



**HAL**  
open science

# Activation électrophile des alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés catalysée par les acides de Bronsted : éco-conception et analyse du cycle de vie d'une nouvelle voie catalytique

Julien Gicquiaud

► **To cite this version:**

Julien Gicquiaud. Activation électrophile des alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés catalysée par les acides de Bronsted : éco-conception et analyse du cycle de vie d'une nouvelle voie catalytique. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0446 . tel-03494314

**HAL Id: tel-03494314**

**<https://theses.hal.science/tel-03494314>**

Submitted on 19 Dec 2021

**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.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE

SPÉCIALITÉ

CHIMIE ORGANIQUE

Par Julien GICQUIAUD

**ACTIVATION ELECTROPHILE DES ALCYNES VIS-A-VIS DE  
L'ATTAQUE DE NUCLEOPHILES CARBONES CATALYSEE  
PAR LES ACIDES DE BRØNSTED**

ECO-CONCEPTION ET ANALYSE DU CYCLE DE VIE D'UNE NOUVELLE VOIE  
CATALYTIQUE

Sous la direction de : Guido SONNEMANN et Patrick TOULLEC

Soutenue le 18 décembre 2019

Membres du jury :

M. DALLA, Vincent,	Professeur, Université du Havre	Rapporteur
Mme. PERWUELZ, Anne,	Professeure, ENSAIT, Roubaix	Rapporteur
M. GENET, Jean-Pierre,	Professeur, ENSCP Chimie ParisTech, Paris	Président de jury
M. LOUBET, Philippe,	Maitre de Conférences, Bordeaux INP	Encadrant de thèse
M. SONNEMANN, Guido,	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. TOULLEC, Patrick,	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse



## Résumé :

Ce manuscrit présente une étude de réactions de cycloisomérisation, respectant les principes de la chimie verte, reposant sur l'activation électrophile d'alcynes en présence d'acides de Brønsted achiraux et chiraux via la formation intermédiaire d'un cation vinylique et l'attaque de ces derniers par des nucléophiles carbonés. L'emploi d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted avec des substrats de types 2-éthynylbiaryles a permis d'accéder à des dérivés de type phénanthrène avec des rendements bons à excellents dans des conditions douces. Une très grande activité ainsi que des différences de chimio- et de régiosélectivité ont été observées par rapport aux catalyseurs de la famille des acides de Lewis carbophiles.

L'emploi d'un groupement directeur substituant la fonction alcyne, le groupement 2-naphtyle, a permis d'augmenter la basicité de l'alcyne, de fixer le site de protonation et de créer des liaisons hydrogène avec le catalyseur, ce qui ouvre la voie au développement d'une version asymétrique de ces réactions de cycloisomérisation. En présence d'acides de Brønsted chiraux, notamment les *N*-triflylphosphoramides, la synthèse énantiosélective de phénanthrènes atropoisomères a été réalisée avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques. Une version intermoléculaire d'hydroarylation d'alcynes en présence des mêmes catalyseurs a conduit à la synthèse d'alcènes atropoisomériques avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.

L'utilisation d'un groupement directeur sur l'alcyne a aussi permis, pour la première fois, le développement de réactions de cycloisomérisations d'énynes catalysées par les acides de Brønsted impliquant la protonation initiale sélective de la fonction alcyne. Plusieurs familles de dérivés polycycliques ont ainsi été obtenues avec de bons rendements et des énantiosélectivités modérées.

Les réactions de cycloisomérisation en présence de catalyseurs sont connues des chimistes pour être citées comme des réactions modèles respectant plusieurs principes de la chimie verte tels que l'économie d'atome, la limitation des déchets et le principe de catalyse. Cependant, aucune preuve quantitative n'est avancée par les chimistes pour comparer la durabilité des voies de synthèse développées au sein de leurs laboratoires respectifs. Plusieurs paramètres monocritères ainsi que des méthodes dites multicritères ont été développés pour répondre à cette problématique de quantification environnementale.

