générant une nouvelle espèce **B** de cobalt(III). Cet intermédiaire subirait alors préférentiellement une étape d'hydrocobaltation puis une élimination réductrice permettant la formation de l'intermédiaire **D** qui, après échange de ligand, conduirait à la libération du produit et la régénération de l'espèce active. Il est à noter que lors de cette étude, le complexe de cobalt(0) $\text{Co(PMe}_3)_4$ s'est révélé être lui aussi très efficace.

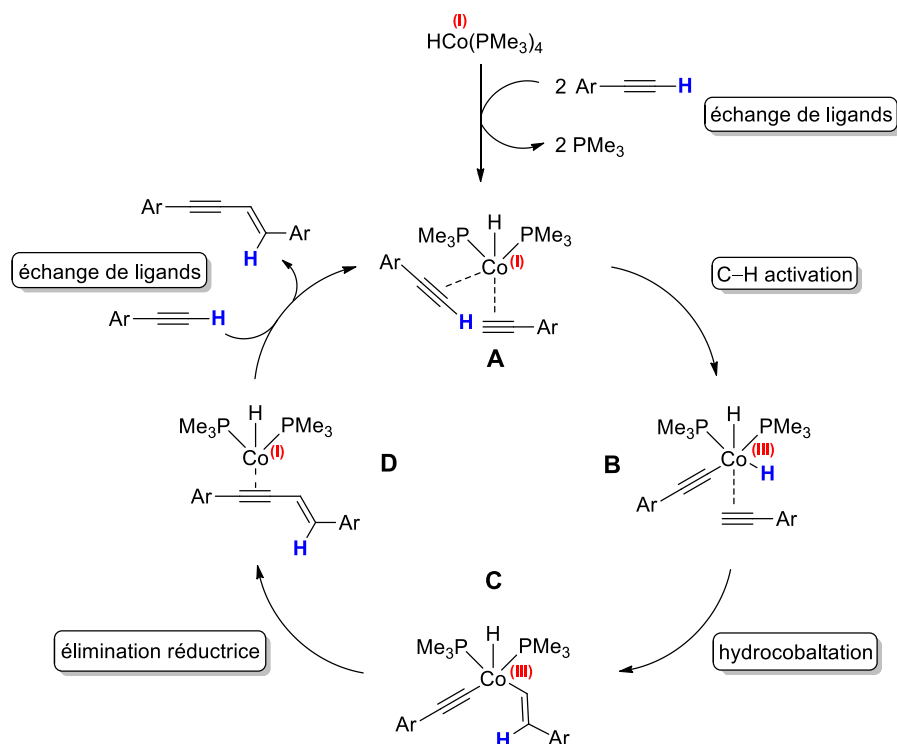


Schéma I.5. Proposition mécanistique pour la dimérisation de dérivés arylacétylènes catalysée au cobalt

Outre son intérêt synthétique, cette réaction représente surtout une preuve de concept indiquant la possibilité d'utiliser ce type de complexes pour réaliser des réactions nécessitant une étape élémentaire de C–H activation initiale. Suite à cette découverte prometteuse, un travail conséquent a été entrepris dans le but de démontrer le potentiel de tels systèmes catalytiques pour l'activation de liaisons C–H et leur fonctionnalisation.

Dans un premier temps, la réactivité avérée de ces complexes de cobalt vis-à-vis de liaisons C–H a été exploitée dans le but de développer des réactions d'hydrofonctionnalisation *via* l'activation de liaisons C–H *ortho*-dirigée. La stratégie était d'utiliser un groupement directeur, capable de chélater le métal, et de ce fait assister l'addition oxydante du centre métallique dans la liaison C–H (Schéma I.6). Ce concept, bien connu aujourd'hui, a déjà été largement étudié avec un grand nombre de métaux de transition, notamment des métaux nobles tels que le rhodium, le palladium ou le ruthénium.¹³

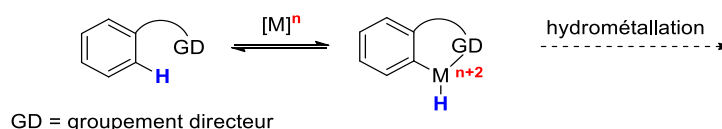


Schéma I.6. Activation C–H *ortho*-dirigée et *post*-fonctionnalisation

En ce qui concerne les complexes de cobalt à basse valence, leur utilisation avantageuse pour l'activation *ortho*-assistée de liaisons C–H a été démontrée par Yoshikai.^{10a} En effet, il a constaté qu'une céto-imine portant un substituant *p*-méthoxyphényle était un groupement directeur de choix pour diriger l'addition oxydante du cobalt dans une liaison C–H en position *ortho*. Ceci lui a permis de développer des méthodologies efficaces et économiques de fonctionnalisation directe de molécules aromatiques. Cependant, même si les résultats obtenus pour ces différentes réactions d'hydroarylation sont plus que satisfaisants, les systèmes catalytiques utilisés par Yoshikai posent certains problèmes. L'utilisation d'un excès de réactif de Grignard pour la génération de l'espèce catalytique active a pour conséquence de limiter la tolérance fonctionnelle du système, de rendre difficile l'identification de l'espèce active et du coup l'étude mécanistique. De plus, l'utilisation d'un système catalytique ternaire (sel de cobalt,

¹³ (a) B. Zhao, Z. Shi, Y. Yuan, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 886–896. (b) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792–9826.

ligand, réactif de Grignard) rend souvent difficile et fastidieuse l'optimisation des conditions réactionnelles. Pour toutes ces raisons, il paraissait judicieux et opportun de proposer une nouvelle méthodologie de C–H activation assistée par chélation, catalysée par des complexes bien définis de cobalt à basse valence. A partir des complexes de cobalt de type $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_n(\text{R})]$, l'équipe a ainsi pu mettre au point une autre méthode pour l'hydroarylation d'alcynes à partir des mêmes céto-imines aromatiques (Schéma I.7).¹⁴ Cette réaction est complémentaire à celle décrite par Yoshikai puisqu'elle produit les adduits correspondants avec une haute sélectivité *trans* (hydroarylation *syn*-sélective dans le cas de la méthode de Yoshikai). Elle présente également certains avantages, notamment en ce qui concerne sa tolérance fonctionnelle et la possibilité de rationaliser le mécanisme réactionnel. Pour cette étude, le complexe de cobalt(0) $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ a été défini comme catalyseur de choix puisqu'il permettait d'obtenir des rendements légèrement meilleurs que le complexe de cobalt(I) $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$.

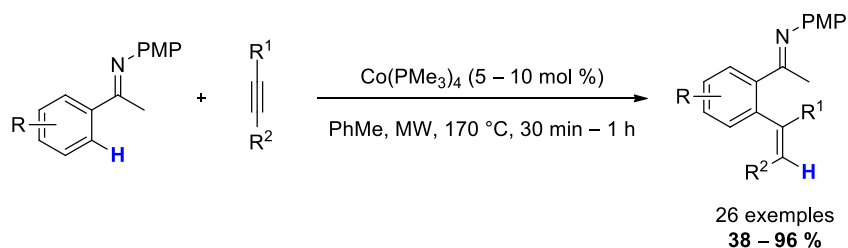


Schéma I.7. Hydroarylation *anti*-sélective d'alcynes à partir d'imines aromatiques catalysée au cobalt

L'espèce catalytique de cobalt étant bien définie au départ, des études de marquage au deutérium combinées à des études théoriques ont permis de montrer que le cycle catalytique reposait sur une étape concertée de C–H activation et de transfert d'hydrogène entraînant la formation de l'intermédiaire **B** (Schéma I.8). La stéréosélectivité *anti* s'expliquerait quant à elle par une étape ultérieure d'isomérisation de la double liaison carbone–carbone assistée par le cobalt.¹⁵

¹⁴ B. J. Fallon, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, M. Petit, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2448–2451.

¹⁵ (a) A. Schmidt, A. R. Nödling, G. Hilt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 801–804. (b) O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3517–3525.

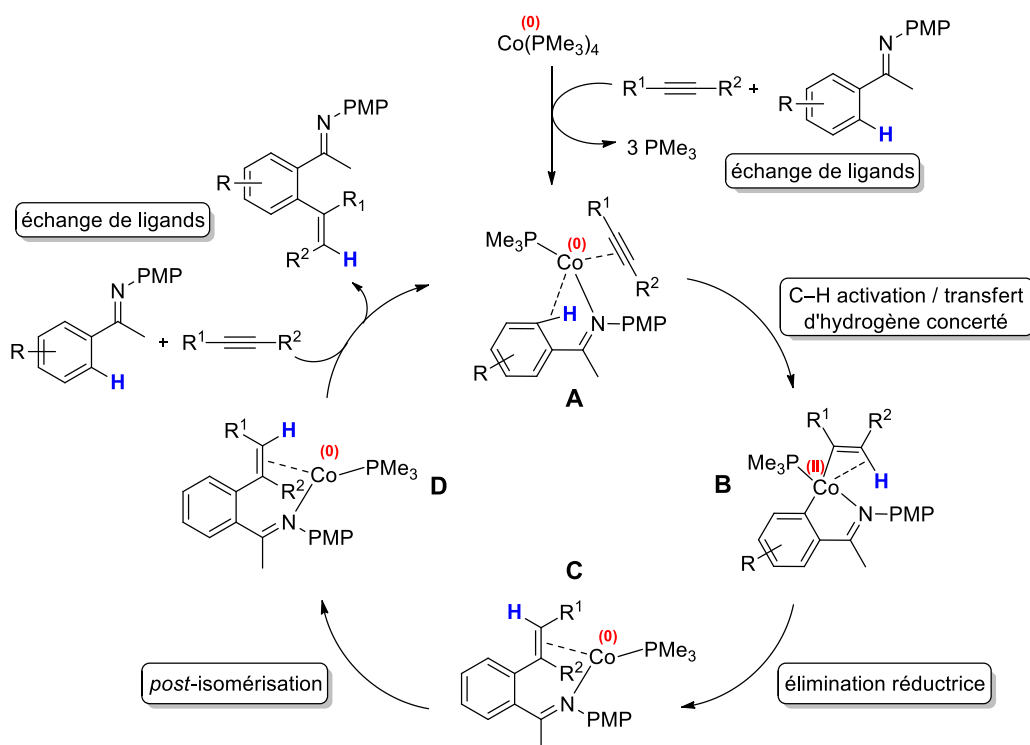


Schéma I.8. Proposition mécanistique pour l'hydroarylation *anti*-sélective d'alcynes catalysée au cobalt

Cette stratégie s'est avérée être aussi extrêmement efficace pour l'hydroarylation intra- et intermoléculaire d'alcynes et d'alcènes à partir de dérivés indoliques (Schéma I.9).¹⁶ Une fois encore, il a été démontré que le mécanisme de cette réaction passerait par une étape concertée de C-H activation et de transfert de l'hydrogène porté par l'indole sur la liaison multiple carbone-carbone, suivie de l'élimination réductrice du dérivé indolique nouvellement fonctionnalisé en position 2. Dans le cas des alcynes, l'isomérisation ultérieure de la double liaison conduisant à une sélectivité *anti* est une fois encore observée.

¹⁶ B. J. Fallon, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, M. Petit, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2292–2295.

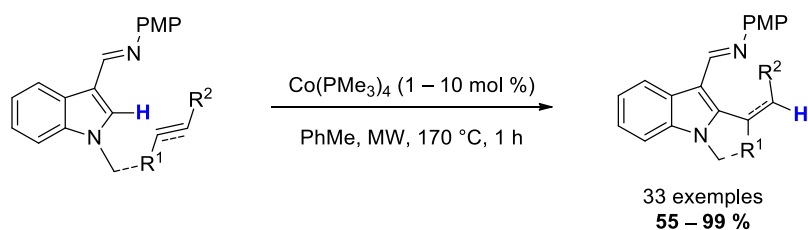


Schéma I.9. Hydroarylations intra- et intermoléculaire d'alcynes et d'alcènes à partir de dérivés indoliques catalysées au cobalt

Enfin l'équipe a montré qu'en utilisant les mêmes catalyseurs de cobalt(I) et de cobalt(0), il était possible de synthétiser des 1,2-dihydropyridines, et ce en réalisant la C–H activation en position 3 d'imines α,β -insaturées, suivie par le transfert de l'hydrogène sur l'alcyne et d'une élimination réductrice. Cette dernière étape générerait un azatriène **A** qui serait ensuite sujet, dans les conditions réactionnelles de haute température, à une étape de 6π -électrocyclisation (Schéma I.10).¹⁷

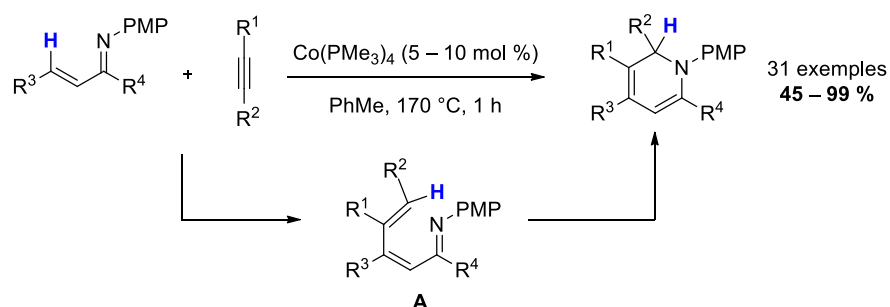


Schéma I.10. Synthèse de 1,2-dihydropyridines via une séquence de C–H activation catalysée au cobalt suivie d'une 6π -électrocyclisation

I.1.2. Activation de liaisons Si–H par des complexes bien définis de cobalt à basse valence

De nombreuses avancées ont été réalisées dans le domaine de l'activation de liaisons C–H avec des complexes de cobalt. Assez naturellement, des recherches ont aussi été entreprises pour permettre l'activation de liaisons Si–H. En effet, l'hydrosilylation de liaisons multiples carbone–carbone constitue une méthode efficace et extrêmement intéressante pour la formation

¹⁷ B. J. Fallon, J.-B. Garsi, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *ACS Catal.* **2015**, 5, 7493–7497.

de composés silylés,¹⁸ réactifs importants en synthèse organique. Les vinylsilanes, composés issus de l'hydrosilylation d'alcynes, représentent une famille particulièrement précieuse de molécules organiques, puisqu'ils peuvent être soumis à une large gamme de réactions chimiques incluant les réactions de couplages croisés, la protodésilylation, la cycloaddition, la métathèse d'oléfines tout comme l'oxydation de Tamao-Fleming.¹⁹ Bien que de nombreuses méthodes d'hydrosilylation d'alcynes aient été développées avec des catalyseurs à base de métaux nobles, et en particulier au platine, au ruthénium et au rhodium, la nécessité de mettre en évidence des catalyseurs moins chers, et faisant appel à des métaux non nobles, est apparue là aussi assez évidente. Dans ce contexte, une attention particulière a été portée sur la catalyse au fer,²⁰ au nickel²¹ et bien entendu au cobalt. Enfin, les réactions d'hydrosilylation peuvent théoriquement conduire à quatre vinylsilanes stéréoisomères (Schéma I.11). Selon la régiosélectivité de la réaction, l'hydrosilylation peut conduire au produit α si le groupement silylé est placé sur le carbone dit prioritaire (carbone substitué dans le cas d'un alcyne vrai), ou au produit β si le groupement silylé est positionné sur le carbone dit minoritaire (carbone portant l'hydrogène dans le cas d'un alcyne vrai). Dans le cas des alcynes disubstitués l'attribution des régioisomères α et β sera régie de la même façon selon les règles de Cahn Ingold Prelog. D'autre part, chaque régioisomère peut être présent sous la forme de deux stéréoisomères différents : les isomères (*E*) ou (*Z*).

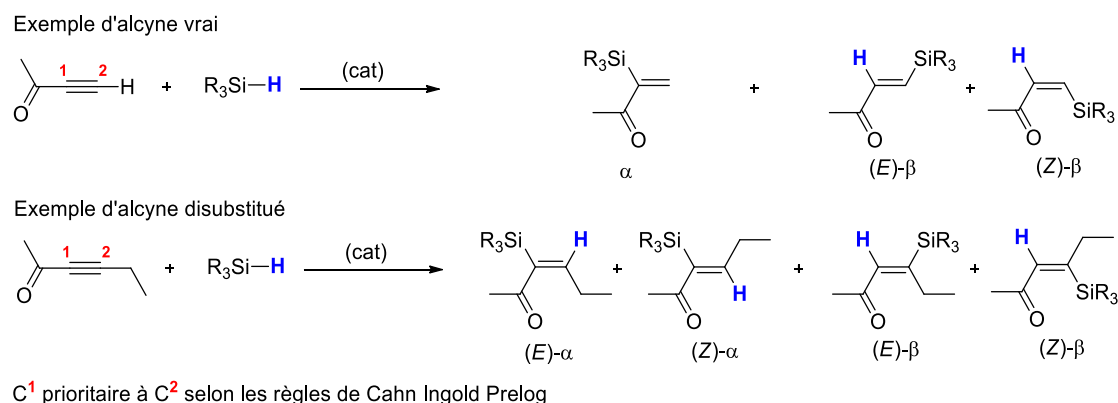


Schéma I.11. Exemples d'hydrosilylation d'alcynes - Nomenclature

¹⁸ *Hydrosilylation: a comprehensive review on recent advances* (Ed.: B. Marciniak), Springer, Amsterdam, **2009**.

¹⁹ T. Komiyama, Y. Minami, T. Hiyama, *ACS Catal.* **2017**, 7, 631–651.

²⁰ (a) M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, 7, 190–222. (b) A. J. Challinor, M. Calin, G. S. Nichol, N. B. Carter, S. P. Thomas, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2404–2409.

²¹ (a) M. R. Chaulagain, G. M. Mahandru, J. Montgomery, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7560–7566. (b) J. Berding, J. A. van Paridon, V. H. S. van Rixel, E. Bouwman, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 15, 2450–2458. (c) V. Srinivas, Y. Nakajima, W. Ando, K. Sato, S. Shimada, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 809, 57–62. (d) H. Tafazolian, R. Yoxheimer, R. S. Thakuri, J. A. R. Schmidt, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 5431–5440.

En 1998, Isobe décrit le premier exemple d'hydrosilylation en présence d'un catalyseur au cobalt.²² A cette période, il était déjà bien connu que le complexe de cobalt $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ pouvait réagir avec des fonctions alcynes pour former un autre complexe $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{C}_2\text{R}_2)$: cette réaction est en effet utilisée en synthèse organique pour la protection d'alcynes.²³ Alors qu'Isobe travaillait sur la réduction de ce type de complexes de cobalt dérivés du dicobalthexacarbonylacétylène, il a réalisé qu'il était aussi possible de décomplexer le cobalt grâce à l'ajout d'une quantité stœchiométrique de silane tertiaire conduisant à la formation du composé vinylsilane correspondant, avec des régiosélectivités variables selon le substrat engagé. Il a ensuite transposé ce concept au développement d'une méthodologie d'hydrosilylation d'alcynes catalysée par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ou encore mieux, par des complexes dicobalthexacarbonyl prédéfinis (Schéma I.12).²⁴ Cette méthode permet d'accéder à des régio- et stéréosélectivités excellentes en faveur du produit (Z)- α , mais s'avère être limitée à des dérivés thioacétylènes.

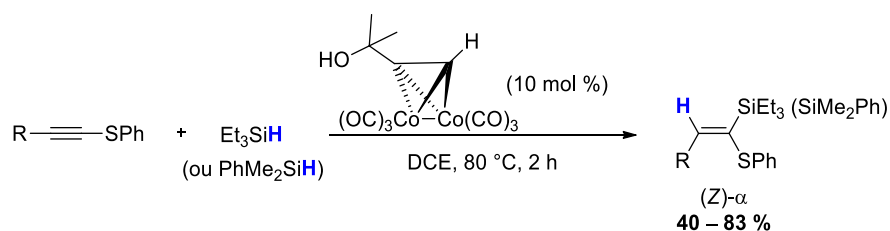


Schéma I.12. Hydrosilylation de thioacétylènes catalysée par des complexes de cobalt

Depuis, de nombreuses réactions d'hydrosilylation d'alcynes catalysées par des complexes de cobalt définis ont été développées, toujours avec un même défi d'efficacité en termes de réactivité, de chimiosélectivité, de régiosélectivité et de stéréosélectivité.²⁵ La plupart de ces travaux restent limités à l'hydrosilylation d'alcynes terminaux.²⁶ En 2016, Lu a publié dans la continuité des travaux de Deng, l'hydrosilylation d'alcynes terminaux et internes, hautement stéréosélective des produits de *syn* addition et régiosélective des produits de type Markovnikov,

²² S. Hosokawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2609–2612.

²³ P. L. Pauson, J. P. Stambuli, T.-C. Chou, B.-C. Hong, in *Octacarbonyldicobalt in Encycl. Reag. Org. Synth.* **2014**, 1–26.

²⁴ K.-H. Huang, M. Isobe, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4733–4740.

²⁵ J. Sun, L. Deng, *ACS Catal.* **2016**, 6, 290–300.

²⁶ (a) Z. Mo, J. Xiao, Y. Gao, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17414–17417. (b) Z. Zuo, J. Yang, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10839–10843. (c) W. J. Teo, C. Wang, Y. W. Tan, S. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4328–4332. (d) X. Du, W. Hou, Y. Zhang, Z. Huang, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1517–1521.

catalysée par un système binaire composé d'un complexe de cobalt(II) et d'un réducteur (Schéma I.13).²⁷ Ce système catalytique, particulièrement efficace au vu des faibles quantités de catalyseurs utilisées, permet de réaliser l'hydrosilylation d'un large panel de substrats. Avec un champ d'application allant des alcynes internes aux alcynes terminaux, portant des substituants tels que des groupements silylés, des éthers, ou encore des alcènes, ce système est remarquable de par sa chimio-, sa stéréo- et sa régiosélectivité, ainsi que pour les conditions douces et les temps de réaction particulièrement courts qui l'accompagnent. Ceci étant dit, le catalyseur utilisé requiert une synthèse multi-étapes mettant en jeu des substrats de départ relativement onéreux. De plus, l'utilisation d'un agent réducteur est nécessaire au succès de la réaction, ce qui limite forcément la compatibilité fonctionnelle au niveau de l'alcyne. Toutefois, seul l'emploi d'un silane secondaire, ici le diphénylsilane, permet d'observer des résultats satisfaisants.

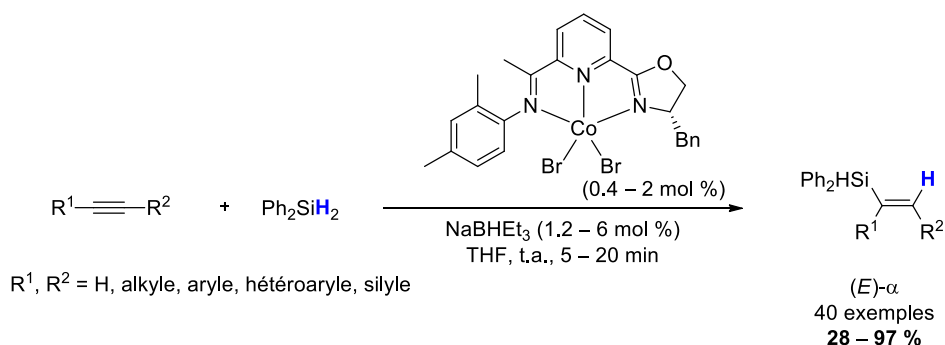


Schéma I.13. Hydrosilylation stéréosélective de type Markovnikov d'alcynes internes et terminaux catalysée par un système binaire

Toujours avec l'objectif d'utiliser un complexe de cobalt bien défini et facile d'accès (obtenu en une étape), et de façon à répondre aux problèmes de régio- et stéréosélectivités qui persistent encore avec les systèmes au cobalt existants, notre équipe a poursuivi ses recherches de façon à proposer une nouvelle méthodologie d'hydrosilylation régio- et stéréosélective d'alcynes disubstitués (Schéma I.14).²⁸ Il a été montré qu'avec 5 mol % de $HCo(PMe_3)_4$ il était possible de réaliser l'hydrosilylation efficace d'une large gamme d'alcynes avec des silanes diversement substitués. De manière générale, ces conditions permettent d'obtenir le produit d'hydrosilylation avec des régio- et stéréosélectivités importantes. Dans la plupart des cas la

²⁷ J. Guo, Z. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10835–10838.

²⁸ A. Rivera-Hernández, B. J. Fallon, S. Ventre, C. Simon, M.-H. Tremblay, G. Gontard, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4242–4245.

régiosélectivité semble être gouvernée essentiellement par des facteurs stériques, puisqu'elle est définie par l'encombrement provoqué par les groupements R_G (« gros » groupement) et R_P (« petit » groupement) portés par l'alcyne non symétrique. En revanche, les considérations stériques deviennent mineures lorsque l'alcyne possède un groupement tel qu'un ester capable de diriger l'hydrosilylation *via* coordination.¹¹

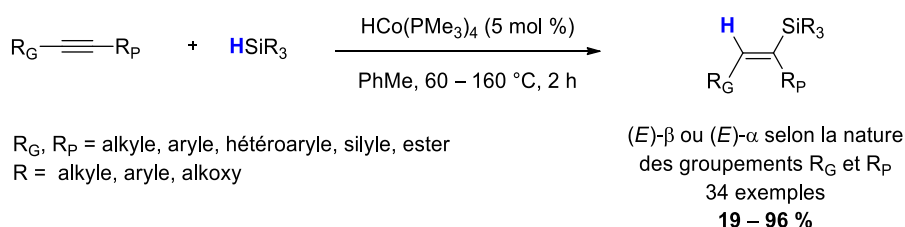


Schéma I.14. Hydrosilylation catalysée par un complexe de cobalt basse valence

D'un point de vue mécanistique, un certain nombre d'expériences réalisées en conditions stœchiométriques, combinées à des calculs DFT (density functional theory), ont montré que le mécanisme était similaire au mécanisme de type Chalk-Harrod (Schéma I.15).²⁹ La première étape serait l'addition oxydante du cobalt dans la liaison Si–H du silane. A notre grande satisfaction, le nouvel intermédiaire formé, le complexe dihydrure de cobalt(III) **B** a pu être isolé et caractérisé. S'en suivrait la coordination de l'alcyne au cobalt, puis l'étape déterminante pour la régiosélectivité : l'hydrocobaltation. En effet, de manière privilégiée, l'hydrogène serait positionné sur le carbone portant le substituant le plus encombrant (R_G). A l'inverse, le cobalt est quant à lui porté par le carbone le moins encombré (substitué par le groupement R_P). Le complexe de cobalt(III) **D** subirait enfin une étape d'élimination réductrice libérant le vinylsilane attendu et permettant la régénération de l'espèce catalytique.

²⁹ A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 16–21.

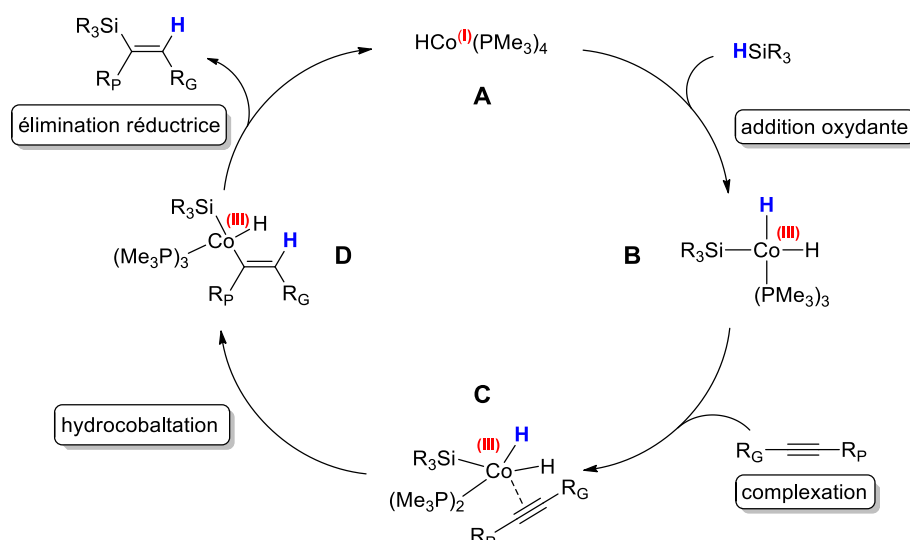


Schéma I.15. Proposition mécanistique pour l'hydrosilylation d'alcynes non symétriques catalysée par $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$

En se basant sur l'intégralité de ces travaux, et prenant en compte le potentiel catalytique des complexes de cobalt à basse valence tels que $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ ou $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$, nous avons souhaité poursuivre les recherches de manière à élargir le champ d'application de ces complexes pour la catalyse. Pour ce faire, nous nous sommes tournés vers les réactions d'hydroboration d'alcynes.

I.2. Hydroboration d'alcynes

I.2.1. Hydroboration d'alcynes – Résultats préliminaires

L'hydroboration, réaction impliquant l'addition d'une liaison B–H sur une insaturation, est l'une des réactions les plus étudiées en synthèse organique. Le bore possède trois électrons de valence ce qui implique que les composés borés sont déficients en électrons de par la présence d'une orbitale p vacante centrée sur le bore. Dans le cas d'hydrocarbures insaturés, la réaction d'hydroboration en présence de BH_3 est connue pour procéder de la manière suivante (Schéma I.16).³⁰ Un recouvrement orbitalaire entre le système π de l'insaturation et l'orbitale p vacante du bore conduirait à la formation d'un état de transition à quatre centres. La liaison carbone–bore serait la première à se créer ce qui impliquerait une polarisation du système π due à la

³⁰ H. C. Brown, J. Chandrasekharan, K. K. Wang, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1387–1414.

délocalisation de sa densité électronique vers l'atome de bore. Logiquement, le défaut de charge apparaît sur le carbone le plus prompt à stabiliser un intermédiaire de type carbocationique, ceci justifiant la régiosélectivité finale observée après formation de la nouvelle liaison C-H. En conclusion, pour ces conditions d'hydroboration, la réaction procède selon une addition *syn* de la liaison B-H sur l'insaturation avec une régiosélectivité de type *anti*-Markovnikov, considérant le fait que l'hydrogène se retrouve finalement sur le carbone le plus substitué. Toutefois, dans des conditions moins classiques d'hydroboration (substituants sur l'insaturation, utilisation d'un borane plus sophistiqué), les paramètres stériques sont à prendre en compte tout autant que les paramètres électroniques pour expliquer la régiosélectivité de la réaction.

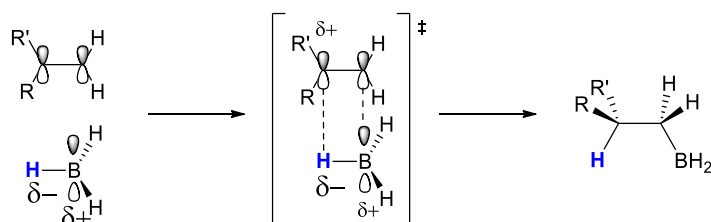
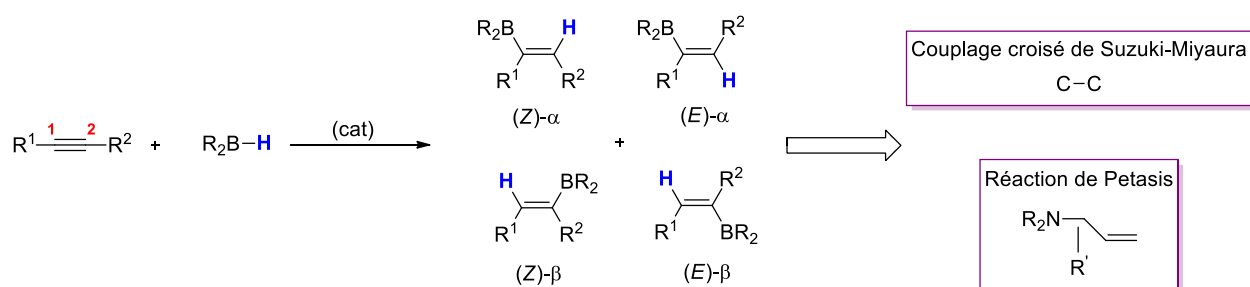


Schéma I.16. Mécanisme général de l'hydroboration d'oléfines non catalysée

Si cette réaction chimique est encore aujourd'hui l'une des réactions clés en synthèse organique, c'est parce qu'elle permet d'accéder à des composés borés qui représentent des précurseurs à haute valeur ajoutée en synthèse. En particulier, l'hydroboration d'alcynes conduit à la formation de vinylboranes qui sont des intermédiaires de choix en synthèse organique. Outre leur inhérente stabilité, leur faible toxicité, et leur compatibilité avec un grand nombre de groupements fonctionnels, ils sont utilisés comme précurseurs pour la formation sélective de liaisons C-C par des réactions de couplage croisé ou encore pour la formation d'amines allyliques par la réaction de Petasis (Schéma I.17). Parce que l'intérêt majeur de ces composés est leur utilisation en synthèse organique, une attention particulière des chercheurs est portée depuis plus d'un demi-siècle sur le contrôle des régio- et stéréosélectivités de cette transformation, qui constitue un facteur majeur au succès de cette stratégie en synthèse. En effet, comme dans le cas précédent des réactions d'hydrosilylation d'alcynes, quatre produits différents peuvent être obtenus.

Chapitre 1



C¹ prioritaire à C² selon les règles de Cahn Ingold Prelog

Schéma I.17. Hydroboration d'alcynes, enjeux et intérêts

L'hydroboration a été découverte en 1956 par H. C. Brown,³¹ qui a par la suite largement contribué au développement de cette méthodologie,³² à tel point qu'il a été récompensé du prix Nobel de Chimie en 1979 pour l'intégralité de sa contribution dans le domaine de la chimie du bore. Il a d'abord remarqué que les oléfines étaient capables de réagir soit avec du borohydrure de sodium en présence d'un acide de Lewis, soit avec du diborane, pour former les trialkylboranes correspondants (Schéma I.18). A partir de cette première observation, il a réalisé d'importants travaux mettant en évidence la possibilité de réaliser des réactions d'hydroborations d'alcynes, de dérivés carbonylés et de nitriles.

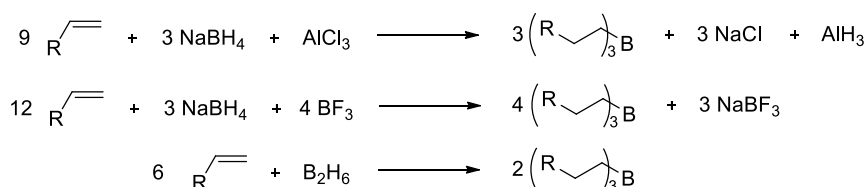


Schéma I.18. Premières hydroborations d'alcènes

En ce qui concerne l'hydroboration d'alcynes, le premier exemple à avoir été décrit est celui de l'hydroboration d'alcynes terminaux et internes portant des substituants aliphatiques.³³ A ce stade, il est primordial de distinguer les alcynes vrais des alcynes disubstitués, car leurs réactivités, ainsi que les problématiques qui leurs sont associées sont tout à fait différentes.

De manière générale, il a été observé que dans le cas des alcynes terminaux, le produit d'hydroboration est plus réactif que l'alcyne de départ ce qui a pour conséquence de favoriser

³¹ H. C. Brown, B. C. Subba, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694–5695.

³² H. C. Brown, *Hydroboration*, W. A. Benjamin, New York, **1962**.

³³ H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1512.

la dihydroboration à défaut de la monohydroboration (Schéma I.19, équation 1). Pour pallier ce problème, il est nécessaire d'utiliser des boranes secondaires portant des substituants encombrants (Schéma I.19, équation 2). C'est ainsi que le disiamylborane (*bis*(1,2-diméthylpropyl)borane) a fait son apparition parmi les réactifs classiques d'hydroboration. Brown a montré par le même temps que ces vinylboranes pouvaient être transformés en alcènes et aldéhydes respectivement par des réactions de protodéborylation et d'oxydation. Si la réduction de l'alcyne en alcène ne nécessite pas de régiosélectivité, ni de stéréosélectivité particulière pour l'étape d'hydroboration, ce n'est pas le cas de la réaction d'oxydation. En effet la transformation de type *anti*-Markovnikov de l'alcyne en aldéhyde et non en cétone repose sur une étape d'hydroboration régiosélective où le groupement boré se retrouve en position terminale.

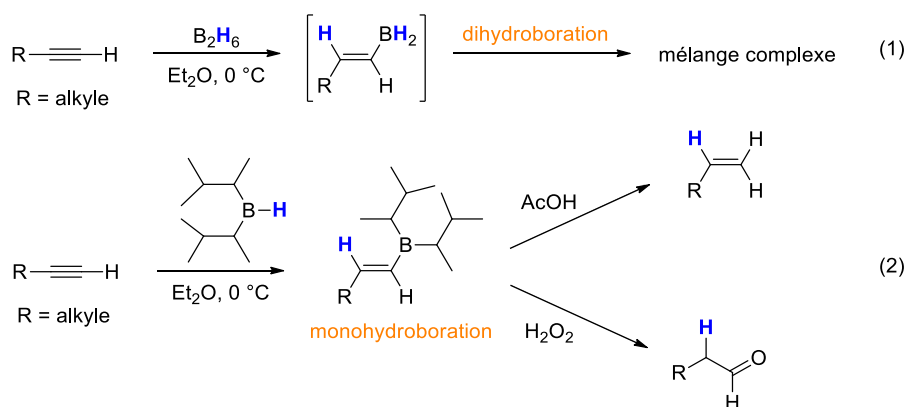


Schéma I.19. Hydroboration d'alcynes terminaux et fonctionnalisation

Pour ce qui est des alcynes internes, Brown a montré que ces derniers posaient moins de problèmes lorsqu'ils étaient mis en réaction avec du diborane, puisque le produit d'hydroboration est moins réactif que l'alcyne de départ. Par conséquent, la dihydroboration est défavorisée et la réaction s'arrête au stade de la monohydroboration (Schéma I.20, équation 1). Ceci étant dit, un problème majeur avec les alcynes disubstitués est la régiosélectivité de la réaction. Même si ces derniers réagissent très bien en présence de dialkylboranes, pour donner des produits de *syn* addition de la liaison B-H, cette étape n'est cependant pas régiosélective. Contrairement aux alcynes terminaux, la différence entre les deux carbones de la triple liaison n'est pas suffisante pour permettre une distinction nette ce qui entraîne de fait l'obtention d'un mélange de régioisomères. Ceci ne permet donc pas de réaliser la transformation efficace et sélective des alcynes en cétones correspondantes, mais peut tout de même permettre la

réduction des alcynes en oléfines (*Z*) par ajout d'acide acétique sur les vinylboranes préalablement obtenus (Schéma I.20, équation 2).

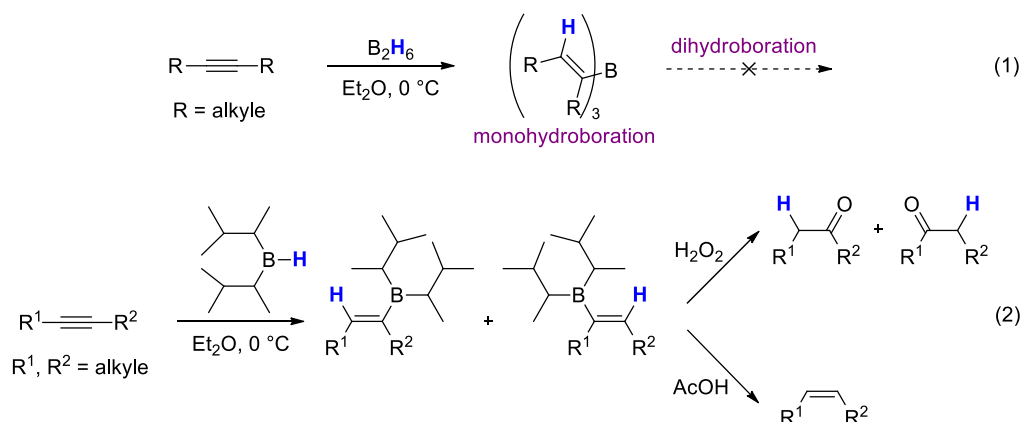


Schéma I.20. Hydroboration d'alcynes internes et fonctionnalisation

Ce dernier exemple met en lumière toute la difficulté et les enjeux de cette réaction : si l'objectif est d'utiliser les vinylboranes pour n'importe quelle autre fonctionnalisation que la réaction de réduction, alors il est nécessaire de trouver une méthode d'hydroboration stéréo- et régiosélective.

A cela s'est ajoutée la découverte de la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura, en 1979.³⁴ Cette formidable transformation utilisée aujourd'hui autant en laboratoire qu'en industrie est la réaction entre un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné et un dérivé boré en présence d'un catalyseur organométallique (le plus classiquement un complexe de palladium et ses ligands) et d'une base (de type HO⁻ ou RO⁻). Le couplage de Suzuki-Miyaura le plus couramment utilisé met en jeu des acides boroniques. Les esters boroniques sont des substrats tout aussi viables pour cette réaction et malgré une économie d'atomes moindre, ils jouissent d'une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxydation et ne sont pas sensibles à la déshydratation. Ceci constitue un avantage considérable par rapport à l'utilisation d'acides boroniques, susceptibles de se déshydrater pour former des boroxines qui sont des réactifs relativement inertes et donc forcément moins intéressants pour les couplages.

De la même manière, la plus grande stabilité de la liaison B–O par rapport à la liaison B–H a conduit à un large développement de l'hydroboration d'alcynes à partir de dérivés dialkoxyboranes. Les enjeux étaient clairs : augmenter la sélectivité des réactions d'hydroboration grâce à la présence de substituants encombrants sur le bore sans en perdre

³⁴ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc.* **1979**, 866-867.

l'efficacité en termes de conditions réactionnelles et permettre la synthèse directe de substrats *post-fonctionnalisables*. Les deux dialkoxyboranes qui se sont distingués sont le catécholborane et le pinacolborane (Figure I.1).

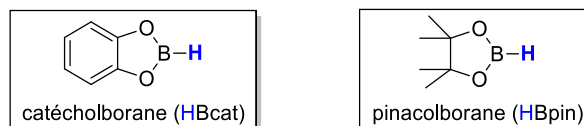


Figure I.1. Principaux dialkoxyboranes utilisés pour l'hydroboration

Brown a travaillé intensivement sur l'hydroboration avec le catécholborane, montrant que malgré une réactivité moindre des dialkoxyboranes, il était possible de gagner en régiosélectivité par rapport aux analogues alkylboranes, grâce à l'encombrement stérique induit par le groupement catéchol.³⁵ Cependant, les dérivés du catécholborane sont connus pour leur sensibilité à l'hydrolyse, ce qui a conduit à rechercher d'autres dérivés moins sensibles pour cette transformation, comme le pinacolborane.

L'hydroboration d'alcynes utilisant le pinacolborane a été réalisée pour la première fois par Knochel en 1992 (Schéma I.21).³⁶ Les conditions utilisées sont particulièrement douces, et malgré deux équivalents de borane nécessaires au succès de la réaction, celle-ci reste très efficace notamment car elle jouit de bonnes régio- et stéréosélectivités en faveur du produit (*E*)- β de type *anti*-Markovnikov. Les produits formés présentent également une certaine stabilité et sont purifiables par chromatographie sur gel de silice. Il est cependant à noter que seuls des alcynes vrais ont permis d'obtenir de bons résultats dans ces conditions. Un alcyne interne portant un groupement méthyle par exemple provoque une baisse significative de la régiosélectivité de la réaction. De plus, cette méthode a montré par la suite des résultats aléatoires, selon la nature des groupements portés par la triple liaison.

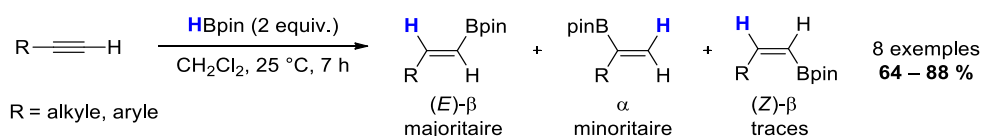


Schéma I.21. Hydroboration d'alcynes vrais avec du pinacolborane

³⁵ H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249–5255.

³⁶ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482–3485.

Au vu des difficultés associées à l'hydroboration d'alcynes, en termes de réactivité mais surtout en termes de sélectivité, des méthodes catalytiques ont été envisagées. En effet, il faut noter que le pinacolborane, malgré ses avantages, est moins réactif que le catécholborane pour lequel le bore est davantage électron-déficient étant donné la délocalisation possible des doublets des deux oxygènes. En plus de cette réactivité moindre du pinacolborane, il faut noter aussi que pour des substrats difficiles comme les alcynes internes, la réaction d'hydroboration ne marche pas sans catalyseur dans la plupart des cas ou nécessite des conditions bien drastiques. Pour toutes ces raisons, un certain nombre de méthodes ont été envisagées pour réaliser l'hydroboration d'alcynes catalysée, et comme bien souvent, deux stratégies distinctes se sont révélées : l'organocatalyse et la catalyse faisant appel à des métaux de transition.

I.2.2. Hydroboration d'alcynes organocatalysée

De manière intéressante, des méthodes basées sur l'organocatalyse ont été mises au point, présentant les avantages de ne pas faire appel à l'emploi de métaux de transition et de permettre l'utilisation de conditions douces. Hoshi a proposé une version catalytique de l'hydroboration d'alcynes vrais faisant intervenir un dialkylborane comme catalyseur (Schéma I.22).³⁷

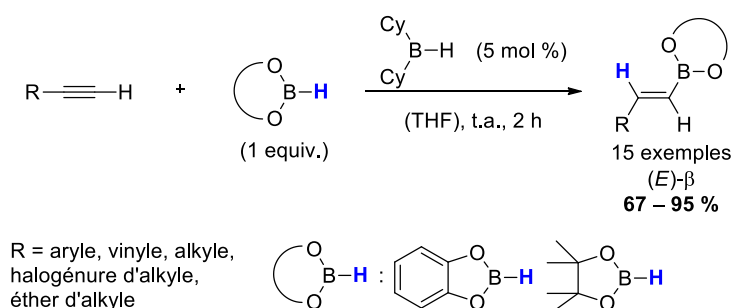


Schéma I.22. Hydroboration d'alcynes vrais catalysée par du dicyclohexylborane

Etant donné que les dialkylboranes réagissent plus rapidement que les dialkoxyboranes, la réaction commencerait par l'hydroboration de l'alcyne par $\text{HB}(\text{Cy})_2$. Le vinylborane ainsi formé subirait ensuite une métathèse de ligands en présence de l'excès de dialkoxyborane (HBpin ou HBCat) libérant ainsi le produit d'hydroboration et le catalyseur régénéré (Schéma I.23).

³⁷ (a) A. Arase, M. Hoshi, A. Mijin, K. Nishi, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1957–1962. (b) K. Shirakawa, A. Arase, M. Hoshi, *Synthesis* **2004**, 1814–1820.

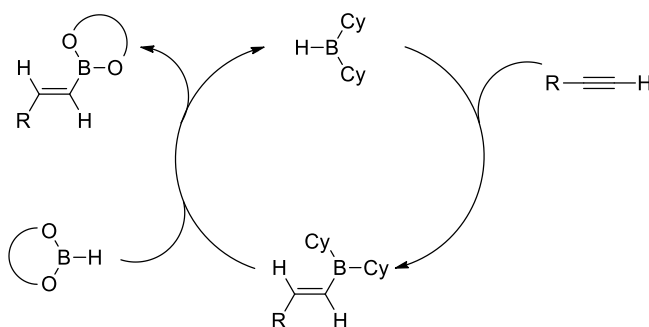


Schéma I.23. Proposition mécanistique pour l'hydroboration catalysée par le dicyclohexylborane

Plus récemment, d'autres méthodologies efficaces d'hydroboration organocatalysée ont été développées. Parmi elles figurent l'hydroboration d'alcynes vrais catalysée par la base *t*-BuOLi,³⁸ ou par de l'iode hypervalent, PhI(OAc)₂.³⁹ Sun a quant à lui décrit l'hydroboration catalysée par une base et un carbène *N*-hétérocyclique : parmi les alcynes testés, là aussi on ne trouve qu'un seul exemple d'alcyne interne pour lequel l'hydroboration est complètement régiosélective.⁴⁰ Enfin, on notera les travaux de Jin qui a rapporté en 2014 l'hydroboration d'alcynes vrais et disubstitués, catalysée par un acide carboxylique et hautement régiosélective en faveur des produits β (Schéma I.24).⁴¹ Toutefois, bien que présentant une certaine efficacité, cette réaction nécessite 5 équivalents de pinacolborane. D'autre part, seuls des alcynes symétriques, ou portant un substituant pinacolborane ont été testés ce qui limite l'étude de la régiosélectivité de cette réaction.

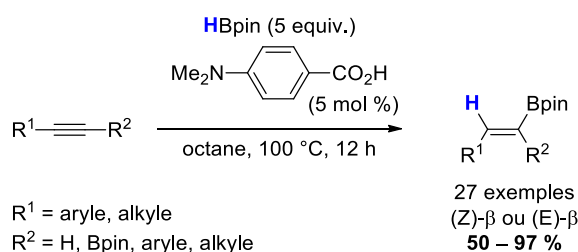


Schéma I.24. Hydroboration d'alcynes catalysée par un acide carboxylique

³⁸ S. Hong, W. Zhang, M. Liu, Z.-J. Yao, W. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1–4.

³⁹ S. Chen, L. Yang, D. Yi, Q. Fu, Z. Zhang, W. Liang, Q. Zhang, J. Ji, W. Wei, *RSC Adv.* **2017**, 7, 26070–26073.

⁴⁰ K. Wen, J. Chen, F. Gao, P. S. Bhadury, E. Fan, Z. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6350–6356.

⁴¹ H. E. Ho, N. Asao, Y. Yamamoto, T. Jin, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4670–4673.

L'organocatalyse a donc permis, à ce jour, de synthétiser des esters vinylboroniques de manière efficace et régiosélective, tout en conservant des conditions réactionnelles douces pour la plupart des méthodes décrites. Cette approche reste cependant assez limitée en termes d'étendue de son champ d'application. De plus, les exemples décrits à ce stade sont tous stéréosélectifs des produits de *syn* addition et régiosélectifs des produits pour lesquels le bore se positionne sur le carbone le moins encombré. Ainsi, la recherche de méthodes complémentaires permettant d'accéder de manière tout aussi efficace à des sélectivités opposées présente un intérêt évident pour la communauté des chimistes de synthèse.

Ces différents aspects ont laissé place à une autre voie de recherche : la catalyse organométallique. En effet, la catalyse par des complexes métalliques a largement fait ses preuves pour d'autres types de réactions, et il était naturel d'utiliser cette voie pour l'hydroboration. Les objectifs étaient non seulement l'amélioration des conditions réactionnelles, l'élargissement du champ d'application, mais aussi et surtout une modification de la sélectivité des réactions. En effet, pour les réactions impliquant maintenant des complexes organométalliques comme intermédiaires réactionnels, un changement au niveau du mécanisme pourrait être envisagé, ceci conduisant potentiellement à une modification des régio- et stéréosélectivités observées.

I.2.3. Hydroboration d'alcynes catalysée par des métaux de transition

Le premier exemple d'hydroboration d'alcynes catalysée par un complexe métallique a été rapporté par Männig et Nöth en 1985.⁴² Alors qu'aucune réaction n'est observée en l'absence de catalyseur, l'hydroboration du 1-hexyne avec du catécholborane en présence du catalyseur de Wilkinson $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ est rendue possible et conduit à la formation du produit d'addition *anti*-Markovnikov avec un rendement de 52 %.

Par la suite, un grand nombre de travaux ont été réalisés avec des métaux nobles, notamment avec le rhodium, l'iridium, le platine et le palladium.⁴³ Selon les systèmes catalytiques utilisés et la nature des substrats, divers mécanismes sont envisagés, conduisant chacun à des résultats variables en termes de rendement, de régiosélectivité et de stéréosélectivité. De plus, même si ces métaux ont montré un certain potentiel pour catalyser des réactions d'hydroboration, il est

⁴² D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 878–879.

⁴³ N. Miyaoura, in *Hydroboration, Diboration, Silylboration and Stannylboration in Catalytic Heterofunctionalization* (Ed.: A. Togni, H. Grützmaier), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim **2001**, pp. 1–46.

évidemment intéressant de se pencher d'avantage sur l'utilisation de métaux plus abondants, et moins onéreux, tels que le titane, le zirconium, le nickel, le fer, le cuivre et le cobalt. La suite de cette partie sera donc consacrée à l'utilisation de ces métaux non nobles, même si bien entendu, les exemples d'hydroboration catalysée par d'autres métaux de transition sont nombreux dans la littérature et souvent associés à de bons rendements et de bonnes sélectivités.

I.2.3.1. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de titane

En 1996, Hartwig décrit une méthodologie d'hydroboration avec du catécholborane catalysée par des complexes de titane (Figure I.2).⁴⁴ Alors que le premier complexe de haute valence, le diméthyltitanocène plus connu sous le nom de réactif de Petasis, est efficace pour catalyser l'hydroboration d'alcènes, le second complexe, le dicarbonyltitanocène est quant à lui un bon catalyseur pour l'hydroboration d'alcynes.



Figure I.2. Catalyseurs de titane(IV) et de titane(II) pour l'hydroboration respective d'alcènes et d'alcynes

En effet, en présence de catécholborane, ce second complexe est efficace pour l'hydroboration d'alcynes vrais hautement sélective des produits de *syn*-addition de type *anti*-Markovnikov (Schéma I.25, équation 1). Par contre après une séquence hydroboration/oxydation, un mélange de cétones a été obtenu à partir du 1-phényl-1-propyne, seul alcyne disubstitué non symétrique testé dans ces conditions (Schéma I.25, équation 2). De manière surprenante dans ce cas, c'est le produit d'hydroboration de type Markovnikov, et non le produit classiquement obtenu de type *anti*-Markovnikov, qui est formé de manière majoritaire dans ce cas, même si la régiosélectivité reste modeste. Par ailleurs, on notera les conditions réactionnelles extrêmement douces et les quantités faibles de catalyseur utilisées, conduisant malgré tout à d'excellents rendements.

⁴⁴ X. He, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696–1702.

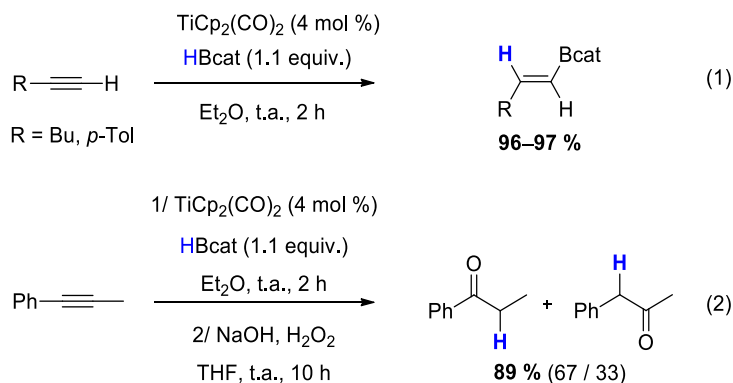


Schéma I.25. Hydroboration d'alcynes vrais et disubstitués catalysée au titane

Quelques années plus tard, Hartwig a réalisé l'étude mécanistique de cette réaction d'hydroboration catalysée au titane avec le diphénylacétylène comme modèle, mettant en évidence une succession d'échanges de ligands. Finalement, l'interaction concomitante du titane avec la triple liaison et la liaison B–H serait à l'origine de l'addition de l'ester boronique sur la triple liaison C–C.⁴⁵

I.2.3.2. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de zirconium

Le complexe de zirconium classiquement utilisé pour catalyser l'hydroboration d'alcynes est le complexe de Schwartz, Cp_2ZrHCl . Introduit pour la première fois dans ce domaine en 1995 par Srebnik, ce catalyseur est efficace pour l'hydroboration aussi bien d'alcynes vrais que d'alcynes disubstitués (Schéma I.26).⁴⁶ Dans ces conditions, la réaction est hautement sélective des produits de *syn*-addition de type *anti*-Markovnikov, même si des produits d'addition *anti* et d'autres régioisomères ont été observés en quantités négligeables.

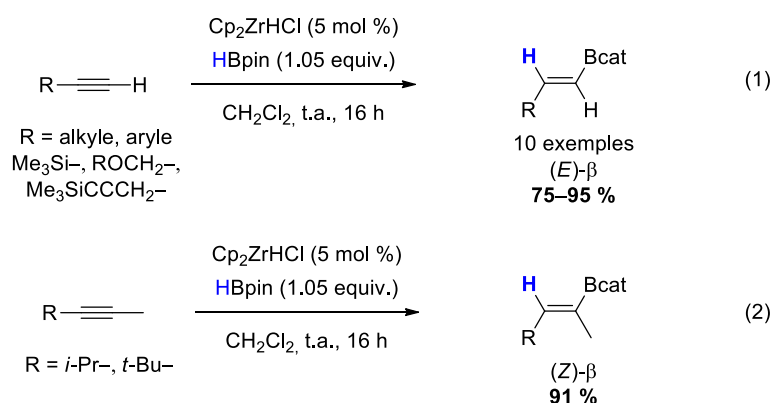


Schéma I.26. Hydroborations d'alcynes vrais et d'alcynes disubstitués catalysées par le complexe de Schwartz

⁴⁵ J. F. Hartwig, C. N. Muhoro, *Organometallics* **2000**, 19, 30–38.

⁴⁶ S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, 14, 3127–3128.

Cette méthodologie a été étendue à d'autres substrats, notamment à des substrats oxygénés grâce aux travaux de Wang⁴⁷ et Frost,⁴⁸ qui ont montré que l'utilisation d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine comme additif permettait de modifier la stéréosélectivité de la réaction : alors que sans la présence de l'amine, un mélange de produits (*Z*) et (*E*) est obtenu, l'utilisation de l'amine permet de générer exclusivement le produit (*E*) d'hydroboration *anti*-Markovnikov. Plus intéressant encore, le complexe de Schwartz a été utilisé dans le cadre de synthèses totales de produits naturels mettant en jeu des étapes clés d'hydroboration.⁴⁹

I.2.3.3. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de nickel

Suzuki a étudié l'hydroboration de thioalcynes catalysée par des complexes de nickel⁵⁰ et de palladium.⁵¹ Dans ces conditions de catalyse métallique, il a pu constater une inversion complète de la régiosélectivité comparée à celle généralement observée pour la même réaction non catalysée (Schéma I.27).⁵² En effet, alors que sans catalyseur l'hydroboration conduit à des produits d'addition de type α lorsqu'il existe une différence stérique entre les deux substituants, la régiosélectivité est opposée en présence d'un catalyseur de nickel ou de palladium, le bore se retrouvant en position β par rapport au soufre.

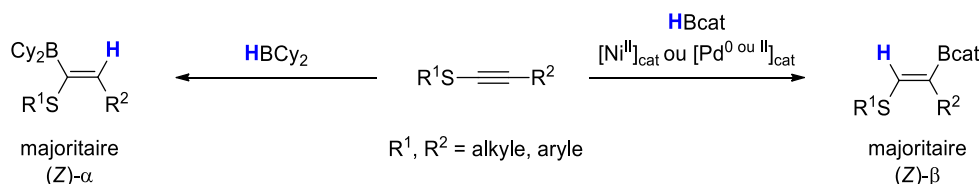


Schéma I.27. Régiosélectivité de l'hydroboration de thioalcynes en présence d'une catalyse métallique ou non

Au-delà de cette différence notable de réactivité selon que la réaction soit catalysée ou non, les auteurs ont noté une formidable efficacité des complexes de nickel par rapport aux

⁴⁷ Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8777–8780.

⁴⁸ C. G. Frost, S. D. Penrose, R. Gleave, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4340–4347.

⁴⁹ (a) N. G. Bandur, D. Brückner, R. W. Hoffmann, U. Koert, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3829–3831. (b) V. B. R. Iska, V. Verdolino, O. Wiest, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1325–1328.

⁵⁰ I. D. Gridnev, N. Miyaura, A. Suzuki, *Organometallics* **1993**, 12, 589–592.

⁵¹ I. D. Gridnev, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5351–5354.

⁵² M. Hoshi, Y. Masuda, A. Arase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 447–452.

complexes de palladium. En effet, les complexes de nickel(II) portant un ligand diphosphine sont d'excellents catalyseurs pour l'hydroboration d'alcynes, hautement régio- et stéréosélective, dans des conditions douces. Travaillant dans un premier temps avec le 1-(éthylthio)-1-propyne, les auteurs ont montré une nouvelle fois que la présence d'un catalyseur métallique permettait de gagner en régiosélectivité en faveur du produit β (Schéma I.28). Par ailleurs, lorsque l'on compare les meilleurs résultats obtenus avec chacun des métaux testés (rhodium, palladium et nickel), le complexe de nickel $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ a montré une meilleure efficacité aussi bien en termes de rendement qu'en termes de régiosélectivité.

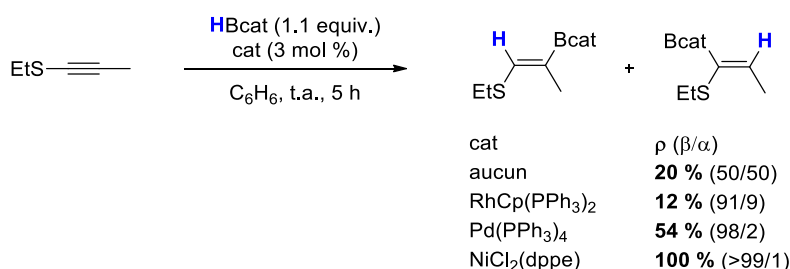


Schéma I.28. Hydroboration du 1-(éthylthio)-1-propyne avec le catécholborane

Cette méthodologie a ensuite été étendue à différents substrats de type thioalcyne et alkoxyalcyne diversement substitués, permettant l'obtention exclusive des produits (Z)- β avec des rendements allant de 63 à 99 % (Schéma I.29).

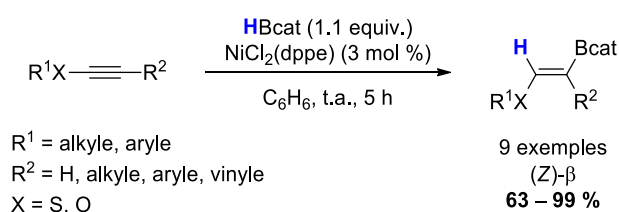


Schéma I.29. Hydroboration de thioalcynes et alkoxyalcynes catalysée par un catalyseur de nickel

Par la suite, la catalyse au nickel(II) a été utilisée avec succès pour l'hydroboration d'alcynes vrais,⁵³ d'énynes conjuguées,⁵⁴ ou encore d'alcynes disubstitués par des chaînes carbonées.⁵⁵

⁵³ S. Pereira, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3283–3286.

⁵⁴ M. Zaidlewicz, J. Meller, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, 64, 1049–1056.

⁵⁵ M. Zaidlewicz, J. Meller, *Main Group Met. Chem.* **2000**, 23, 765–773.

I.2.3.4. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de fer

Dans une démarche toujours plus soucieuse des ressources disponibles, de l'abondance de chaque métal, de leur toxicité et de leur prix, l'intérêt pour la catalyse au fer s'est naturellement accru ces dernières années. Concernant l'hydroboration d'alcynes, Enthaler a été le premier à mettre en évidence le fort potentiel de cet élément.⁵⁶ Le complexe dimérique de fer(0) $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ est un catalyseur efficace pour l'hydroboration d'alcynes vrais et disubstitués en présence de pinacolborane (Schéma I.30). La réaction est hautement sélective pour les produits de syn-addition de type *anti*-Markovnikov lorsque l'alcyne est monosubstitué. En revanche, les résultats obtenus avec des alcynes internes non symétriques sont plus contrastés et conduisent à des mélanges des quatre esters vinylboroniques possibles. Ainsi, même si ce système catalytique au fer semble généralisable à différents types d'alcynes, il reste encore à optimiser de manière à pouvoir observer de meilleures sélectivités avec des substrats autres que des alcynes vrais.

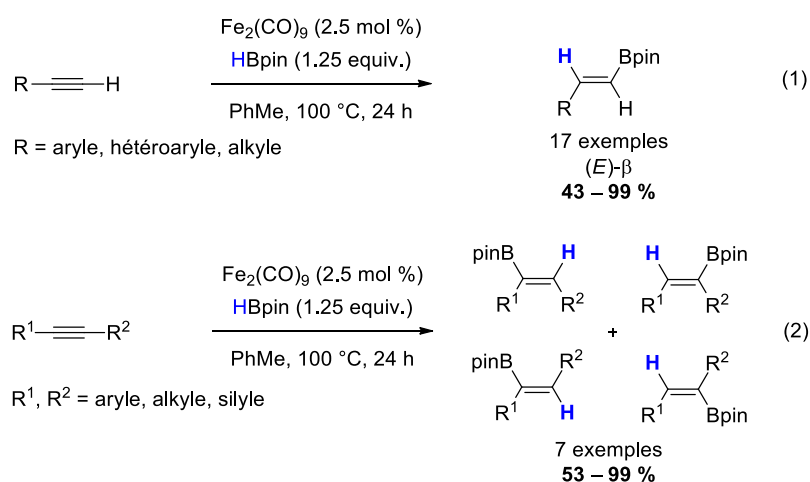


Schéma I.30. Hydroboration d'alcynes vrais et disubstitués catalysée par un complexe de fer(0)

D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent une première coordination de l'alcyne au complexe de fer, suivie de l'addition oxydante du centre métallique dans la liaison B–H, pour former l'intermédiaire **C** (Schéma I.31). Cet intermédiaire serait alors susceptible de réagir, soit par hydrométallation, soit par borométallation. Dans les deux cas, l'espèce **D** ou **E** nouvellement formée pourrait alors subir une étape d'élimination réductrice, permettant de libérer l'ester vinylboronique attendu et le catalyseur régénéré.

⁵⁶ M. Haberberger, S. Enthaler, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 50–54.

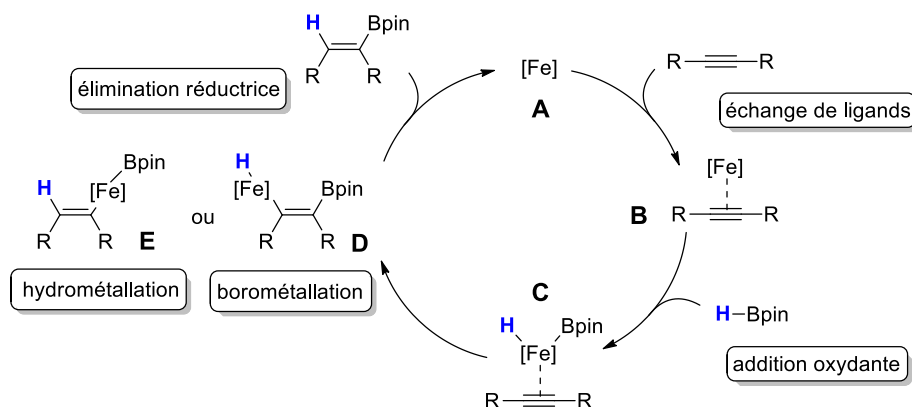


Schéma I.31. Proposition mécanistique pour l'hydroboration d'alcynes catalysée par $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$

Depuis, plusieurs systèmes catalytiques au fer ont été proposés pour l'hydroboration, mais ces méthodologies concernent essentiellement les alcynes vrais ou symétriques.⁵⁷ Les récents travaux de Webster sont tout de même notables, car même s'ils mettent en jeu un catalyseur de fer portant des ligands β -cétiminates relativement complexes, ils révèlent tout de même une méthodologie efficace pour l'hydroboration d'alcynes disubstitués permettant d'aller vers les produits de syn-addition.⁵⁸

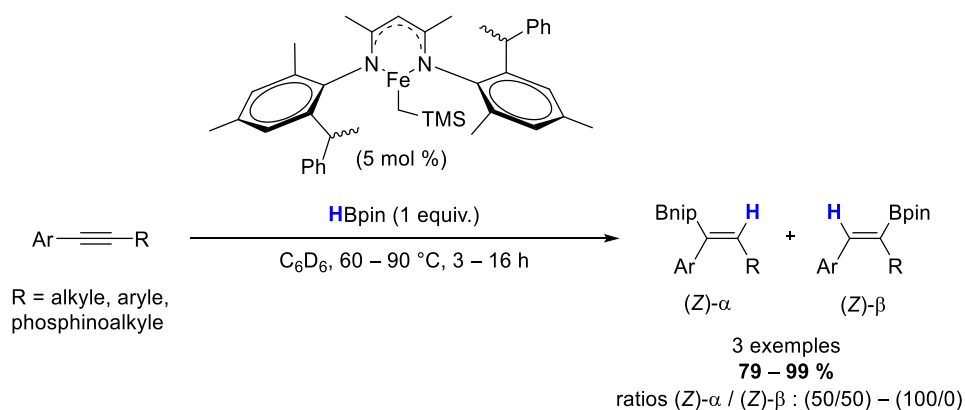


Schéma I.32. Hydroboration de type Markovnikov d'alcynes internes non symétriques catalysée par un complexe de fer

⁵⁷ (a) M. D. Greenhalgh, S. P. Thomas, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11230–11232. (b) V. S. Rawat, B. Sreedhar, *Synlett* **2014**, 25, 1132–1136. (c) A. Khan, A. M. Asiri, S. A. Kosa, H. Garcia, A. Grirrane, *J. Catal.* **2015**, 329, 401–412.

⁵⁸ M. Espinal-Viguri, C. R. Woof, R. L. Webster, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 11605–11608.

I.2.3.5. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de cuivre

Le cuivre est de loin le métal qui a montré le plus fort potentiel ces dix dernières années comme catalyseur pour les hydroborations d'alcynes.⁵⁹ Aussi, étant donné le nombre important de résultats publiés, seules les principales stratégies seront évoquées dans la suite de cette partie.

La première méthode catalytique au cuivre a été rapportée par Yun en 2008, et concerne l'hydroboration d'esters α,β -acétyléniques en présence de *bis*(pinacolato)diborane et de méthanol utilisé comme source protique (Schéma I.33).⁶⁰

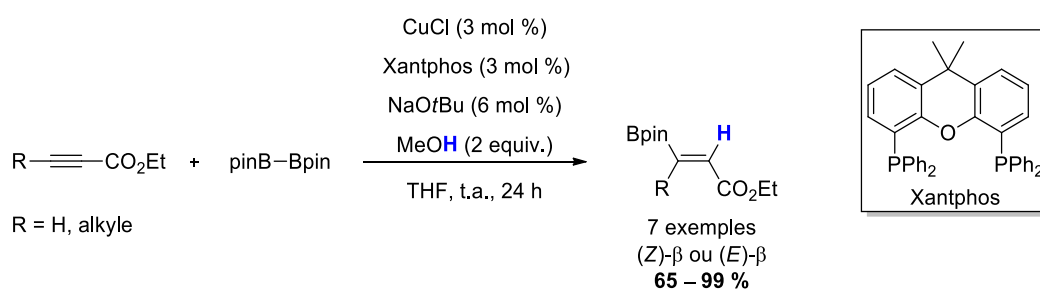


Schéma I.33. Hydroboration d'esters α,β -acétyléniques catalysée au cuivre

Cette stratégie a été largement reprise, et l'utilisation de diverses mono- ou diphosphines comme ligands a permis de réaliser l'hydroboration d'une large gamme d'alcynes allant des alcynes vrais,⁶¹ ynamides,⁶² thioalcynes,⁶³ diynes,⁶⁴ énynes,⁶⁵ aux alcynes substitués par différents groupements silylé, alkyle, hétéroalkyle, aryle ou encore hétéroaryle (Schéma I.34).

^{61b}, ⁶⁶ La puissance de cette méthodologie repose non seulement sur l'étendue de son champ

⁵⁹ Revues sur l'hydroboration au cuivre : (a) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, M. Tortosa, *Synlett* **2013**, 24, 804–812. (b) J. Yun, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 1016–1025. (c) T. Fujihara, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1699–1709. (d) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Tetrahedron* **2015**, 71, 2183–2197. (e) H. Yoshida, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1799–1811.

⁶⁰ J.-E. Lee, J. Kwon, J. Yun, *Chem. Commun.* **2008**, 733–734.

⁶¹ (a) A. L. Moure, P. Mauleón, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2054–2057. (b) H. Yoshida, Y. Takemoto, K. Takaki, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1204–1209.

⁶² (a) G. He, S. Chen, Q. Wang, H. Huang, Q. Zhang, D. Zhang, R. Zhang, H. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5945–5953. (b) Y. Bai, F. Zhang, J. Shen, F. Luo, G. Zhu, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 626–629.

⁶³ G. Zhu, W. Kong, H. Feng, Z. Qian, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1786–1795.

⁶⁴ D. Li, Y. E. Kim, J. Yun, *Org. Lett.* **2015**, 17, 860–863.

⁶⁵ Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2778–2782.

⁶⁶ (a) H.-Y. Jung, J. Yun, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2606–2609. (b) Y. M. Chae, J. S. Bae, J. H. Moon, J. Y. Lee, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 843–849. (c) H. R. Kim, J. Yun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943–2945. (d) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4179–4184. (e) W. Yuan, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7266–7268.

d'application, mais aussi sur la possibilité de contrôler la régiosélectivité de la réaction, en fonction de la nature des ligands phosphines utilisés et de la source de borane (HBpin ou B₂pin₂). En effet, la *syn*-addition est toujours favorisée, mais il est possible d'obtenir soit les produits de type Markovnikov, soit les produits de type *anti*-Markovnikov en changeant les conditions réactionnelles. De fait, étant donné son fort potentiel, cette stratégie a été appliquée dans le cadre de synthèses totales.⁶⁷

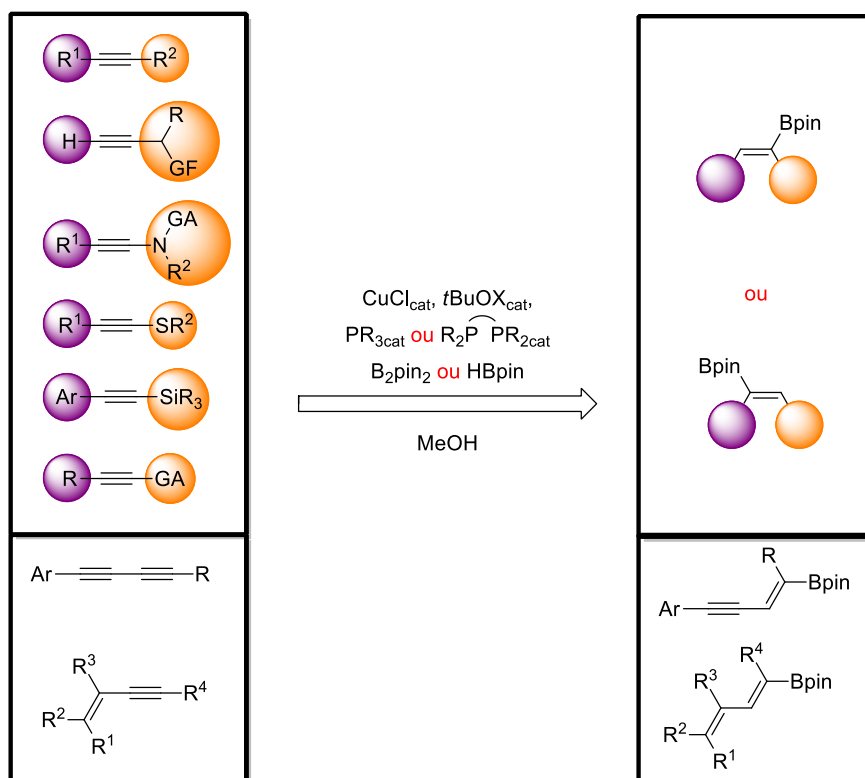


Schéma I.34. Champ d'application de l'hydroboration catalysée au cuivre avec des ligands mono- ou diphosphines

De manière générale, il y a deux types de mécanismes proposés pour l'hydroboration catalysée par des complexes de cuivre.^{66d} D'un côté l'hydroboration avec le *bis*(pinacolato)diborane, pour laquelle l'espèce catalytique active **A** serait générée par réaction successive du cuivre avec la base et le réactif boré (Schéma I.35). S'en suivrait alors une *syn*-insertion du système π de la triple liaison dans la liaison Cu–B pour conduire à l'intermédiaire **B**. C'est cette étape qui serait déterminante pour la régiosélectivité, ce qui expliquerait pourquoi, en jouant sur la nature du ligand porté par le cuivre, il est possible de modifier le sens

⁶⁷ (a) M. J. Hesse, C. P. Butts, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12444–12448. (b) F. Glaus, K.-H. Altmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1937–1940.

de la borocupration. Le méthanol agirait ensuite comme source protique pour libérer le produit et l'alcoolate cuivreux **C**. L'espèce catalytique active serait ensuite régénérée par métathèse de liaison σ avec le *bis*(pinacolato)diborane.

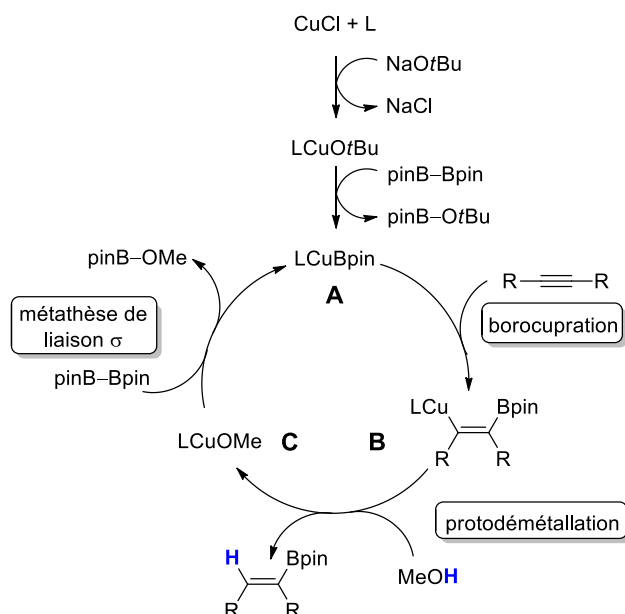


Schéma I.35. Proposition mécanistique pour l'hydroboration avec le *bis*(pinacolato)diborane catalysée au cuivre

Lorsque la source de bore est le pinacolborane, l'espèce catalytique active serait cette fois-ci un hydruure de cuivre **A** (Schéma I.36). Cet intermédiaire réagirait par hydrométallation sur la triple liaison pour former l'espèce **B** qui, par réaction avec le pinacolborane, conduirait à la libération du produit et la régénération de l'espèce catalytique.

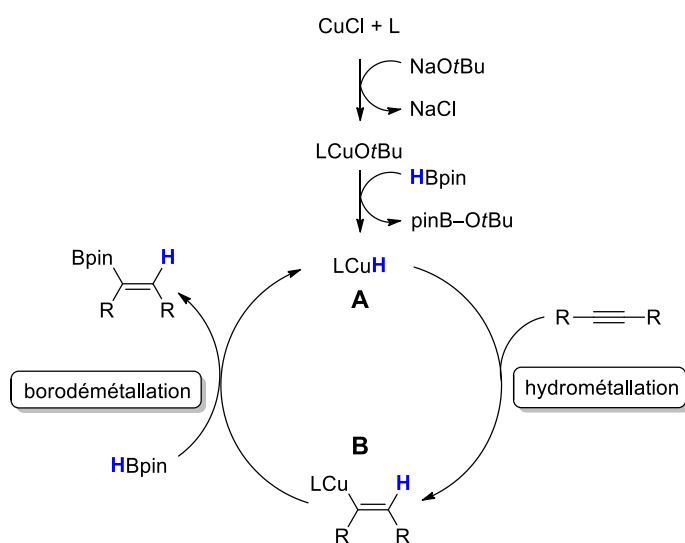


Schéma I.36. Proposition mécanistique pour l'hydroboration avec le pinacolborane catalysée au cuivre

Grâce à ces deux propositions mécanistiques, on comprend bien que la régiosélectivité peut être inversée selon la source de bore utilisée, puisque l'étape clé est une borométallation d'un côté, et une hydrométallation de l'autre. De plus, avec le *bis*(pinacolato)diborane, il est aussi possible de jouer sur la nature du ligand pour modifier la réactivité du complexe de cuivre, et ainsi la régiosélectivité de la réaction. Parmi les familles de ligands utilisés, les phosphines ont été évoquées, mais une autre famille a aussi été très utilisée de façon à développer ces réactions : les ligands NHCs. En effet, en 2010, Yun et Son ont cherché à exploiter la réactivité de ce type de ligands NHCs pour le développement de réactions d'hydroboration d'alcyne catalysées au cuivre.⁶⁸ Par la suite, ce concept a été repris et son champ d'application a été largement étendu à des alcyne vrais,⁶⁹ des alcyne internes diversement substitués⁷⁰ et des alcyne internes fonctionnalisés en position propargylique.⁷¹ D'autres types de carbènes, tels que les carbènes CAAC (carbène cyclique aminoalkylé) ont aussi été employés avec de bons résultats.⁷²

Finalement, ces deux stratégies employant des ligands de différentes natures sont complémentaires. Ceci a été parfaitement démontré par Lee et Yun, qui ont récemment publié l'hydroboration hautement régio- et stéréosélective de dérivés arylacétylène terminaux pour laquelle la stéréosélectivité de la réaction est inversée selon que le ligand utilisé soit un carbène ou une diphosphine (Schéma I.37).⁷³ Dans les deux cas, cette réaction fait intervenir le 1,8-naphthalènediaminoborane (HB(dan)) comme source de bore. Lorsque le système catalytique est composé d'un complexe de cuivre carbénique et d'une base, elle conduit sélectivement aux esters vinylboroniques (*E*) (produits de *syn*-addition). A l'inverse, si on utilise un complexe de cuivre(I) en présence d'une diphosphine, les produits formés sont les produits d'*anti*-addition, soit les esters vinylboroniques (*Z*). Il est suggéré que cette différence de stéréosélectivité soit due à l'isomérisation de l'intermédiaire vinylcuivreux généré après l'étape d'hydrométallation (cf. Schéma I.36).

⁶⁸ H. R. Kim, I. G. Jung, K. Yoo, K. Jang, E. S. Lee, J. Yun, S. U. Son, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 758–760.

⁶⁹ (a) H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859–7871. (b) H. Yoshida, Y. Takemoto, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8299–8302.

⁷⁰ (a) C.-C. Tai, M.-S. Yu, Y.-L. Chen, W.-H. Chuang, T.-H. Lin, G. P. A. Yap, T.-G. Ong, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4344–4346. (b) Y. D. Bidal, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1564–1569.

⁷¹ (a) J. K. Park, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4790–4793. (b) Y. E. Kim, D. Li, J. Yun, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12091–12093.

⁷² E. A. Romero, R. Jazzar, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2017**, 829, 11–13.

⁷³ W. J. Jang, W. L. Lee, J. H. Moon, J. Y. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1390–1393.

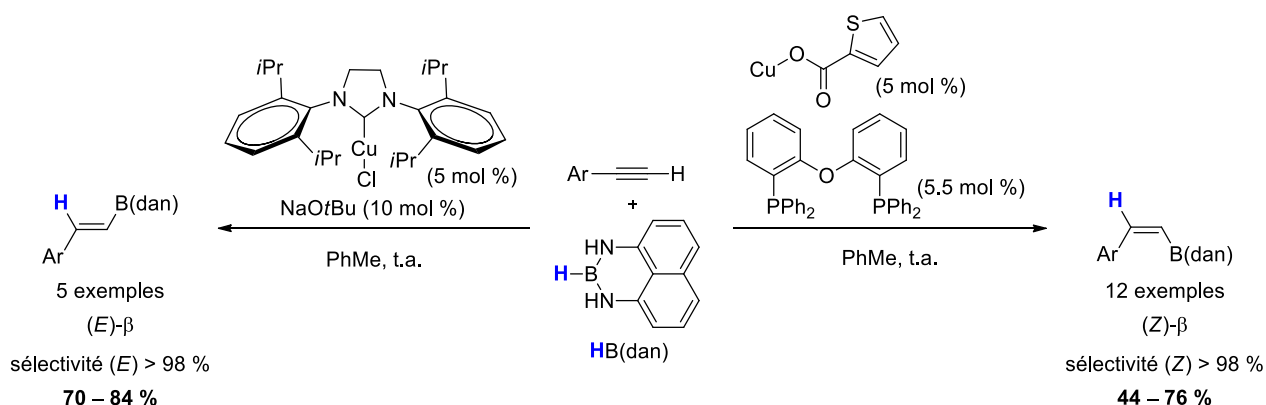


Schéma I.37. Stéréodivergence d'hydroborations d'alcynes vrais catalysées au cuivre

I.2.3.6. Hydroboration d'alcynes catalysée par des complexes de cobalt

En comparaison, la catalyse au cobalt a été sous-exploitée pour la mise au point de réactions d'hydroboration efficaces et les résultats dans ce domaine restent maigres à ce jour. Chirik a été le premier à montrer que le cobalt pouvait catalyser des réactions d'hydroboration d'alcynes (Schéma I.38).⁷⁴ Grâce à l'utilisation d'un complexe du type méthylcobalt(I) coordonné à un ligand *bis*(imino)pyridine, en présence de pinacolborane, il est possible de synthétiser sélectivement et de manière originale des esters (*Z*)-vinylboroniques.

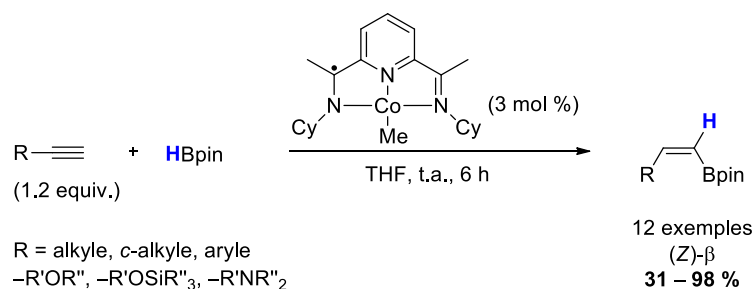


Schéma I.38. Hydroboration d'alcynes vrais catalysée par un complexe de cobalt(I)

Les auteurs proposent un mécanisme passant par la formation préalable d'un acétylure de cobalt **A** conjointement avec la libération de méthane (Schéma I.39). Le nouveau complexe de cobalt réagirait ensuite avec le pinacolborane par addition oxydante, puis une élimination réductrice permettrait la formation d'un hydruure de cobalt **C** complexé à un alkynylborane. Une

⁷⁴ J. V. Obligation, J. M. Neely, A. N. Yazdani, I. Pappas, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5855–5858.

étape d'hydrocobaltation *syn* suivie d'une protodémétallation génèrerait finalement le produit (Z)- β et l'espèce catalytique active.

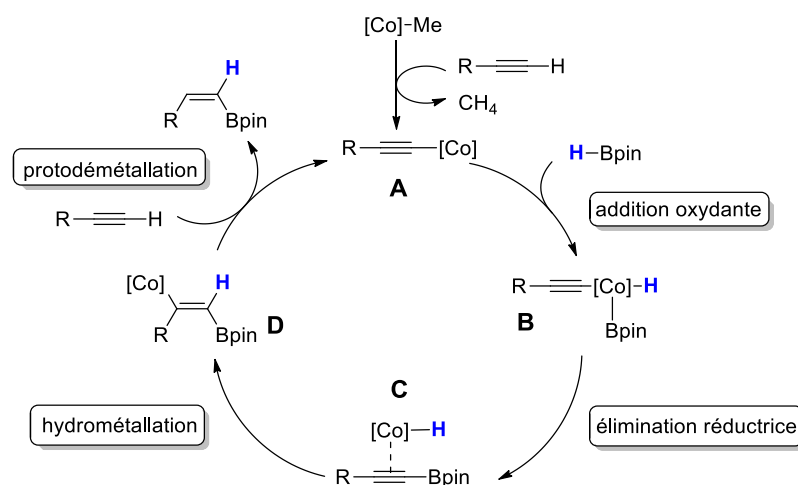


Schéma I.39. Proposition mécanistique pour l'hydroboration catalysée par un complexe de cobalt bis(imino)pyridine

Cette méthodologie, bien que très intéressante de par la stéréosélectivité obtenue, reste tout de même limitée. En effet, son champ d'application est restreint à l'utilisation d'alcynes vrais qui doivent être introduits en excès. De plus, le complexe de cobalt utilisé nécessite plusieurs étapes de synthèse.⁷⁵

Plus récemment, Huang a utilisé le même type de complexe de cobalt pour réaliser cette fois la synthèse d'esters 1,1-diboroniques par hydroborations successives d'alcynes terminaux.⁷⁶

Enfin, un dernier exemple d'hydroboration catalysée au cobalt a été publié cette année par Trovich (Schéma I.40).⁷⁷ Pour cette méthodologie, le catalyseur utilisé est un hydruure de cobalt qui permet, dans des conditions douces, de réaliser l'hydroboration d'alcynes vrais en présence de pinacolborane, pour conduire aux produits vinyliques (*E*) de type *anti*-Markovnikov. Malgré des résultats plus que satisfaisants, le catalyseur de cobalt employé ici est une fois encore un complexe qui nécessite plusieurs étapes de synthèse.

⁷⁵ A. C. Bowman, C. Milsman, E. Bill, E. Lobkovsky, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, P. J. Chirik, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 6110–6123.

⁷⁶ Z. Zuo, Z. Huang, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 434–438.

⁷⁷ H. Ben-Daat, C. L. Rock, M. Flores, T. L. Groy, A. C. Bowman, R. J. Trovitch, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7333–7336.

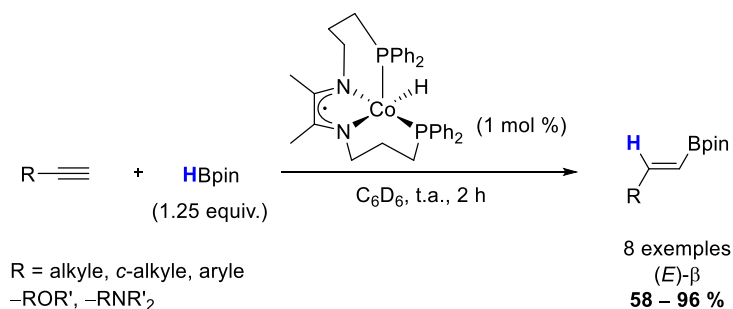


Schéma I.40. Hydroboration d'alcynes vrais catalysée par un hydruure de cobalt α -diimine

II. Objectifs du projet

Au cours des dernières années, notre équipe a réussi à montrer le fort potentiel de complexes bien définis de cobalt à basse valence comme catalyseurs pour des réactions impliquant une étape d'activation de liaison C–H ou Si–H. L'efficacité de ces systèmes est notable en termes de réactivité mais aussi en termes de régio- et de stéréosélectivités. Le premier objectif était donc de continuer ces recherches, d'utiliser les connaissances et le savoir-faire de l'équipe, de manière à étendre encore un peu plus le champ d'application de ces complexes en catalyse organométallique. Pour ce faire, il était envisagé de montrer que ces molécules étaient efficaces pour activer d'autres liaisons hydrogénées, et en l'occurrence, nous avons choisi de porter notre attention sur les liaisons B–H. En effet, nous souhaitons étudier la réactivité de ces complexes pour des réactions d'hydroboration (Schéma II.1).