L'analyse du cycle de vie (ACV) est la méthode standardisée de référence permettant de quantifier des impacts environnementaux (ex. changement climatique, toxicité, utilisation de ressources) d'un produit sur son cycle de vie. L'ACV a déjà été appliquée aux développements de la chimie verte pour comparer la durabilité de réactions chimiques, ou à des fins d'éco-conception. Cependant, il n'est pas évident

d'utiliser l'ACV à l'échelle du laboratoire car elle nécessite (i) des données difficiles d'accès pour le chimiste (ii) des étapes de modélisation supplémentaires pour estimer les impacts potentiels à l'échelle industrielle et (iii) l'expertise d'un praticien en ACV.

Dans ce contexte, nous proposons une procédure et un outil associé pour quantifier les impacts environnementaux d'une réaction chimique à l'échelle industrielle à partir de données facilement accessibles au laboratoire (masses des composés chimiques, conditions de la réaction, rendement). La procédure est basée sur des modèles issus de la littérature ACV, pour la génération d'inventaire du cycle de vie à l'échelle industrielle (par exemple pour le traitement des déchets) et l'évaluation des impacts du cycle de vie. Elle permet de fournir plusieurs types de résultats : analyse de contribution pour l'éco-conception de réactions, analyse de sensibilité pour étudier l'influence de paramètres clés (quantité de solvant utilisé, taux de recyclage, etc.), et comparaison de différentes réactions générant le même produit. Une étude de cas basée sur des données de la littérature a permis de vérifier l'applicabilité de l'outil et de comparer différents procédés catalytiques pour la synthèse d'un même aldol.

Cette procédure a permis d'évaluer les impacts environnementaux de la production de phénanthrène à partir des voies de synthèse développées dans cette thèse, à des fins d'éco-conception. Enfin, cette voie a été comparée à des alternatives trouvées dans la littérature, afin de démontrer quantitativement sa durabilité environnementale. Cette étude montre que l'ACV peut informer les chimistes sur les choix environnementalement préférable dans leurs systèmes avec des valeurs quantitatives.

## Mots clés :

Synthèse, Chimie organique, Catalyse, Asymétrie, Alcynes, Acides de Brønsted, Chimie durable, Éco-conception, Analyse du cycle de vie.

## Abstract:

This manuscript presents a study of cycloisomerization reactions, in accordance with the principles of green chemistry, based on the electrophilic activation of alkynes in the presence of achiral and chiral Brønsted acids via the formation of vinyl cation intermediates and the attack of the latter by carbon nucleophiles. The use of a catalytic amount of Brønsted acid with 2-alkynylbiaryl substrates delivered phenanthrene derivatives in good to excellent yields under mild reaction conditions. High catalytic activities, along with differences of chemo- and regioselectivity were observed when comparing to carbophilic metallic Lewis acid catalysts.

The use of a directing group substituting the alkyne function, the 2-naphtholyle moiety, resulted in an increased basicity of the alkyne, an increased regioselectivity of the protonation step and the creation of hydrogen bonding with the catalyst, paving the way for the development of an asymmetric version of cycloisomerisation reactions. In the presence of chiral Brønsted acids, such as *N*-triflylphosphoramides, the enantioselective synthesis of atropisomeric phenanthrenes was achieved with excellent yields and good enantiomeric excesses. An intermolecular reaction of hydroarylation of alkynes in the presence of the same catalysts delivered atropisomeric alkenes in excellent yields and enantioselectivities.

The use of a directing group on the alkyne also allowed for the first time the development of Brønsted acid-catalyzed enyne cycloisomerisation reactions involving the initial, selective protonation of the alkyne function. A variety of polycyclic scaffolds were obtained by this methodology with high yields and moderate enantioselectivities.

The cycloisomerization catalytic reaction is known to chemists as a model reaction respecting several principles of green chemistry such as atomic economy, waste limitation and the principle of catalysis.

However, no quantitative evidence is provided by chemists to promote the sustainability of the methodologies developed in their laboratories. Several monocriteria parameters and multi-criteria methods have been developed to try to address this environmental quantification issue. However, the interest in developing new catalytic systems should be associated with the development of more environmentally efficient processes in addition to access their chemical efficiency.