L'intérêt des réactions d'hydroboration est incontestable, et vu l'utilisation massive des esters vinylboroniques en synthèse organique, nous nous sommes concentrés sur l'hydroboration d'alcynes. En effet, cette réaction, bien que très connue aujourd'hui, est encore un défi de par la difficulté à définir des conditions privilégiées et efficaces pour la synthèse sélective de ce type de composés. En particulier, les esters vinylboroniques trisubstitués, obtenus à partir d'alcynes internes, sont difficiles à synthétiser de manière sélective et nécessitent un catalyseur pour le succès de la réaction.

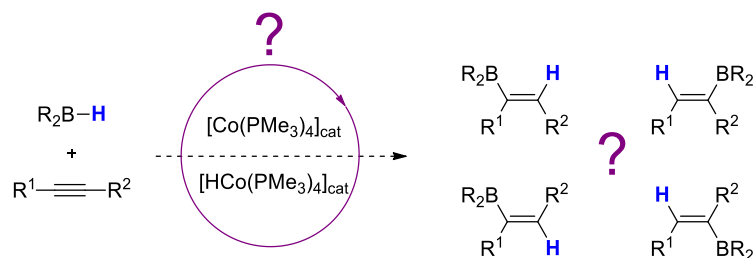


Schéma II.1. Proposition d'hydroboration d'alcynes internes catalysée par des complexes de cobalt basse valence

La première des interrogations concerne bien entendu la réactivité de ces complexes de cobalt en présence d'un réactif d'hydroboration : ces catalyseurs sont-ils capables d'activer des liaisons B-H ?

D'autre part, cette stratégie sera-t-elle plus ou moins efficace que les stratégies existantes en termes de conditions réactionnelles ? Qu'en sera-t-il de la régio- et stéréosélectivité de la réaction ? Sera-t-elle aussi sélective que les réactions précédemment décrites avec ce type de systèmes catalytiques ? Sera-t-elle similaire à ce qui a été observé sans catalyseur, ou avec d'autres catalyseurs organométalliques ? Enfin, l'un des intérêts majeurs de ces systèmes catalytiques au cobalt est la possibilité d'étudier le mécanisme des réactions développées. Du coup, dans ce cas, quelles informations pourrait-on obtenir en termes de mécanisme réactionnel ? Ce dernier sera-t-il similaire à ce qui a été observé précédemment avec la réaction d'hydrosilylation ?

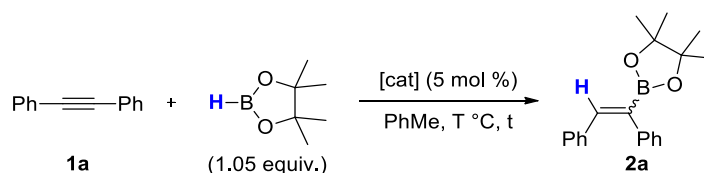
III. Hydroboration d'alcynes catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

III.1. Optimisation de la réaction

Dans un premier temps, la réaction d'hydroboration catalysée par les complexes de cobalt du type $[\text{Co(PMe}_3)_n(\text{R})]$ a été étudiée avec le diphenylacétylène comme alcyne modèle, en présence de pinacolborane dans le toluène à hautes températures (Tableau III.1).

Le diphenylacétylène est intéressant de par sa capacité à coordonner les complexes de cobalt, et aussi de par sa symétrie qui limite le nombre de produits potentiels (pas de problème de régiosélectivité) et facilite ainsi l'optimisation. Le pinacolborane, réactif le plus classiquement utilisé aujourd'hui en hydroboration, présente lui aussi certains avantages : en effet, il est facile à utiliser et les produits formés sont relativement stables donc purifiables par chromatographie sur colonne et directement utilisables comme précurseurs en synthèse. En termes de conditions réactionnelles, les études antérieures réalisées dans l'équipe sur ces complexes de cobalt ont montré que le toluène était un solvant particulièrement adéquat, et que les réactions catalysées par ces complexes nécessitaient souvent de hautes températures.

A partir de là, nous avons étudié l'influence de différents paramètres, en l'occurrence la nature du catalyseur, son impact sur la réactivité, l'influence de la température, et celle de l'utilisation de micro-ondes.



Entrée	[cat]	T (°C)	Temps (h)	ρ (%) ^a
1	$\text{HCo(PMe}_3)_4$	110	18	78
2	$\text{Co(PMe}_3)_4$	110	18	87
3	$\text{HCo(PMe}_3)_4$	160	0,5	85
4	$\text{Co(PMe}_3)_4$	160	0,5	78
5	$\text{HCo(PMe}_3)_4$	160 (MW)	0,5	85
6	$\text{Co(PMe}_3)_4$	160 (MW)	0,5	82
7	—	160	0,5	— ^b

^a Ratio (Z)/(E) déterminé par analyse RMN ^1H autour de 85/15 pour chaque essai.

^b Aucune conversion n'a été observée.

Tableau III.1. Optimisation de l'hydroboration d'alcynes catalysée par $[\text{Co(PMe}_3)_3(\text{R})]$

En présence du complexe de cobalt(I) $\text{HCo(PMe}_3)_4$, à 110 °C, pendant 18 h, les produits d'hydroboration ont été isolés avec un rendement de 78 % et un ratio (Z)/(E) de 85/15 (Tableau III.1, entrée 1). Dans ces mêmes conditions, l'utilisation du complexe de cobalt(0) $\text{Co(PMe}_3)_4$ a permis d'isoler les esters vinylboroniques avec un rendement encore supérieur de 87 % et la même diastéréosélectivité (Tableau III.1, entrée 2). Dans un souci de praticité, et de gain de temps, une température plus élevée a été testée, dans l'intention de réduire les temps de réaction. En effet, la réaction fonctionne à 160 °C et des rendements équivalents, voire meilleurs dans le cas de l'hydrure de cobalt, ont été obtenus (Tableau III.1, entrées 3 et 4). De plus, des études antérieures au laboratoire mettant en jeu ce type de complexes de cobalt ont été réalisées en présence de micro-ondes. Ce mode d'activation a donc été testé et finalement, aucun changement notable n'a pu être observé, puisque ces essais ont donné lieu à des rendements équivalents aux précédents (Tableau III.1, entrées 5 et 6). Enfin, le rôle clé du catalyseur a été confirmé puisque la réaction sans complexe de cobalt ne donne lieu à aucune conversion (Tableau III.1, entrée 7).

Finalement, les conditions choisies pour la suite du projet sont l'utilisation du complexe $\text{HCo(PMe}_3)_4$ comme catalyseur à 160 °C pendant 30 min (Schéma III.1). En effet, bien que présentant des réactivités similaires dans ce cas, le complexe $\text{HCo(PMe}_3)_4$ présente certains avantages par rapport au complexe de cobalt(0) $\text{Co(PMe}_3)_4$. D'une part il est plus facile à préparer, et d'autre part il est plus intéressant pour les études mécanistiques puisqu'il permet de faire des analyses RMN.

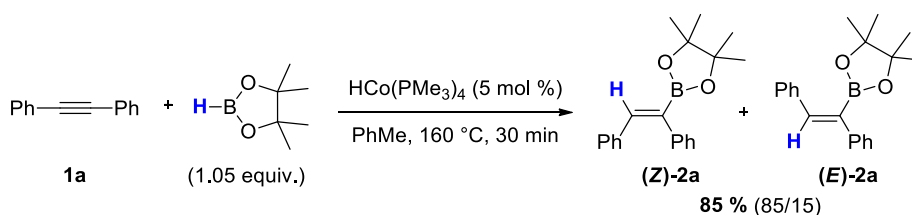


Schéma III.1. Hydroboration du diphenylacétylène dans les conditions optimisées

Avec ces conditions réactionnelles en main, l'étendue et les limites du champ d'application de cette réaction d'hydroboration catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$ ont été étudiées, et ce grâce à l'utilisation d'alcynes internes diversement substitués.

III.2. Résultats de l'hydroboration d'alcynes disubstitués

Avant d'examiner la réactivité d'alcynes non symétriques, l'octyne symétrique a d'abord été engagé dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma III.2). Alors que l'hydroboration du diphenylacétylène conduit à la formation d'un mélange des alcènes (*Z*) et (*E*), la réaction avec l'octyne a donné lieu à l'obtention exclusive du produit de stéréochimie (*Z*) avec un rendement de 55 %.

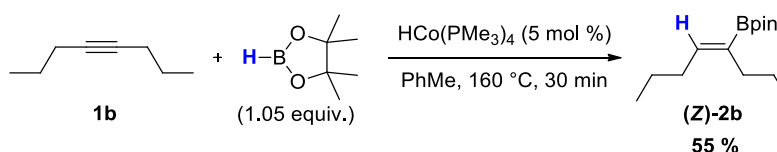


Schéma III.2. Hydroboration du 4-octyne catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

De la même manière, avec des substrats non symétriques porteurs de groupements aromatiques et aliphatiques, seul le stéréoisomère (*Z*) est obtenu, cette fois-ci sous la forme d'un mélange des deux régioisomères (Schéma III.3). Dans les deux cas, le produit majoritaire est celui pour lequel l'atome de bore est lié au carbone portant le substituant aliphatique, correspondant au carbone le moins apte à stabiliser un carbocation et le plus encombré.

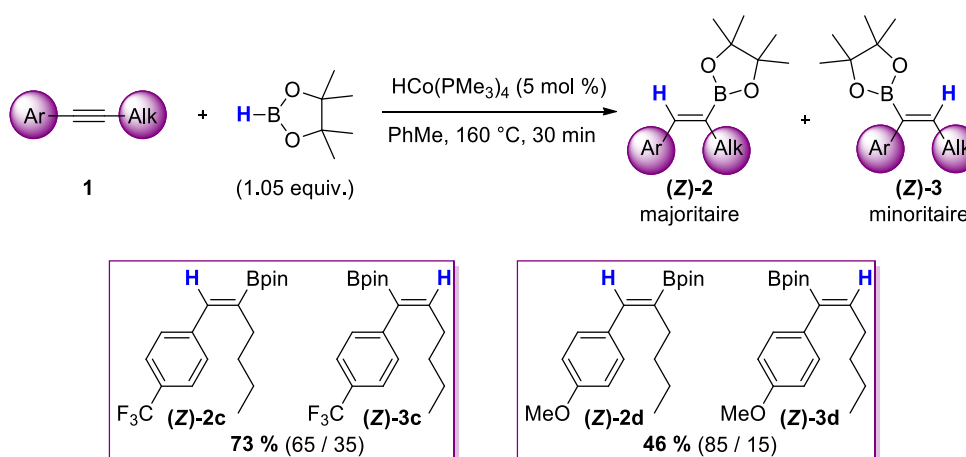
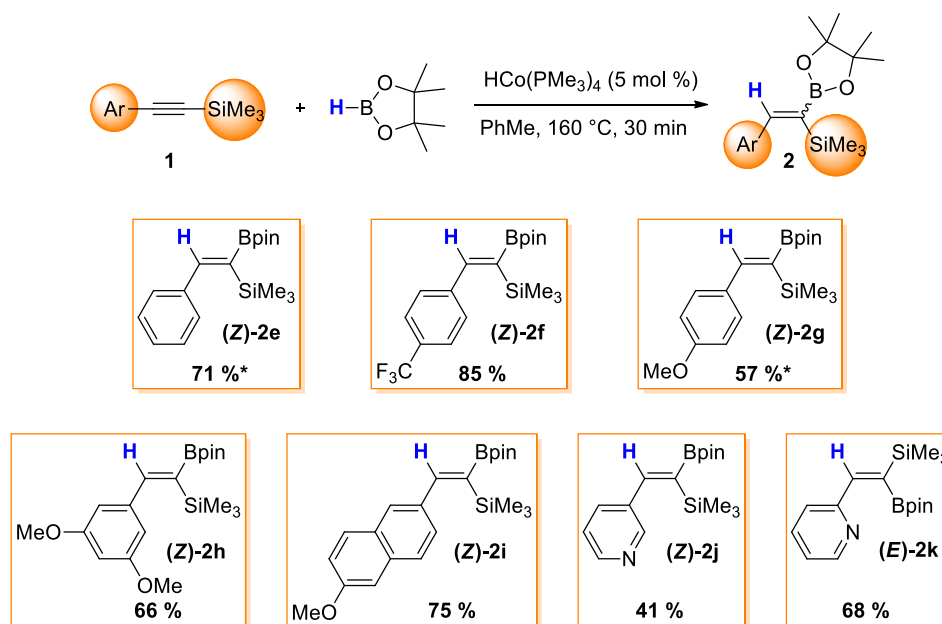


Schéma III.3. Hydroboration d'alcynes non symétriques substitués par des groupements aromatiques et aliphatiques

Des alcynes silylés portant différents substituants aromatiques ont ensuite été testés dans les conditions optimales (Schéma III.4). Pour cette famille de substrats, la réaction s'est avérée

être hautement régio- et stéréosélective. Que les substituants aromatiques soient des groupements aryles ou pyridines, le même régioisomère a été isolé à chaque fois de manière exclusive, avec des rendements variant de 41 à 85 %. En effet, peu importe la nature du noyau aromatique ou des substituants portés par ce noyau, l'atome de bore se positionne sur le carbone portant le silicium. Une fois de plus, l'atome de bore se retrouve sur le carbone le plus encombré et le moins susceptible de stabiliser un carbocation. D'autre part, c'est le stéréoisomère (Z) qui a été obtenu dans tous les cas à l'exception de celui pour lequel l'alcyne est substitué par un groupement 2-pyridyle. Pour cet alcyne, seul l'alcène (E) est formé, ce qui suggère que la présence de l'atome d'azote en position 2 du noyau hétéro-aromatique est probablement à l'origine d'une réaction secondaire de *post*-isomérisation catalysée au cobalt. En effet, au vu des résultats antérieurs obtenus avec les complexes de cobalt $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ et $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$, nous savons que les isomérisations de doubles liaisons carbone-carbone sont envisageables avec ce type de catalyseurs, même si différents mécanismes pourraient être impliqués dans ce processus.^{14,16}



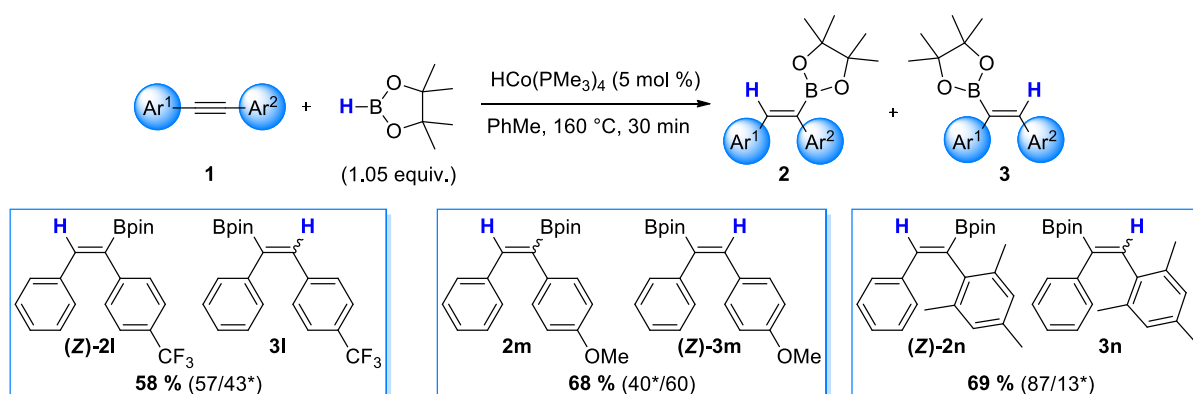
* La stéréochimie du produit a été confirmée par protodésilylation.

Schéma III.4. Hydroboration d'alcynes substitués par des groupements aromatiques et silylés

De manière à comprendre un peu mieux l'origine de la régiosélectivité de cette réaction, nous avons étudié l'hydroboration d'alcynes portant deux substituants aromatiques différents (Schéma III.5). L'objectif était de savoir si la régiosélectivité de la réaction était contrôlée par des facteurs stériques ou électroniques.

Pour ce faire, des alcynes portant deux groupements aryles ont été utilisés, avec d'un côté un phényle, et de l'autre un groupement aromatique portant soit un substituant très électroattracteur ($-\text{CF}_3$), soit électrodonneur ($-\text{OMe}$), positionnés en position *para*. Théoriquement, si la régiosélectivité est sous contrôle purement électronique, alors les deux réactions devraient être hautement régiosélectives, et les rapports entre les deux régioisomères devraient être inversés d'un substrat à l'autre. A l'inverse si la régiosélectivité est sous contrôle purement stérique, alors ces deux groupements ne devraient avoir aucune influence sur la régiosélectivité de la réaction, et les ratios entre les deux isomères devraient être de 50/50. Finalement dans les deux cas, un mélange presque équimolaire des deux régioisomères a été obtenu, avec des ratios de 57/43 pour le substituant $-\text{CF}_3$ et de 40/60 pour le substituant $-\text{OMe}$. La régiosélectivité, bien que très faible dans les deux cas, est donc inversée, ce qui met en évidence un très léger effet électronique même si de toute évidence l'aspect stérique semble primer sur cette transformation.

Un autre alcyne a été employé, portant cette fois un groupement phényle d'un côté et de l'autre un noyau aromatique très encombré, substitué par trois groupements méthyles en positions 2, 4 et 6. Les deux groupements méthyles en position *ortho* amènent un encombrement tel que si la réaction est sous contrôle stérique et non pas électronique, alors ces substituants devraient permettre de générer une régiosélectivité. C'est effectivement ce qui a été observé, puisqu'un ratio de 87/13 des deux régioisomères a été obtenu. Le produit majoritaire est celui pour lequel l'atome de bore est positionné sur le carbone le plus encombré, ce qui est en accord avec les résultats obtenus précédemment. Le facteur déterminant pour cette réaction est donc l'encombrement de chacun des deux atomes de carbone de l'alcyne, et non leur aptitude à stabiliser un carbocation.



* La stéréochimie des régioisomères minoritaires n'a pas pu être confirmée par analyses RMN.

Schéma III.5. Hydroboration d'alcynes substitués par des groupements aromatiques

Des essais ont aussi été entrepris avec des esters acétyléniques. Pour cette famille de substrats, l'hydroboration est hautement régiosélective des alcènes pour lesquels l'atome de bore est positionné à l'opposé de l'ester (Schéma III.6). D'autre part et comme dans le cas du composé portant un motif 2-pyridyle, c'est le stéréoisomère (*E*) qui a été isolé de manière majoritaire ou exclusive. Ici encore, la présence d'un groupement potentiellement chélatant semblerait favoriser une étape supplémentaire de *post*-isomérisation.

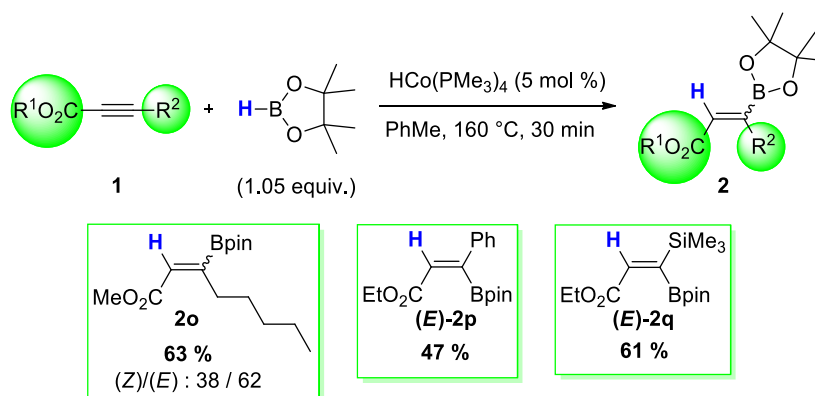


Schéma III.6. Hydroboration d'esters acétyléniques

D'autres substrats acétyléniques présentant un groupement chélatant proche de l'insaturation ont été engagés dans ces conditions réactionnelles (Figure III.1). Malheureusement les cétones et alcools propargyliques ont donné lieu à la formation de mélanges complexes. Ces deux derniers essais tendent à montrer que ces deux types de fonctions ont une influence certaine sur la réactivité du système catalytique, ce dernier ne permettant plus dans ce cas de réaliser des réactions d'hydroboration hautement sélective.

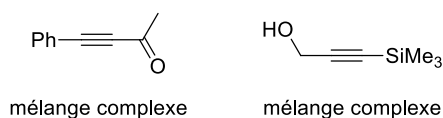


Figure III.1. Substrats non productifs pour l'hydroboration catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

III.3. Considérations mécanistiques

III.3.1. Hydroboration cobalta-catalysée versus organocatalysée

Les phosphines ont récemment été utilisées comme organocatalyseurs pour des réactions de silaboration et de diboration de sélectivité *anti* sur des esters acétyléniques.⁷⁸ Ces espèces ont donc un potentiel de réactivité en présence de dérivés borés. Or dans le cas des hydroborations d'alcynes catalysées par le complexe $\text{HCo(PMe}_3)_4$, des échanges de ligands auraient lieu entre les phosphines et les alcynes : la présence de triméthylphosphine décomplexée dans le milieu réactionnel serait donc certaine. Basés sur ces indications, nous avons voulu vérifier la réactivité de la triméthylphosphine en présence de pinacolborane et d'alcynes.

En présence de diphenylacétylène, l'alkyne utilisé pour l'optimisation de cette réaction, aucune réactivité n'a été observée avec 20 mol % de triméthylphosphine dans le milieu (Schéma III.7). Ce résultat confirme donc le rôle du complexe de cobalt, crucial pour le succès de la réaction.

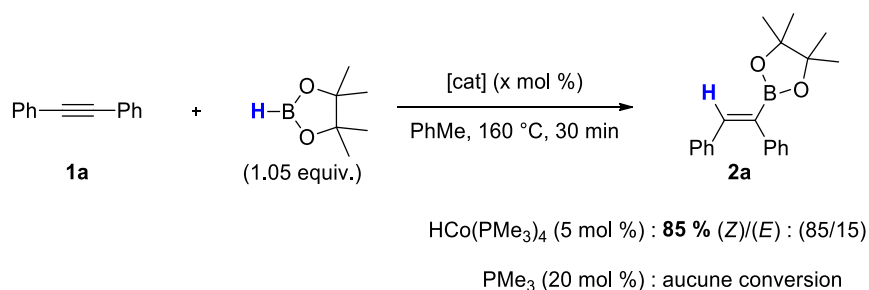


Schéma III.7. Hydroboration du diphenylacétylène en présence de $\text{HCo(PMe}_3)_4$ ou de PMe_3

En revanche dans les mêmes conditions, l'ester acétylénique méthyl-2-octynoate a montré des résultats tout autres (Schéma III.8). En effet, que ce soit en présence du catalyseur de cobalt, ou en présence de triméthylphosphine, des résultats tout à fait similaires ont été observés, en termes de rendement, de régiosélectivité et de stéréosélectivité. Avec des rendements respectifs de 63 et 69 %, ces deux réactions sont hautement régiosélectives du produit pour lequel l'atome de bore est porté par le carbone lié à la chaîne alkyle. Du point de vue de la stéréochimie, un mélange des produits (Z) et (E) a été isolé, le produit d'*anti*-addition étant majoritaire. Ces

⁷⁸ K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1304–1307.

résultats laissent donc à penser que pour ce substrat particulier, c'est la triméthylphosphine qui permettrait de catalyser la réaction, et non le complexe de cobalt. Par ailleurs, les réactions de diboration et de silaboration décrites en présence de phosphines sont sélectives de l'addition *anti* du dérivé boré sur la triple liaison. Le mélange de produits de *syn*- et d'*anti*-additions obtenu ici met ainsi en évidence une différence au niveau du mécanisme réactionnel par rapport à ce qui avait été observé dans la littérature.

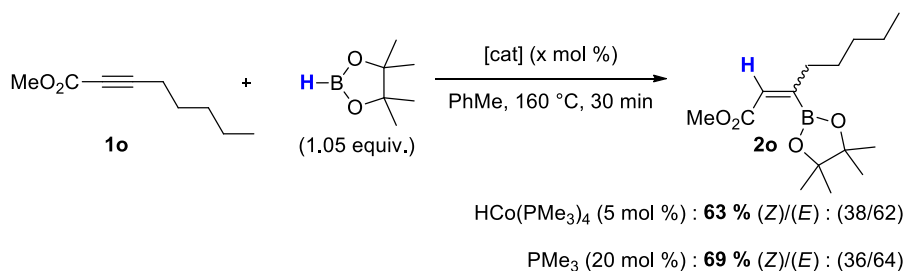


Schéma III.8. Hydroboration du méthyl-2-octynoate en présence de HCo(PMe₃)₄ ou PMe₃

Enfin, ces mêmes conditions ont été testées avec les deux autres esters acétyléniques utilisés dans le cadre de ce projet (Schéma III.9). Contrairement à l'exemple précédent, dans les deux cas, le rôle clé du complexe de cobalt a été confirmé puisque des résultats bien moindres ont été obtenus avec la triméthylphosphine seule.

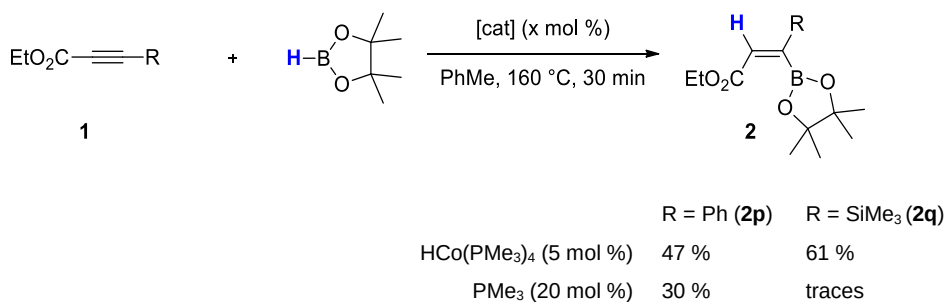


Schéma III.9. Hydroborations des esters acétyléniques silylé et aromatique

La triméthylphosphine est donc un catalyseur potentiel pour l'hydroboration d'esters acétyléniques, mais les résultats obtenus révèlent tout de même une efficacité contrastée et encore non expliquée selon la nature du substrat impliqué.

III.3.2. Origine de la régiosélectivité

De l'étude faite sur le champ d'application de l'hydroboration catalysée par l'hydruire de cobalt $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ il est d'ores et déjà possible de tirer quelques conclusions. En particulier, nous savons, grâce aux résultats obtenus avec les alcynes aromatiques, que la régiosélectivité de cette réaction serait régie par des facteurs stériques, l'addition du bore sur le carbone le plus encombré étant la voie privilégiée. Ceci correspond à la régiosélectivité inverse de ce qui avait été observé pour l'hydrosilylation d'alcynes catalysée au cobalt, et ce dans les mêmes conditions réactionnelles (voir partie I.1.2.). Ces différences de régiosélectivité suggèrent que cette fois-ci, la réaction ne passerait pas par une étape d'hydrocobaltation. A l'inverse, une étape de borocobaltation permettrait de justifier la position du bore sur le carbone le plus encombré (Schéma III.10). Concernant le produit minoritaire, une possibilité à envisager serait une étape de borocobaltation pour laquelle l'atome de bore se positionnerait sur le carbone le moins encombré, et le cobalt sur le carbone le plus encombré. En effet, la différence stérique entre un groupement pinacolborane et le cobalt est moindre que celle entre un hydruire et le cobalt. Du coup, il est forcément plus compliqué d'obtenir une bonne régiosélectivité en passant par une étape de borocobaltation.

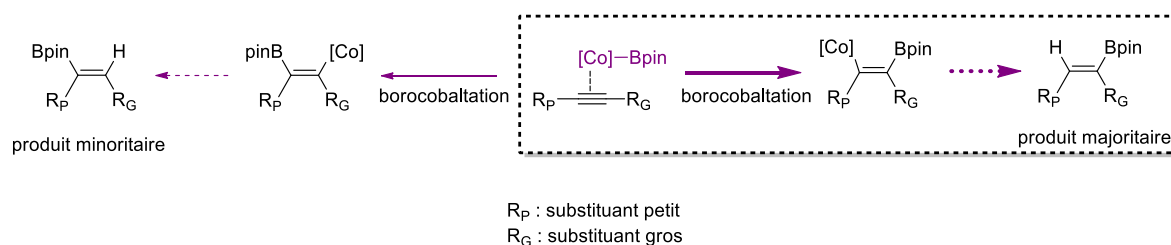


Schéma III.10. Etape déterminante pour la régiosélectivité de l'hydroboration

III.3.3. Mise en évidence de l'espèce active

Le mécanisme proposé en hydrosilylation est basé sur une première étape d'addition oxydante du complexe de cobalt(I) dans la liaison Si-H du silane (Schéma I.15). S'en suivrait ensuite la coordination de l'alcyne au cobalt, puis l'étape d'hydrocobaltation. De manière assez similaire, on pourrait s'attendre à une première étape d'addition oxydante de l'hydruire de cobalt(I) dans la liaison B-H du pinacolborane, suivie de la complexation de l'alcyne. Cependant, les travaux de Lin, Marder et Norman suggèrent une autre possibilité (Schéma

III.11, équation 1).⁷⁹ L'addition de *bis*(catécholato)diborane sur un complexe de cobalt(I) portant un ligand méthyle génère un nouveau complexe de cobalt(I) portant une fonction catécholborane. Par analogie, nous pourrions envisager la formation d'un complexe [Co]–Bpin associée à la libération d'une molécule de dihydrogène, par métathèse entre l'hydruure de cobalt(I) et le pinacolborane ou par un enchaînement d'addition oxydante puis élimination réductrice (Schéma III.11, équation 2). Nous avons tenté d'isoler cette espèce présumée, et de la caractériser, malheureusement sans succès. Par contre, grâce à des expériences préliminaires, nous avons pu observer par analyse RMN ¹H la disparition progressive du signal de l'hydruure de cobalt, lorsque le complexe et le pinacolborane sont mis en solution en quantités stœchiométriques. De plus, un dégagement gazeux est observé lorsque l'hydruure de cobalt(I) et le pinacolborane sont mélangés en solution.

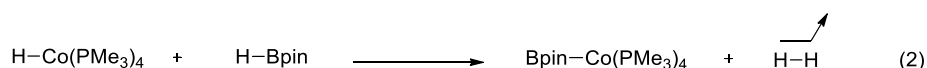
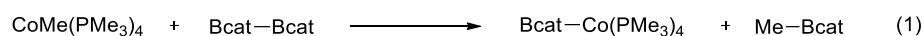


Schéma III.11. Synthèse de complexes de cobalt borylés

III.3.4. Origine de la stéréosélectivité

Enfin, même si dans certains cas, les produits de stéréochimie (*E*) ont été obtenus, l'ensemble des résultats tendent à suggérer une *syn*-addition suivie parfois de l'isomérisation de la double liaison obtenue. En effet, les études précédentes au cobalt mettent en évidence la capacité de ce complexe à isomériser des doubles liaisons carbone-carbone (voir partie I.1.). Toutefois, plusieurs mécanismes semblent envisageables, et nous n'avons aucune certitude quant à la nature précise de l'espèce métallique catalysant cette étape (le complexe métallique de départ $\text{HCo(PMe}_3)_4$ ou des espèces intermédiaires de cobalt). Des études plus approfondies sur les produits d'hydroboration, et leur évolution en présence de certaines espèces de cobalt pourraient permettre d'apporter des réponses sur ce point.

⁷⁹ C. J. Adams, R. A. Baber, A. S. Batsanov, G. Bramham, J. P. H. Charmant, M. F. Haddow, J. A. K. Howard, W. H. Lam, Z. Lin, T. B. Marder, N. C. Norman, A. G. Orpen, *Dalton Trans.* **2006**, 1370–1373.

III.3.5. Proposition mécanistique

En combinant l'intégralité de ces résultats et de ces observations, nous pouvons donc proposer le mécanisme suivant (Schéma III.12). L'espèce catalytique active **A** serait formée à partir de la réaction entre l'hydruire de cobalt(I) et une molécule de pinacolborane, cette dernière étant associée à la libération d'une molécule d'hydrogène. Ceci est en accord avec les observations faites par analyse RMN ^1H indiquant la disparition de l'hydruire porté par le cobalt. S'en suivrait alors une étape de complexation de l'alcyne au cobalt générant l'espèce **B**, qui serait susceptible de subir l'étape régio-déterminante de borocobaltation conduisant majoritairement à l'espèce **C**. A ce stade, la succession d'une addition oxydante d'une molécule de pinacolborane, puis d'une élimination réductrice permettrait la libération du produit d'hydroboration (*Z*), et de l'espèce catalytique active. L'ester vinylboronique ainsi obtenu serait ensuite susceptible d'être isomérisé par catalyse au cobalt pour former le produit d'hydroboration (*E*).

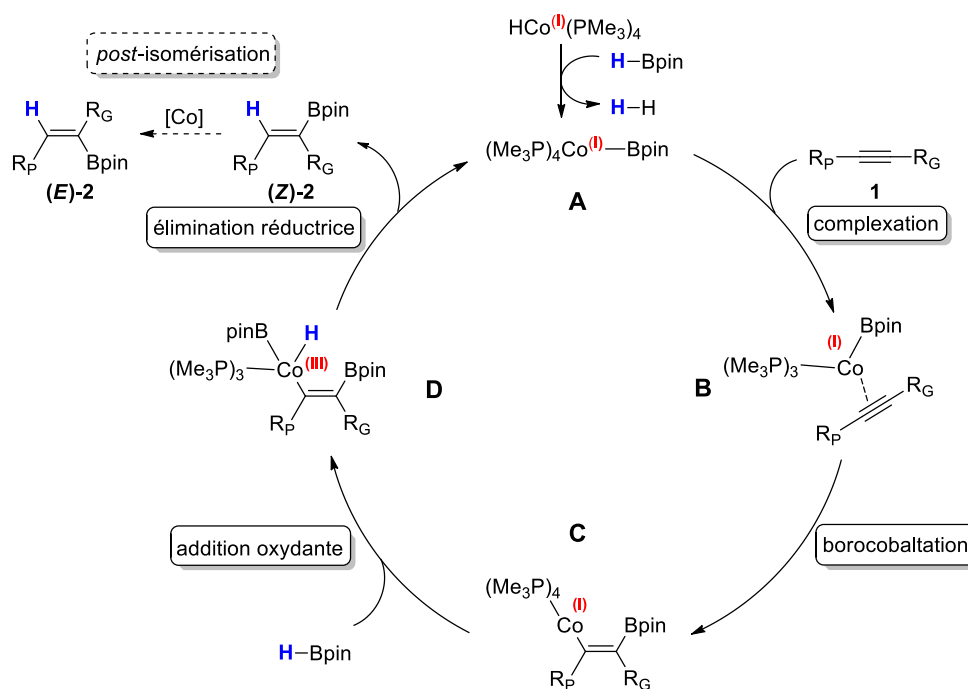


Schéma III.12. Proposition mécanistique pour l'hydroboration d'alcynes catalysée par $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$

IV. Vers la diboration d'alcyne catalysée par des complexes de cobalt

Etant donné les résultats intéressants obtenus pour les réactions d'hydroboration, nous avons souhaité étudier encore davantage le potentiel de ces complexes de cobalt bien définis à basse valence pour la synthèse de dérivés borés. Si les esters vinylboroniques sont très employés en synthèse, c'est parce qu'ils permettent d'accéder directement et efficacement à des molécules à haute fonctionnalité. Outre l'hydroboration, d'autres réactions de borylation ont été développées pour introduire sur les alcynes à la fois une fonction borée et une autre fonction organique. Entre autre, il existe des réactifs permettant des réactions de diboration, d'haloboration, de carboboration, de silaboration, de stannaboration ou encore de germanoboration. Ces méthodes représentent de bonnes stratégies en synthèse, puisqu'elles permettent d'ajouter simultanément deux fonctionnalités exploitables pour des réactions ultérieures. Elles constituent aussi un défi de taille, puisque comme pour l'hydroboration, ces réactions doivent être chimio-, régio- et stéréosélectives pour être exploitables en synthèse. Au vu des résultats très encourageants, en termes d'efficacité et de sélectivité, obtenus préalablement dans le cadre des réactions d'hydroboration catalysées au cobalt, nous avons souhaité étendre le potentiel de notre système catalytique pour d'autres réactions de borylation, et en l'occurrence, nous avons choisi de nous focaliser en premier lieu sur la diboration d'alcyne.

IV.1. Rappels bibliographiques

IV.1.1. Diboration d'alcyne non catalysée

En 1954, Schlesinger décrit l'addition de tétrachlorure de dibore sur l'acétylène à basse température pour conduire au produit diboré de *syn*-addition, le (Z)-1,2-bis(dichloroboryl)éthène (Schéma IV.1).⁸⁰ Cette réaction a par la suite été étendue à d'autres substrats, allant des alcynes terminaux aux alcynes disubstitués.⁸¹

⁸⁰ G. Urry, J. Kerrigan, T. D. Parsons, H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5299–5301.

⁸¹ W. Siebert, M. Hildenbrand, P. Hornbach, G. Karger, *Z. Naturforsch. B.* **1989**, 44, 1179–1186.

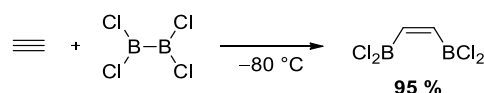


Schéma IV.1. Premier exemple de diboration non catalysée

Malheureusement, du fait de leur instabilité, ces produits diborés vinyliques sont délicats à manipuler. Pour pallier à cette difficulté, une stratégie alternative a été mise en place reposant sur l'utilisation de composés tétraalkoxydiborés (Figure IV.1). En effet, ces composés stables, faciles à utiliser, synthétisables sur grande échelle sont aujourd'hui commerciaux. Grâce à ces réactifs et en particulier au *bis*(pinacolato)diborane, il est possible de synthétiser des composés diborés vinyliques stables, purifiables par chromatographie sur gel de silice, et viables comme précurseurs de synthèse.

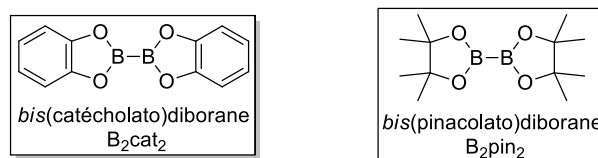


Figure IV.1. Réactifs classiques de diboration

Toutefois, bien que présentant des avantages certains en termes de stabilité (réactifs et produits d'arrivée), ces composés ne permettent pas de réaliser des réactions de diboration d'alcynes dans des conditions réactionnelles classiques sans ajout d'un catalyseur. En effet l'énergie de la liaison B-B (autour de 121 kcal/mol pour des liaisons de type OB-BO)⁸² est telle que la présence d'un catalyseur ou d'un réactif permettant d'activer le système est essentielle au succès de ces réactions. C'est ce qui a motivé de nouvelles recherches visant à mettre au point des méthodes efficaces de diborations organocatalysées ou basées sur l'utilisation de catalyseurs à base de métaux de transition.

⁸² J. Dean, N. Lange, *Lange's handbook of chemistry*, The McGraw-Hill Companies, New-York, **1999**.

IV.1.2. Diboration d'alcynes organocatalysée

Une première stratégie, consistant à ajouter une base dans le milieu, a été utilisée pour le développement de réactions de 1,2-diboration sur des alcools propargyliques,⁸³ des amides acétyléniques,⁸⁴ et en quantité catalytique sur des alcynes vrais.⁸⁵ Ces méthodes sont assez spécifiques puisque dans le premier cas seuls des composés cycliques oxygénés peuvent être obtenus, et dans les deux autres cas, la réaction n'est viable qu'avec l'utilisation de réactifs de diboration non symétriques et relativement onéreux. Morinaga a quant à lui décrit des réactions de 1,1-diboration d'alcynes vrais portant une fonction cétone, en présence de pinacolborane et de *t*-butanolate de lithium.⁸⁶

Une stratégie plus générale pour les alcynes vrais a été proposée par Ogawa en 2015 (Schéma IV.2).⁸⁷ Elle met en jeu un disulfure comme organocatalyseur, actif sous irradiation. Des études mécanistiques suggèrent une rupture homolytique du composé diboré, et la formation d'un radical centré sur le bore. Cette méthodologie conduit à un mélange de stéréoisomères 1,2-diborés pour chaque substrat envisagé.

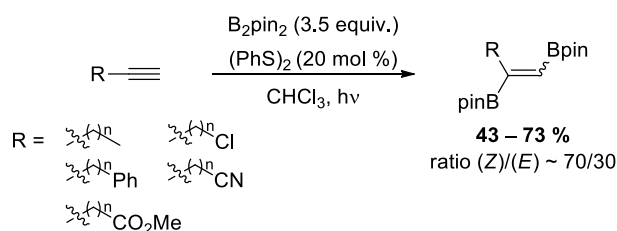


Schéma IV.2. Diboration d'alcynes vrais catalysée par du disulfure de diphenyle sous irradiation

Enfin, une méthode sélective de diboration *anti* d'esters acétyléniques catalysée par la tributylphosphine a été rapportée par Ohmiya et Sawamura en 2015 (Schéma IV.3).⁷⁸ Dans cet article, les auteurs décrivent non seulement cette méthode hautement stéréosélective, mais aussi une autre méthode régio- et stéréosélective de silaboration *anti*.

⁸³ Y. Nagashima, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532–8535.

⁸⁴ A. Verma, R. F. Snead, Y. Dai, C. Slebodnick, Y. Yang, H. Yu, F. Yao, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5111–5115.

⁸⁵ C. Kojima, H.-H. Lee, Z. Lin, M. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6662–6669.

⁸⁶ A. Morinaga, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15859–15862.

⁸⁷ A. Yoshimura, Y. Takamachi, L.-B. Han, A. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13930–13933.

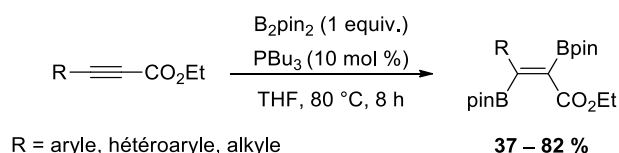


Schéma IV.3. Diboration d'esters acétyléniques catalysée par la tributylphosphine

Pour cette méthodologie, les auteurs proposent un mécanisme passant par l'addition conjuguée de la phosphine sur l'alcyne grâce à l'activation de la fonction carbonyle de l'ester par un atome de bore jouant ici le rôle d'acide de Lewis (Schéma IV.4). L'intermédiaire allénique **B** ainsi formé subirait alors une migration du groupement boré terminal sur le carbone central de l'allène pour conduire à l'intermédiaire **C**. Cette nouvelle espèce, potentiellement présente sous plusieurs formes mésomères, serait donc susceptible de s'isomériser, générant ainsi l'espèce **D**. Le produit de diboration *anti* serait finalement obtenu après cyclisation, puis réouverture et élimination de PBU_3 .

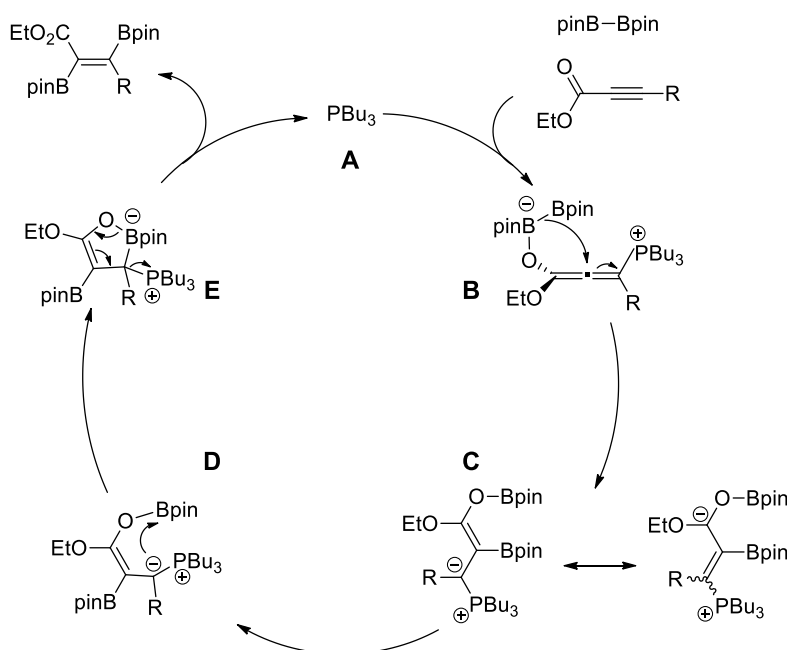


Schéma IV.4. Proposition mécanistique de la diboration d'esters acétyléniques catalysée par PBU_3

Même si de plus en plus de méthodes sont proposées pour la réalisation de réactions de diboration d'alcyne organocatalysées, l'efficacité de ces dernières apparaît dans la plupart des

cas très substrat-dépendante, ce qui peut être vu comme un inconvénient majeur. En effet, on constate que de manière générale, ces méthodes sont pour l'instant limitées à l'utilisation d'alcynes vrais ou d'alcynes activés.

IV.1.3. Diboration d'alcynes catalysée par des métaux de transition

La catalyse par des métaux de transition est de loin la stratégie la plus développée et la plus efficace dans ce domaine.^{59e, 88} En particulier, les complexes de platine ont montré toute leur efficacité pour catalyser des réactions de diboration d'alcynes, et de nombreuses méthodes ont été décrites. Récemment, d'autres métaux de transition non nobles tels que le fer, le cuivre et le cobalt, ont été étudiés pour le développement de réactions de diboration d'alcynes. L'objectif est une fois encore d'apporter des méthodologies alternatives, plus adaptées aux défis sociétaux actuels.

IV.1.3.1. Diboration d'alcynes catalysée par des complexes de fer

En 2015, Nakamura a proposé la diboration syn d'alcynes internes en présence d'un complexe de fer simple FeBr₂, d'une base et d'un excès de MeOBpin comme additifs, et du bis(pinacolato)diborane comme source de bore (Schéma IV.5).⁸⁹ Malgré des résultats intéressants en termes de rendement et de stéréosélectivité, ce système repose sur l'utilisation d'un excès des deux réactifs borylés, et requiert des temps de réaction particulièrement longs.

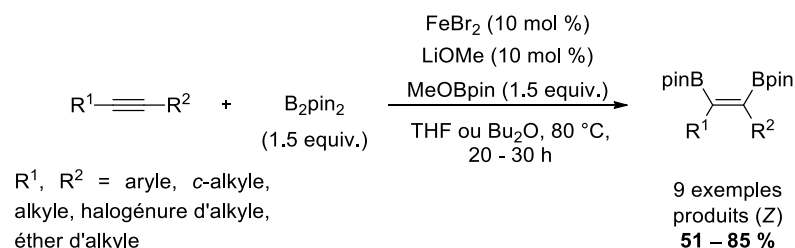


Schéma IV.5. Diboration d'alcynes internes catalysée par un complexe de fer

⁸⁸ Revues sur la diboration d'alcynes métallocatalysée : (a) J. Tanaka, N. Iwasawa, *ACS Catal.* **2012**, 2, 1993–2006. (b) R. Barbeyron, E. Benedetti, J. Cossy, J.-J. Vasseur, S. Arseniyadis, M. Smietana, *Tetrahedron* **2014**, 70, 8431–8452. (c) E. C. Neeve, S. J. Geier, I. A. I. Mkhaliid, S. A. Westcott, T. B. Marder, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9091–9161. (d) M. B. Ansell, O. Navarro, J. Spencer, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 336, 54–77.

⁸⁹ N. Nakagawa, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4257–4261.

IV.1.3.2. Diboration d'alcynes catalysée par des complexes de cuivre

En catalyse au cuivre, Pérez et Fernández ont été les premiers à rapporter un exemple de diboration d'alcynes. Ils ont montré que le diphénylacétylène et le phénylacétylène pouvaient subir une réaction de diboration *syn* en présence d'un complexe préalablement synthétisé de type [Cu(NHC)] avec du *bis*(catécholato)diborane.⁹⁰ Yoshida étendit cette méthodologie en 2012, en proposant un système catalytique binaire plus simple composé du complexe de cuivre Cu(OAc)₂ et d'un ligand de type phosphine pour la diboration *syn* d'alcynes internes (Schéma IV.6).⁹¹

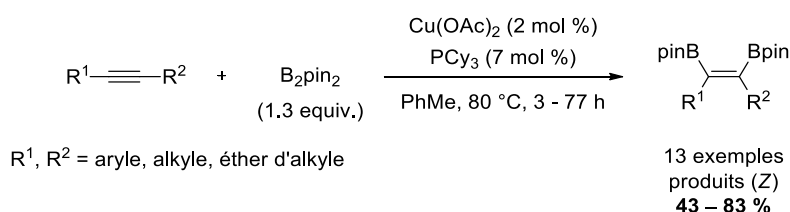


Schéma IV.6. Diboration d'alcynes internes catalysée par un système Cu-phosphine

Pour cette transformation, les auteurs proposent un mécanisme passant par la *syn*-insertion de l'alkyne dans la liaison [Cu]–B de l'espèce **A** ceci donnant lieu à la formation de l'espèce vinylcuivre **B** (Schéma IV.7). Une seconde étape de métathèse de liaison σ avec le réactif B₂pin₂ permettrait de libérer le produit de diboration et de régénérer l'espèce catalytique active.

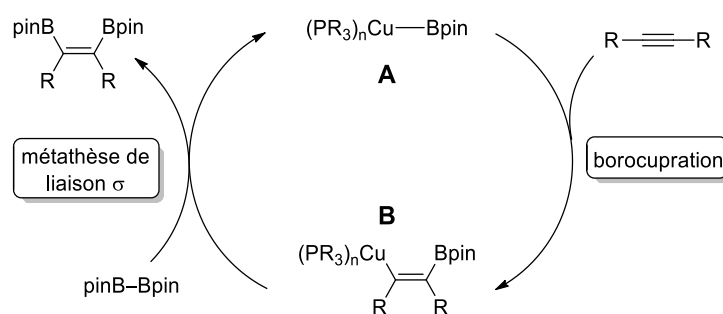


Schéma IV.7. Proposition mécanistique pour la diboration d'alcynes internes catalysée au cuivre

⁹⁰ V. Lillo, M. R. Frutos, J. Ramírez, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, E. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2614–2621.

⁹¹ H. Yoshida, S. Kawashima, Y. Takemoto, K. Okada, J. Ohshita, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 235–238.

IV.1.3.3. Diboration d'alcynes catalysée par des complexes de cobalt

Enfin, l'utilisation de cobalt pour la réaction de 1,2-diboration d'un alcyne bien spécifique n'a été rapportée qu'une seule fois par Lin, Marder et Norman (Schéma IV.8), au cours d'une étude plus particulièrement dédiée à la synthèse de complexes de cobalt borés.⁷⁹ Dans cet unique exemple, les réactions sont réalisées en présence du complexe de cobalt(0) $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ et conduisent à la formation de deux produits de diboration : le produit classique de stéréochimie (*Z*) largement majoritaire, et le produit (*E*) beaucoup plus rare, présent sous forme de traces. Cependant, ce résultat reste très préliminaire car ni les rendements, ni la quantité de réactif B_2cat_2 ne sont mentionnés dans la publication. Malgré tout, ce résultat montre le potentiel de ce type de complexes de cobalt pour catalyser des réactions de 1,2-diboration d'alcynes.

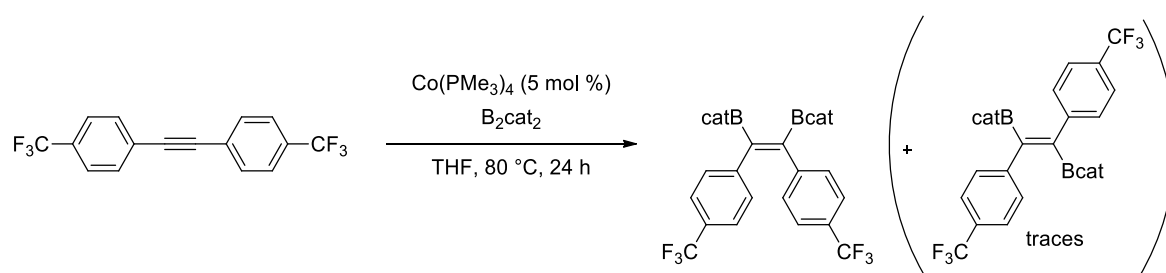


Schéma IV.8. Diboration d'un alcyne aromatique symétrique en présence de $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$

Chirik a de son côté récemment proposé une méthode de 1,1-diboration d'alcynes terminaux⁹² (Schéma IV.9) catalysée par le complexe de méthylcobalt(I) coordonné à un ligand bis(imino)pyridine, le même complexe que celui utilisé précédemment pour le développement de réactions d'hydroboration (voir Schéma I.38, partie I.2.3.6).

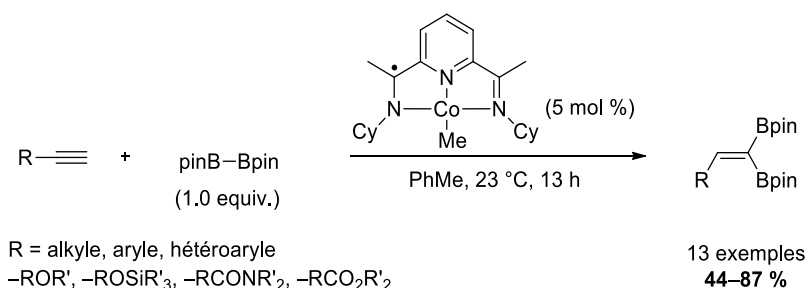


Schéma IV.9. Réactions de 1,1-diboration d'alcynes vrais catalysées au cobalt

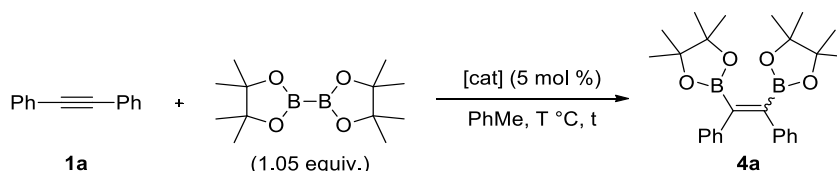
⁹² S. Krautwald, M. J. Bezdek, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3868–3875.

En catalyse au cobalt, les réactions de diboration restent donc très peu développées, et en particulier, les réactions de 1,2-diboration restent un champ complètement inexploité. D'autre part, le résultat obtenu par Lin, Marder et Norman laisse entrevoir un certain potentiel pour la famille de complexes que nous étudions. D'autant que la présence de l'isomère (*E*) dans leur mélange laisse penser que ces complexes pourraient être de bons catalyseurs pour la synthèse de vinyldiboranes de stéréochimie (*E*), ce qui reste relativement rare aujourd'hui. En effet, en organocatalyse, nous avons vu que certaines méthodes permettaient d'obtenir exclusivement les produits de diboration *trans* (cas des esters acétyléniques) ou des mélanges des deux stéréoisomères, comme ce qui a été observé en diboration d'alcynes vrais catalysée par un disulfure sous irradiation. Même si ces méthodes ont donné lieu à de bons résultats, elles restent limitées en termes de variation de substrat. D'autre part, il n'existe à notre connaissance pas d'exemple à ce jour de diboration *anti* catalysée par des métaux de transition.

Il serait donc intéressant de voir si la réactivité des systèmes catalytiques au cobalt utilisés au laboratoire peut être étendue à la mise au point de réactions efficaces de diboration d'alcynes. Par le même temps, la capacité des complexes de type $[\text{Co}(\text{PMe}_3)_n(\text{R})]$ à isomériser des doubles liaisons C–C pourrait être un bon moyen d'obtenir des vinyldiboranes (*E*) encore difficiles d'accès. Pour ces différentes raisons, nous avons souhaité commencer l'étude des réactions de diboration catalysée par des complexes bien définis de cobalt à basse valence.

IV.2. Optimisation de la réaction

En reprenant nos conditions classiques d'hydroboration et le diphénylacétylène, substrat modèle sur lequel nous avons réalisé la précédente optimisation, nous avons tenté de réaliser des réactions de diboration. Pour cela, nous avons utilisé le réactif commercial le plus largement utilisé en diboration à cause de sa praticité, le *bis*(pinacolato)diborane (Tableau IV.1).



Entrée	[cat]	T (°C)	Temps (h)	ρ (%) ^a
1	HCo(PMe ₃) ₄	110	18	50
2	Co(PMe ₃) ₄	110	18	37
3	HCo(PMe ₃) ₄	160	0,5	30
4	Co(PMe ₃) ₄	160	0,5	31
5	HCo(PMe ₃) ₄	160	6	52
6	–	160	6	– ^b
7	PMe ₃ (20 mol %)	160	6	– ^b

^a Ratio (Z)/(E) déterminé par analyses RMN ¹H autour de 75/25 pour chaque essai.

^b Aucune conversion n'a été observée.

Tableau IV.1. Optimisation de la diboration d'alcynes catalysée par [Co(PMe₃)₃(R)]

À 110 °C sur 18 h, le complexe de cobalt(I) HCo(PMe₃)₄ s'est avéré être là aussi le plus efficace pour catalyser la réaction de diboration, celui-ci permettant après conversion totale, l'obtention des produits de diboration avec un rendement de 50 % (contre 37 % avec le complexe Co(PMe₃)₄) et un ratio (Z)/(E) de 75/25 (Tableau IV.1, entrées 1 et 2). De manière à diminuer les temps de réaction, cette transformation a été tentée à 160 °C dans les conditions précédemment décrites pour l'hydroboration. Alors que dans le cas de l'hydroboration une conversion totale du produit de départ était observée après 30 min à 160 °C, celle-ci n'est que partielle dans les mêmes conditions et les produits de diboration sont obtenus avec seulement 30 % de rendement (Tableau IV.1, entrées 3 et 4). En revanche, après 6 h de réaction à cette même température, le produit de diboration a pu être isolé avec un rendement similaire à celui obtenu dans des conditions plus douces (Tableau IV.1, entrées 1 et 5). Là encore, la réaction a été tentée sans catalyseur de cobalt, ou en présence de 20 mol % de triméthylphosphine, mais dans les deux cas, aucune conversion n'a été observée ce qui confirme le rôle clé du catalyseur de cobalt pour cette réaction (Tableau IV.1, entrées 6 et 7).

Finalement, ce sont ces dernières conditions qui ont été définies comme conditions de choix pour ce système catalytique : à 160 °C sur 6 h en présence de 5 mol % de HCo(PMe₃)₄, le diphenylacétylène est entièrement consommé, et 52 % de rendement sont obtenus pour les produits de diboration avec un ratio (Z)/(E) de 75/25 (Schéma IV.10). La formation, même de

manière minoritaire, du composé diboré de stéréochimie (*E*) marque une différence importante avec les méthodes décrites dans la littérature. Certes, nous obtenons ici un mélange ce qui n'est clairement pas avantageux pour des *post*-fonctionnalisations, mais cet exemple constitue tout de même une première approche à optimiser vers la synthèse directe de composés diborés vinyliques de stéréochimie (*E*).

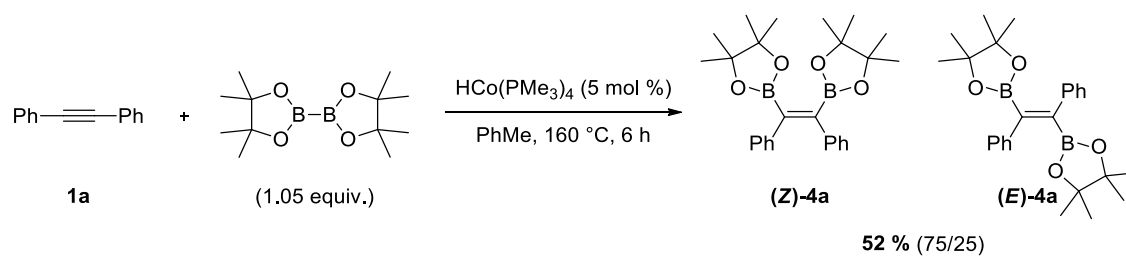


Schéma IV.10. Diboration du diphenylacétylène dans les conditions optimisées

Avec ces conditions réactionnelles en main, une étude préliminaire a été réalisée quant à l'étendue et les limites du champ d'application de cette réaction de diboration catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$, et ce grâce à l'utilisation d'alcynes internes préalablement employés dans le cadre des réactions d'hydroboration.

IV.3. Résultats de la diboration d'alcynes disubstitués

Dans les conditions optimisées pour la diboration, divers alcynes ont été testés et ont permis de mener aux produits de 1,2-diboration correspondants (Schéma IV.11). Les alcynes portant des groupements aromatiques ou silylés conduisent à un mélange de stéréoisomères (*Z*) et (*E*) avec des ratios autour de 70/30 et des rendements variant de 52 à 70 %. Cependant, lorsque les fonctions silylées sont remplacées par des fonctions alkyles, les rendements chutent, et la réaction devient stéréosélective du produit de stéréochimie (*Z*).

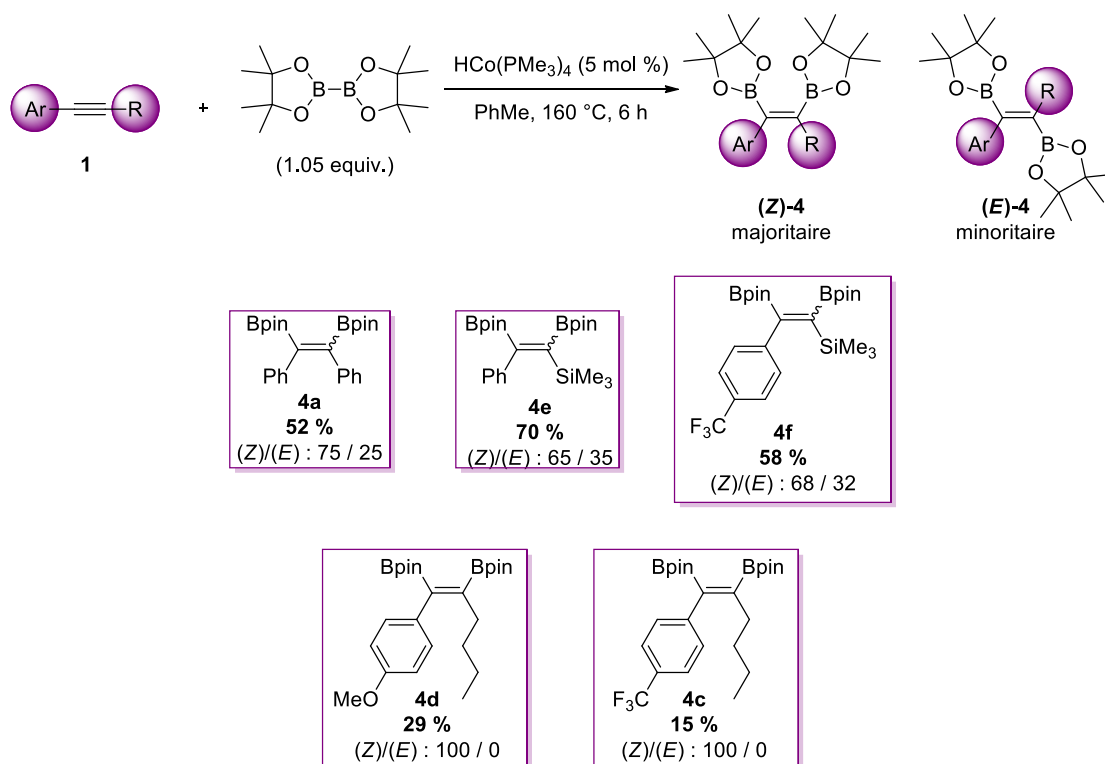


Schéma IV.11. Diborations d'alcynes disubstitués catalysées par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

Malheureusement, les alcynes ne portant que des fonctions alkyles, ou encore une fonction 2-pyridyle ont conduit à la formation de mélanges complexes, pour lesquels il n'a pas été possible d'isoler les produits de diboration (Figure IV.2). Les substituants alkyles semblent donc être un frein à la réaction de diboration, tout comme la pyridine qui était pourtant un substituant de choix pour la réaction d'hydroboration (cf Schéma III.4).

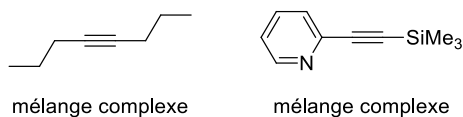


Figure IV.2. Substrats non productifs pour la diboration

IV.4. Approche mécanistique

De manière similaire à ce qui a été proposé pour la réaction d'hydroboration, la diboration pourrait démarrer avec la formation de l'espèce catalytique active **A** identique à celle qui avait

été proposée pour l'hydroboration (Schéma IV.12). Dans le cas présent, la génération de cette espèce serait concomitante avec la libération d'une molécule de pinacolborane. Après complexation de l'alcyne au complexe, suivie de l'étape de borocobaltation, l'espèce **C** serait formée. Celle-ci subirait alors l'addition oxydante d'une nouvelle molécule de *bis*(pinacolato)diborane puis une élimination réductrice pour former le produit de diboration de stéréochimie (*Z*). Une fois encore, celui-ci serait alors susceptible d'être engagé dans une étape supplémentaire de *post*-isomérisation, qui de toute évidence apparaît substrat-dépendante.

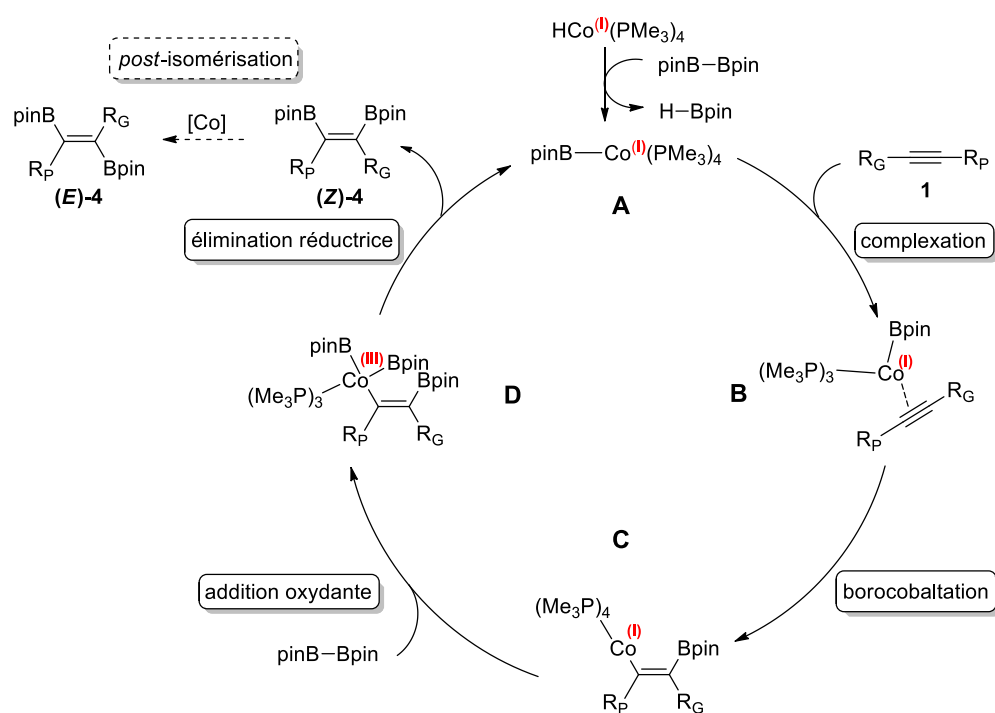


Schéma IV.12. Proposition mécanistique pour la diboration d'alcynes catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

Conclusions et perspectives

Au cours de ce projet, nous avons mis au point une nouvelle méthode efficace d'hydroboration régio- et stéréosélective d'alcynes disubstitués catalysée par le complexe bien défini de cobalt à basse valence $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$. Ce catalyseur de cobalt est donc non seulement capable d'activer des liaisons C–H et Si–H mais aussi des liaisons B–H.

Certes, les conditions réactionnelles employées pour cette transformation sont relativement drastiques, puisqu'elles impliquent soit un long temps de réaction, soit de hautes températures. Cela dit, elles nous ont permis de synthétiser efficacement une large famille d'esters vinylboroniques trisubstitués, ce qui reste encore difficile à réaliser même avec l'utilisation d'un catalyseur. D'autre part, ces conditions réactionnelles conduisent à une haute régiosélectivité, qui semble dépendre essentiellement de la différence stérique qui existe entre les deux substituants portés par l'alcyne. L'atome de bore est ainsi porté préférentiellement par le carbone le plus encombré ce qui correspond à la régiosélectivité opposée à celle classiquement décrite sans catalyseur, ou avec la plupart des catalyseurs métalliques. De manière générale, les réactions sont hautement stéréosélectives du produit (*Z*) ou quelquefois du produit (*E*), puisque dans certains cas bien précis, les composés borés obtenus sont sujets à isomérisation dans ces conditions de catalyse au cobalt.

De manière assez surprenante, nous pouvons constater que le mécanisme serait différent de ce qui avait été proposé pour les réactions d'hydrosilylation. Au lieu d'une étape régio-déterminante d'hydrocobaltation, il semblerait que nous soyons dans un cas où la borocobaltation est favorisée.

Enfin, nous avons réussi à étendre cette méthodologie aux réactions de diboration d'alcynes disubstitués. Même si l'efficacité de cette réaction semble limitée à certains substituants portés par l'alcyne, nous avons malgré tout pu synthétiser des esters vinyltriboranes tétrasubstitués (*Z*) mais aussi des produits de stéréochimie (*E*) ce qui reste extrêmement rare dans la littérature actuelle. Cette réaction mériterait certainement une étude plus poussée de façon à réoptimiser les conditions réactionnelles, étendre son champ d'application et surtout orienter sa stéréosélectivité vers la formation majoritaire des composés diborés (*E*).⁹³

En termes de perspectives, il serait intéressant d'exploiter les avantages de ce complexe de cobalt pour réaliser une étude mécanistique plus approfondie, notamment grâce à l'utilisation

⁹³ L. Ferrand, Y. Lyu, A. Rivera-Hernández, B. J. Fallon, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Synthesis* **2017**, 49, 3895–3904 (highlighted in *Synfacts* **2017**, 13, 743).

de simulations avec la méthode DFT. Ceci permettrait peut-être de confirmer l'étape clé de borocobaltation. D'autre part, nous n'avons à ce jour pas réussi à isoler et caractériser les intermédiaires réactionnels.

Enfin, ce système catalytique possède un champ d'application très important pour des réactions d'hydrofonctionnalisation, mais pas seulement. Les résultats préliminaires obtenus en diboration ouvrent la voie à de nouveaux horizons, comprenant notamment toutes les réactions de difonctionnalisation. De nouvelles études sont en cours et un premier résultat très encourageant en silaboration a été obtenu ce qui n'a par ailleurs jamais été décrit *via* la catalyse au cobalt (Schéma IV.1). L'étude de cette réaction demande donc elle aussi à être approfondie.

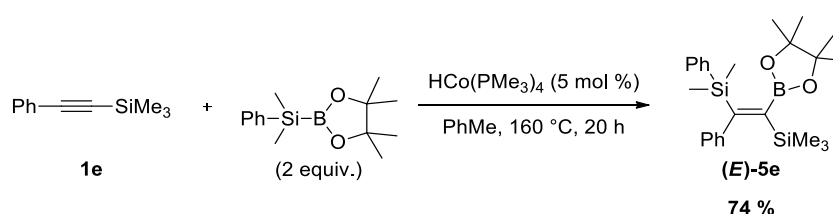


Schéma IV.1. Résultat préliminaire en silaboration d'alcyne disubstitué catalysée par $\text{HCo(PMe}_3)_4$

Chapitre 2 : Hydrofonctionnalisation
intramoléculaire de liaisons multiples catalysée au
niobium

Chapitre 2 : Hydrofonctionnalisation intramoléculaire **de liaisons multiples catalysée au niobium**

Introduction

Le cobalt et les complexes qui lui sont associés présentent un intérêt indéniable en catalyse organométallique, et même si de nombreuses études basées sur ce métal non noble ont déjà été réalisées, le potentiel de ce dernier semble colossal. A l'inverse, la chimie du niobium et plus précisément la catalyse à partir de complexes de niobium reste à ce jour sous-exploitée car encore méconnue. Alors que ce métal présente, en termes de coût et d'abondance, toutes les caractéristiques nécessaires à faire de lui un métal de choix en catalyse, les études dédiées à la catalyse au niobium demeurent rares. Toujours dans un esprit de développer des méthodes de catalyse éco-compatibles et de proposer des systèmes catalytiques viables à long terme, nous avons souhaité nous pencher sur la chimie au niobium, et l'utilisation de complexes de niobium en catalyse. Pour cela, nous avons choisi de nous intéresser à d'autres réactions d'hydrofonctionnalisation. Une fois encore, ce type de transformation présente l'intérêt majeur d'être totalement à économie d'atomes tout en permettant d'accéder à des composés à haute valeur ajoutée. Dans le cadre du projet au niobium, présenté dans ce deuxième chapitre, nous nous sommes concentrés sur des réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires. Si la réaction d'hydroalkoxylation a constitué la base de notre étude, la méthodologie développée ici aura ensuite été étendue à d'autres types de nucléophiles.

Au cours de ce chapitre, une première partie sera consacrée à présenter la chimie du niobium et les exemples de catalyse faisant appel à ce métal, puis un rappel bibliographique permettra de présenter les principaux exemples d'hydroalkoxylation d'allènes et d'alcènes. Dans un second temps, nous exposerons l'essentiel des résultats obtenus au cours de notre projet sur la catalyse au niobium. Alors que l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes a constitué une première étude et a permis l'obtention de résultats préliminaires, la catalyse au niobium visant à promouvoir l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes a été au cœur de ce projet. La méthodologie mise au point a ensuite été étendue à d'autres réactions d'hydrofonctionnalisation. Enfin seront présentés les résultats obtenus au cours de l'étude mécanistique ainsi que les conclusions que nous avons pu en tirer.

I. Rappels bibliographiques

I.1. Chimie du niobium

I.1.1. Généralités sur le niobium

Le niobium, découvert pour la première fois en 1801 par Charles Hatchett, était initialement dénommé columbium. Après quelques controverses sur cette découverte, puis un oubli quasi commun de celle-ci par la communauté scientifique, il a été renommé par Heinrich Rose en 1844, niobium. Ce nom, dérivé de Niobé, la fille de Tantale dans la mythologie grecque, dénote de similitudes entre ces deux éléments (Figure I.1).



Figure I.1. Poudre de niobium métallique (à gauche)⁹⁴ et statue de Niobé avec une de ses filles (à droite)⁹⁵

Un des caractères communs entre le niobium et le tantale est associé à leurs disponibilités dans la croûte terrestre puisqu'ils se retrouvent la plupart du temps en mélange dans les minerais, leur exploitation industrielle nécessitant donc certaines transformations. En effet le niobium, n'existant pas sous sa forme métallique pure dans la nature, est extrait essentiellement de trois types de minerais : le pyrochlore, la columbite et la tantalite, ces deux derniers pouvant être présents naturellement ensemble sous la forme de coltan. L'essentiel de ces ressources est concentré au Brésil et au Canada qui comptaient respectivement pour 90 et 9 % de la production mondiale en 2016.⁹⁶ D'autres sources de niobium existent cependant, mais dans des zones à

⁹⁴ Sur periodictable.com, consulté le 15/06/2017.

⁹⁵ « Museum of classical archeology database », University of Cambridge sur museum.classics.cam.ac.uk, consulté le 15/06/2017.

⁹⁶ U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, **2017**, sur minerals.usgs.gov.

forte sensibilité géopolitique, entre autre en République Démocratique du Congo et en Afghanistan.⁹⁷ En termes d'abondance, celle du niobium est comparable à celles de métaux de transition tels que le cobalt, le nickel et le cuivre (Figure I.2), ce qui fait de lui un candidat plus qu'adéquat pour des applications en catalyse.⁹⁸

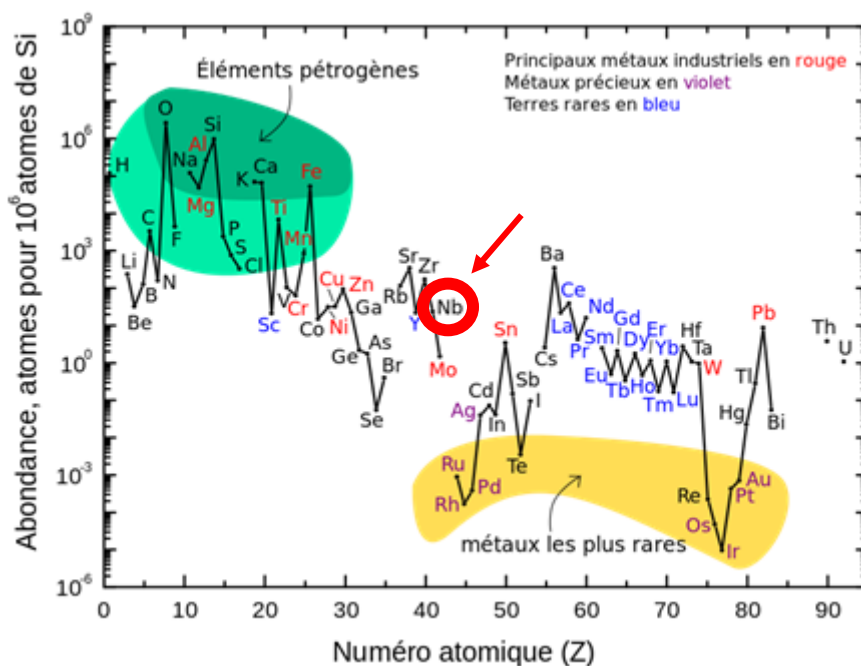


Figure I.2. Abondance relative d'éléments chimiques dans la croûte terrestre externe en fonction de leur numéro atomique

Le niobium est un élément monoisotopique de numéro atomique 41, de nombre de masse 93 et de spin 9/2. La configuration électronique du niobium est $[\text{Kr}]5s^14d^4$ ce qui le place entre le vanadium et le tantale dans le 5^{ème} groupe de la classification périodique. Ses degrés d'oxydation varient entre -III et +V. Le niobium et le tantale ont des rayons atomiques presque identiques ($\approx 1,47 \text{ \AA}$), ceci étant dû à la contraction lanthanidique, et des énergies d'ionisation similaires (respectivement 6,67 et 7,30 eV) ce qui leur confère des propriétés chimiques communes.⁹⁹

⁹⁷ M. Tarselli, *Nature Chem.* **2015**, 7, 180.

⁹⁸ W. M. Haynes in *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, **2016**, 97th Edition ; figure extraite de wikipedia.org.

⁹⁹ Revues sur la chimie du niobium : (a) V. Jr. Lacerda, D. A. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, S. J. Greco, R. B. dos Santos, *Aldrichimica Acta*, **2012**, 45, 19–27. (b) I. Nowak, M. Ziolk, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603. (c) J. H. Schlewitz, *Niobium and Niobium Compounds*. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; R. E. Kirk, J. I. Kroschwitz, D. F. Othmer, M. Howe-Grant, Edition Wiley, **1996**, 17, 43.

En chimie du niobium, les recherches se sont énormément concentrées sur les propriétés du niobium à l'état solide, et ont conduit à de nombreuses applications industrielles diverses et variées (Figure I.3). De manière générale, l'utilisation du niobium est intéressante lorsqu'il agit comme dopant pour les matériaux. En industrie sidérurgique, le niobium est particulièrement apprécié pour la résistance mécanique, la résistance thermique et la résistance à la corrosion qu'il apporte aux alliages et aux superalliages tout en restant un métal léger. Ces différentes propriétés lui valent de se retrouver aussi bien dans les aciers structuraux que dans les pipelines, les automobiles, les réacteurs nucléaires, les turbines des avions, les fusées ou encore les satellites. Le niobium est aussi connu pour ses propriétés supraconductrices, c'est pourquoi on le trouve dans les batteries ainsi que dans certains aimants faits à partir d'alliages de niobium et d'étain, et utilisés dans les accélérateurs de particules, les spectromètres à résonance magnétique nucléaire (RMN) et en imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans le domaine médical, le niobium, sous forme d'oxyde, est présent dans les lentilles optiques car il permet d'augmenter l'indice de réfraction d'un matériau, et donc de diminuer l'épaisseur des lentilles. Aussi connu pour ses propriétés hypoallergéniques, on trouve le niobium dans les amalgames dentaires, les implants osseux et même dans les bijoux. Cette liste d'applications n'est en l'occurrence pas exhaustive, d'autant qu'elle ne cesse de croître avec les années.⁹⁷

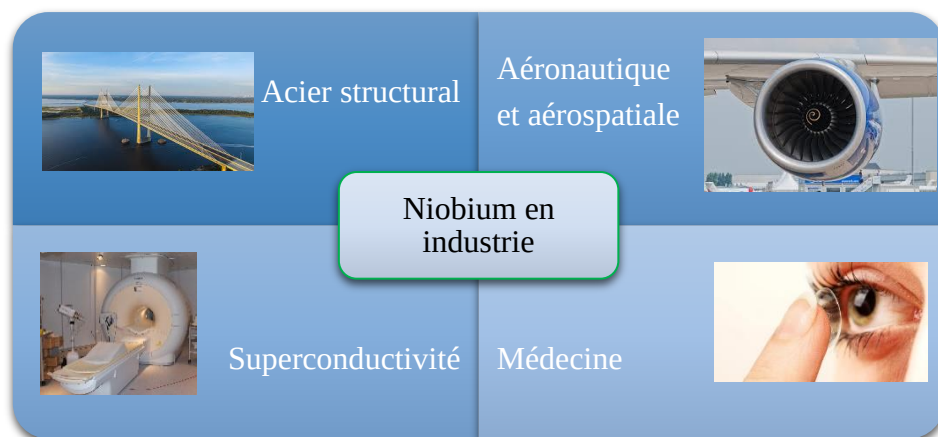


Figure I.3. Exemples d'applications industrielles du niobium

En chimie de coordination, le niobium a également fait l'objet d'études au cours des trente dernières années, et un certain nombre de complexes à base de niobium ont été synthétisés.^{100,101}

¹⁰⁰ L. G. Hubert-Pfalzgraf, *Niobium & Tantalum: Inorganic & Coordination Chemistry* in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2006**.

¹⁰¹ R. Wang, Z. Xue, *Niobium & Tantalum: Organometallic Chemistry* in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2011**.

Les degrés d'oxydation du niobium varient entre $-III$ et $+V$ mais les complexes les plus classiques restent les complexes de niobium(V), suivis par les complexes de niobium(III). Quant aux nombres de coordination, ils sont susceptibles de varier de 3 à 9 selon le degré d'oxydation du métal et la nature des ligands, mais les complexes de niobium les plus courants sont hexa- ou heptacoordinés. Les géométries sont elles aussi diverses, et même si quelques complexes de niobium(V) hexacoordinés peuvent se trouver sous forme de bipyramide trigonale, la géométrie octaédrique reste la plus classique. Enfin, le niobium est un métal prompt à la constitution de clusters polymétalliques.

Le niobium est capable de se complexer aux quatre atomes d'halogène. Parmi eux, le complexe le plus classique est de loin le chlorure de niobium(V) noté $NbCl_5$ même si sa formule chimique est rigoureusement Nb_2Cl_{10} puisqu'il s'agit d'un dimère à l'état solide présentant deux ligands chlorures pontés entre les deux centres métalliques (Figure I.1). Pour ce complexe commercial, le niobium a une géométrie octaédrique déformée avec un angle de $83,7^\circ$ entre les plans axial et équatorial.

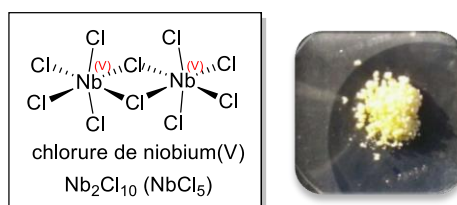


Figure I.4. Structure et aspect du pentachlorure de niobium à l'état solide

Le niobium est un élément très oxophile, et son affinité particulière avec l'oxygène a conduit à la synthèse d'un certain nombre de complexes de niobium portant des ligands oxygénés, qui peuvent être de type oxo, peroxy, alcoolate, éther ou encore carbonyle et carboxylate. Les complexes oxygénés classiques sont les alcoolates de niobium, dont le composé commercial pentaéthanolate de niobium $Nb(OEt)_5$. Ces composés sont extrêmement sensibles à l'hydrolyse qui conduit à la formation d'oxyde de niobium Nb_2O_5 possédant une structure polymorphe.

Plus généralement, le niobium est susceptible de se coordonner à tous les hétéroatomes notamment l'azote, le soufre et le phosphore.

La chimie organométallique du niobium est elle aussi très riche, le niobium pouvant être complexé à des ligands alcènes ou alcynes, impliquant une coordination de type η^2 , ou à des ligands plus complexes tels que des ligands cyclopentadiényles et carbéniques.

I.1.2. Utilisation du niobium en chimie organique et en catalyse

Le niobium reste relativement peu connu, et surtout peu utilisé en chimie organique, et en particulier en catalyse, même si des exemples de réactions catalysées par des complexes de niobium ont tout de même été rapportés dans la littérature.^{99a} Les principaux d'entre eux mettent en jeu le pentachlorure de niobium(V), complexe commercial et relativement peu onéreux.¹⁰² Cette partie sera essentiellement consacrée à l'utilisation de ce dernier en chimie organique et en catalyse.

Les propriétés principales de NbCl₅ mises en jeu en catalyse sont sa forte acidité de Lewis et son excellente oxophilie. De par sa capacité à complexer des atomes d'oxygène et plus généralement des hétéroatomes, le pentachlorure de niobium s'est avéré être un catalyseur efficace pour l'activation de fonctions chimiques telles que les carbonyles et plus particulièrement les aldéhydes, les imines mais aussi les alcools et les éthers. Il s'avère être aussi un catalyseur de choix pour certaines réactions de protection et déprotection de groupements fonctionnels, ainsi que pour l'activation de liaisons multiples carbone-carbone après réduction ou non au préalable en niobium(III). Enfin, une étude a montré que le niobium pouvait être associé à un sel d'argent et ainsi voir sa réactivité modifiée.

I.1.2.1. Activation de fonctions carbonyles et d'imes

Depuis une vingtaine d'années, un travail conséquent a été réalisé de manière à démontrer le potentiel du niobium pour l'activation de fonctions carbonylées, et plus précisément d'aldéhydes. Des méthodologies impliquant l'utilisation de NbCl₅ comme catalyseur ont été décrites (Figure I.5). Elles incluent notamment la condensation de Knoevenagel,¹⁰³ l'addition sur un aldéhyde activé de cétones¹⁰⁴ et de 1,3-dicétones¹⁰⁵ pour conduire aux composés α,β -insaturés correspondants. La double addition de 1,3-dicétones¹⁰⁶ permettant la synthèse de pyranes substitués a également été détaillée, tout comme l'addition de composés diazo.¹⁰⁷

¹⁰² Prix de NbCl₅ chez Sigma Aldrich : 46€ / 50g (prix consulté le 25/07/2017).

¹⁰³ P. Leelavathi, S. R. Kumar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 240, 99–102.

¹⁰⁴ A. Allahresani, M. A. Nasser, B. Z. Nasab, *Iran. Chem. Commun.* **2015**, 3, 93–102.

¹⁰⁵ J. S. Yadav, D. C. Bhunia, V. K. Singh, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2470–2473.

¹⁰⁶ (a) W. H. dos Santos, L. C. Da Silva-Filho, *Chem. Pap.* **2016**, 70, 1658–1664. (b) M. de Souza Siqueira, L. C. da Silva-Filho, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5050–5052.

¹⁰⁷ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, B. Eeshwaraiah, P. N. Reddy, *Tetrahedron* **2005**, 61, 875–878.

Enfin, il a aussi été montré que les allylstannanes¹⁰⁸ et allylsilanes¹⁰⁹ pouvaient s'additionner sur un aldéhyde, fournissant respectivement l'alcool et le dérivé cyclopropane issu de la double addition du silane (réactions de type Hosomi-Sakurai).

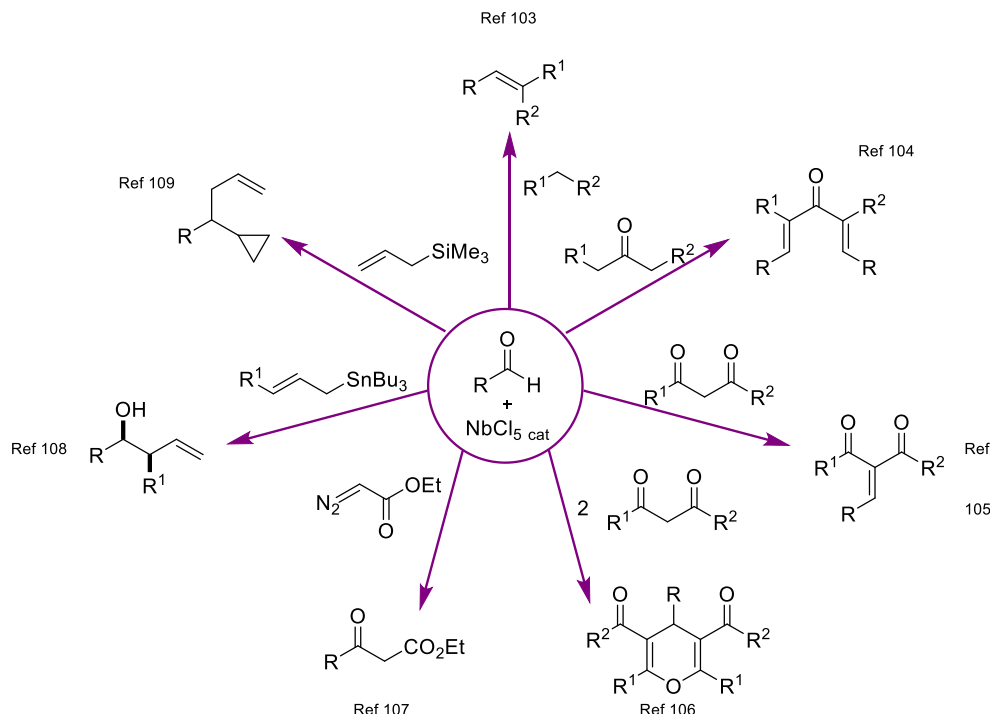


Figure I.5. Utilisation de NbCl₅ comme catalyseur pour l'activation d'aldéhydes

Le pentachlorure de niobium(V) peut également être utilisé pour catalyser des condensations de Pechmann (Schéma I.1).¹¹⁰ Dans ce cas, NbCl₅ activerait d'abord le β-céto-ester pour favoriser une première étape de transestérification avec le dérivé phénolique. La coumarine finale serait alors obtenue après une séquence en plusieurs étapes, toujours assistées par le niobium.