Life cycle assessment (LCA) is the standardized reference method for quantifying the environmental impacts (e. g. climate change, toxicity, resource use) of a product over its life cycle. LCA has already been applied to green chemistry developments to compare the durability of chemical reactions, for eco-design applications. However, it is not straight-forward to use LCA at the laboratory scale because it requires (i)

data that are difficult for the chemist to access, (ii) additional modelling steps to estimate potential impacts at the industrial scale and (iii) the expertise of a LCA practitioner.

In this context, we propose a procedure and associated tool to quantify the environmental impacts of an industrial-scale chemical reaction based on data readily available to the laboratory (masses of chemical compounds, reaction conditions, yield). The procedure is based on models from the LCA literature, for the generation of life-cycle inventory on an industrial scale (e. g. for waste treatment) and the assessment of life cycle environmental impacts. It provides several types of results: contribution analysis for the eco-design of reactions, sensitivity analysis to study the influence of key parameters (quantity of solvent used, recycling rate, etc.), and comparison of different reactions generating the same product. A case study based on data from the literature was used to verify the applicability of the tool and to compare different catalytic processes for the synthesis of the same aldol.

This procedure made it possible to evaluate the environmental impacts of phenanthrene production from the synthesis pathways which has been developed in this thesis, for eco-design applications. Finally, this pathway was compared to alternatives found in the literature to quantitatively demonstrate its environmental sustainability. This study shows that LCA can inform chemists about environmentally preferable choices their systems with quantitative values.

## Keywords:

Synthesis, Organic chemistry, Catalysis, Asymmetric, Alkynes, Brønsted acids, Sustainable chemistry, Eco-design, Life cycle Assessment.

## Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, UMR CNRS n°5255, Bâtiment A12, Université de  
Bordeaux, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence

# Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'Institut des Sciences Moléculaires, dans l'équipe CSH sous la direction du Professeur Patrick Toullec, et l'équipe CyVi sous la direction du Professeur Guido Sonnemann et l'encadrement du Docteur Philippe Loubet.

J'adresse mes plus sincères remerciements au Professeure Anne Perwuelz, directrice de recherche à l'École Nationale Supérieure des Arts et Industries Textiles (ENSAIT) de Roubaix et au Professeur Vincent Dalla, directeur de recherche de l'Université du Havre à l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire (URCOM) d'avoir acceptés d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie également le Professeur Jean-Pierre Genet, Professeur émérite à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP) d'avoir pris le temps d'examiner cette thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier mes directeurs de thèse, Patrick et Guido, ainsi que mon encadrant Philippe pour m'avoir sélectionné comme candidat sur ce projet alliant organocatalyse et analyse du cycle de vie (ACV).

Je me rappelle lorsque j'ai contacté Patrick, qui fut surpris de me voir postuler pour un stage de Master 2. N'ayant pu aboutir, il me fit la remarque que si je voulais continuer mes études vers une thèse, j'étais le bienvenu.

Un grand merci à Guido et Philippe qui m'ont fait découvrir les joies de l'ACV et de l'intérêt de cette discipline dans plusieurs domaines. Je remercie Guido de pousser chaque membre de l'équipe à présenter ses travaux lors de divers congrès et conférences, cela permet de prendre confiance en soi et de se sentir plus à l'aise à l'oral. Philippe a toujours été disponible et ses remarques ont toujours été constructives. Je me rappelle de ses conseils pour ma communication orale que j'ai présenté à la SETAC à Helsinki et des répétitions tardives à l'hôtel la veille. Encore désolé d'être arrivé légèrement en retard au moment de ma présentation. La découverte du Ginto' a été une révélation durant cette thèse et merci de m'avoir transmis le savoir-faire et le goût de ce délicieux cocktail.

Merci à vous trois pour les relectures attentives et tardives du manuscrit.