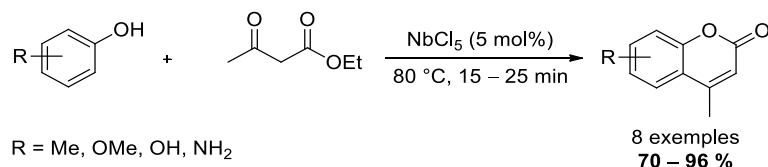


Schéma I.1. Synthèse de dérivés de la coumarine par condensation de Pechmann

¹⁰⁸ C. K. Z. Andrade, N. R. Azevedo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6473–6476.

¹⁰⁹ H. Maeta, T. Nagasawa, Y. Handa, T. Takei, Y. Osamura, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 899–902.

¹¹⁰ S.-T. Gao, C. Li, Y. Wang, J.-J. Ma, C. Wang, J.-W. Zhang, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 1486–1491.

Dans la même lignée, une autre méthodologie en catalyse au niobium a été développée, cette fois-ci impliquant l'activation d'un aldéhyde en présence d'un malonate et d'un alcool. Cette réaction à trois partenaires permet la synthèse de dérivés de 3,4-dihydrocoumarines, composés hautement fonctionnalisés (Schéma I.2).¹¹¹ Cette réaction impliquerait en premier lieu l'addition du malonate sur l'aldéhyde activé, suivie d'une étape de déshydratation correspondant à une condensation de Knoevenagel. Puis, le dérivé benzilidène formé serait à son tour activé ce qui permettrait l'addition-1,4 du dérivé phénolique au travers d'une étape de Friedel-Crafts, suivie finalement d'une fermeture de cycle conduisant au produit désiré. Même si les auteurs suggèrent un rôle catalytique de NbCl_5 pour ces réactions, il est important de noter que les rendements chutent en dessous d'un équivalent de niobium utilisé. Toutefois, cette réaction a cette année été étendue à des alcools non phénoliques et à des malonates cycliques, avec l'utilisation de charges catalytiques de NbCl_5 .¹¹²

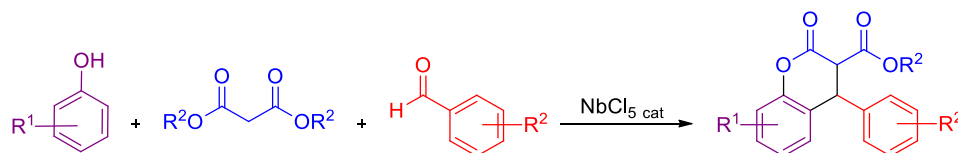


Schéma I.2. Méthodologie de synthèse de dérivés de la 3,4-dihydrocoumarine catalysée par NbCl_5

Le pentachlorure de niobium est également efficace pour activer des imines. Un premier exemple d'Andrade publié en 2002 décrit une réaction d'allylation d'imines à partir d'allylstannanes catalysée par NbCl_5 .¹¹³ Par la suite, diverses réactions multicomposantes ont été mises au point, celles-ci impliquant la condensation *in situ* d'un aldéhyde et d'une amine primaire pour conduire à l'imine correspondante, qui peut ensuite subir l'addition de divers nucléophiles (Schéma I.3). Ainsi le catalyseur NbCl_5 peut être utilisé aussi bien pour des réactions de Mannich,¹¹⁴ impliquant l'addition d'un énol, que pour des réactions de Kabachnik-

¹¹¹ (a) W. H. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, *Synthesis* **2012**, 44, 3361–3365. (b) W. H. dos Santos, M. de Souza Siqueira, L. C. da Silva-Filho, *Quim. Nova* **2013**, 36, 1303–1307. (c) A. de Andrade Bartolomeu, M. L. de Menezes, L. C. da Silva-Filho, *Synth. Commun.* **2015**, 45, 1114–1126. (d) P. B. Oshiro, P. S. da Silva Gomes Lima, M. L. de Menezes, L. C. da Silva-Filho, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4476–4479.

¹¹² (a) W. H. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 894–897. (b) W. H. dos Santos, E. F. de Oliveira, F. C. Lavarda, I. A. Leonarczyk, M. A. B. Ferreira, L. C. da Silva-Filho, *Synthesis* **2017**, 49, 2402–2410.

¹¹³ C. K. Z. Andrade, G. R. Oliveira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1935–1937.

¹¹⁴ R. Wang, B.-G. Li, T.-K. Huang, L. Shi, X.-X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2071–2073.

Fields¹¹⁵ pour lesquelles le nucléophile est un phosphite ou encore pour l'addition du cyanure de triméthylsilyle¹¹⁶ conduisant à la synthèse d' α -aminonitriles. Pour ces différents exemples, le pentachlorure de niobium permet non seulement de catalyser la formation de l'imine, mais aussi d'activer cette dernière pour faciliter l'addition du nucléophile et l'obtention finale d'amines fonctionnalisées.

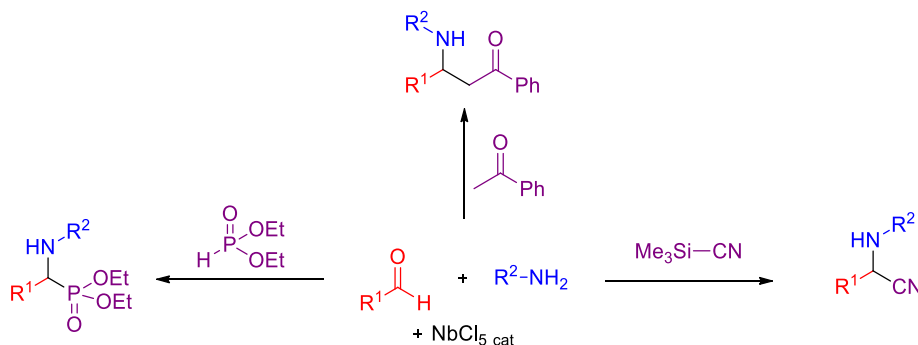


Schéma I.3. Stratégies de synthèse d'amines fonctionnalisées

Par la suite, cette méthodologie a été étendue à des réactions plus complexes impliquant l'utilisation de dérivés de l'aniline comme amines primaires pour conduire à la synthèse de dérivés du type tétrahydroquinoline¹¹⁷ et quinoline¹¹⁸ (Schéma I.4). Dans le premier cas, le complexe de niobium activerait l'imine pour permettre l'addition de l'éther d'énol, suivie de la cyclisation par Friedel-Crafts. Dans le second cas, les auteurs proposent un mécanisme impliquant l'activation de l'alcyne entraînant la formation d'un acétylure de niobium, qui pourrait ensuite s'additionner sur l'imine pour conduire à la propargylamine correspondante. Après cyclisation, dont le bilan peut être considéré comme une hydroarylation formelle de la triple liaison activée par le niobium, le dérivé dihydroquinoline obtenu serait oxydé en quinoline en présence d'oxygène. Le pentachlorure de niobium est donc non seulement capable de complexer et d'activer des fonctions portant un hétéroatome, mais aussi des fonctions purement carbonées.

¹¹⁵ J.-T. Hou, J.-W. Gao, Z.-H. Zhang, *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 47–53.

¹¹⁶ A. Majhi, S. S. Kim, H. S. Kim, *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22, 466–470.

¹¹⁷ B. H. S. T. da Silva, L. M. Martins, L. C. da Silva-Filho, *Synlett* **2012**, 23, 1973–1977.

¹¹⁸ A. de Andrade, G. C. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 273–277.

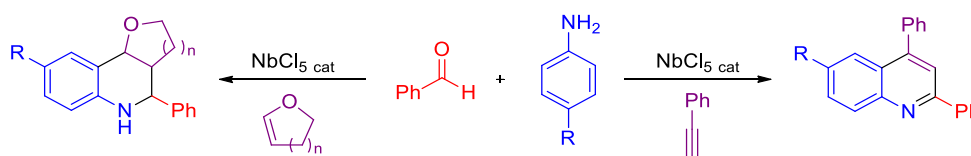


Schéma I.4. Stratégies de synthèse de dérivés tétrahydroquinoline et quinoline

Enfin, l'activation des fonctions carbonyles par NbCl_5 a été utilisée pour catalyser des réactions de Diels-Alder impliquant des diénophiles substitués par des aldéhydes¹¹⁹ ou des cétones.¹²⁰ Par ailleurs, une autre réaction de Diels-Alder impliquant le furane et des esters ou nitriles α,β -insaturés a été développée,¹²¹ tout comme une réaction d'hétéro Diels-Alder entre des *N*-phénylimines et un éther d'énol.¹²²

I.1.2.2. Activation d'éthers et d'alcools

L'oxophilie du niobium a également été exploitée pour le développement de réactions mettant en jeu l'activation d'éthers ou d'alcools. Alors que les époxydes peuvent être ouverts suite à leur interaction avec NbCl_5 ,¹²³ les alcools peuvent quant à eux subir des substitutions nucléophiles avec des fonctions oxygénées, azotées et soufrées.¹²⁴

Le pentachlorure de niobium est aussi susceptible de réaliser des réactions de chloration. Alors que Jones a été le premier à observer en 1992 la substitution nucléophile d'alcools par un atome de chlore en présence d'une quantité stœchiométrique de NbCl_5 ,¹²⁵ d'autres réactions plus complexes de chloration ont depuis été décrites au niobium. Fleming a par exemple proposé en 2009 diverses méthodes de synthèse de chlorures d'allyle en présence de NbCl_5 , toutes basées sur un réarrangement [3,3] d'alcoolates, que le substrat de départ soit un alcool allylique, une cétone α,β -insaturée ou une cétone (Schéma I.5).¹²⁶

¹¹⁹ M. G. Constantino, K. T. de Oliveira, E. C. Polo, G. V. J. da Silva, T. J. Brocksom, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9880–9883.

¹²⁰ L. C. da Silva-Filho, V. L. Júnior, M. G. Constantino, G. V. J. da Silva, P. R. Invernize, *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, 1, 14.

¹²¹ D. A. dos Santos, L. R. Rodrigues, B. H. Arpini, V. Lacerda Jr., S. J. Greco, R. B. dos Santos, Á. C. Neto, W. Romão, E. V. R. de Castro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 882–886.

¹²² L. C. da Silva-Filho, V. L. Júnior, M. G. Constantino, G. V. J. da Silva, *Synthesis* **2008**, 16, 2527–2536.

¹²³ (a) A. V. Narsaiah, D. Sreenu, K. Nagaiah, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 3183–3189. (b) M. G. Constantino, V. L. Júnior, P. R. Invernize, L. C. da Silva-Filho, G. V. J. da Silva, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3529–3539.

¹²⁴ J. S. Yadav, D. C. Bhunia, K. V. Krishna, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8306–8310.

¹²⁵ E. M. Coe, C. J. Jones, *Polyhedron* **1992**, 11, 3123–3128.

¹²⁶ P. C. Ravikumar, L. Yao, F. F. Fleming, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7294–7299.

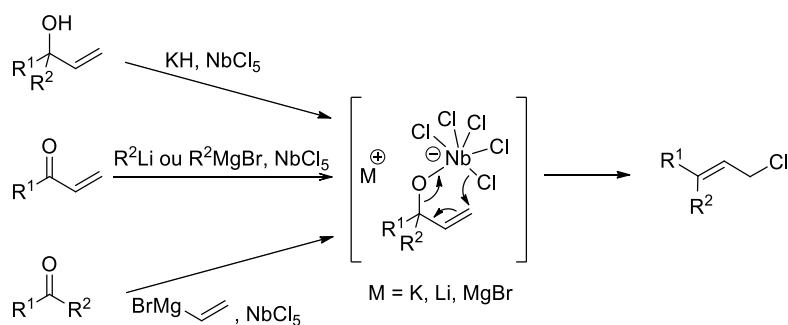


Schéma I.5. Synthèses de chlorures d'allyle grâce à un réarrangement [3,3] d'alcoolates de niobium

On notera qu'en plus de la chloration d'alcoolates allyliques, le niobium permet aussi de réaliser la chloration concomitante à des réactions de Prins pour conduire à la synthèse de 4-chlorotétrahydropyranes de configuration *syn*, comme cela a été décrit par Yadav en 2004 (Schéma I.6).¹²⁷ Au cours de cette réaction, le niobium activerait l'aldéhyde pour permettre l'addition nucléophile de l'alcool, l'alcène s'ajouterait ensuite sur le carbone de l'acétal intermédiaire, entraînant le départ de NbOCl_3 et la formation d'un carbocation sur lequel le chlore pourrait s'ajouter ; les substituants portés par le tétrahydropyrane sont finalement tous deux en positions équatoriales, ce qui explique leur configuration relative *syn*.

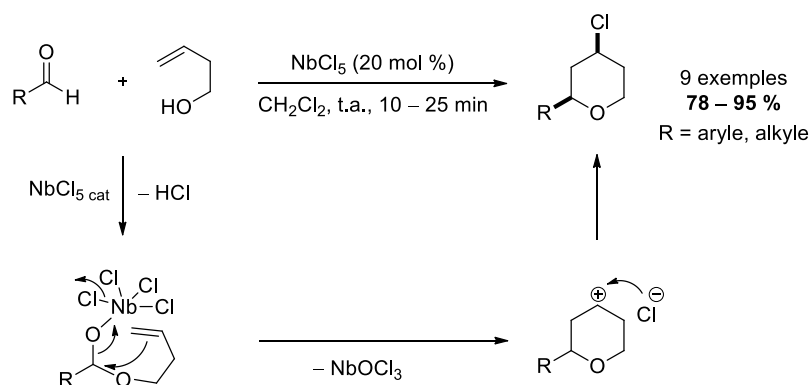


Schéma I.6. Synthèse de dérivés du type 4-chlorotétrahydropyrane en présence de NbCl_5

¹²⁷ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. K. Gupta, S. K. Biswas, *Synthesis* **2004**, 16, 2711–2715.

Enfin, Zhang a proposé la synthèse de la β -lapachone et de la dunnione en présence du complexe de niobium NbCl_5 (Schéma I.7).¹²⁸ Pour ce second exemple il a été montré que la réaction passait par une première étape de réarrangement de Claisen et que le niobium intervenait dans un second temps pour permettre l'étape d'hydroalkoxylation d'alcène intramoléculaire. Dans cet article, les auteurs suggèrent une activation de la double liaison carbone-carbone par le complexe de niobium mais une interaction avec l'énol peut aussi être envisagée. On notera que la réaction ne fonctionne que si le complexe de niobium est introduit en excès. De même, une quantité catalytique de niobium ne permet pas de réaliser la seconde étape de la réaction après isolation de l'intermédiaire ayant subi le réarrangement de Claisen.

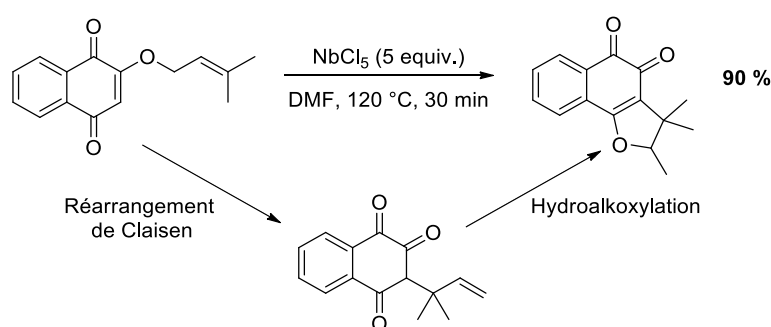


Schéma I.7. Synthèse du produit naturel dunnione en présence de NbCl_5

I.1.2.3. Réactions de protection et déprotection

Le pentachlorure de niobium(V) a montré un bon potentiel pour catalyser des réactions de protection de groupements fonctionnels. Par exemple, c'est un catalyseur efficace pour l'acétylation d'alcools,¹²⁹ de thiols et d'amines¹³⁰ tout comme pour l'acétalisation d'aldéhydes¹³¹ et d'alcools (protection au DHP).¹³²

Il en va de même pour des réactions de déprotection. Une méthode de déprotection de dithianes impliquant l'emploi de NbCl_5 en quantité catalytique a été proposée. Cette méthode,

¹²⁸ (a) J. Bian, B. Deng, X. Zhang, T. Hu, N. Wang, W. Wang, H. Pei, Y. Xu, H. Chu, X. Li, H. Sun, Q. You, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1475–1478. (b) J. Bian, X. Qian, J. Fan, X. Li, H. Sun, Q. You, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 397–400.

¹²⁹ J. S. Yadav, A. V. Narsaiah, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 230, 107–111.

¹³⁰ J. S. Yadav, A. V. Narsaiah, A. K. Basak, P. R. Goud, D. Sreenu, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 255, 78–80.

¹³¹ S.-T. Gao, Y. Zhao, C. Li, J.-J. Ma, C. Wang, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2221–2229.

¹³² K. Nagaiah, B. V. S. Reddy, D. Sreenu, A. V. Narsaiah, *ARKIVOK* **2005** (iii), 192–199.

bien que très efficace, reste à ce jour limitée aux composés 1,3-dithiane-2-silylés.¹³³ A cela s'ajoute un travail conséquent sur l'emploi du NbCl₅ comme catalyseur pour des réactions de déalkylation. Les dérivés phénoliques ont été particulièrement étudiés, notamment pour des réactions de déméthylation et de débenzylation ; dans ces cas-là, le niobium est utilisé dans des proportions stœchiométriques.¹³⁴ Cette stratégie a pu être employée de manière élégante dans le cadre d'une synthèse totale.¹³⁵ Enfin la déprotection de groupements du type méthoxy méthyl éther (groupement MOM) peut être réalisée grâce à un équivalent de NbCl₅ : cette méthode est applicable à la synthèse de différents types d'alcools qu'ils soient aliphatiques, allyliques, benzyliques, propargyliques ou encore aryliques.¹³⁶

I.1.2.4. Activation de liaisons multiples carbone-carbone

Un travail conséquent a été entrepris pour démontrer le potentiel du pentachlorure de niobium(V) pour catalyser des réactions de polymérisation d'éthylène et de dérivés vinyliques.¹³⁷

D'autre part, le niobium a aussi été utilisé pour activer des liaisons multiples dans le cadre de réactions de cycloaddition [2+2+2].¹³⁸ Diverses réactions de cycloaddition ont été développées, le complexe de niobium étant employé de manière stœchiométrique ou catalytique selon la nature des partenaires insaturés, ces derniers impliquant le plus souvent au moins un dérivé acétylénique. De manière générale, ces transformations mettent en jeu un système catalytique binaire composé du pentachlorure de niobium(V) et d'un agent réducteur. En effet, le mélange de ces deux espèces permet de générer un complexe de niobium(III), particulièrement efficace pour la complexation d'alcyne et donc la promotion de réactions de cycloaddition (Schéma I.8). Le potentiel de ce système catalytique binaire a aussi été exploité

¹³³ M. Kirihaara, S. Suzuki, N. Ishihara, K. Yamazaki, T. Akiyama, Y. Ishizuka, *Synthesis* **2017**, 49, 2009–2014.

¹³⁴ (a) S. Arai, Y. Sudo, A. Nishida, *Synlett* **2004**, 6, 1104–1106. (b) Y. Sudo, S. Arai, A. Nishida, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 752–758.

¹³⁵ N. Shimada, T. Hanari, Y. Kurosaki, M. Anada, H. Nambu, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6572–6575.

¹³⁶ J. S. Yadav, B. Ganganna, D. C. Bhunia, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4318–4320.

¹³⁷ Sélection d'exemples : (a) F. Marchetti, G. Pampaloni, Y. Patil, A. M. R. Galletti, M. Hayatifar, *Polym. Int.* **2011**, 60, 1722–1727. (b) A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules* **2009**, 42, 3965–3972. (c) A. Kanazawa, S. Kanaoka, S. Aoshima, *Macromolecules* **2010**, 43, 2739–2747.

¹³⁸ Y. Satoh, Y. Obora, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5041–5054.

pour la réduction de fluoroarènes,¹³⁹ l'activation de liaisons C–F et C–H,¹⁴⁰ ainsi que pour la désoxygénation d'époxydes, de sulfoxydes et d'amines *N*-oxydes.¹⁴¹

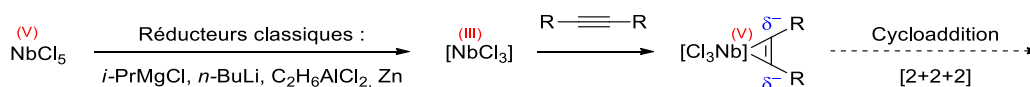


Schéma I.8. Stratégie pour l'activation d'alcynes par des complexes de niobium

Si ce système a montré toute son efficacité pour diverses réactions de cycloaddition, il a été d'autant plus valorisé que le trichlorure de niobium(III) 1,2-diméthoxyéthane noté NbCl₃(dme) est aujourd'hui commercial, et qu'il peut être engagé directement dans des réactions de cycloaddition [2+2+2]. Ainsi, l'équipe qui jouit d'une expertise certaine dans ce domaine, a récemment rapporté la réaction de cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire de sila-triynes catalysée par le complexe de niobium(III) NbCl₃(dme) (Schéma I.9).¹⁴²

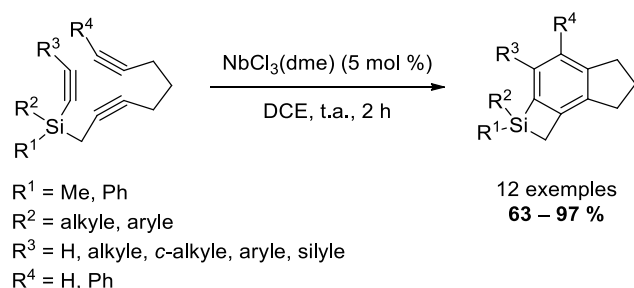


Schéma I.9. Cycloaddition [2+2+2] de sila-triynes catalysée au niobium(III)

I.1.2.5. Utilisation de NbCl₅ en présence d'un sel d'argent

En 2005, Arai et Nishida ont tenté de développer des réactions de Friedel-Crafts de divers composés aromatiques ou hétéroaromatiques en présence d'anhydride acétique ou benzoïque et de NbCl₅, ceci en version catalytique. Au cours de leur étude, les auteurs ont été amenés à faire plusieurs constats. De très faibles rendements sont obtenus lorsqu'une charge catalytique de niobium est utilisée et la réaction ne fonctionne efficacement qu'avec l'emploi de 1,1

¹³⁹ K. Fuchibe, T. Akiyama, *Synlett* **2004**, 7, 1282–1284.

¹⁴⁰ K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1434–1435.

¹⁴¹ K. Oh, W. E. Knabe, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2966–2974.

¹⁴² C. Simon, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *Org. Lett.* **2015**, 17, 844–847.

équivalent de niobium. Le complexe de niobium n'agirait donc pas comme catalyseur car la coordination avec les réactifs aurait tendance à diminuer son activité catalytique.

Un autre système catalytique a donc été envisagé, celui impliquant le mélange du pentachlorure de niobium(V) avec un sel d'argent, en l'occurrence AgClO_4 (ajouté en différentes proportions selon les conditions) (Schéma I.10).¹⁴³ Même si la nouvelle espèce formée à partir du mélange de ces deux sels n'a pas été isolée ni décrite dans la littérature, des études antérieures ont montré que le niobium était susceptible de subir des abstractions d'halogènes. Antiñolo et Romão ont tous deux montré qu'il était possible de générer des complexes de niobium(IV) cationique par abstraction d'un atome de chlore en présence d'un sel d'argent, AgBF_4 ¹⁴⁴ ou d'un sel de thallium, TlBF_4 .¹⁴⁵ Willey a quant à lui réalisé cette même abstraction à partir de complexes de niobium(V) grâce à l'utilisation d'un sel d'antimonate SbCl_5 .¹⁴⁶ D'autre part, de très nombreux métaux sont connus pour générer des espèces cationiques en présence de sel d'argent.¹⁴⁷

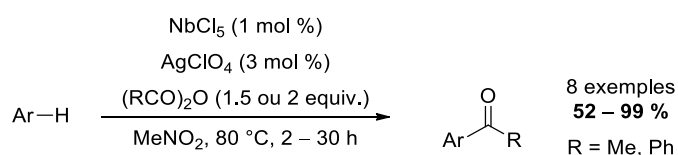


Schéma I.10. Acylation de Friedel-Crafts catalysée par un mélange $\text{NbCl}_5/\text{AgClO}_4$

Dans ces nouvelles conditions, présumément en présence de niobium(V) cationique, la réaction est efficace même avec de très faibles charges catalytiques de niobium et d'argent. De plus, alors que les dérivés aromatiques porteurs de groupements méthoxy étaient sujets à une réaction secondaire de déprotection en présence de niobium seul, cette seconde réaction n'a pas lieu en présence de niobium cationique.

Le mécanisme proposé par les auteurs impliquerait dans un premier temps la génération de l'espèce cationique de niobium(V) **A**, par abstraction d'un atome de chlore grâce au perchlorate d'argent, accompagnée de la génération de chlorure d'argent (Schéma I.11). Cette nouvelle

¹⁴³ S. Arai, Y. Sudo, A. Nishida, *Tetrahedron* **2005**, 61, 4639–4642.

¹⁴⁴ F. A. Urbanos, M. Mena, P. Royo, A. Antiñolo, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 276, 185–192.

¹⁴⁵ M. A. A. F. de C. T. Carrondo, J. Morais, C. C. Romão, M. J. Romão, *Polyhedron* **1993**, 12, 765–770.

¹⁴⁶ G. R. Willey, M. L. Butcher, T. J. Woodman, M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2721–2722.

¹⁴⁷ (a) T. Harada, T. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Synthesis* **1991**, 1216–1220. (b) T. Mukaiyama, T. Ohno, T. Nishimura, S. Suda, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 1059–1062.

espèce de niobium(V) activerait ensuite l'anhydride et permettrait la génération de l'acylium, espèce active pour la réaction de Friedel-Crafts, et de l'espèce de niobium(V) **B**. La formation du produit d'acylation serait ensuite accompagnée de la libération d'acide perchlorique qui permettrait de régénérer le catalyseur.

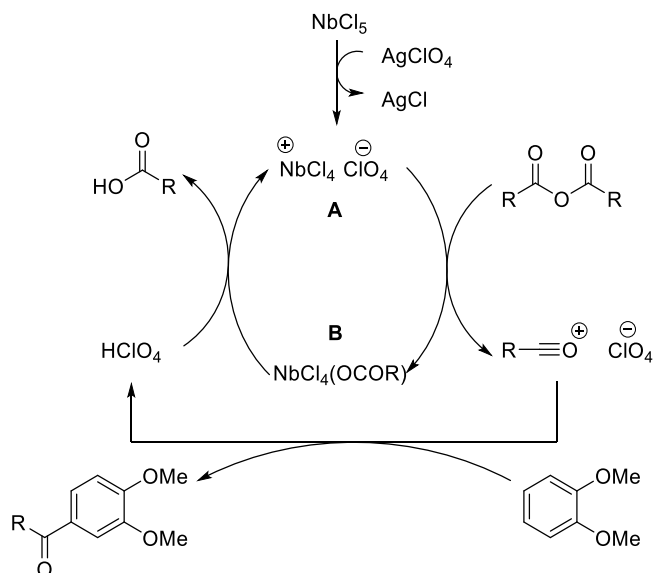


Schéma I.11. Proposition mécanistique pour l'acylation de Friedel-Crafts catalysée par le système NbCl₅/AgClO₄

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont également montré que ce système catalytique était efficace pour catalyser des réactions de Hosomi-Sakurai sur des acétals (Schéma I.12). Une fois encore, le pentachlorure de niobium(V) seul, ajouté en quantité catalytique, ne permet pas de réaliser cette transformation.

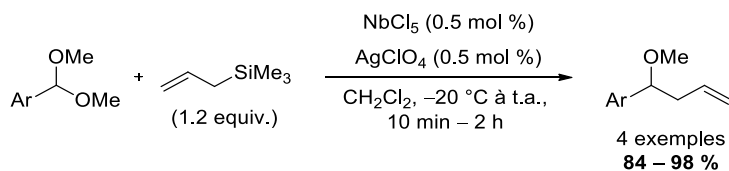


Schéma I.12. Réaction de Hosomi-Sakurai sur des acétals catalysée par NbCl₅/AgClO₄

En s'appuyant sur les résultats rapportés en catalyse au niobium et notamment ceux de Zhang,¹²⁸ nous avons souhaité étudier le potentiel de ce métal en catalyse. Plus précisément,

nous souhaitons nous concentrer sur l'utilisation de complexes de niobium commerciaux et peu onéreux, tels que le pentachlorure de niobium(V). Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés aux réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires, et en particulier à l'hydroalkoxylation. En effet, même si ce type de réactions a été très étudié et exemplifié avec l'utilisation de nombreux métaux, peu de méthodes générales existent et l'activité catalytique du niobium n'a jamais été décrite dans ce cadre.

I.2. Réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires

I.2.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes

L'hydroalkoxylation d'allènes est une transformation chimique qui consiste en l'addition nucléophile d'un alcool sur un motif allénique. Dans sa version intramoléculaire, elle conduit donc à une cyclisation par formation d'une liaison C–O. Si cette réaction est particulièrement intéressante, c'est parce qu'elle offre la possibilité d'accéder à des hétérocycles oxygénés de différentes tailles, portant une insaturation soit *endo*-cyclique, soit *exo*-cyclique. Cette famille de composés a un intérêt synthétique considérable puisqu'on la retrouve dans un grand nombre de produits naturels et de produits de synthèse valorisables en industrie.¹⁴⁸ Différents enjeux et challenges sont associés à cette réaction, à commencer par la nécessité d'activer le substrat de départ par le biais d'un réactif ou d'un catalyseur. De plus, la réactivité d'un allène est par nature un défi puisque celui-ci possède potentiellement trois sites réactifs vis-à-vis d'une addition nucléophile. La régiosélectivité est donc un enjeu majeur, l'intérêt étant bien sûr double, puisqu'il faut non seulement trouver des conditions pour lesquelles la transformation est efficace et hautement sélective, mais aussi être capable de modifier cette sélectivité en changeant les conditions réactionnelles. En effet, pour chaque substrat, peu importe ses substituants, quatre produits cycliques sont potentiellement accessibles après cyclisation intramoléculaire, sans tenir compte des diverses possibilités d'isomérisation de la double liaison carbone-carbone présente dans le produit de cyclisation final, ou encore des possibles stéréoisomères obtenus à l'issue de la transformation (Schéma I.13).

¹⁴⁸ (a) *Heterocycles in natural product synthesis*, Eds. K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay **2011**. (b) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society: an introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications* 2nd Ed, **2011**.

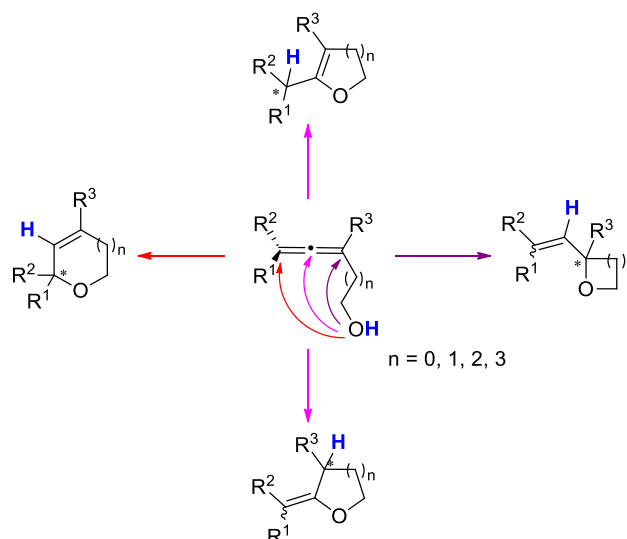


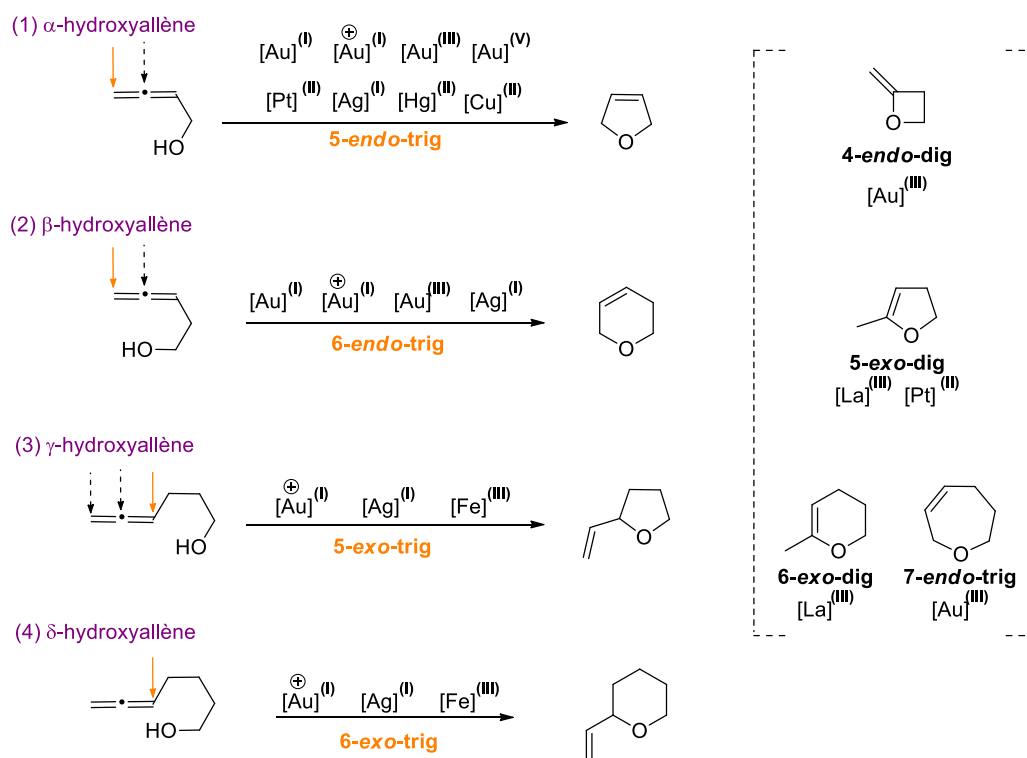
Schéma I.13. Régiosélectivités possibles pour la réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes

La diversité structurale qu'offre cette transformation est donc telle qu'elle n'a cessé d'attirer l'attention des chercheurs depuis sa découverte en 1959.¹⁴⁹ Même si diverses stratégies ont été utilisées pour catalyser cette réaction, la principale reste l'emploi de complexes à base de métaux de transition (Schéma I.14). Pour les hydroxyallènes classiques, c'est-à-dire portant la fonction alcool en position α , β , γ ou δ , divers métaux de transition ont montré un fort potentiel pour catalyser cette réaction.¹⁵⁰ En particulier, la catalyse à l'or¹⁵¹ s'avère être très efficace pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes, celle-ci permettant à la fois d'accéder à différents produits de cyclisation selon les conditions utilisées et de réaliser ces transformations de manière stéréosélective grâce à l'emploi d'un ligand chiral ou d'un contre-ion chiral selon les cas. D'autre part, nous constaterons que des complexes d'or à différents degrés d'oxydation ont été employés, les complexes d'or(I) et d'or(III) restant les plus classiquement utilisés. Les catalyseurs d'or(I), tout comme les catalyseurs de platine, sont connus pour être de forts π -acides, ayant une affinité particulière avec les insaturations carbone-carbone. C'est donc en activant les insaturations que ces complexes arrivent à promouvoir les cyclisations, ceci incluant la formation d'intermédiaires possédant des liaisons C-Au.

¹⁴⁹ G. Benz, *Ark. Kemi* **1959**, 15, 131.

¹⁵⁰ N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, 68, 8079–8146.

¹⁵¹ N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994–2009.



Pour plus de clareté, aucun substituant n'a été représenté

Schéma I.14. Principales voies d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes à base de métaux de transition

Si la catalyse à l'or reste une méthode de choix pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes, d'autres métaux ont été étudiés dans le cadre de cette transformation. En particulier, des études ont été menées avec d'autres métaux de transition, notamment des métaux non nobles. Dans ce cas, l'objectif est soit de reproduire ce qui peut être réalisé à l'or avec les avantages associés à l'utilisation de systèmes catalytiques souvent moins onéreux, soit de proposer des méthodologies menant à d'autres régio- et stéréosélectivités. Dans cette partie ne seront détaillés que les exemples mettant en jeu des complexes à base de métaux non nobles, en l'occurrence le mercure, les lanthanides, le cuivre et le fer.

I.2.1.1. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de mercure

Même si l'utilisation du mercure en catalyse se fait rare, principalement à cause de la toxicité de ce métal, quelques exemples d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de mercure ont été rapportés. Mori a montré en 2013 que dans certains cas, le complexe de mercure $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ était un catalyseur efficace pour ce type de

cyclisation (Schéma I.15).¹⁵² En comparaison, les complexes d'argent testés pour ces mêmes réactions nécessitent d'être introduits en quantité stœchiométrique, dans des conditions bien plus drastiques, fournissant les produits de cyclisation avec des rendements et des diastéréosélectivités plus modérés.

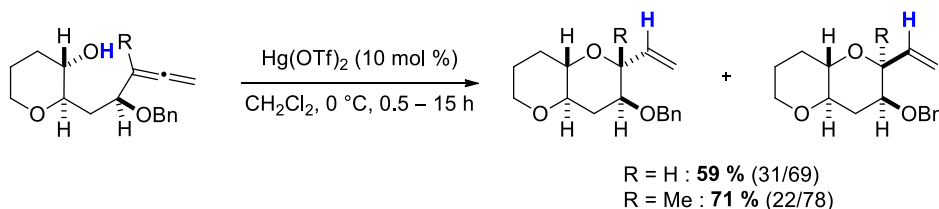


Schéma I.15. Hydroalkoxylations 6-*exo*-trig de δ -hydroxyallènes catalysées par un complexe de mercure

Une méthodologie plus large a été proposée pour l'hydroalkoxylation 5-*endo*-trig d' α -hydroxyallènes catalysée par le complexe de mercure $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Schéma I.16).¹⁵³ Alors que ces conditions réactionnelles sont efficaces avec une large variété de substituants en position α , et en position interne de l'allène, on notera tout de même qu'elles ne sont compatibles qu'avec l'utilisation d'allènes terminaux.

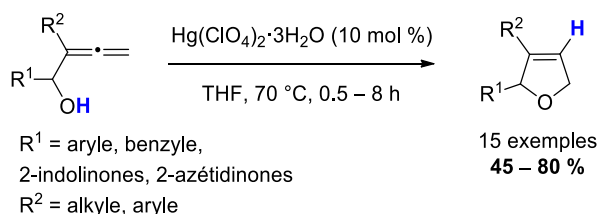


Schéma I.16. Hydroalkoxylations 5-*endo*-trig d' α -hydroxyallènes catalysées par un complexe de mercure

Dans le cas de cette seconde réaction, en se basant sur des calculs DFT, les auteurs proposent un mécanisme passant par une première complexation de la double liaison terminale de l'allène au mercure, suivie de la cyclisation 5-*endo*-trig (Schéma I.17). Cette seconde étape serait accompagnée de la libération d'un ligand perchlorate permettant de générer *in situ* une

¹⁵² Y. Suzuki, A. Kuwabara, Y. Koizumi, Y. Mori, *Tetrahedron* **2013**, 69, 9086–9095.

¹⁵³ B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, E. Soriano, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7050–7057.

molécule d'acide perchlorique qui interagirait par liaison hydrogène avec l'oxygène de l'hétérocycle (espèce **C**). Une étape de protodémétallation permettrait ensuite de générer l'espèce **D** qui, après décomplexation, conduirait au produit d'hydroalkoxylation et à la régénération du catalyseur.

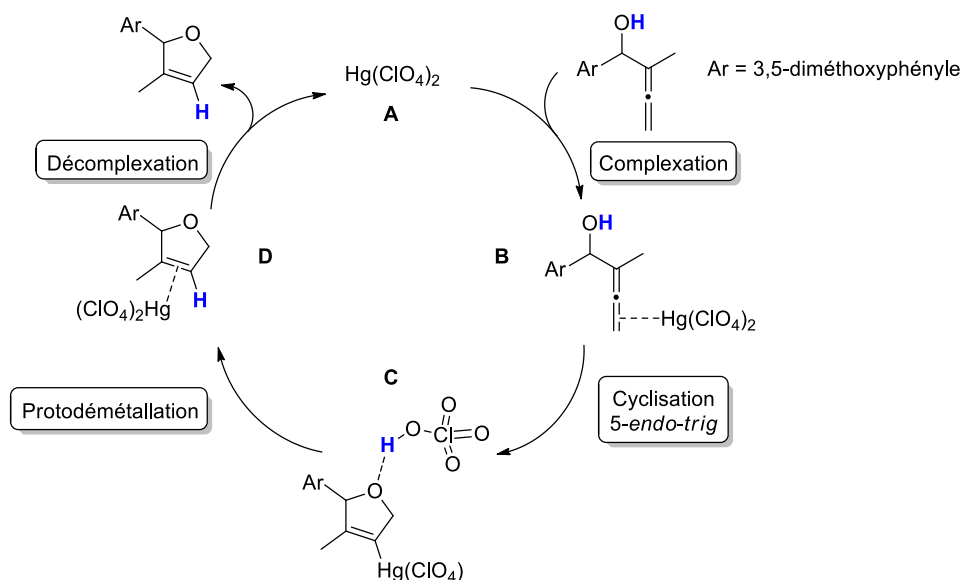


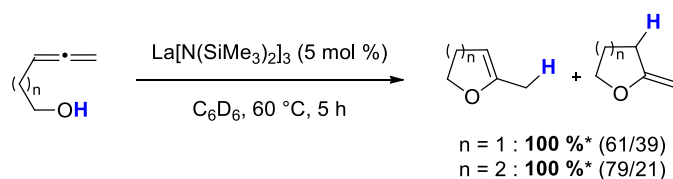
Schéma I.17. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation d' α -hydroxyallènes catalysée par $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$

I.2.1.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de lanthanides

Les lanthanides, bien que peu réputés dans ce domaine, ont aussi été étudiés pour cette transformation. En particulier, Marks a rapporté en 2007 l'hydroalkoxylation de β - et γ -hydroxyallènes en présence du complexe de lanthane(III), $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$ (Schéma I.18).¹⁵⁴ Pour les deux substrats testés, la régiosélectivité est en faveur des produits de cyclisation de type *exo*-dig même si la formation des produits de cyclisation de type *endo*-dig est aussi observée. Bien que l'étude ne soit pas très large en termes de champ d'application, cette réactivité est malgré tout intéressante car différente de celle qui a été observée en catalyse à l'or.¹⁵⁰ En effet, les β -hydroxyallènes ont tendance à subir des cyclisations de type 6-*endo*-trig en catalyse à l'or, alors qu'ici il s'agit d'une cyclisation de type 5-*exo*-dig. De la même manière,

¹⁵⁴ X. Yu, S. Seo, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7244–7245.

les γ -hydroxyallènes vont conduire aux produits de cyclisation de type 5-*exo*-trig en catalyse à l'or, au lieu de 6-*exo*-dig en catalyse au lanthane.



* Les rendements ont été déterminés par analyses RMN
¹H avec le méthyltriphenylsilane comme étalon interne.

Schéma I.18. Hydroalkoxylation de β - et γ -hydroxyallènes catalysée par $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$

Pour ce type de catalyse, les études mécanistiques^{154, 155} ont montré que le complexe de lanthane permettrait d'activer en premier lieu la fonction alcool, et non l'allène, pour conduire à la formation de l'espèce catalytique active **A** (Schéma I.19). Concernant la nature exacte de cette espèce, différentes structures ont été proposées, impliquant un nombre variable de molécules d'alcool coordonnées au centre métallique, et les auteurs suggèrent que ces structures pourraient toutes être actives pour ce processus catalytique. S'en suivrait une étape de cyclisation 5-*exo*-dig conduisant à l'hétérocycle **B** intermédiairement formé et en équilibre avec l'espèce **B'** grâce au passage par l'intermédiaire de type π -allyle. Ces deux espèces **B** et **B'** seraient alors susceptibles de subir une étape de protodémétallation, qui après échange de ligand permettrait de conduire aux deux produits de cyclisation possibles et à la régénération du catalyseur.

¹⁵⁵ S. Tobisch, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4995–4998.

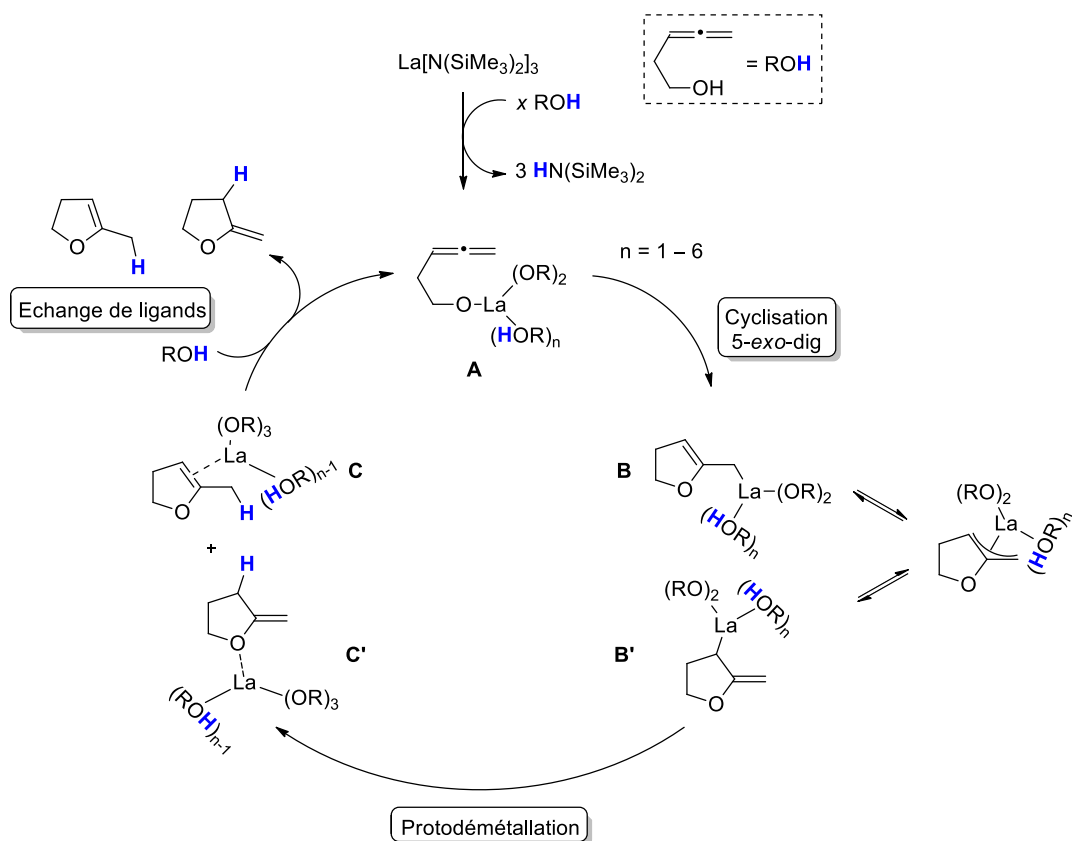


Schéma I.19. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$

I.2.1.3. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de cuivre

L'hydroalkoxylation d'allénols catalysée par des complexes de cuivre a été décrite en 2012 par Lee, sur des α -hydroxyallènes substitués par un ester, en présence de chlorure de cuivre(II) (Schéma I.20).¹⁵⁶ Le mécanisme suggéré par les auteurs implique une première étape d'activation du carbone central de l'allène, suivie par une cyclisation de type 5-*endo*-trig et une protodémétallation.

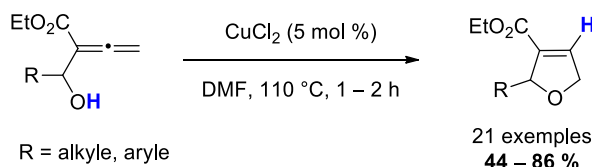


Schéma I.20. Hydroalkoxylation d' α -hydroxyallènes substitués par un ester catalysée par un complexe de cuivre(II)

¹⁵⁶ S. Kim, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 215–220.

Cette famille de substrats avait déjà été étudiée en catalyse à l'or, et on notera que malgré des conditions réactionnelles relativement drastiques en termes de température, le chlorure de cuivre(II) s'avère être tout aussi efficace que des systèmes catalytiques binaires basés sur un mélange sel d'or/sel d'argent.¹⁵⁰ Cependant, l'hydroalkoxylation d'allènes catalysée par des complexes de cuivre n'a pas été à ce jour et à notre connaissance, étendue à d'autres familles de substrats.

I.2.1.4. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes catalysée par des complexes de fer

L'hydroalkoxylation intramoléculaire d'allènes a été étudiée en catalyse au fer par Kang en 2012. Au cours de cette étude, les auteurs ont montré que selon la nature des contre-ions portés par le fer, et les conditions réactionnelles, il était possible d'obtenir sélectivement deux isomères différents (Schéma I.21).¹⁵⁷

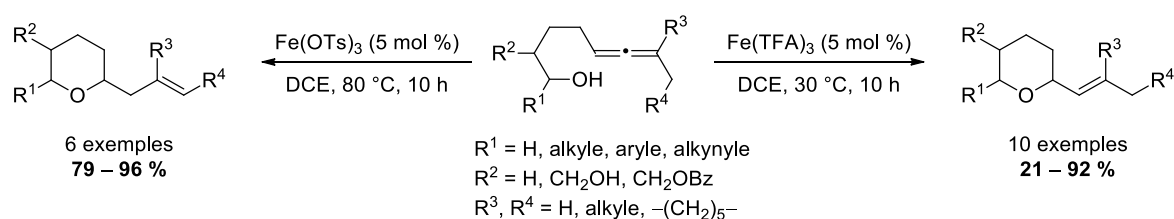


Schéma I.21. Hydroalkoxylation de δ -hydroxyallènes catalysées par des complexes de fer(III)

Pour justifier de ces différentes réactivités, les auteurs ont notamment isolé un intermédiaire réactionnel et étudié sa réactivité. Ainsi ils proposent un mécanisme mettant en jeu des étapes d'hydroalkoxylation ainsi que diverses étapes d'isomérisation (Schéma I.22). L'allène de départ serait dans un premier temps susceptible de subir une hydroalkoxylation impliquant une étape de cyclisation 6-*exo*-trig, suivie d'une protodémétallation pour conduire à un premier produit cyclique, qui pourrait, selon les conditions réactionnelles, subir une étape d'isomérisation elle aussi catalysée au fer et conduisant au second produit cyclique. D'autre part, l'allène pourrait aussi être décumulé par isomérisation, ceci conduisant à la formation du diène correspondant, intermédiaire réactionnel commun pour la synthèse des deux produits de cyclisation, selon qu'il y ait une étape supplémentaire d'isomérisation ou non. Malheureusement, aucune information n'est apportée quant à la nature de l'espèce catalytique

¹⁵⁷ M. S. Jung, W. S. Kim, Y. H. Shin, H. J. Jin, Y. S. Kim, E. J. Kang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6262–6265.

active ou de l'influence réelle des contre-ions, même si la possibilité de générer *in situ* l'acide de Brønsted correspondant (TsOH ou CF₃CO₂H) n'est pas complètement écartée.

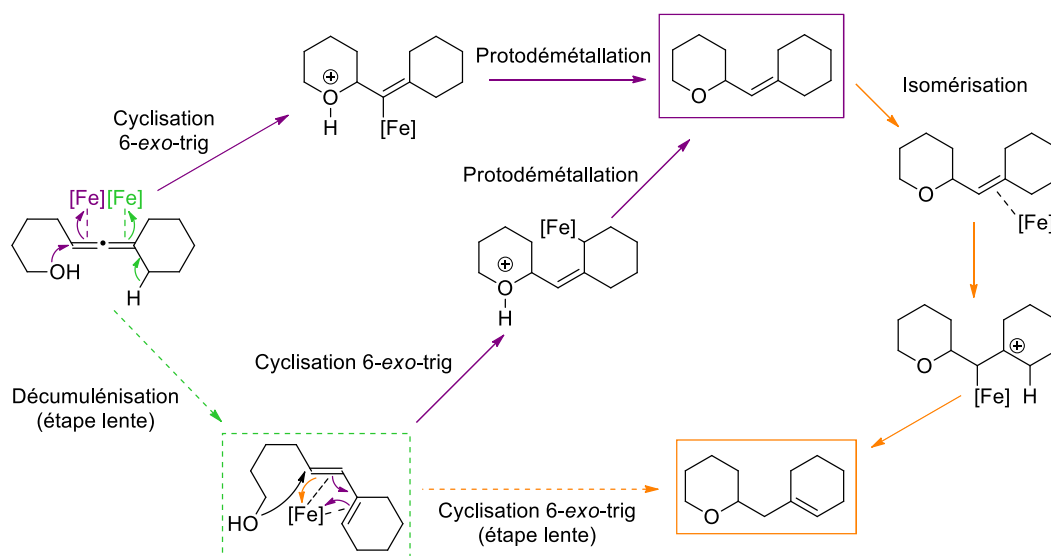


Schéma I.22. Proposition mécanistique pour les hydroalkoxylation de δ-hydroxyallènes catalysées au fer(III)

Plus récemment, une seconde étude a été réalisée cette fois-ci sur des γ-hydroxyallènes en présence de quantités catalytiques de Fe(OTs)₃ ou Fe(OTf)₃.¹⁵⁸ Celle-ci a permis de mettre en évidence deux types de cyclisation possibles, ainsi que des processus d'isomérisation similaires à ceux qui avaient déjà été envisagés. En particulier, les substrats pour lesquels le motif allénique porte un substituant cyclohexyle sont susceptibles de donner lieu à des produits de cyclisation de type 5-exo-trig ou 6-endo-dig. Ceci n'avait jamais été observé en catalyse à l'or, puisque les deux exemples de la littérature, qui font tous deux appel à des systèmes catalytiques binaires composés d'un sel d'or et d'un sel d'argent, ne relatent que la formation du produit de cyclisation 5-exo-trig.¹⁵⁹ Les études mécanistiques ont montré que, de manière analogue à ce qui a été proposé pour la précédente famille de substrats (Schéma I.22), le second produit de cyclisation serait en fait issu de la décumulation du substrat conduisant au motif diénique, celui-ci étant ensuite susceptible de subir une cyclisation de type 6-endo-trig.

¹⁵⁸ J. H. Kim, S. W. Kim, M. S. Jung, K.-H. Ahn, E. J. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, 36, 2846–2850.

¹⁵⁹ (a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496–499. (b) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3131–3135.

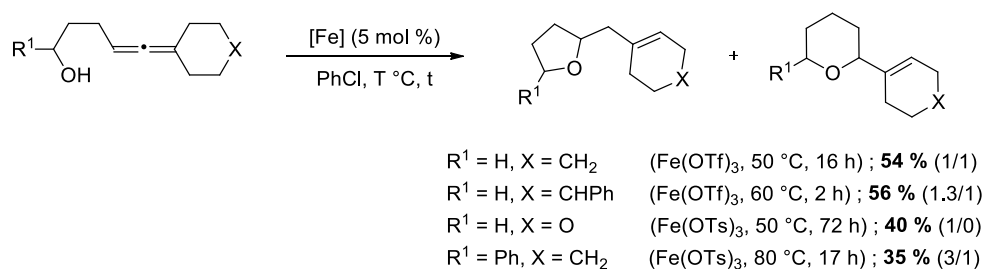


Schéma I.23. Hydroalkoxylation de γ -hydroxyallènes catalysée par des complexes de fer(III)

En conclusion, des métaux de transition non nobles ont montré un certain potentiel quant à la catalyse de l'hydroalkoxylation d'allènes, et même si certaines études restent quelque peu préliminaires, des résultats encourageants ont été obtenus. D'un côté il est possible pour différentes familles de substrats de remplacer les catalyseurs d'or par d'autres complexes moins onéreux, et de l'autre, il est aussi possible d'obtenir des réactivités différentes qu'on utilise la catalyse à l'or ou d'autres types de catalyseurs. Ces résultats font de toute évidence office de prémices à un nouveau champ d'application pour la catalyse à base de métaux non nobles.

I.2.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes

De la même manière que pour l'hydroalkoxylation d'allènes, l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes est une méthode permettant d'accéder directement à des hétérocycles oxygénés diversement fonctionnalisés. L'intérêt synthétique de cette transformation, associé à la simplicité d'accès des substrats de départ, en font un outil de choix en synthèse et justifie l'attention qui lui a été portée jusqu'ici, en particulier ces dix dernières années. Tout comme c'était le cas pour les hydroxyallènes, les hydroxyalcènes doivent être activés pour pouvoir subir une réaction de cyclisation. Ainsi de nombreuses méthodes, basées sur des stratégies différentes, ont été développées, à commencer par la catalyse par des acides de Brønsted. L'organocatalyse a aussi été utilisée pour ce type de transformation, mais la méthode classique pour catalyser l'hydroalkoxylation d'alcènes reste encore l'utilisation de complexes à base de métaux de transition. Dans cette partie seront présentées certaines des méthodes décrites à ce jour, mais au vu de la richesse de la littérature dans ce domaine, cette présentation ne sera bien sûr pas exhaustive.

I.2.2.1. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des acides de Brønsted

Les superacides de Brønsted sont capables de catalyser des réactions de cyclisation par activation de liaisons multiples carbone-carbone.¹⁶⁰ Même si ces derniers présentent certains inconvénients liés entre autre à leur sensibilité à l'hydrolyse, ils ont montré un bon potentiel pour catalyser ce type de réactions et notamment pour l'hydroalkoxylation d'alcènes. L'acide trifluorométhanesulfonique, ou acide triflique (TfOH) a été utilisé pour la cyclisation d'oléfines non activées (Schéma I.24).¹⁶¹ En catalyse par acide de Brønsted, la régiosélectivité, de type Markovnikov, est toujours régie par la nature des substituants portés par l'alcène, et par le passage par l'intermédiaire réactionnel correspondant au carbocation le plus stable.

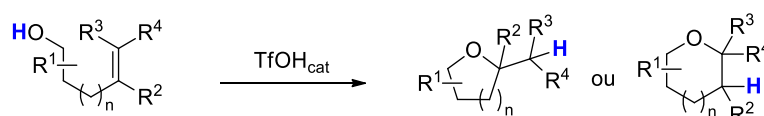


Schéma I.24. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par de l'acide triflique

Plus récemment, des réactions similaires ont été décrites dans des conditions catalytiques faisant intervenir des liquides ioniques portant des fonctions acides de Brønsted. Cette méthode a cependant montré des résultats contrastés, notamment en termes de charge catalytique souvent élevée.¹⁶²

I.2.2.2. Hydroalkoxylation d'alcènes organocatalysée

En 2015, Shibuya a rapporté l'hydroalkoxylation d'alcènes non activés organocatalysée en présence d'un système binaire composé de diiode et de phénylsilane (Schéma I.25).¹⁶³ Contrairement à un grand nombre de méthodologies d'hydroalkoxylation nécessitant des températures réactionnelles élevées, ce système se révèle très efficace à température ambiante et permet d'accéder sélectivement aux produits cycliques de type Markovnikov. De plus ce dernier semble hautement régiosélectif des cyclisations de type *exo-trig* même si la variation des groupements fonctionnels en position terminale de l'alcène est restée peu étudiée.

¹⁶⁰ T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.

¹⁶¹ (a) L. Coulombel, E. Duñach, *Green Chem.* **2004**, 6, 499–501. (b) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4179–4182.

¹⁶² Y. Jeong, D.-Y. Kim, Y. Choi, J.-S. Ryu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 374–378.

¹⁶³ S. Fujita, M. Abe, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3822–3825.

Toutefois, le champ d'application de ce système est tout de même large, et en particulier, des substrats ne portant pas de substituants *gem*-dialkyles ont été cyclisés avec succès.

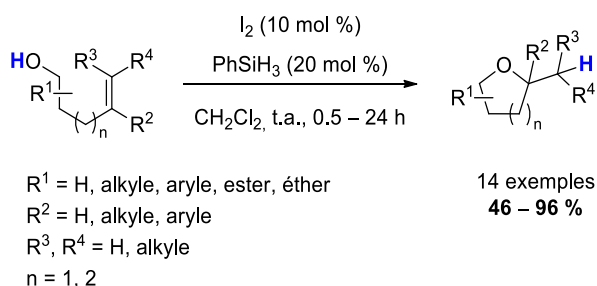


Schéma I.25. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par un système diiode/silane

Les études mécanistiques réalisées en rapport avec cette méthodologie ont mené les auteurs à proposer le mécanisme suivant (Schéma I.26). Le premier équivalent de phénylsilane permettrait, en mélange avec le diiode, de générer l'espèce catalytique active **A**, PhSiH_2I . A l'issue de cette première étape, de l'acide iodhydrique serait libéré puis neutralisé par le deuxième équivalent de silane. L'espèce **A** permettrait d'activer l'alcool, ce qui générerait *in situ* de l'acide iodhydrique qui viendrait activer la double liaison C=C de l'espèce **C**. Après l'étape de cyclisation 5-*exo*-trig, et régénération de l'espèce catalytique, le produit de cyclisation attendu serait libéré.

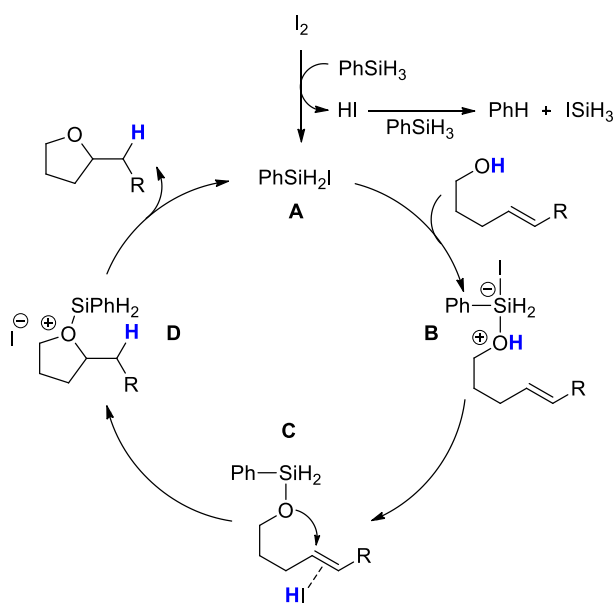


Schéma I.26. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation d'alcènes organocatalysée par un dérivé d'iodosilane

Un autre système a été développé pour l'hydroalkoxylation d'alcènes organocatalysée : celui-ci met en jeu la catalyse photorédox organique. Rapportée par Nicewicz en 2014, cette réaction fait intervenir un photo-oxydant, le perchlorate de 9-mésityl-10-méthylacridinium, ainsi qu'un réactif permettant le transfert d'atome d'hydrogène, le 2-phénylmalonitrile (Schéma I.27).¹⁶⁴

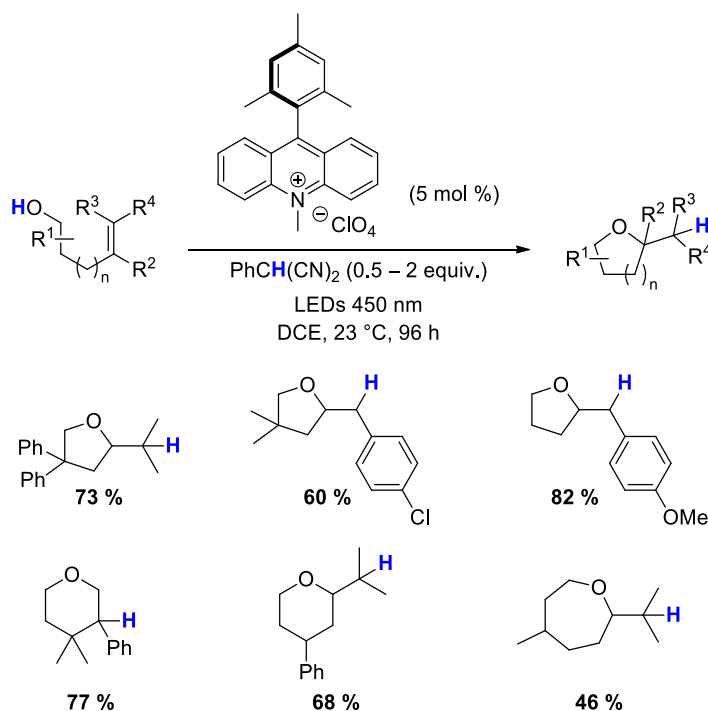


Schéma I.27. Hydroalkoxylation de type *anti*-Markovnikov catalysée par un système photorédox

Si cette méthodologie est particulièrement intéressante, c'est parce que contrairement aux méthodes classiquement décrites, elle permet la formation des produits de cyclisation de type *anti*-Markovnikov. La régiosélectivité est ici inversée parce que l'espèce intermédiaire clé sujette à la cyclisation, est un radical-cation formé par oxydation mono-électronique de la fonction alcène (Schéma I.28). Dans l'exemple proposé ici, le processus de cyclisation 5-*exo*-trig est observé alors que le chemin réactionnel basé sur une cyclisation de type 6-*endo*-trig reste favorisé cinétiquement. Cette régiosélectivité opposée est ainsi directement liée au fait que cette étape de cyclisation permet de générer le radical le plus stable.

¹⁶⁴ D. A. Nicewicz, D. S. Hamilton, *Synlett* **2014**, 25, 1191–1196.

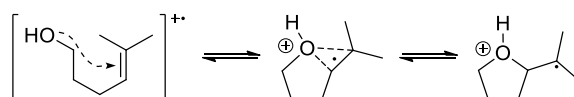


Schéma I.28. Stratégie pour accéder aux produits de type *anti*-Markovnikov

Le challenge associé à cette stratégie réside dans la génération de cet intermédiaire radical-cation. En effet, les alcènes, et en particulier les alcènes non activés par des groupements donneurs, sont des espèces possédant de hauts potentiels d'oxydation ($>1,3$ V vs. SCE). Un photocatalyseur classique tel que le complexe $^*[Ru(bpy)_3]^{2+}$ serait donc inapproprié pour l'oxydation de tels systèmes (potentiel d'oxydation de $+0,83$ V vs. SCE). C'est pour cette raison que les auteurs se sont tournés vers le perchlorate de 9-mésityl-10-méthylacridinium, un photocatalyseur certes onéreux, mais possédant un fort potentiel d'oxydation lorsque celui-ci est à l'état excité ($+2,06$ V vs. SCE). Ce catalyseur, associé à un donneur d'atome d'hydrogène tel que le 2-phénylmalonitrile, a finalement permis l'hydroalkoxylation d'alcènes trisubstitués ou d'alcènes disubstitués portant un substituant aryle. Même si cette méthodologie reste à ce jour limitée à ce type d'alcènes et présente certains inconvénients liés au coût et au temps nécessaire à la réaction, elle ouvre tout de même la voie à une autre stratégie pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes de type *anti*-Markovnikov.

Le mécanisme proposé pour cette transformation correspond à un mécanisme classiquement rencontré en catalyse photorédox (Schéma I.29). Le photocatalyseur **A** serait excité par la lumière, conduisant à l'espèce **B**, particulièrement prompte à recevoir un électron, et donc à oxyder la double liaison C=C de l'hydroxyalcène. En effet, les potentiels standards de demi-vague de chacune de ces espèces sont adéquats pour une étape d'oxydoréduction ($+2,06$ V vs. SCE pour le potentiel de réduction du photocatalyseur à l'état excité et $+1,95$ V vs. SCE pour le potentiel d'oxydation du substrat modèle). Ceci conduirait à l'espèce intermédiaire réduite **C** ainsi qu'au radical-cation pour lequel le radical est positionné de manière à être stabilisé au maximum. Cette espèce serait alors susceptible de subir une étape de cyclisation. Finalement, le produit de cyclisation serait obtenu après transfert d'atome d'hydrogène, permis grâce au 2-phénylmalonitrile **A'**, et perte d'un proton. Les deux cycles catalytiques seraient bouclés par réaction rédox entre les espèces **C** et **B'**, puis par gain d'un proton pour l'espèce **C'**.

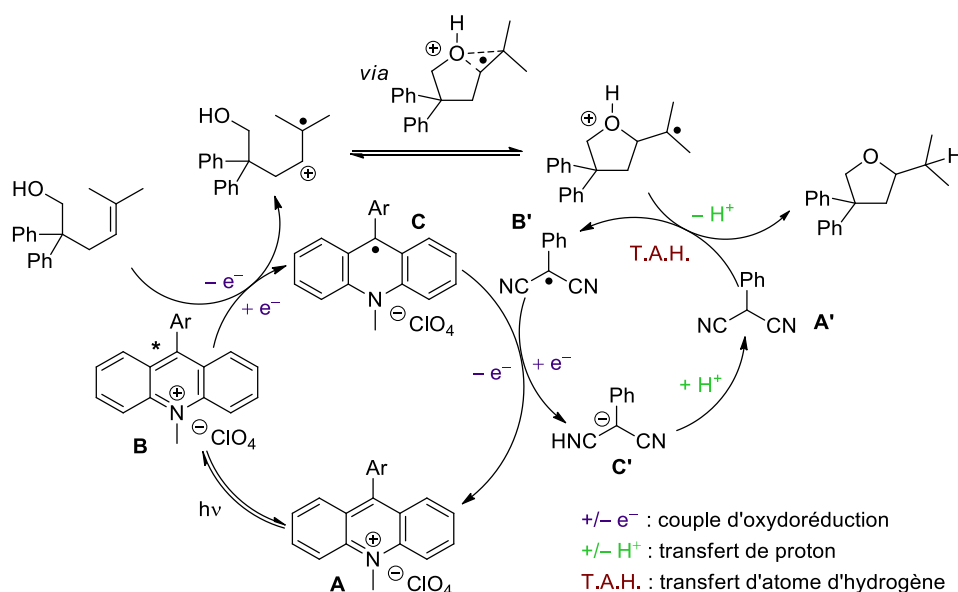


Schéma I.29. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par un système photorédox

I.2.2.3. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des complexes métalliques

La catalyse organométallique est de loin la méthode la plus étudiée pour les réactions d'hydroalkoxylation d'alcènes. Depuis une dizaine d'années, un certain nombre de méthodes faisant appel à des complexes métalliques ont été développées. Une fois encore, même si les métaux nobles ont été utilisés, une attention particulière sera portée dans cette partie sur l'utilisation des métaux non nobles, à commencer par les métaux alcalino-terreux (le calcium), suivis des métaux de transition (le fer, le cobalt et le cuivre), des métaux *post-transitionnels* (l'aluminium) et enfin des lanthanides.

Catalyse au calcium

En 2012, Niggemann décrit une méthode d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes catalysée par un complexe de calcium $[Ca(NTf_2)(PF_6)]$ généré *in situ* par échange d'anions à partir de $Ca(NTf_2)_2$ et Bu_4NPF_6 (Schéma I.30, équation 1).¹⁶⁵ Alors que dans les mêmes conditions, le complexe équivalent de magnésium demeure inactif et celui de baryum requiert des temps de réaction bien plus longs, ce système catalytique au calcium est efficace, même à température ambiante ce qui est remarquable. Cette méthode est sélective de la formation des

¹⁶⁵ A. K. Diba, J.-M. Bégouin, M. Niggemann, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6629–6632.

produits cycliques de type Markovnikov. En outre, pour l'un des exemples portant un noyau aromatique en position terminale de l'alcène, les auteurs suggèrent la formation du produit *anti*-Markovnikov suite à une cyclisation de type 5-*exo*-trig. Mais il semblerait plutôt au vu des analyses spectroscopiques fournies par les auteurs que le produit réellement obtenu dans ce cas soit, comme tous les autres, issu du passage par le carbocation le plus stabilisé et donc d'une cyclisation du type 6-*endo*-trig (Schéma I.30, équation 2). Grâce à ces observations en termes de régiosélectivité, et à des expériences de contrôle avec une base encombrée (la 2,6-*t*-butylpyridine), les auteurs proposent un mécanisme passant par l'activation de la double liaison par le complexe de calcium, formant ainsi le carbocation le plus stabilisé, suivie de l'addition nucléophile de l'alcool sur ce dernier. Cependant, la possibilité d'activer au préalable l'alcool, et/ou de générer *in situ* un superacide de Brønsted dans ces conditions de catalyse n'est pas complètement écartée.

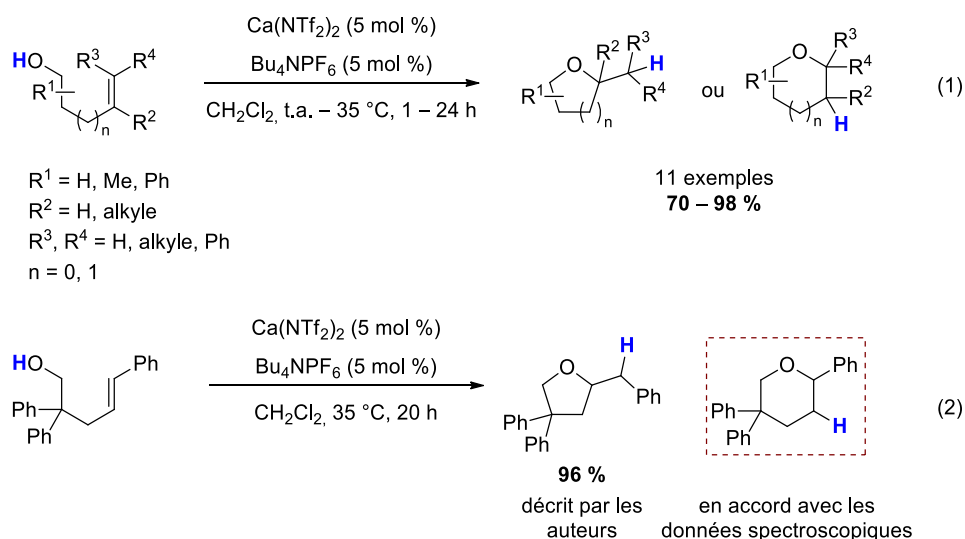


Schéma I.30. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysées par un complexe de calcium

Catalyse au fer

Dans le cadre de leur étude sur l'hydroamination d'oléfines catalysée par le chlorure de fer(III) hexahydrate, Komeyama et Takaki ont réalisé la synthèse d'un composé spirocyclique issu à la fois d'une étape d'hydroamination et d'une étape d'hydroalkoxylation.¹⁶⁶ Dans la continuité de ces travaux, ils ont étudié le potentiel de certains complexes de fer pour des

¹⁶⁶ K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2938–2941.

réactions d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes (Schéma I.31).¹⁶⁷ Alors que des complexes de fer neutres, tout comme des acides de Brønsted, donnent lieu à la formation de sous-produits issus d'une étape de déshydratation, les auteurs ont remarqué que l'utilisation de complexes de fer cationiques permettait d'éviter ces réactions secondaires, et d'accélérer la réaction d'hydroalkoxylation. En présence de 10 mol % de chlorure de fer(III) et 30 mol % de triflate d'argent, diverses réactions d'hydroalkoxylation ont été réalisées, donnant lieu à la formation exclusive des produits de type Markovnikov. L'efficacité de cette méthodologie est indéniable malgré des charges catalytiques particulièrement élevées et des températures de réaction relativement élevées.

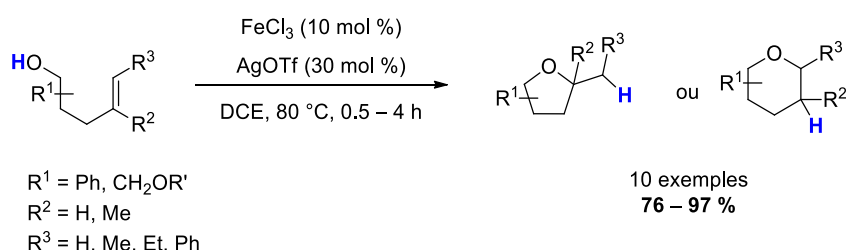


Schéma I.31. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par un complexe de fer cationique

A défaut d'une étude mécanistique, les auteurs ont étudié la réactivité d'un substrat particulier portant un groupement cinnamyle et un substituant *gem*-diphényle (Schéma I.32). L'objectif était de pouvoir trancher entre les deux modes d'activation envisageables dans ces conditions : l'activation par acide de Lewis ou celle par acide de Brønsted. En présence du complexe cationique de fer(III), cet hydroxyalcène subit une réaction d'hydroalkoxylation donnant lieu à la formation du dérivé tétrahydropyrane correspondant. En revanche, en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique, deux réactions consécutives d'hydroarylation ont lieu, l'une impliquant l'élimination d'une molécule d'eau. Même si la nature de l'espèce catalytique active n'est pas clairement explicitée dans ce cas, ces résultats mettraient en évidence deux modes d'activation bien différents. D'un côté la coordination du complexe de fer à la fonction alcool et à la double liaison C=C permettrait de favoriser l'hydroalkoxylation (intermédiaire **A**). De l'autre, le superacide de Brønsted permettrait l'activation par protonation

¹⁶⁷ K. Komeyama, T. Morimoto, Y. Nakayama, K. Takaki, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3259–3261.

de la fonction alcool prompt à la déshydratation (intermédiaire **B**). Ceci induirait une première étape d'hydroarylation, suivie d'une seconde initiée par la protonation de la fonction alcène.

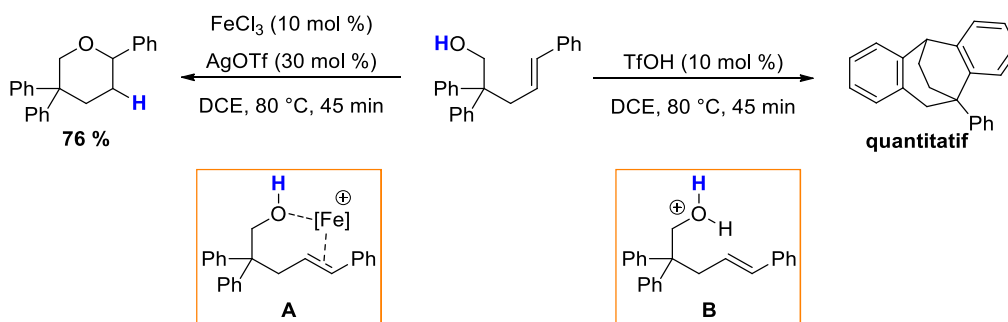


Schéma I.32. Chimiosélectivité d'un dérivé cinnamyle en catalyse au fer(III) cationique ou acide de Brønsted

Catalyse au cobalt

En catalyse au cobalt aussi, l'hydroalkoxylation d'oléfines a été décrite. Après avoir proposé une méthode d'addition intermoléculaire d'alcools sur des oléfines non activées,¹⁶⁸ Shigehisa a repris le même type de système catalytique, réalisant cette fois la synthèse d'hétérocycles oxygénés par hydroalkoxylation ou hydrocarboxylation intramoléculaires d'alcools ou d'acides carboxyliques protégés ou non (Schéma I.33).¹⁶⁹

Cette méthodologie est basée sur l'utilisation de divers complexes de cobalt(II) de type Co(salen) comme catalyseurs, accompagné d'un sel de type *N*-fluoropyridinium et d'un disiloxane utilisés tous deux en quantité substœchiométrique. Ce système est remarquable par l'étendue de son champ d'application : il offre en effet la possibilité de réaliser des réactions d'hydroalkoxylation et d'hydrocarboxylation sur des alcools et des acides carboxyliques qui peuvent également être utilisés sous leurs formes protégées (éthers et esters).

¹⁶⁸ H. Shigehisa, T. Aoki, S. Yamaguchi, N. Shimizu, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10306–10309.

¹⁶⁹ H. Shigehisa, M. Hayashi, H. Ohkawa, T. Suzuki, H. Okayasu, M. Mukai, A. Yamazaki, R. Kawai, H. Kikuchi, Y. Satoh, A. Fukuyama, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10597–10604.

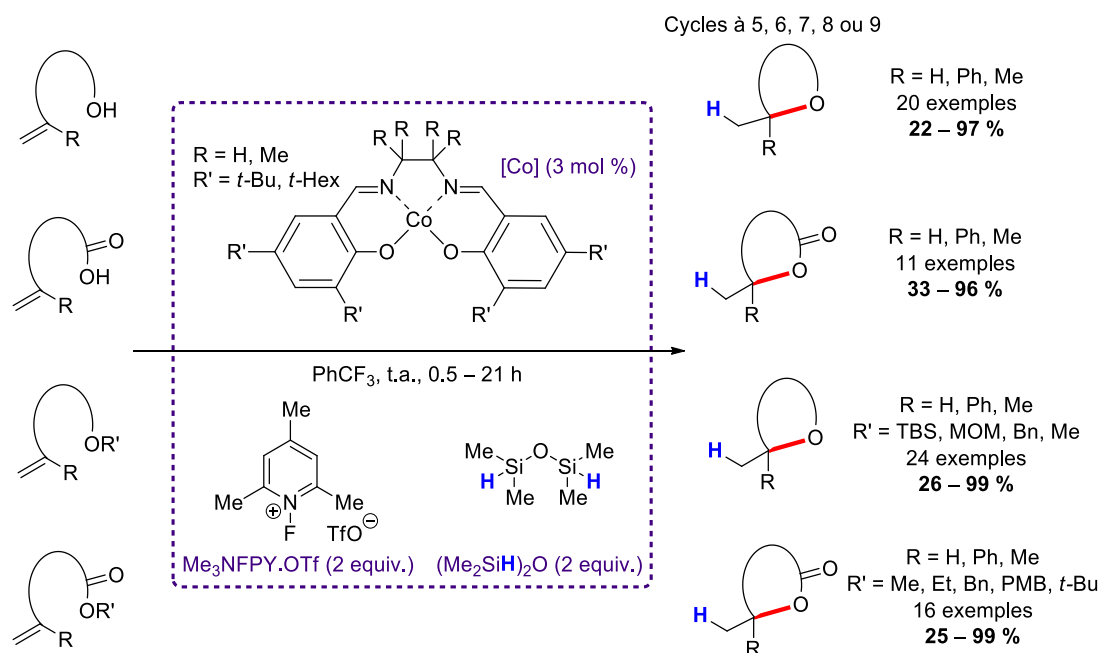


Schéma I.33. Hydrofonctionnalisation d'alcools et d'acides carboxyliques protégés ou non par catalyse au cobalt

D'un point de vue mécanistique, il est suggéré que deux molécules de complexe de cobalt(II) réagiraient dans un premier temps avec une molécule de *N*-fluoropyridinium pour générer l'espèce fluorée de cobalt(III) **A** et un complexe cationique de cobalt(III) **A'** (Schéma I.34). En présence du disiloxane, le complexe fluoré pourrait ensuite réagir pour donner l'hydrure de cobalt(III) **B**. Une étape d'hydrocobaltation suivie du départ du complexe de cobalt(II) entraînerait la formation de l'espèce radicalaire **C**. Après oxydation de cet intermédiaire par le complexe de cobalt(III) cationique **A'** préalablement formé, le carbocation obtenu subirait l'étape de cyclisation désirée. L'oxonium formé **D** serait alors neutralisé grâce à la 2,4,6-triméthylpyridine par départ d'un proton ou d'un groupement R^+ selon le substrat de départ.

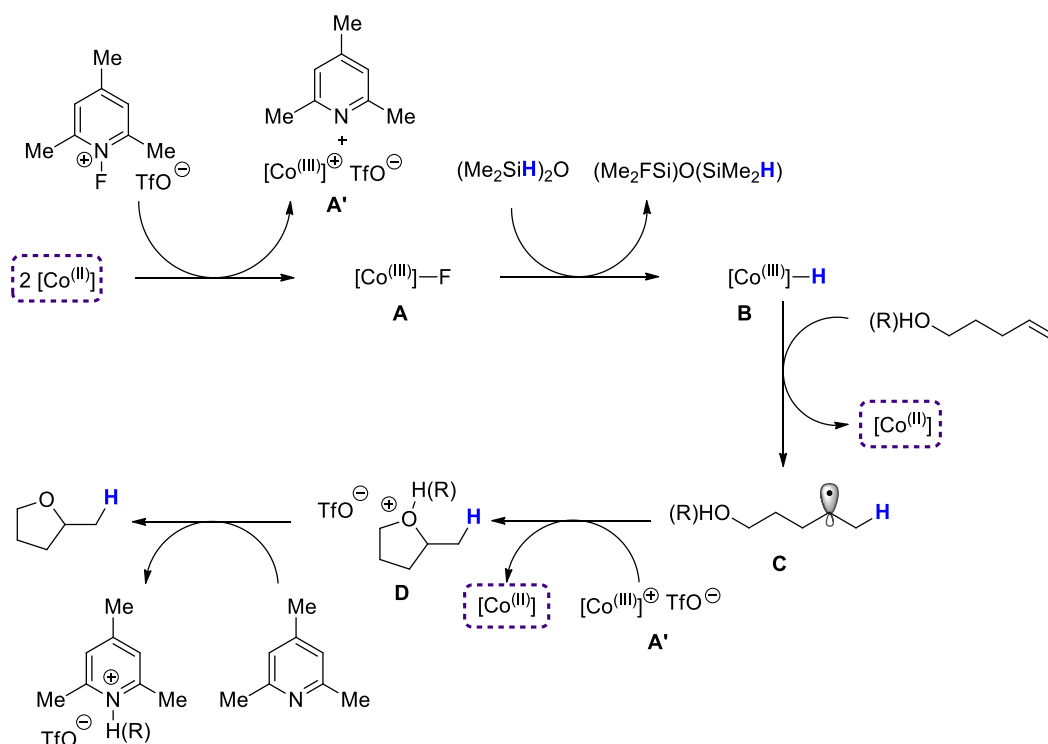


Schéma I.34. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation d'alcools protégés ou non

Catalyse au cuivre

En catalyse au cuivre, deux systèmes ont été proposés pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes (Schéma I.35). Alors que Mimi Hii a décrit en 2009 une méthode d'hydroalkoxylation catalysée par le complexe de triflate de cuivre(II),¹⁷⁰ Ohmiya et Sawamura ont mis au point une méthodologie basée sur l'utilisation du cuivre(I) mésitylène associé à une diphosphine.¹⁷¹ Le triflate de cuivre(II), qui présente une activité catalytique très similaire à celle de l'acide triflique, permet l'hydroalkoxylation d'alcènes terminaux monosubstitués portant une fonction alcool primaire, et ce avec des temps de réaction extrêmement longs et de hautes températures, compensés par de faibles charges catalytiques. La catalyse au cuivre(I) s'est quant à elle montrée efficace pour l'hydroalkoxylation d'alcènes terminaux monosubstitués portant une fonction alcool primaire ou secondaire. Elle met en jeu des charges catalytiques relativement importantes ainsi que de hautes températures.

¹⁷⁰ L. A. Adrio, L. S. Quek, J. G. Taylor, K. K. Hii, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10334–10338.

¹⁷¹ H. Murayama, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2039–2041.

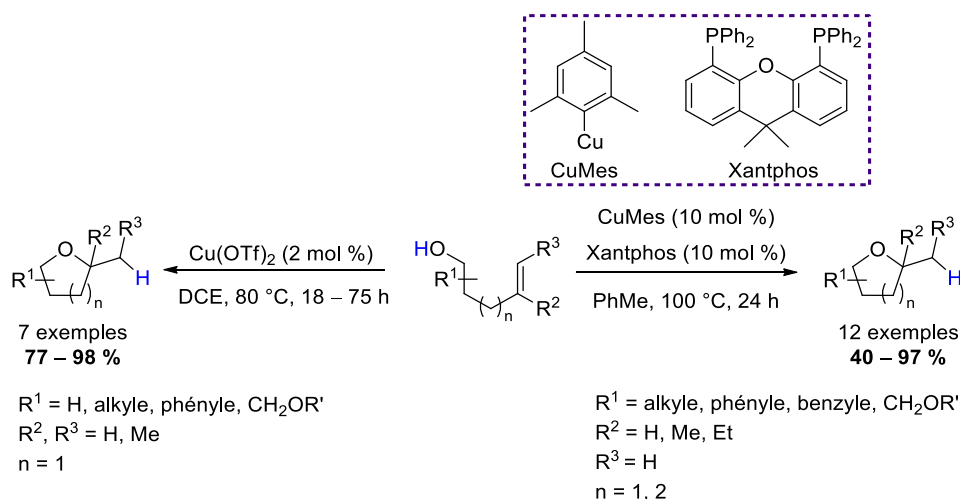


Schéma I.35. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysées par des complexes de cuivre(II) ou de cuivre(I)

Le mécanisme proposé pour cette seconde méthode mettrait en jeu une première étape de métathèse de liaison σ entre la liaison Cu–C du cuivre mésitylène et la liaison O–H d'une molécule de substrat (Schéma I.36). Cette étape, concomitante avec la coordination de la dipphosphine au cuivre permettrait la formation de l'espèce catalytique active **A**. La fonction alcène se coordonnerait ensuite au cuivre, générant l'espèce **B** qui serait susceptible de subir une étape de cyclisation correspondant à une oxycupration. Le nouveau complexe **C** permettrait enfin la formation du produit de cyclisation et la régénération de l'espèce catalytique active par protonolyse.

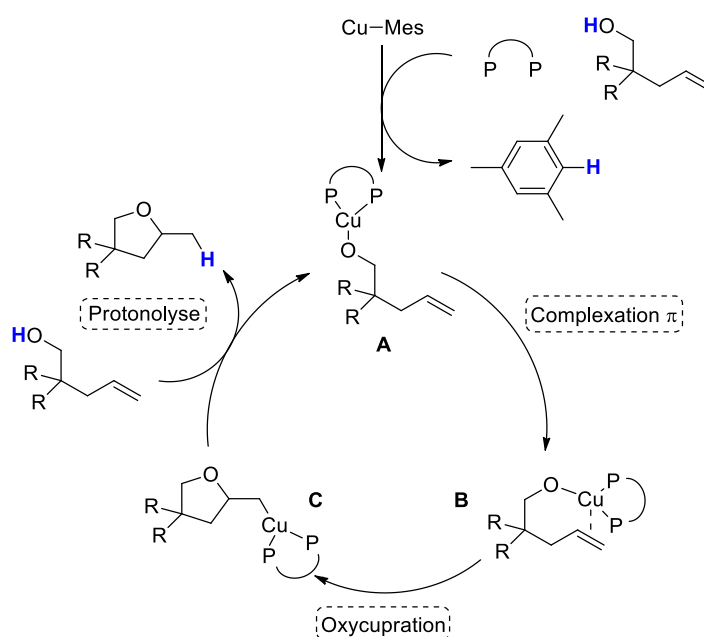


Schéma I.36. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation catalysée au cuivre(I)

Catalyse à l'aluminium

Pons et Duñach ont décrit en 2006 l'hydroalkoxylation intramoléculaire de divers alcènes par le biais de la catalyse à l'aluminium (Schéma I.37).¹⁷² Le complexe d'aluminium(III) $\text{Al}(\text{OTf})_3$ s'est en effet avéré être un catalyseur efficace pour ce type de réaction. Deux substrats ont été particulièrement étudiés. D'un côté, le 6-méthylhept-5-èn-2-ol, portant un groupement cinnamyle, donne lieu à la formation du produit de cyclisation de type 6-*endo*-trig, et ce dans des conditions douces (Schéma I.37, équation 1). De l'autre côté, le 4-pentèn-1-ol, portant quant à lui une double liaison non substituée en position terminale, conduit à la formation du produit de cyclisation de type 5-*exo*-trig uniquement à haute température (Schéma I.37, équation 2). Dans les deux cas on notera que le produit formé est le produit de cyclisation de type Markovnikov, ce qui suggère le passage par des intermédiaires de type cationique.

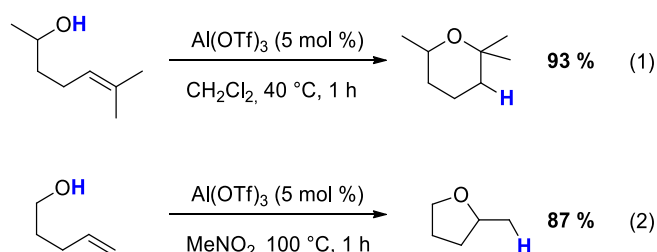


Schéma I.37. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par du triflate d'aluminium(III)

De manière à comprendre la réactivité de ces deux alkoxyalcènes en présence du même complexe d'aluminium et à pouvoir proposer un mode d'action pour ce catalyseur, des expériences de contrôle, des analyses RMN ^1H et ^{13}C ainsi qu'une étude théorique ont été réalisées. Celles-ci ont permis de déterminer dans un premier temps que le triflate d'aluminium(III) est une espèce catalytique active. D'autre part, ce complexe, intervenant comme un fort acide de Lewis, se coordonnerait très certainement uniquement à la fonction alcool. En effet, des calculs semi-empiriques ont montré que la seconde coordination de l'aluminium à la double liaison C=C était beaucoup plus coûteuse en énergie. Enfin les calculs des énergies relatives des différents produits de cyclisation potentiels, ainsi que des différents états de transition envisageables ont mis en évidence la formation exclusive des produits cinétiques et ont permis de proposer les mécanismes suivants (Schéma I.38). Dans les deux cas, la réaction démarre par la coordination de l'aluminium à l'oxygène de l'alcool. Même si cette

¹⁷² L. Coulombel, M. Rajzmann, J.-M. Pons, S. Olivero, E. Duñach, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6356–6365.

forme est en équilibre avec deux autres complexes (coordination π avec l'alcène ou coordinations concomitantes à l'alcool et l'alcène), c'est celle-ci qui serait à l'origine de la cyclisation. Dans le cas du dérivé de l'hepténol, deux états de transition consécutifs seraient ensuite à envisager : alors que le premier état de transition **B** ne serait pas déterminant pour la régiosélectivité de la cyclisation, c'est le second état de transition **C** qui serait crucial puisque bien plus bas en énergie que celui permettant d'accéder au tétrahydrofurane. Ceci est assez intuitif, puisque le passage par le carbocation le plus stabilisé est favorisé dans ce cas. En ce qui concerne le penténol, il s'agirait cette fois d'un mécanisme concerté impliquant un unique état de transition **B'** après la coordination de l'oxygène à l'aluminium. D'après les calculs, cet état de transition est bien plus bas en énergie que l'état **B''** suggéré pour la formation du tétrahydropyrane correspondant, la différence d'énergie d'activation entre les deux chemins réactionnels étant estimée à 3 kcal/mol.

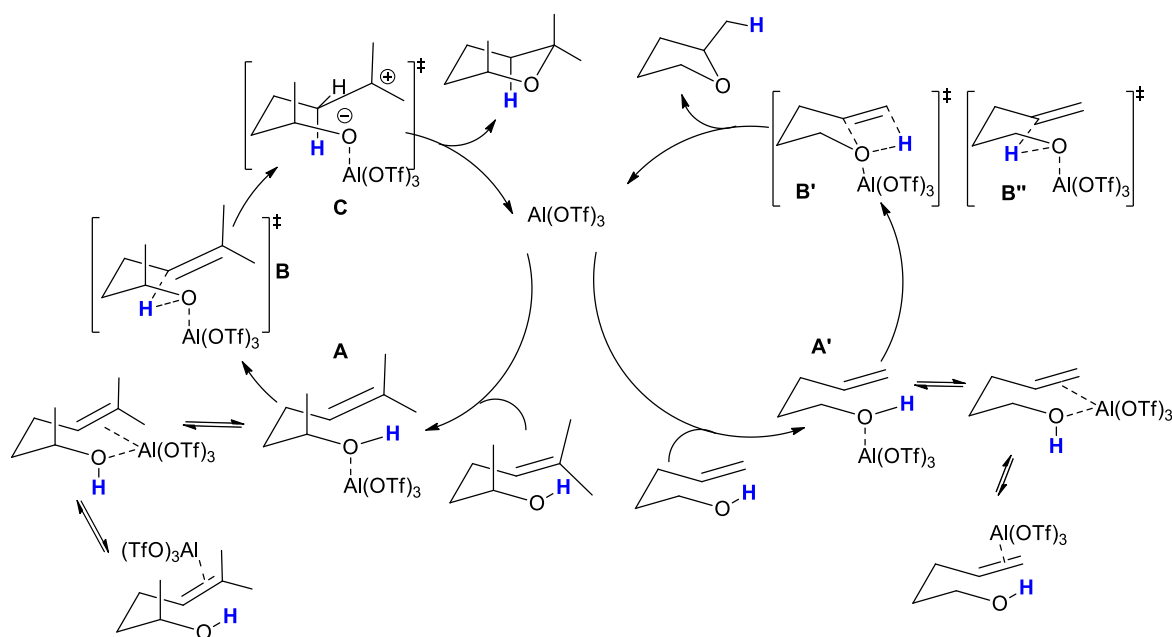


Schéma I.38. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation du 6-méthylhept-5-én-2-ol (à gauche) et du 4-pentèn-1-ol (à droite)

Si l'aluminium s'est avéré être un métal à prendre en considération pour l'hydroalkoxylation d'alcènes, c'est aussi grâce aux travaux d'Hintermann,¹⁷³ qui a montré que les dérivés phénoliques pouvaient eux aussi subir des réactions intramoléculaires

¹⁷³ J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, *ChemCatChem* **2013**, 5, 3309–3315.

d'hydroalkoxylation, pour conduire aux dérivés du coumarane. Pour cette catégorie d'alcools, c'est le triisopropanolate d'aluminium(III) qui a été utilisé comme catalyseur de choix.

Catalyse aux lanthanides

Enfin, Marks a fait un travail considérable pour promouvoir l'utilisation des lanthanides en catalyse, entre autre pour des réactions d'hydroalkoxylation.¹⁷⁴ Concernant les hydroalkoxylation intramoléculaires d'alcènes, il a décrit en 2009 une méthode efficace mettant en jeu l'utilisation de divers triflates de lanthanide dans des liquides ioniques (Schéma I.39),¹⁷⁵ suivie en 2010 d'une étude complète sur les modes d'activation de ces complexes et les mécanismes mis en jeu.¹⁷⁶ Une fois encore, ce sont exclusivement les produits de type Markovnikov qui sont formés : les alcènes terminaux ou portant un substituant donnent lieu à la formation des produits de cyclisation de type 5-*exo*-trig, alors que les alcènes portant deux substituants en bout de chaîne conduisent aux produits de cyclisation de type 6-*endo*-trig. En termes de conditions réactionnelles, on notera la très faible charge catalytique employée et le recours à l'utilisation des liquides ioniques malgré toutefois de hautes températures et parfois de longs temps de réaction.

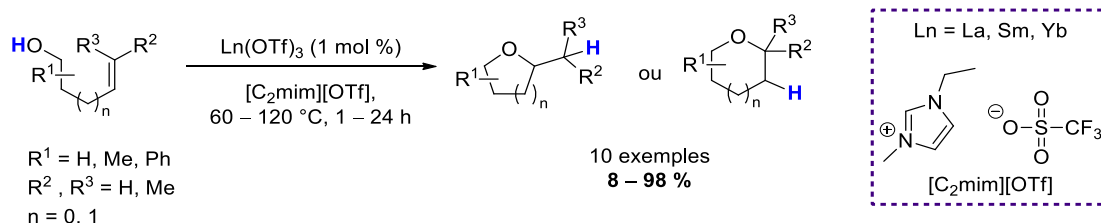


Schéma I.39. Hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des complexes de lanthanide(III)

Si les résultats sont comparables à ceux précédemment décrits avec d'autres catalyseurs métalliques, les conclusions de l'étude mécanistique ne sont pas tout à fait identiques (Schéma I.40). En effet, contrairement à ce qui avait été conclu pour l'aluminium par exemple, le complexe de lanthanide se coordonnerait en premier lieu à l'alcool, puis à la double liaison C=C générant ainsi l'espèce **B**. Un état de transition **C** de type ionique, issu du transfert du proton

¹⁷⁴ C. J. Weiss, T. J. Marks, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6576–6588.

¹⁷⁵ A. Dzudza, T. J. Marks, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1523–1526.

¹⁷⁶ A. Dzudza, T. J. Marks, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3403–3422.

de l'alcool vers la double liaison, serait alors à l'origine de la cyclisation, la charge partielle positive étant localisée sur le carbone présentant l'environnement le plus stabilisant. Une dernière étape de décoordination du lanthanide de l'atome d'oxygène permettrait de libérer le produit attendu et de régénérer l'espèce catalytique **A**.

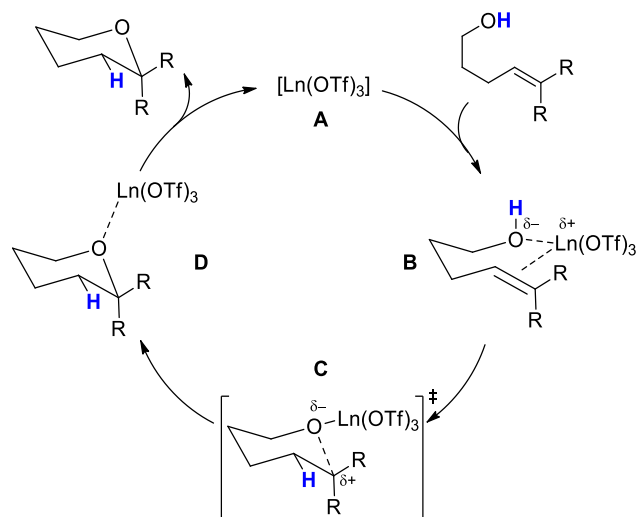


Schéma I.40. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation d'alcènes substitués catalysée par des complexes de lanthanide

II. Objectifs du projet

Pour ce projet, l'objectif a été de poursuivre les travaux engagés par l'équipe pour promouvoir la catalyse au niobium. Ce métal, intéressant de par son abondance et son faible coût, est encore très peu exploité en catalyse organique bien qu'il présente des propriétés pour le moins prometteuses. Notre premier objectif a été d'étudier le potentiel de ce métal, et plus spécifiquement du complexe NbCl_5 . Connue pour être un bon acide de Lewis, ce complexe reste l'espèce de niobium la plus répandue à ce jour et présente l'avantage d'être très peu onéreuse. Grâce à nos connaissances sur la chimie de l'or et de l'argent, ainsi qu'à nos recherches bibliographiques, nous avons en tête d'étudier non seulement les capacités de ce complexe en catalyse, mais aussi celles du niobium(V) cationique, ce dernier nécessitant l'utilisation d'un additif tel qu'un sel d'argent. Pour ce faire, nous avons choisi de nous intéresser aux réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaire, et plus précisément dans un premier temps aux réactions d'hydroalkoxylation (Figure II.1). Pourquoi ce type de transformation ?

Chapitre 2

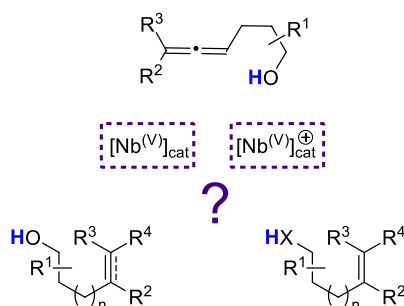


Figure II.1. Proposition d'hydrofonctionnalisations catalysées par des complexes de niobium(V) neutre ou cationique

Tout d'abord, il s'agit d'une réaction parfaite en termes d'économie d'atome et intéressante d'un point de vue synthétique puisqu'elle permet d'accéder à des hétérocycles fonctionnalisés. De plus, comme cela a été montré précédemment, c'est une réaction qui a été très étudiée en catalyse au cours des dernières années, que ce soit en organocatalyse, en catalyse faisant appel à des métaux nobles, ou encore en catalyse à base de métaux non nobles. C'est donc une parfaite opportunité pour nous de placer la catalyse au niobium dans ce contexte et ainsi de pouvoir comparer son efficacité avec d'autres méthodes tout en étudiant le mode d'action de notre système. D'autre part, l'hydroalkoxylation intramoléculaire est, par définition, une réaction qui met en jeu deux types de fonctions chimiques : une fonction alcool et une insaturation. Basés sur nos connaissances du niobium, et des propriétés du complexe NbCl₅, l'idée était de s'appuyer sur la forte oxophilie de ce complexe. Dans un second temps, l'objectif était de voir s'il était possible d'étendre le champ d'application de la catalyse au niobium à d'autres types d'hydrofonctionnalisation.

Enfin, bien que cette réaction d'hydroalkoxylation fasse encore l'objet de nombreuses études, peu d'attention a été portée jusqu'à maintenant quant au développement de versions stéréosélectives. En effet à notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune méthode générale et efficace pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes en version énantiosélective. Notre objectif était donc à termes de passer à un défi encore supérieur, en tentant de mettre au point une méthode énantiosélective innovante basée sur la catalyse au niobium. Le troisième chapitre de ce manuscrit sera consacré à ce dernier aspect de nos recherches.

III. Hydroalkoxylation intramoléculaire de γ -hydroxyallènes

III.1. Premiers essais d'hydroalkoxylation sur le 5-cyclohexylidènepent-4-èn-1-ol

Une première étude a été réalisée sur le γ -hydroxyallène **6**, dans différentes conditions de catalyse. Pour cette étude, deux complexes de niobium ont été utilisés : le pentachlorure de niobium(V) et le trichlorure de niobium(III) 1,2-diméthoxyéthane. Ce dernier a été utilisé de manière à comparer les réactivités relatives de ces deux espèces comme catalyseurs du type acide de Lewis. Dans un premier temps, chacun de ces complexes a été testé en catalyse, avec une charge catalytique de 10 mol % dans le dichlorométhane, à température ambiante, pendant 15 min (Tableau III.1). En présence de ces deux catalyseurs, un mélange a été obtenu en des proportions assez similaires, correspondant au produit **7** de cyclisation 5-*exo*-trig et au produit **8** de décumulation. De manière à savoir si ces deux produits étaient susceptibles d'évoluer avec le temps dans ces conditions réactionnelles, les réactions ont été laissées sous agitation pendant 24 h, mais aucun changement n'a été constaté par analyse RMN ^1H . De manière globale, on constatera donc que dans le cas présent, les différences qui existent entre ces deux complexes de niobium en termes d'acidité de Lewis et de degré d'oxydation ne semblent pas avoir d'impact sur leur capacité à activer le γ -hydroxyallène **6**.

Entrée	[Nb]	ρ 7 (%) ^b	ρ 8 (%) ^b	Ratio (7 / 8)	ρ global (%) ^b
1	NbCl ₅	22	31	42 / 58	53
2	NbCl ₃ (dme)	34	34	50 / 50	68

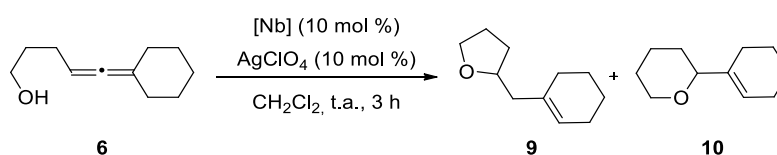
^a Conversion complète après 15 min.

^b Rendements mesurés par analyse RMN ^1H en utilisant le *p*-dinitrobenzène comme étalon interne.

Tableau III.1. Hydroalkoxylation du γ -hydroxyallène **6 catalysée par des complexes de niobium neutres**

Ces premiers résultats révèlent une réactivité particulière du niobium, notamment par rapport à la catalyse à l'or, puisque cette dernière a toujours donné lieu à la formation exclusive du produit de cyclisation **7** d'après les exemples de la littérature.¹⁷⁷

Dans un second temps, nous avons voulu étudier l'activité catalytique des deux complexes NbCl_5 et $\text{NbCl}_3(\text{dme})$ en présence d'un sel d'argent. En se basant sur les résultats obtenus par Arai et Nishida,¹⁴³ en catalyse au niobium(V) cationique, nous avons choisi d'utiliser le perchlorate d'argent (Tableau III.2). Dans ces nouvelles conditions, le γ -hydroxyallène **6** ne réagit pas du tout de la même manière que précédemment puisque deux nouveaux produits ont été isolés : le produit **9** de cyclisation 5-*exo* possédant une double liaison endocyclique cette fois-ci, et le produit **10** correspondant formellement à une cyclisation de type 6-*endo* et possédant aussi une double liaison endocyclique. Ce dernier est majoritaire, que l'on soit en présence de niobium(V) ou de niobium(III), et l'on notera que la sélectivité et le rendement global sont meilleurs en présence d'une catalyse au niobium(V) cationique.



Entrée	[Nb]	ρ 9 (%) ^a	ρ 10 (%) ^a	Ratio (9 / 10)	ρ global (%) ^a
1	NbCl_5	18	40	31 / 69	58
2	$\text{NbCl}_3(\text{dme})$	17	26	40 / 60	43

^a Rendements mesurés par analyse RMN ^1H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Tableau III.2. Hydroalkoxylation du γ -hydroxyallène **6 catalysée par des complexes de niobium cationiques**

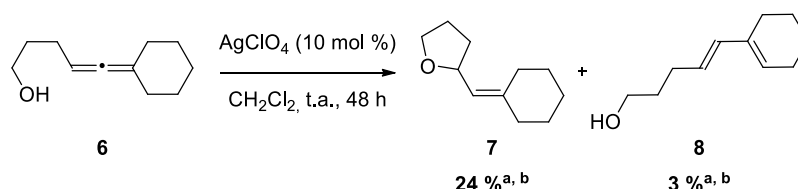
Ces deux produits de cyclisation ont déjà été observés auparavant en catalyse au fer(III). En effet, en présence de triflate de fer(III) ou de tosylate de fer(III), le γ -hydroxyallène **6** réagit de manière similaire pour former ces deux produits avec des rendements globaux allant de 54 à 66 % (Schéma I.23).¹⁵⁸ Les sélectivités sont quant à elles différentes de celles que nous pouvons observer *via* la catalyse au niobium cationique, puisqu'elles varient de (50 / 50) à (67 / 33) en

¹⁷⁷ (a) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496–499. (b) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3131–3135.

faveur du produit **9**. D'autre part, on notera que la réactivité du niobium cationique semble bien plus importante que celle du fer étant donné qu'une conversion totale du substrat est atteinte dans des conditions réactionnelles plus douces et des temps de réaction plus courts. En effet, alors qu'en présence d'une catalyse au niobium cationique la réaction est terminée au bout de 3 h à température ambiante, il faut au moins 16 h avec des températures allant de 50 à 80 °C pour observer un résultat similaire *via* la catalyse au fer.

A la vue de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre l'étude dans le but de comprendre l'origine de cette réactivité particulière et de rationaliser la formation de chacun des quatre produits observés.

Dans un premier temps, une réaction de contrôle a été effectuée en présence du sel d'argent seul (Schéma III.1). Dans ce cas, une conversion beaucoup plus lente a été observée, puisque même après 48 h de réaction, seulement 39 % du produit de départ ont été consommés. D'autre part, la réactivité du perchlorate d'argent seul s'est avérée être similaire à celle des complexes de niobium neutres, puisque seuls les produits **7** et **8** ont été obtenus. Ce n'est donc pas cette espèce qui est responsable de la réactivité particulière observée avec les systèmes binaires niobium/argent. Enfin, on notera que seules des traces du produit de décumulation ont été obtenues, ce qui montre que les propriétés de ce catalyseur à base d'argent se rapprochent davantage de celles des catalyseurs à l'or plus classiquement utilisés, avec ceci dit une réactivité bien moindre.



^a Après 48 h, la conversion évaluée par analyse RMN ¹H était de 39 %.

^b Rendements mesurés par analyse RMN ¹H en utilisant le *p*-dinitrobenzène comme étalon interne.

Schéma III.1. Hydroalkoxylation du γ -hydroxyallène **6** catalysée par le perchlorate d'argent

De plus, une étude plus détaillée de la réaction au niobium(V) cationique a été réalisée en effectuant un suivi par analyse RMN ¹H (Schéma III.2). Un prélèvement du milieu réactionnel a été effectué au bout de 15 min, révélant la présence des deux premiers produits **7** et **8** avec un ratio de (57 / 43). Après 1 h 30 min de réaction, un autre prélèvement a été analysé, mettant en évidence cette fois-ci la présence des produits de cyclisation **9** et **10**, avec un ratio de (38 / 62).

Ces résultats sont révélateurs puisqu'ils nous montrent que dans un premier temps, le niobium cationique semble réagir de la même manière que le niobium neutre. Cependant, contrairement à la catalyse au niobium neutre, les deux premiers produits formés sont susceptibles de subir des réactions secondaires pour finalement générer les deux produits de cyclisation **9** et **10** également obtenus *via* la catalyse au fer. Enfin, l'évolution des ratios observés pour les premier et second mélanges témoignent d'une certaine complexité mécanistique. En effet, contrairement à ce qui aurait pu être envisagé à première vue, il semblerait que le produit **9** ne soit pas simplement issu de l'isomérisation du produit **7** et que le produit **10** ne soit pas simplement le résultat d'une cyclisation de type 6-*endo*-trig au sein du produit **8**.

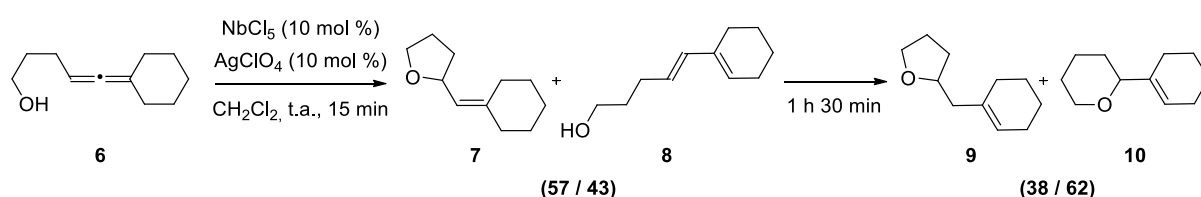


Schéma III.2. Suivi par analyse RMN ¹H de la réaction en présence de niobium(V) cationique

Pour confirmer ce résultat, chacun des intermédiaires **7** et **8** ont été isolés et remis en réaction séparément (Schéma III.3). De manière très intéressante, des résultats identiques ont été obtenus pour ces deux réactions : une conversion totale a été observée au bout de 30 min de réaction, avec des ratios de (40 / 60) en faveur du produit de cyclisation **10**. Même si les réactivités de ces deux intermédiaires **7** et **8** sont probablement bien différentes, ils sont tous deux à l'origine de la formation des mêmes produits et ce dans les mêmes proportions.

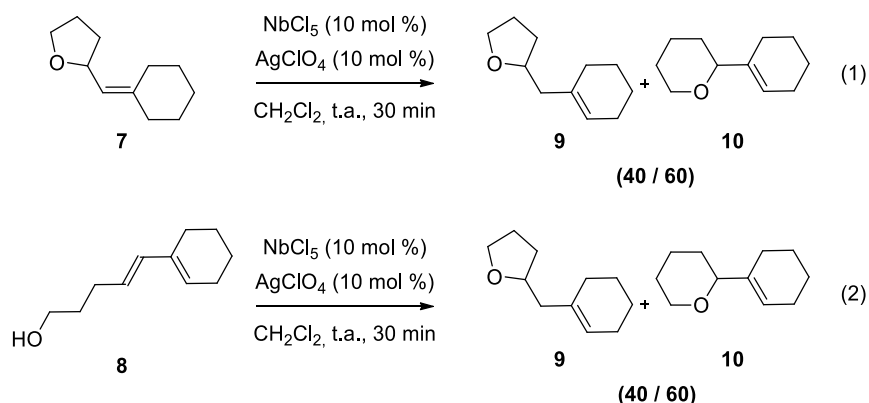


Schéma III.3. Réactivité des intermédiaires 7 et 8 en présence de niobium(V) cationique

Même si une étude bien plus poussée serait nécessaire pour apporter des preuves mécanistiques concrètes et abouties, nous sommes tout de même à ce stade en mesure de proposer des voies réactionnelles en se basant sur ces résultats (Schéma III.4).

Tout d'abord, la coordination du niobium à la fonction alcool et à la double liaison proximale de l'allène permettrait de favoriser la cyclisation 5-*exo-trig* suivie d'une protodémétallation qui conduirait à la formation du premier intermédiaire **7**. Celui-ci pourrait alors réagir de deux manières différentes. La coordination du niobium à l'oxygène de l'hétérocycle faciliterait la réouverture du cycle, ce qui permettrait de générer le produit **8**, lui-même pouvant aussi être issu de l'isomérisation de l'hydroxyallène de départ par activation de la double liaison interne de l'allène.

Concernant la deuxième partie de la réaction, le produit de cyclisation **9** pourrait être issu de l'un ou l'autre des intermédiaires précédents. D'un côté c'est l'isomérisation de la double liaison exocyclique de l'espèce **7** qui pourrait conduire au produit **9**. De l'autre côté, c'est la cyclisation 5-*exo-trig* de l'espèce diénique **8**, favorisée par la coordination simultanée du niobium à l'alcool et au diène, qui permettrait de générer ce même produit bicyclique après protodémétallation. Enfin le produit **10** ne serait issu que de la cyclisation de type 6-*endo-trig* de l'intermédiaire **8**.

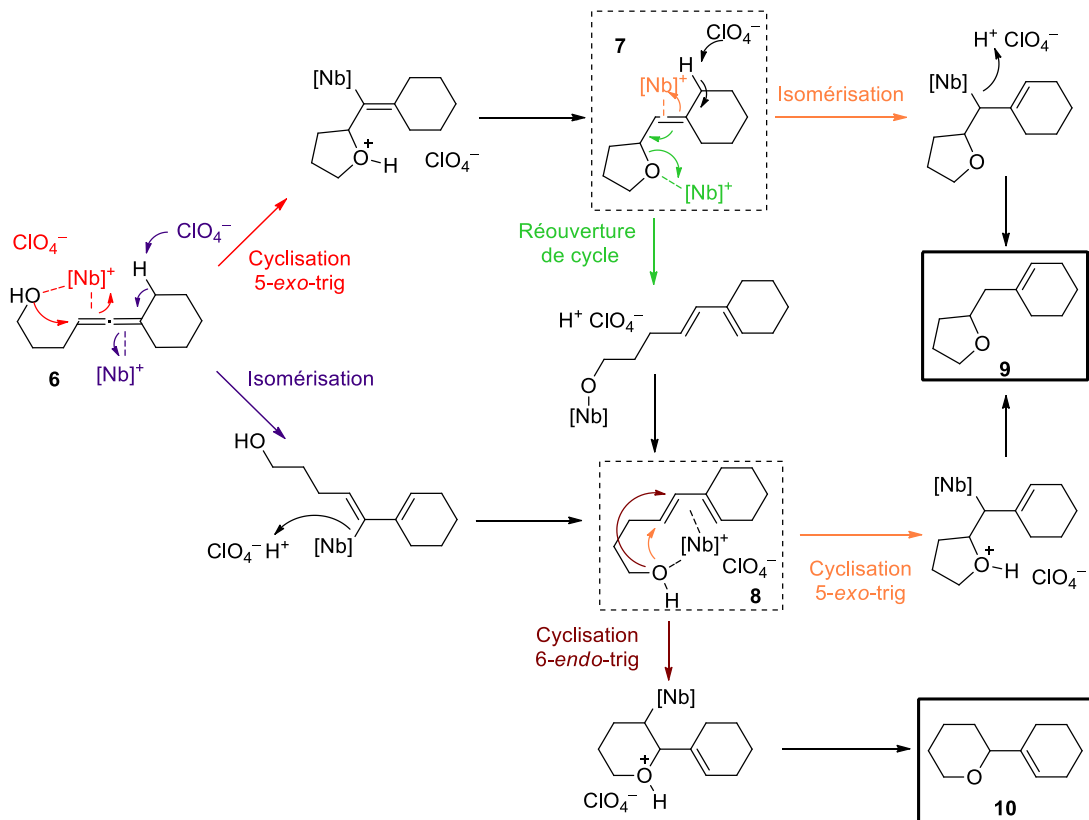


Schéma III.4. Proposition mécanistique pour l'hydroalkoxylation du γ -hydroxyallène **6 catalysée par du niobium(V) cationique**

Etant donné les résultats intéressants obtenus sur ce substrat, nous avons décidé de poursuivre cette étude, mais cette fois-ci en se focalisant sur des hydroxyallènes plus généraux. En particulier, nous souhaitons savoir si la réactivité des complexes de niobium était générale à tout type d'hydroxyallène et pouvait s'étendre à un large panel de substrats. Pour cela, nous souhaitons étudier des hydroxyallènes qui ne possédaient pas de groupement en position terminale, de manière à limiter les possibilités d'isomérisation du substrat de départ.

III.2. Hydroalkoxylation de γ -hydroxyallènes terminaux

Nous avons commencé par étudier la réactivité du γ -hydroxyallène terminal **11** possédant un substituant *gem*-diphényle en position β , favorisant les réactions de cyclisation.¹⁷⁸ Comme pour l'allène **6** précédent, différentes conditions réactionnelles ont été testées impliquant du niobium(V) ou du niobium(III), en présence de perchlorate d'argent ou non (Tableau III.3). Pour cet allène, aucune conversion n'a été observée en présence de niobium neutre, que ce soit NbCl₅ ou NbCl₃(dme). En revanche, les systèmes catalytiques binaires, composés d'un complexe de niobium et d'une quantité égale de perchlorate d'argent, ont donné lieu à la formation du produit tricyclique **12**, avec une activité catalytique légèrement supérieure dans le cas du niobium(V). Une fois encore, l'expérience de contrôle avec le sel d'argent seul a été réalisée et n'a donné lieu à aucune conversion.

Entrée	[Nb]	AgClO ₄ (x mol %)	Ratio (11 / 12)	ρ 12 (%)
1	NbCl ₅	–	100 / 0	–
2	NbCl ₃ (dme)	–	100 / 0	–
3	NbCl ₅	10	47 / 53	33 %
4	NbCl ₃ (dme)	10	69 / 31	23 %
6	–	10	100 / 0	–

Tableau III.3. Hydroalkoxylation du γ -hydroxyallène **11 catalysée par des complexes de niobium**

¹⁷⁸ (a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080–1106. (b) M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735–1766.

D'après les résultats obtenus pour l'hydroxyallène **6**, substitué par un groupement cyclohexyle, nous pouvions nous attendre à obtenir le produit **13** issu de la cyclisation de type 5-*exo*-trig, mais pour toutes les réactions testées, aucune trace de ce produit n'a été observée. D'autre part, si l'on compare ces résultats avec ceux décrits dans la littérature avec ce même substrat **11**, on constate que le niobium possède une réactivité assez particulière là aussi (Schéma III.5). Alors que la catalyse à l'or est capable, selon les conditions réactionnelles, de donner lieu à la formation des produits de cyclisation **13** de type 5-*exo*-trig^{177b, 179} ou **14** de type 6-*exo*-dig,^{179a, 179d} la catalyse à l'argent conduit exclusivement à la formation du produit **13**.^{177b, 180} D'autre part, la catalyse au platine permet aussi d'accéder au produit **14** issu de la cyclisation 6-*exo*-dig.^{179a} Enfin, Mimi Hii a pu montrer que le triflate de zinc conduisait au dimère **15**, tandis que le triflate d'étain, tout comme les complexes de niobium cationiques, permettait d'obtenir le produit **12**.^{180a} Le dimère **15** serait probablement issu d'une cyclisation 6-*exo*-dig suivie de l'addition d'une autre fonction alcool sur l'éther d'énol formé. Quant au produit tricyclique **12**, formé par catalyse au niobium ou à l'étain, Mimi Hii propose un mécanisme en catalyse à l'étain passant par une étape d'hydroalkoxylation intramoléculaire de type 6-*exo*-dig suivie par une substitution électrophile aromatique correspondant à l'addition du groupement phényle sur le dihydropyrane intermédiairement formé. L'utilisation d'acide triflique comme acide de Brønsted permet aussi d'accéder à ce dernier produit **12** ce qui permet de renforcer cette hypothèse mécanistique.¹⁸¹

¹⁷⁹ (a) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073. (b) Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285. (c) C. Bartolomé, D. García-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 3589–3592. (d) R. Gramage-Doria, R. Bellini, J. Rintjema, J. N. H. Reek, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1084–1087.

¹⁸⁰ (a) J. L. Arbour, H. S. Rzepa, A. J. P. White, K. K. (Mimi) Hii, *Chem. Commun.* **2009**, 7125–7127. (b) J. L. Arbour, H. S. Rzepa, J. Contreras-García, L. A. Adrio, E. M. Barreiro, K. K. (Mimi) Hii, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11317–11324.

¹⁸¹ K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 628–629.

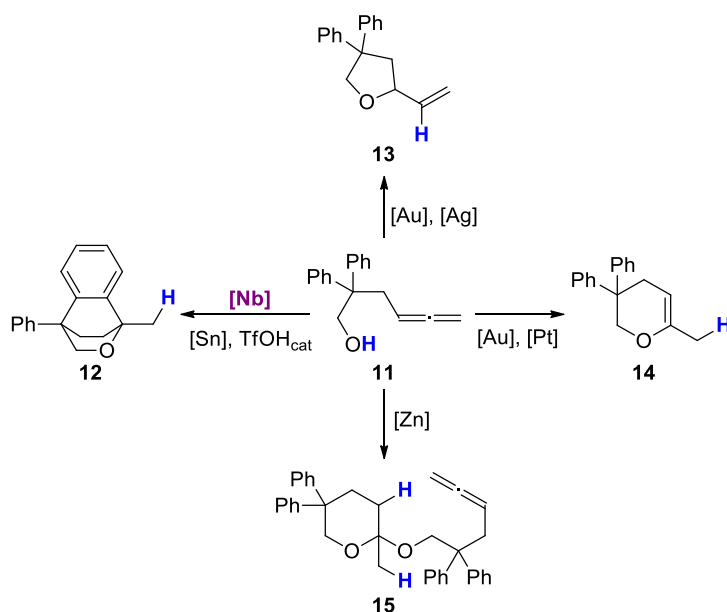


Schéma III.5. Réactivité du γ -hydroxyallène terminal 11 en présence de divers systèmes catalytiques

Une fois encore, la réactivité des complexes de niobium cationiques s'est avérée être assez spécifique, ce qui nous a conduit à nous tourner vers un autre type de substrat. En effet, l'objectif était d'utiliser un hydroxyallène pour lequel il n'y aurait aucune possibilité d'isomérisation ni de substitution électrophile aromatique. Nous avons donc synthétisé d'autres hydroxyallènes, que nous avons testés en catalyse dans les meilleures conditions réactionnelles que nous avons jusqu'à maintenant, c'est-à-dire en présence de niobium(V) cationique. L'objectif était ici de savoir si ce système catalytique peut être employé pour réaliser de simples réactions d'hydroalkoxylation d'allènes ou bien si dans chaque cas, son utilisation conduisait à des transformations secondaires comme constaté précédemment.

Cependant, que l'hydroxyallène porte un substituant benzylique (**16**) ou un substituant de type cyclohexyle (**17**) en position β , aucune réactivité n'a été observée à 40 °C sur 24 h (Schéma III.6).

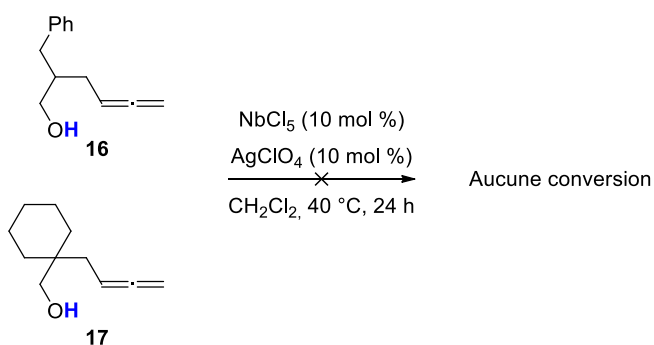


Schéma III.6. Tentatives d'hydroalkoxylation sur d'autres γ -hydroxyallènes

Puisqu'aucune réactivité n'a été observée pour ces deux derniers allènes, l'hypothèse la plus probable permettant d'expliquer la formation du composé **12** à partir de l'hydroxyallène **11** résiderait donc dans une étape clé de substitution électrophile de l'aromatique sur l'allène accompagnée d'une étape d'hydroalkoxylation.

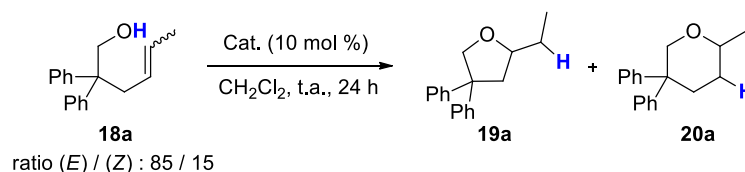
IV. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes

Etant donné les résultats mitigés obtenus pour l'hydroalkoxylation d'allènes *via* la catalyse au niobium, nous avons souhaité nous tourner vers d'autres types de substrats. En particulier, l'étude sur le γ -hydroxyallène **6** nous avait permis de constater que le niobium était non seulement capable d'activer un allène, mais aussi un diène. De manière à déterminer si cette réactivité pouvait être généralisée à une famille de substrats, nous nous sommes intéressés à l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes.

IV.1. Etude des différents paramètres expérimentaux sur le 2,2-diphénylhex-4-èn-1-ol

Pour démarrer l'étude sur les hydroalkoxylation d'alcènes catalysées par des complexes de niobium, l'hydroxyalcène **18a** a été choisi comme substrat modèle (Tableau IV.1). Que ce soit les trois complexes de niobium étudiés, ou le pentachlorure de tantale (homologue au tantale de notre complexe d'intérêt NbCl_5), aucun de ces complexes n'a permis de conversion dans les conditions réactionnelles testées (Tableau IV.1, entrées 1 à 4). En revanche, la formation de niobium cationique s'est révélée cruciale pour le devenir de la réaction, et en particulier, le niobium(V) cationique formé à partir d'un mélange équimolaire de NbCl_5 et AgClO_4 a montré les meilleurs résultats à température ambiante (Tableau IV.1, entrée 5 et 6). En effet, dans ces conditions réactionnelles, les hétérocycles **19a** et **20a**, correspondant respectivement aux produits de cyclisation de type 5-*exo*-trig et 6-*endo*-trig, ont été obtenus en mélange avec un rendement global de 41 % et un ratio de (88 / 12) en faveur du dérivé tétrahydrofurane. En guise de comparaison, le chlorure de tantale en présence de sel d'argent n'a donné lieu à aucune conversion (Tableau IV.1, entrée 7). Enfin, les expériences de contrôle ont montré que le perchlorate d'argent seul était inactif dans ces conditions (Tableau IV.1, entrée 8), tandis que l'acide perchlorique permettait de générer les produits de cyclisation avec

des rendements similaires à ce qui avait été obtenu pour le niobium(III) cationique (Tableau IV.1, entrée 9).



Entrée	Cat.	Ratio (18a / 19a + 20a) ^a	ρ (%)	(19a / 20a) ^a
1	NbCl ₃ (dme)	100 / 0	—	—
2	NbCl ₅	100 / 0	—	—
3	Nb(OEt) ₅	100 / 0	—	—
4	TaCl ₅	100 / 0	—	—
5	NbCl ₃ (dme) / AgClO ₄	88 / 12	10	91 / 9
6	NbCl ₅ / AgClO ₄	42 / 58	41	88 / 12
7	TaCl ₅ / AgClO ₄	100 / 0	—	—
8	AgClO ₄	100 / 0	—	—
9	HClO ₄	83 / 17	17	88 / 12

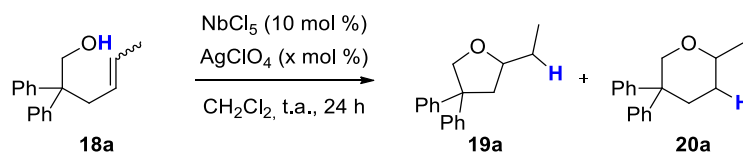
^a Le ratio a été déterminé par analyse RMN ¹H.

Tableau IV.1. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylhex-4-èn-1-ol avec différents systèmes catalytiques

Ces premiers résultats ont donc permis de révéler le potentiel du niobium(V) cationique en tant que catalyseur pour l'hydroalkoxylation de l'alcène **18a**. Dans un second temps, l'influence du sel d'argent a été étudiée. Pour cela, deux paramètres ont été pris en compte : le ratio du sel d'argent par rapport au complexe de niobium, et la nature du sel d'argent.

Concernant l'influence du ratio niobium / argent, l'étude a été réalisée en présence de 10 mol % de NbCl₅ et d'une quantité variable de AgClO₄ (Tableau IV.2). Les résultats obtenus ont non seulement montré que le sel d'argent était nécessaire à l'activité catalytique du système (Tableau IV.2, entrées 1 et 2), mais aussi qu'un excès de sel d'argent permettait d'augmenter la réactivité de ce système. En effet, doubler la quantité d'argent par rapport au niobium permet de doubler la conversion, et de passer de 41 % de rendement à 74 %, tout en conservant une bonne régiosélectivité en faveur du produit de cyclisation **19a** (Tableau IV.2, entrées 2 et 4). En revanche, passer de 20 à 30 mol % de sel d'argent n'est pas bénéfique, puisque le rendement ne change pas significativement.

Etant donné que le complexe d'argent seul ne permet pas de catalyser la réaction, cette amélioration d'activité catalytique peut s'expliquer de deux manières. D'un côté, un excès d'argent permettrait de s'assurer que l'intégralité des complexes de niobium en solution ont été cationisés. D'autre part, considérant la structure de NbCl₅, il n'est pas exclu que l'excès d'argent permette d'abstraire plusieurs atomes de chlore sur un même atome de niobium, le rendant ainsi polycationique.

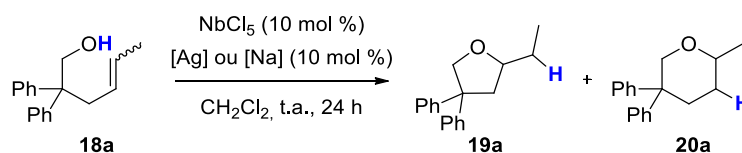


Entrée	x (mol %)	Ratio (18a / 19a + 20a) ^a	ρ (%)	(19a / 20a) ^a
1	0	100 / 0	—	—
2	10	45 / 55	41	88 / 12
3	15	32 / 68	60	87 / 13
4	20	0 / 100	74	87 / 13
5	30	0 / 100	77	85 / 15

^a Le ratio a été déterminé par analyse RMN ¹H.

Tableau IV.2. Influence du ratio niobium / argent

L'influence de la nature du sel d'argent, et donc du contre-ion porté par le complexe de niobium(V) cationique a elle aussi été étudiée. Pour ce faire, différents sels d'argent ainsi que des sels de sodium ont été utilisés en quantité stœchiométrique par rapport au complexe de niobium (Tableau IV.3). En combinaison avec le pentachlorure de niobium(V), le bis(trifluorométhanesulfonyl)imide d'argent, aussi appelé triflimide d'argent (noté AgNTf₂) s'est avéré être plus efficace que le perchlorate d'argent, permettant l'obtention des produits de cyclisation avec un meilleur rendement et une meilleure régiosélectivité (Tableau IV.3, entrées 1 et 2). L'hexafluoroantimonate d'argent a quant à lui permis l'obtention d'une excellente régiosélectivité en faveur du tétrahydrofurane **19a**, avec cependant un rendement bien moins bon que ce qui avait été observé précédemment (Tableau IV.3, entrée 3). Le système pentachlorure de niobium / triflate d'argent s'est lui aussi montré réactif, mais avec seulement 9 % de conversion après 24 h de réaction dans les conditions réactionnelles (Tableau IV.3, entrée 4). Quant aux autres sels d'argent testés pour cette réaction, aucun d'entre eux n'a été productif dans ces conditions (Tableau IV.3, entrées 5 à 10), pas plus que les sels de sodium (Tableau IV.3, entrées 11 et 12).



Entrée	Cat.	Ratio (18a / 19a + 20a) ^a	ρ (%)	(19a / 20a) ^a
1	AgClO ₄	45 / 55	41 %	88 / 12
2	AgNTf ₂	46 / 54	51 %	95 / 5
3	AgSbF ₆	80 / 20	12 %	100 / 0
4	AgOTf	91 / 9	nd ^b	89 / 11
5	AgOTs	100 / 0	—	—
6	AgBF ₄	100 / 0	—	—
7	AgTFA	100 / 0	—	—
8	AgPF ₆	100 / 0	—	—
9	Ag ₂ CO ₃	100 / 0	—	—
10	AgNO ₃	100 / 0	—	—
11	NaClO ₄	100 / 0	—	—
12	NaBPh ₄	100 / 0	—	—

^a Le ratio a été déterminé par analyse RMN ¹H. ^b Le rendement isolé n'a pas été déterminé.

Tableau IV.3. Influence de la nature du sel d'argent

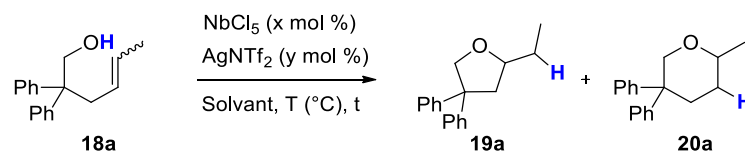
Finalement la combinaison catalytique NbCl₅ / AgNTf₂ utilisée à hauteur de 10 mol % a été retenue comme étant la plus efficace dans ces conditions réactionnelles, générant les produits d'hydroalkoxylation avec un rendement global de 51 % et une régiosélectivité de 95 / 5 en faveur du produit de type 5-*exo*-trig **19a**. Il est important de constater que la nature du contre-ion semble clairement cruciale pour le succès de la réaction. D'après ces résultats, le système préférentiel impliquerait un contre-ion peu coordonnant,¹⁸² mais aussi très faiblement basique¹⁸³ comme c'est le cas des ions ClO₄⁻, NTf₂⁻, SbF₆⁻ et OTf⁻. A l'inverse, un contre-ion plus coordonnant et plus basique, comme NO₃⁻, ou un contre-ion moins coordonnant mais aussi plus basique comme BF₄⁻, ne permettent pas d'obtenir une quelconque réactivité.

¹⁸² (a) R. Díaz-Torres, S. Alavarez, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 10742–10750. (b) M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, 5, 1638–1652.

¹⁸³ A. Kütt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I. A. Koppel, R. Y. Garlyauskayte, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, E. Bernhardt, H. Willner, I. Leito, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 391–395.

Chapitre 2

A partir de ces données, les conditions réactionnelles ont été optimisées en présence de pentachlorure de niobium(V) et de triflimidure d'argent (Tableau IV.4). Parmi tous les solvants envisagés, un effet bénéfique du 1,2-dichloroéthane (DCE) a été révélé, et les conditions réactionnelles ont été ajustées de manière à diminuer les charges catalytiques et minimiser le temps de réaction tout en gardant une température convenable. Finalement le meilleur compromis a été obtenu en présence de 2,5 mol % de NbCl₅, 5 mol % d'AgNTf₂ dans le DCE à 50 °C pendant 6 h : dans ces conditions réactionnelles, les produits de cyclisation ont été obtenus avec un rendement de 70 % et une régiosélectivité de 94 / 6 en faveur du produit **19a** (Tableau IV.4, entrée 6). Dans ces mêmes conditions, les expériences de contrôle ont été réalisées, en présence de niobium seul ou d'argent seul, et dans les deux cas aucune conversion n'a été observée (Tableau IV.4, entrées 7 et 8). Enfin, la réaction a été réalisée à l'échelle du gramme, montrant des résultats identiques dans les mêmes conditions réactionnelles, les charges catalytiques pouvant même être diminuées à 1 mol % de NbCl₅ et 2 mol % d'AgNTf₂ avec des rendement et régiosélectivité analogues après 24 h de réaction (Tableau IV.4, entrées 9 et 10).



Entrée	NbCl ₅ (x mol %)	AgNTf ₂ (y mol %)	Solvant	T (°C)	temps	Ratio (18a / 19a + 20a) ^a	ρ (%)	(19a / 20a) ^a
1	10	10	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	46 / 54	51	95 / 5
2	10	10	DCE	t.a.	24 h	28 / 72	62	96 / 4
3	10	20	DCE	t.a.	24 h	12 / 88	75	94 / 6
4	10	20	DCE	80	10 min	0 / 100	69	90 / 10
5	2.5	5	DCE	80	30 min	4 / 96	63	93 / 7
6	2.5	5	DCE	50	6 h	10 / 90	70	94 / 6
7	2.5	—	DCE	50	6 h	100 / 0	—	—
8	—	5	DCE	50	6 h	100 / 0	—	—
9 ^b	2.5	5	DCE	50	6 h	8 / 92	69	93 / 7
10 ^b	1	2	DCE	50	24 h	8 / 92	74	94 / 6

^a Le ratio a été déterminé par analyse RMN ¹H. ^b La réaction a été réalisée sur 1 g de substrat.

Tableau IV.4. Optimisation des conditions réactionnelles

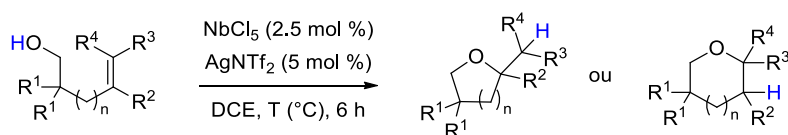
Avec ces conditions réactionnelles optimisées, l'étendue et les limites du champ d'application de cette réaction ont été étudiées sur divers hydroxyalcènes terminaux et internes.

IV.2. Extension à l'hydroalkoxylation de divers alcènes terminaux et internes

Pour cette étude, plusieurs hydroxyalcènes diversement substitués ont été engagés dans les conditions réactionnelles optimisées, nous permettant ainsi de connaître l'influence de différents paramètres tels que la nature des substituants portés par la double liaison C=C, la présence ou non d'un substituant *gem*-diphényle sur la chaîne carbonée, la longueur de cette chaîne ou encore la nature de l'alcool qu'il soit aliphatique ou phénolique (Tableau IV.5).

Le γ -hydroxyalcène **18b** porte un substituant méthyle en position interne et non en position terminale comme c'était le cas pour l'alcène **18a**. Pour ce nouveau substrat, un rendement quantitatif a été obtenu dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'alcène modèle, et ce avec une régiosélectivité exclusive, en faveur du produit de type 5-*exo*-trig (Tableau IV.5, entrées 1 et 2). De même, l'alcène **18c**, ne portant pas de substituant sur la double liaison C=C a lui aussi permis de générer le produit de cyclisation 5-*exo*-trig avec un rendement quantitatif (Tableau IV.5, entrée 3). A l'inverse, les alcènes **18d** et **18e**, portant respectivement un groupement prényle et cinnamyle, ont conduit aux produits de cyclisation de type 6-*endo*-trig avec des rendements de 70 et 74 % (Tableau IV.5, entrées 4 et 5). Si la régiosélectivité est différente de celle précédemment observée, il s'agit toujours bel et bien d'une régiosélectivité hautement sélective des produits de type Markovnikov, passant probablement par la forme carbocationique la plus stable. L'efficacité des conditions réactionnelles a été testée grâce à l'alcène **18f**, homologue à l'alcène **18e** mais ne portant aucun substituant sur la chaîne carbonée. Le produit de cyclisation, une fois encore de type Markovnikov, a été obtenu avec un rendement de 68 %, cette fois-ci à 80 °C. A cette même température, le β -hydroxyalcène **18g** a été testé, fournissant le dérivé tétrahydrofurane **19g** avec un rendement de 97 % (Tableau IV.5, entrée 7). Enfin, le dérivé phénolique **18h** a lui aussi permis d'obtenir le dérivé cyclique correspondant **19h** avec un rendement de 66 % à 80 °C et une régiosélectivité exclusivement tournée vers le produit de type Markovnikov (Tableau IV.5, entrée 8).

Chapitre 2



Entrée	Substrat	T (°C)	Produit	ρ (%)
1	 18a	50	 19a ou 20a	70 (94 / 6)
2	 18b	50	 19b	99
3	 18c	50	 19c	99
4	 18d	50	 19d	70
5	 18e	50	 19e	74
6	 18f	80	 19f	68
7	 18g	80	 19g	97
8	 18h	80	 19h	66

Tableau IV.5. Hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes

Finalement, la catalyse au niobium(V) cationique constitue un système efficace pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire de divers alcènes, dans des conditions réactionnelles relativement douces, avec de faibles charges catalytiques. La nature des substituants portés par la double liaison C=C a un impact crucial sur la régiosélectivité de la réaction, favorisant toujours exclusivement le produit de cyclisation de type Markovnikov. En effet, contrairement à ce qui avait été observé pour le substrat modèle **18a**, aucun autre substrat n'a donné lieu à un mélange de produits cycliques. D'autre part, la présence de deux substituants en position

géminal n'est pas nécessaire au succès de la réaction, mais permet toutefois l'utilisation d'une température de réaction plus basse. Quant à la longueur de chaîne, l'exemplification précédente a montré que cette méthodologie était tout aussi efficace pour des β -hydroxyalcènes que pour des γ -hydroxyalcènes. Enfin, les alcools phénoliques font aussi partie du champ d'application de cette méthode, malgré une réactivité moindre par rapport aux alcools aliphatiques.

V. Hydrofonctionnalisation intramoléculaire d'alcènes et d'alcynes

Le niobium(V) cationique ayant montré une importante efficacité pour catalyser des réactions d'hydroalkoxylation régiosélectives d'alcènes, nous avons souhaité étendre le champ d'application de ce système catalytique de manière à proposer une méthodologie générale d'hydrofonctionnalisation intramoléculaire. En effet, les réactions d'hydroamination, d'hydrocarboxylation et d'hydroamidation intramoléculaires représentent elles aussi des outils hautement efficaces et à économie d'atomes pour la synthèse d'hétérocycles. Elles ont été très étudiées au cours des dernières années,^{150,184} en particulier la réaction d'hydroamination,¹⁸⁵ que ce soit avec des métaux nobles, tels que l'or et l'argent, des métaux non nobles, tels que le fer et le cuivre ou encore avec des acides de Brønsted.

Malgré tout, même si de nombreuses méthodes existent aujourd'hui pour catalyser ce type de transformation, certains inconvénients demeurent. L'emploi d'acide de Brønsted fort montre souvent une moindre performance en termes d'activité catalytique en raison de l'instabilité de ces superacides et des difficultés associées à leur utilisation. Quant à la catalyse à base de métaux non nobles, elle requiert souvent des charges catalytiques importantes (jusqu'à 25 mol %), un excès d'additif (jusqu'à 30 mol % d'un sel d'argent, des bases, des disiloxanes, des oxydants, des sels de pyridinium ou d'ammonium), des ligands sophistiqués ou encore l'emploi de zéolithes. Enfin à notre connaissance, aucune de ces méthodes n'est généralisable à ces quatre types de transformations (Schéma V.1).

¹⁸⁴ (a) V. Rodriguez-Ruiz, R. Carlino, S. Bezzenine-Lafollée, R. Gil, D. Prim, E. Schulz, J. Hannedouche, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12029–12059. (b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079–3159. (c) L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 2596–2697.

¹⁸⁵ (a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795–3892. (b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, 43, 51–114. (c) S. M. Coman, V. I. Parvulescu, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1327–1355. (d) E. Bernoud, C. Lepori, M. Mellah, E. Schulz, J. Hannedouche, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2017–2037.

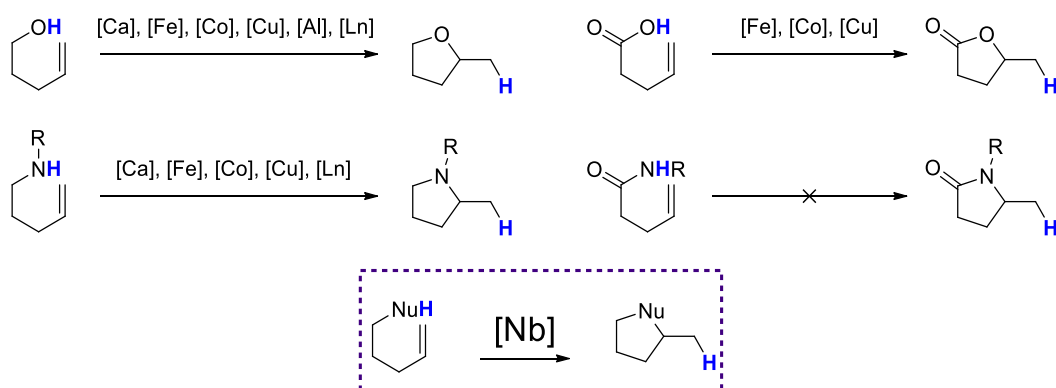


Schéma V.1. Hydrofonctionnalisations catalysées par des complexes à base de métaux non nobles

Tenant de proposer une nouvelle méthode généralisable, nous avons donc étudié le potentiel de notre système catalytique au niobium sur différents types de substrats, en faisant varier la nature de l'insaturation, mais aussi et surtout en changeant la nature du nucléophile.

V.1. Utilisation du système catalytique NbCl_5 / AgNTf_2 pour l'hydroamination intramoléculaire d'alcènes

L'étude de la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes a été initiée avec le substrat modèle **21a**, équivalent azoté à l'hydroxyalcène **18a** utilisé pour l'optimisation du système catalytique et des conditions réactionnelles. Dans les conditions optimisées, à 80 °C, cette amine primaire n'a donné lieu à aucune conversion (Schéma V.2). Une première hypothèse concernant cette absence de réactivité impliquerait une coordination forte mais non productive de la fonction amine au niobium.¹⁸⁶ La présence de la fonction amine primaire, plus basique qu'une fonction alcool, serait aussi susceptible de bloquer le cycle catalytique lors d'une étape de prototropie.

¹⁸⁶ La chimie de coordination du niobium(V) cationique n'a pas été étudiée en présence d'amine, mais il existe des précédents quant à la chimie de coordination de NbCl_5 avec des amines : R. Bondi, F. Marchetti, G. Pampaloni, S. Zacchini, *Polyhedron* **2015**, 100, 192–198.

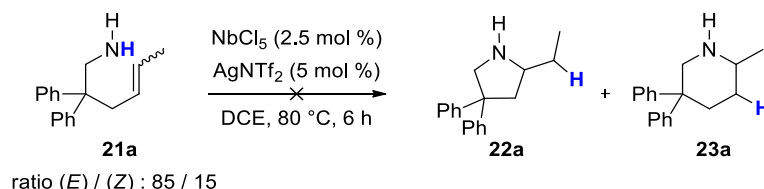


Schéma V.2. Tentative d'hydroamination de l'aminocycloalcène 21a

Pour pallier à cette absence de réactivité, différentes amines protégées ont été synthétisées et testées en catalyse. Cependant, que ce soit l'aminocycloalcène portant un groupement protecteur de type benzylique (noté Bn), ou ceux portant un groupement benzoyle (noté Bz) ou *tert*-butoxycarbone (noté Boc), aucun de ces substrats n'a montré une quelconque réactivité dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma V.3).

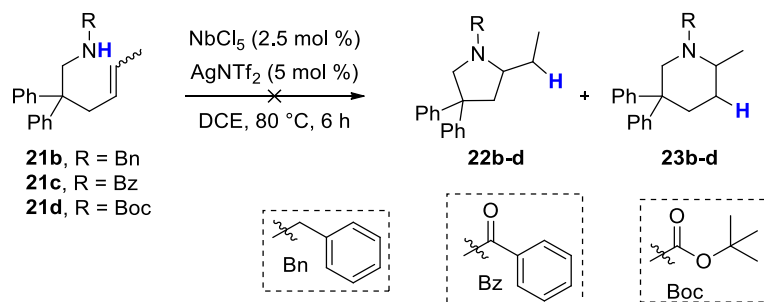
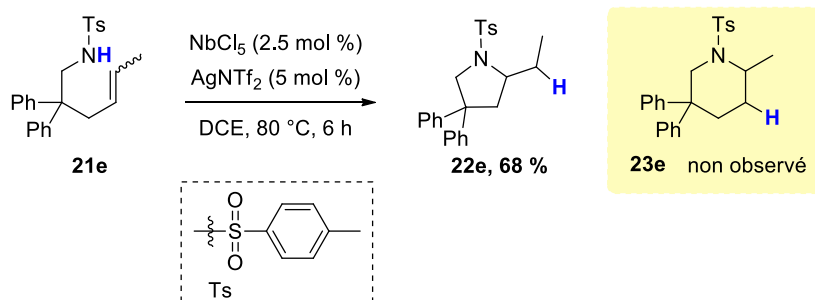
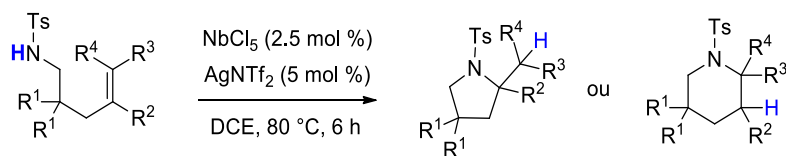


Schéma V.3. Tentative d'hydroamination d'aminocycloalcènes protégés

En revanche, lorsque le groupement protecteur porté par l'amine est un substituant tosylé (noté Ts), l'aminocycloalcène correspondant subit la réaction d'hydroamination pour former le produit de cyclisation 5-*exo*-trig **22e** avec un rendement de 68 % (Schéma V.4). A noter que pour cette réaction, un mélange des produits de cyclisation 5-*exo*-trig et 6-*endo*-trig était attendu, étant donné les résultats précédemment obtenus avec l'alkoxyalcène équivalent **18a** (voir Tableau IV.5, entrée 1). Cependant, dans ce cas présent, un mélange complexe de produits secondaires a été obtenu en plus du produit **22e**, ne permettant pas d'identifier le produit de cyclisation 6-*endo*-trig **23e**. Par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer la régiosélectivité de cette transformation.

Schéma V.4. Hydroamination de l'aminocène tosylé **21e**

De la même manière que pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes, l'étendue et les limites du champ d'application de l'hydroamination ont été étudiées. Différents aminocènes tosylés ont été synthétisés et engagés dans les conditions réactionnelles optimisées (Tableau V.1). De manière équivalente à ce qui avait été observé en série alcool, les deux aminocènes portant soit un substituant méthyle sur le carbone interne de l'alcène soit aucun substituant, ont permis de générer les produits de cyclisation 5-*exo*-trig correspondants **22f** et **22g** avec des rendements quantitatifs (Tableau V.1, entrées 2 et 3). En revanche, le substrat **21h**, portant un groupement *gem*-diphényle et un groupement prényle, a révélé une nouvelle réactivité. Contrairement à son homologue de la série hydroxyalcène qui avait permis la formation exclusive du produit de cyclisation 6-*endo*-trig, l'aminocène tosylé **21h** a conduit à deux produits distincts : le produit d'hydroamination de type 6-*endo*-trig **22h**, et le produit d'hydroarylation **24h**, avec un rendement global de 90 % (Tableau V.1, entrée 4). La chimiosélectivité de cette réaction est largement en faveur de l'hydroarylation, avec un ratio de 27 / 73 correspondant respectivement au produit d'hydroamination et au produit d'hydroarylation. A noter cependant que la régiosélectivité de l'hydroamination est toujours aussi bonne, puisqu'une fois encore, seul le produit de type Markovnikov a été formé. L'aminocène **21i** substitué par un groupement *gem*-diphényle et un groupement cinnamyle était lui aussi susceptible de subir une hydroamination ou une hydroarylation. Cependant, un mélange complexe a été obtenu pour ce substrat, et aucun de ces deux produits n'a pu être isolé (Tableau V.1, entrée 5). Enfin, l'aminocène **21j** portant non plus un substituant *gem*-diphényle mais un substituant *gem*-diméthyle a permis de générer le dérivé pipéridine **22j** avec un excellent rendement de 91 % (Tableau V.1, entrée 6).



Entrée	Substrat	Produit	ρ (%)
1	 21e	 22e	68
2	 21f	 22f	99
3	 21g	 22g	99
4	 21h	 22h	90 ^a (27 / 73)
5	 21i	 24h	Mélange complexe
6	 21j	 22j	91

^a Rendement global pour les deux produits, néanmoins séparables par chromatographie sur colonne.

Tableau V.1. Hydroamination intramoléculaire d'aminoalcènes tosylés

Le système catalytique au niobium(V) cationique est donc efficace et régiosélectif pour la réalisation de réactions d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes non activés. Cependant il présente certaines limites : les fonctions amines doivent nécessairement porter un substituant tosyle pour être réactives et la présence du substituant *gem*-diphényle est susceptible d'entraîner une réaction secondaire d'hydroarylation dans certains cas.

V.2. Utilisation du système catalytique NbCl_5 / AgNTf_2 pour l'hydroalkoxylation et l'hydroamination intramoléculaires d'aminoalkoxyalcènes

Les températures de réaction utilisées pour l'hydroalkoxylation et l'hydroamination, respectivement de 50 et 80 °C, suggèrent que le système catalytique au niobium(V) cationique réagirait préférentiellement avec les hydroxyalcènes. Pour confirmer cette hypothèse et étudier plus en profondeur la réactivité de ces deux fonctions chimiques en présence de niobium(V) cationique, des partenaires aminoalcools ont été synthétisés et étudiés en catalyse.

Dans un premier temps, l'alcène **25a**, portant des fonctions alcool et amine primaire, a été engagé dans les conditions réactionnelles optimisées mais aucune réactivité n'a été observée pour ce substrat (Schéma V.5, équation 1). Ce résultat suggère donc que non seulement l'amine primaire n'est pas capable de réaliser des réactions d'hydroamination dans ces conditions catalytiques, mais aussi que d'une manière ou d'une autre elle annihile aussi les autres réactions d'hydrofonctionnalisation potentielles dans le milieu réactionnel. Une des hypothèses possibles serait une complexation complètement non productive du niobium, pris en pince entre les fonctions alcool et amine primaire. Dans le but de confirmer ou non cette hypothèse, une réaction de compétition a été réalisée, en présence de l'alkoxyalcène **18c** et d'une amine primaire utilisée comme précurseur lors de la synthèse du substrat **21g**. Une quantité équimolaire de chacun de ces deux substrats a été mise en réaction en présence du système catalytique de choix, NbCl_5 / 2 AgNTf_2 (Schéma V.5, équation 2). Dans ce cas aussi, aucune réactivité n'a été observée, ce qui confirme que la présence de la fonction amine primaire est rédhibitoire quant à l'activité du système catalytique. Une fois encore à ce stade, deux possibilités sont envisageables pour expliquer cette perte d'efficacité. D'un côté la coordination de l'amine au centre métallique de niobium(V) cationique pourrait être suffisamment forte pour inhiber totalement les propriétés catalytiques de ce dernier. De l'autre côté, dans le cas où la réaction impliquerait la génération *in situ* d'acide de Brønsted, la fonction amine, relativement basique, pourrait capter préférentiellement les protons libérés dans le milieu réactionnel et ainsi inhiber la réaction.

L' aminoalcool **25a** a donc été modifié, un substituant tosylé ayant été installé sur l'amine pour générer le nouvel aminoalcool **25b**. Celui-ci a été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles, à 80 °C et deux réactions ont été observées (Schéma V.5, équation 3). Le produit d'hydroalkoxylation a été isolé majoritairement avec un rendement de 58 % et une très faible diastéréosélectivité en faveur du produit *trans*. Le produit d'hydroamination a quant à lui été

isolé avec un rendement de 21 % et une meilleure diastéréosélectivité de 70 / 30, en faveur du produit *cis*.

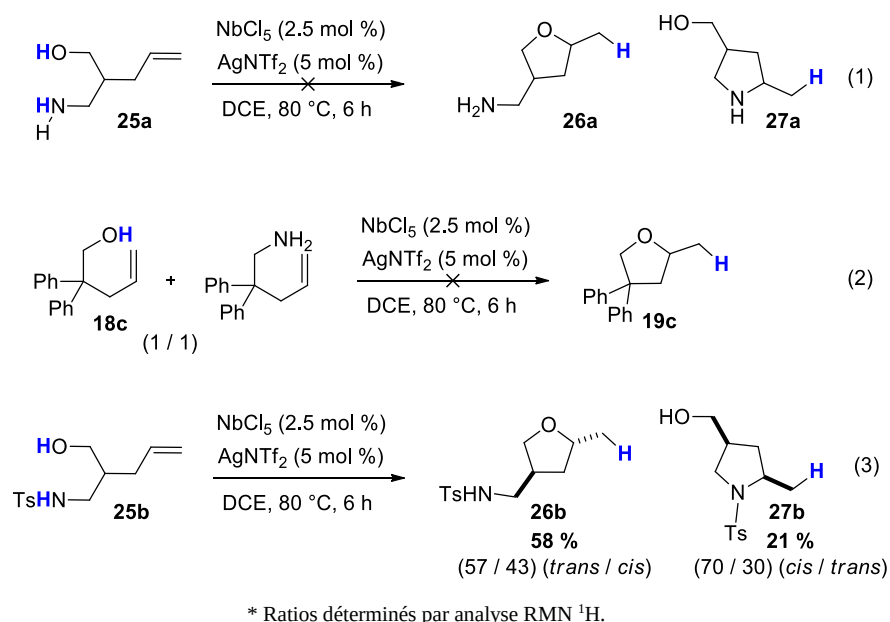
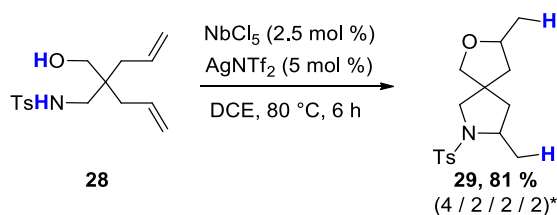


Schéma V.5. Hydrofonctionnalisation d'aminoalkoxyalcènes

Enfin, l'aminoalcool **28** portant deux fonctions alcènes a été synthétisé et testé en catalyse (Schéma V.6). Dans ces conditions réactionnelles, il a permis la synthèse du composé spiro bicyclique **29**, issu d'une séquence hydroalkoxylation / hydroamination avec un très bon rendement de 81 % même si la stéréosélectivité reste modeste.



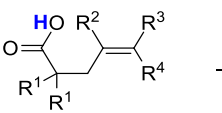
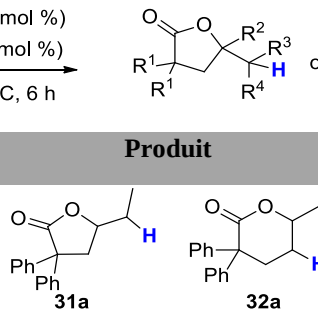
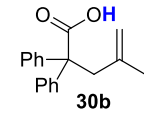
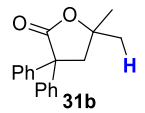
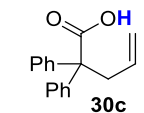
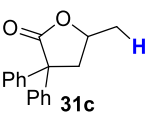
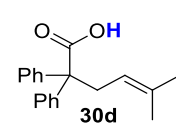
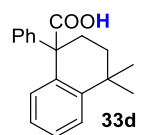
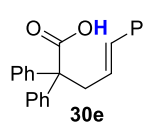
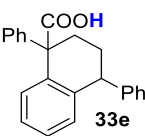
* Ratio déterminé par analyses RMN ^1H et ^{13}C , mais sans attribution de la stéréochimie pour chacun des diastéréoisomères étant donné la complexité des spectres RMN.

Schéma V.6. Hydrofonctionnalisation d'un aminoalcool portant deux fonctions éthyléniques

V.3. Utilisation du système catalytique NbCl_5 / AgNTf_2 pour l'hydrocarboxylation et l'hydroamidation intramoléculaires d'alcènes

Les fonctions acide carboxylique et tosylamide ont aussi été étudiées pour ces réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires d'alcènes. Dans un premier temps, des acides

carboxyliques ont été synthétisés et engagés dans les conditions réactionnelles optimisées (Tableau V.2). Contrairement à ce qui a pu être observé en série alcool, et de manière implicite en série amine, l'utilisation de l'acide carboxylique **30a**, présentant un squelette analogue à notre substrat hydroxycalcène **18a**, est accompagnée d'une régiosélectivité moindre. En effet, dans le cas de l'acide carboxylique **30a**, les deux produits de cyclisation ont été isolés avec un rendement global de 67 % et un ratio de 57 / 43 en faveur du produit de cyclisation de type 5-*exo-trig* (Tableau V.2, entrée 1). Par contre, les deux acides carboxyliques **30b** et **30c** ont, comme leurs équivalents alcools et amines, fourni les produits de cyclisation correspondants avec d'excellents rendements de 94 % (Tableau V.2, entrées 2 et 3). Quant aux acides carboxyliques **30d** et **30e** portant respectivement un substituant prényle et un substituant cinnamyle, ils ont tous deux généré exclusivement et efficacement les produits d'hydroarylation correspondants, avec des rendements respectifs de 93 et 84 % (Tableau V.2, entrées 4 et 5).

Entrée	Substrat	Produit	ρ (%)
1	 30a	 31a 32a	67 ^a (57 / 43)
2	 30b	 31b	94
3	 30c	 31c	94
4	 30d	 33d	93
5	 30e	 33e	84

^a Rendement global pour les deux produits, néanmoins séparables par chromatographie sur colonne.

Tableau V.2. Hydrocarboxylation intramoléculaire d'alcènes

Les tosylamides aussi se sont avérées être réactives dans nos conditions réactionnelles (Tableau V.3). L'amide **34a**, équivalente au substrat modèle **18a**, a uniquement fourni le produit de cyclisation de type 5-*exo*-trig avec un rendement de 56 % (Tableau V.3, entrée 1). Comme pour son homologue aminé, un mélange complexe a aussi été observé en fin de réaction et le produit éventuel de type 6-*endo*-trig n'a pas pu être isolé, ni même identifié. Le lactame **35b** issu de la cyclisation de l'alcène terminal **34b** a été isolé avec un excellent rendement de 84 % (Tableau V.3, entrée 2). Enfin, l'amide portant un substituant prényle a subi exclusivement une réaction d'hydroarylation, générant ainsi le bicycle **36c** avec un rendement de 90 % (Tableau V.3, entrée 3).

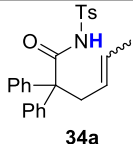
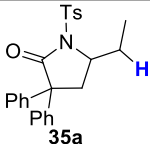
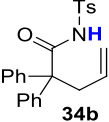
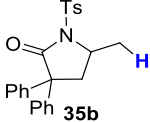
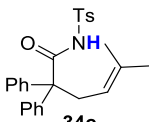
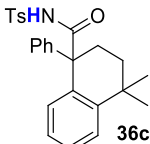
$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{Ts} \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{R}^1 \end{array} & \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{R}^4 \end{array} & \xrightarrow[\text{DCE, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\begin{array}{c} \text{NbCl}_5 \text{ (2.5 mol \%)} \\ \text{AgNTf}_2 \text{ (5 mol \%)} \end{array}} & \begin{array}{c} \text{Ts} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{R}^1 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^4 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} \end{array} $			
Entrée	Substrat	Produit	ρ (%)
1	 34a	 35a	56
2	 34b	 35b	84
3	 34c	 36c	90

Tableau V.3. Hydroamidation intramoléculaire d'alcènes

Les réactions d'hydrocarboxylation et d'hydroamidation se sont montrées efficaces en présence de niobium(V) cationique et ont révélé une fois encore une régiosélectivité de type Markovnikov, comme cela a été décrit pour les familles des alcools et des amines. En revanche, les acides carboxyliques et les tosylamides substitués par des groupements prényle ou cinnamyle restent tout de même prompts à subir des réactions d'hydroarylation dans ces conditions de catalyse. Cette tendance est encore plus marquée qu'avec les tosylamines équivalentes, qui montraient une chimiosélectivité moins prononcée dans ces mêmes conditions.

V.4. Utilisation du système catalytique NbCl_5 / AgNTf_2 pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcynes

Après avoir travaillé sur les variations possibles quant à la nature du nucléophile, nous avons souhaité faire varier la nature de l'insaturation, et étudier le potentiel du niobium(V) cationique pour catalyser des réactions d'hydroalkoxylation d'alcynes. Dans un premier temps, les alcynes **37a-c** ont été mis en réaction en présence de niobium(V) cationique donnant chacun lieu, dans différentes conditions réactionnelles, à la formation de mélanges complexes (Schéma V.7). Même si aucun produit de cyclisation n'a pu être formellement identifié, certaines indications laissent penser que des réactions de dimérisation pourraient avoir lieu.

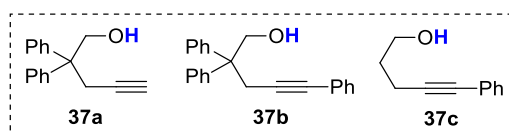


Schéma V.7. Substrats infructueux en présence de niobium(V) cationique

Grâce à ces premières indications, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un diol, en partant du principe qu'une première étape de cyclisation générerait un alcène, qui serait potentiellement plus réactif que l'alcyne de départ, et donc prompt à subir une deuxième étape de cyclisation. En effet à notre grande satisfaction, la réaction sur le dihydroxyalcyne **38** a donné lieu à la formation du composé spiro **39** avec un rendement de 75 % (Schéma V.8).

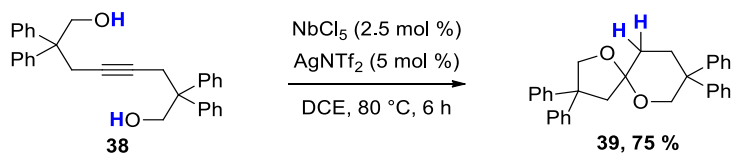
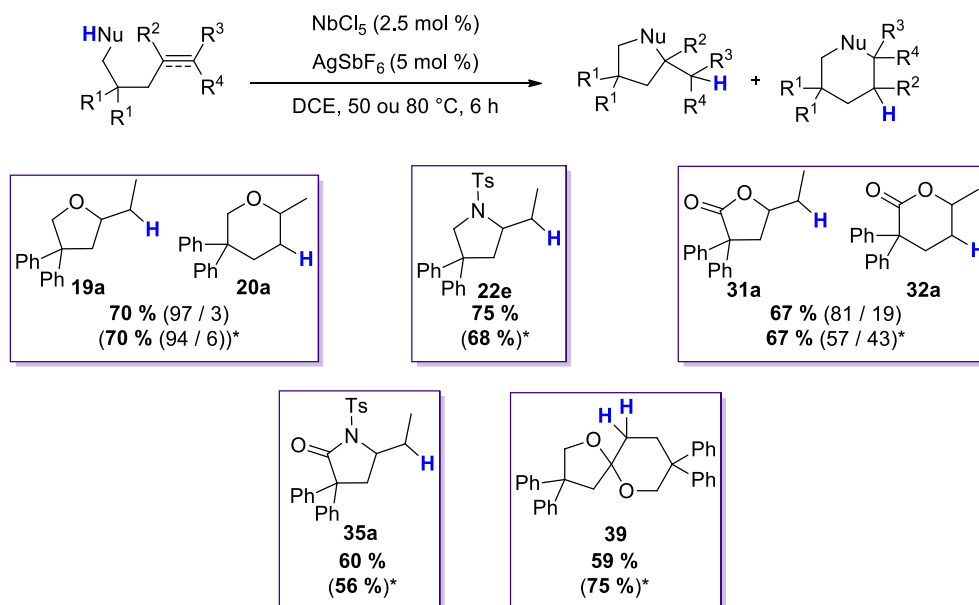


Schéma V.8. Hydroalkoxylation d'un dihydroxyalcyne

VI. Amélioration des conditions réactionnelles

A l'issue de cette étude quant à l'étendue du champ d'application de notre système catalytique au niobium(V) cationique pour la réalisation de réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires, nous nous sommes rendu compte que les conditions réactionnelles pouvaient encore être améliorées. En effet, lors de l'optimisation de la réaction, l'influence de la nature du contre-ion avait été étudiée et différents sels d'argent avaient été testés en combinaison avec le pentachlorure de niobium à température ambiante. Cette étude avait révélé une efficacité bien

supérieure du triflimidure d'argent par rapport à l'hexafluoroantimonate d'argent (51 % de rendement obtenu avec AgNTf_2 contre 12 % avec AgSbF_6). Cependant, ce dernier sel d'argent a été testé à nouveau dans les conditions réactionnelles optimisées, et a finalement montré des résultats similaires voir meilleurs à ce qui avait été observé avec le triflimidure d'argent (Schéma VI.1). Ceci représente un avantage considérable en termes de coût de réaction, puisque l'hexafluoroantimonate d'argent est bien moins onéreux que son homologue triflimidure.¹⁸⁷



* Les rendements entre parenthèses correspondent à ceux obtenus avec AgNTf₂ à la place d'AgSbF₆.

Schéma VI.1. Comparaison des résultats obtenus en présence d'AgSbF₆ ou AgNTf₂

VII. Approche mécanistique

Le premier objectif de ce projet était de déterminer le potentiel du niobium en catalyse organométallique, et plus précisément comme catalyseur attractif et versatile pour des réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires. Dans ce cadre, différents types de substrats ont été étudiés, et il a été montré qu'un système catalytique au niobium(V) cationique, basé sur le mélange du pentachlorure de niobium et d'un sel d'argent, était pour le moins efficace pour activer un certain nombre de substrats possédant une fonction nucléophile et une insaturation. Même si des résultats mitigés ont été obtenus quant à l'hydroalkoxylation d'allènes,

¹⁸⁷ AgSbF₆ (50,7 € / 5g) est douze fois moins cher qu'AgNTf₂ (622,0€ / 5g) chez Sigma-Aldrich (prix consultés le 27/07/2017).

l'hydrofonctionnalisation d'alcènes s'est révélée particulièrement efficace dans ces conditions de catalyse.

Ce qui est notable pour ce système catalytique, ce n'est pas tant son efficacité intrinsèque puisque les conditions réactionnelles utilisées ne sont pas particulièrement douces par rapport à celles employées pour d'autres systèmes catalytiques (températures de réaction généralement de l'ordre de t.a. à 120 °C). En effet, même si les charges catalytiques utilisées ici sont relativement basses, il est tout de même nécessaire d'apporter une activation thermique supplémentaire (milieu réactionnel chauffé en général à 80 °C) pour pouvoir obtenir une réactivité plus importante. Par contre, la particularité de notre système repose sur sa capacité à activer une grande diversité de fonctions chimiques, puisque des alcools, des tosylamines, aussi bien que des acides carboxyliques et des tosylamides ont été cyclisés efficacement dans ces conditions réactionnelles. Dans le même temps, des réactions d'hydrofonctionnalisation auront été effectuées efficacement sur certains allènes, sur un alcyne et enfin sur des alcènes. Et si aucune de ces réactions n'était inconnue à ce jour, il n'existait, à notre connaissance, pas encore de système catalytique capable d'une telle diversité.

Dans le cadre de ce projet, cette première étape était nécessaire, et s'est révélée pour le moins fructueuse, mais n'était pas pour autant suffisante par rapport aux objectifs que nous nous étions fixés. Ayant pour but de promouvoir l'utilisation du niobium en catalyse, nous souhaitons non seulement démontrer son potentiel par le biais d'une large exemplification, mais aussi tenter d'étudier son mode d'action, de manière à proposer un mécanisme réactionnel, et à pouvoir anticiper d'autres voies potentiellement exploitables pour ce système. Dans le cadre de cette seconde partie, une question majeure se pose : sommes-nous dans un cas de pure catalyse acide de Lewis, ou dans un cas dissimulé de catalyse acide de Brønsted ? En effet, des études faisant intervenir d'autres métaux de transition, tels que l'argent¹⁸⁸ ou le fer,¹⁸⁹ ont montré que ce type de système catalytique était susceptible de générer *in situ* un acide de Brønsted, et que dans certains cas, c'est cet acide de Brønsted qui jouerait le rôle d'espèce catalytique active. C'est à cette première question que nous avons tenté de répondre, par le biais de diverses expériences de contrôle.

¹⁸⁸ T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9353–9361.

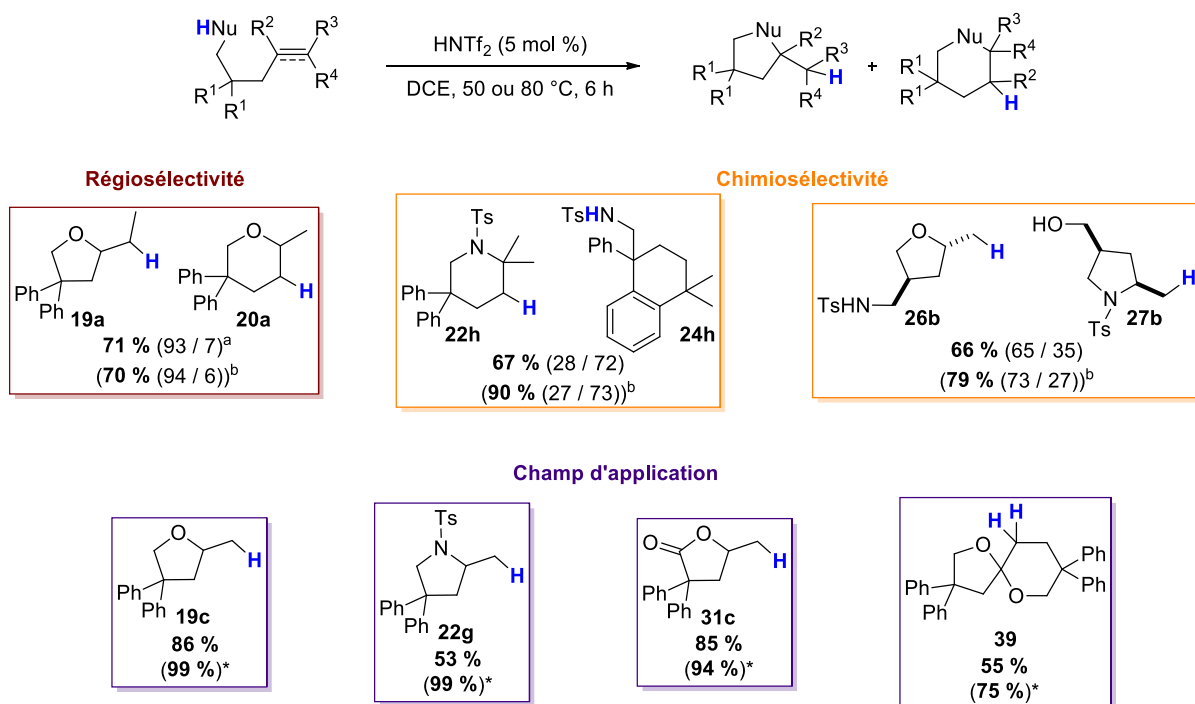
¹⁸⁹ M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, 7, 190–222.

VII.1. Expériences de contrôle – comparaison avec un acide de Brønsted

Nous pouvons déjà à ce stade tirer quelques conclusions des résultats obtenus en hydrofonctionnalisation d'alcènes. La régiosélectivité obtenue pour l'intégralité des substrats étudiés est exclusivement en faveur des produits de type Markovnikov, ce qui laisse présumer un passage par une forme de type carbocationique. De plus, la chimiosélectivité s'est révélée intéressante également, puisque dans certains cas ce n'est pas l'hydrofonctionnalisation attendue qui a eu lieu. En effet, la présence d'un groupement *gem*-diphényle a parfois impliqué une voie privilégiée d'hydroarylation. Ceci est vrai pour toutes les familles étudiées, à l'exception des alcools, lorsqu'une cyclisation de type 6-*endo*-trig apparaît normalement privilégiée. Cette réaction secondaire d'hydroarylation, combinée à la régiosélectivité observée, suggère à première vue en tout cas, un processus similaire à celui qui pourrait être observé dans le cadre d'une catalyse par acide de Brønsted.

Pour confirmer cette hypothèse, un certain nombre d'expériences ont été répétées, non plus en présence de niobium cationique mais en présence d'un pur acide de Brønsted, de manière à comparer les résultats (Schéma VII.1). L'objectif ici est double : comparer l'efficacité de la catalyse au niobium par rapport à celle d'un acide de Brønsted et gagner en connaissance quant aux modes d'action de ces deux systèmes catalytiques. Le substrat modèle **18a** a dans un premier temps été engagé en réaction en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide triflimidique (les deux acides de Brønsted susceptibles de se former *in situ* avec l'utilisation du système NbCl₅ / sel d'argent). En présence d'HCl, aucune conversion n'a été observée, ce qui élimine la possibilité que cette espèce joue un rôle majeur en catalyse au niobium.¹⁹⁰ En revanche, en présence d'HNTf₂, l'efficacité de la réaction s'est avérée identique, en termes de rendement et de régiosélectivité, à ce qui avait été observé en présence de niobium cationique. La chimiosélectivité entre la réaction d'hydroamination et l'hydroarylation sur la tosylamine **21h** portant un substituant prényle est elle aussi similaire, malgré un rendement moindre en conditions acide de Brønsted. De plus, la chimiosélectivité entre l'hydroalkoxylation et l'hydroamination sur l'aminoalcool **25b** est elle aussi très semblable dans les deux cas, malgré un rendement légèrement inférieur en présence d'HNTf₂. Enfin, les hétérocycles **19c**, **22g**, **31c** et **39** ont aussi pu être synthétisés en présence d'acide triflimidique, avec cependant des rendements moindres par rapport à ceux obtenus en présence de niobium cationique.

¹⁹⁰ Cette expérience est cependant à relativiser étant donné la différence expérimentale entre l'introduction de HCl dans le milieu réactionnel et sa génération *in situ*.



^a La réaction a aussi été effectuée en présence d'HCl à la place de HNTf₂ mais aucune conversion n'a été observée.

^b Rappel des résultats obtenus en catalyse au niobium cationique.

Schéma VII.1. Comparaison de la catalyse acide et de la catalyse au niobium

Finalement, ces expériences sont révélatrices de trois points majeurs. L'acide chlorhydrique ne serait certainement pas impliqué dans le succès des réactions d'hydrofonctionnalisation d'alcènes. L'acide triflimidique quant à lui, est efficace pour ce type de réaction, et révèle des régio- et chimiosélectivités semblables à celles obtenues en catalyse au niobium. Ceci suggère que cette espèce pourrait être impliquée dans le cycle catalytique initié par notre système au niobium cationique. Cependant, les rendements obtenus en présence d'HNTf₂ restent inférieurs à ceux précédemment obtenus avec du niobium(V) cationique, ce qui met en évidence les bienfaits de la catalyse au niobium et surtout, cela laisse à penser que même si l'acide triflimidique était impliqué dans le processus, ça ne serait probablement pas la seule espèce catalytique responsable du succès de cette méthodologie.

Enfin, nous avons porté notre attention vers un dernier substrat, étant donné les informations qu'il a pu apporter au groupe de Komeyama et Takaki quant au mécanisme réactionnel impliqué pour leur système catalytique au fer.¹⁶⁷ L'hydroxyalcène **18e** avait été utilisé pour montrer la différence de réactivité existante entre le triflate de fer(III) et l'acide triflique. Ceci leur avait permis de trancher sur la question de la catalyse impliquant ou non un acide de Brønsted. En effet, suivant les conditions réactionnelles utilisées, deux produits bien distincts peuvent être obtenus. De la même manière, nous avons voulu comparer les résultats obtenus avec ce substrat

en présence de notre système catalytique avec ceux obtenus en présence de HNTf_2 seul (Schéma VII.2). En présence de niobium cationique, le tétrahydropyrane **19e** a été isolé avec un rendement de 71 %. D'après les résultats de la littérature, le niobium(V) cationique activerait donc les fonctions alcool et alcène de la même manière que ce qui est proposé *via* la catalyse au fer. Cependant dans notre cas et de manière assez inattendue, l'expérience de contrôle à l'acide triflimidique a elle aussi permis de générer l'hétérocycle oxygéné avec le même rendement, et aucune trace du produit tricyclique n'a été observée. Malheureusement, la réactivité de cet alcool ne nous permet donc pas de conclure quant au mode d'activation du niobium pour les réactions d'hydrofonctionnalisation que nous avons pu développer. En revanche, on notera ici la différence de réactivité marquée entre l'acide triflimidique et l'acide triflique, potentiellement due à la différence de pKa existante entre ces deux espèces, l'espèce oxygénée étant légèrement plus acide.¹⁸³

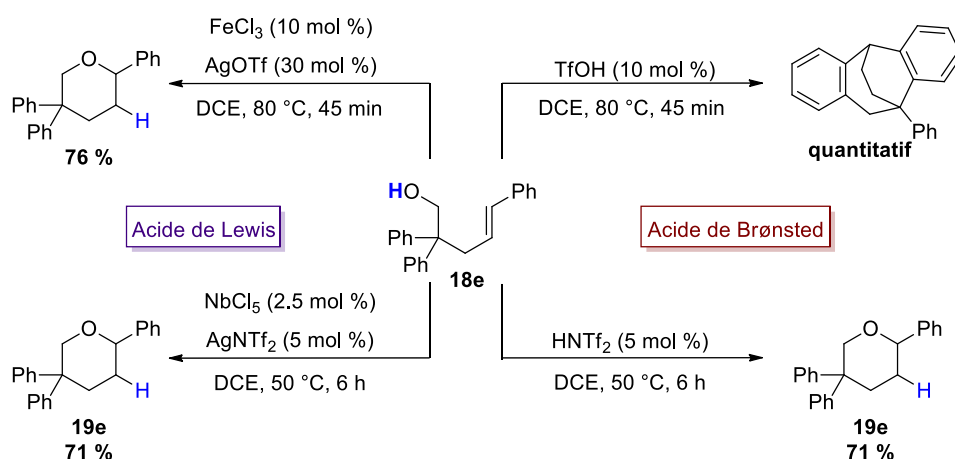


Schéma VII.2. Réactivité de l'hydroxycalcène 18e en catalyse métallique ou acide de Brønsted

VII.2. Utilisation d'éponges à protons

Les fortes similitudes observées en catalyse au niobium et en catalyse pure acide de Brønsted mènent donc à croire à l'implication de l'espèce HNTf_2 dans le mécanisme réactionnel. La formation *in situ* de ce superacide de Brønsted dans le milieu réactionnel pourrait être due à divers processus (Schéma VII.3). D'une part, cette espèce pourrait provenir de la réaction du sel d'argent avec le solvant, en l'occurrence le dichloroéthane, comme ce qui avait été proposé pour la catalyse au triflate d'argent (Schéma VII.3, équation 1).¹⁸⁸ D'autre part, la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel pourrait engendrer une réaction d'hydrolyse ou d'hydratation de l'espèce active de niobium cationique, de manière similaire à

ce qui a été suggéré dans le cas de réactions catalysées au triflate de bismuth(III) (Schéma VII.3, équation 2).¹⁹¹ Une autre hypothèse ferait intervenir une forte interaction entre cette espèce active de niobium et la fonction nucléophile Nu-H, acidifiant ce proton et permettant sa libération dans le milieu réactionnel (Schéma VII.3, équation 3).

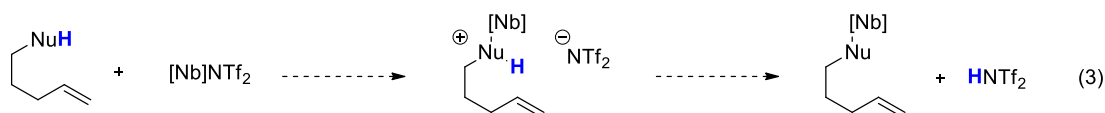
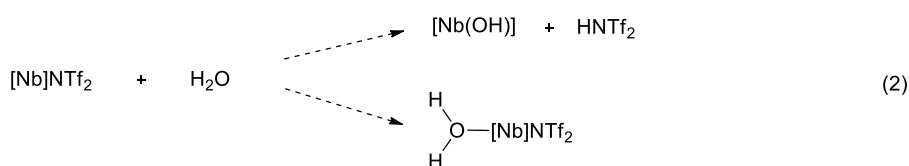
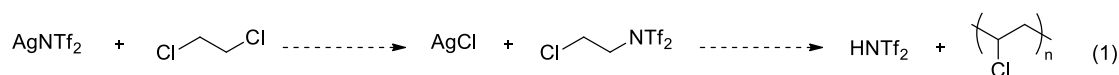


Schéma VII.3. Hypothèses pour la formation de l'acide triflimidique

De manière à confirmer la génération *in situ* de cette espèce catalytique d'acide triflimidique, des études ont été menées en présence de diverses éponges à protons. Ces composés, connus pour capter toutes traces d'acide de Brønsted présentes dans le milieu réactionnel, sont des outils efficaces pour l'élucidation des mécanismes. Cela dit, une bonne éponge à protons doit avoir certaines propriétés. En effet, elle ne sera efficace, dans le cadre d'une étude mécanistique, que si elle est capable de capter rapidement et irréversiblement les protons présents dans le milieu réactionnel sans se coordonner à l'espèce catalytique pour ne pas altérer son activité. Dans le cas présent, il est donc nécessaire d'utiliser une molécule relativement basique, mais non nucléophile, pour éviter toute coordination au centre métallique.

En s'appuyant sur les formidables travaux réalisés par Marks sur l'hydroalkoxylation d'alcènes catalysée par des triflates de lanthanides qui lui ont permis d'élucider et de rationaliser le mécanisme de ces réactions,¹⁷⁶ nous avons étudié le devenir de notre réaction modèle en présence de différentes éponges à protons.

¹⁹¹ P. Ondet, G. Lemi re, E. Du nach, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 761–780.

VII.2.1. Expériences en présence de 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène

C'est tout d'abord la *N,N,N',N'*-tétraméthyl-1,8-naphthalènediamine (notée TMAN), qui a été utilisée comme potentielle éponge à protons lors de la réaction d'hydroalkoxylation modèle (Figure VII.1). Cette diamine est une base relativement forte, pour laquelle le pKa du couple TMAN-H⁺/TMAN se situe autour de 12,1 dans l'eau. Etant donné son encombrement stérique, cette base est aussi connue pour être relativement peu nucléophile, et c'est ce qui en fait un additif de choix pour ce type d'étude.

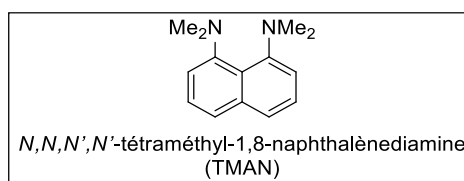
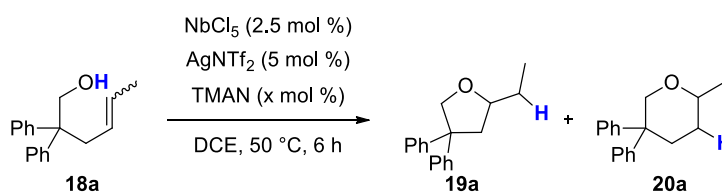


Figure VII.1. Eponge à protons

Dans les conditions réactionnelles optimisées, l'hydroalkoxylation de l'alcène **18a** a été étudiée en présence d'une quantité variable de l'éponge à protons TMAN (Tableau VII.1). En présence de 2,5 mol % d'éponge à protons, quantité équimolaire à celle de niobium, le rendement de la réaction chute, en passant de 70 à 34 %, la régiosélectivité restant par contre inchangée (Tableau VII.1, entrées 1 et 2). Lorsque l'on passe à 3 puis 4 mol % de TMAN, le rendement continue de diminuer régulièrement jusqu'à finalement devenir nul pour 5 mol % de TMAN (Tableau VII.1, entrées 3 à 5). En effet, plus aucune réactivité n'a été observée pour cette dernière expérience et le substrat de départ a été récupéré dans sa totalité.



Entrée	x (mol %)	ρ (%)	(19a / 20a) ^a
1	0	70	94 / 6
2	2,5	34	94 / 6
3	3	18	94 / 6
4	4	10	95 / 5
5	5	—	—

^a Le ratio a été déterminé par analyse RMN ¹H.

Tableau VII.1. Hydroalkoxylation de l'alcène 18a en présence d'une quantité variable de TMAN

A ce stade, deux hypothèses permettraient d'expliquer ces résultats. Puisqu'il est théoriquement possible de former au total 5 mol % d'HNTf₂, il est envisageable que la présence de 5 mol % de TMAN réagisse avec l'intégralité de l'acide libéré dans le milieu, et inhibe donc la réaction si l'acide triflimidique est le seul responsable de la catalyse. D'un autre côté, la coordination potentielle de cette diamine au niobium cationique pourrait finir par inhiber l'activité catalytique de cette espèce.¹⁸⁶ En effet, même si cette diamine est connue pour être peu nucléophile, il est difficile d'exclure complètement cette éventualité lorsque l'on parle d'une espèce portant un ou plusieurs hétéroatomes.

De manière à s'affranchir de cette possible coordination, nous avons souhaité utiliser une seconde éponge à protons, basique et surtout non nucléophile. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser le phényltriméthylsilane.

VII.2.2. Expériences avec une éponge à protons non coordinante : PhSiMe₃

Le phényltriméthylsilane est une molécule non nucléophile capable de capter rapidement et irréversiblement un proton.¹⁹² Ce composé a déjà été utilisé comme éponge à protons dans le cadre d'études mécanistiques, par exemple en catalyse au platine pour des réactions d'hydroamination¹⁹³ ou en catalyse aux lanthanides pour des réactions d'hydroalkoxylation.¹⁷⁶

En présence d'un acide de Brønsted, le phényltriméthylsilane réagit pour former du benzène et le dérivé silylé correspondant (Schéma VII.4). Donc si ce composé est ajouté dans le milieu réactionnel, il réagira avec toute trace d'acide triflimidique pour en capter le proton acide, générant ainsi du benzène et du TMS-NTf₂.

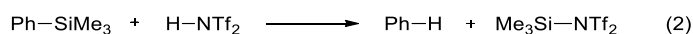
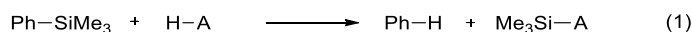


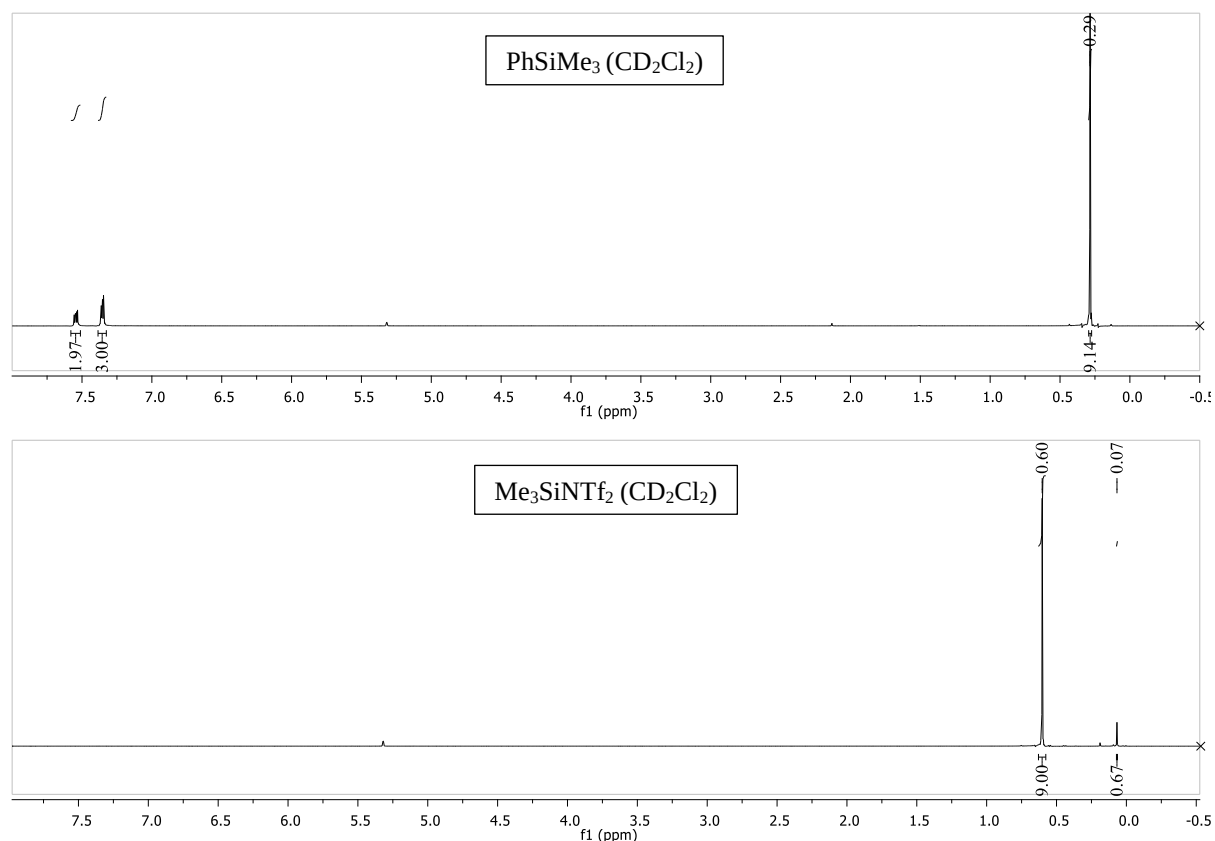
Schéma VII.4. Réactivité du phényltriméthylsilane en présence d'un acide de Brønsted

¹⁹² R. W. Bott, C. Eaborn, P. M. Greasley, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4804–4806.

¹⁹³ J. L. McBee, A. T. Bell, T. Don Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16562–16571.

Chapitre 2

Pour une première approche de confirmation, une étude RMN a été conduite avec le phényltriméthylsilane dans différentes conditions (Figure VII.2). Les deux premiers spectres RMN ^1H correspondent respectivement aux spectres références du phényltriméthylsilane et du triflimidure de triméthylsilyle. De l'acide triflimidique a ensuite été mis en mélange, dans différentes proportions (10, 30 et 55 mol %) en présence de phényltriméthylsilane, et les spectres RMN ^1H ont été enregistrés 5 min après la mise en solution des différents composés. Les spectres correspondant mettent en évidence la formation de trois espèces : le benzène et le TMSNTf_2 , correspondant aux produits de la réaction entre HNTf_2 et PhSiMe_3 , et le triméthylsilanol (TMSOH) correspondant certainement au produit de la réaction entre le TMSNTf_2 et les traces d'eau présentes dans le mélange. En se basant sur les intégrations relatives de chacune des espèces, les résultats sont les suivants : pour 10 mol % de HNTf_2 , la formation de TMSNTf_2 est observée à hauteur de 10 %. Pour 30 mol % de HNTf_2 , la formation de TMSNTf_2 est observée à hauteur de 27 % et pour 55 mol % de HNTf_2 , ce sont 55 % de TMSNTf_2 qui sont présents dans le mélange. Ces trois expériences confirment donc que la réaction présumée entre l'acide triflimidique et le phényltriméthylsilane est rapide, totale et irréversible puisque des spectres de contrôle ont été enregistrés avec les mêmes résultats une heure après la mise en solution.



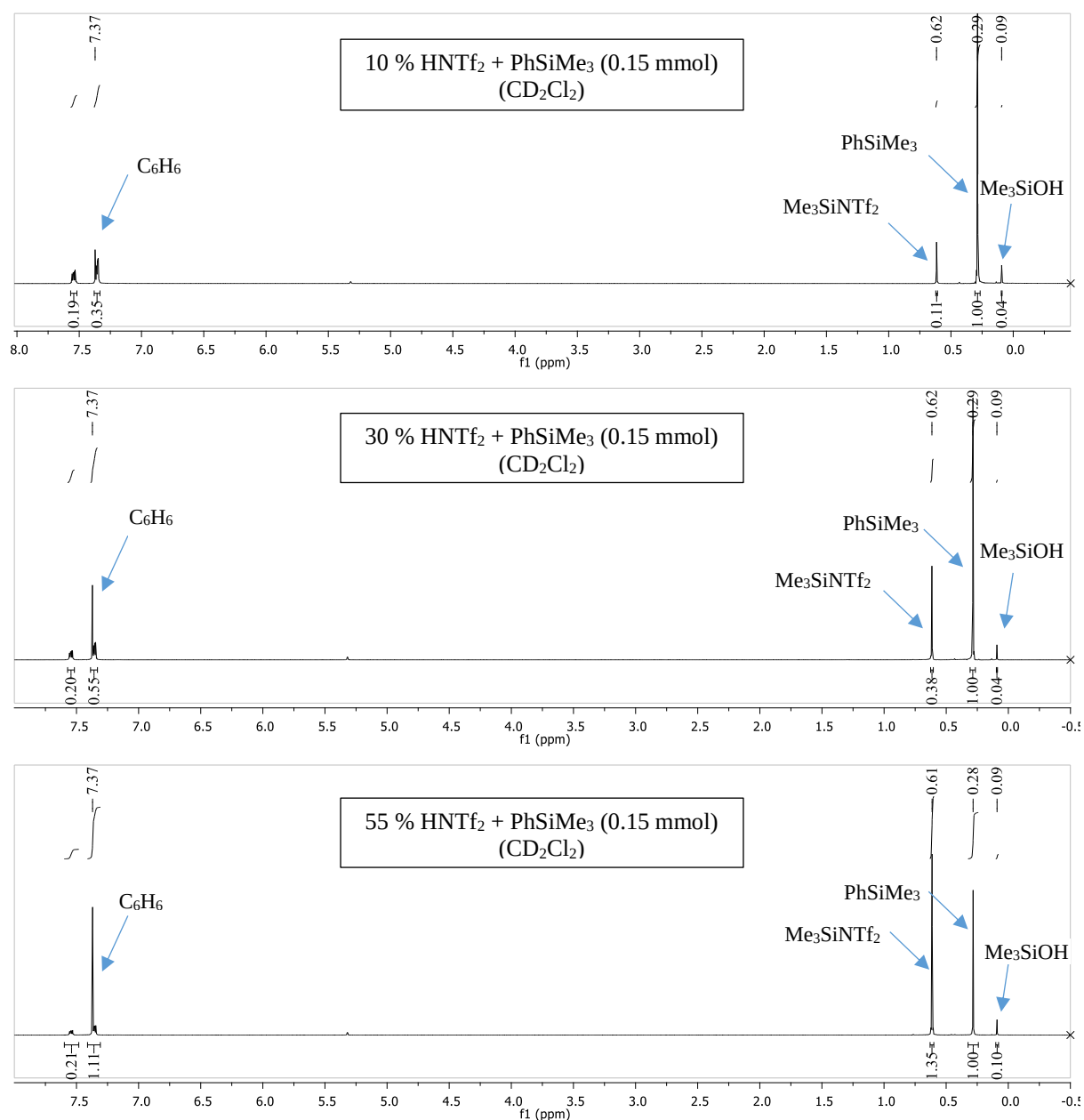


Figure VII.2. Etude RMN ^1H de l'évolution du phényltriméthylsilane en présence de HNTf_2

Enfin, dans les mêmes conditions, le phényltriméthylsilane a été mis en solution en présence d'un mélange équimolaire de NbCl_5 et AgNTf_2 présent à hauteur de 10 % (Figure VII.3). Dans ce cas, la présence de TMSNTf_2 a été mesurée à 3 % tandis qu'une autre espèce, le TMSCl , a aussi été identifiée dans une proportion de 1 %. Ceci met donc en évidence la présence très minoritaire certes, mais réelle, d'acide triflimidique et d'acide chlorhydrique et confirme nos hypothèses sur la possibilité de générer des traces d'acide de Brønsted *in situ* à partir de ce système catalytique binaire. La question sous-jacente à ce stade est bien sûr la suivante : ces

acides de Brønsted libérés dans le milieu réactionnel sont-ils impliqués dans la réaction d'hydrofonctionnalisation ? Sont-ils tout simplement responsables du succès de cette méthodologie ?

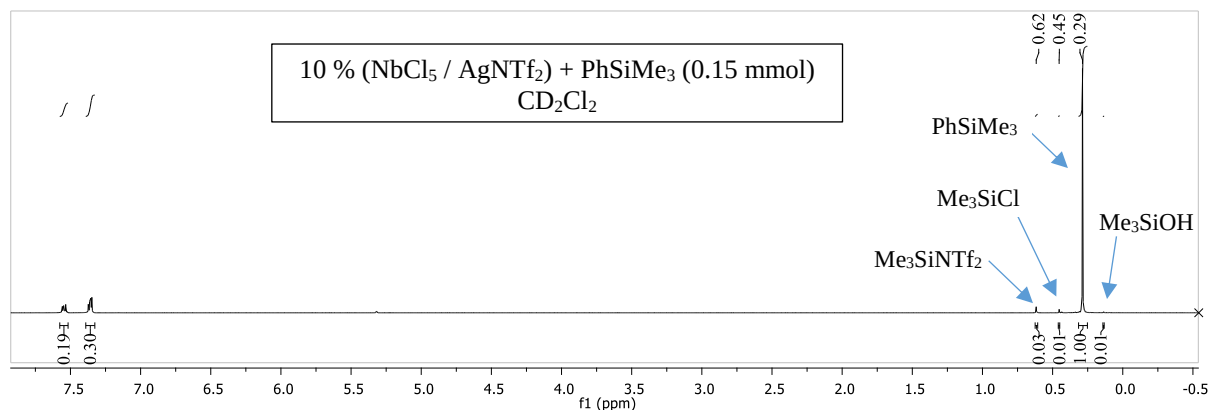


Figure VII.3. Etude RMN ^1H de l'évolution du phényltriméthylsilane en présence du système NbCl₅ / AgNTf₂

De manière à identifier le rôle de ces acides de Brønsted libérés dans le milieu réactionnel, la réaction d'hydroalkoxylation du substrat modèle **18a** a été reprise, dans les conditions optimisées, cette fois-ci en présence d'un équivalent de phényltriméthylsilane (Schéma VII.5). A notre grande surprise, par rapport à tous les résultats présentés au cours du chapitre, ces conditions réactionnelles ont permis de fournir les produits de cyclisation **19a** et **20a** avec un rendement global de 70 % et un ratio de 95 / 5 en faveur du dérivé tétrahydrofurane (Schéma VII.5, équation 1). Ces résultats, identiques à ceux obtenus sans la présence du silane, montrent que même si des traces d'acide sont libérées dans le milieu, elles ne seraient pas responsables du succès de la réaction. Pour confirmer cette affirmation, des expériences de contrôle ont aussi été réalisées de manière à mesurer l'activité du silane seul, et du silane en présence d'acide triflimidique. En effet, la réaction entre ces deux espèces conduit à la formation du TMS-NTf₂ qui est connu pour être lui-même un bon acide de Lewis, potentiellement capable de catalyser ce type de transformation.¹⁹⁴ Alors que le silane seul ne permet pas d'activer l'hydroxyalcène (Schéma VII.5, équation 2), le mélange de 5 mol % d'acide triflimidique et d'un équivalent de silane a permis la formation des produits de cyclisation avec un rendement de 18 % (Schéma VII.5, équation 3). Ceci nous indique donc que l'acide de Lewis généré au cours de la réaction

¹⁹⁴ B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8219–8226.

est capable de catalyser la transformation à hauteur de 18 %. Par conséquent, les traces d'acide triflimidique présentes dans le milieu réactionnel et identifiées précédemment par analyse RMN ^1H (Figure VII.3) seraient captées par le silane, formant cette nouvelle espèce TMS-NTf_2 légèrement active dans les conditions réactionnelles. Ceci étant dit, la différence de rendements entre ces deux expériences avec le phényltriméthylsilane, c'est-à-dire en présence du système $\text{NbCl}_5/\text{AgNTf}_2$ ou de l'acide de Brønsted HNTf_2 , reste significative d'une chose : si une partie de la catalyse est due à l'acide de Brønsted, l'espèce catalytique majoritairement responsable du succès de la réaction est bien le niobium(V) cationique et nous sommes bel et bien dans un cas de catalyse principalement conduite par un acide de Lewis.

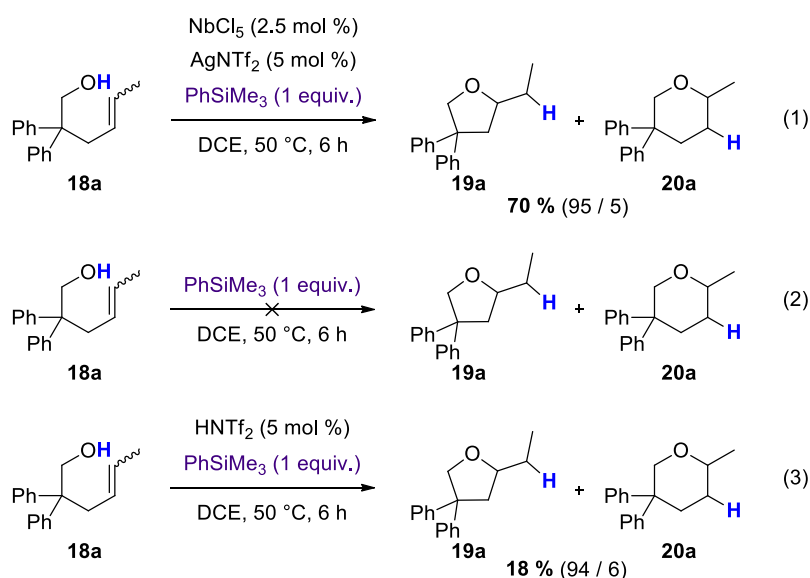


Schéma VII.5. Hydroalkoxylations de l'hydroxyalcène modèle 18a en présence de phényltriméthylsilane

VII.3. Proposition mécanistique

Grâce à l'ensemble des résultats obtenus tout au long de ce projet, différentes informations relatives au mécanisme réactionnel ont pu être réunies. En particulier, les notions de catalyse par acide de Lewis ou par acide de Brønsted ont été abordées. Un aspect de haute importance pour l'élucidation d'un mécanisme manque cependant. Même s'il a été démontré que le niobium(V) cationique constituait majoritairement l'espèce catalytique active, aucune preuve quant à la nature exacte et la structure de cette espèce n'a été exposée. Diverses tentatives ont

été réalisées pour obtenir des informations sur cette espèce : des essais de cristallisation, des analyses RMN ou encore des expériences de spectrométrie de masse. Malheureusement, aucune d'entre elles n'a permis d'élucider la structure du complexe de niobium(V) présent dans le milieu réactionnel. Nous nous contenterons donc de noter ce complexe $[\text{Nb}]^+\text{NTf}_2^-$, en partant du principe qu'il s'agit d'un complexe monomérique de niobium(V) mono-cationique même si aucune preuve n'a été apportée à ce sujet.

D'après les expériences réalisées avec le phényltriméthylsilane, cette espèce serait à l'origine de la réactivité observée pour les réactions d'hydrofonctionnalisation d'alcènes. Dans un contexte de catalyse par acide de Lewis, le niobium serait dans un premier temps coordonné au nucléophile, formant ainsi l'espèce **B** (Schéma VII.6). Les résultats obtenus en hydroalkoxylation d'alcènes et les résultats publiés dans la littérature relatant de l'affinité du niobium pour les insaturations suggèrent une seconde étape de coordination du niobium à la double liaison C=C, conduisant à l'espèce intermédiaire **C**. Ceci permettrait alors une étape de transfert intramoléculaire de proton, générant l'espèce carbocationique **D**, pour laquelle la régiosélectivité serait régie par la formation du carbocation le plus stable. Une dernière étape d'addition nucléophile permettrait la formation du produit de cyclisation et la régénération du catalyseur.

Par ailleurs, il n'est pas exclu que d'autres mécanismes réactionnels aient lieu de manière concomitante à celui précédemment proposé. En effet, il est envisageable que l'étape de prototropie ait lieu en deux temps, de manière intermoléculaire. En effet, la complexation du niobium au nucléophile augmenterait l'acidité du proton porté par ce nucléophile, ce qui permettrait le passage par l'espèce **C'** et la génération d'acide triflimique. Celui-ci serait alors responsable de la génération du carbocation **D** et de la même manière, du produit final de cyclisation. Enfin, les expériences RMN ^1H ont montré qu'une quantité catalytique de HNTf_2 était probablement présente dans le mélange, présumément générée par réaction entre l'espèce de niobium cationique et des traces d'eau. Or, il a été montré que cet acide de Brønsted était capable de catalyser cette transformation.

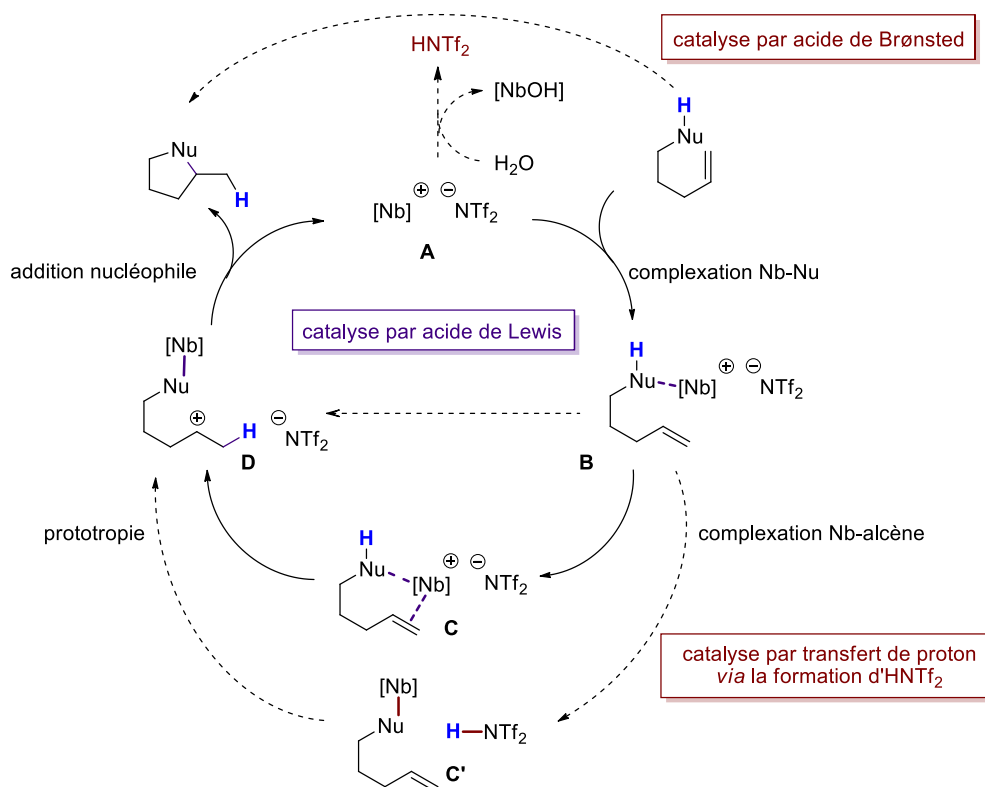


Schéma VII.6. Proposition mécanistique pour l'hydrofonctionnalisation d'alcènes catalysée au niobium(V) cationique

Finalement, nous pouvons présumer que l'interaction entre le complexe de niobium et le substrat est essentielle pour le succès de cette méthodologie, même si une autre voie catalytique compétitive par pur acide de Brønsted ne peut pas être complètement éliminée.

Conclusions et perspectives

Au cours de ce projet, divers systèmes catalytiques au niobium ont été étudiés, et l'utilisation d'un système binaire composé de pentachlorure de niobium et d'un sel d'argent s'est révélée particulièrement efficace pour catalyser des réactions d'hydrofonctionnalisation. Montrant des résultats prometteurs bien qu'apparaissant encore largement substrat-dépendants dans le cas des allènes, ce système présente un fort potentiel en catalyse sur les alcènes.

En effet, cette étude nous a permis de mettre au point une méthode d'hydrofonctionnalisation intramoléculaire d'alcènes par catalyse au niobium(V) cationique. Si ce système catalytique s'est avéré être inactif en présence d'amines primaires, il s'est en revanche montré efficace pour l'hydrofonctionnalisation d'alcènes à partir d'alcools, de

tosylamines, d'acides carboxyliques et de tosylamides. Un dihydroxyalcyne a aussi pu être cyclisé sous forme spiranique par catalyse au niobium, montrant la compatibilité de la fonction alcyne avec ces conditions réactionnelles. La particularité de cette méthodologie réside dans sa versatilité, étant donné qu'elle permet la synthèse d'un grand nombre d'hétérocycles allant des tétrahydropyranes, tétrahydrofuranes, pipéridines, pyrrolidines, lactones, lactames aux composés spiro. Cette méthode est également compétitive par rapport aux autres systèmes catalytiques rapportés dans la littérature au vu de sa praticité et de la possibilité d'utiliser ce système pour des réactions faites à l'échelle du gramme. D'autre part, même si l'efficacité de ce système catalytique nécessite l'utilisation d'un sel d'argent, métal noble relativement coûteux et peu abondant, l'optimisation des conditions réactionnelles a permis de mettre au point des conditions pour lesquelles de faibles charges catalytiques sont suffisantes. Le triflimidure d'argent a aussi pu être remplacé par l'hexafluoroantimonate d'argent avec des résultats comparables. Ce système n'est donc pas parfait mais il présente tout de même certains avantages, et permet quoi qu'il en soit de mettre au premier plan un métal pour le moins laissé de côté en catalyse.

Les études mécanistiques réalisées grâce à l'utilisation d'acide de Brønsted et d'éponges à protons ont permis de mettre en évidence deux types de mécanisme agissant potentiellement en parallèle. D'un côté il y a la catalyse par pur acide de Lewis, mettant en jeu l'activation de la fonction nucléophile et de l'insaturation par coordination au centre métallique. De l'autre côté la catalyse par acide de Brønsted fait intervenir l'espèce HNTf_2 générée *in situ* par réaction entre le complexe de niobium et l'eau ou entre le complexe et la fonction nucléophile du substrat. Certes ces études n'auront pas donné lieu à l'identification de la structure exacte de l'espèce catalytique active. Cependant elles auront permis de mettre en valeur l'intérêt catalytique du niobium en comparaison avec d'autres systèmes à base de métaux nobles, de métaux non nobles et d'acides de Brønsted, ces derniers étant réputés pour être délicats à manipuler, mais également d'accroître notre connaissance sur les propriétés de ce métal et son mode d'action.¹⁹⁵

¹⁹⁵ L. Ferrand, Y. Tang, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, M. Petit, M. Amatore, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2062–2065 (highlighted in *Synfacts* **2017**, 13, 794)

Chapitre 3 : Vers une version énantiosélective de
l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes catalysée
par un complexe de niobium

Chapitre 3 : Vers une version énantiosélective de l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes catalysée par un complexe de niobium

Introduction

La catalyse énantiosélective, aujourd'hui pleinement utilisée tant au laboratoire qu'en industrie, est tout aussi intéressante d'un point de vue synthétique que délicate à mettre en œuvre. Dans le cadre de recherches sur l'élaboration de nouveaux catalyseurs, être capable de mettre au point un système efficace pour promouvoir une réactivité est une chose, mais faire en sorte que celui-ci puisse contrôler la stéréochimie des produits formés en est une tout autre. Inutile donc d'insister sur le fait que proposer un système catalytique efficace pour la pleine réalisation de ces deux objectifs représente toujours un défi de taille.

Dans la continuité de notre étude sur la catalyse au niobium et son potentiel par rapport à d'autres métaux de transition, nous avons donc considéré que la catalyse énantiosélective représentait une opportunité parfaite pour tester ce métal dans un contexte délicat et ambitieux. D'autant qu'une première étude sur les réactions d'hydrofonctionnalisation venait d'être réalisée, nous permettant ainsi de connaître et mieux appréhender ce type de réactivité. Parmi les réactions d'hydrofonctionnalisation, il y en a une en particulier qui a attiré notre attention pour ce second versant concernant la catalyse énantiosélective : l'hydroalkoxylation d'alcènes. Bien que très connue en version non stéréosélective, cette réaction reste toutefois un enjeu majeur, dans sa version énantiosélective principalement, puisque peu de méthodes ont été proposées jusqu'à maintenant, et qu'aucune d'entre elles ne s'est révélée généralisable. Nous avons donc envisagé de travailler sur cette réaction en tentant cette fois-ci de proposer un système catalytique basé sur un complexe de niobium chiral.

Dans ce chapitre, une première partie sera consacrée au rappel des exemples de catalyse stéréosélective au niobium existant à ce jour et à la réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes dans sa version énantiosélective. Dans un second temps seront présentés les résultats que nous avons pu obtenir au cours de cette étude.

I. Rappels bibliographiques

I.1. Chimie de coordination du niobium pour une application en catalyse stéréosélective

Depuis une quinzaine d'années, des complexes de niobium ont été utilisés dans le cadre du développement de méthodologies en catalyse stéréosélective.

I.1.1. Induction de chiralité par des dérivés de la quinine

En 2010, Lai et Wu ont proposé un système binaire pour catalyser des réactions de Biginelli énantiosélectives.¹⁹⁶ Cette méthodologie de catalyse duale fait intervenir le pentachlorure de niobium(V), qui joue le rôle d'acide de Lewis, et l'amine primaire dérivée de la quinine, organocatalyseur chiral permettant l'induction de la chiralité (Schéma I.1). Grâce à ce système, différentes dihydropyrimidiones ont pu être synthétisées, avec des rendements allant de 48 à 99 % et des excès énantiomériques variant de 43 à 84 %, résultats fort prometteurs compte tenu du fait qu'il s'agit d'une réaction à trois composants. Dans cet article, les auteurs montrent une différence importante de réactivité entre le complexe de niobium et d'autres acides de Lewis testés pour cette réaction. Alors que différents complexes de fer, de bismuth, de cuivre ou encore d'antimoine permettaient eux aussi de promouvoir cette réaction, seule l'utilisation du pentachlorure de niobium(V) conduit à de tels rendements et excès énantiomériques.

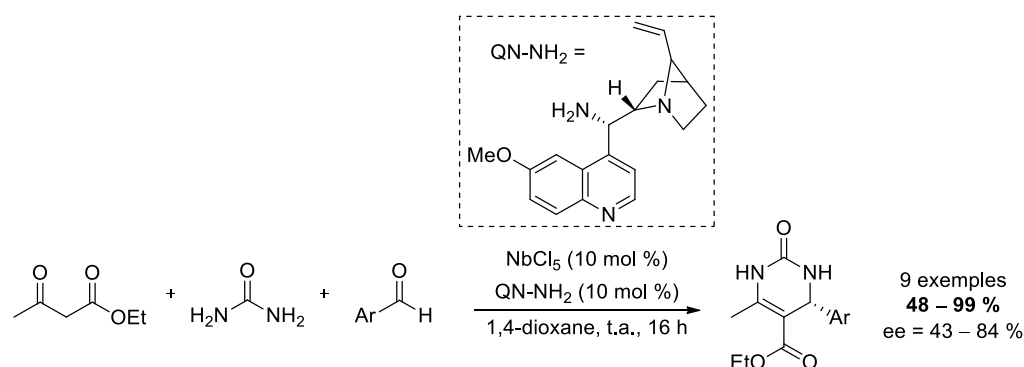


Schéma I.1. Réaction de Biginelli énantiosélective catalysée par un système binaire

¹⁹⁶ Y.-F. Cai, H.-M. Yang, L. Li, K.-Z. Jiang, G.-Q. Lai, J.-X. Jiang, L.-W. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4986–4990.

I.1.2. Induction de chiralité par des dérivés salen

Des dérivés salen ont aussi été utilisés en présence de niobium pour induire une chiralité dans le cadre de réactions stéréosélectives. A la différence du dérivé de la quinine présenté précédemment, ces dérivés salen ont été employés comme ligands et non comme organocatalyseurs.

En 2000 notamment, Howarth a étudié les potentiels du pentachlorure de niobium(V) et du pentachlorure de tantale(V) en présence de ligands pybox et de ligands salen chiraux dans le cadre de réactions de Diels-Alder énantiosélectives.¹⁹⁷ Finalement, le meilleur résultat a été obtenu pour la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et la méthacroléine, en présence du pentachlorure de niobium et d'un ligand salen (Schéma I.2). Dans ces conditions, et en présence de tamis moléculaire activé, 60 % de rendement ont été obtenus pour l'adduit bicyclique avec un excellent ratio *exo* / *endo* de 93 / 7 et un excès énantiomérique plus modéré de 55 %. Au cours de cette étude, même si les auteurs ne proposent pas d'explication à ce sujet, les effets bénéfiques du tamis moléculaire ont été démontrés en particulier concernant l'induction de chiralité, puisqu'un excès énantiomérique de seulement 40 % avait été obtenu sans tamis.

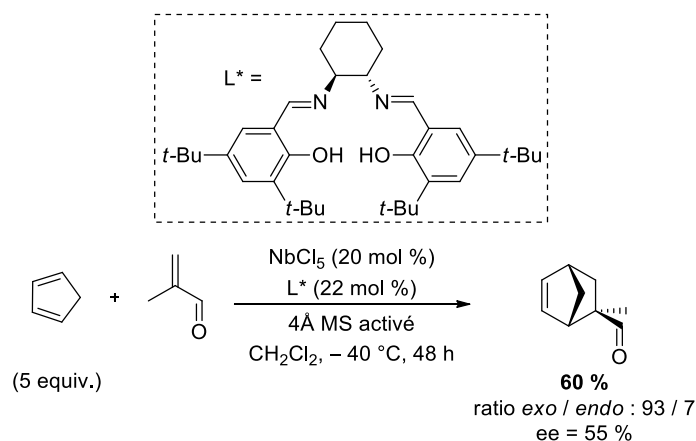


Schéma I.2. Réaction de Diels-Alder énantiosélective catalysée au niobium(V)

D'autres ligands de type salen ont aussi été utilisés en présence de niobium dans le cadre de réactions d'époxydation et de sulfoxydation énantiosélectives. En effet, Katsuki a montré qu'un complexe chiral de niobium(V) portant un ligand de type salen (forme réduite de son équivalent

¹⁹⁷ J. Howarth, K. Gillespie, *Molecules* **2000**, 5, 993–997.

salen), était efficace pour catalyser la réaction d'époxydation d'alcools allyliques en présence du système peroxyde d'hydrogène / urée (Schéma I.3).¹⁹⁸ Ce catalyseur, préparé par réaction entre Nb(OiPr)₅ et le ligand salan suivie d'une oxydation en présence d'air, possède une structure dimérique : chaque centre métallique possède un ligand oxo et ils sont tous deux reliés par un ligand pontant μ-oxo.

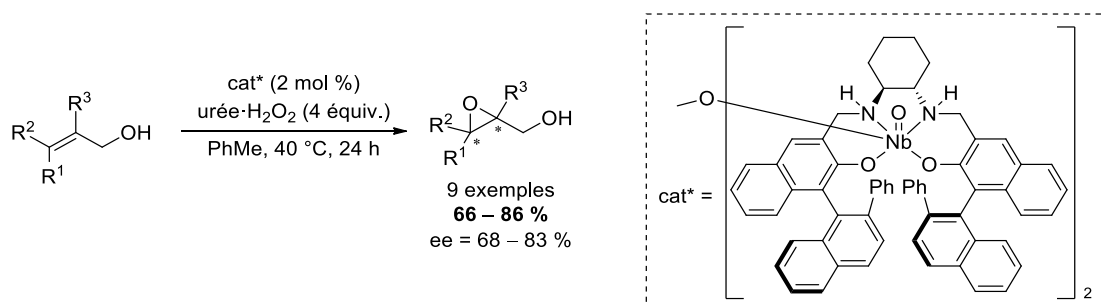


Schéma I.3. Réaction d'époxydation énantiosélective d'alcools allyliques catalysée au niobium(V)

Concernant la réaction de sulfoxydation énantiosélective de thioéthers, le système catalytique est dans ce cas composé de trichlorure de niobium(III) 1,2-diméthoxyéthane et d'un ligand salen chiral (Schéma I.4).¹⁹⁹ Le complexe chiral de niobium est ici généré *in situ* et la réaction est réalisée là aussi en présence de tamis moléculaire comme c'était le cas pour la réaction de Diels-Alder décrite par Howarth.

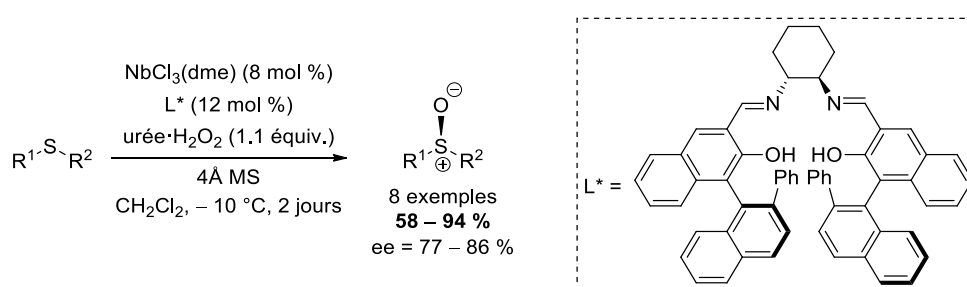


Schéma I.4. Réaction de sulfoxydation énantiosélective catalysée au niobium(III)

¹⁹⁸ H. Egami, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5171–5174.

¹⁹⁹ T. Miyazaki, T. Katsuki, *Synlett* **2003**, 7, 1046–1048.

I.1.3. Induction de chiralité par les dérivés du BINOL

Les ligands chiraux dérivés du BINOL ont montré un fort potentiel en catalyse stéréosélective au niobium. En effet, Kobayashi a largement contribué au développement de systèmes catalytiques efficaces pour des réactions stéréosélectives diverses telles que des réactions de type Mannich, des ouvertures d'époxydes, des réactions d'aza Diels-Alder ou encore des substitutions d'acétals. Pour ce faire, deux systèmes catalytiques ont été utilisés impliquant un alcoolate de niobium(V) et un ligand chiral tridentate ou tétradente (Figure I.1). Dans le cas particulier du système 1 pour lequel le ligand est un ligand tridentate comprenant trois fonctions phénoliques, l'ajout d'un second ligand, en l'occurrence le *N*-méthylimidazole, est nécessaire pour l'obtention d'une efficacité optimale. D'autre part, la présence de tamis moléculaire est souvent associée à l'utilisation de ces systèmes catalytiques.

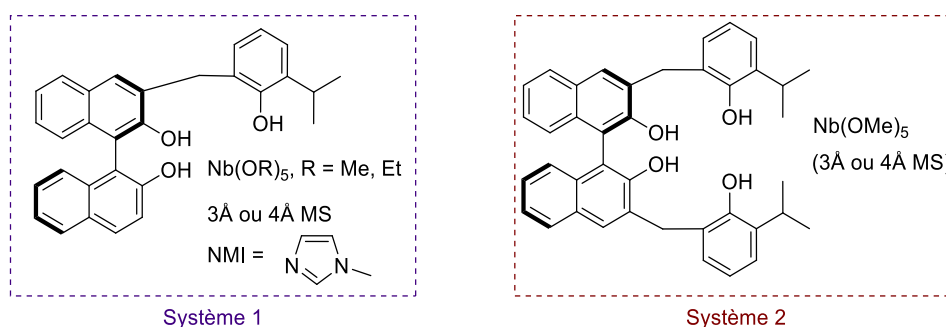


Figure I.1. Systèmes catalytiques au niobium basés sur l'utilisation de ligands chiraux tri- et tétradentes dérivés du BINOL

Le premier système catalytique a été utilisé pour des réactions de type Mannich mettant en jeu des *N*-arylimines et des éthers d'énol silylés (Schéma I.5, équation 1).²⁰⁰ Une famille de cétoamines chirales a pu être synthétisée avec ce système avec des rendements modérés de 40 à 86 % et d'excellents excès énantiomériques variant de 84 à 99 %. Diverses analyses ont été effectuées pour tenter de déterminer la nature exacte de l'espèce catalytique active. Même si cela n'a pu être complètement confirmé, les auteurs proposent une structure dimérique de niobium portant deux ligands tridentes et pour lequel les centres métalliques sont reliés par deux ligands éthanolates (Schéma I.5, équation 2).

²⁰⁰ S. Kobayashi, K. Arai, H. Shimizu, Y. Ihori, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 761–764.

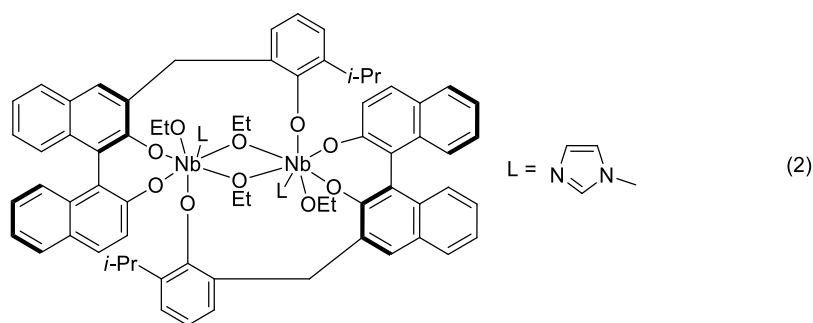
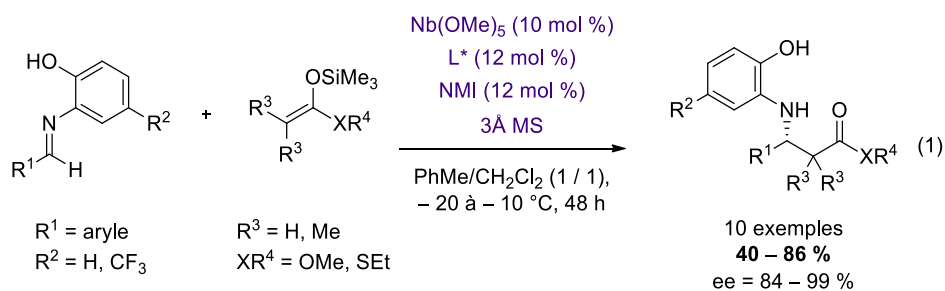


Schéma I.5. Réaction de type Mannich énantiosélective catalysée au niobium(V)

Ce même système a été employé pour catalyser des réactions d'aza Diels-Alder hautement stéréosélectives entre un diène activé et des *N*-arylimines (Schéma I.6), générant les produits de cyclisation avec des excès énantiomériques supérieurs à 90 %.²⁰¹

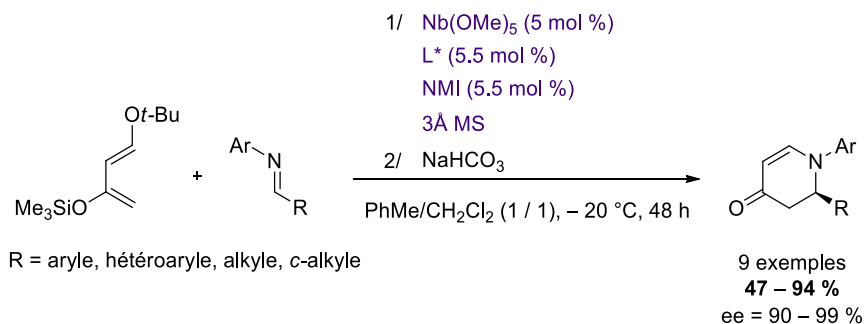


Schéma I.6. Réaction d'aza Diels-Alder énantiosélective catalysée au niobium(V)

Le ligand oxygéné tétradente (Figure I.1, système 2) a quant à lui été utilisé en combinaison avec le méthanolate de niobium(V) en présence de tamis moléculaire pour promouvoir des

²⁰¹ V. Jurčík, K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 647–651.

réactions d'ouverture d'époxydes et d'aziridines *méso* énantiosélectives (Schéma I.7).²⁰² Si cette méthodologie de désymétrisation jouit d'un large champ d'application, elle a cependant montré des résultats contrastés aussi bien en termes de rendements que d'excès énantiomériques. Notamment l'efficacité de la méthode chute lorsque l'époxyde ou l'aziridine n'est pas porté par un cycle.

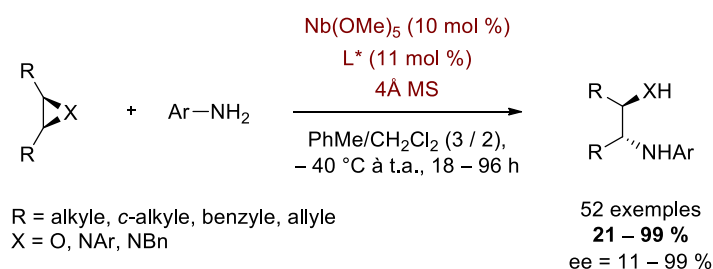


Schéma I.7. Ouvertures énantiosélectives d'époxydes et d'aziridines catalysées au niobium(V)

Pour ce système, aucune structure exacte n'a été proposée pour l'espèce catalytique active, mais il a tout de même pu être exploité pour un autre type de transformation : la substitution énantiosélective d'acétals par des éthers d'énol silylés (Schéma I.8).²⁰³

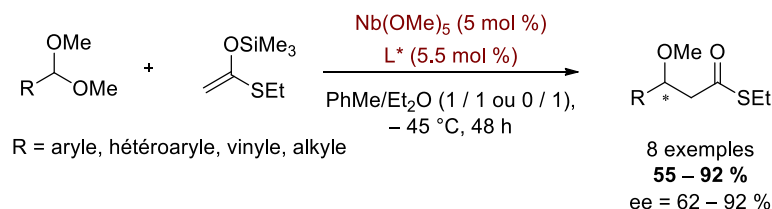


Schéma I.8. Substitution énantiosélective d'acétals catalysée au niobium(V)

Enfin, Hultsch a proposé en 2011 un système catalytique au niobium pour des réactions d'hydroaminoalkylation énantiosélectives (Schéma I.9, équation 1).²⁰⁴ Le complexe de niobium(V) utilisé ici est un monomère de niobium synthétisé à partir de $\text{Nb(NMe}_2)_5$ et d'un

²⁰² (a) K. Arai, S. Lucarini, M. M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8103–8111. (b) K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 955–957.

²⁰³ S. Kobayashi, K. Arai, T. Yamakawa, Y.-J. Chen, M. M. Salter, Y. Yamashita, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1927–1932.

²⁰⁴ (a) A. L. Reznichenko, T. J. Emge, S. Audörsch, E. G. Klauber, K. C. Hultsch, B. Schmidt, *Organometallics* **2011**, 30, 921–924. (b) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3300–3311.

ligand bidente dérivé du BINOL. Un complexe équivalent a été employé pour catalyser la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'un alcène terminal (Schéma I.9, équation 2). Si les excès énantiomériques obtenus pour ces réactions restent modérés, on notera tout de même que les résultats sont plus que prometteurs étant donné les réactions étudiées ici. En effet, contrairement aux exemples précédents, il s'agit de réactions qui nécessitent des activations thermiques importantes et de manière générale, des conditions réactionnelles assez drastiques. Pourtant, ces complexes de niobium ont permis d'observer une induction de chiralité notable ainsi que de bons rendements, même si dans le cas particulier de la réaction d'hydroamination, le rendement n'est pas clairement explicité par les auteurs.

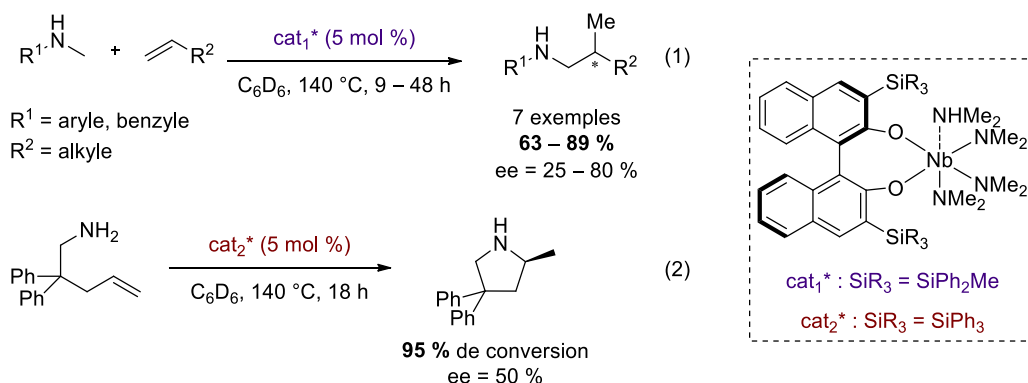


Schéma I.9. Réactions d'hydroaminoalkylation (1) et d'hydroamination intramoléculaire (2) énantiosélectives catalysées au niobium(V)

I.2. Hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'alcènes

Parmi les réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires, un bon nombre ont été étudiées dans leur version stéréosélective. Entre autre, des réactions d'hydroamination énantiosélectives ont été développées avec divers métaux de transition.²⁰⁵ Concernant les réactions d'hydroalkoxylation intramoléculaires, les méthodes énantiosélectives sur les alcynes et les allènes sont nombreuses.¹⁵⁰ En comparaison, seuls quelques exemples d'hydroalkoxylation énantiosélective d'alcènes ont été rapportés jusque-là. Alors que cette transformation a été pour le moins étudiée dans sa version non stéréosélective, et qu'un grand nombre de méthodes ont été décrites, la version énantiosélective n'est que très peu développée. Ce défi est d'autant plus grand que cette transformation mène à des hétérocycles oxygénés, que

²⁰⁵ C. Michon, M.-A. Abadie, F. Medina, F. Agbossou-Niedercorn, *J. Organomet. Chem.* **2017**, DOI 10.1016/j.jorganchem.2017.03.032.

l'on retrouve dans bon nombre de produits naturels et molécules à intérêt thérapeutique. Du coup, être capable de synthétiser ce type de motifs en contrôlant la stéréochimie des centres stéréogènes formés serait pour le moins intéressant.

Malgré tout, quelques exemples d'hydroalkoxylation énantiosélective d'alcènes ont été décrits ces cinq dernières années, concernant d'un côté les alcools phénoliques et de l'autre les alcools aliphatiques.

Notamment, une méthode au titane permettant l'hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective de dérivés 2-allylphénols a été développée en 2015 par Hintermann (Schéma I.10).²⁰⁶ Elle repose sur un système catalytique ternaire comprenant l'iso-propanolate de titane(IV), un acide carboxylique chiral jouant le rôle de ligand, et une quantité équimolaire d'eau par rapport au complexe. L'eau a ici un rôle crucial pour le succès de la réaction, puisque les auteurs ont montré dans cette étude que la quantité d'eau présente dans le mélange influait sur les rendements et les excès énantiomériques obtenus. L'eau réagirait ici avec le complexe de titane, changeant ainsi la nature de l'espèce catalytique active. D'autre part, les conditions utilisées ici sont particulièrement drastiques, puisque les réactions sont réalisées sous activation micro-ondes à très haute température. Pourtant, l'induction de chiralité s'est avérée relativement bonne même dans ces conditions. En revanche, cette méthodologie reste à ce jour limitée aux alcools phénoliques et aux doubles liaisons C=C non substituées. D'autre part, les ligands utilisés ici nécessitent des synthèses multi-étapes (6 à 7 étapes). Enfin, des analyses ont été réalisées pour tenter d'identifier l'espèce catalytique active, et même si la structure n'a pas clairement été élucidée, les analyses par spectrométrie de masse suggèrent une structure tétramérique de titane comprenant des ponts oxo et des ligands hydroxy.

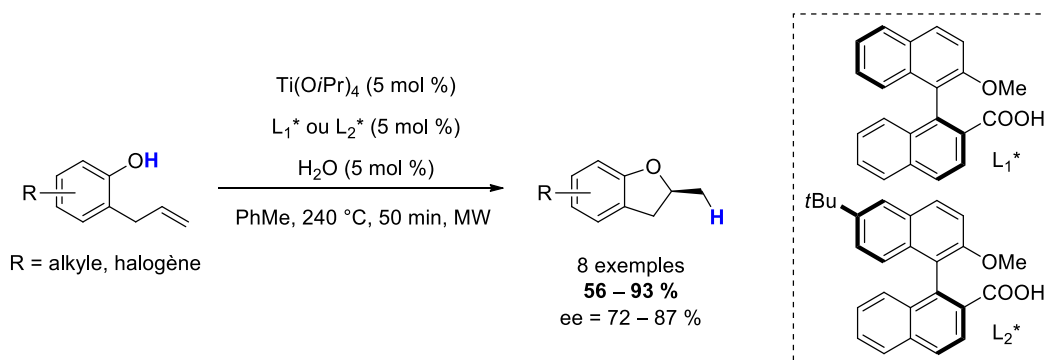


Schéma I.10. Hydroalkoxylation énantiosélective de dérivés 2-allylphénols catalysée par des complexes de titane

²⁰⁶ J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4014–4017.

Plus récemment une méthode de catalyse enzymatique a été proposée pour la synthèse de l'atrovetine mettant en jeu une réaction d'hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'un alcool phénolique sur un alcène terminal.²⁰⁷

L'hydroalkoxylation énantiosélective intramoléculaire impliquant des dérivés hydroxycalcènes aliphatiques reste quant à elle peu étudiée et encore limitée à l'utilisation de deux substrats apparentés.

Dans le cadre d'une étude sur la réaction de carboalkoxylation intramoléculaire d'hydroxycalcènes, Chemler a mis en évidence un système catalytique pour lequel il est possible de changer la chimiosélectivité de la réaction (Schéma I.11).²⁰⁸ En présence de triflate de cuivre(II), d'un ligand de type *bis*(oxazoline), d'une base et d'un oxydant, le 1,1-diphénylpent-4-èn-1-ol subit une réaction de carboalkoxylation impliquant une première étape de cyclisation *via* la formation d'une liaison C–O, puis une seconde cyclisation par formation d'une liaison C–C, tout cela dans le cadre d'un mécanisme radicalaire. En présence d'un additif supplémentaire tel que le 1,4-cyclohexadiène, l'intermédiaire radicalaire réaliserait alors préférentiellement une abstraction d'hydrogène pour former le produit cyclique d'hydroalkoxylation. Le dérivé tétrahydrofurane résultant a ainsi pu être isolé avec 85 % de rendement et 76 % d'excès énantiomérique. Une fois encore, l'induction de chiralité est relativement efficace compte tenu des conditions réactionnelles utilisées et en particulier de la température.

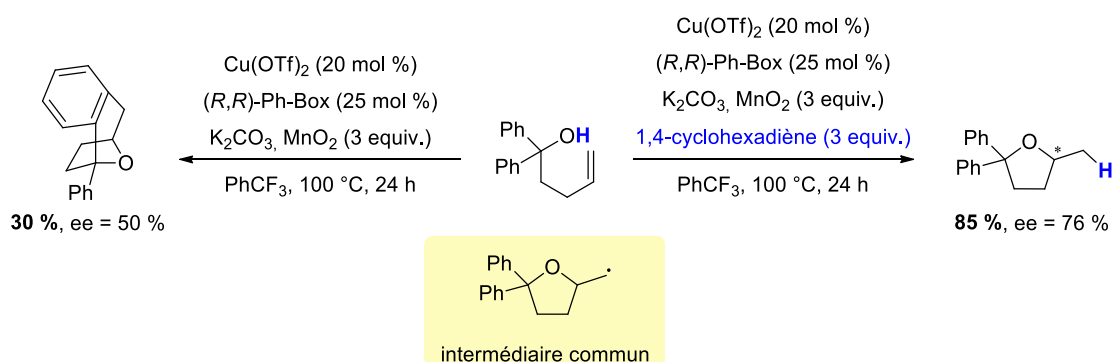


Schéma I.11. Carboalkoxylation (gauche) et hydroalkoxylation (droite) énantiosélectives du 1,1-diphénylpent-4-èn-1-ol

²⁰⁷ S.-S. Gao, M. Garcia-Borràs, J. S. Barber, Y. Hai, A. Duan, N. K. Garg, K. N. Houk, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3639–3642.

²⁰⁸ Y. Miller, L. Miao, A. S. Hosseini, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12149–12156.

Le 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol a aussi été engagé dans des conditions réactionnelles propices à la cyclisation énantiosélective de ce dernier (Schéma I.12). Lors de leur étude sur l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes catalysée par un complexe de cuivre(I), Ohmiya et Sawamura ont tenté de proposer une version stéréosélective de cette méthodologie.¹⁷¹ Pour ce faire, ils ont utilisé la diphosphine chirale (*R*)-DTBM-SEGPHOS en présence du cuivre(I) mésitylène et d'un additif, le *t*-butanol. Dans ces conditions, le produit de cyclisation a été isolé avec un rendement de 39 % et un excès énantiomérique de 71 %. Malheureusement, cette méthodologie n'a pas été étendue à l'utilisation d'autres substrats de manière à apprécier son potentiel champ d'application. Shigehisa a lui aussi tenté de proposer une méthode énantiosélective pour l'hydroalkoxylation d'alcènes.¹⁶⁹ Sur ce même substrat, il a utilisé des conditions réactionnelles similaires à celles décrites pour l'hydroalkoxylation d'alcools protégés ou non, mais cette fois-ci avec un complexe de cobalt portant un ligand chiral. Dans ces conditions, le dérivé tétrahydrofurane a été isolé avec un rendement de 78 % et un excès énantiomérique modeste de 28 %.

Si ces exemples sont restreints étant donné qu'ils se limitent à un seul type d'hydroxyalcène et que les résultats obtenus en termes de rendement et d'excès énantiomérique sont modestes, ils montrent tout de même le potentiel de la catalyse organométallique pour l'hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'alcènes tout en soulignant la difficulté à contrôler la stéréosélectivité observée au cours de ces transformations.

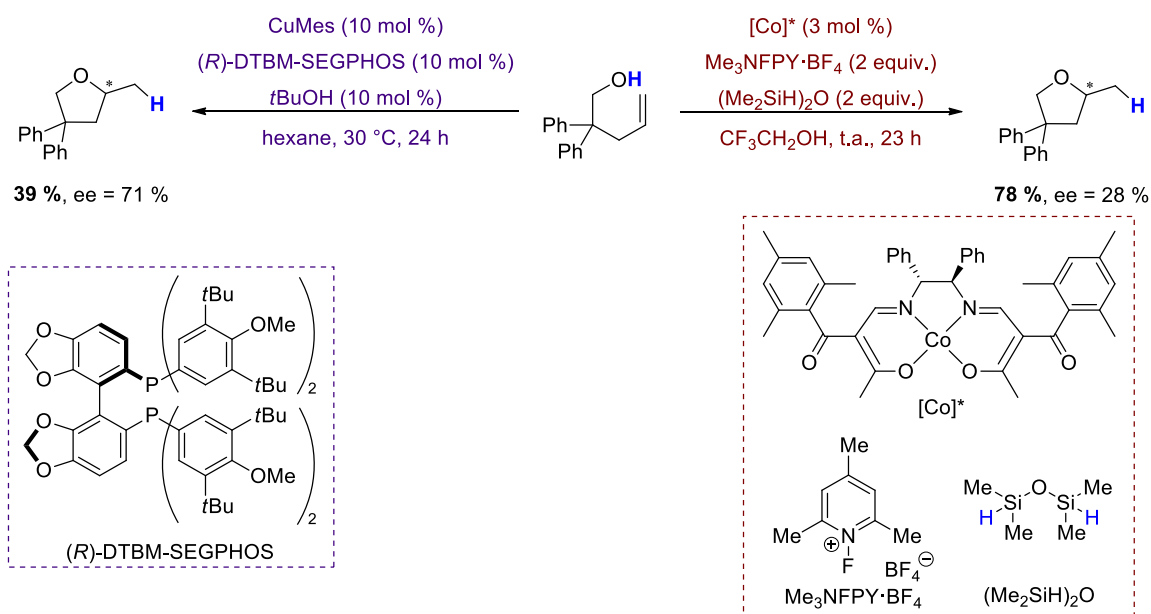


Schéma I.12. Hydroalkoxylation énantiosélective du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol

II. Objectifs du projet

Au cours de notre étude sur la catalyse au niobium(V) cationique pour la réalisation de réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires, nous avons pu montrer et valoriser le potentiel du niobium comme catalyseur efficace pour ce type de transformations. Ceci est donc un premier pas vers la mise en avant de ce métal pour des applications en catalyse organique mais à ce stade, une seule conclusion peut être faite : les complexes de niobium sont capables, pour cette catégorie de réactions, de faire aussi bien que des complexes à base de métaux nobles ou d'autres complexes à base de métaux non nobles. La question à présent est la suivante : peuvent-ils faire mieux ?

Pour répondre à cette question, nous nous sommes penchés vers un challenge beaucoup plus grand : celui de la catalyse énantiosélective. En effet, certains exemples de catalyse énantiosélective au niobium ont été rapportés et même s'ils s'avèrent être fort prometteurs, ils restent malgré tout relativement rares. D'autre part, nous avons beaucoup travaillé sur l'hydroalkoxylation intramoléculaire d'alcènes en catalyse au niobium(V) cationique, et ce catalyseur s'est montré particulièrement efficace pour cette transformation. Ceci est une aubaine, puisque c'est justement cette réaction qui semble être particulièrement délicate à réaliser efficacement dans sa version énantiosélective. L'objectif de ce troisième projet était donc de proposer une méthode viable pour l'hydroalkoxylation énantiosélective d'alcènes *via* la catalyse au niobium.

Pour ce faire, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol comme substrat modèle que nous avons déjà pu étudier auparavant en version non stéréosélective et qui a fait l'objet d'études en hydroalkoxylation énantiosélective, nous donnant ainsi des points de comparaison utiles (Schéma II.1).

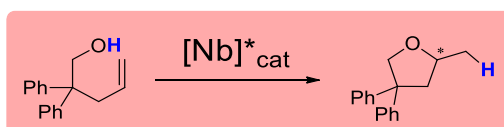


Schéma II.1. Proposition d'hydroalkoxylation énantiosélective du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée par un complexe de niobium

III. Hydroalkoxylation énantiosélective catalysée par le pentachlorure de niobium(V)

Pour une première approche et suite à nos précédents travaux, nous avons souhaité utiliser le pentachlorure de niobium(V) comme complexe de départ. En effet, il s'agit d'un complexe très abordable en termes de coût, et nous avons déjà eu l'occasion d'étudier ses propriétés.

Concernant l'induction de chiralité, plusieurs possibilités s'offraient à nous. Une première approche consisterait à utiliser un sel d'argent chiral, ce qui permettrait, dans le cas d'une catalyse au niobium(V) cationique, de proposer un système basé sur la présence d'un contre-ion chiral.²⁰⁹ Cependant, nous n'avons pas souhaité nous concentrer sur cette stratégie et ce pour plusieurs raisons. Lors du projet précédent portant sur la version non stéréosélective de l'hydrofonctionnalisation catalysée au niobium(V) cationique, l'influence du contre-ion sur la réactivité du système avait pu être étudiée et il avait été observé que seuls quelques contre-ions étaient compatibles avec la réactivité du système. De plus, l'étude mécanistique réalisée avec le système de niobium(V) cationique ne permettait certes pas de trancher clairement entre plusieurs mécanismes, mais nous avons tout de même pu en tirer une conclusion importante : plusieurs mécanismes interviendraient probablement dans la réaction d'hydroalkoxylation catalysée par ce système. En particulier, des mécanismes impliquant la génération *in situ* d'acide de Brønsted sont plus qu'envisageables. Etre en présence de niobium(V) cationique constituerait donc un frein majeur en vue d'une version énantiosélective de cette transformation. En effet, en catalyse organométallique, il est déjà compliqué d'obtenir une bonne stéréosélectivité alors que la réaction passe par une unique voie mécanistique. Il l'est d'autant plus lorsque plusieurs voies réactionnelles ont lieu en parallèle.

Une autre approche, plus classique, consisterait à ajouter un ligand chiral dans le milieu, qui pourrait se complexer au niobium, formant une espèce catalytique active chirale, et permettant de générer une stéréosélectivité lors de la cyclisation. C'est sur cette deuxième stratégie que nous nous sommes concentrés, en commençant par évaluer l'influence de la nature du ligand sur la réactivité du système.

²⁰⁹ Premier exemple de catalyse énantiosélective impliquant l'utilisation d'un contre-ion chiral : D. B. Llewellyn, D. Adamson, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4165–4168.

III.1. Influence du ligand

Dans un premier temps, l'influence du ligand a été étudiée dans le cadre de la réaction d'hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol **18c**, dans le dichloroéthane, à 80 °C pendant 24 h (Schéma III.1). Tout d'abord, la réaction de contrôle réalisée dans ces mêmes conditions mais sans ligand, a permis l'obtention du produit de cyclisation avec un rendement de 72 %. Que ce soit en présence de ligands diphosphines, ou d'un ligand de type phosphoramidite, aucune conversion n'a été observée dans ces conditions réactionnelles. En revanche, le système catalytique impliquant la présence du ligand de type PyBox a montré une meilleure réactivité, avec 24 % de rendement et un excès énantiomérique de 4 %. D'autres ligands cette fois-ci oxygénés ont été testés, étant donné l'oxophilie connue du niobium. Le système catalytique s'est avéré inactif en présence du ligand de Jacobsen, les diols (-)-TADDOL et (-)-DINOL ne permettent aucune induction de chiralité dans ces conditions, et le menthol quant à lui permet la formation du dérivé tétrahydrofurane attendu avec 27 % de rendement et 2 % d'excès énantiomérique. Enfin, des ligands dérivés du BINOL ont aussi été employés dans ces conditions réactionnelles. En présence de (*R*)-BINOL, 45 % de rendement et 8 % d'excès énantiomérique ont pu être obtenus. Même si ce résultat, en termes d'excès énantiomérique, reste bien modeste, il met en lumière la possibilité d'induire un transfert de chiralité pour cette réaction d'hydroalkoxylation. Des dérivés de ce ligand ont aussi pu être engagés dans les mêmes conditions, mais ni la présence de substituants aryles sur le BINOL, ni le remplacement des alcools par des groupements méthoxy n'ont permis d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction.

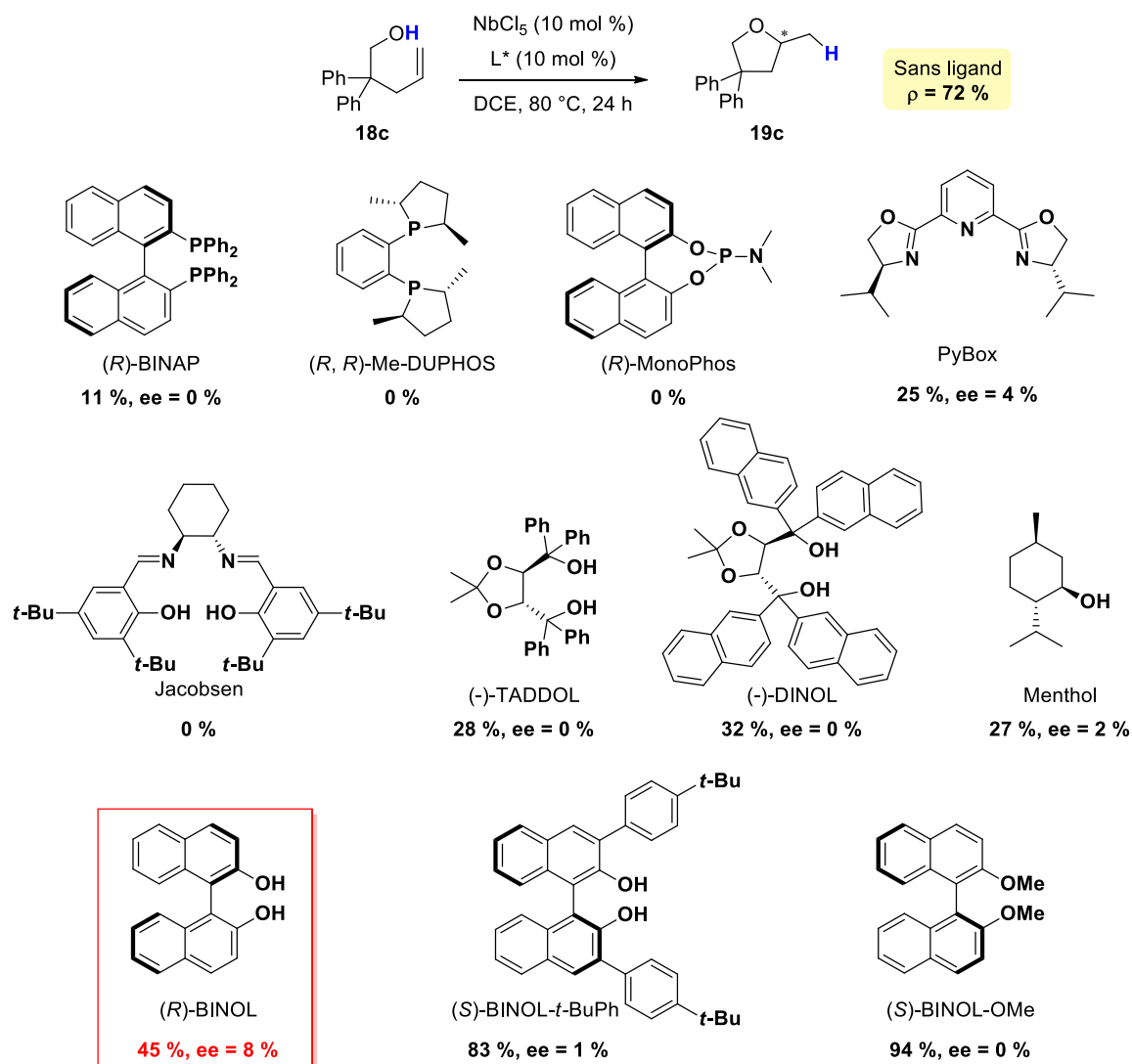
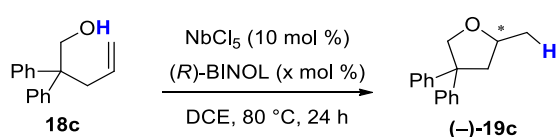


Schéma III.1. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée en présence de différents ligands chiraux

A partir de ces premiers essais, nous avons décidé de poursuivre l'étude en gardant le ligand (*R*)-BINOL comme ligand de choix. D'une part, ce ligand nous a permis d'obtenir les meilleurs résultats, et d'autre part, ce composé chiral est particulièrement intéressant du fait de son faible coût. Une expérience de contrôle en présence de (*R*)-BINOL sans complexe de niobium a été réalisée dans les mêmes conditions mais n'a donné lieu à aucune réactivité : les bons résultats exposés précédemment sont donc bien l'œuvre de la combinaison entre le niobium et le ligand oxygéné.

Dans un deuxième temps, l'influence de la quantité de ligand a été mesurée (Tableau III.1). Comme vu précédemment, la présence d'une quantité équimolaire de ligand BINOL par rapport au NbCl₅, même si bénéfique en termes d'énantiosélectivité, entraîne une baisse notable de la

réactivité du système catalytique (Tableau III.1, entrées 1 et 2). Cela signifie que le système Nb/ligand est moins réactif que le niobium seul. Ajouter un excès de ligand permettrait donc potentiellement de changer les espèces catalytiques de niobium et de s'assurer que plus aucune molécule de pentachlorure de niobium(V) n'est présente dans le milieu pour catalyser la réaction non stéréosélective. De manière inattendue, doubler la quantité de ligand n'a eu aucun effet sur la réaction, autant en termes de rendement que d'excès énantiomérique (Tableau III.1, entrée 3). Enfin, l'utilisation d'un large excès de BINOL n'a eu pour effet que de diminuer l'efficacité de la réaction mais sans en améliorer la stéréosélectivité (Tableau III.1, entrée 4).



Entrée	x (mol %)	ρ (%)	ee (%)
1	0	72	—
2	10	45	8
3	20	46	10
4	100	28	8

Tableau III.1. Influence de la quantité de ligand (R)-BINOL

III.2. Influence du mode opératoire

L'influence du mode opératoire a également été évaluée. Jusqu'à présent, toutes les réactions effectuées impliquaient l'ajout des différents composants du système catalytique, la mise sous agitation du mélange, puis seulement ensuite, l'ajout du substrat. Ceci impliquerait la génération *in situ* de l'espèce catalytique.

Nous avons également tenté de préparer ce complexe en amont et de l'utiliser ensuite comme catalyseur dans les conditions réactionnelles de choix (Schéma III.2, équation 1). D'une part, ceci permettait de préparer le système catalytique sur plus grande échelle et donc avec une meilleure précision, et d'autre part, l'acide chlorhydrique libéré par la réaction entre le pentachlorure de niobium(V) et le (R)-BINOL a pu être éliminé lors de la concentration du mélange, ceci nous permettant d'éliminer la présence d'un additif potentiel dans le milieu. Même si aucune caractérisation franche n'a pu être réalisée sur la poudre bordeaux isolée en fin de réaction, nous voulions tout de même utiliser ce composé en catalyse (Schéma III.2,

équation 2). Dans ces conditions, le produit de cyclisation a pu être isolé avec 42 % de rendement et 14 % d'excès énantiomérique. Si le changement de mode opératoire n'a pas eu d'effet notable sur l'efficacité de la réaction, il a tout de même permis une légère amélioration de l'énantiosélectivité du système catalytique.

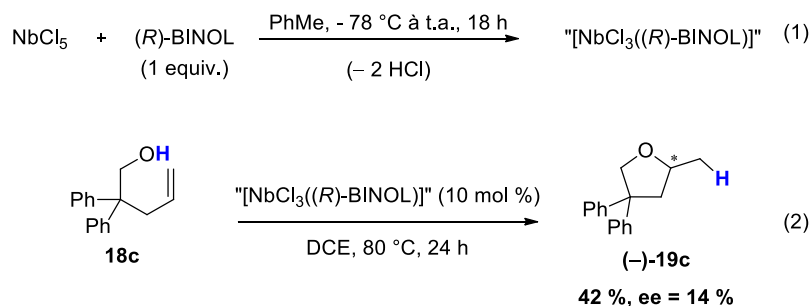


Schéma III.2. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée par un complexe de niobium chiral préparé en amont

III.3. Influence de la présence d'additifs

De manière à améliorer l'efficacité du système catalytique, des additifs ont été utilisés dans les conditions réactionnelles, à commencer par un sel d'argent. En effet, même si les résultats obtenus en version non stéréosélective ne laissaient pas présager une bonne stéréosélectivité en présence de niobium cationique, nous avons souhaité confirmer cette hypothèse par l'expérience (Schéma III.3).

Dans une première tentative, le triflimidure d'argent a été employé pour la génération *in situ* du système catalytique (Schéma III.3, équation 1). Pour ce faire, le pentachlorure de niobium(V) et le triflimidure d'argent ont été mis en solution, puis le (R)-BINOL a été ajouté, suivi de l'hydroxyalcène **18c**. Dans ces conditions, le produit de cyclisation a été isolé avec un rendement de 86 % et un excès énantiomérique nul.

Dans une seconde tentative, le sel d'argent a été ajouté au complexe supposé préformé, noté $[\text{NbCl}_3((R)\text{-BINOL})]$ (Schéma III.3, équation 2). Une fois encore, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu dans ces nouvelles conditions.

Enfin, toujours en utilisant le complexe préformé, le phényltriméthylsilane a été utilisé en combinaison avec le sel d'argent, de manière à éliminer toute trace d'acide, et à limiter les voies

réactionnelles possibles (Schéma III.3, équation 3). Malheureusement, ceci n'a pas permis de générer une quelconque énantiosélectivité lors de la formation du produit de cyclisation.

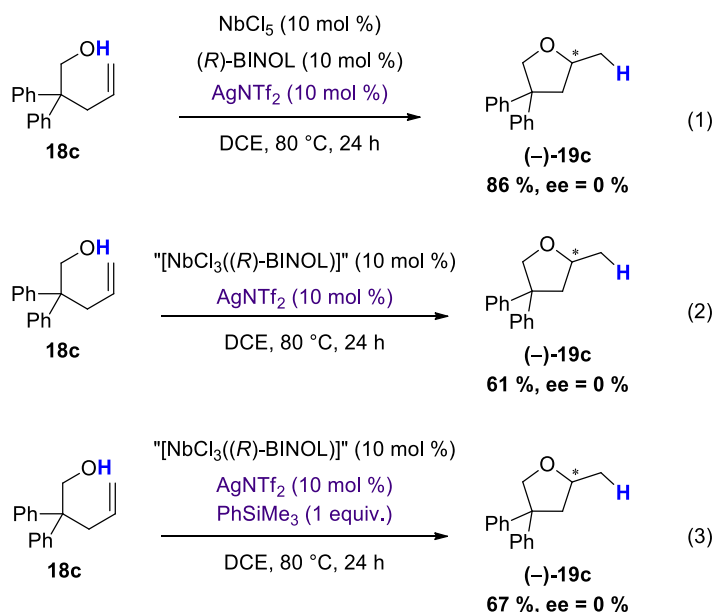
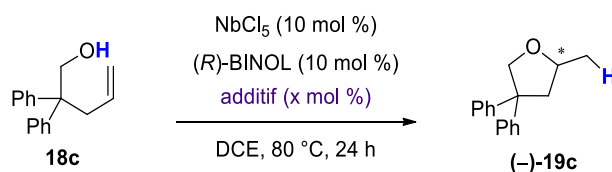


Schéma III.3. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée par un système cationique

Au vu de ces résultats, l'utilisation du système au niobium(V) cationique n'étant pas envisageable pour une version énantiosélective de la réaction d'hydroalkoxylation, nous avons poursuivi cette étude avec le système catalytique basé sur un complexe de niobium(V) neutre, et d'autres types d'additifs ont été utilisés dans ces conditions (Tableau III.2).

La déprotonation préalable du ligand par l'hydruide de sodium a été envisagée mais n'a pas permis d'améliorer ni le rendement, ni l'excès énantiomérique (Tableau III.2, entrée 2). L'ajout d'éther diéthylique, susceptible d'interférer dans la sphère de coordination du niobium, a eu pour conséquence d'améliorer le rendement de la réaction, sans pour autant influencer sur la stéréosélectivité (Tableau III.2, entrées 3-5). Un éther plus encombré, l'éther couronne 18-C-6, a lui aussi été testé dans ces conditions mais un rendement moindre de 25 % a été obtenu, avec un excès énantiomérique de 9 % (Tableau III.2, entrée 6). Enfin, deux alcools ont été employés comme additifs, l'éthanol et le trifluoroéthanol (Tableau III.2, entrées 7 et 8). Une fois encore, seul le rendement a pu être amélioré, allant même jusqu'à une réaction quantitative en présence de trifluoroéthanol. Etant donné l'efficacité remarquable de la réaction en présence de 10 mol % de trifluoroéthanol, ces mêmes conditions ont été testées à température ambiante cette fois-

ci, mais sans succès puisqu'aucun excès énantiomérique n'a été observé et seuls 6 % de rendement ont été obtenus (Tableau III.2, entrée 9).



Entrée	Additif	x (mol %)	ρ (%)	ee (%)
1	—	—	45	8
2 ^a	NaH	20	28	1
3 ^b	Et ₂ O	10	94	8
4 ^b	Et ₂ O	40	87	6
5 ^c	Et ₂ O	40	69	3
6 ^b	18-C-6	10	25	9
7 ^b	EtOH	10	54	8
8 ^b	CF ₃ CH ₂ OH	10	99	5
9 ^{b,d}	CF ₃ CH ₂ OH	10	6	0

^a (R) -BINOL et NaH ont été mis en solution, puis NbCl_5 a été ajouté.

^b NbCl_5 et (R) -BINOL ont été mis en solution, puis l'additif a été ajouté.

^c NbCl_5 et Et₂O ont été mis en solution, puis (R) -BINOL a été ajouté.

^d Réaction réalisée à t.a.

Tableau III.2. Influence de divers additifs sur la réaction d'hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol

III.4. Premières conclusions

Finalement, ni l'augmentation de la quantité de ligand, ni le changement des conditions réactionnelles, ni l'emploi d'additifs n'auront permis d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction d'hydroalkoxylation sur le substrat modèle. Même si l'efficacité de la réaction en termes de rendement a pu être améliorée, ces résultats restent insuffisants par rapport aux objectifs que nous nous étions fixés. Certes, nous avons pu montrer qu'il était possible de générer une stéréosélectivité *via* la catalyse au niobium lors de la réaction d'hydroalkoxylation, mais 9 % d'excès énantiomérique restent malgré tout un résultat bien faible.

Pour pallier à cela, nous avons tenté de jouer sur un autre paramètre : la source de niobium. En effet, les exemples de catalyse stéréosélective au niobium rapportés dans la littérature font

intervenir d'autres précurseurs de niobium, en particulier des alcoolates de niobium(V). Certes, le pentachlorure de niobium(V) est certainement le complexe de niobium le moins cher et le plus disponible dans le commerce, mais d'autres complexes de niobium(V) existent sur le marché. Notamment, le pentaéthanolate de niobium(V), lui aussi à un prix plus qu'abordable, a attiré notre attention. En effet, la présence de ligands oxygénés sur le centre métallique laissait présager un encombrement plus important autour de ce centre métallique, et potentiellement une meilleure stéréosélectivité.

IV. Hydroalkoxylation énantiosélective catalysée par le pentaéthanolate de niobium(V)

IV.1. Premiers essais

Contrairement à ce qui avait été observé avec le pentachlorure de niobium(V), le complexe $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ seul n'a montré aucune réactivité dans les conditions réactionnelles utilisées (Schéma IV.1, équation 1). En revanche, lorsque celui-ci est utilisé avec une quantité équimolaire de (*R*)-BINOL, le produit de cyclisation a été isolé avec un très faible rendement de 4 % mais, à notre grande satisfaction, avec un excès énantiomérique de 28 % (Schéma IV.1, équation 2). Une nouvelle fois, l'utilisation de deux équivalents de ligand par rapport au niobium a été tentée, mais ceci a donné lieu à l'inhibition totale de l'activité du système catalytique (Schéma IV.1, équation 3).

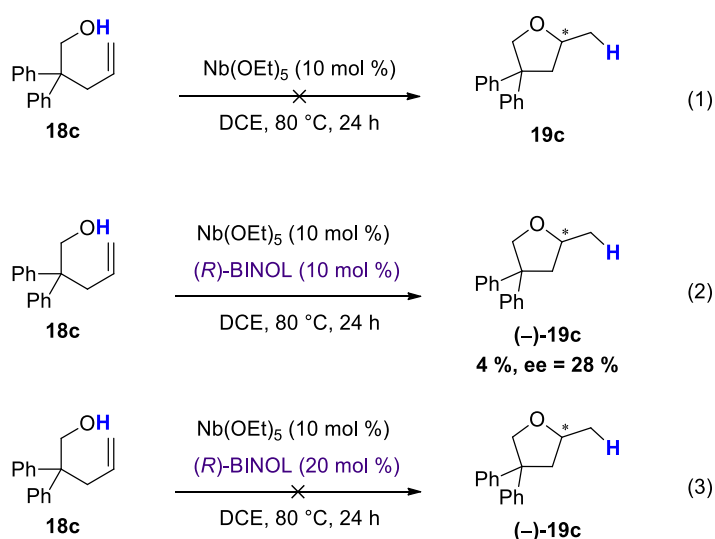


Schéma IV.1. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol en présence de pentaéthanolate de niobium(V)

Ces premiers résultats ont révélé une faible réactivité du système catalytique, mais une meilleure induction de chiralité à en croire l'excès énantiomérique de 28 % obtenu. Même si cet excès reste modeste et mériterait d'être amélioré, nous avons souhaité poursuivre l'étude de ce système de manière à tenter d'accroître l'activité de ce dernier. Etant donné qu'avec 10 mol % de catalyseur, seul 4 % de rendement ont été obtenus, une hypothèse relativement intuitive consistait à penser que la réaction fonctionnait de manière stœchiométrique et non catalytique.

De manière à confirmer cette hypothèse, l'hydroxyalcène **18c** a été engagé dans les conditions réactionnelles, cette fois-ci en présence de 40 mol % de Nb(OEt)₅ et de 40 mol % de (*R*)-BINOL (Schéma IV.2, équation 1). Si notre première hypothèse avait été confirmée, alors le rendement aurait dû être amélioré, et l'excès énantiomérique aurait été similaire à celui précédemment observé. Cependant, de manière totalement inattendue, ces nouvelles conditions ont permis la formation du dérivé tétrahydrofurane (–)-**19c** avec un rendement identique de 6 %, mais avec un excès énantiomérique de 82 %. De plus, le fait que la réaction ne fonctionne pas de manière stœchiométrique a été confirmé avec l'expérience mettant en jeu 100 mol % de catalyseur. Alors que dans ce cas-là, une large amélioration de l'efficacité de la réaction aurait pu être espérée, aucune réactivité n'a été observée (Schéma IV.2, équation 2).

Enfin, un autre résultat surprenant a été obtenu, cette fois-ci en présence de 40 mol % de (*S*)-BINOL (Schéma IV.2, équation 3). Si le rendement est bien identique à celui observé avec l'expérience mettant en jeu 40 mol % de (*R*)-BINOL et le produit obtenu de stéréochimie opposée au précédent, l'excès énantiomérique quant à lui est très différent. Alors que la réaction avec le (*R*)-BINOL avait généré le produit de cyclisation avec 82 % d'excès énantiomérique, seuls 42 % ont été obtenus ici. À en croire ces résultats, l'énantiosélectivité semble directement dépendante de la configuration absolue du ligand utilisé. Ainsi, deux hypothèses permettant de rationaliser ce résultat peuvent être envisagées. D'un côté, la réaction pourrait suivre des chemins réactionnels différents en fonction de la stéréochimie du ligand introduit dans le milieu. De manière encore plus probable, des structures non équivalentes pourraient être formées entre le niobium et chacun des énantiomères du ligand BINOL, notamment des structures oligomériques complexes conduisant à des environnements chiraux différents.

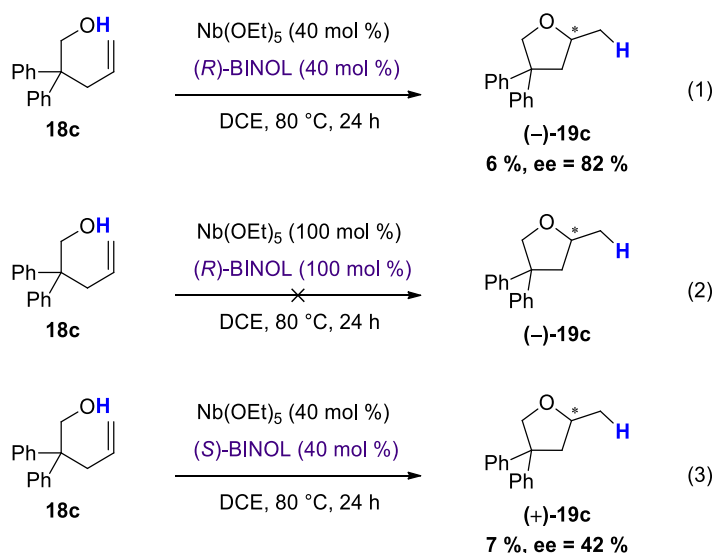


Schéma IV.2. Influence des charges catalytiques et de la stéréochimie du ligand

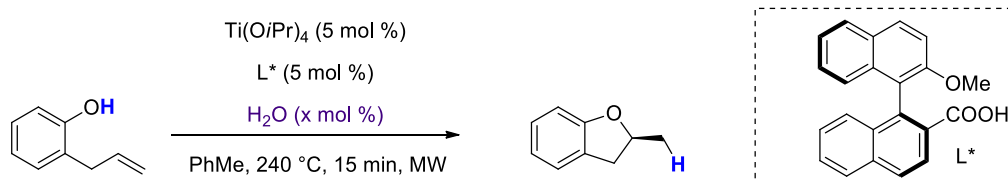
A partir de là, nous avons tenté d'améliorer l'efficacité du système en nous appuyant sur un certain nombre de paramètres. Différents solvants, températures, temps de réaction et additifs ont été testés de manière à améliorer le rendement de la réaction et à comprendre ces premiers résultats, tout aussi surprenants qu'encourageants. Cependant, ces études ont donné lieu à l'obtention de résultats peu cohérents, et surtout pas toujours reproductibles. Pour expliquer cela, une seconde hypothèse a été posée, consistant à prendre en considération l'influence d'un autre paramètre : celui de la présence d'eau dans le mélange réactionnel. En effet, il a été envisagé que la présence d'eau, même à l'état de traces, serait susceptible d'influer sur la nature de l'espèce catalytique, et donc sur l'efficacité de la réaction.

IV.2. Influence de la présence d'eau

Le rôle crucial de l'eau dans le mélange réactionnel a déjà été mis en évidence auparavant, sur un système relativement similaire à celui étudié ici. En effet, lors de la mise au point d'un système catalytique au titane pour l'hydroalkoxylation énantiosélective d'allylphénols, Hintermann avait montré l'influence de l'eau sur l'activité du catalyseur.²⁰⁶ En présence du complexe de titane et du ligand de choix, différentes quantités d'eau ont été ajoutées au mélange (Tableau IV.1). Pour une précision optimale, la méthode de titration de Karl Fischer²¹⁰ a été

²¹⁰ K. Fischer, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 394–396.

utilisée et la quantité d'eau intrinsèquement présente dans le solvant a été mesurée. Alors que le rendement de la réaction est optimal pour une quantité d'eau équivalente à 1 voire 1,5 équivalent par rapport au complexe de titane (Tableau IV.1, entrées 2 et 3), le meilleur excès énantiomérique est obtenu lorsqu'une quantité équimolaire d'eau est utilisée par rapport au catalyseur (Tableau IV.1, entrée 2). C'est finalement dans ces conditions, avec 5 mol % d'eau, que le système catalytique est optimal, à la fois en termes de rendement et d'énantiosélectivité.



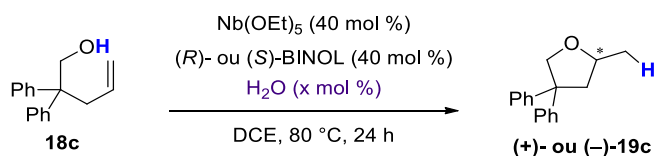
Entrée	x (ppm) ^a	x (mol %)	ρ (%)	ee (%)
1	10	0,1	19	60
2	330	5,1	55	70
3	500	7,8	59	60
4	1000	15,4	32	48
5	2500	31,3	10	7

^a Somme de l'eau présente dans le solvant et de l'eau ajoutée au mélange

Tableau IV.1. Influence de la présence d'eau sur le système catalytique au titane

Dans une démarche similaire, nous avons utilisé la méthode de titration de Karl-Fischer de manière à déterminer la quantité d'eau présente dans le mélange réactionnel. Pour cela, à chaque expérience, différents dosages ont été réalisés : les quantités d'eau présentes dans le solvant, dans une solution de ligand dissout dans le solvant et dans une solution de substrat dissout dans le solvant de la réaction ont été mesurées. A partir de là, différentes quantités d'eau ont été ajoutées, à chaque fois dans deux conditions différentes. En effet, étant donné que les ligands (*R*)-BINOL et (*S*)-BINOL ont montré des résultats différents, ils ont tous deux été utilisés pour cette étude (Figure IV.1).

Chapitre 3



Série avec le *(R)*-BINOL

Entrée	x^a (mol %)	ρ (%)	ee (%)	Produit
1	4	15	91	(-)
2	10	5	82	(-)
3	20	52	91	(-)
4	40	50	16	(-)
5	80	58	12	(+)
6	160	35	6	(-)

Série avec le *(S)*-BINOL

Entrée	x^a (mol %)	ρ (%)	ee (%)	Produit
1	3	14	86	(+)
2	10	19	96	(+)
3	20	60	72	(+)
4	40	67	36	(+)
5	80	62	12	(-)
6	160	26	2	(+)

^a Quantité d'eau totale présente dans le mélange réactionnel (eau déjà présente + eau ajoutée au mélange)

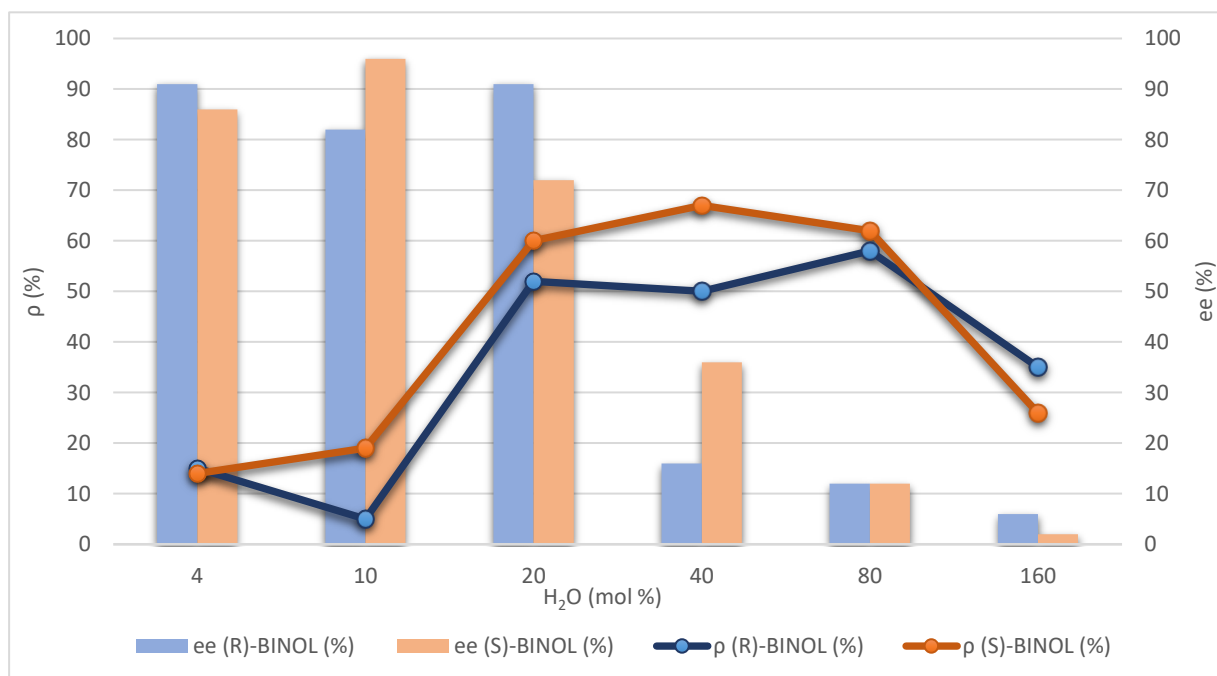


Figure IV.1. Influence de l'eau sur la réactivité du système catalytique Nb(OEt)_5 / BINOL

Le constat majeur à l'issue de cette étude est que effectivement, l'eau joue un rôle sur la réactivité du système catalytique et influe à la fois sur le rendement et sur la stéréosélectivité de la réaction. Alors que le rendement augmente avec la présence d'eau, jusqu'à atteindre un palier pour une charge catalytique de 20 à 80 mol %, l'excès énantiomérique quant à lui stagne pour des charges catalytiques d'eau allant de 4 à 20 mol % puis chute drastiquement au-delà de 20 mol % d'eau. On notera que dans chaque cas, la stéréosélectivité relative va même jusqu'à s'inverser à 80 mol % d'eau. Finalement, les résultats optimaux sont obtenus avec 20 mol %

d'eau dans le milieu, soit un demi-équivalent d'eau par rapport au système niobium/ligand. Nous sommes donc nécessairement dans un cas différent de celui au titane puisqu'il faut deux fois moins d'eau pour générer une efficacité maximale, en termes de rendement et d'excès énantiomérique.

De plus, les résultats obtenus pour les deux séries, avec le ligand (*R*) ou le ligand (*S*)-BINOL sont assez similaires, compte tenu des possibles erreurs expérimentales et contrairement à ce qui avait été observé dans le cadre des expériences préliminaires. Dans les deux cas, les rendements et excès énantiomériques varient de la même manière avec la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel.

A l'issue de cette étude, nous avons pu mettre en évidence des conditions réactionnelles permettant d'atteindre d'excellents résultats pour cette réaction d'hydroalkoxylation d'alcènes énantiosélective (Schéma IV.3). En présence de 40 mol % de pentaéthanolate de niobium(V), de 40 mol % de (*R*)-BINOL et de 20 mol % d'eau, le produit de cyclisation (–)-**19c** a pu être isolé avec 52 % de rendement et 91 % d'excès énantiomérique, ce qui est remarquable compte tenu des précédents proposés dans la littérature et de la nature des éléments composants le système catalytique. En effet, bien que les conditions réactionnelles demandent à être optimisées, notamment en termes de charges catalytiques, être capable de générer une telle stéréosélectivité grâce à un ligand aussi accessible que le BINOL est pour le moins intéressant.

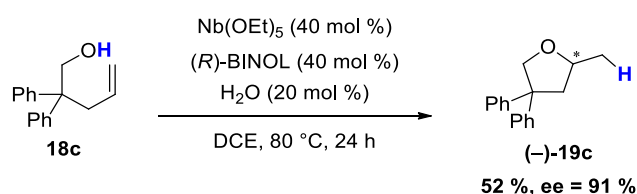


Schéma IV.3. Hydroalkoxylation énantiosélective du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée par un système Nb/BINOL/H₂O

IV.3. Influence du mode opératoire

Les résultats de l'étude précédente ont certes permis l'obtention de résultats intéressants, mais ils ont aussi mis en évidence la forte sensibilité de cette réaction vis-à-vis des conditions employées. En effet, le système catalytique utilisé ici nécessite une précision expérimentale importante. Dans le but de simplifier le protocole, mais aussi de comprendre le mode d'action

de l'eau, nous avons tenté de réaliser cette même réaction mais en préparant le complexe de niobium en amont, en grande quantité. Même si à ce stade, l'identification de l'espèce catalytique active n'a pas été réalisée, l'objectif était déjà de voir s'il était possible d'obtenir des résultats équivalents à ceux précédemment obtenus en générant cette espèce *in situ*.

Deux protocoles différents ont été envisagés : dans un cas, le système catalytique a été préparé en mélangeant le complexe de niobium, le ligand et l'eau (avec un ratio 2/2/1). La poudre rougeâtre obtenue a ensuite été engagée dans les conditions réactionnelles en présence du substrat (Schéma IV.4, équation 1). Dans l'autre cas, le complexe de niobium et le ligand ont été mélangés, et la poudre orange isolée a été engagée dans les conditions réactionnelles, cette fois-ci en présence du substrat et de l'eau (Schéma IV.4, équation 2). Dans les deux cas, les rendements et excès énantiomériques se sont avérés inférieurs à ceux précédemment obtenus, ce qui suggère la nécessité de former le complexe catalytique actif *in situ* pour une activité optimale. D'autre part, le système catalytique préparé en présence d'eau a montré une bien meilleure efficacité. Ceci suggère que l'eau serait bien impliquée dans la formation de l'espèce catalytique active et n'agirait donc pas comme un additif au cours de la réaction d'hydroalkoxylation.

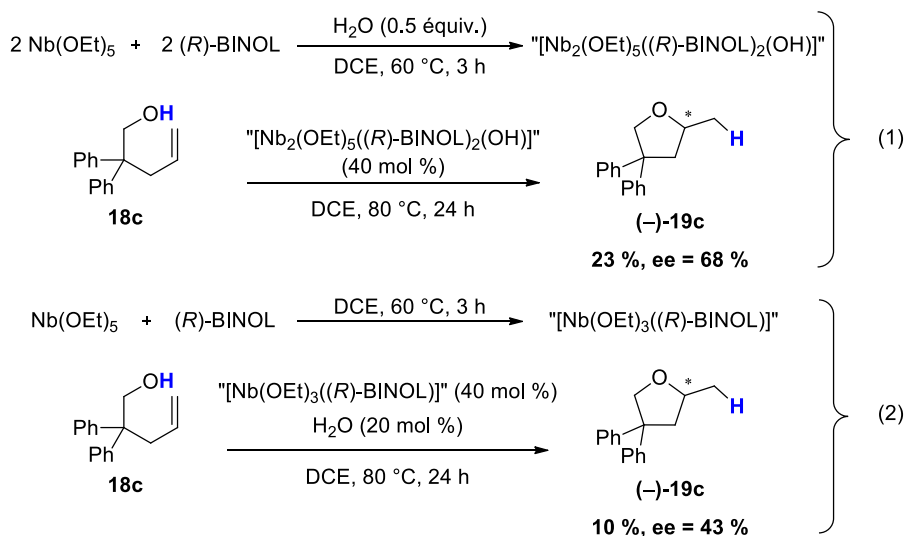


Schéma IV.4. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysées par des complexes préparés en amont

IV.4. Tentatives de mise en évidence des espèces catalytiques actives

Après avoir identifié le rôle crucial de l'eau pour la formation de l'espèce catalytique active, nous avons tenté de connaître la structure de cette espèce, et plus généralement la composition

du mélange obtenu à l'issue de la réaction entre le pentaéthanolate de niobium(V), le (R)-BINOL et l'eau (Schéma IV.4, équation 1).

En termes de structure pour l'espèce catalytique active, nous pouvons suggérer différentes possibilités basées sur la stoechiométrie des différents éléments présents dans le mélange catalytique (Figure IV.2). Etant donné que les meilleurs résultats ont été obtenus avec un ratio 2/2/1 pour le système Nb/ligand/eau, nous pouvons envisager la présence d'un ligand BINOL porté par chacun des centres métalliques, eux-mêmes reliés entre eux par un pont oxo. Les sphères de coordination seraient alors complétées par des ligands du type éthanolate ou éthanol²¹¹ de manière à atteindre un degré d'oxydation de (+V) pour chaque atome de niobium, et une géométrie préférentielle octaédrique. En revanche, différents oligomères de niobium peuvent être considérés, et même si seuls un dimère et un tétramère sont représentés ici, il n'est pas exclu d'avoir en réalité d'autres structures encore plus complexes.

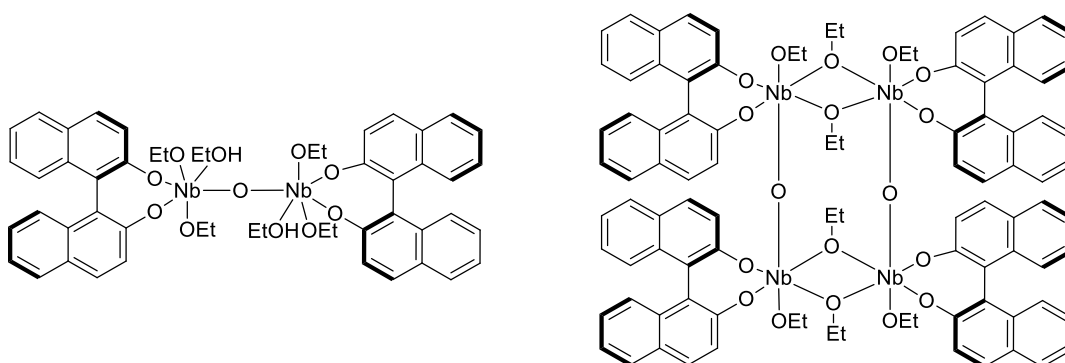


Figure IV.2. Propositions de structure pour le complexe chiral de niobium actif généré *in situ*

De manière à trancher sur la structure des espèces de niobium susceptibles d'être présentes en solution, l'idéal aurait été d'obtenir des cristaux de ces complexes pour pouvoir les analyser par diffraction des rayons X ; malheureusement, aucune tentative de recristallisation n'a conduit à l'obtention de tels cristaux. D'autres techniques analytiques ont donc été utilisées, incluant notamment différentes analyses RMN (Figure IV.3).²¹² Dans un premier temps, le spectre RMN ¹H permet de faire un certain nombre d'observations. Même s'il est possible qu'il reste un peu

²¹¹ Des molécules d'éthanol sont formées par réactions entre le complexe de niobium Nb(OEt)₅ et le ligand BINOL ou l'eau.

²¹² Des spectres similaires ont pu être obtenus à plusieurs reprises, avec différents lots de produits de complexation.

de produits de départ qui n'auraient pas réagi ($\text{Nb}(\text{OEt})_5$ et (*R*)-BINOL), ces derniers ne représentent pas l'essentiel des composants du mélange. En effet, la présence de signaux nouveaux dans différentes zones de déplacement chimique est significative de la coordination de ligands sur le centre métallique de niobium. Tout d'abord, les signaux compris entre 5,5 et 8,0 ppm, dont certains sont bien définis et particulièrement blindés, correspondraient aux protons aromatiques des ligands BINOL coordonnés au niobium (signaux normalement compris entre 7,1 et 8,0 ppm pour le (*R*)-BINOL seul). Les signaux entre 4 et 4,75 ppm et ceux entre 0,5 et 1,5 ppm correspondraient quant à eux aux protons des groupements éthanolates ou éthanols coordonnés eux aussi au niobium. Ceci est d'ailleurs confirmé par l'expérience COSY qui met en évidence la présence de protons diastéréotopiques pour les groupements CH_2 des ligands éthanolates ou éthanols.

Des expériences RMN ^{13}C et ^{93}Nb ont également été tentées sur ce mélange. Malheureusement, même après optimisation des paramètres expérimentaux, celles-ci ne nous ont pas permis d'identifier de signaux significativement distincts de la ligne de base.

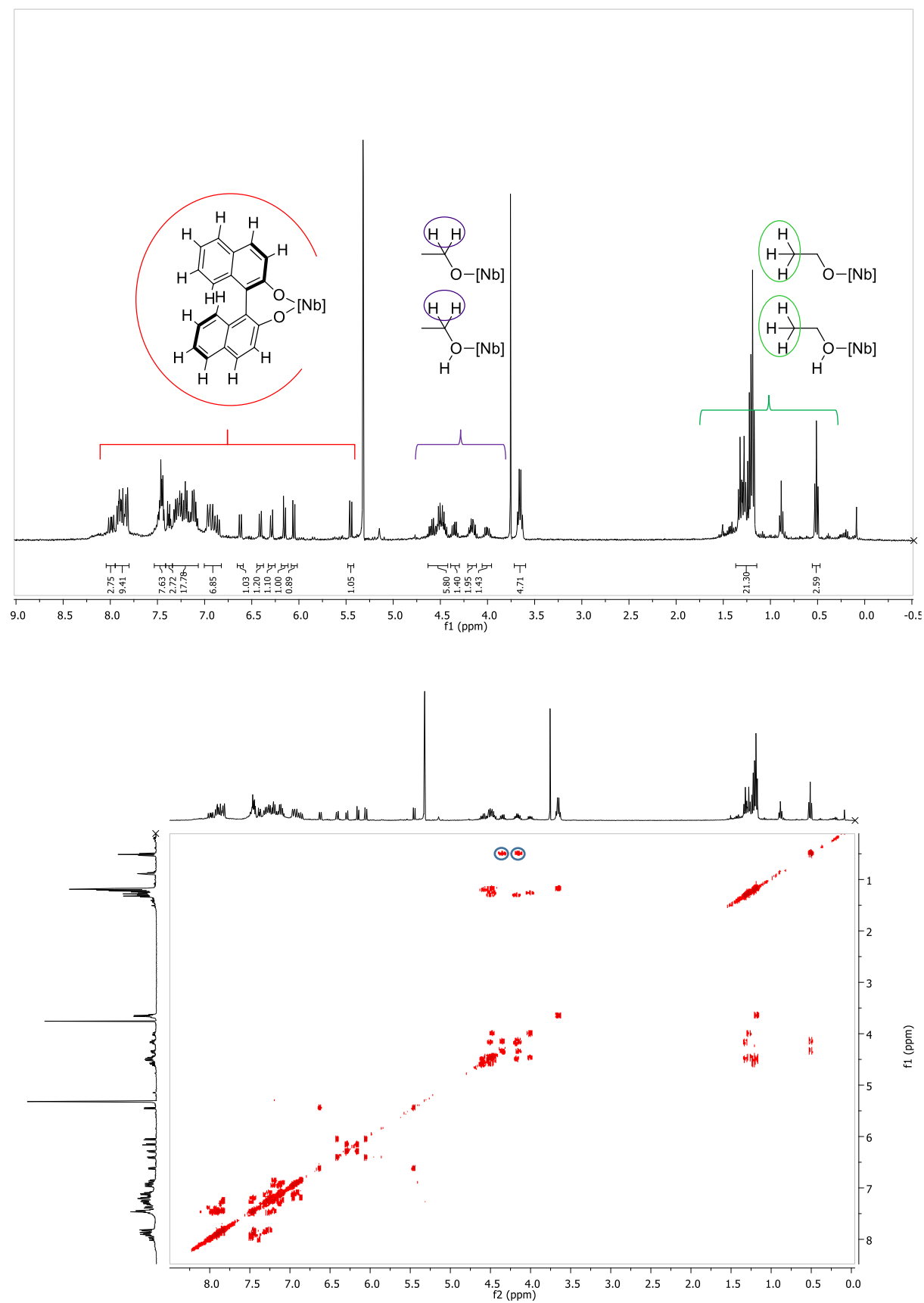


Figure IV.3. Analyses RMN ^1H à 1 et 2 dimensions sur le système catalytique dans le CD_2Cl_2

De ces expériences, nous pouvons conclure que le mélange est relativement propre, même si plusieurs espèces sont présentes, dont des traces de solvant et de réactifs de départ. La formation de ce mélange est reproductible, et même si celui-ci ne nous a pas permis de retrouver les mêmes résultats que ceux obtenus en formant le complexe *in situ*, il s'agit tout de même d'un système catalytique actif, puisque 23 % de rendement et 68 % d'excès énantiomérique avaient été obtenus pour le produit de cyclisation (Schéma IV.4, équation 1). Malgré tout, ces analyses ne nous permettent pas de conclure quant à la nature des complexes de niobium présents en solution.

IV.5. Mise en évidence d'un problème de reproductibilité

Après avoir déterminé que la meilleure solution restait de préparer le complexe catalytique actif *in situ*, un travail d'optimisation et d'exemplification a été réalisé. Cependant, au cours de cette étape, nous avons découvert un problème important de reproductibilité, autant en termes de réactivité et de rendement qu'en termes d'énantiosélectivité. En effet, dans les mêmes conditions réactionnelles, les résultats étaient susceptibles de varier du tout au tout : dans un cas le produit de cyclisation était généré avec des rendements supérieurs à 50 % et des excès énantiomériques supérieurs à 75 %, alors que dans d'autres cas aucune réactivité n'était observée. Pensant dans un premier temps que le problème venait de la précision quant à la quantité d'eau présente dans le mélange réactionnel, les conditions opératoires ont été améliorées de manière à obtenir une précision de l'ordre de 1 mol %. Pourtant, même avec une telle précision, la reproductibilité n'était pas pour autant meilleure.

A partir de là, un travail conséquent a été réalisé de manière à adapter le mode opératoire : l'objectif n'était pas tant d'améliorer les résultats mais surtout de tenter de mettre au point une procédure totalement reproductible. Pour cela, un certain nombre de paramètres ont été étudiés :

- L'ordre d'addition de chacun des éléments constituant le système catalytique
- La durée d'addition de chaque élément dans le mélange
- Le temps d'agitation entre chaque addition
- La température du mélange à chaque addition
- La puissance de l'agitation pour chaque addition (notamment pour celle de l'eau)
- La manière avec laquelle l'eau était ajoutée (micro-seringue/micropipette, directement dans le mélange/sur la paroi du Schlenk)

- L'échelle sur laquelle la réaction était effectuée
- L'intensité du flux d'argon dans le système (réaction effectuée en tube scellé, réaction effectuée en Schlenk avec un faible flux d'argon ou un flux intense)
- L'utilisation d'un second additif (alcools ou *N*-méthylimidazole)

Finalement, aucune de ces tentatives n'a permis l'obtention d'un protocole reproductible. Les résultats présentés précédemment ont pu être obtenus à nouveau, et ce à différentes reprises mais jamais de manière générale. En présence de tamis moléculaire activé, ils ont même pu être améliorés (Schéma IV.5). Dans ce cas, le complexe a été préparé *in situ*, dans les mêmes conditions que précédemment, mais cette fois-ci le mélange a ensuite été transvasé dans un autre Schlenk contenant du tamis moléculaire activé, puis le substrat a été ajouté dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, le produit de cyclisation a été isolé avec un rendement de 64 % et un excellent excès énantiomérique de 96 %.

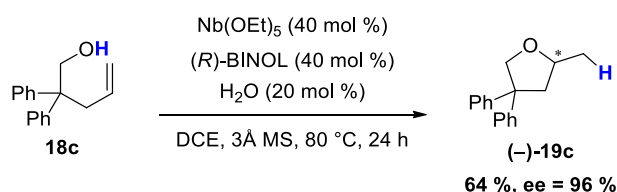


Schéma IV.5. Hydroalkoxylation du 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol catalysée en présence de tamis moléculaire

Même si les bons résultats présentés ici ont pu être obtenus à différentes reprises, les problèmes de reproductibilité constatés n'ont malheureusement pas permis d'aller plus loin dans l'optimisation des conditions réactionnelles, ni dans la tentative d'exemplification de cette réaction. Ces travaux sont toujours en cours et d'autres essais seront réalisés dans le but d'établir un protocole fiable et efficace.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce projet, nous avons tenté de mettre au point un système catalytique efficace pour une réaction encore peu étudiée et pour laquelle aucune méthode générale n'existe à ce jour : l'hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'alcènes. La stratégie choisie pour générer l'induction de chiralité a été d'utiliser un complexe de niobium portant un ligand chiral. Pour cela, une première étude a permis de montrer que le ligand BINOL, par rapport à d'autres familles de ligands chiraux plus sophistiqués, était un ligand de choix en catalyse au niobium, ce qui est en accord avec les méthodologies de catalyse stéréosélective au niobium proposées dans la littérature.

Malheureusement, les premiers essais ont montré que la catalyse *via* le pentachlorure de niobium(V) en présence de (*R*)-BINOL ne permettait pas, dans les différentes conditions réactionnelles testées, de générer une stéréosélectivité intéressante, le meilleur excès énantiomérique obtenu avec ce système étant de 14 %. La source de niobium(V) a donc été modifiée en faveur d'un autre complexe commercial : le pentaéthanolate de niobium(V). En présence de ce complexe et du ligand (*R*)-BINOL, la réaction s'est avérée particulièrement sensible à la présence d'eau, et un nouveau système catalytique inattendu a été mis en évidence. En effet, en présence d'un demi-équivalent d'eau par rapport au mélange Nb/ligand, des résultats plus que prometteurs ont pu être obtenus, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %. Ceci est tout à fait remarquable, en particulier dans le contexte où nous nous sommes placés tout au long de nos recherches, avec un objectif prioritaire de proposer des méthodologies basées sur l'utilisation de catalyseurs abondants et surtout peu coûteux. Au vu des précédents de la littérature relatifs à cette réaction d'hydroalkoxylation d'alcènes énantiosélective, ce système catalytique pourrait tout à fait rivaliser avec ce qui avait été proposé par le passé, et même plus encore.

Cependant, un problème majeur de reproductibilité a été identifié, ce qui a mis un frein à toute tentative d'optimisation des conditions réactionnelles, et surtout d'exemplification de cette méthode. Pour expliquer cette difficulté à reproduire les expériences avec ce système, différents aspects peuvent être pointés du doigt. D'une part il apparaît évident que cette réaction montre une sensibilité non négligeable à la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Ainsi toute imprécision expérimentale pourrait avoir des conséquences sur les résultats obtenus si l'on considère la grande diversité des liaisons Nb–O susceptibles de se former ou de se rompre

au niveau du système catalytique (ligand hydroxy, ligand oxo ponté ou non, polymérisation des complexes de niobium...). De plus, même si des analyses RMN ^1H (en l'absence de substrat) ont révélé un mélange catalytique assez propre, il faut envisager la possibilité d'avoir plusieurs espèces de niobium présentes en même temps en solution. Sans compter que bon nombre de ligands oxygénés sont présents dans le mélange réactionnel : le BINOL, l'éthanol, l'eau et le substrat. Pour cette raison, des expériences RMN plus approfondies devraient être envisagées, de manière à mieux comprendre l'évolution des espèces au cours de la réaction. D'autre part, changer la source de niobium en passant de NbCl_5 à $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ nous avait permis d'améliorer l'efficacité du système catalytique et sa capacité à induire une chiralité. Changer à nouveau la source de niobium en faveur de complexes de type $\text{Nb}(\text{OMe})_5$ ou $\text{Nb}(\text{OiPr})_5$ nous permettrait peut-être de mieux contrôler la formation des complexes chiraux de niobium(V).

Finalement, cette étude a pleinement révélé le potentiel de la catalyse au niobium tout en mettant en avant sa complexité. Et si les résultats obtenus ici sont aussi frustrants qu'encourageants, ils mettent en évidence un fait essentiel : la catalyse énantiosélective au niobium pour cette réaction d'hydroalkoxylation est possible, mais l'élaboration d'une méthode viable tant au laboratoire que pour de potentielles applications industrielles prendra du temps.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons pu développer de nouvelles méthodologies reposant sur la catalyse à base de métaux non nobles tels que le cobalt et le niobium.

Le complexe de cobalt $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ a été défini comme catalyseur de choix pour l'hydroboration régio- et stéréosélective d'alcynes. Une large famille d'esters vinylboroniques trisubstitués a été synthétisée, avec une régiosélectivité soumise au facteur stérique, et une stéréosélectivité toutefois variable selon qu'il y ait une étape d'isomérisation ou non. D'un point de vue mécanistique, une étape clé régiodéterminante de borocobaltation a été suggérée. Dans des conditions réactionnelles similaires, une méthodologie de diboration d'alcynes a aussi été développée et même si le mécanisme de cette réaction n'a pas été élucidé, des esters vinylboroniques tétrasubstitués ont pu être synthétisés. Ces études ont ouvert la voie à l'utilisation de ce catalyseur pour des réactions de fonctionnalisation d'alcynes et il semblerait que ce concept puisse s'étendre à d'autres réactions telles que la silaboration.

En catalyse au niobium, un système catalytique basé sur l'utilisation de niobium(V) cationique a été employé pour le développement d'une méthode générale d'hydrofonctionnalisation intramoléculaire d'alcènes. En effet, la combinaison de pentachlorure de niobium(V) et d'un sel d'argent permet de catalyser efficacement des réactions d'hydroalkoxylation, d'hydroamination, d'hydrocarboxylation et d'hydroamidation. Ceci a permis la synthèse d'une large famille d'hétérocycles incluant même des composés spiro. Une étude mécanistique a été réalisée sur ce système et a permis de mettre en évidence deux mécanismes potentiels, l'un faisant intervenir le niobium comme acide de Lewis et l'autre incluant la génération d'acide de Brønsted dans le milieu. Le champ d'application de ce système mériterait encore d'être élargi à d'autres types de transformations, et concernant la réaction d'hydrofonctionnalisation, il serait intéressant d'étudier sa version intermoléculaire en catalyse au niobium cationique.

Enfin, l'hydroalkoxylation intramoléculaire énantiosélective d'alcènes a été étudiée en catalyse au niobium(V) sur un substrat : le 2,2-diphénylpent-4-èn-1-ol. Un système catalytique ternaire comprenant le pentaéthanolate de niobium(V), le (*R*)-BINOL et l'eau a été identifié comme efficace pour cette réaction, aussi bien en termes de réactivité que de stéréosélectivité. En effet d'excellents résultats, meilleurs encore que ce rapportés dans la littérature, ont pu être obtenus avec ce système. Malheureusement, aucun protocole reproductible n'a pu être mis en évidence à ce jour, et la nature de l'espèce catalytique active n'a pas pu être identifiée. Malgré

Conclusion générale

la complexité évidente de ce projet, les résultats obtenus avec un tel système doivent être pris en compte comme base de départ pour des travaux plus poussés en catalyse stéréosélective au niobium.

Finalement, de nouvelles méthodologies ont pu être proposées et de nouvelles portes ont été ouvertes dans les domaines de la catalyse au cobalt et au niobium. Chacun de ces systèmes présente des avantages et des inconvénients, et il est clair que pour considérer ces réactions comme étant éco-compatibles, il faudrait réaliser un travail d'optimisation bien plus conséquent, en revoyant les conditions réactionnelles utilisées (solvant, température) et les procédés employés (réaction, purification). Cela dit, ces différents travaux auront tout de même permis de mettre en exergue les propriétés bénéfiques du cobalt et du niobium pour des applications en catalyse, en espérant qu'ils ouvrent la voie à de nouvelles recherches dans ce domaine.

Partie Expérimentale

Partie Expérimentale

I. General remarks

Unless special mention, all reactions were carried out in oven-dried glassware under argon atmosphere with magnetic stirring. All commercially available compounds were used as received when not precised.

Purifications

Toluene was purified with the Puresolv Micro solvent purification system and degassed by sparging argon. THF and Et₂O were purified by mean of distillation under dry nitrogen atmosphere on sodium benzophenone ketyl and degassed by sparging argon. CH₂Cl₂ and DCE were purified by mean of distillation under dry nitrogen atmosphere on CaH₂.

Chromatographic purification of products were accomplished using force-flow chromatography on DAVISIL 60 Å (40 – 63 µm ; pH = 7.3) silica gel according to the method of Still.²¹³ Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F254 silica gel plates. TLC visualization was performed by fluorescence quenching (λ = 254 nm), dipping in KMnO₄ or *p*-anisaldehyde stains. Filtrations through Celite were performed using Hyflo Super Cel from Fluka. Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporatory.

Analyzes

¹H NMR spectra were recorded on a Bruker 400 AVANCE or 300 AVANCE (400 and 300 MHz respectively) and are referenced relatively to residual CDCl₃ protons signals at δ 7.26 ppm. ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker 400 AVANCE or 300 AVANCE (100 and 75 MHz respectively) and are referenced relatively to CDCl₃ at δ 77.16 ppm. ¹¹B and ¹⁹F NMR spectra were recorded on a Bruker 400 AVANCE (400 MHz) using respectively pinacolborane (δ 28.1 ppm) and trifluorotoluene (δ – 63.7 ppm) as external references. Data are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet, bs = broad signal), integration and coupling constant (*J*, Hz).

IR spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 (ATR diamond) and are reported in terms of frequency of absorption (cm⁻¹).

²¹³ W. C. Still, M. Kahn, A. J. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

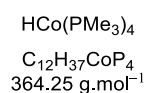
Melting points (m.p.) were measured on a Kofler bench or a Bibby Stuart Scientific melting point apparatus SMP3 and were uncorrected.

High resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed at the IPCM on a Bruker MicroTof mass spectrometer.

II. Experimental section for the hydroboration and diboration of internal alkynes

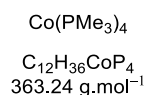
II.1. Preparation of the low-valent cobalt complexes

Tetrakis(trimethylphosphine)hydridocobalt



Under argon atmosphere, Co(acac)_2 (1 equiv., 10 mmol, 2.57 g) was introduced to a Schlenk flask attached to a vacuum manifold. Commercial trimethylphosphine 1.0 M solution in THF (4 equiv., 40 mmol, 40 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 15 min, NaBH_4 (2 equiv., 20 mmol, 0.77 g) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum. Degassed pentane was added (60 mL), the yellow solution was cool down to -78°C and filtered *via* cannula. Pentane was removed under vacuum to give $\text{HCo(PMe}_3)_4$ as a yellow solid (1.60 g, 44 %) which was identical to the reported literature compound.²¹⁴ The complex was subsequently dried and stored in a glove box. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ : 1.25 (s, 36 H), -17.35 (quint, $J = 32.7$ Hz, 1H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ : 27 (12C) ; $^{31}\text{P NMR}$ (160 MHz, C_6D_6) δ : 0.09 (br s).

Tetrakis(trimethylphosphine)cobalt



In a Schlenk flask attached to a vacuum manifold, CoCl_2 (1 equiv., 15.4 mmol, 2.00 g) and a commercial trimethylphosphine 1.0 M solution in THF (4.8 equiv., 73.7 mmol, 73.7 mL) were added, under an argon atmosphere, to a suspension of magnesium (1.6 equiv., 24.7 mmol, 600

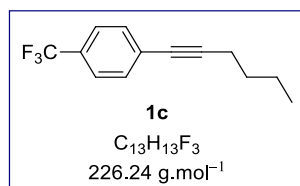
²¹⁴ H.-F. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *11*, 904.

mg) activated by a mixture of anthracene (0.025 equiv., 0.39 mmol, 50 mg) and 1,2-dibromoethane (4 drops) in THF (1 mL). The dark black/golden solution was stirred at room temperature for 24 h and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting dark brown solid was dissolved twice in degassed pentane allowing separation of impurities by filtration *via* cannula. The resulting brown solution was concentrated under reduced pressure and $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ was obtained as a dark brown solid (5.4 g, 97 %) and stored in a glove box. This catalyst has already been fully characterized in the literature.²¹⁵

II.2. Preparation of alkynes

Starting alkynes **1a**, **1b**, **1e**, **1f**, **1o**, **1p** and **1q** are commercially available and were purchased from either Sigma Aldrich or Alfa Aesar.

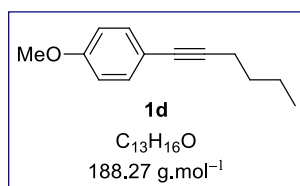
1-(Hex-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (**1c**)



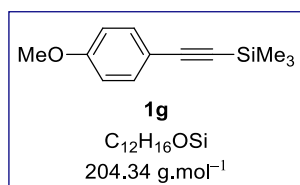
To a dried round-bottomed flask under argon were added 4-iodobenzotrifluoride (1.0 equiv., 10.0 mmol, 2.72 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol %, 0.5 mmol, 0.351 g) and CuI (10 mol %, 1.0 mmol, 0.19 g). Then triethylamine (20 mL) and 1-hexyne (1.2 equiv., 12 mmol, 1.4 mL) were added and the mixture was stirred at rt until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether) afforded 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1c** (1.92 g, 85 %) as a pale yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²¹⁶ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 131.9 (2C), 129.4 (q, J = 32 Hz), 128.2, 125.2 (q, J = 3.8 Hz, 2C), 124.2 (q, J = 270 Hz), 93.3, 79.5, 30.6, 22.0, 19.1, 13.6.

²¹⁵ H.-F. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 343.

²¹⁶ J. Peng, C. Chen, J. Chen, X. Su, C. Xi, H. Chen, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3776–3779.

1-(Hex-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene (1d)

To a dried round-bottomed flask under argon were added 4-iodoanisole (1.0 equiv., 10.0 mmol, 2.34 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %, 0.5 mmol, 0.351 g) and CuI (10 mol %, 1.0 mmol, 0.19 g). Then triethylamine (20 mL) and 1-hexyne (1.2 equiv., 12 mmol, 1.4 mL) were added and the mixture was stirred at rt until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 97/3) afforded 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene **1d** (1.83 g, 97 %) as a pale yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²¹⁷ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 159.0, 132.8 (2C), 116.3, 113.8 (2C), 88.7, 80.2, 55.2, 31.0, 22.0, 19.1, 13.6.

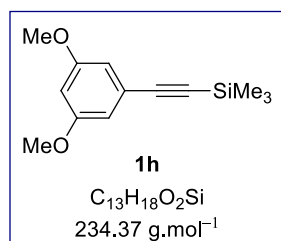
((4-Methoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane (1g)

To a dried round-bottomed flask under argon were added 4-iodoanisole (1.0 equiv., 10.0 mmol, 2.34 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol %, 0.2 mmol, 0.140 g) and CuI (6 mol %, 0.6 mmol, 0.114 g). Then triethylamine (30 mL) and trimethylsilylacetylene (1.2 equiv., 12 mmol, 1.7 mL) were added and the mixture was stirred at rt for 4 h until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was quenched with a 2.0 M solution of aqueous HCl. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 95/5) afforded ((4-methoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane **1g** (1.90 g, 93 %) as

²¹⁷ B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070–14072.

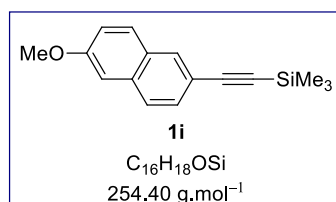
a pale yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²¹⁸ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.24 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 159.7, 133.5 (2C), 115.3, 113.8 (2C), 105.2, 92.4, 55.3, 0.1 (3C).

((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane (1h)



To a dried round-bottomed flask under argon was added 1-ethynyl-3,5-dimethoxybenzene (1.0 equiv., 4.15 mmol, 672.7 mg) in distilled THF (25 mL). The solution was cooled to -78 °C and a 0.5 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.2 equiv., 4.98 mmol, 2.0 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h while being kept at -78 °C then TMSCl (1.2 equiv., 4.98 mmol, 0.64 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h more at -78 °C and then allowed to reach rt. The reaction mixture was stirred until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion. Then the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL) and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (50 mL). The resulting organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. ((3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane **1h** was obtained as a beige solid (0.843 g, 87 %), which was identical to the reported literature compound.²¹⁹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.60 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 0.25 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 159.8 (2C), 123.7, 109.0 (2C), 104.4, 101.6, 93.1, 54.8 (2C), -0.6 (3C).

((6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethynyl)trimethylsilane (1i)

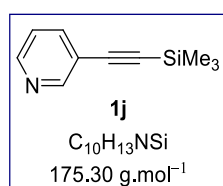


²¹⁸ Y. Wang, B. Huang, S. Sheng, M. Cai, *J. Chem. Research* **2007**, 728–732.

²¹⁹ L. Gehringer, C. Bourgoigne, D. Guillon, B. Donnio, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3856–3867.

To a dried round-bottomed flask under argon was added 2-ethynyl-6-methoxynaphthalene (1.0 equiv., 3.34 mmol, 628.0 mg) in distilled THF (25 mL). The solution was cooled to -78°C and a 0.5 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.2 equiv., 4.00 mmol, 1.6 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 1 h while being kept at -78°C then TMSCl (1.2 equiv., 4.00 mmol, 0.51 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h more at -78°C and then allowed to reach rt. The reaction mixture was stirred until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion. Then the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (50 mL). The resulting organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. ((6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethynyl)trimethylsilane **1i** was obtained as a beige solid (0.757 g, 89 %), which was identical to the reported literature compound.²²⁰ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.18–7.06 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 0.28 (s, 9H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.4, 134.3, 131.9, 129.4, 129.3, 128.4, 126.7, 119.4, 118.1, 105.9, 105.8, 93.7, 55.4, 0.1 (3C).

3-((Trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (**1j**)

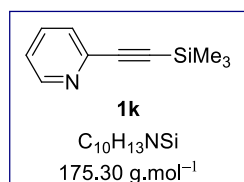


To a dried round-bottomed flask under argon were added 3-iodopyridine (1.0 equiv., 2.44 mmol, 500.0 mg), ethynyltrimethylsilane (1.2 equiv., 2.92 mmol, 0.41 mL), CuI (10 mol %, 0.24 mmol, 45.5 mg) and diisopropylamine (10 mL). Then, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol %, 0.24 mmol, 171.3 mg) was added and the reaction mixture was stirred at rt until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion (3 h). The reaction was filtered over celite, eluting with ethyl acetate and a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (buffered SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 100/0 to 90/10) affording 3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **1j** as a red oil (0.215 g, 50 %), which was identical to the

²²⁰ Y. Arakawa, H. Furuya, G.-I. Konishi, *Polym. Bull.* **2013**, *70*, 47–57.

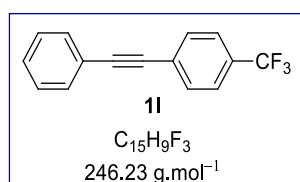
reported literature compound.²²¹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 0.26 (d, J = 3.4 Hz, 9H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 153.1, 149.2, 139.2, 123.3, 120.7, 101.9, 98.7, 0.2 (3C).

2-((Trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (**1k**)



To a dried round-bottomed flask under argon were added 2-iodopyridine (1.0 equiv., 2.44 mmol, 500.0 mg), ethynyltrimethylsilane (1.2 equiv., 2.92 mmol, 0.41 mL), CuI (10 mol %, 0.24 mmol, 45.5 mg) and diisopropylamine (10 mL). Then, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol %, 0.24 mmol, 171.3 mg) was added and the reaction mixture was stirred at rt until TLC analysis indicated that the reaction had gone to completion (3 h). The reaction was filtered over celite, eluting with ethyl acetate and a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (buffered SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 100/0 to 90/10) affording 2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **1k** as a brown oil (0.223 g, 52 %), which was identical to the reported literature compound.²²¹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 6.6, 5.7 Hz, 1H), 0.15 (s, 9H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 149.9, 136.0, 128.4, 127.2, 122.9, 103.6, 94.8, -0.3 (3C).

1-(Phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (**1l**)

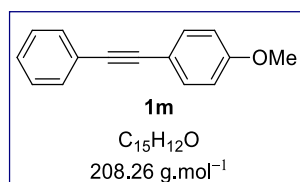


To a dried round-bottomed flask under argon were added 4-iodobenzotrifluoride (1.0 equiv., 5.0 mmol, 1.36 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol %, 0.1 mmol, 70.2 mg), CuI (4 mmol %, 0.2 mmol,

²²¹ T. A. Zeidan, S. V. Kovalenko, M. Manoharan, R. J. Clark, I. Ghiviriga, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4270–4285.

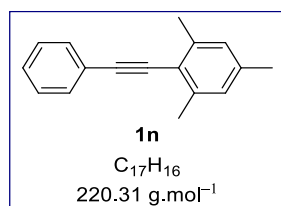
38.2 mg) and phenylacetylene (1.1 equiv., 5.5 mmol, 0.61 mL). Then, THF (10 mL) and triethylamine (10 mL) were added sequentially and the reaction mixture was allowed to stir at rt overnight. Water (15 mL) was added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether) afforded 1-(phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1l** as a yellowish solid (1.22 g, 99 %), which was identical to the reported literature compound.²²² **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66–7.59 (m, 4H), 7.58–7.53 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 3H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 131.8 (2C), 131.7 (2C), 129.9 (q, $J = 32.3$ Hz), 128.8, 128.4 (2C), 127.1, 125.3 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 124.0 (q, $J = 273.6$ Hz), 122.6, 91.8, 88.0.

1-Methoxy-4-(phenylethynyl)benzene (**1m**)



To a dried round-bottomed flask under argon were added 4-iodoanisole (1.0 equiv., 5.0 mmol, 1.17 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 mol %, 0.1 mmol, 70.2 mg), CuI (4 mmol %, 0.2 mmol, 38.2 mg) and phenylacetylene (1.1 equiv., 5.5 mmol, 0.61 mL). Then, triethylamine (20 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at rt overnight. Water (15 mL) was added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ EtOAc ; 95/5) afforded 1-methoxy-4-(phenylethynyl)benzene **1m** as a yellow solid (1.03 g, 99 %), which was identical to the reported literature compound.²²² **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54–7.45 (m, 4H), 7.38–7.31 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 133.0 (2C), 131.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 123.6, 115.4, 114.0 (2C), 89.4, 88.1, 55.3.

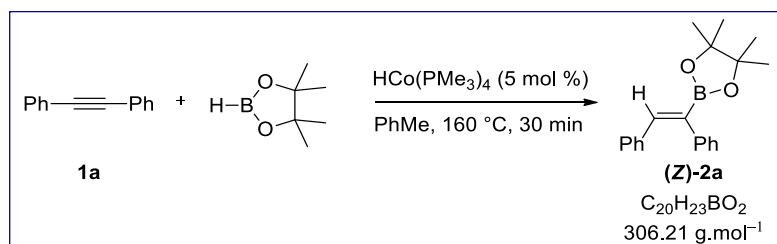
²²² S. Fu, N.-Y. Chen, X. Liu, Z. Shao, S.-P. Luo, Q. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8588–8594.

1,3,5-Trimethyl-2-(phenylethynyl)benzene (1n)

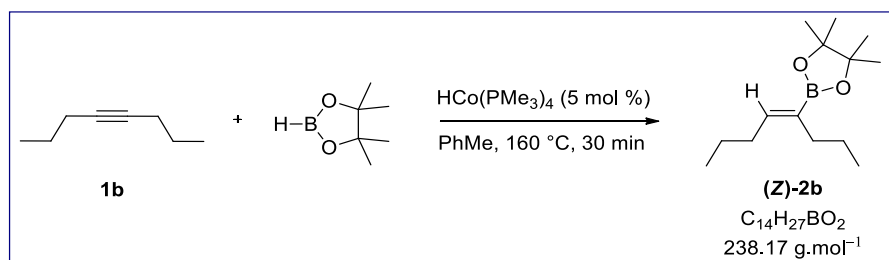
To a dried round-bottomed flask under argon were added 2-iodo-1,3,5-trimethylbenzene (1.0 equiv., 5.0 mmol, 1.23 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol %, 0.1 mmol, 70.2 mg), CuI (4 mmol %, 0.2 mmol, 38.2 mg) and phenylacetylene (1.1 equiv., 5.5 mmol, 0.61 mL). Then, triethylamine (20 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at reflux overnight. Water (25 mL) was added to the reaction mixture, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 99/1) afforded 1,3,5-trimethyl-2-(phenylethynyl)benzene **1n** as a colorless oil (0.84 g, 76 %), which was identical to the reported literature compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56–7.53 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 3H), 6.91 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.31 (s, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 140.1, 137.8, 132.5, 131.3 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 124.0, 120.0, 97.0, 87.4, 21.3, 21.0 (2C).

II.3. Cobalt catalyzed hydroboration of internal alkynes**II.3.1. Characterization data of the hydroboration products****General procedure A: hydroboration of alkynes with pinacolborane**

In a glove box, a microwave reaction vial (0.5-2 mL) was charged with HCo(PMe₃)₄ (5 mol %, 0.05 mmol, 18.2 mg) and then sealed. Next, it was added a degassed mixture of the corresponding alkyne (1 equiv., 1.00 mmol) and pinacolborane 97 % (1.05 equiv., 1.05 mmol, 157 μL) in toluene (1 mL). The reaction was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with petroleum ether (2 mL), filtered through a plug of silica and washed with diethyl ether (3 × 10 mL). The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂ ; mixtures of pentane/Et₂O as eluents) to afford the final products.

(Z)-2-(1,2-Diphenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2a

The general procedure **A** was applied to diphenylacetylene **1a** (1 equiv., 1.00 mmol, 180.0 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 99/1 to 98/2) afforded the title compound as a white solid (261.0 mg, 85 % yield) as a 87/13 mixture of (*Z/E*) isomers. The major product, the isomer (**Z**)-**2a** was isolated by flash chromatography for characterization, which is in good accordance with the reported literature compound.²²³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 (s, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.26–7.20 (m, 3H), 7.16–7.08 (m, 5H), 1.35 (s, 12H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 143.3, 140.6, 137.1, 130.1 (2C), 129.0 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 126.4, 83.9 (2C), 24.9 (4C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 30.6.

(Z)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(oct-4-en-4-yl)-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2b

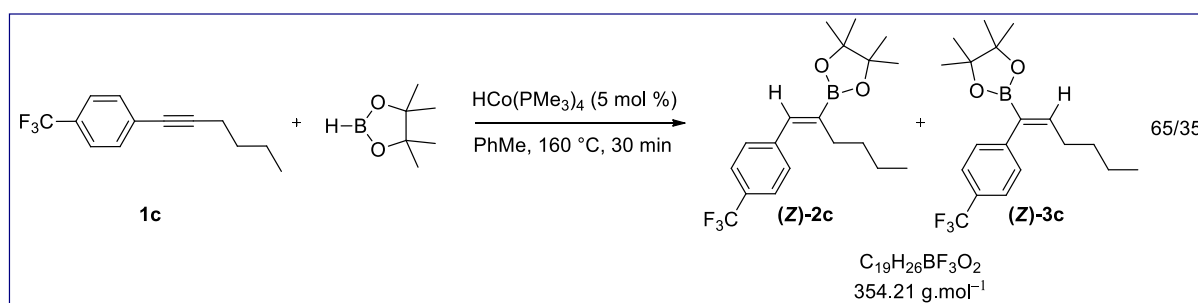
The general procedure **A** was applied to 4-octyne **1b** (1 equiv., 1.00 mmol, 147 μL) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash-chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 100/0 to 99/1) afforded the title compound (**Z**)-**2b** as a colorless oil (130.1 mg, 55 % yield) which was identical to the reported literature compound.²²⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.13–2.07 (m, 4H), 1.46–1.33 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.93–0.86 (dt, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 6H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.1, 83.1 (2C), 30.8, 30.7, 24.9 (4C), 23.5, 22.6, 14.2, 14.2. The carbon directly attached to

²²³ H. R. Kim, J. Yun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943–2945.

²²⁴ A. Grirrane, A. Corma, H. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2467–2478.

the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.4.

(Z)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2c and **(Z)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (Z)-3c**

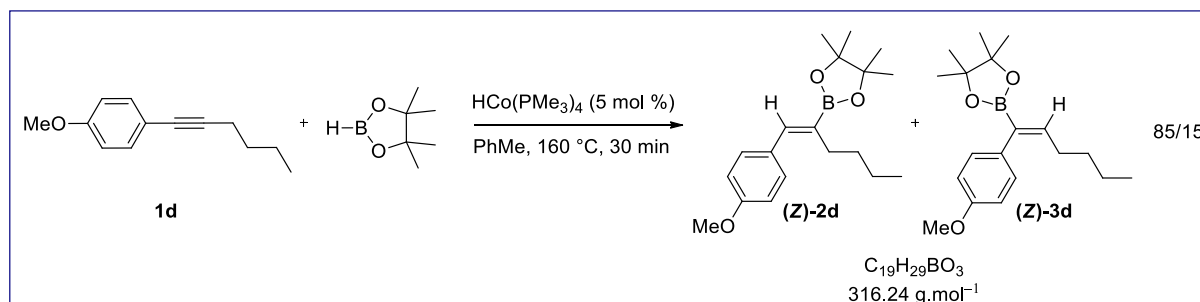


The general procedure **A** was applied to 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1c** (1 equiv., 1.00 mmol, 226.2 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 99/1 to 98/2) afforded an inseparable 65/35 mixture of the title compounds **(Z)-2c/(Z)-3c** as a colorless oil (259.7 mg, 73 % yield).

(Z)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2c : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.49–1.24 (m, 4H), 1.31 (s, 12H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.0, 140.1, 129.2 (2C), 125.2 (q, J = 3.8 Hz, 2C), 83.7 (2C), 32.2, 29.4, 24.9 (4C), 22.9, 14.1. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation and two other carbon signals are missing due to carbon fluorine coupling. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 32.1 ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : –63.4.

(Z)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (Z)-3c : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.11 (q, J = 7.4, 2H), 1.49–1.24 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.4, 141.7, 129.4 (2C), 124.9 (q, J = 3.8 Hz, 2C), 83.8 (2C), 31.5, 29.8, 24.9 (4C), 22.6, 14.0. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation and two other carbon signals are missing due to carbon fluorine coupling. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 32.1 ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : –63.2.

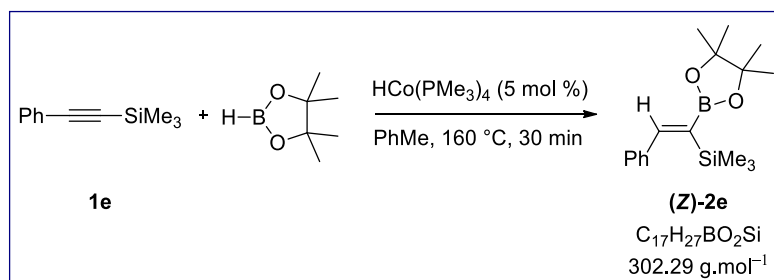
(Z)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)hex-1-en-2-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2d
and **(Z)-2-[1(4-methoxyphenyl)hex-1-en-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-3d**



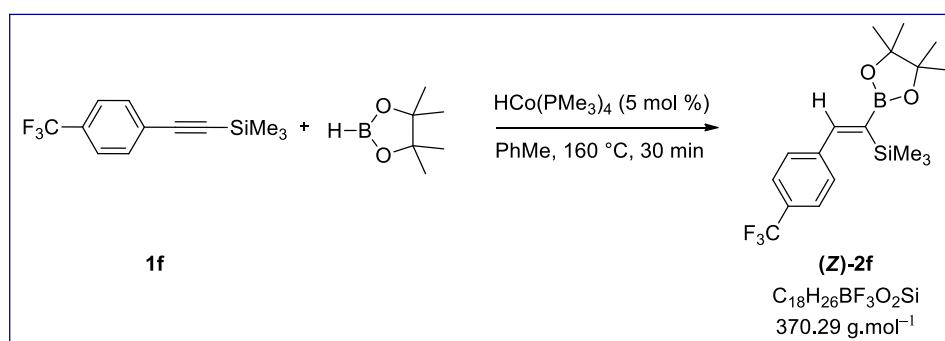
The general procedure **A** was applied to 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene **1d** (1 equiv., 1.00 mmol, 188.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 99/1 to 97/3) afforded a 85/15 mixture of the title compounds **(Z)-2d/(Z)-3d** as a colorless oil (147.0 mg, 46 % yield). The two products were isolated by an additional flash chromatography for characterization.

(Z)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)hex-1-en-2-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2d : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.32–7.29 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89–6.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.52–1.44 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.30 (s, 12H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 158.8, 141.3, 130.8, 130.6 (2C), 113.6 (2C), 83.4 (2C), 55.3, 32.3, 29.3, 24.9 (4C), 23.0, 14.2. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 30.8 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₉H₂₉BNaO₃ [*M* + Na]⁺ : 339.2105, found 339.2106 ; IR (ATR) ν : 2976, 2930, 1607, 1508, 1347, 1246, 829.

(Z)-2-[1(4-Methoxyphenyl)hex-1-en-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-3d : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.09–7.07 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 6.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.43–1.27 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 157.9, 148.1, 132.7, 130.2 (2C), 113.3 (2C), 83.5 (2C), 55.3, 31.7, 29.8, 24.9 (4C), 22.7, 14.1. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 30.2 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₉H₂₉BNaO₃ [*M* + Na]⁺ : 339.2105, found 339.2114 ; IR (ATR) ν : 2923, 1604, 1511, 1244, 830.

(Z)-Trimethyl[2-phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]silane (Z)-2e

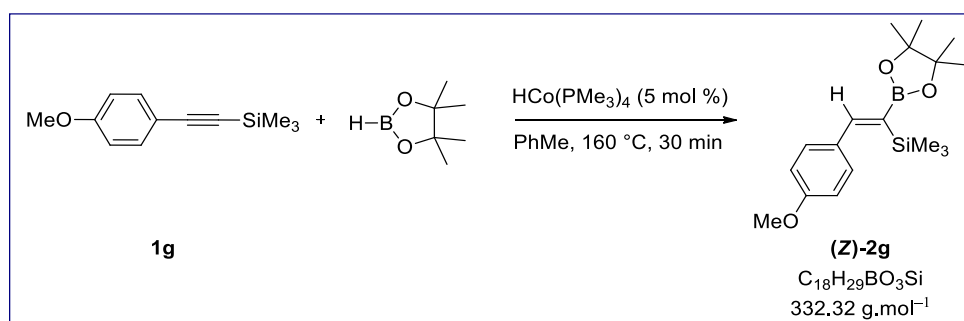
The general procedure **A** was applied to 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)-acetylene **1e** (1 equiv., 1.00 mmol, 199 μL) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 98/2) afforded the title compound **(Z)-2e** as a yellowish oil (213.6 mg, 71 % yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.31–7.21 (m, 5H), 1.30 (s, 12H), 0.00 (s, 9H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.2, 141.6, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 83.4 (2C), 25.0 (4C), 1.1 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ : 32.4 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BLiO}_2\text{Si}$ [$M + \text{Li}$] $^+$: 309.2032, found 309.2021 ; **IR** (ATR) ν : 2981, 1569, 1446, 1319, 1246, 1142, 845.

(Z)-Trimethyl[1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl] silane (Z)-2f

The general procedure **A** was applied to trimethyl((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)silane **1f** (1 equiv., 1.00 mmol, 242.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ EtOAc ; 98/2) afforded the title compound **(Z)-2f** as a white solid (314.0 mg, 85 % yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 12H), -0.01 (s, 9H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.1, 145.1, 129.6 (q, J = 32.4 Hz), 128.6 (2C), 124.8 (q, J = 3.7 Hz, 2C), 124.4 (q, J = 270 MHz), 83.6 (2C), 25.0 (4C), 1.0 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due

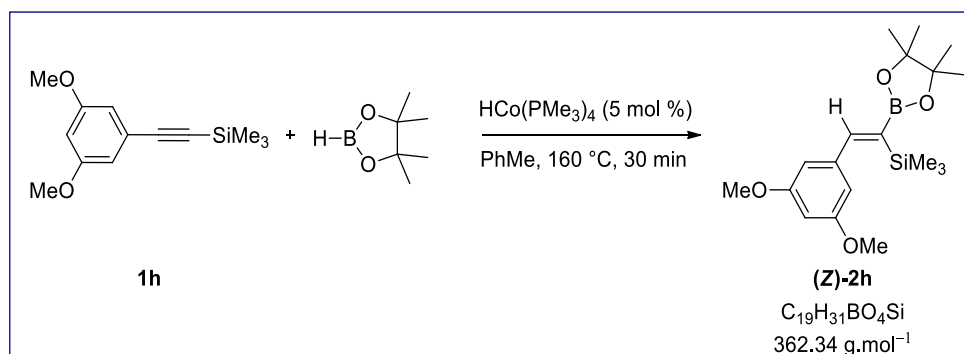
to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 32.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.4 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{NaO}_2\text{Si}$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 393.1643, found 393.1641 ; m.p. = 81 °C ; IR (ATR) ν : 2982, 1577, 1312, 1156, 1109, 1057, 833, 759.

(Z)-[2-(4-Methoxyphenyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]trimethylsilane (Z)-2g



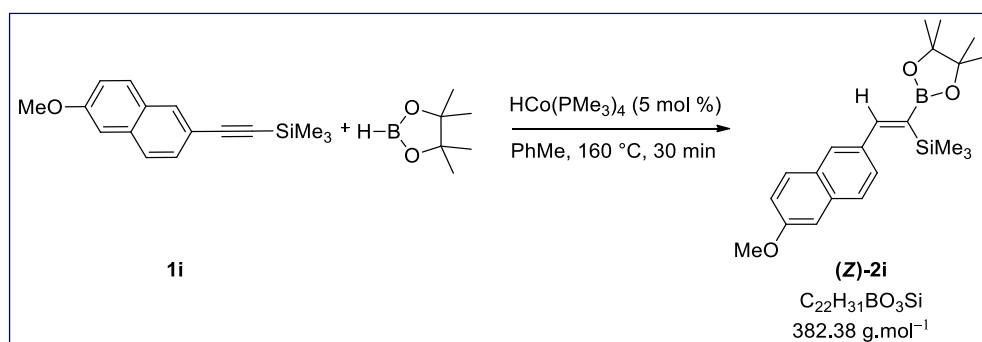
The general procedure **A** was applied to ((4-methoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane **1g** (1 equiv., 1.00 mmol, 204.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 98/2) afforded the title compound **(Z)-2g** as a white solid (189.4 mg, 57 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 7.22–7.20 (m, 2H), 6.84–6.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.29 (s, 12H), 0.04 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.4, 156.9, 134.0, 130.0 (2C), 113.2 (2C), 83.3 (2C), 55.4, 25.0 (4C), 1.2 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 31.5 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BLiO}_3\text{Si}$ [$M + \text{Li}$] $^+$: 339.2137, found 339.2131 ; m.p. = 85 °C ; IR (ATR) ν : 2985, 1606, 1557, 1504, 1466, 1308, 1241, 1139, 837, 760.

(Z)-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]trimethylsilane (Z)-2h



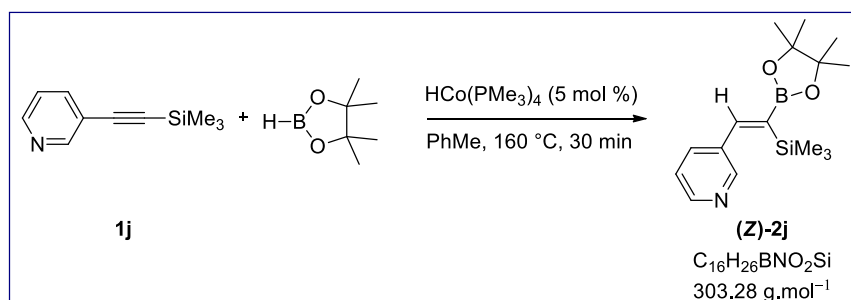
The general procedure **A** was applied to ((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane **1h** (1 equiv., 1.00 mmol, 234.4 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 97/3) afforded the title compound **(Z)-2h** as a colorless oil (240.0 mg, 66 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (s, 1H), 6.42 (m, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 1.30 (s, 12H), 0.04 (s, 9H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 160.3 (2C), 156.9, 143.6, 106.3 (2C), 100.2, 83.4 (2C), 55.5 (2C), 25.0 (4C), 1.0 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 31.4 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₉H₃₁BNaO₄Si [*M* + Na]⁺ : 385.1981, found 385.1983 ; IR (ATR) ν : 2982, 1598, 1459, 1317, 1302, 1243, 1147, 840.

(Z)-[2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]trimethylsilane (Z)-2i



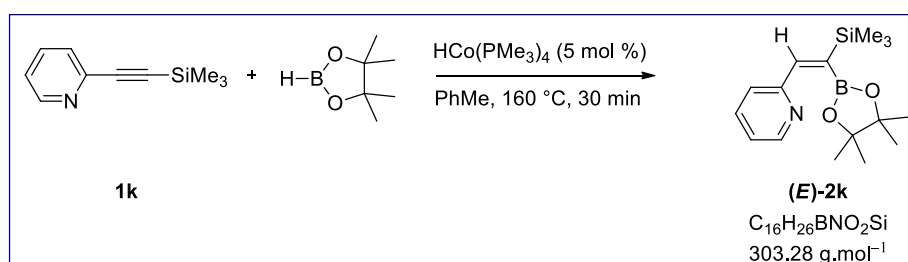
The general procedure **A** was applied to ((6-methoxynaphthalen-2-yl)ethynyl)trimethylsilane **1i** (1 equiv., 1.00 mmol, 254.4 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 98/2 to 95/5) afforded the title compound **(Z)-2i** as a white solid (285.5 mg, 75 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.16–7.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.05 (s, 9H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 158.0, 157.3, 136.8, 134.1, 129.8, 128.5, 127.5, 127.3, 126.2, 119.1, 105.9, 83.4 (2C), 55.4, 25.0 (4C), 1.2 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 31.5 ; HRMS (ESI) : calcd for C₂₂H₃₁BNaO₃Si [*M* + Na]⁺ : 405.2032, found 405.2043 ; m.p. = 102–103 °C ; IR (ATR) ν : 2972, 1571, 1313, 1262, 1138, 838.

(Z)-3-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinyl]pyridine
(Z)-2j



The general procedure **A** was applied to 3-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **1j** (1 equiv., 1.00 mmol, 175.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 80/20 to 70/30) afforded the title compound **(Z)-2j** as a colorless oil (125.4 mg, 41 % yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.51 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 12H), 0.00 (s, 9H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 152.7, 149.3, 148.7, 137.0, 135.4, 122.8, 83.6 (2C), 25.0 (4C), 1.0 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ : 32.2 ; **HRMS** (ESI) : calcd for C₁₆H₂₇BNO₂Si [$M + H$]⁺ : 304.1902, found 304.1900 ; **IR** (ATR) ν : 2980, 1590, 1470, 1325, 1311, 1247, 1141, 836.

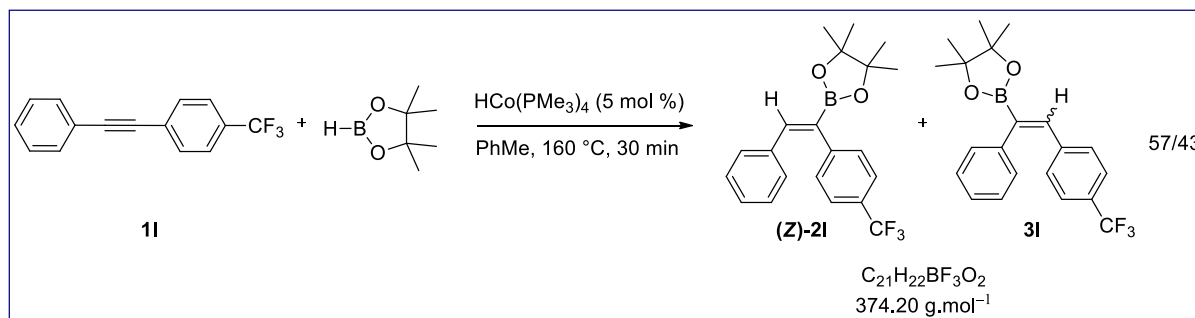
(E)-2-[1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trimethylsilyl)vinyl]pyridine
(E)-2k



The general procedure **A** was applied to 2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine **1k** (1 equiv., 1.00 mmol, 175.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 80/20 to 70/30) afforded the title compound **(E)-2k** as a brown oil (205.8 mg, 68 % yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 1.39 (s, 12H), 0.22 (s, 9H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 155.4, 146.6, 143.7, 138.3, 122.2, 122.1, 82.5 (2C), 26.2 (4C), -0.8 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected

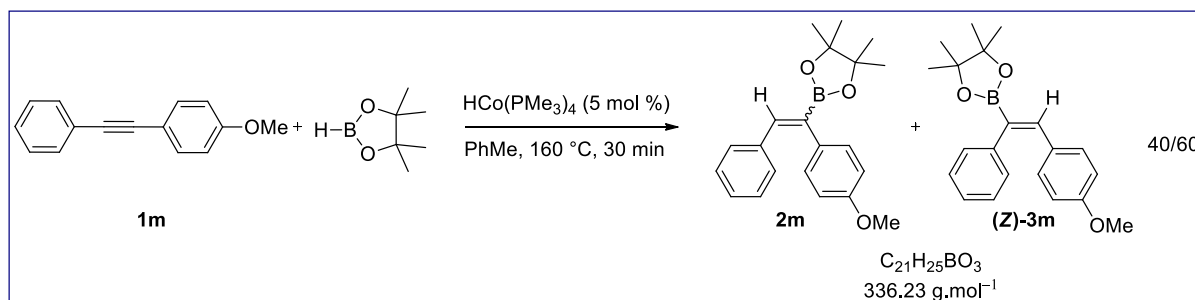
due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 27.0 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BNO}_2\text{Si}$ $[M + \text{H}]^+$: 304.1902, found 304.1911 ; **IR** (ATR) ν : 2974, 1582, 1473, 1289, 1244, 1140, 833.

(Z)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl]-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2I and **4,4,5,5-tetramethyl-2-[1-phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl]-1,3,2-dioxaborolane 3I**



The general procedure **A** was applied to 1-(phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1I** (1 equiv., 1.00 mmol, 246.2 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 97/3) afforded a 57/43 mixture of the title compounds **(Z)-2I/3I** as a pale yellow solid (216.7 mg, 58 % yield). The major product **(Z)-2I** was isolated by flash chromatography for characterization. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15–7.11 (m, 3H), 7.04–7.02 (m, 2H), 1.32 (s, 12H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.5, 136.5, 136.4, 129.9 (2C), 129.3 (2C), 128.0 (2C), 128.0, 125.2 (q, J = 3.9 Hz, 2C), 84.0 (2C), 24.8 (4C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation and two other carbon signals are missing due to carbon fluorine coupling. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 31.8 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BF}_3\text{NaO}_2$ $[M + \text{Na}]^+$: 397.1561, found 397.1566 ; **m.p.** = 112 °C ; **IR** (ATR) ν : 2985, 1610, 1322, 1168, 1117, 1062, 850, 751, 694.

2-(1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **2m and (Z)-2-(2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**Z**)-**3m****

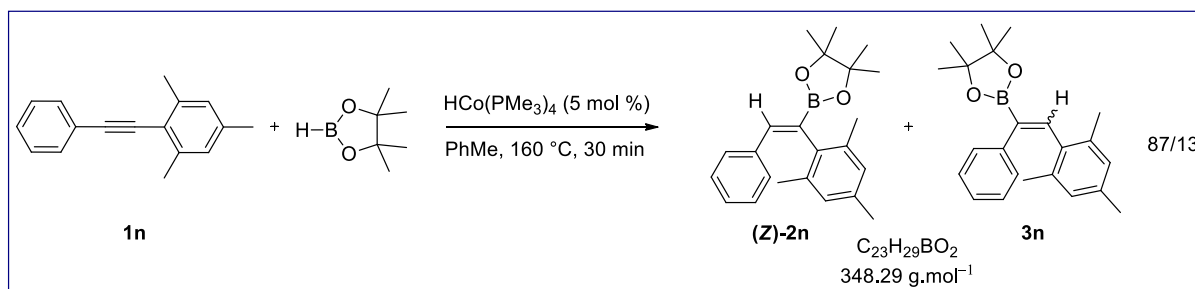


The general procedure **A** was applied to 1-methoxy-4-(phenylethynyl)benzene **1m** (1 equiv., 1.00 mmol, 208.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 93/7) afforded an inseparable 40/60 mixture of the title compounds **2m**/**(Z)-3m** as a white solid (228.2 mg, 68 % yield).

2-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **2m** : ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (s, 1H), 7.30–7.29 (m, 2H), 7.23–7.21 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), other signals are overlapped with the major product ; ^{13}C **NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.1, 140.9, 137.2, 132.5, 130.1, 129.6, 127.8, 126.1, 113.7, 83.7, other signals are overlapped with the major product. The stereoselectivity could not be assigned by NMR analysis.

(**Z**)-2-(2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**Z**)-**3m** : ^1H **NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (s, 1H), 7.20–7.17 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 3H), 7.02–6.99 (m, 2H), 6.67–6.63 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.30 (s, 12H) ; ^{13}C **NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.0, 142.7, 142.7, 131.5, 129.9, 128.8, 128.3, 127.4, 113.3, 83.6, 55.1, 24.8. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. The enumeration of carbons of each signal was not assigned due to the complexity of the mixture. ^{11}B **NMR** (128 MHz, CDCl_3) δ : 31.8.

(Z)-2-(1-Mesityl-2-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2n and **2-(2-mesityl-1-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 3n**

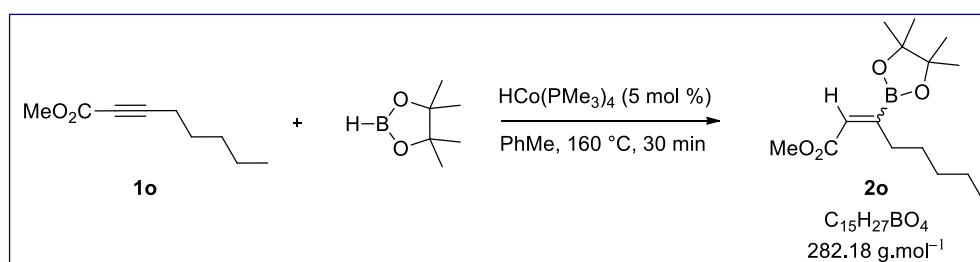


The general procedure **A** was applied to 1,3,5-trimethyl-2-(phenylethynyl)benzene **1n** (1 equiv., 1.00 mmol, 220.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 93/7) afforded an inseparable 87/13 mixture of the title compounds **(Z)-2n/3n** as a white solid (240.8 mg, 69 % yield).

(Z)-2-(1-Mesityl-2-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Z)-2n : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (s, 1H), 7.16–7.11 (m, 3H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.31 (s, 12H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 143.0, 137.5, 136.7, 135.3, 134.3, 129.1, 128.4, 128.1, 127.9, 83.5, 24.6, 21.2, 20.1. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. The enumeration of carbons of each signal was not assigned due to the complexity of the mixture. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 31.4.

2-(2-Mesityl-1-phenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 3n : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.75 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.38 (s, 12H), other signals are overlapped with the major product ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 143.4, 140.2, 136.1, 135.2, 134.2, 128.7, 127.9, 127.5, 126.1, 83.7, 24.8, 21.0, 20.2. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. The stereoselectivity could not be assigned by NMR analysis.

Methyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-2-enoate 2o



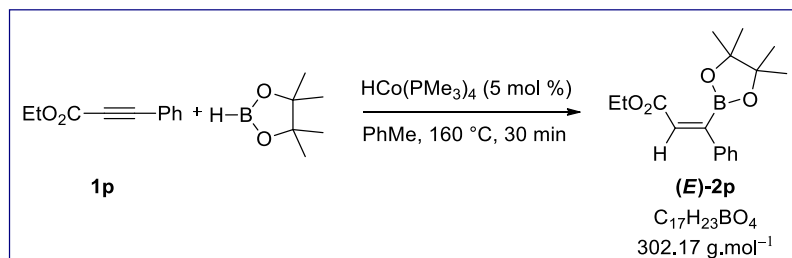
The general procedure **A** was applied to methyl 2-octynoate **1o** (1 equiv., 1.00 mmol, 168 μL) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by

flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 95/5) afforded the title compound **2o** as a colorless oil (178.1 mg, 63 % yield) as a 38/62 mixture of (*Z/E*) isomers. The two isomers were separated by flash chromatography for characterization.

(*Z*)-Methyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-2-enoate (**(Z)-2o**) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.39 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 1.45–1.38 (m, 2H), 1.32–1.28 (m, 4H), 1.26 (s, 12H), 0.88 (m, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.6, 129.3, 84.2 (2C), 51.1, 32.0, 30.2, 29.4, 24.8 (4C), 22.7, 14.1. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 30.0 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₅H₂₇BNaO₄ [*M* + Na]⁺ : 305.1897, found 305.1888 ; IR (ATR) ν : 2987, 2925, 1724, 1330, 1264, 1133.

(*E*)-Methyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-2-enoate (**(E)-2o**) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.00 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.31–1.25 (m, 4H), 0.88 (m, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.3, 125.6, 84.1 (2C), 51.7, 35.9, 31.6, 27.8, 25.0 (4C), 22.5, 14.1. The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 30.3 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₅H₂₇BLiO₄ [*M* + Li]⁺ : 289.2160, found 289.2150 ; IR (ATR) ν : 2986, 2926, 1715, 1305, 1137.

(*E*)-Ethyl 3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)acrylate (**(E)-2p**)

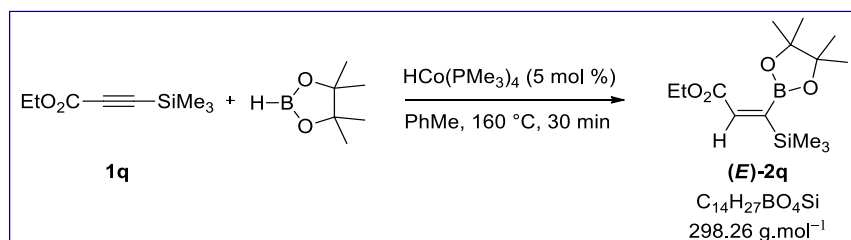


The general procedure **A** was applied to ethyl 3-phenylpropiolate **1p** (1 equiv., 1.00 mmol, 168 μL) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 90/10) afforded the title compound (**(E)-2p**) as a yellowish oil (140.7 mg, 47 % yield), which was identical to the reported literature compound.²²⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.51–7.48 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 12H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.2, 138.8, 129.2, 128.8 (2C), 127.3 (2C), 126.2, 84.5 (2C), 60.9, 25.2 (4C), 14.4.

²²⁵ A. Morinaga, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15859–15962.

The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.1.

(E)-Ethyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trimethylsilyl)acrylate (E)-2q

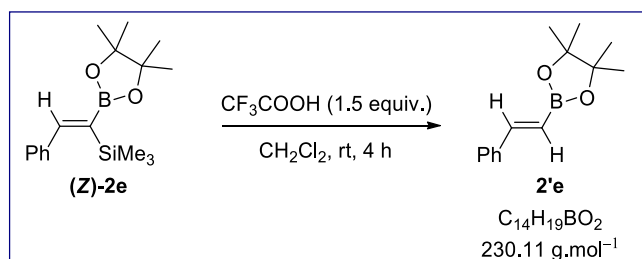


The general procedure **A** was applied to ethyl 3-(trimethylsilyl)propiolate **1q** (1 equiv., 1.00 mmol, 170.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 30 min. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 94/6) afforded the title compound **(E)-2q** as a pale yellow oil (181.9 mg, 61 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.39 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.5, 137.0, 84.0 (2C), 60.8, 25.3 (4C), 14.4, -1.4 (3C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 31.7 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{BNaO}_4\text{Si}$ [$M + \text{Na}$]⁺ : 321.1667, found 321.1672 ; **IR** (ATR) ν : 2983, 1716, 1598, 1345, 1299, 1251, 1190, 1139, 842, 757.

II.3.2. Confirmation of the regio- and stereochemistry of the hydroboration products

Desilylation reactions were performed on products **(Z)-2e** and **(Z)-2g** to confirm their structures.

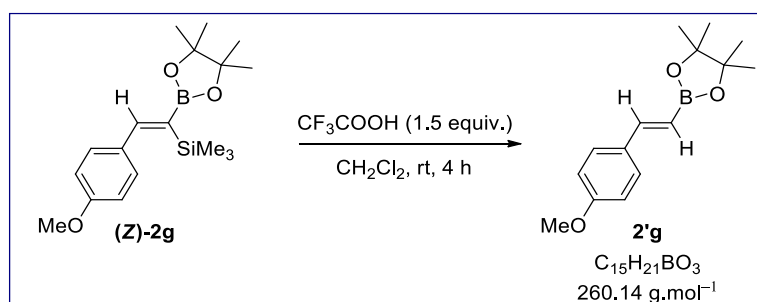
(E)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-styryl-1,3,2-dioxaborolane 2'e



To a solution of (Z)-trimethyl[2-phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]silane **(Z)-2e** (1 equiv., 0.33 mmol, 100.0 mg) in dichloromethane (4 mL) was added trifluoroacetic acid (1.5 equiv., 0.50 mmol, 38 μL). After stirring for 4 h at rt, the reaction

mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 97/3) afforded the title compound **2'e** as a colorless oil (51.1 mg, 67 % yield), which was identical to the reported literature compound.²²⁶ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50–7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 3H), 6.17 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.6, 137.6, 129.0, 128.7 (2C), 127.2 (2C), 83.5 (2C), 25.0 (4C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ : 29.7.

(E)-2-(4-Methoxystyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 2'g



To a solution of (Z)-[2-(4-methoxyphenyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]trimethylsilane (**(Z)-2g**) (1 equiv., 0.15 mmol, 50.0 mg) in dichloromethane (2 mL) was added trifluoroacetic acid (1.5 equiv., 0.23 mmol, 17 μL). After stirring for 4 h at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 95/5) afforded the title compound **2'g** as a colorless oil (30.2 mg, 87 % yield), which was identical to the reported literature compound.²²⁶ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45–7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 6.88–6.85 (m, 2H), 6.01 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (s, 12H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 149.2, 130.6, 128.6 (2C), 114.1 (2C), 83.4 (2C), 55.4, 25.0 (4C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.0.

NOESY NMR analysis were performed to confirm the regio- and stereochemistry of hydroboration products

NOESY NMR of compounds **(Z)-2d**, **(Z)-3d**, **(Z)-2j**, **(E)-2k**, **(Z)-2l**, **(Z)-3m**, **(Z)-2n** and **(E)-2p** are presented below.

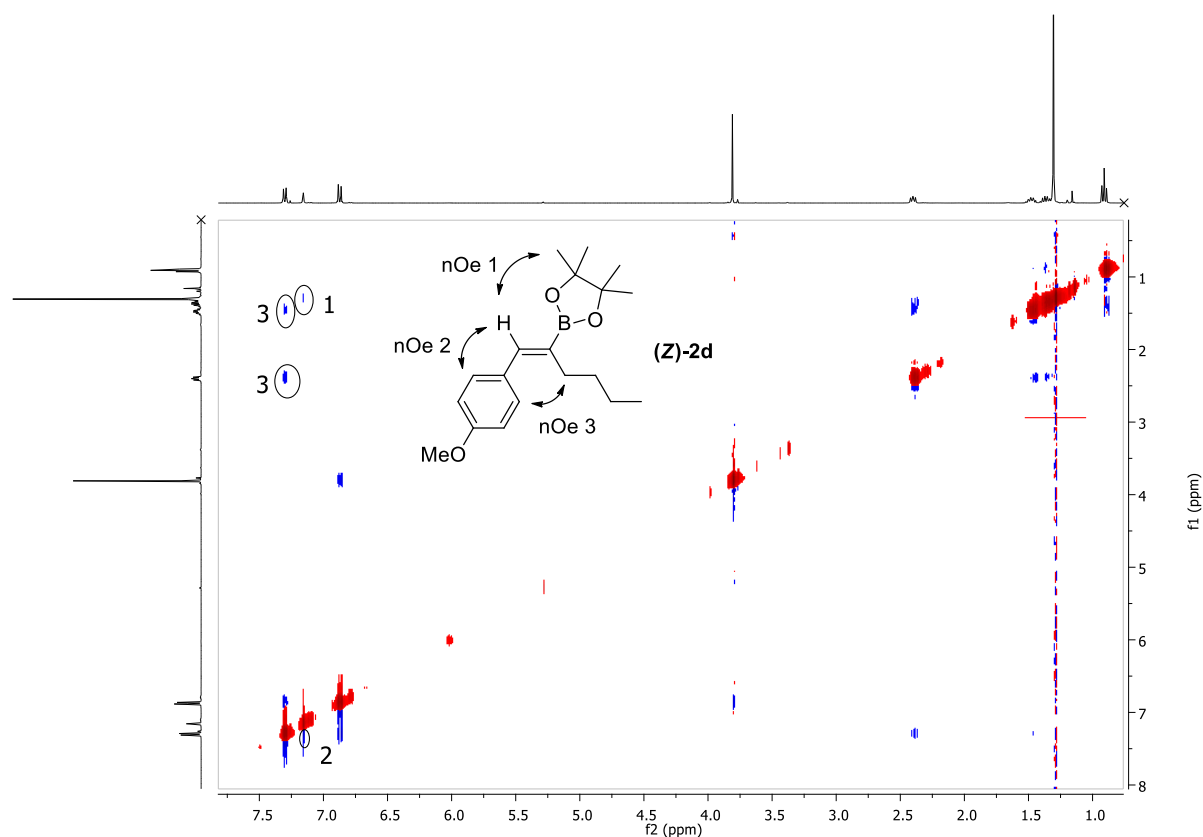
²²⁶ I. A. I. Mkhaliid, R. B. Coapes, S. N. Edes, D. N. Coventry, F. E. S. Souza, R. L. Thomas, J. J. Hall, S.-W. Bi, Z. Lin, T. B. Marder, *Dalton Trans.* **2008**, 8, 1055–1064.

The structure of compound **(Z)-2c** was determined by analogy with **(Z)-2d** NMR spectra, regarding the chemical shift of the vinyl proton in particular.

The structures of compounds **(Z)-2e** and **(Z)-2g** were determined by NMR and confirmed by NMR analysis of the corresponding desilylated compounds. By analogy, the structures of compounds **2g-k** were determined as well by NMR analysis. Additional NOESY experiments were realized to confirm the structures of compounds **(Z)-2j** and **(E)-2k**.

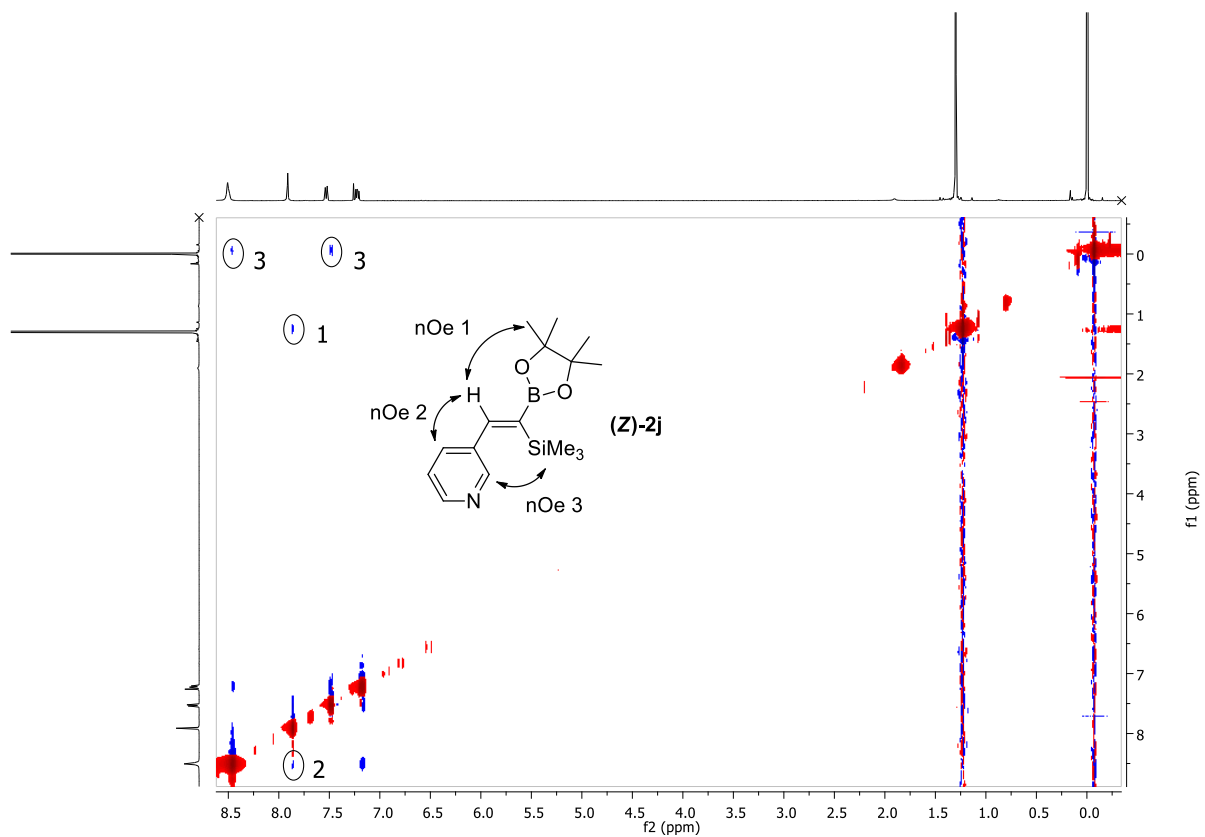
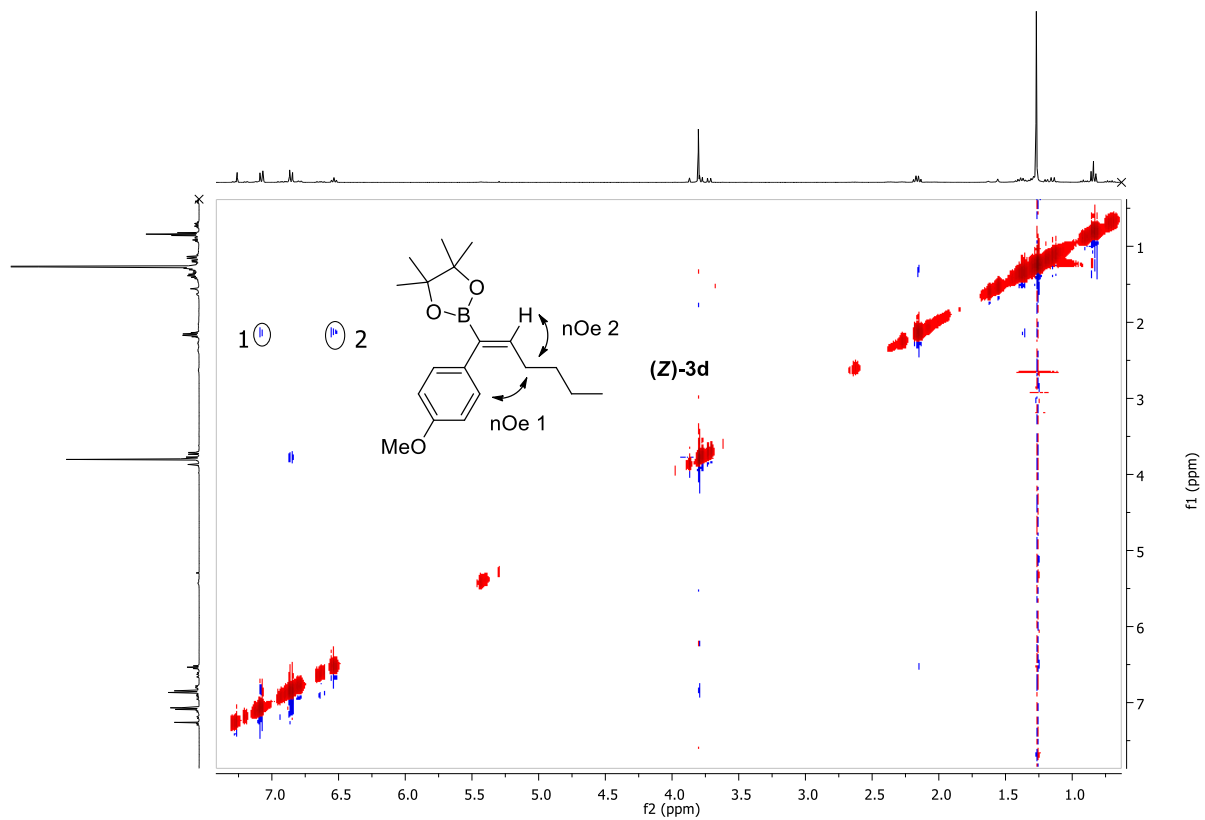
NOESY experiments on compounds **(E)-2k**, **(Z)-2l** and **(Z)-3m** could support their structures.

Finally, structures of compounds **(E)-2o** and **(E)-2q** were also confirmed by NOESY experiments, and the determination of the regioselectivity observed for the formation of compound **(E)-2q** was supported by the previous characterization of a similar compound.²²⁷

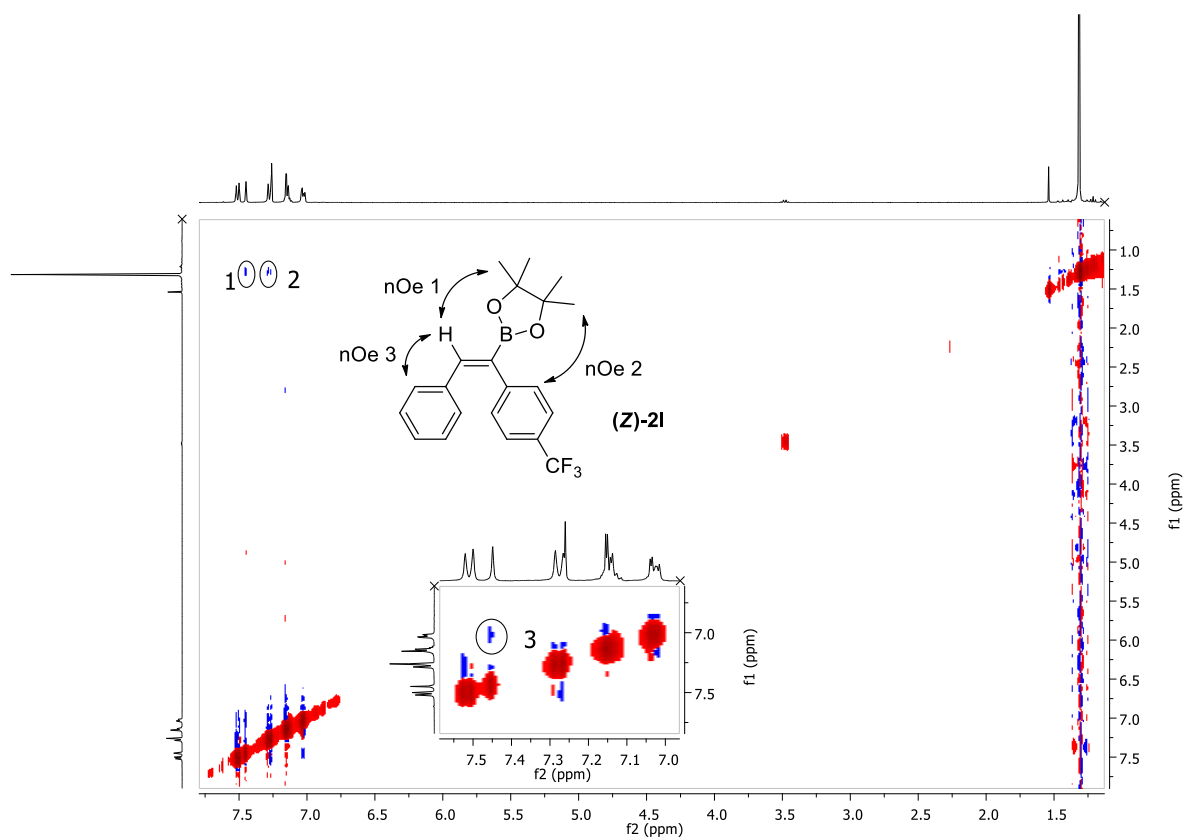
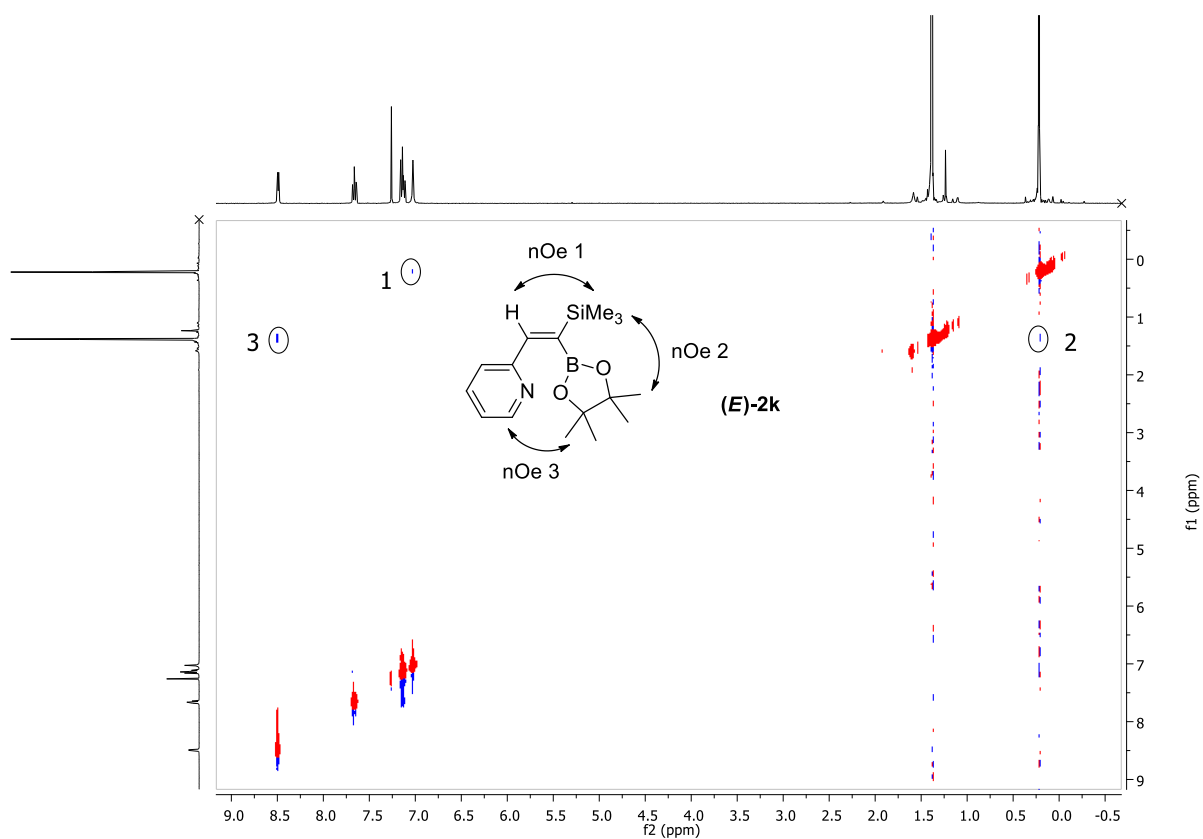


²²⁷ C. Gryparis, M. Stratakis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1430–1433.

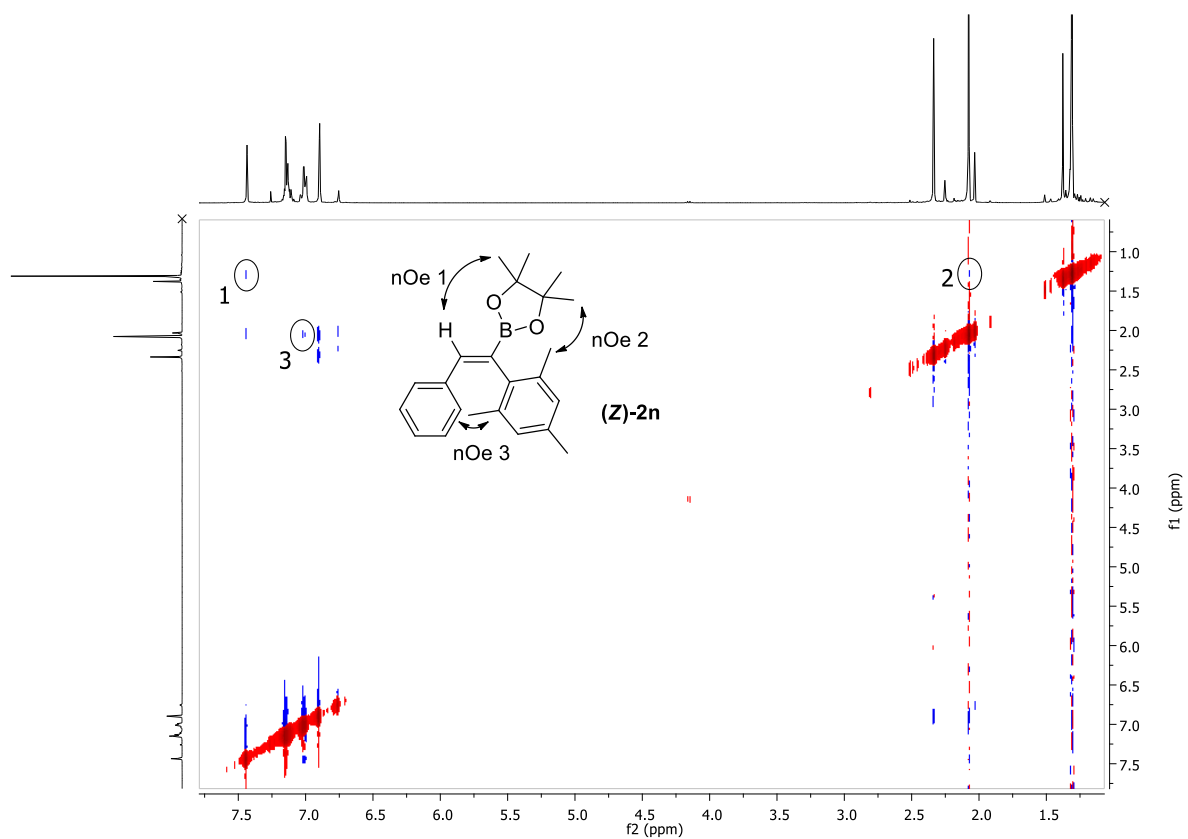
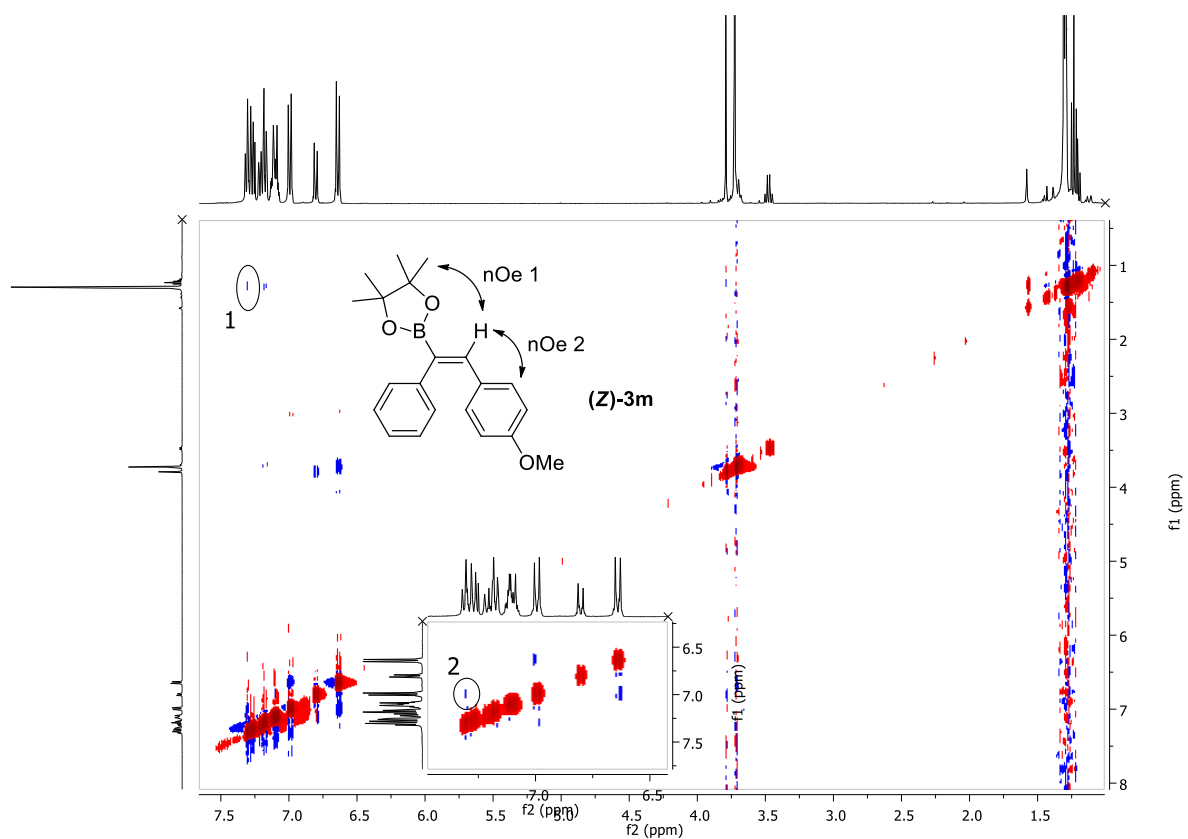
Partie Expérimentale



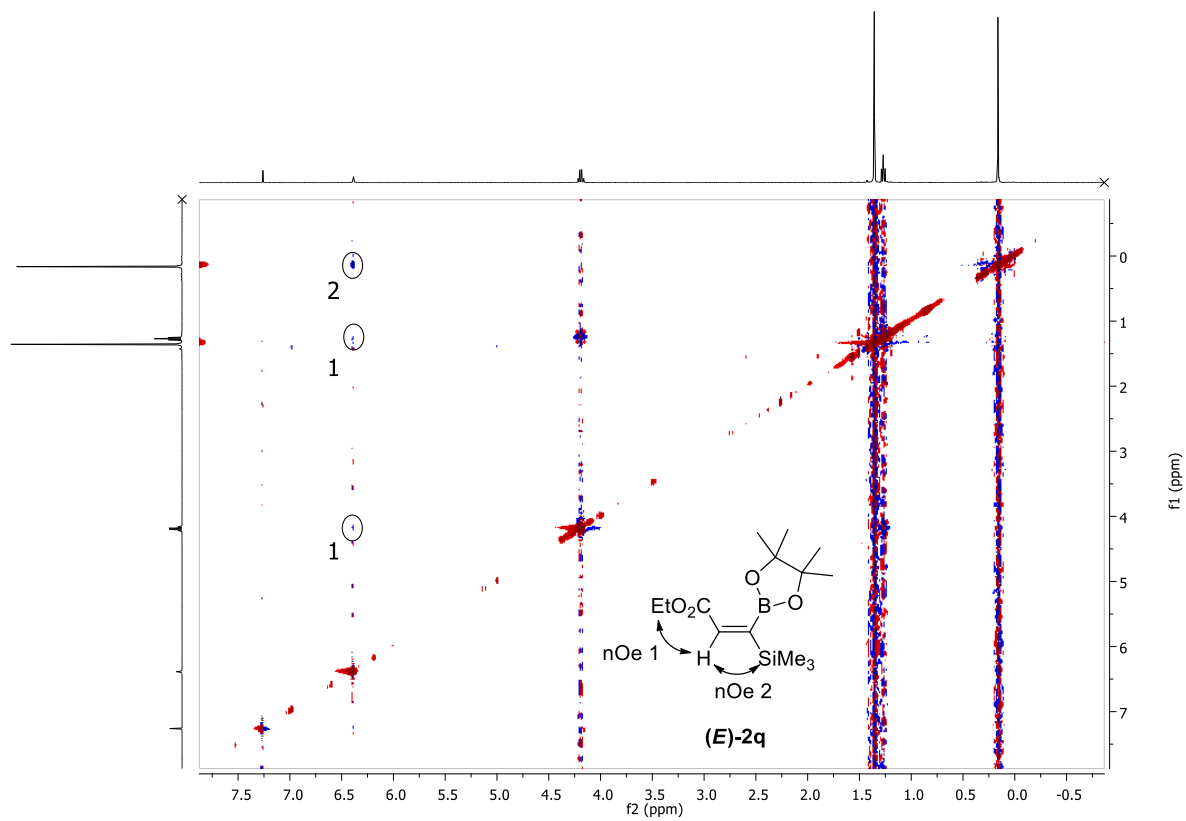
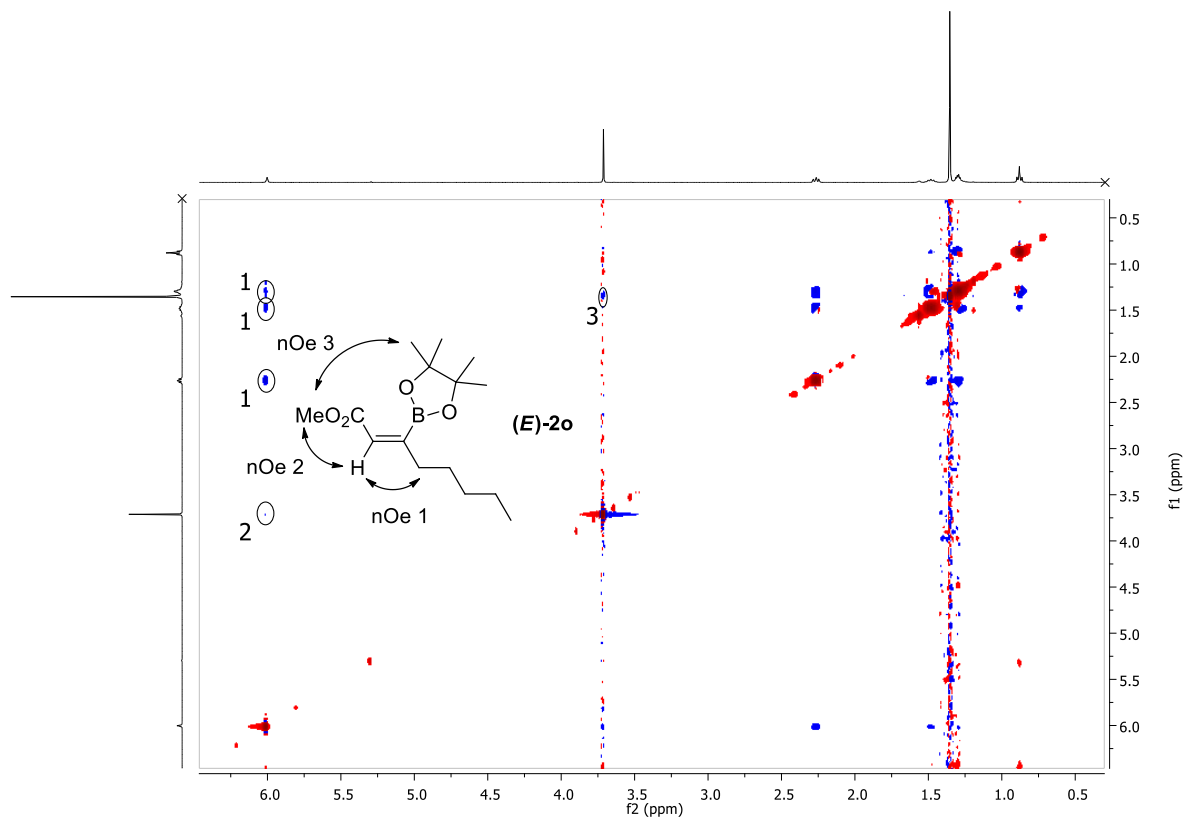
Partie Expérimentale



Partie Expérimentale



Partie Expérimentale

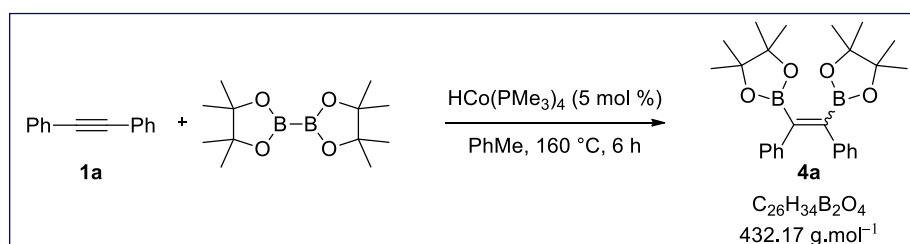


II.4. Cobalt catalyzed diboration of internal alkynes

General procedure B: diboration of alkynes with *bis*(pinacolato)diboron

In a glove box, a microwave reaction vial (0.5-2 mL) was charged with $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ (5 mol %, 0.05 mmol, 18.2 mg) and then sealed. Next, it was added a degassed mixture of the corresponding alkyne (1 equiv., 1.00 mmol) and *bis*(pinacolato)diboron 97 % (1.05 equiv., 1.05 mmol, 266.6 mg) in toluene (1 mL). The reaction was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. The reaction mixture was diluted with petroleum ether (2 mL), filtered through a plug of silica and washed with diethyl ether (3 x 10 mL). The crude product was purified by silica chromatography (mixtures of pentane/diethyl ether as eluents) to afford the final products.

(*Z*)-1,2-Diphenyl-1,2-*bis*(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethane and (*E*)-1,2-Diphenyl-1,2-*bis*(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethane **4a**



The general procedure **B** was applied to diphenylacetylene **1a** (1 equiv., 1.00 mmol, 180.0 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. Purification by recrystallization in hexane afforded the title compound **4a** as a white solid (224.0 mg, 52 % yield) as a 75/25 mixture of (*Z/E*) isomers. The two isomers were separated by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 90/10) for characterization.

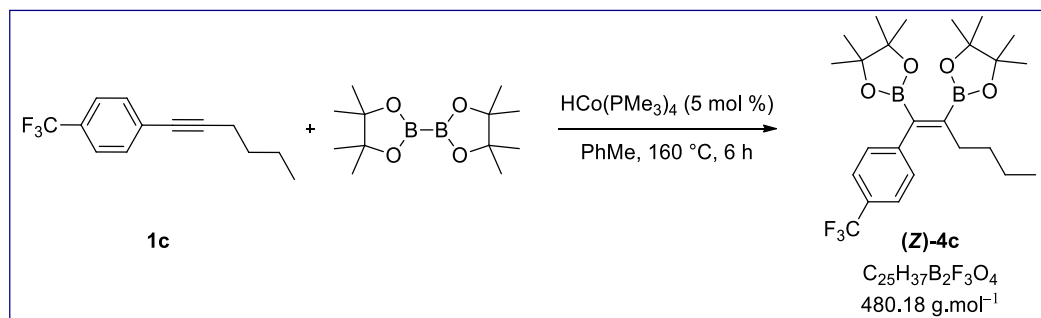
(*Z*)-1,2-Diphenyl-1,2-*bis*(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethane (**Z**)-**4a**²²⁸ : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09–7.00 (m, 6H), 6.96–6.93 (m, 4H), 1.32 (s, 24 H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.4 (2C), 129.5 (4C), 127.6 (4C), 125.9 (2C), 84.2 (4C), 25.0 (8C). The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.2.

(*E*)-1,2-Diphenyl-1,2-*bis*(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethane (**E**)-**4a** : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.34 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.24–7.20 (m, 2H), 1.08 (s, 24 H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.3 (2C), 128.2 (4C), 128.1 (4C), 126.8 (2C),

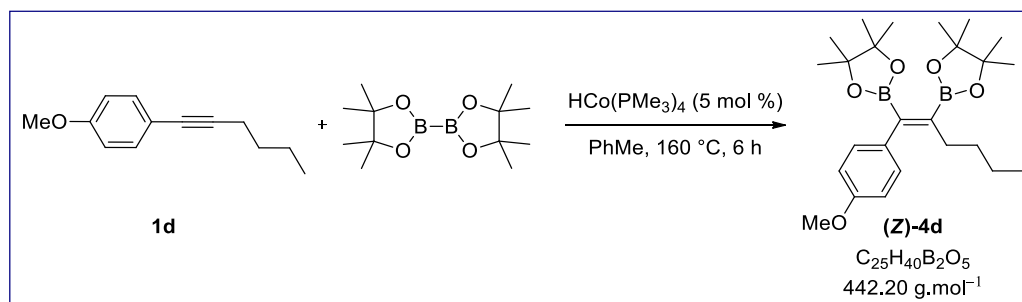
²²⁸ Q. Chen, J. Zhao, Y. Ishikawa, N. Asao, Y. Yamamoto, T. Jin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5766–5769.

83.7 (4C), 24.7 (8C) The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.1 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{NaO}_4$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 455.2544, found 455.2557 ; m.p. = 172–173 °C ; IR (ATR) ν : 2923, 1317, 1263, 1134, 845.

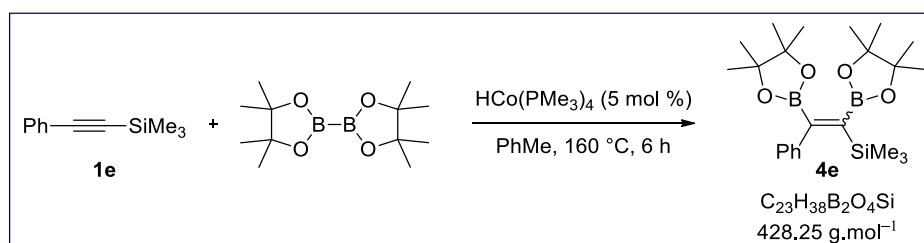
(Z)-2,2'-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-1-ene-1,2-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (Z)-4c



The general procedure **B** was applied to 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1c** (1 equiv., 1.00 mmol, 226.2 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 100/0 to 90/10) afforded the title compound **(Z)-4c** as a white solid (72.8 mg, 15 % yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.33–1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.20–1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.1, 128.7 (2C), 128.0 (q, J = 32.2 Hz), 124.9 (q, J = 3.7 Hz, 2C), 124.7 (q, J = 270 MHz), 84.0 (4C), 32.5, 31.9, 25.2 (4C), 24.9 (4C), 22.9, 14.0. The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 29.9 ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : –63.2 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{F}_3\text{NaO}_4$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 503.2731, found 503.2736 ; m.p. = 97–98 °C ; IR (ATR) ν : 2986, 2927, 1602, 1466, 1321, 1267, 1119, 847.

(Z)-2,2'-(1-(4-methoxyphenyl)hex-1-ene-1,2-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (Z)-4d

The general procedure **B** was applied to 1-(hex-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene **1d** (1 equiv., 1.00 mmol, 188.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 100/0 to 90/10) afforded the title compound **(Z)-4d** as a colorless oil (129.0 mg, 29 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.04–7.01 (m, 2H), 6.84–6.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.12–2.08 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.29–1.15 (m, 4H), 1.24 (s, 12H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 157.8, 134.2, 129.4 (2C), 129.2, 128.4, 113.3 (2C), 83.7 (2C), 83.7 (2C), 55.2, 32.2, 32.1, 25.1 (4C), 24.9 (4C), 23.0, 14.1 ; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ : 31.1. HRMS (ESI) : calcd for C₂₅H₄₀B₂NaO₅ [*M* + Na]⁺ : 465.2962, found 465.2977 ; IR (ATR) ν : 2983, 2924, 1604, 1508, 1337, 1242, 1145, 1129, 845.

Trimethyl[2-phenyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]silane 4e

The general procedure **B** was applied to 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene **1e** (1 equiv., 1.00 mmol, 199 μL) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 95/5) afforded the title compound **4e** as a white solid (300.1 mg, 70 % yield) as a 65/35 mixture of (*Z/E*) isomers. The two isomers were separated by an additional flash chromatography for characterization.

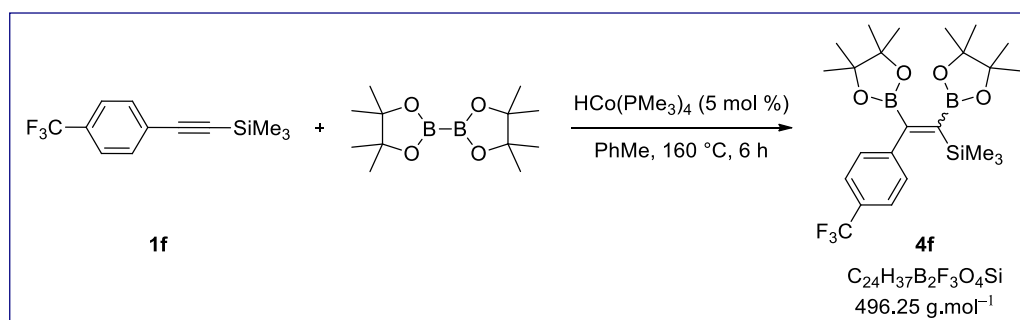
(*Z*)-Trimethyl[2-phenyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]silane **(Z)-4e**²²⁹ : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.27–7.17 (m, 3H), 7.14–7.11 (m, 2H), 1.38 (s,

²²⁹ J. Jiao, K. Hyodo, H. Hu, K. Nakajima, Y. Nishihara, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 285–295.

12H), 1.24 (s, 12H), -0.17 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.0, 127.9 (2C), 127.6 (2C), 126.3, 84.0 (2C), 83.8 (2C), 25.7 (4C), 24.9 (4C), 1.0 (3C). The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.3.

(*E*)-Trimethyl(2-phenyl-1,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)silane (**E**)-**4e** : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.20 (m, 4H), 7.19–7.14 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 0.99 (s, 12H), 0.25 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 147.1, 127.9 (2C), 127.5 (2C), 126.1, 83.7 (2C), 83.2 (2C), 25.2 (4C), 24.9 (4C), 0.9 (3C). The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 30.3 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{B}_2\text{NaO}_4\text{Si}$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 451.2626, found 451.2627 ; m.p. = 171–174 °C ; IR (ATR) ν : 2982, 1305, 1255, 1138, 843.

[1,2-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl] trimethylsilane 4f



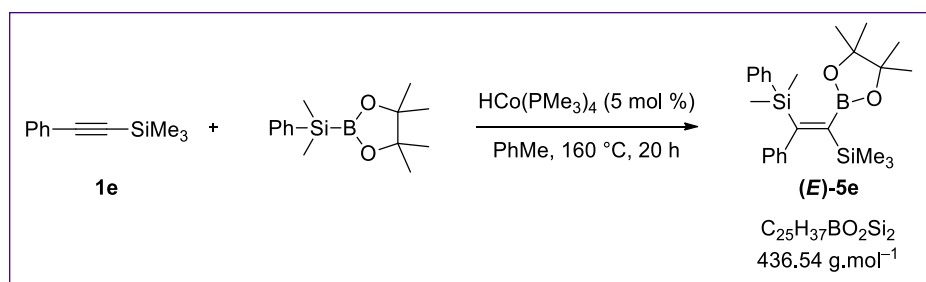
The general procedure **B** was applied to trimethyl((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)silane **1f** (1 equiv., 1.00 mmol, 242.3 mg) and the reaction mixture was heated in an oil bath at 160 °C for 6 h. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 97/3 to 95/5) afforded the title compound **4f** as a white solid (290.4 mg, 58 % yield) as an inseparable 68/32 mixture of (*Z*/*E*) isomers.

(*Z*)-[1,2-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl] trimethylsilane (**Z**)-**4f**²²⁹ : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51–7.48 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.22 (s, 12H), -0.18 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.8, 128.5 (q, J = 32 MHz), 128.3 (2C), 124.7 (q, J = 238 Hz), 124.6 (q, J = 3.8 Hz, 2C), 84.3 (2C), 84.0 (2C), 25.7 (4C), 24.9 (4C), 0.99 (3C). The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ : 28.8 ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -63.1 .

(*E*)-[1,2-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl] trimethylsilane (**(E)-4f**) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51–7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.22 (s, 12H), 0.97 (s, 12H), 0.26 (s, 9H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.0, 128.5 (q, J = 32 MHz), 128.4 (2C), 124.7 (q, J = 238 Hz), 124.6 (q, J = 3.8 Hz, 2C), 84.1 (2C), 83.6 (2C), 25.2 (4C), 25.0 (4C), 0.99 (3C). The carbons directly attached to the boron atoms were not detected due to quadrupolar relaxation. $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ : 28.8 ; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ : –63.2.

II.5. Characterization data of the silaboration product

(*E*)-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)trimethylsilane (**(E)-5e**)



In a glove box, a microwave reaction vial (0.5–2 mL) was charged with $\text{HCo(PMe}_3)_4$ (5 mol %, 0.01 mmol, 3.6 mg) and then sealed. Next, it was added a degassed mixture of 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene **1e** (1 equiv., 0.20 mmol, 40 μL) and *B*-(dimethylphenylsilyl)pinacolborane 95 % (2.0 equiv., 0.4 mmol, 115 μL) in toluene (1 mL). The reaction mixture was heated in an oil bath at 160 $^\circ\text{C}$ for 20 h. The reaction mixture was diluted with petroleum ether (2 mL), filtered through a plug of silica and washed with diethyl ether (3 x 10 mL). Purification by silica chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 99/1) afforded the final product (**(E)-5e**) as a colorless oil (48.7 mg, 74 % yield), which was identical to the reported literature compound.²³⁰ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54–7.51 (m, 2H), 7.30–7.29 (m, 3H), 7.19–7.15 (m, 2H), 7.12–7.08 (m, 1H), 6.85–6.83 (m, 2H), 1.15 (s, 12H), 0.25 (s, 6H), –0.18 (s, 9H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 147.9, 139.0, 134.4 (2C), 128.7, 127.6 (2C), 127.4 (2C), 127.3 (2C), 125.4, 83.6 (2C), 25.9 (4C), 1.3 (3C), –0.3 (2C). The carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation. $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ : 32.4.

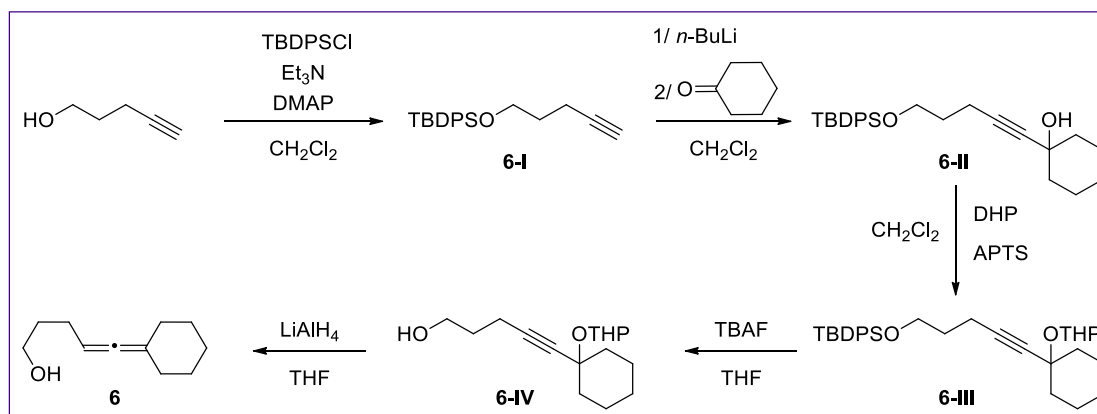
²³⁰ M. B. Ansell, J. Spencer, O. Navarro, *ACS Catal.* **2016**, 6, 2192–2196.

III. Experimental section for the intramolecular hydrofunctionalization reaction catalyzed by a niobium complexe

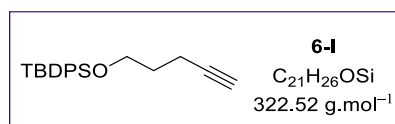
III.1. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of allenes

III.1.1. Preparation of hydroxyallenes

III.1.1.1. Preparation of 5-cyclohexyldenepent-4-en-1-ol **6**



Tert-butyl(pent-4-yn-1-yloxy)diphenylsilane (**6-I**)

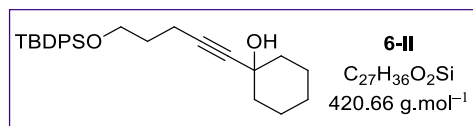


In a dried round-bottomed flask under argon was added 4-pentyn-1-ol (1.1 equiv., 54.7 mmol, 4.60 g) and dichloromethane (55 mL). Then were added at 0 °C 4-dimethylaminopyridine (0.2 equiv., 9.94 mmol, 1.22 g), triethylamine (1.5 equiv., 74.6 mmol, 10.4 mL) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (1 equiv., 49.7 mmol, 13.70 g). The reaction mixture was allowed to reach rt and to stir for 15 h, before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The two layers were separated ; the aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude mixture by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 98/2) afforded the title product **6-I** (15.0 g, 93 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 4H), 7.44–7.36 (m, 6H), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H),

²³¹ R. C. Clark, S. Y. Lee, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12355–12369.

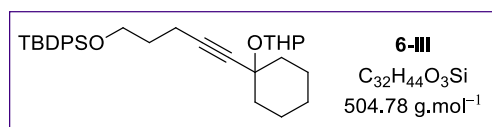
2.35 (td, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.78 (tt, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 2H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.7 (4C), 134.0 (2C), 129.7 (2C), 127.8 (4C), 84.4, 68.4, 62.4, 31.6, 27.0 (3C), 19.4, 15.1.

1-(5-((*Tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-1-yn-1-yl)cyclohexanol (**6-II**)



In a dried round-bottomed flask under argon was prepared a solution of alkyne **6-I** (1.4 equiv., 9.30 mmol, 3.00 g) in THF (10 mL) and the solution was cooled at -78°C . A 1.8 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.3 equiv., 8.60 mmol, 4.80 mL) was added dropwise to the solution, and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min. Then, cyclohexanone (1 equiv., 6.60 mmol, 0.70 mL) was slowly added and the reaction mixture was allowed to reach rt. After 2 h stirring, the reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O , the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product **6-II** (2.79 g, 100 %) was obtained as an orange oil, and was used for the next step without further purification. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 4H), 7.45–7.35 (m, 6H), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.85–1.72 (m, 5H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.56–1.41 (m, 6H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.7 (4C), 134.1 (2C), 129.7 (2C), 127.8 (4C), 84.3, 84.2, 68.9, 62.6, 40.4 (2C), 31.9, 27.0 (3C), 25.4 (2C), 23.6, 19.4, 15.3; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.23768, found 443.23781; IR (ATR) ν : 3385, 2931, 2857, 2232, 1428, 1109, 1069, 963, 823, 739, 702, 614.

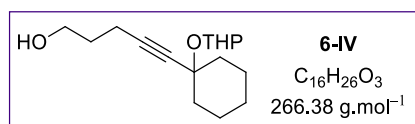
Tert-butyldiphenyl((5-(1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)cyclohexyl)pent-4-yn-1-yl)oxy)silane (**6-III**)



To a solution of alcohol **6-II** (1.0 equiv., 4.80 mmol, 2.02 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0°C were added DHP (1.0 equiv., 4.80 mmol, 0.40 g) and APTS (0.05 equiv., 0.24 mmol, 45.7 mg). The reaction mixture was allowed to stir at rt overnight and then quenched by addition of brine. The aqueous layer was extracted with Et_2O ; the combined organic layers were successively washed

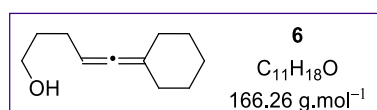
with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 95/5 to 85/15) afforded the title compound **6-III** (818 mg, 34 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 4H), 7.45–7.34 (m, 6H), 5.12–5.05 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48–3.40 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.87–1.73 (m, 4H), 1.70–1.40 (m, 13H), 1.05 (s, 9H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.7 (4C), 134.1 (2C), 129.7 (2C), 127.8 (4C), 95.8, 86.2, 81.7, 75.4, 63.7, 62.8, 39.3 (2C), 39.0, 32.3, 32.0, 27.0 (3C), 25.6 (2C), 23.4, 20.8, 19.4, 15.4 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 527.29519, found 527.29436 ; **IR** (ATR) ν : 2932, 2857, 2236, 1445, 1110, 1076, 1023, 990, 822, 739, 702, 614.

5-(1-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)cyclohexyl)pent-4-yn-1-ol (**6-IV**)



To a solution of alkyne **6-III** (1.0 equiv., 2.04 mmol, 1.03 g) in THF (5 mL) was added a 1M solution of TBAF in THF (2.0 equiv., 4.10 mmol, 4.10 mL). The reaction mixture was allowed to stir at rt for 2 h before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 30/70) afforded the title compound **6-IV** (544 mg, 100 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.09–5.07 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.48–3.43 (m, 1H), 2.41 (bs s, 1H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.81–1.43 (m, 16H), 1.23–1.18 (m, 1H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 95.5, 85.6, 82.4, 75.1, 63.4, 61.9, 39.0 (3C), 32.3, 31.5, 25.6 (2C), 23.3, 20.6, 15.6 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.17742, found 289.17723 ; **IR** (ATR) ν : 3441, 2934, 2856, 2236, 1444, 1296, 1177, 1075, 1022, 990, 909, 868, 814.

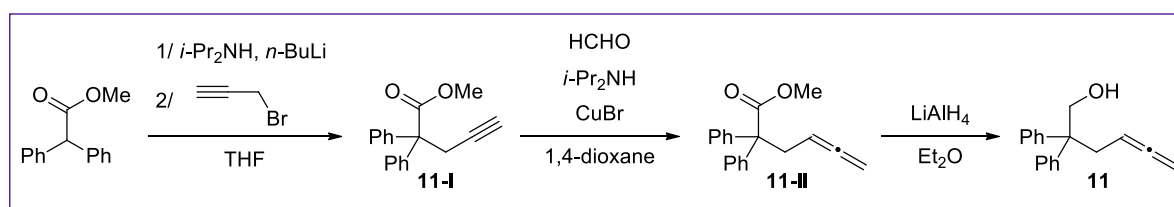
5-Cyclohexylidenepent-4-en-1-ol (**6**)



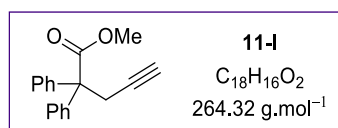
To a suspension of LiAlH_4 (2.0 equiv., 8.66 mmol, 329 mg) in Et_2O (10 mL) at 0 °C was added a solution of alcohol **6-IV** (1.0 equiv., 4.33 mmol, 1.15 g) in Et_2O (8 mL). The reaction

mixture was heated at reflux overnight, before a necessary amount of a saturated aqueous solution of Na_2SO_4 was added at 0 °C. The mixture was filtered through a short pad of celite and eluted with Et_2O . Then the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 50/50) afforded the title compound **6** (496 mg, 69 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³² **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.00–4.96 (m, 1H), 3.70–3.67 (m, 2H), 2.10–2.01 (m, 6H), 1.67–1.48 (m, 8H), 1.34–1.23 (m, 1H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.5, 103.4, 88.1, 62.8, 32.0, 31.9 (2C), 27.7 (2C), 26.3, 25.7.

III.1.1.2. Preparation of 2,2-diphenylhexa-4,5-dien-1-ol **11**



Methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate (**11-I**)

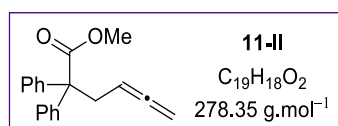


To a solution of diisopropylamine (1.2 equiv., 53.0 mmol, 7.50 mL) in THF (75 mL) at 0 °C was added dropwise a 2M solution of $n\text{-BuLi}$ in hexane (1.2 equiv., 53.0 mmol, 26.5 mL) and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h. To this mixture was added a solution of methyl diphenylacetate (1.0 equiv., 44.0 mmol, 10.00 g) in THF (60 mL) at –78 °C. After 30 min at –78 °C, propargyl bromide (80 % wt in toluene, 1.1 equiv., 48.6 mmol, 5.20 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min before being warmed to rt and allowed to stir overnight. The reaction mixture was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The two layers were separated ; the aqueous layer was extracted with Et_2O ; the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ EtOAc ; 97/3 to 94/6) afforded the title compound **11-I** (7.40 g, 63 %) as a yellow oil,

²³² K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3131–3135.

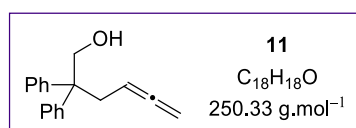
which was identical to the reported literature compound.²³³ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35–7.26 (m, 10H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.0, 141.5 (2C), 129.0 (4C), 128.0 (4C), 127.4 (2C), 81.1, 72.0, 60.0, 52.8, 29.5.

Methyl 2,2-diphenylhexa-4,5-dienoate (**11-II**)



To a solution of compound **11-I** (1.0 equiv., 28.0 mmol, 7.40 g) in 1,4-dioxane (260 mL) were added *p*-formaldehyde (2.0 equiv., 56.0 mmol, 1.68 g), diisopropylamine (2.0 equiv., 56.0 mmol, 7.8 mL) and CuBr (0.4 equiv., 11.0 mmol, 1.61 g). The reaction mixture was then refluxed overnight, cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in Et₂O, filtered through a short pad of silica gel and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 97/3) afforded the title compound **11-II** (4.10 g, 53 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²³³ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33–7.24 (m, 10H), 4.88 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (dt, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 210.1, 174.4, 142.2 (2C), 129.0 (4C), 127.9 (4C), 126.9 (2C), 85.8, 73.8, 60.6, 52.3, 38.1.

2,2-Diphenylhexa-4,5-dien-1-ol (**11**)

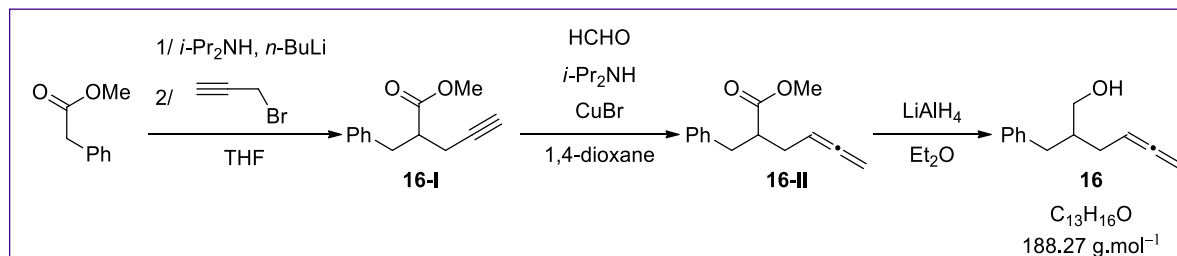


To a suspension of LiAlH₄ (2.0 equiv., 29.5 mmol, 1.10 g) in Et₂O (200 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of allene **11-II** (1 equiv., 14.7 mmol, 4.10 g) in Et₂O (70 mL) and the resulting suspension was allowed to stir for 1 h. The reaction mixture was treated with a necessary amount of a 10 % aqueous solution of NaOH and filtered through a pad of silica gel. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/Et₂O ; 90/10 to 80/20) afforded the title compound **11** (2.03 g, 55 %) as a pale yellow solid, which was identical to the reported literature compound.²³³ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31–7.19 (m, 10H), 4.72 (quint, J =

²³³ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066–9073.

7.2 Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.94 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 2H), 1.21 (bs s, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 209.9, 145.1 (2C), 128.4 (6C), 126.6 (4C), 85.8, 74.1, 68.2, 52.3, 36.4.

III.1.1.3. Preparation of 2-benzylhexa-4,5-dien-1-ol **16**



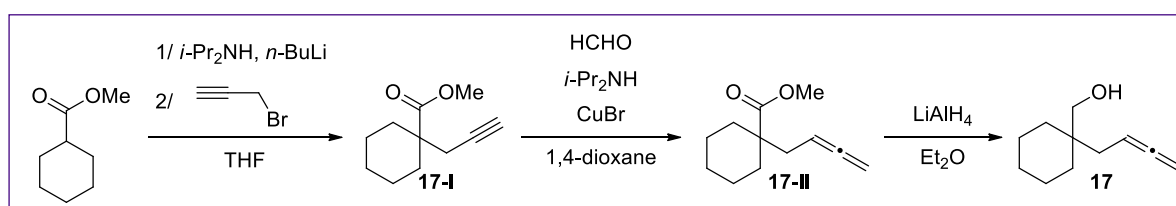
To a solution of diisopropylamine (1.2 equiv., 36.0 mmol, 5.10 mL) in THF (5 mL) at -78 °C was added dropwise a 2.3M solution of $n\text{-BuLi}$ in hexane (1.2 equiv., 36.0 mmol, 15.7 mL) and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and at 0 °C for 30 min. To this mixture was added a solution of ethyl hydrocinnamate (1.0 equiv., 30.0 mmol, 5.30 mL) in THF (15 mL) at -78 °C. After 2 h at -78 °C, propargyl bromide (80 wt% in toluene, 1.2 equiv., 36.0 mmol, 4.0 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 15 h. The reaction mixture was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The two layers were separated ; the aqueous layer was extracted with EtOAc ; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/EtOAc ; 95/5 to 90/10) afforded a yellow oil (6.54 g) corresponding to a mixture of the title compound **16-I** and unknown impurities.

To a solution of compound **16-I** (1.0 equiv., 14.9 mmol, 3.23 g) in 1,4-dioxane (85 mL) were added p -formaldehyde (2.0 equiv., 29.8 mmol, 0.89 g), diisopropylamine (2.0 equiv., 29.8 mmol, 4.2 mL) and CuBr (0.4 equiv., 14.9 mmol, 2.14 g). The reaction mixture was then refluxed for 15 h, cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in Et_2O , filtered through a short pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/EtOAc ; 95/5) afforded a yellow oil (1.74 g) corresponding to a mixture of the title compound **16-II** and impurities.

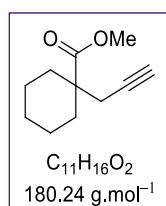
To a suspension of LiAlH_4 (2.0 equiv., 15.1 mmol, 573 mg) in Et_2O (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of allene **16-II** (1 equiv., 7.56 mmol, 1.74 g) in Et_2O (10 mL) and

the resulting suspension was allowed to stir at rt for 2 h 30 min. Then, the reaction mixture was treated at 0 °C with water (0.6 mL), a 15 % aqueous solution of NaOH (0.6 mL) and water again (1.8 mL), filtered through a pad of celite, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 95/5 to 90/10) afforded the title compound **16** (648 mg, 11 % over 3 steps) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31–7.27 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 3H), 5.11 (quint, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (dt, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13–2.07 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.32 (bs s, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 209.3, 140.5, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 126.1, 87.9, 74.9, 64.7, 42.7, 37.3, 29.8 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₃H₁₆LiO [M+Li]⁺ : 195.1356, found 195.1363 ; IR (ATR) ν : 3313, 3026, 2919, 1954, 1602, 1495, 1453, 1029, 841.

III.1.1.4. Preparation of (1-(buta-2,3-dien-1-yl)cyclohexyl)methanol **17**



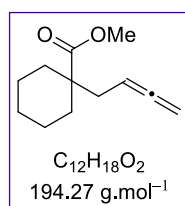
Methyl 1-(prop-2-yn-1-yl)cyclohexanecarboxylate (**17-I**)



To a solution of diisopropylamine (1.5 equiv., 40.0 mmol, 5.70 mL) in THF (5 mL) at –78 °C was added dropwise a 2M solution of *n*-BuLi in hexane (1.5 equiv., 40.0 mmol, 19.3 mL) and the reaction mixture was stirred 30 min at –78 °C and 30 min at 0 °C. To this mixture was added at –78 °C a solution of methyl cyclohexanecarboxylate (1.0 equiv., 26.7 mmol, 3.9 mL) in THF (15 mL) over 1 h 30 min. After 5 h at –78 °C, propargyl bromide (80 % wt in toluene, 1.2 equiv., 32.0 mmol, 3.60 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The reaction mixture was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The two layers were separated ; the aqueous layer was extracted

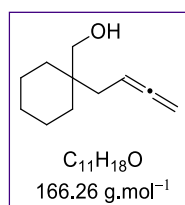
with Et₂O ; the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 98/2 to 96/4) afforded the title compound **17-I** (3.81 g, 79 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.^{180a} ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.70 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.08–2.05 (m, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.59–1.49 (m, 3H), 1.45–1.36 (m, 4H), 1.26 (bs s, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 176.2, 80.4, 70.9, 51.9, 46.8, 33.2 (2C), 29.2, 25.7, 23.0 (2C).

Methyl 1-(buta-2,3-dien-1-yl)cyclohexanecarboxylate (**17-II**)



To a solution of compound **17-I** (1.0 equiv., 21.1 mmol, 3.81 g) in 1,4-dioxane (120 mL) were added *p*-formaldehyde (2.0 equiv., 42.2 mmol, 1.27 g), diisopropylamine (2.0 equiv., 42.2 mmol, 5.9 mL) and CuBr (1 equiv., 21.1 mmol, 3.03 g). The reaction mixture was then refluxed for 48 h, cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in Et₂O, filtered through a short pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/EtOAc ; 96/4) afforded the title compound **17-II** (1.99 g, 48 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.^{180a} ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.96 (m, 1H), 4.62 (dt, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.21 (dt, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 2H), 2.07–2.03 (m, 2H), 1.60–1.52 (m, 3H), 1.41–1.23 (m, 5H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 209.8, 176.8, 85.3, 74.1, 51.6, 47.7, 39.3, 33.7 (2C), 26.0, 23.2 (2C).

(1-(Buta-2,3-dien-1-yl)cyclohexyl)methanol (**17**)

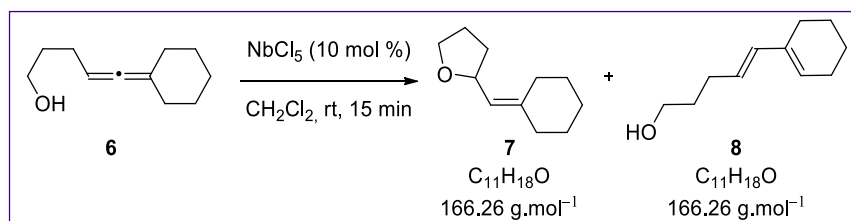


To a suspension of LiAlH₄ (2.0 equiv., 20.4 mmol, 815 mg) in Et₂O (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of allene **17-II** (1 equiv., 10.2 mmol, 1.99 g) in Et₂O (15 mL) and the resulting suspension was allowed to stir at rt for 2 h 30 min. The reaction mixture was then

cooled to 0 °C, diluted in ether, treated with water (0.82 mL), 15 % aqueous solution of NaOH (0.82 mL) and water again (2.46 mL). The resulting mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/Et₂O ; 90/10) afforded the title compound **17** (1.32 g, 78 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.^{180a} **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.07 (m, 1H), 4.64 (dt, J = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.08 (dt, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 1.45–1.32 (m, 10H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 209.5, 85.9, 73.8, 68.7, 38.2, 34.6, 32.3 (2C), 26.4, 21.6 (2C).

III.1.2. Hydroalkoxylation of allenes

2-(Cyclohexylidenemethyl)tetrahydrofuran (**7**) and (*E*)-5-(cyclohex-1-en-1-yl)pent-4-en-1-ol (**8**)



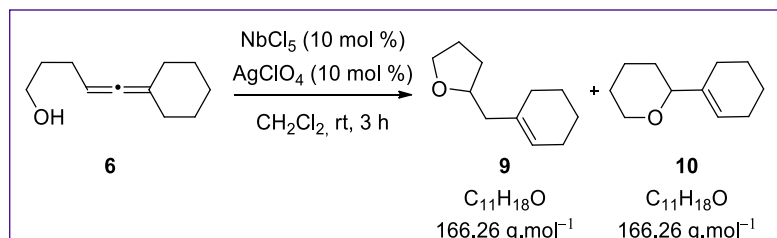
In a Schlenk flask, NbCl₅ (10 mol %, 0.030 mmol, 8.1 mg) was introduced under argon. A solution of allene **6** (1 equiv., 0.300 mmol, 50.0 mg) in distilled CH₂Cl₂ (1 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature (22 °C) for 24 h, before being filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. *p*-Dinitrobenzene was used as an internal standard to determine the NMR yield of the two title compounds (22 % yield for the tetrahydrofuran **7** and 31 % for the diene **8**). The two compounds were separated by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 95/5 to 80/20) for characterization.

2-(Cyclohexylidenemethyl)tetrahydrofuran **7**²³² : **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.28–1.83 (m, 7H), 1.59–1.45 (m, 7H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 143.8, 122.8, 75.1, 67.9, 37.2, 33.0, 29.4, 28.5, 28.0, 26.9, 26.4.

(*E*)-5-(cyclohex-1-en-1-yl)pent-4-en-1-ol **8** : **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.55 (dt, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.20–2.10 (m, 6H), 1.71–1.56 (m, 7H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 135.6, 134.2, 127.7, 125.7, 62.7,

32.7, 29.3, 25.9, 24.8, 22.8, 22.7 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $C_{11}H_{18}LiO$ $[M+Li]^+$: 173.1512, found 173.1519 ; **IR** (ATR) ν : 3329, 2926, 2857, 1436, 1056, 964.

2-(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)tetrahydrofuran (9) and 6-(cyclohex-1-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-ylum (10)

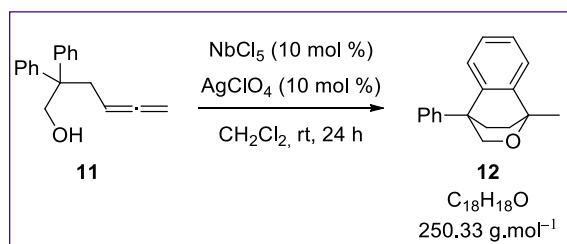


In a Schlenk flask, NbCl_5 (10 mol %, 0.030 mmol, 8.1 mg) and AgClO_4 (10 mol %, 0.030 mmol, 6.2 mg) were introduced under argon followed by distilled CH_2Cl_2 (0.5 mL). The reaction mixture was allowed to stir at rt for 10 min and a solution of allene **6** (1 equiv., 0.300 mmol, 50.0 mg) in distilled CH_2Cl_2 (0.5 mL) was then added. After 24 h stirring at rt (21 °C), the reaction mixture was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. 1,3,5-Trimethoxybenzene was used as an internal standard to determine the NMR yield of the two title compounds (18 % yield for the tetrahydrofuran **9** and 40 % for the tetrahydropyran **10**). The two compounds were separated by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 95/5 to 80/20) for characterization.

2-(Cyclohex-1-en-1-ylmethyl)tetrahydrofuran **9**¹⁵⁸ : **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.48 (bs s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.07–1.82 (m, 7H), 1.65–1.52 (m, 6H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.4, 123.0, 77.9, 67.9, 44.4, 31.5, 29.0, 25.7, 25.4, 23.1, 22.6.

6-(Cyclohex-1-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-ylum **10**¹⁵⁸ : **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.68 (bs s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.66–1.43 (m, 9H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.0, 122.5, 82.2, 68.9, 30.5, 26.2, 25.1, 25.0, 24.0, 22.9, 22.7.

1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalene (12)



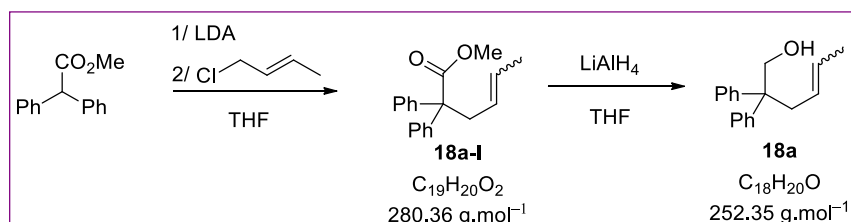
In a Schlenk flask, NbCl₅ (10 mol %, 0.030 mmol, 8.1 mg) and AgClO₄ (10 mol %, 0.030 mmol, 6.2 mg) were introduced under argon followed by distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL). The reaction mixture was allowed to stir at rt for 10 min and a solution of allene **11** (1 equiv., 0.300 mmol, 75.1 mg) in distilled CH₂Cl₂ (0.5 mL) was then added. After 24 h stirring at rt (22 °C), the reaction mixture was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 95/5 to 90/10) afforded the title compound **12** (24.9 mg, 33 %) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.^{180a} **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.49–7.18 (m, 8H), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 7.7, 3.4 Hz, 1H), 2.34–2.21 (m, 2H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.68–1.60 (m, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 143.4, 142.7, 140.4, 128.7 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 127.3, 126.4, 123.5, 120.4, 72.4, 71.5, 43.0, 33.9, 29.5, 22.0.

III.2. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of alkenes

III.2.1. Preparation of alcohol-type substrates

Starting alcohols **18g** and **18h** are commercially available and were purchased from either Sigma Aldrich or Alfa Aesar.

2,2-Diphenylhex-4-en-1-ol (18a)

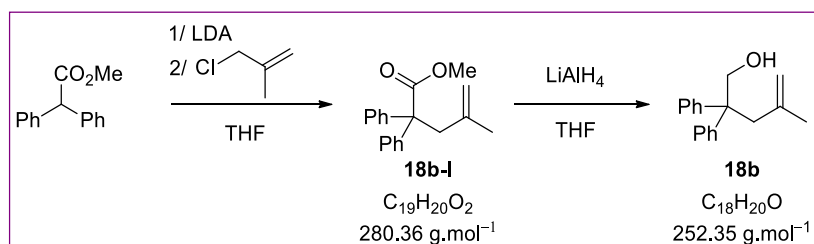


A 2.1 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.02 equiv., 27.0 mmol, 12.7 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (1.05 equiv., 27.8 mmol, 3.9 mL) in anhydrous THF (24 mL) at -78°C under argon atmosphere and the reaction mixture was allowed to stir for 30

min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring an additional 30 min at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 26.5 mmol, 6.00 g) in anhydrous THF (12 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was allowed to stir for 10 min. Finally, crotyl chloride (*cis*- and *trans*- mixture) (70 % pure, 1.2 equiv., 31.8 mmol, 4.5 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (40 mL) then extracted with Et_2O ($4 \times 50\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. (*E*)-Methyl 2,2-diphenylhex-4-enoate **18a-I** (7.43 g, 99 %) was obtained as a yellowish oil and used for next step without further purification and was identical to the reported literature compound.²³⁴ (*E:Z*) isomer = 83:17. ¹H NMR ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31–7.23 (m, 10H), 5.35–5.17 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 1.52 (bs d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 142.8 (2C), 129.2 (4C), 128.0, 127.9 (4C), 126.9 (2C), 126.5, 60.8, 52.4, 41.7, 18.1.

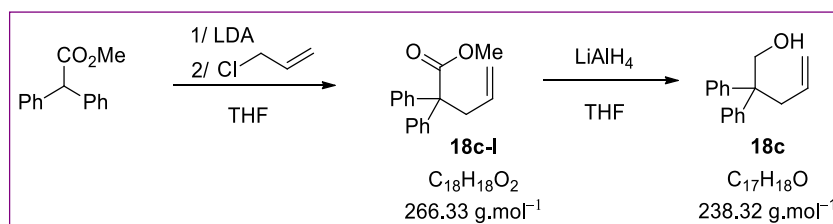
A solution of (*E*)-methyl 2,2-diphenylhex-4-enoate **18a-I** (1 equiv., 7.13 mmol, 2.00 g) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (1.4 equiv., 9.99 mmol, 0.40 g) in anhydrous THF (10 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 1 h 30 min at rt, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, diluted with Et_2O (15 mL), quenched by the sequential addition of water (0.40 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.40 mL) and additional water (1.20 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ EtOAc ; 97/3 to 95/5) yielded 2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18a** (1.61 g, 89 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ (*E:Z*) isomer = 87:13. ¹H NMR ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32–7.28 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 6H), 5.51 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.90 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.57 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.17 (m, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.6 (2C), 128.8, 128.4 (4C), 128.3 (4C), 126.8, 126.4 (2C), 68.1, 51.9, 39.9, 18.1.

²³⁴ Y. Jeong, D. Kim, Y. Choi, J. Ryu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 374–378.

4-Methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (18b)

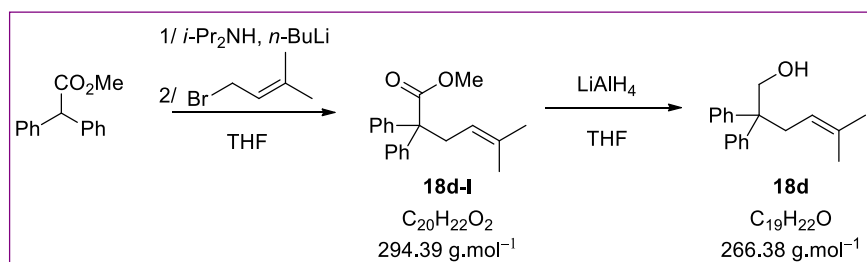
A solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 6.62 mmol, 1.50 g) in anhydrous THF (3.5 mL) was added dropwise at -78°C to a 1.0 M solution of lithium diisopropylamide in THF (1.3 equiv., 8.62 mmol, 8.5 mL). After 10 min stirring, 3-chloro-2-methyl-1-propene (1.5 equiv., 9.9 mmol, 1.5 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) then extracted with Et_2O (4×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ $EtOAc$; 95/5) afforded methyl 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enoate **18b-I** (1.18 g, 64 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32–7.17 (m, 10H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 1.36 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.4, 143.4 (2C), 142.2, 129.0 (4C), 127.9 (4C), 126.8 (2C), 115.4, 60.3, 52.3, 46.0, 24.4.

A solution of methyl 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enoate **18b-I** (1 equiv., 3.92 mmol, 1.10 g) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of $LiAlH_4$ (1.4 equiv., 5.49 mmol, 0.22 g) in anhydrous THF (6 mL) at 0°C . After stirring for 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , diluted with Et_2O (10 mL), quenched by the sequential addition of water (0.22 mL), a 15 % aq $NaOH$ solution (0.22 mL) and additional water (0.66 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ $EtOAc$; 97/3 to 95/5) yielded 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol **18b** (0.64 g, 65 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.32–7.27 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 6H), 4.86 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), the OH-proton signal is missing; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.0 (2C), 142.7, 128.5 (4C), 128.3 (4C), 126.5 (2C), 115.8, 67.3, 51.6, 44.0, 24.5.

2,2-Diphenylpent-4-en-1-ol (18c)

A solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 6.62 mmol, 1.50 g) in anhydrous THF (3.5 mL) was added dropwise at -78°C to a 1.0 M solution of lithium diisopropylamide in THF (1.3 equiv., 8.62 mmol, 8.5 mL). After 10 min stirring, allyl chloride (1.5 equiv., 9.9 mmol, 0.81 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) then extracted with Et_2O ($4 \times 15 \text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ EtOAc ; 95/5) afforded methyl 2,2-diphenylpent-4-enoate **18c-I** (1.70 g, 64 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32–7.24 (m, 10H), 5.68–5.55 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (m, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.6, 142.7 (2C), 134.4, 129.1 (4C), 128.0 (4C), 127.0 (2C), 118.3, 60.5, 52.5, 42.9.

A solution of methyl 2,2-diphenylpent-4-enoate **18c-I** (1 equiv., 6.38 mmol, 1.70 g) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (1.4 equiv., 8.94 mmol, 0.34 g) in anhydrous THF (6 mL) at 0°C . After stirring for 18 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , diluted with Et_2O (20 mL), quenched by the sequential addition of water (0.34 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.34 mL) and additional water (1.0 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ EtOAc ; 95/5) yielded 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol **18c** (0.93 g, 61 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33–7.19 (m, 10H), 5.44 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.98 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.17 (m, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 145.4 (2C), 134.7, 128.4 (4C), 128.3 (4C), 126.5 (2C), 118.3, 68.0, 51.7, 41.1.

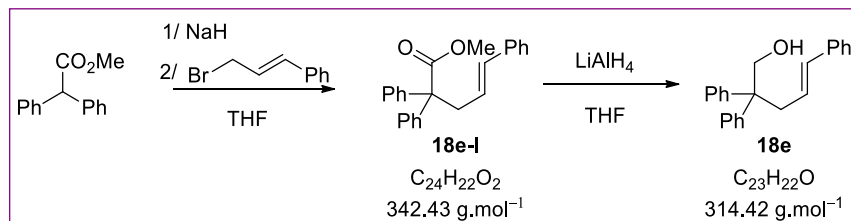
5-Methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol (18d)

A 2.1 M solution of $n\text{-BuLi}$ in hexane (1.02 equiv., 13.5 mmol, 6.3 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (1.05 equiv., 14.0 mmol, 2.0 mL) in anhydrous THF (12 mL) at -78°C under Ar atmosphere and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min at -78°C . After stirring an additional 30 min at -5°C , a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 13.3 mmol, 3.00 g) in anhydrous THF (6 mL) was added dropwise at -78°C , and the reaction mixture was allowed to stir for 10 min. Finally, 1-bromo-3-methyl-2-butene (90 % pure, 1.2 equiv., 31.8 mmol, 4.1 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) then extracted with Et_2O ($4 \times 25 \text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Methyl 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoate **18d-I** (3.91 g, 99 %) was obtained as a yellowish oil and used for next step without further purification, and was identical to the reported literature compound.²³⁴ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.28–7.22 (m, 10H), 5.01 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.0, 142.9 (2C), 135.0, 129.2 (4C), 127.9 (4C), 126.8 (2C), 120.0, 60.8, 52.4, 37.1, 26.0, 17.7.

A solution of methyl 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoate **18d-I** (1 equiv., 10.2 mmol, 3.00 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (1.4 equiv., 14.3 mmol, 0.54 g) in anhydrous THF (15 mL) at 0°C . After stirring for 15 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , diluted with Et_2O (30 mL), quenched by the sequential addition of water (0.54 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.54 mL) and additional water (1.62 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ EtOAc ; 95/5) yielded 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18d** (1.97 g, 73 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33–7.28 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 6H), 4.86 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.89 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.20

(m, 1H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 145.7 (2C), 134.7, 128.5 (4C), 128.3 (4C), 126.4 (2C), 120.0, 68.5, 52.4, 35.2, 26.1, 18.0.

(E)-2,2,5-Triphenylpent-4-en-1-ol (18e)



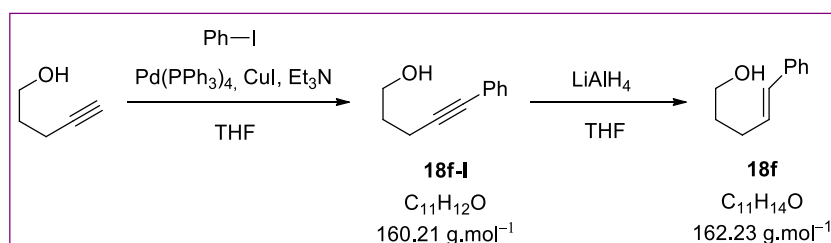
A 2.0 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.02 equiv., 4.51 mmol, 2.25 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (1.05 equiv., 4.64 mmol, 0.65 mL) in anhydrous THF (6 mL) at -78°C under Ar atmosphere and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min at -78°C . After stirring an additional 30 min at -5°C , a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 4.42 mmol, 1.00 g) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise at -78°C , and the reaction mixture was allowed to stir for 10 min. Finally, cinnamyl bromide (1.2 equiv., 5.30 mmol, 1.04 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) then extracted with Et_2O ($4 \times 25 \text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ Et_2O ; 98/2 to 96/4) yielded (E)-methyl 2,2,5-triphenylpent-4-enoate **18e-I** (1.04 g, 68 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁵ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.13 (m, 15H), 6.23 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.95 (dt, $J = 15.8, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 7.1, 1.1 \text{ Hz}$, 2H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.6, 142.6 (2C), 137.8, 133.5, 129.1 (4C), 128.5 (2C), 128.0 (4C), 127.2, 127.1 (2C), 126.2 (3C), 61.0, 52.5, 42.1.

A solution of (E)-methyl 2,2,5-triphenylpent-4-enoate **18e-I** (1 equiv., 5.20 mmol, 1.77 g) in anhydrous THF (6 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (4 equiv., 21 mmol, 0.79 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0°C . After stirring for 25 min at rt, the reaction mixture was cooled to 0°C , diluted with Et_2O (25 mL), quenched by the sequential addition of water (0.79 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.79 mL) and additional water (2.37 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The

²³⁵ T. Mitsudo, M. Kadokura, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1695–1699.

filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 92:8 to 90/10) yielded (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-en-1-ol **18e** (0.88 g, 32 % over the two steps) as a white solid. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.31 (m, 4H), 7.26–7.15 (m, 11H), 6.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.5 Hz, 1H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.4 (2C), 137.6, 133.3, 128.6 (2C), 128.5 (4C), 128.3 (4C), 127.2, 126.7 (2C), 126.4, 126.2 (2C), 68.1, 52.3, 40.2 ; **HRMS (ESI)** : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NaO}$ $[M + \text{Na}]^+$: 337.1563, found 337.1567 ; **IR** (ATR) ν : 3297, 3019, 2954, 1589, 1489, 1441, 1061, 963, 743, 695 ; **m.p.** = 79 °C.

(*E*)-5-Phenylpent-4-en-1-ol (**18f**)



In an oven-dried 50 mL round-bottom flask, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1 mol %, 0.22 mmol, 258 mg) was dissolved in anhydrous THF (10 mL). 4-Pentyn-1-ol (1 equiv., 22.4 mmol, 2.1 mL), iodobenzene (2 equiv., 44.6 mmol, 5.0 mL), triethylamine (20 equiv., 446 mmol, 60 mL) and CuI (2 mol %, 0.45 mmol, 85 mg) were added sequentially and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 14 h. The mixture was filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 80/20 to 50/50) afforded 5-phenylpent-4-yn-1-ol **18f-I** (3.25 g, 91 %) as an orange oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41–7.38 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 3H), 3.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (bs s, 1H) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 131.7 (2C), 128.4 (2C), 127.8, 123.9, 89.5, 81.3, 62.0, 31.5, 16.1.

A solution of 5-phenylpent-4-yn-1-ol **18f-I** (1 equiv., 5.52 mmol, 885 mg) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (5 equiv., 27.62 mmol, 1.10 g) in anhydrous THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 20 min, and then brought to reflux. After stirring for 24 h at reflux, the reaction mixture was cooled to 0 °C, and quenched by the sequential addition of water (1.10 mL), a 15 % aqueous solution of NaOH (1.10 mL) and additional water (3.30 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 ,

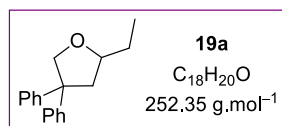
filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by silica flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 85/25 to 70/30) yielded (*E*)-5-phenylpent-4-en-1-ol **18f** (640 mg, 72 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.18 (m, 5H), 6.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (bs s, 1H) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.2, 131.0, 130.6, 129.1 (2C), 127.5, 126.5 (2C), 63.0, 32.8, 29.9.

III.2.2. Hydroalkoxylation of alkenes

General procedure C: hydroalkoxylation of alkenes

In a Schlenk flask, NbCl_5 (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and AgNTf_2 (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of the corresponding hydroxyalkene (1 equiv., 0.300 mmol) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et_2O , and the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O or pentane/EtOAc) afforded the corresponding oxygenated heterocycle.

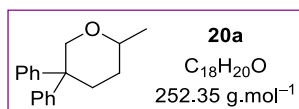
2-Ethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran (**19a**)



Prepared according to general procedure **C** from 2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18a** (1 equiv., 0.300 mmol, 75.7 mg) at 50 °C for 6 h. 2-Ethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19a** was obtained as a colorless oil corresponding to a mixture with 2-methyl-5,5-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran **20a** (53.0 mg, 70 % with a ratio furan/pyran 94/6). 2-Ethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19a** was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.27 (m, 6H), 7.24–7.17 (m, 4H), 4.62 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (dq, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 12.1, 5.8, 1.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.6, 146.3, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3 (2C), 127.3 (2C), 126.5, 126.3, 80.3, 76.9, 56.2, 44.6, 29.0, 10.5.

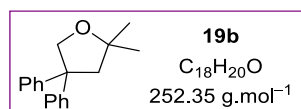
Compound **19a** was also prepared on a gram-scale using the following procedure. In a Schlenk flask, NbCl₅ (1 mol %, 0.040 mmol, 10.8 mg) and AgNTf₂ (2 mol %, 0.080 mmol, 30.7 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (20 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 °C for 10 min. A solution of 2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18a** (1 equiv., 3.963 mmol, 1.00 g) in DCE (20 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 °C for 24 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et₂O, and the mixture was concentrated by rotary evaporation. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc 99/1) afforded a colorless oil corresponding to a mixture of 2-ethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19a** and 2-methyl-5,5-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran **20a** (0.74 g, 74 % with a ratio furan/pyran 94/6).

2-Methyl-5,5-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran (**20a**)

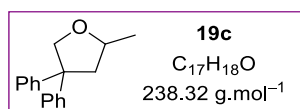


Prepared according to general procedure **C** from 2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18a** (1 equiv., 0.300 mmol, 75.7 mg) at 50 °C for 6 h. 2-Methyl-5,5-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran **20a** was obtained as a colorless oil corresponding to a mixture with 2-ethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19a** (53.0 mg, 70 % with a ratio pyran/furan 6/94). 2-Methyl-5,5-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran **20a** was identical to the reported literature compound.²³⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.44–7.41 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 4H), 7.19–7.15 (m, 4H), 4.63 (dd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.49–2.38 (m, 2H), 1.58–1.52 (m, 1H), 1.32–1.19 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.9, 146.0, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.1 (2C), 126.4, 125.8, 75.2, 74.2, 45.9, 35.0, 29.9, 21.8.

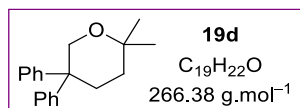
2,2-Dimethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran (**19b**)



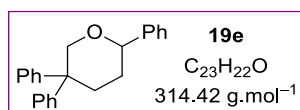
Prepared according to general procedure **C** from 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-ol **18b** (1 equiv., 0.300 mmol, 75.7 mg) at 50 °C for 6 h. 2,2-Dimethyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19b** (75.2 mg, 99 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.28–7.21 (m, 8H), 7.18–7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.16 (s, 6H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 146.9 (2C), 128.4 (4C), 127.3 (4C), 126.2 (2C), 81.5, 75.5, 56.9, 51.5, 29.3 (2C).

2-Methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran (19c)

Prepared according to general procedure **C** from 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol **18c** (1 equiv., 0.300 mmol, 71.5 mg) at 50 °C for 6 h. 2-Methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19c** (71.3 mg, 99 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33–7.27 (m, 6H), 7.24–7.17 (m, 4H), 4.60 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 4.23–4.15 (m, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 12.1, 5.7, 0.9 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 12.1, 9.5 Hz, 1H), 1.31, (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.5, 146.4, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.3 (2C), 127.3 (2C), 126.5, 126.3, 77.0, 74.9, 56.6, 46.7, 21.5.

2,2-Dimethyl-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran (19d)

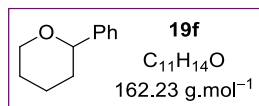
Prepared according to general procedure **C** from 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ol **18d** (1 equiv., 0.300 mmol, 79.9 mg) at 50 °C for 6 h. 2,2-Dimethyl-5,5-diphenyltetrahydro-2H-pyran **19d** (53.5 mg, 70 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33–7.24 (m, 8H), 7.18–7.14 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.23 (s, 6H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.6 (2C), 128.2 (4C), 128.0 (4C), 126.1 (2C), 71.3, 69.1, 46.0, 32.7, 30.9, 26.5 (2C).

2,5,5-Triphenyltetrahydro-2H-pyran (19e)

Prepared according to general procedure **C** from (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-en-1-ol **18e** (1 equiv., 0.300 mmol, 94.3 mg) at 50 °C for 6 h. 2,5,5-Triphenyltetrahydro-2H-pyran **19e** (69.5 mg, 74 %) was obtained as a white solid. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.56–7.54 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 13H), 4.83 (dd, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.80 (dq, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.61, (m, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.7, 145.9, 142.8, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.6, 127.2 (2C), 126.5, 126.2 (2C), 125.9, 80.5, 75.5, 46.0, 35.3, 30.5 ; **HRMS** (ESI) : calcd for

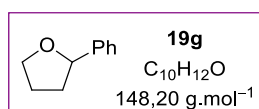
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NaO}$ [$M + \text{Na}$] $^{+}$: 337.1563, found 337.1562 ; **IR** (ATR) ν : 3023, 2959, 2840, 1595, 1093, 751, 694 ; **m.p.** = 121 °C.

2-Phenyltetrahydro-2H-pyran (19f)



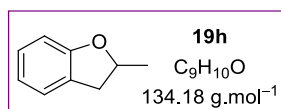
Prepared according to general procedure **C** from (*E*)-5-phenylpent-4-en-1-ol **18f** (1 equiv., 0.300 mmol, 48.7 mg) at 80 °C for 6 h. 2-Phenyltetrahydro-2H-pyran **19f** (33.0 mg, 68 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29–7.15 (m, 5H), 4.25 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.64–1.48 (m, 4H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.5, 128.4 (2C), 127.4, 126.0 (2C), 80.3, 69.1, 34.2, 26.0, 24.2.

2-Phenyltetrahydrofuran (19g)



Prepared according to general procedure **C** from (*E*)-4-phenylbut-3-en-1-ol **18g** (1 equiv., 0.300 mmol, 44.5 mg) at 80 °C for 6 h. 2-Phenyltetrahydrofuran **19g** (43.1 mg, 97 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁶ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.32 (m, 3H), 7.28–7.23 (m, 2H), 4.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.37–2.29 (m, 1H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 1H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 128.4 (2C), 127.3, 125.8 (2C), 80.8, 68.8, 34.8, 26.2.

2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran (19h)



Prepared according to general procedure **C** from freshly distilled 2-allylphenol **18h** (1 equiv., 0.300 mmol, 41.1 mg) at 80 °C for 6 h. 2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran **19h** (27.1 mg, 66 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H),

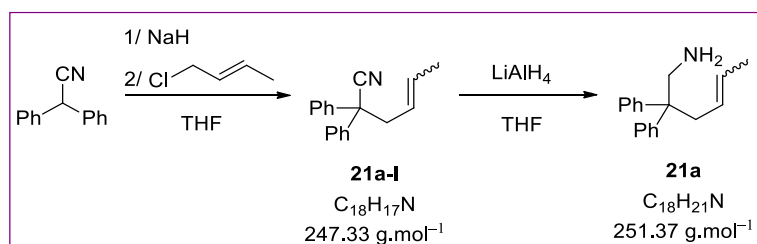
²³⁶ R. Kundu, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2460–2463.

6.82 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (ddq, $J = 8.8, 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 15.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H) 1.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 128.1, 127.2, 125.1, 120.3, 109.5, 79.6, 37.3, 21.9.

III.3. Niobium-catalyzed intramolecular hydroamination of alkenes

III.3.1. Preparation of amine-type substrates

2,2-Diphenylhex-4-en-1-amine (21a)



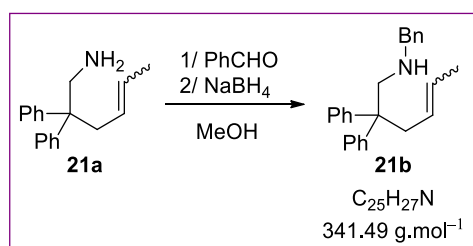
A solution of diphenylacetonitrile (1 equiv., 41.3 mmol, 8.00 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of NaH (60 % in oil, 1.3 equiv., 53.8 mmol, 2.15 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at rt, then was cooled to 0 °C, and crotyl chloride (70 % pure, *cis*- and *trans*- mixture) (1.3 equiv., 53.8 mmol, 7.6 mL) was slowly added. The reaction mixture was warmed to rt and allowed to stir for 3 h at rt, then quenched with water (20 mL) and extracted with Et_2O (3×25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O ; 98/2 to 95/5) afforded 2,2-diphenylhex-4-enenitrile **21a-I** (4.72 g, 97 %) as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁷ (*E:Z*) isomer = 83:17. ^1H NMR ((*E*) isomer, 300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41–7.26 (m, 10H), 5.68–5.57 (m, 1H), 5.41–5.29 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.2 (2C), 131.5, 128.9 (4C), 128.0 (2C), 127.3 (4C), 124.3, 122.3, 52.3, 43.1, 18.1.

A solution of 2,2-diphenylhex-4-enenitrile **21a-I** (1 equiv., 12.1 mmol, 3.00 g) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (4 equiv., 48.5 mmol, 1.94 g) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with Et_2O (40 mL), quenched by the sequential addition of water (1.94 mL), a 15 % aq NaOH solution (1.94 mL) and additional water (5.82 mL). The resulting white

²³⁷ E. Ciganek, J. M. Read, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5795–5802.

precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH ; 95/5/1) yielded 2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21a** (2.80 g, 92 %) as a yellow oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁸ (*E:Z*) isomer = 83:17. ¹H NMR ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30–7.16 (m, 10H), 5.49–5.41 (m, 1H), 5.07–4.99 (m, 1H), 3.31 (bs s, 2H), 2.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (bs s, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 146.6 (2C), 128.4 (4C), 128.3, 128.1 (4C), 126.9, 126.1 (2C), 51.8, 48.7, 40.0, 18.1.

N-Benzyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-amine (**21b**)

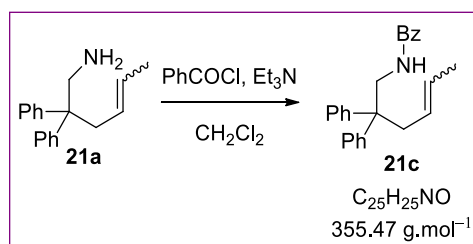


N-Benzyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21b** was synthesized according to a modified literature procedure.²³⁹ A solution of 2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21a** (1 equiv., 2.98 mmol, 0.750 g) and benzaldehyde (1.02 equiv., 3.04 mmol, 0.31 mL) in methanol (12 mL) was allowed to stir at rt for 5 h, then treated with NaBH₄ (1.47 equiv., 4.38 mmol, 0.166 g) and allowed to stir for 16 h. The reaction mixture was treated with water (30 mL), 1M NaOH (12 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 60 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane / EtOAc ; 95/5 to 90/10) afforded *N*-benzyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21b** (0.790 g, 78 %) as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²⁴⁰ (*E:Z*) isomer = 85:15. ¹H NMR ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36–7.20 (m, 15H), 5.44 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (bs s, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 147.2 (2C), 140.9, 128.3 (3C), 128.3 (4C), 128.1 (2C), 128.0 (4C), 127.0, 126.8, 126.0 (2C), 55.4, 54.3, 50.5, 40.5, 18.2.

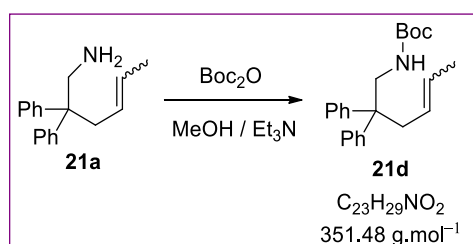
²³⁸ Y. Kashiwame, S. Kuwata, T. Ikarya, *Organometallics* **2012**, 31, 8444–8455.

²³⁹ G. Liu, Z. Ding, L. Zhang, T. Li, L. Li, L. Duan, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2303–2310.

²⁴⁰ K. D. Hesp, M. Stradiotto, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1449–1452.

***N*-(2,2-Diphenylhex-4-en-1-yl)benzamide (21c)**

Triethylamine (2 equiv., 5.96 mmol, 0.83 mL) was added at 0 °C to a solution of 2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21a** (1 equiv., 2.98 mmol, 0.750 g) in CH_2Cl_2 (6 mL). Then, benzoyl chloride (1 equiv., 2.98 mmol, 0.35 mL) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 16 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and successively washed with water (20 mL), 1M HCl (20 mL) and saturated NaHCO_3 (20 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 95/5 to 85/15) afforded *N*-(2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)benzamide **21c** (0.683 g, 64 %) as a yellowish oil. (*E:Z* isomer = 84:16. **¹H NMR** ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.37–7.32 (m, 6H), 7.27–7.23 (m, 6H), 5.71 (bs s, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3, 145.6 (2C), 134.9, 131.5, 129.6, 128.7 (2C), 128.5 (4C), 128.2 (4C), 126.8 (2C), 126.7 (2C), 126.0, 50.8, 46.6, 41.4, 18.2 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NNaO}$ [$M + \text{Na}$]⁺ : 378.1828, found 378.1818 ; **IR** (ATR) ν : 3316, 3061, 3025, 2924, 1657, 1523, 1483, 1443, 1283, 701.

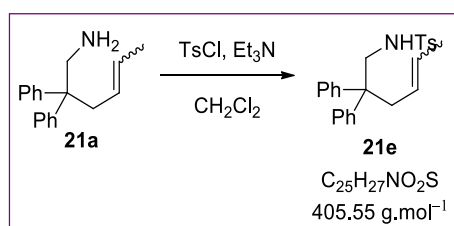
***Tert*-butyl (2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbamate (21d)**

Tert-butyl (2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbamate **21d** was synthesized according to a modified literature procedure.²⁴¹ A solution of di-*tert*-butyldicarbonate (2.5 equiv, 6.78 mmol, 1.56 mL) in anhydrous methanol was added dropwise to a stirring solution of 2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21a** (1 equiv, 2.71 mmol, 0.682 g) in a mixture of methanol and triethylamine 9/1

²⁴¹ V. Corcé, E. Morin, S. Guihéneuf, E. Renault, S. Renaud, I. Cannie, R. Tripier, L. M. P. Lima, K. Julienne, S. G. Gouin, O. Loréal, D. Deniaud, F. Gaboriau, *Bionconjugate Chem.* **2012**, 23, 1952–1968.

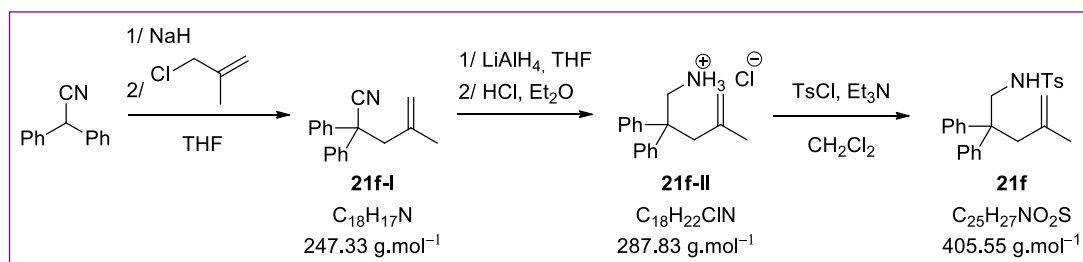
(30 mL). After stirring for 24 h at rt, solvents were removed under reduced pressure to give a colorless oil, which was dissolved in dichloromethane, washed with saturated NaHCO_3 and then water. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 95/5) afforded *tert*-butyl (2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)carbamate **21d** (0.724 g, 76 %) as a yellow oil. (*E:Z*) isomer = 83:17. **^1H NMR** ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31–7.16 (m, 10H), 5.34 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.13 (bs s, 1H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 155.9, 145.8 (2C), 128.3, 128.3 (10C), 126.4, 79.3, 50.6, 47.3, 41.0, 28.5 (3C), 18.2 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 374.2091, found 374.2093 ; **IR** (ATR) ν : 3444, 3024, 2975, 2927, 1714, 1500, 1237, 1167, 701.

N-(2,2-Diphenylhex-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**21e**)



A mixture of 2,2-diphenylhex-4-en-1-amine **21a** (1 equiv., 3.98 mmol, 1.00 g) and triethylamine (2 equiv., 7.96 mmol, 1.1 mL) in CH_2Cl_2 (20 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv., 3.98 mmol, 0.76 g) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir for 15 h at rt, then quenched with water (20 mL) and extracted with Et_2O (3×25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 90/10) afforded *N*-(2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21e** as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁴² (*E:Z*) isomer = 83:17. **^1H NMR** ((*E*) isomer, 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60–7.58 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 8H), 7.08–7.03 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.81 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 3H) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.9 (2C), 143.5, 136.4, 129.8, 129.8 (2C), 128.4 (4C), 127.9 (4C), 127.3 (2C), 126.7 (2C), 125.3, 49.7, 49.3, 40.2, 21.6, 18.1.

²⁴² T. De Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 906–910.

4-Methyl-N-(4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (21f)

A solution of diphenylacetonitrile (1 equiv., 25.87 mmol, 5.00 g) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of NaH (60 % in oil, 1.3 equiv., 33.60 mmol, 1.345 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at rt, then it was cooled to 0 °C, and 3-chloro-2-methyl-1-propene (1.3 equiv., 33.60 mmol, 4.73 mL) was slowly added. The reaction mixture was warmed to rt and allowed to stir for 3 h at rt, then quenched with saturated NH_4Cl (20 mL) and extracted with Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product containing 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enenitrile **21f-I** (5.50 g, 86 %) was obtained as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²⁴³ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.19 (m, 10H), 4.86 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.46 (s, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.5 (2C), 139.6, 128.9 (4C), 128.0 (2C), 127.2 (4C), 122.5, 117.2, 51.2, 47.1, 23.9.

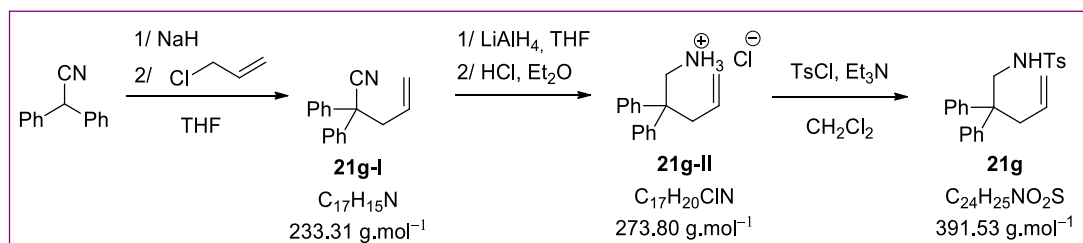
A solution of 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enenitrile **21f-I** (1 equiv., 10.60 mmol, 2.62 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (1.5 equiv., 15.90 mmol, 0.60 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, and quenched by a slow addition of 1M NaOH. The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting amine was then acidified at 0 °C by addition of 2 M HCl in Et_2O (1 equiv., 10.60 mmol, 5.3 mL) and 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21f-II** (645 mg) was dried *in vacuo* prior to protection.

A mixture of 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21f-II** (1 equiv., 2.24 mmol, 645 mg) and triethylamine (2 equiv., 4.48 mmol, 630 μL) in CH_2Cl_2 (10 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv., 2.24 mmol, 427 mg) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir for 4 h at rt, then quenched with 1M HCl

²⁴³ A. J. Grenning, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14785–14794.

and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10) afforded 4-methyl-*N*-(4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21f** (771 mg, 85%) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁴⁴ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.61–7.58 (m, 2H), 7.32–7.24 (m, 8H), 7.11–7.07 (m, 4H), 4.87 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 145.1 (2C), 143.6, 141.6, 136.0, 129.8 (2C), 128.5 (4C), 128.0 (4C), 127.3 (2C), 126.9 (2C), 116.7, 49.4, 49.1, 44.4, 24.4, 21.7.

N-(2,2-Diphenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**21g**)



A solution of diphenylacetonitrile (1 equiv., 25.87 mmol, 5.00 g) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of NaH (60 % in oil, 1.3 equiv., 33.60 mmol, 1.345 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at rt, then it was cooled to 0 °C, and allyl chloride (1.3 equiv., 33.63 mmol, 2.7 mL) was slowly added. The reaction mixture was warmed to rt and after stirring for 3 h at rt, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product containing 2,2-diphenylpent-4-enenitrile **21g-I** (5.92 g, 98 %) was obtained as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁹ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.42–7.26 (m, 10H), 5.79–5.66 (m, 1H), 5.25–5.16 (m, 2H), 3.15 (dt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 139.9 (2C), 131.9, 129.0 (4C), 128.1 (2C), 127.2 (4C), 122.1, 120.5, 51.9, 44.1.

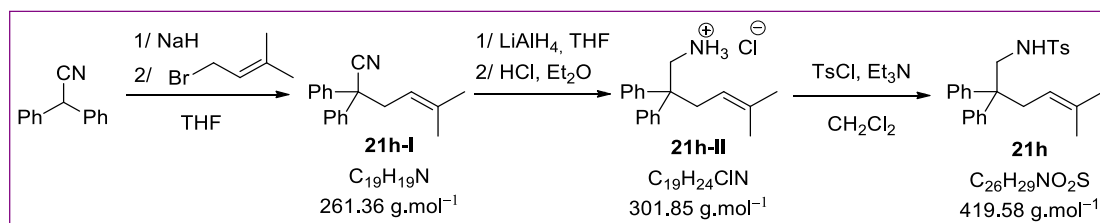
A solution of 2,2-diphenylpent-4-enenitrile **21g-I** (1 equiv., 10.00 mmol, 2.33 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (1.5 equiv., 15.0 mmol, 0.57 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by a slow addition of 1M NaOH. The

²⁴⁴ J. Zhang, C. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1798–1799.

resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting amine was then acidified at 0 °C by addition of 2 M HCl in Et₂O (1 equiv., 10.00 mmol, 5.0 mL) and 2,2-diphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21g-II** (861 mg) was dried *in vacuo* prior to protection.

A mixture of 2,2-diphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21g-II** (1 equiv., 3.14 mmol, 861 mg) and triethylamine (2 equiv., 6.28 mmol, 874 µL) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv., 3.14 mmol, 600 mg) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 4 h at rt, then quenched with 1M HCl and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10) afforded *N*-(2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21g** (1.037 g, 84 %) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²³⁹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.61–7.58 (m, 2H), 7.28–7.20 (m, 8H), 7.07–7.04 (m, 4H), 5.27 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.7 (2C), 143.6, 136.4, 133.3, 129.8 (2C), 128.6 (4C), 127.9 (4C), 127.3 (2C), 126.9 (2C), 119.2, 49.6, 49.4, 41.4, 21.7.

4-Methyl-*N*-(5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**21h**)



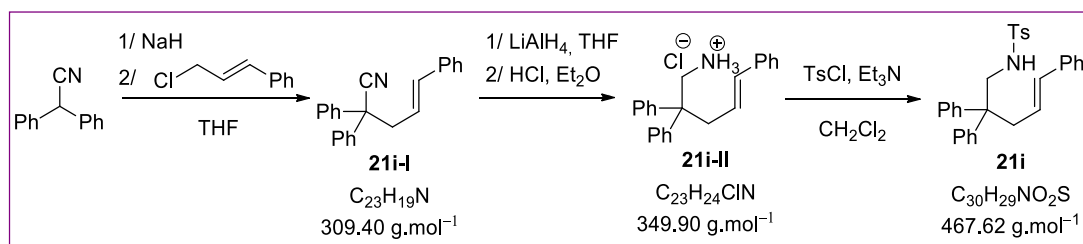
A solution of diphenylacetonitrile (1 equiv., 25.87 mmol, 5.00 g) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of NaH (60 % in oil, 1.3 equiv., 33.60 mmol, 1.345 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h at rt, then it was cooled to 0 °C, and 1-bromo-3-methyl-2-butene (90 % pure, 1.3 equiv., 33.60 mmol, 4.3 mL) was slowly added. The reaction mixture was warmed to rt and after stirring for 3 h at rt, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product containing 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enenitrile **21h-I** (6.22 g, 92 %) was obtained as a yellowish oil,

which was identical to the reported literature compound.²⁴⁵ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40–7.27 (m, 10H), 5.13 (m, 1H), 3.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 140.4 (2C), 137.1, 128.9 (4C), 127.9 (2C), 127.3 (4C), 122.6, 117.9, 52.0, 38.6, 26.0, 18.3.

A solution of 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enenitrile **21h-I** (1 equiv., 11.48 mmol, 3.00 g) in anhydrous THF (40 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (4 equiv., 45.92 mmol, 1.74 g) in anhydrous THF (40 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by a slow addition of 1M NaOH. The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting amine was then acidified at 0 °C by addition of 2 M HCl in Et₂O (1 equiv., 11.48 mmol, 5.7 mL) and 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ammonium chloride **21h-II** (543 mg) was dried *in vacuo* prior to protection.

A mixture of 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-ammonium chloride **21h-II** (1 equiv., 1.80 mmol, 543 mg) and triethylamine (2 equiv., 3.60 mmol, 501 μ L) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1.2 equiv., 2.16 mmol, 412 mg) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 4 h at rt, then quenched with 1M HCl and extracted with EtOAc (3 $\times$ 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 94/6) afforded 4-methyl-*N*-(5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21h** (566 mg, 75 %) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²³⁹ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (m, 2H), 7.27–7.19 (m, 8H), 7.07–7.04 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.9 (2C), 143.5, 136.3, 135.7, 129.8 (2C), 128.4 (4C), 128.1 (4C), 127.3 (2C), 126.8 (2C), 118.6, 50.3, 49.9, 35.7, 26.1, 21.7, 18.0.

²⁴⁵ E. Ciganel, J. M. Read, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5795–5802.

(E)-4-methyl-N-(2,2,5-triphenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (21i)

A solution of diphenylacetonitrile (1 equiv., 12.94 mmol, 2.50 g) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of NaH (60 % in oil, 1.3 equiv., 16.82 mmol, 675 mg) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at rt, then it was cooled to 0 °C, and cinnamyl chloride (2.0 equiv., 25.88 mmol, 3.6 mL) was slowly added. The reaction mixture was warmed to rt and after stirring for 3 h at rt, then quenched with saturated NH₄Cl (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated by rotary evaporation. The crude product contained (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-enenitrile **21i-I** (2.33 g, 58 %) as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²⁴⁶ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46–7.21 (m, 15H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 139.9 (2C), 136.9, 135.4, 129.0 (4C), 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 127.2 (4C), 126.5 (2C), 123.2, 122.1, 52.2, 43.4.

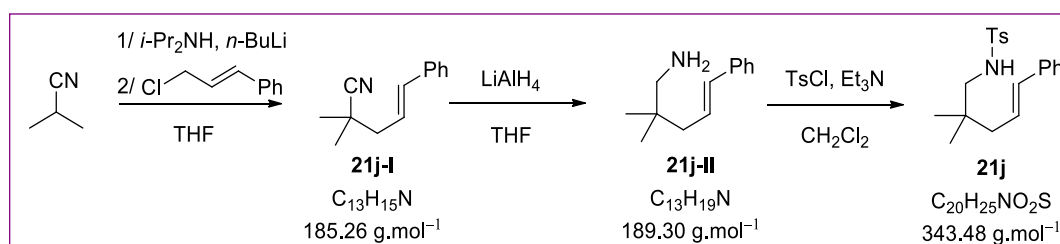
A solution of (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-enenitrile **21i-I** (1 equiv., 7.53 mmol, 2.33 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (1.5 equiv., 15.06 mmol, 0.43 g) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, and quenched by a slow addition of 1N NaOH. The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was concentrated by rotary evaporation. The resulting amine was then acidified at 0 °C by addition of 2 M HCl in Et₂O (1 equiv., 7.53 mmol, 3.8 mL) and (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21i-II** (750 mg) was dried *in vacuo* prior to protection.

A mixture of (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-en-1-ammonium chloride **21i-II** (1 equiv. 2.14 mmol, 750 mg) and triethylamine (2 equiv. 4.28 mmol, 600 μL) in dichloromethane (10 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv. 2.14 mmol, 490 mg) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 4 h at rt, then quenched with 1M HCl and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated by rotary evaporation. Purification by flash

²⁴⁶ S. B. Lang, T. M. Locascio, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4308–4311.

chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10) afforded (*E*)-4-methyl-*N*-(2,2,5-triphenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21i** (0.800 g, 80%) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁴⁷ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30–7.07 (m, 17H), 6.25 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.60 (dt, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.8 (2C), 143.6, 137.6, 136.4, 134.2, 129.9 (2C), 128.6 (4C), 128.5 (2C), 127.9 (4C), 127.3 (2C), 127.2, 127.0 (2C), 126.3 (2C), 124.9, 50.2, 49.4, 40.2, 21.7.

(*E*)-*N*-(2,2-Dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (21j)



A 1.9 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.02 equiv., 33.65 mmol, 17.7 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (1.05 equiv., 34.64 mmol, 4.9 mL) in anhydrous THF (30 mL) at –78 °C under Ar atmosphere and the reaction mixture was allowed to stir for 30 min at –78 °C. After stirring an additional 30 min at –5 °C, a solution of isobutyronitrile (1 equiv., 32.99 mmol, 3.0 mL) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise at –78 °C, and the reaction mixture was allowed to stir for 10 min. Finally, cinnamyl chloride (1.2 equiv., 39.58 mmol, 5.5 mL) was added dropwise at –78 °C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl (40 mL) then extracted with Et₂O (3 × 40 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; petroleum ether/Et₂O ; 98/2) afforded (*E*)-2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-enenitrile **21j-I** (5.14 g, 84 %) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁴⁸ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41–7.24 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 15.7, 7.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 136.8, 134.9, 128.7 (2C), 127.8, 126.4 (2C), 124.9, 123.7, 44.4, 32.7, 26.4 (2C).

²⁴⁷ T. De Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 906–910.

²⁴⁸ S. Sanjaya, S. Chiba, *Tetrahedron* **2011**, 67, 590–596.

A solution of (*E*)-2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-enenitrile **21j-I** (1 equiv., 27.39 mmol, 5.07 g) in anhydrous THF (27 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (1.5 equiv., 41.09 mmol, 1.56 g) in anhydrous THF (27 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by a slow addition of 1M NaOH. The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure, affording (*E*)-2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-amine **21j-II** (5.00 g, 96 %) as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound,²⁴⁹ and used for the next step without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.20 (m, 5H), 6.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.13 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 1.05 (bs s, 2H), 0.91 (s, 6H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 137.9, 132.3, 128.6 (2C), 127.5, 127.1, 126.2 (2C), 53.0, 43.3, 35.8, 24.9 (2C).

A mixture of (*E*)-2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-amine **21j-II** (1 equiv., 26.39 mmol, 5.00 g) and triethylamine (2 equiv., 52.78 mmol, 7.35 mL) in CH₂Cl₂ (130 mL) was cooled to 0 °C. Then, *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv., 26.39 mmol, 5.03 g) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt, then quenched with 1M HCl and extracted with Et₂O (3 × 75 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O ; 70/30) afforded (*E*)-*N*-(2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21j** (8.15 g, 90 %) as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵⁰ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33–7.23 (m, 7H), 6.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 143.5, 137.5, 137.1, 133.2, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 127.3, 127.2 (2C), 126.2 (2C), 126.1, 52.9, 43.1, 34.9, 25.2 (2C), 21.6.

III.3.2. Hydroamination of alkenes

General procedure D: hydroamination of alkenes

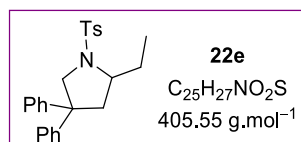
In a Schlenk flask, NbCl₅ (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and AgNTf₂ (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of the corresponding

²⁴⁹ J. Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1737–1739.

²⁵⁰ H. M. Lovick, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1249–1251.

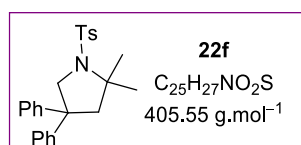
hydroxyalkene (1 equiv., 0.300 mmol) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et₂O, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O or pentane/EtOAc) afforded the corresponding heterocycle.

2-Ethyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine (22e)



Prepared according to general procedure **D** from *N*-(2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21e** (1 equiv., 0.300 mmol, 121.7 mg) at 80 °C for 6 h. 2-Ethyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine **22e** (83.1 mg, 68 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵¹ This compound was isolated with traces of unknown impurities. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.58–7.56 (m, 2H), 7.27–7.09 (m, 12H), 4.14 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 12.7, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 145.9, 144.9, 143.0, 135.9, 129.6 (2C), 128.6 (4C), 127.2 (2C), 126.8 (2C), 126.7 (2C), 126.6, 126.3, 61.3, 58.8, 52.5, 42.7, 28.3, 21.6, 10.2.

2,2-Dimethyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine (22f)



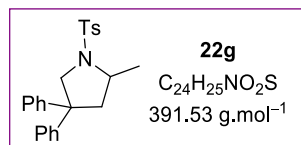
Prepared according to general procedure **D** from 4-methyl-*N*-(4-methyl-2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21f** (1 equiv., 0.300 mmol, 121.7 mg) at 80 °C for 6 h. 2,2-Dimethyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine **22f** (120.4 mg, 99 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.78–7.75 (m, 2H), 7.30–7.13 (m, 12H), 3.99 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 6H) ;

²⁵¹ C. Yang, W. Fan, G. Liu, L. Duan, L. Li, Y. Li, *RSC Adv.* **2015**, 5, 61081–61093.

²⁵² J. Zhang, C. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1798–1799.

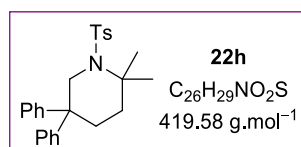
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.6 (2C), 143.0, 137.8, 129.6 (2C), 128.6 (4C), 127.7 (2C), 126.8 (4C), 126.5 (2C), 65.3, 57.0, 54.4, 51.2, 29.4 (2C), 21.6.

2-Methyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine (**22g**)



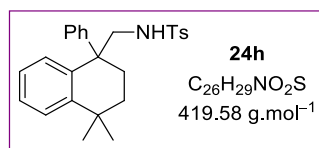
Prepared according to general procedure **D** from *N*-(2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21g** (1 equiv., 0.300 mmol, 117.5 mg) at 80 °C for 6 h. 2-Methyl-4,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidine **22g** (116.5 mg, 99 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵² ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64–7.61 (m, 2H), 7.28–7.09 (m, 12H), 4.18 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.4, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.79 (ddd, J = 12.6, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.8, 145.0, 143.1, 135.7, 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.6 (2C), 127.3 (2C), 126.9 (2C), 126.6 (2C), 126.6, 126.4, 58.6, 55.6, 52.4, 46.2, 22.2, 21.6.

2,2-Dimethyl-5,5-diphenyl-1-tosylpiperidine (**22h**)



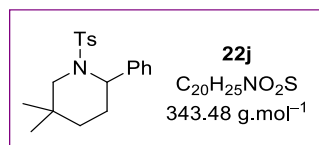
Prepared according to general procedure **D** from 4-methyl-*N*-(5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21h** (1 equiv., 0.300 mmol, 125.9 mg) at 80 °C for 6 h. 2,2-Dimethyl-5,5-diphenyl-1-tosylpiperidine **22h** (30.0 mg, 24 %) was obtained as a white pasty solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50–7.47 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 8H), 7.21–7.16 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 6H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.9 (2C), 143.0, 139.7, 129.5 (2C), 128.6 (4C), 127.7 (2C), 127.5 (4C), 126.3 (2C), 57.6, 51.2, 46.6, 38.4, 31.2, 25.9 (2C), 21.6 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ [M + Na] $^+$: 442.1811, found 442.1799 ; IR (ATR) ν : 3060, 2923, 2856, 1595, 1492, 1448, 1334, 1296, 1154, 1084, 959, 911, 695.

***N*-((4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (24h)**



Prepared according to general procedure **D** from 4-methyl-*N*-(5-methyl-2,2-diphenylhex-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **21h** (1 equiv., 0.300 mmol, 125.9 mg) at 80 °C for 6 h. *N*-((4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide **24h** (82.8 mg, 66 %) was obtained as a white solid which was identical to the reported literature compound.²⁵¹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32–7.16 (m, 6H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.9, 10.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 148.8, 147.3, 143.6, 136.6, 136.2, 129.9 (2C), 128.3 (2C), 128.0, 127.6 (2C), 127.5, 127.4, 127.3 (2C), 126.6, 126.3, 51.9, 47.8, 34.3, 34.0, 32.1, 32.0, 31.7, 21.7.

5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-tosylpiperidine (22j)

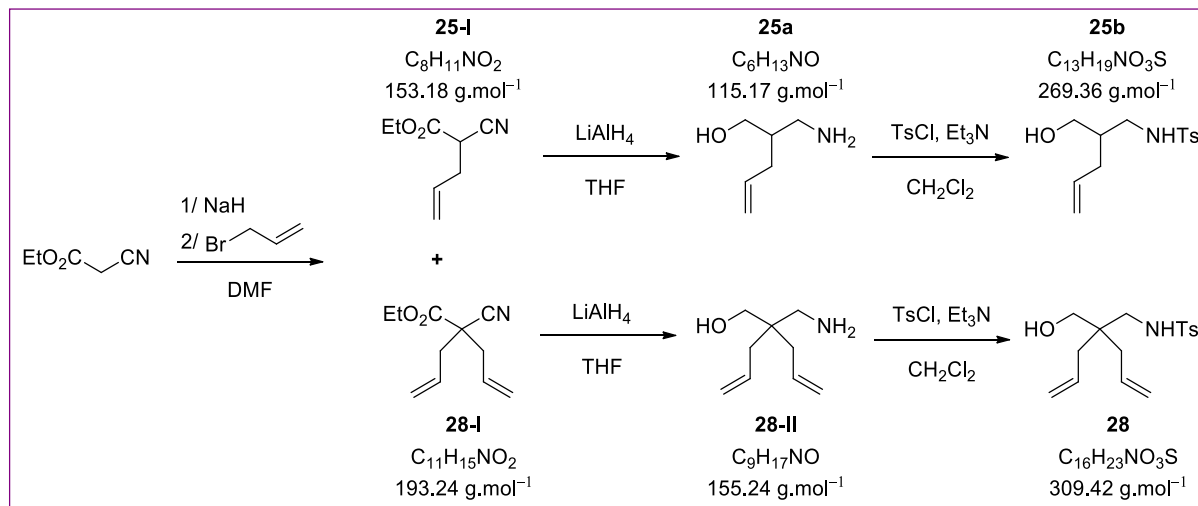


Prepared according to general procedure **D** from (*E*)-*N*-(2,2-dimethyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **21j** (1 equiv., 0.300 mmol, 103.0 mg) at 80 °C for 6 h. 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-tosylpiperidine **22j** (93.7 mg, 91 %) was obtained as a colorless oil, which was identical to the reported literature compound.²⁵³ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24–7.14 (m, 7H), 5.23 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 142.9, 139.1, 138.7, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.8, 55.5, 52.7, 32.7, 30.5, 28.8, 25.9, 24.3, 21.6.

²⁵³ K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2938–2941.

III.4. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation and hydroamination of alkenes

III.4.1. Preparation of aminoalcohol-type substrates



Ethyl 2-cyanopent-4-enoate **25-I** and ethyl 2-allyl-2-cyanopent-4-enoate **28-I** were synthesized according to a modified literature procedure.²⁵⁴ Ethyl cyanoacetate (1.9 equiv., 75 mmol, 8.2 mL) was added over 15 min to a vigorously stirred suspension of NaH (60 % in oil, 1.25 equiv., 50 mmol, 2.00 g) in DMF (50 mL) at rt. The mixture was allowed to stir for 30 min and then a solution of allyl bromide (1 equiv., 40 mmol, 3.3 mL) in DMF (10 mL) was added all at once. The resulting mixture was heated to 100 °C over 3 h; the reaction mixture turned dark red and NaBr was precipitated out. After stirring for 15 h at rt, water (240 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (4 × 250 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 97/3 to 80/20) afforded ethyl 2-cyanopent-4-enoate **25-I** (1.30 g, 21 %) as a colorless oil and ethyl 2-allyl-2-cyanopent-4-enoate **28-I** (1.60 g, 41 %) as a colorless oil.

Ethyl 2-cyanopent-4-enoate **25-I** :²⁵⁵ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.87–5.77 (m, 1H), 5.29–5.23 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 7.4, 6.2, 1H), 2.69 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.7, 131.5, 120.2, 116.2, 63.0, 37.7, 34.0, 14.2.

²⁵⁴ K. Terao, A. Toshimitsu, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1837–1843.

²⁵⁵ D. Necas, M. Tursky, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10222–10223.

Ethyl 2-allyl-2-cyanopent-4-enoate **28-I** :²⁵⁵ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.88–5.74 (m, 2H), 5.28–5.21 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.1, 130.7 (2C), 121.1 (2C), 118.6, 62.9, 49.4, 40.8 (2C), 14.3.

2-(Aminomethyl)pent-4-en-1-ol (**25a**)

A solution of ethyl 2-cyanopent-4-enoate **25-I** (1 equiv., 8.50 mmol, 1.30 g) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (1.5 equiv., 12.75 mmol, 0.51 g) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with Et₂O (20 mL), quenched by the sequential addition of water (0.48 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.48 mL) and additional water (1.44 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH ; 90/10/1 to 0/100/1) yielded 2-(aminomethyl)pent-4-en-1-ol **25a** (0.45 g, 46 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.82–5.72 (m, 1H), 5.06–5.00 (m, 2H), 3.81 (ddd, J = 10.7, 3.6, 1.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 12.3, 3.6, 1.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 12.3, 8.9 Hz, 1H), 2.43 (bs s, 3H), 2.0 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 1.74 (m, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 136.5, 116.5, 68.2, 46.6, 41.1, 34.1 ; **HRMS** (ESI) : calcd for C₆H₁₄NO [M]⁺ : 116.1070, found 116.1072 ; **IR** (ATR) ν : 3173, 3072, 2914, 2867, 1640, 1596, 1442, 1062, 991, 910.

N-(2-(Hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**25b**)

N-(2-(Hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **25b** was synthesized according to a literature procedure.²⁵⁶ A mixture of 2-(aminomethyl)pent-4-en-1-ol **25a** (1 equiv., 2.60 mmol, 300 mg) and triethylamine (2.1 equiv., 5.47 mmol, 0.76 mL) in CH₂Cl₂ (5 mL) was cooled to 0 °C. Then, a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (1.05 equiv., 2.74 mmol, 533 mg) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added dropwise over 1 h and then the reaction mixture was stirred for 5 h at 0 °C, before being washed with water (3 $\times$ 10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 60/40) afforded *N*-(2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **25b** (593 mg, 85 %) as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²⁵⁶ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.75–7.73 (m, 2H), 7.31

²⁵⁶ P. R. Leger, R. A. Murphy, E. Pushkarskaya, R. Sarpong, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4377–4383.

(d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.69 (m, 1H), 5.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.99 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.1$, 4.1 Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.1$, 7.0 Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 13.0$, 7.0, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 13.1$, 7.2, 6.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22–1.94 (m, 3H), 1.82–1.71 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 137.0, 135.7, 129.9 (2C), 127.2 (2C), 117.3, 64.1, 44.7, 40.1, 33.4, 21.6.

***N*-(2-Allyl-2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (28)**

A solution of ethyl 2-allyl-2-cyanopent-4-enoate **28-I** (1 equiv., 8.28 mmol, 1.60 g) in anhydrous THF (7 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (4 equiv., 33.12 mmol, 1.32 g) in anhydrous THF (15 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with Et_2O (15 mL), quenched by the sequential addition of water (1.32 mL), a 15 % aq NaOH solution (1.32 mL) and additional water (1.32 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure, yielding 2-allyl-2-(aminomethyl)pent-4-en-1-ol **28-II** (1.29 g, 100 %) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.88–5.77 (m, 2H), 5.11–5.07 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.09 (m, 4H), the OH- and NH_2 -proton signals are missing ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 134.2 (2C), 118.0 (2C), 70.8, 49.5, 40.6, 37.2 (2C).

N-(2-Allyl-2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **28** was synthesized according to a modified literature procedure.²⁵⁶ A mixture of 2-allyl-2-(aminomethyl)pent-4-en-1-ol **28-II** (1 equiv., 4.83 mmol, 750 mg) and triethylamine (2.1 equiv., 10.15 mmol, 1.41 mL) in CH_2Cl_2 (9 mL) was cooled to 0 °C. Then, a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (1.05 equiv., 5.07 mmol, 986 mg) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) was added dropwise over 1 h and then the reaction mixture was allowed to stir for 5 h at 0 °C, before being washed with water (3×10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 70/30) afforded *N*-(2-allyl-2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **28** (820 mg, 55 %) as a yellowish solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74–7.71 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 5.14–5.09 (m, 3H), 5.06 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (bs, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.7$, 7.7 Hz, 2H), 1.95 (dd, $J = 14.0$, 7.7 Hz, 2H), the OH- or NH-proton signal is missing ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 136.9, 133.4 (2C), 129.9 (2C), 127.1 (2C), 118.8 (2C), 66.0, 47.4, 41.8, 36.5 (2C), 21.7 ; HRMS (ESI) : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$M + \text{Na}$] $^+$:

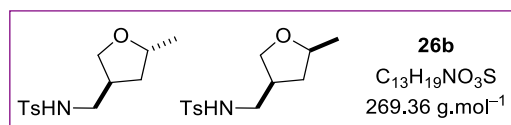
332.1291, found 332.1303 ; **IR** (ATR) ν : 3545, 3278, 3073, 2975, 1639, 1597, 1450, 1409, 1319, 1154, 1088, 915, 810, 663 ; **m.p.** = 81 °C.

III.4.2. Hydroalkoxylation and hydroamination of alkenes

General procedure E: hydroalkoxylation and hydroamination of alkenes

In a Schlenk flask, NbCl₅ (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and AgNTf₂ (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of the corresponding aminoalcohol (1 equiv., 0.300 mmol) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et₂O, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O or pentane/EtOAc) afforded the corresponding heterocycle.

4-Methyl-*N*-((5-methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)benzenesulfonamide (**26b**)



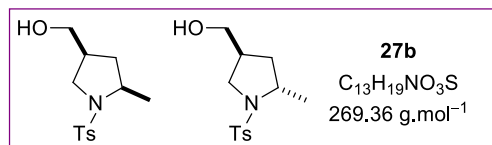
Prepared according to general procedure **E** from *N*-(2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **25b** (1 equiv., 0.300 mmol, 80.8 mg) at 80 °C for 6 h. 4-Methyl-*N*-((5-methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)benzenesulfonamide **26b** (46.9 mg, 58 %) was obtained as a white solid, as a 57:43 mixture of the *trans/cis* diastereomers, which were identical to the reported literature compounds.²⁵⁶

Trans isomer : **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.75–7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32–7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.98–2.85 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (ddd, J = 12.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 12.6, 6.7, 4.6 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (ddd, J = 12.5, 9.1, 7.4 Hz, 1H).

Cis isomer : **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.75–7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32–7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.98–2.85 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 12.7, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.7, 143.7, 136.9 (2C), 129.9 (2C), 129.9 (2C), 127.2 (2C), 127.2 (2C), 76.0, 74.7, 70.9, 70.8, 47.0, 46.1, 39.9, 39.5, 37.8, 37.1, 21.7 (2C), 21.1, 20.8.

(5-Methyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)methanol (**27b**)



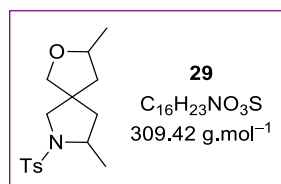
Prepared according to general procedure **E** from *N*-(2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **25b** (1 equiv., 0.300 mmol, 80.8 mg) at 80 °C for 6 h. (5-Methyl-1-tosylpyrrolidin-3-yl)methanol **27b** (16.8 mg, 21 %) was obtained as a white solid, as a 70:30 mixture of the *cis/trans* diastereomers, which were identical to the reported literature compounds.²⁵⁶

Cis isomer : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.62–3.49 (m, 4H), 3.18 (dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (dt, $J = 13.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), the OH-proton signal is missing.

Trans isomer : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.62–3.49 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 10.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), the OH-proton signal is missing.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.3, 143.3, 134.9, 134.7, 129.7 (2C), 129.6 (2C), 127.5 (2C), 127.5 (2C), 64.2, 63.8, 56.5, 55.7, 52.0, 51.1, 39.9, 39.4, 37.4, 36.0, 23.0, 22.8, 21.5 (2C). The enumeration of carbons of each signal was not assigned due to the complexity of the mixture.

3,8-Dimethyl-7-tosyl-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonane (**29**)



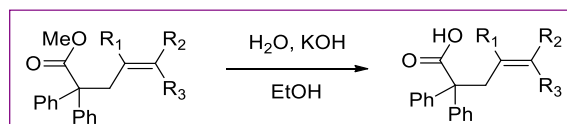
Prepared according to general procedure **E** from *N*-(2-allyl-2-(hydroxymethyl)pent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **28** (1 equiv., 0.300 mmol, 92.8 mg) at 80 °C for 6 h. 3,8-Dimethyl-7-tosyl-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonane **29** (75.0 mg, 81 %) was obtained as a white solid corresponding to a 37:24:22:17 mixture of diastereomers, which was identical to the reported literature compound.²⁵³ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74–7.70 (m, 2H), 7.33–7.31

(m, 2H), 3.99–3.82 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 1H), 3.61–3.30 (m, 2H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.43–2.42 (m, 3H), 2.20–1.89 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 3H), 1.20–1.13 (m, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.7, 143.6, 135.1, 134.9, 134.8, 134.6, 134.1, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 127.8, 127.6, 127.6, 76.6, 76.3, 75.8, 75.6, 75.3, 75.1, 75.1, 59.3, 58.6, 58.5, 58.2, 56.3, 56.2, 56.0, 55.9, 49.5, 49.3, 49.2, 44.8, 44.6, 44.5, 44.4, 44.4, 44.3, 43.7, 23.0, 23.0, 22.9, 22.8, 21.7, 21.7, 21.4, 21.3, 21.2, 21.0. The enumeration of carbons of each signal was not assigned due to the complexity of the mixture.

III.5. Niobium-catalyzed intramolecular hydrocarboxylation of alkenes

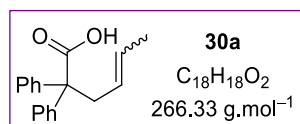
III.5.1. Preparation of carboxylic acid-type substrates

General procedure F : Preparation of carboxylic acids



The carboxylic acids were synthesized according to a modified literature procedure.²⁵⁷ To a solution of the ester derivative (1 equiv.) in EtOH (0.5 M) were successively added KOH (5 equiv.) and water (2.5 equiv.). The reaction mixture was refluxed for 6 h, then cooled to rt and diluted with water and pentane. The layers were separated and the aqueous layer was washed twice with pentane before being neutralized with a solution of 0.5 M HCl to finally obtain a turbid mixture. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 80/20) afforded the desired carboxylic acid.

2,2-Diphenylhex-4-enoic acid (**30a**)

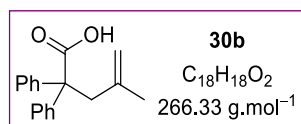


Prepared according to general procedure **F**, using methyl 2,2-diphenylhex-4-enoate **18a-I** (1 equiv., 7.13 mmol, 2.00 g), KOH (5 equiv., 35.67 mmol, 2.00 g), and water (2.5 equiv., 17.83 mmol, 0.32 mL) in EtOH (15 mL). 2,2-Diphenylhex-4-enoic acid **30a** (1.72 g, 91 %) was

²⁵⁷ S. Handa, D. J. Lippincott, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10658–10662.

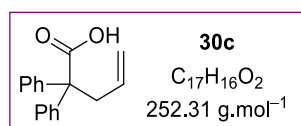
obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵⁸ (*E:Z*) isomer = 83:17. **¹H NMR** (*E* isomer, 400 MHz, CDCl₃) δ : 7.32–7.24 (m, 10H), 5.33–5.18 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.50 (dd, *J* = 5.9, 0.9, 3H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 179.3, 142.2 (2C), 129.5, 129.3 (4C), 128.0 (4C), 127.1 (2C), 126.1, 60.6, 41.5, 18.1.

4-Methyl-2,2-diphenylpent-4-enoic acid (30b)



Prepared according to general procedure **F**, using methyl 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enoate **18b-I** (1 equiv., 7.13 mmol, 2.00 g), KOH (5 equiv., 35.67 mmol, 2.00 g), and water (2.5 equiv., 17.83 mmol, 0.32 mL) in EtOH (15 mL). 4-Methyl-2,2-diphenylpent-4-enoic acid **30b** (1.77 g, 93 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵⁹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36–7.33 (m, 4H), 7.30–7.22 (m, 6H), 4.71 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 1.34 (s, 3H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 178.5, 142.8 (2C), 142.0, 129.2 (4C), 128.0 (4C), 127.1 (2C), 115.7, 60.2, 45.8, 24.5.

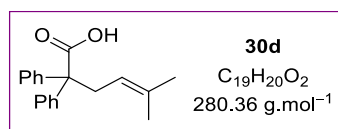
2,2-Diphenylpent-4-enoic acid (30c)



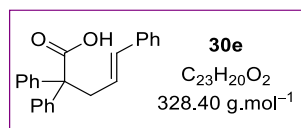
Prepared according to general procedure **F**, using methyl 2,2-diphenylpent-4-enoate **18c-I** (1 equiv., 7.13 mmol, 1.90 g), KOH (5 equiv., 35.67 mmol, 2.00 g), and water (2.5 equiv., 17.83 mmol, 0.32 mL) in EtOH (15 mL). 2,2-Diphenylpent-4-enoic acid **30c** (1.55 g, 86 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵⁹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31–7.24 (m, 10H), 5.60 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 178.6, 142.1 (2C), 134.0, 129.2 (4C), 128.1 (4C), 127.2 (2C), 118.7, 60.3, 42.7.

²⁵⁸ K. Takenaka, M. Akita, Y. Tanigaki, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3506–3509.

²⁵⁹ Y. Kang, X. Chen, C. Yao, X. Ning, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6193–6196.

5-Methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid (30d)

Prepared according to general procedure **F**, using methyl 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoate **18d-I** (1 equiv., 2.72 mmol, 800 mg), KOH (5 equiv., 13.59 mmol, 0.76 g), and water (2.5 equiv., 6.79 mmol, 0.12 mL) in EtOH (6 mL). 5-Methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30d** (760 mg, 100 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁶⁰ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31–7.24 (m, 10H), 5.04 (m, 1H), 3.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 0.5 Hz, 3H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 178.6, 142.3 (2C), 135.3, 129.3 (4C), 127.9 (4C), 127.0 (2C), 119.4, 60.5, 36.9, 26.0, 17.7.

(E)-2,2,5-Triphenylpent-4-enoic acid (30e)

Prepared according to general procedure **F**, using (*E*)-methyl 2,2,5-triphenylpent-4-enoate **18e-I** (1 equiv., 7.56 mmol, 2.59 g), KOH (5 equiv., 37.80 mmol, 2.12 g), and water (2.5 equiv., 18.9 mmol, 0.34 mL) in EtOH (15 mL). (*E*)-2,2,5-Triphenylpent-4-enoic acid **30e** (1.44 g, 58 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁶¹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.34–7.14 (m, 15H), 6.23 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.95 (dt, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 2H), the OH-proton signal is missing ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) : 179.2, 142.0 (2C), 137.7, 133.8, 129.3 (4C), 128.5 (2C), 128.1 (4C), 127.3 (2C), 127.2, 126.2 (2C), 125.8, 60.8, 41.8.

III.5.2. Hydrocarboxylation of alkenes**General procedure G: hydrocarboxylation of alkenes**

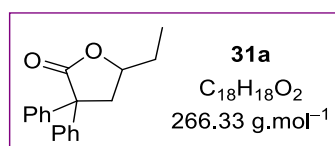
In a Schlenk flask, NbCl₅ (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and AgNTf₂ (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the

²⁶⁰ K. Takenaka, M. Akita, Y. Tanigaki, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506–3509.

²⁶¹ H. Rudler, P. Harris, A. Parlier, F. Cantagrel, B. Denise, M. Bellassoued, J. Vaissermann, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 186–202.

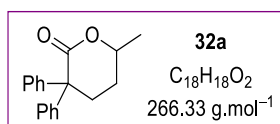
reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of the corresponding carboxylic acid (1 equiv., 0.300 mmol) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et₂O, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/Et₂O or pentane/EtOAc) afforded the corresponding heterocycle.

5-Ethyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (31a)

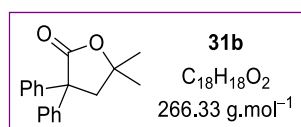


Prepared according to general procedure **G** from 2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30a** (1 equiv., 0.300 mmol, 79.9 mg) at 80 °C for 6 h. 5-Ethyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one **31a** (30.0 mg, 38 %) was obtained as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39–7.23 (m, 10H), 4.29 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 1.89–1.79 (m, 1H), 1.77–1.66 (m, 1H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.3, 142.3, 140.1, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 127.5 (2C), 127.3, 78.6, 58.4, 43.4, 28.2, 9.7 ; HRMS (ESI) : calcd for C₁₈H₁₈NaO₂ [*M* + Na]⁺ : 289.1199, found 289.1190 ; IR (ATR) ν : 3061, 2973, 2931, 1763, 1496, 1453, 1349, 1178, 700.

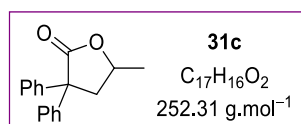
6-Methyl-3,3-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (32a)



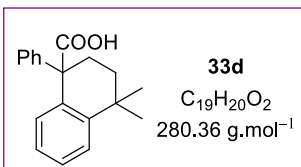
Prepared according to general procedure **G** from 2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30a** (1 equiv., 0.300 mmol, 79.9 mg) at 80 °C for 6 h. 6-Methyl-3,3-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one **32a** (23.1 mg, 29 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.25 (m, 8H), 7.19–7.16 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 173.7, 143.0, 142.0, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 127.2, 76.9, 56.9, 32.5, 27.7, 22.2.

5,5-Dimethyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one (31b)

Prepared according to general procedure **G** from 4-methyl-2,2-diphenylpent-4-enoic acid **30b** (1 equiv., 0.300 mmol, 79.9 mg) at 80 °C for 6 h. 5,5-Dimethyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one **31b** (74.8 mg, 94 %) was obtained as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.24 (m, 10H), 3.03 (s, 2H), 1.36 (s, 6H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.2, 142.7 (2C), 128.8 (4C), 127.6 (4C), 127.3 (2C), 81.7, 59.1, 49.7, 29.0 (2C) ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 289.1199, found 289.1207 ; **IR** (ATR) ν : 2976, 2924, 1742, 1492, 1449, 1375, 1272, 964, 756, 696 ; **m.p.** = 109 °C.

5-Methyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one (31c)

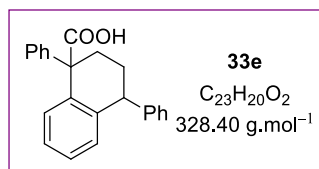
Prepared according to general procedure **G** from 2,2-diphenylpent-4-enoic acid **30c** (1 equiv., 0.300 mmol, 75.7 mg) at 80 °C for 6 h. 5-Methyl-3,3-diphenyldihydrofuran-2(3H)-one **31c** (70.9 mg, 94 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁵¹ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.23 (m, 10H), 4.49 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 12.9, 10.4 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.3, 142.2, 140.0, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.8, 127.5 (2C), 127.3, 73.7, 58.8, 45.5, 20.5.

4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylic acid (33d)

Prepared according to general procedure **G** from 5-methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30d** (1 equiv., 0.300 mmol, 84.1 mg) at 80 °C for 6 h. 4,4-Dimethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylic acid **33d** (78.2 mg, 93 %) was obtained as a white foam. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (m, 1H), 7.34–7.22 (m, 5H), 7.16–7.07 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), the OH-proton signal is missing ; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.7, 146.9, 145.6, 135.1, 131.2, 128.4 (2C), 128.1

(2C), 127.8, 127.0, 126.7, 125.6, 57.9, 35.3, 34.1, 33.3, 32.0, 31.8 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $C_{19}H_{20}NaO_2$ $[M + Na]^+$: 303.1356, found 303.1345 ; **IR** (ATR) ν : 3070, 2965, 1696, 1491, 1446, 1280, 1245, 764, 694.

1,4-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylic acid (**33e**)

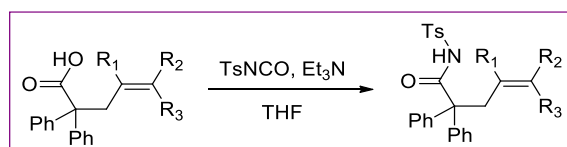


Prepared according to general procedure **G** from (*E*)-2,2,5-triphenylpent-4-enoic acid **30e** (1 equiv., 0.300 mmol, 98.5 mg) at 80 °C for 6 h. 1,4-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxylic acid **33e** (82.7 mg, 84 %) was obtained as a white solid. **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33–7.22 (m, 7H), 7.19–7.13 (m, 6H), 6.97 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 181.1, 147.0, 145.4, 140.5, 137.0, 131.3, 130.7, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 127.6, 126.9, 126.4, 126.3, 57.6, 45.8, 34.6, 29.7 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $C_{23}H_{20}NaO_2$ $[M + Na]^+$: 351.1356, found 351.1361 ; **IR** (ATR) ν : 2932, 1689, 1489, 1445, 1292, 1259, 751, 697 ; **m.p.** = 198–200 °C

III.6. Niobium-catalyzed intramolecular hydroamidation of alkenes

III.6.1. Preparation of tosylamide-type substrates

General procedure H: Preparation of tosyl amides

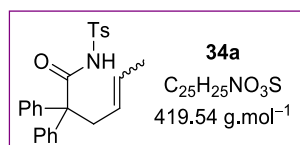


The tosylamides were synthesized according to a modified literature procedure.²⁶² The corresponding carboxylic acid (1 equiv.) was dissolved in dry THF (0.2 M) under argon and tosyl isocyanate (1 equiv.) was added to the solution. After stirring at rt for 10 min the inert atmosphere was disconnected and triethylamine (1 equiv.) was added dropwise to the open

²⁶² P. Pinho, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 259–261.

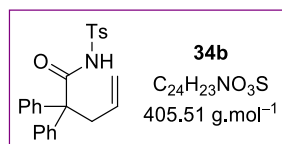
flask, allowing the release of the formed CO₂. After stirring for 1h at rt the solution was diluted with an equal volume of EtOAc, washed with 2M HCl and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10 to 85/15) afforded the following tosyl amide as a white solid.

2,2-Diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide (34a)



Prepared according to general procedure **H**, using 2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30a** (1 equiv., 2.63 mmol, 700 mg), tosyl isocyanate (1 equiv., 2.63 mmol, 0.42 mL), and triethylamine (1 equiv., 2.63 mmol, 0.35 mL) in THF (15 mL). 2,2-Diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide **34a** (785 mg, 71 %) was obtained as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (bs, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 8H), 7.14–7.10 (m, 4H), 5.32–5.10 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.6, 145.0, 140.6 (2C), 135.2, 130.4, 129.5 (2C), 128.9 (4C), 128.7 (4C), 128.5 (2C), 127.7 (2C), 125.6, 61.8, 41.5, 21.8, 18.0 ; HRMS (ESI) : calcd for C₂₅H₂₅NNaO₃S [*M* + Na]⁺ : 442.1447, found 442.1462 ; IR (ATR) ν : 3279, 3062, 3024, 2957, 2916, 1724, 1404, 1337, 1171, 1077, 867, 787, 699, 660 ; m.p. = 140 °C.

2,2-Diphenyl-*N*-tosylpent-4-enamide (34b)

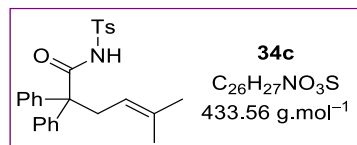


Prepared according to general procedure **H**, using 2,2-diphenylpent-4-enoic acid **30c** (1 equiv., 3.96 mmol, 1.00 g), tosyl isocyanate (1 equiv., 3.96 mmol, 0.63 mL), and triethylamine (1 equiv., 3.96 mmol, 0.53 mL) in THF (15 mL). 2,2-Diphenyl-*N*-tosylpent-4-enamide **34b** (0.91 g, 57 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁶³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (bs, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 8H), 7.15–7.12 (m, 4H), 5.53 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H) ; ¹³C

²⁶³ K. Shen, Q. Wang, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4279–4283.

NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.5, 145.1, 140.4 (2C), 135.2, 133.5, 129.6 (2C), 128.9 (8C), 128.6 (2C), 127.9 (2C), 119.2, 61.7, 42.9, 21.8.

5-Methyl-2,2-diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide (**34c**)



Prepared according to general procedure B, using 5-Methyl-2,2-diphenylhex-4-enoic acid **30d** (1 equiv., 1.78 mmol, 500 mg), tosyl isocyanate (1 equiv., 1.78 mmol, 0.28 mL), and triethylamine (1 equiv., 1.78 mmol, 0.24 mL) in THF (10 mL). 5-Methyl-2,2-diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide **34c** (0.657 mg, 85 %) was obtained as a white solid, which was identical to the reported literature compound.²⁶⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 8.08 (bs, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 8H), 7.11–7.09 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.01 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.54 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CD_2Cl_2) δ : 172.1, 145.7, 141.1 (2C), 136.9, 135.6, 129.8 (2C), 129.2 (4C), 128.9 (4C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 119.2, 62.0, 37.0, 25.9, 21.8, 17.9.

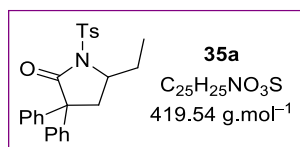
III.6.2. Hydroamidation of alkenes

General procedure I: hydroamidation of alkenes

In a Schlenk flask, NbCl_5 (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and AgNTf_2 (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of the corresponding tosyl amide (1 equiv., 0.300 mmol) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et_2O , and the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ Et_2O or pentane/ EtOAc) afforded the corresponding heterocycle.

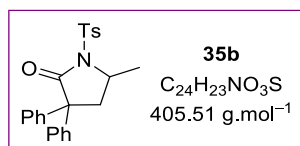
5-Ethyl-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**35a**)

²⁶⁴ K. Takenaka, M. Akita, Y. Tanigaki, S. Takizawa, H. Sasai, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3506–3509.



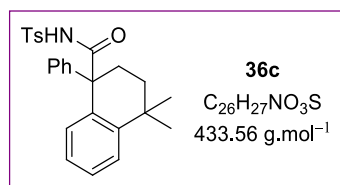
Prepared according to general procedure **I** on 2,2-diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide **34a** (1 equiv., 0.300 mmol, 125.9 mg) at 80 °C for 6 h. 5-Ethyl-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one **35a** (71.0 mg, 56 %) was obtained as a white foam. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85–7.83 (m, 2H), 7.34–7.18 (m, 12H), 4.48 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.88–1.66 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 175.5, 143.2, 141.8, 140.1, 138.8, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 128.0, 127.6 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 85.6, 61.1, 43.5, 27.4, 21.7, 9.5 ; **HRMS** (ESI) : calcd for C₂₅H₂₅NNaO₃S [*M* + Na]⁺ : 442.1447, found 442.1465 ; **IR** (ATR) ν : 3060, 2973, 2929, 1627, 1495, 1450, 1318, 1212, 1153, 1086, 768, 698.

5-Methyl-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (35b)



Prepared according to general procedure **I** from 2,2-diphenyl-*N*-tosylpent-4-enamide **34b** (1 equiv., 0.300 mmol, 121.7 mg) at 80 °C for 6 h. 5-Methyl-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one **35b** (102.6 mg, 84 %) was obtained as a white solid. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35–7.20 (m, 12H), 4.71 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.0, 10.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 175.5, 143.2, 141.7, 140.2, 138.9, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.3 (4C), 128.0, 127.6 (2C), 127.5, 127.5 (2C), 80.8, 61.4, 45.7, 21.7, 20.0 ; **HRMS** (ESI) : calcd for C₂₄H₂₃NNaO₃S [*M* + Na]⁺ : 428.1291, found 428.1283 ; **IR** (ATR) ν : 3060, 2924, 1619, 1329, 1154, 788, 700, 661 ; **m.p.** = 145 °C.

4,4-Dimethyl-1-phenyl-*N*-tosyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide (36c)

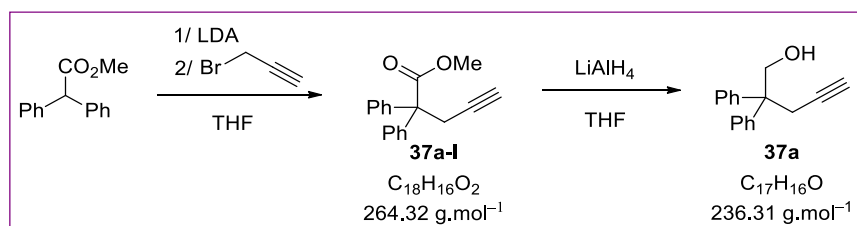


Prepared according to general procedure **I** from 5-methyl-2,2-diphenyl-*N*-tosylhex-4-enamide **34c** (1 equiv., 0.300 mmol, 130.1 mg) at 80 °C for 6 h. 4,4-Dimethyl-1-phenyl-*N*-tosyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide **36c** (116.5 mg, 90 %) was obtained as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (bs s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 7.07 (td, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 147.5, 145.3, 143.8, 135.7, 135.4, 129.6 (3C), 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.4, 127.4, 126.7, 59.7, 35.4, 34.3, 33.4, 32.3, 32.0, 21.9; **HRMS** (ESI) : calcd for $C_{26}H_{27}KNO_3S$ $[M + K]^+$: 471.1343, found 472.1360; IR (ATR) ν : 3281, 3062, 2961, 1698, 1383, 1339, 1163, 1085, 729, 657; **m.p.** = 83 °C.

III.7. Niobium-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of alkynes

III.7.1. Preparation of alkynes

2,2-Diphenylpent-4-yn-1-ol (**37a**)

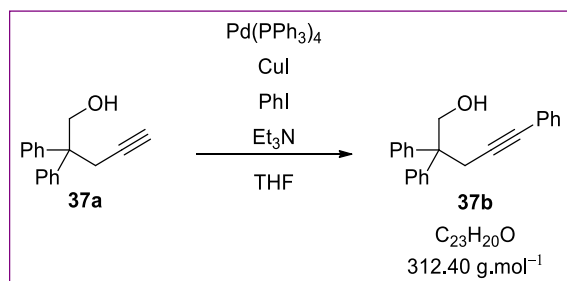


A solution of methyl 2,2-diphenylacetate (1 equiv., 20.0 mmol, 4.62 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise at -78 °C to a 1.2 M solution of lithium diisopropylamide in THF (1.5 equiv., 30 mmol, 25 mL). After 2 h stirring, propargyl bromide (80 % wt in toluene, 1.2 equiv., 24 mmol, 2.7 mL) was added dropwise at -78 °C and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 14 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) then extracted with Et_2O (4×15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ EtOAc ; 95/5) afforded methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate **37a-I** (3.18 g, 60 %) as a brown

oil, which was identical to the reported literature compound.^{180a} **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (m, 10H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.6 Hz, 1H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.0, 141.5 (2C), 129.0 (4C), 128.0 (4C), 127.4 (2C), 81.1, 72.0, 60.0, 52.8, 29.5.

A solution of methyl 2,2-diphenylpent-4-ynoate **37a-I** (1 equiv., 12.0 mmol, 3.18 g) in anhydrous Et₂O (20 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH₄ (2 equiv., 24.0 mmol, 0.91 g) in anhydrous Et₂O (20 mL) at 0 °C. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with Et₂O (40 mL), quenched by the sequential addition of water (0.9 mL), a 15 % aq NaOH solution (0.9 mL) and additional water (2.7 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10) yielded 2,2-diphenylpent-4-yn-1-ol **37a** (2.52 g, 89 %) as a yellowish oil, which was identical to the reported literature compound.²⁶⁵ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35–7.30 (m, 4H), 7.28–7.24 (m, 6H), 4.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.5 (2C), 128.4 (4C), 128.1 (4C), 126.9 (2C), 81.5, 71.7, 68.5, 51.7, 27.6.

2,2,5-Triphenylpent-4-yn-1-ol (**37b**)

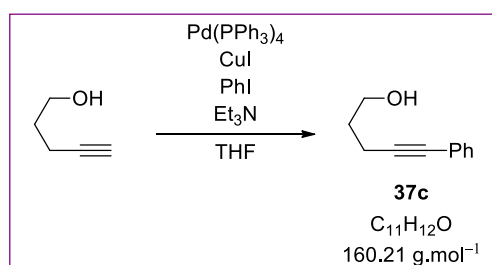


In an oven-dried 50 mL round-bottom flask, Pd(PPh₃)₄ (1 mol %, 0.03 mmol, 35 mg) was dissolved in anhydrous THF (15 mL). 2,2-Diphenylpent-4-yn-1-ol **37a** (1 equiv., 3.39 mmol, 0.80 g), iodobenzene (2 equiv., 6.78 mmol, 0.76 mL), triethylamine (20 equiv., 68 mmol, 9 mL) and CuI (2 mol %, 0.07 mmol, 13 mg) were added sequentially and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 16 h. The mixture was filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 90/10 to 85/15) afforded 2,2,5-triphenylpent-4-yn-1-ol **37b** (1.02 g, 96 %) as an orange oil, which was

²⁶⁵ I. Nakamura, C. S. Chan, T. Araki, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 309–312.

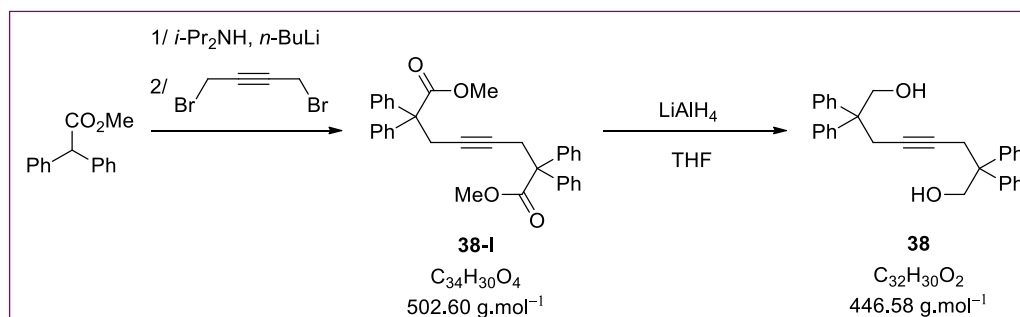
identical to the reported literature compound.²⁶⁶ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37–7.25 (m, 15H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 1H) ; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.7 (2C), 131.6 (2C), 128.4 (4C), 128.3 (4C), 128.3 (2C), 127.8, 126.8 (2C), 123.7, 87.3, 83.9, 68.7, 52.3, 28.6.

5-Phenylpent-4-yn-1-ol (37c)



In an oven-dried 50 mL round-bottom flask, Pd(PPh₃)₄ (1 mol %, 0.22 mmol, 258 mg) was dissolved in anhydrous THF (10 mL). 4-Pentyn-1-ol (1 equiv., 22.4 mmol, 2.1 mL), iodobenzene (2 equiv., 44.6 mmol, 5.0 mL), triethylamine (20 equiv., 446 mmol, 60 mL) and CuI (2 mol %, 0.45 mmol, 85 mg) were added sequentially and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 14 h. The mixture was filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 80/20 to 50/50) afforded 5-phenylpent-4-yn-1-ol **37c** (3.25 g, 91 %) as an orange oil, which was identical to the reported literature compound.²³⁴ **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41–7.38 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 3H), 3.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quint, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65 (bs s, 1H) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 131.7 (2C), 128.4 (2C), 127.8, 123.9, 89.5, 81.3, 62.0, 31.5, 16.1.

2,2,7,7-Tetraphenyloct-4-yne-1,8-diol (38)

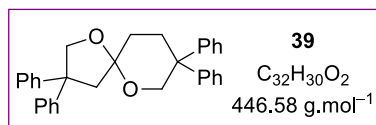


²⁶⁶ K. Komeyama, T. Yamada, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6372–6374.

A 1.8 M solution of *n*-BuLi in hexane (2.12 equiv., 20.1 mmol, 11.4 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (2.12 equiv., 20.1 mmol, 2.8 mL) in anhydrous THF (15 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere and allowed to stir for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring an additional 30 min at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of methyl 2,2-diphenylacetate (2 equiv., 19.6 mmol, 4.43 g) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1,4-dibromobut-2-yne (1 equiv., 9.8 mmol, 1.0 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was slowly warmed to rt. After stirring for 15 h at rt, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl (25 mL), then extracted with Et_2O ($4 \times 30\text{ mL}$). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture containing dimethyl 2,2,7,7-tetraphenyloct-4-ynedioate **38-I** (5.44 g) was obtained as a brown oil and used for next step without further purification. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.26–7.11 (m, 20H), 3.63 (s, 6H), 3.14 (s, 4H) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.1 (2C), 141.8 (4C), 129.0 (8C), 127.9 (8C), 127.1 (4C), 80.2 (2C), 60.0 (2C), 52.7 (2C), 29.7 (2C).

A solution of dimethyl 2,2,7,7-tetraphenyloct-4-ynedioate **38-I** (1 equiv., 10.8 mmol, 5.44 g) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise with stirring to a suspension of LiAlH_4 (4 equiv., 43.2 mmol, 1.73 g) in anhydrous THF (20 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 15 h at rt, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, diluted with Et_2O (40 mL), quenched by the sequential addition of water (1.73 mL), a 15 % aq NaOH solution (1.73 mL) and additional water (5.19 mL). The resulting white precipitate was filtered through a pad of celite and washed with Et_2O . The filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; petroleum ether/ EtOAc ; 70/30) yielded 2,2,7,7-tetraphenyloct-4-yne-1,8-diol **38** (3.31 g, 76 % over the two steps) as a yellow foam. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27–7.25 (m, 12H), 7.12–7.10 (m, 8H), 4.05 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 4H), 2.98 (s, 4H), 1.31 (m, 2H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.9 (4C), 128.4 (8C), 128.1 (8C), 126.7 (4C), 80.4, 77.4, 68.6 (2C), 51.8 (2C), 28.0 (2C) ; **HRMS** (ESI) : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$ [$M + \text{Na}$] $^+$: 469.2138, found 469.2121 ; **IR** (ATR) ν : 3371, 3054, 3023, 2926, 1597, 1493, 1444, 1238, 1040 ; **m.p.** = $116\text{ }^{\circ}\text{C}$.

III.7.2. Hydroalkoxylation of alkyne

3,3,8,8-Tetraphenyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane (**39**)

In a Schlenk flask, $NbCl_5$ (2.5 mol %, 0.0075 mmol, 2.0 mg) and $AgNTf_2$ (5 mol %, 0.015 mmol, 6.0 mg) were introduced under argon. Distilled DCE (1.5 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at 50 or 80 °C for 10 min. A solution of 2,2,7,7-tetraphenyloct-4-yne-1,8-diol **38** (1 equiv., 0.300 mmol, 134.0 mg) in DCE (1.5 mL) was then introduced under argon. The reaction mixture was allowed to stir at 80 °C for 6 h, then filtered through a pad of silica, washed with Et_2O , and the mixture was concentrated by rotary evaporation. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/ $EtOAc$; 98/2) afforded 3,3,8,8-tetraphenyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **39** (101.1 mg, 75 %) as a white foam. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43–7.41 (m, 2H), 7.30–7.14 (m, 18H), 4.67 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 12.9, 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.23 (dq, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1H), 1.57–1.52 (m, 2H) ; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 148.3, 146.6, 145.9, 145.5, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 126.4, 126.4, 126.1, 125.9, 106.5, 76.3, 69.0, 55.8, 52.2, 45.6, 31.3, 30.8 ; **HRMS** (ESI) : calcd for $C_{32}H_{30}NaO_2$ [$M + Na$] $^+$: 469.2138, found 469.2128 ; **IR** (ATR) ν : 3055, 3023, 2949, 2872, 1493, 1445, 1029, 753, 696.

IV. Experimental section for the enantioselective hydroalkoxylation of alkenes

IV.1. General remarks

Water contents of the solvent, the solution of the substrate in this solvent and the solution of the chiral ligand in this same solvent were monitored by Karl Fischer titration, using a Mettler Toledo C20 coulometric Karl Fischer titrator.

HPLC analyses were performed on a Waters apparatus with a dual wavelength absorbance detector, using a CHIRALCEL[®] AD-H column, hexane/*i*-PrOH 99/1, 1 mL/min, 20 °C, 220 nm UV detector.

The product **18c** was assigned as (+) or (–) enantiomer according to a literature characterization both by HPLC and optical rotation.¹⁷¹

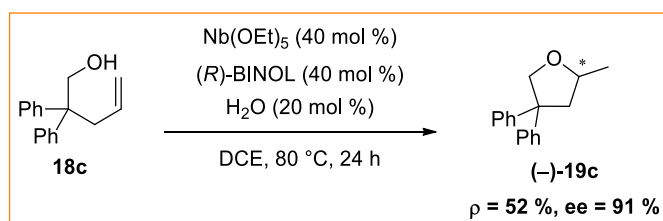
1,2-Dichloroethane was distilled over CaH₂, stored (one week maximum) over pre-activated 4Å molecular sieves and its water content was regularly checked using Karl Fischer titration.

(*R*)-BINOL was dried under vacuum using a heat gun. Its enantiomeric excess was then checked using chiral HPLC (>99 %) and its water content in DCE solution was also monitored using Karl Fischer titration.

2,2-Diphenylpent-4-en-1-ol **18c** was dried under vacuum and its water content in DCE solution was monitored using Karl Fischer titration.

For each experiment presented in this section, all the glassware were dried under vacuum at high temperature.

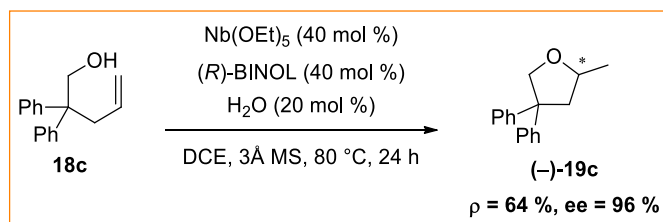
IV.2. Typical procedures for the enantioselective hydroalkoxylation of 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol **18c**



First, using DCE containing 16.2 ppm of water, solutions of (*R*)-BINOL (0.120 mmol, 34.4 mg) in DCE (1.5 mL) and 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (0.300 mmol, 71.5 mg) in DCE (1.5 mL)

were prepared in microwave vials previously dried under vacuum. Water contents of both solutions were titrated, revealing the presence of respectively 112.2 and 60.7 ppm of water. These values represent 0.014 mmol of water, which is included in the total amount of water contained in the reaction mixture: instead of 0.060 mmol (20 mol %), only 0.046 mmol (15 mol %) of water will be added in the reaction mixture.

In a Schlenk flask, Nb(OEt)₅ (40 mol %, 0.120 mmol, 38.2 mg) was introduced under argon in a glove box. The Schlenk was then connected to a vacuum line, degassed and purged with argon. A solution of (*R*)-BINOL (40 mol %, 0.120 mmol, 34.4 mg) in DCE (1.5 mL), prepared beforehand under argon in a microwave vial, was introduced using a syringe. The yellow mixture was allowed to stir under argon and water (15 mol %, 0.046 mmol, 0.8 µL) was introduced using a micro-syringe. The orange mixture was allowed to stir under a continuous argon stream at 60 °C for 3 h. Then, a solution of 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (1 equiv., 0.300 mmol, 71.5 mg) in DCE (1.5 mL) was added, the argon stream was replaced by a balloon full of argon and the dark orange reaction mixture was allowed to stir at 80 °C for 24 h, before being cooled, filtered over a pad of silica gel, eluted with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ ; pentane/EtOAc ; 98/2) afforded 2-methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19c** (37.2 mg, 52 %, 91 % ee) as a colorless oil.

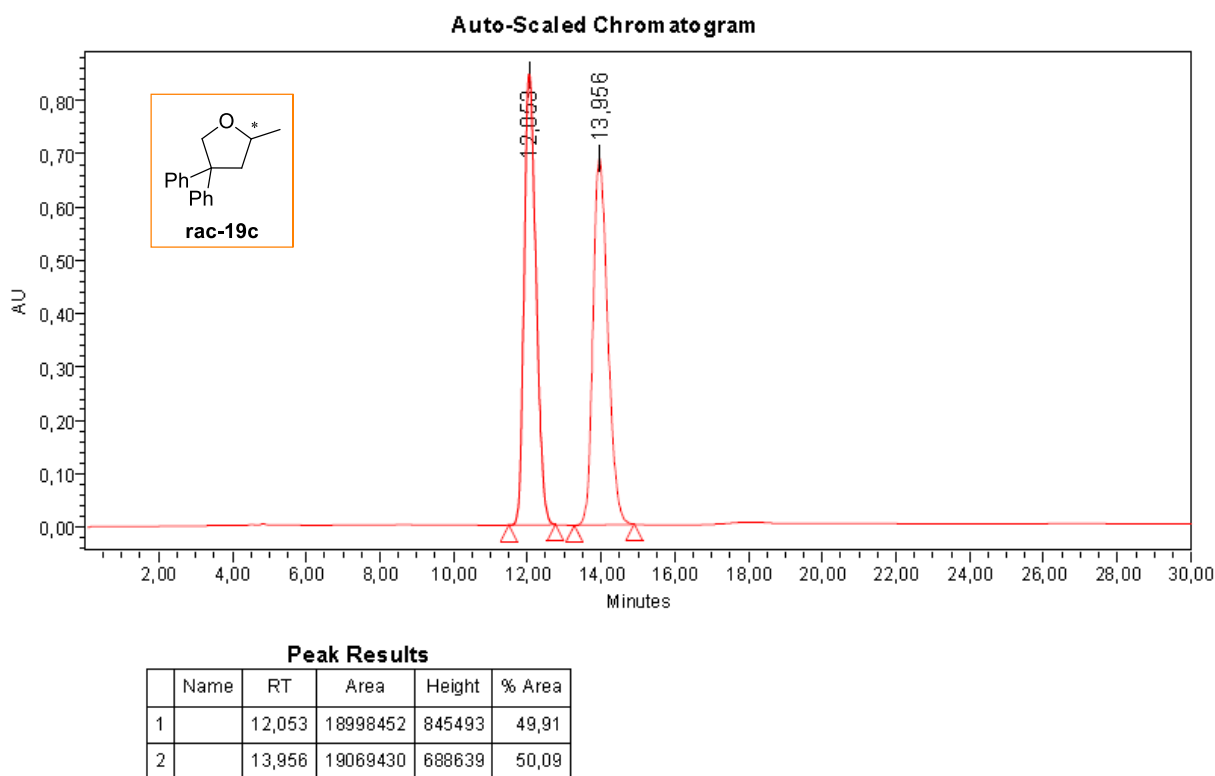


First, using DCE containing 23.8 ppm of water, solutions of (*R*)-BINOL (0.120 mmol, 34.4 mg) in DCE (1.5 mL) and 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (0.300 mmol, 71.5 mg) in DCE (1.5 mL) were prepared in microwave vials previously dried under vacuum. Water contents of both solutions were titrated, revealing the presence of respectively 53.1 and 54.2 ppm of water. These values represent 0.009 mmol of water, which is included in the total amount of water contained in the reaction mixture: instead of 0.060 mmol (20 mol %), only 0.051 mmol (17 mol %) of water will be added in the reaction mixture.

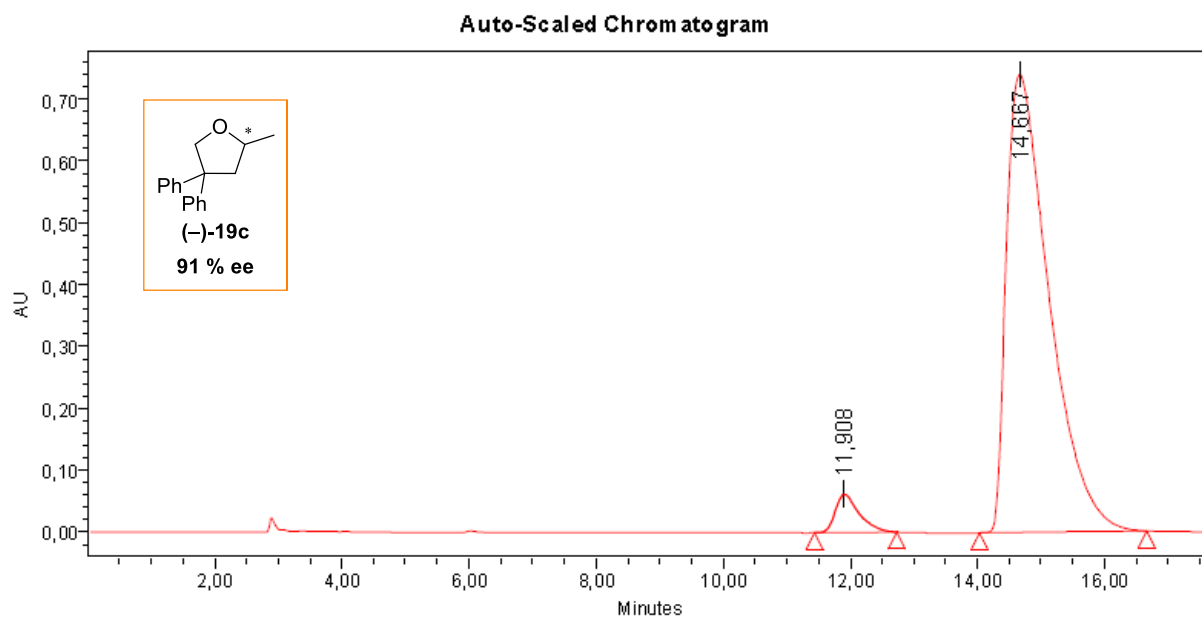
In a Schlenk flask, Nb(OEt)₅ (40 mol %, 0.120 mmol, 38.2 mg) was introduced under argon in a glove box. The Schlenk was then connected to a vacuum line, degassed and purged with argon. A solution of (*R*)-BINOL (40 mol %, 0.120 mmol, 34.4 mg) in DCE (1.5 mL), prepared beforehand under argon in a microwave vial, was introduced using a syringe. The yellow

mixture was allowed to stir under argon and water (17 mol %, 0.051 mmol, 1.0 μ L) was introduced using a micro-syringe. The orange mixture was allowed to stir under a continuous argon stream at 60 °C for 3 h, before being transferred in another Schlenk flask containing pre-activated 3Å molecular sieves. The reaction mixture was allowed to stir at 60 °C for 30 min. Then, a solution of 2,2-diphenylpent-4-en-1-ol (1 equiv., 0.300 mmol, 71.5 mg) in DCE (1.5 mL) was added, the argon stream was replaced by a balloon full of argon and the dark orange reaction mixture was allowed to stir at 80 °C for 24 h, before being cooled, filtered over a pad of silica gel, eluted with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 ; pentane/EtOAc ; 98/2) afforded 2-methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran **19c** (45.5 mg, 64 %, 96 % ee) as a colorless oil.

IV.3. HPLC Chromatograms

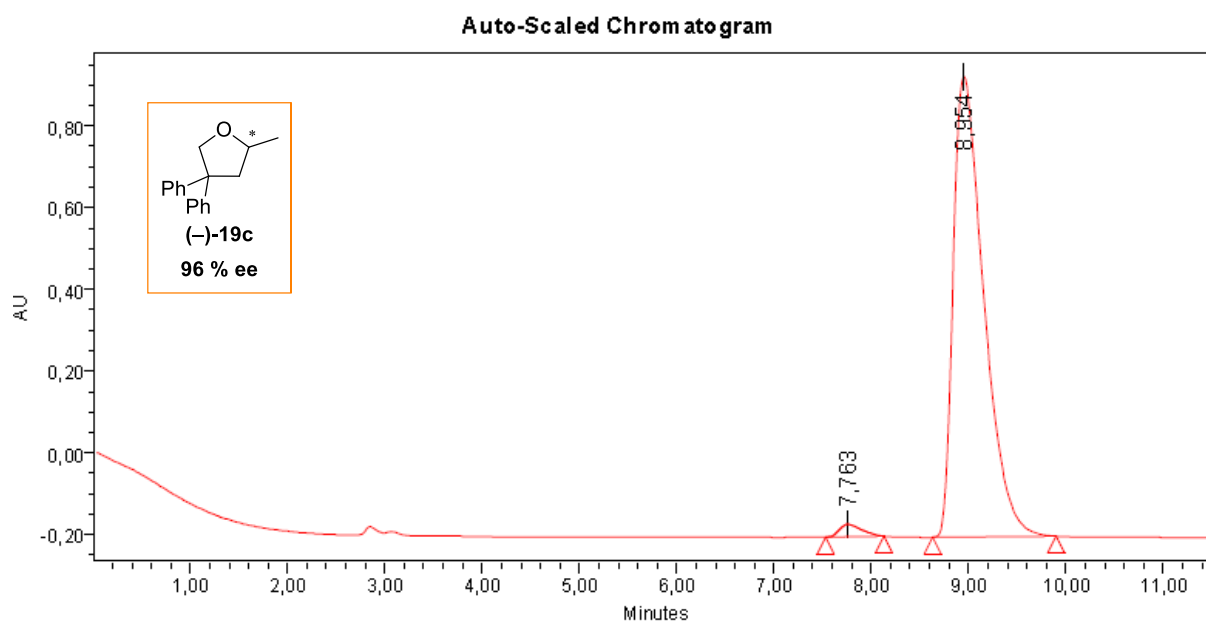


Partie Expérimentale



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		11,908	1621052	62077	4,48
2		14,667	34567095	740537	95,52



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	% Area
1		7,763	484897	30587	1,94
2		8,954	24528133	1128721	98,06

Hydrofonctionnalisations de liaisons multiples carbone-carbone catalysées par des complexes à base de métaux non nobles

Résumé : Ce travail de thèse est consacré au développement de nouvelles méthodologies en catalyse mettant en jeu des complexes métalliques à base de métaux non nobles, en l'occurrence le cobalt et le niobium. Ces deux métaux ont été utilisés pour catalyser des réactions d'hydrofonctionnalisation de liaisons multiples carbone-carbone. L'objectif était de proposer des systèmes catalytiques compétitifs à base de métaux non précieux et de promouvoir leur utilisation par rapport à d'autres métaux peu abondants et onéreux. Un complexe de cobalt bien défini, $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$, a été employé pour catalyser des réactions d'hydroboration régio- et stéréosélectives d'alcynes internes, ainsi que des réactions de diboration d'alcynes. D'autre part, un système catalytique au niobium(V) cationique a été mis au point et utilisé pour diverses réactions d'hydrofonctionnalisation intramoléculaires, permettant la synthèse d'une large famille d'hétérocycles. De manière à mettre encore davantage en lumière ce métal et ces bienfaits, des travaux ont été réalisés en catalyse énantiosélective. Un système catalytique chiral de niobium(V) a été utilisé pour l'hydroalkoxylation d'alcènes énantiosélective. Des résultats encourageants ont été obtenus même si ce système doit encore être optimisé et testé en présence de différents hydroxyalcènes.

Mots clés : catalyse, cobalt, énantiosélectivité, hydroalkoxylation, hydroboration, niobium

Non-noble metal complexes catalyzed hydrofunctionalization reactions of carbon-carbon multiple bonds

Abstract: This PhD work has focused on the development of new methodologies in catalysis based on non-noble metals: cobalt and niobium. These two metals have been used to catalyze hydrofunctionalization reactions of carbon-carbon multiple bonds. The aim of those projects was to propose competitive catalytic systems based on non-precious metals and to promote their use compared to other rare and expensive metals. To this end, we successfully demonstrated that a well-defined cobalt complex $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ is an efficient catalyst for regio- and stereoselective hydroboration reactions of internal alkynes, as well as diboration reactions. Also, a new catalytic system based on cationic niobium(V) has been developed and used to catalyze intramolecular hydrofunctionalization reactions leading to the synthesis of a large family of heterocycles. In order to reveal even more the potential of niobium in catalysis, we aimed to propose a chiral system able to catalyze enantioselective hydroalkoxylation of alkenes. Despite the promising results, some more efforts on the optimization of this system still need to be done.

Keywords: catalysis, cobalt, enantioselectivity, hydroalkoxylation, hydroboration, niobium