En ce qui concerne les laboratoires, je voudrais d'abord remercier mes premiers partenaires dans mon premier laboratoire. Marion Tisseraud et Alexis Tabey qui m'ont permis de m'y retrouver dans ce labo avec leur bonne humeur communicative. En effet, il n'est pas si facile de s'y retrouver dans un nouveau laboratoire lorsque l'on est le premier « thésard » de Patrick sur Bordeaux. Viennent ensuite Charlotte

Fleau qui se nomme maintenant Charlotte Tabey qui par sa bonne humeur et les petits « bébés » échangés avec Alexis m'ont permis d'apprécier ta présence et vous charrier.

Un immense merci à mon copain de labo arriver un jour après moi, Nicolas Fantozzi (qui n'est pas de CSH je précise), avec qui nous avons partagé pendant quelques mois le même labo avant le mercato des stagiaires qui nous a forcé à échanger de labo. Merci d'avoir été présent dans les moments difficiles mais surtout dans les très bons moments que ce soit au laboratoire ou durant nos escapades nocturnes dans les bars bordelais et les FaceTime dans les Ubers.

Bon courage aux nouveaux arrivants que je laisse derrière moi dans l'équipe et le labo, je pense particulièrement à Laura qui a fait son stage de Master 1 au sein de l'équipe CSH et qui est revenue pour une thèse, Thifanie, Marine and Obinna : good luck, I hope you enjoyed France ! Thank you for our discussions in the lab. I hope your career will be successful in chemistry.

Je laisse le projet bien avancé entre les mains de Morgan, en espérant que tu t'épanouisses autant que moi sur ce sujet et que l'on puisse partager une (ou des) publication(s).

Viennent ensuite les stagiaires que j'ai pu encadrer durant ma thèse et transmettre ma passion pour la chimie organique. Antoine, Léa, Alexandre, Miléna, Diogo, Imani et Baptiste qui ont travaillé sur l'activation électrophile d'alcynes et ont permis d'obtenir des résultats riches et intéressants. Bon courage à Baptiste Abadie qui a décidé de continuer sur une thèse avec Patrick en tant que co-directeur et n'oublie pas le vendredi c'est Skyrock !

It's time to switch in English for you Kalyan, I would like to thank you for your smile, your happiness and your work under the fumehood to synthesize substrates and the famous (S)-Spinol. I hope your career will be successful !

Merci également aux permanents de CSH, Philippe Hermange, Frédéric Cantagrel, Magali Szlosek et Murielle Berlande pour leur expertise et les échanges durant les Group Meetings. Je n'aurais jamais pu avoir autant de valeurs d'énantiosélectivités sans Murielle qui m'a passé un très grand nombre d'échantillons en HPLC chirale et qui m'a initié à l'utilisation de cette dernière.

Je tiens également à remercier toute l'équipe CyVi avec qui j'ai passé d'agréables moments dans l'« openspace » du 4<sup>ème</sup> étage où dès qu'il y avait un rayon de soleil la température dépassait facilement les 30°C et ce même en hiver mais aussi autour d'un café ou d'un repas le midi avec les « fun facts » partagés avec Raphaël, Thibaut, Alice, Didie, Elkin, Edis, Amélie et Rachel. Bonne continuation aux futurs docteurs Marc, Jaïr et Alexandre qui soutiendront dans les années à venir. Même si avec ma thèse réalisée

au sein de deux équipes différentes, j'ai passé moins de temps chez CyVi, je suis très reconnaissant de l'accueil que vous m'avez fait et comment vous m'avez intégré malgré le fait que je sois un chimiste...

Grâce à Patrick, un dernier mot pour mes collègues de football, qui tous les jeudis midi se donnaient à fond sur le terrain même si les après-midis n'étaient pas très productifs avec souvent une simple colonne chromatographique ou une sieste réparatrice devant l'ordinateur était indispensable.

Un grand merci à mes amis avec qui j'ai passé et passerai encore d'excellents moments, en vacances sur la plage ou bien en festival du côté de la Belgique ou partout ailleurs. Mes amis de l'ISM qui ne sont pas en reste, j'ai rencontré des personnes extraordinaires durant mes études que ce soit dans le groupe ORGA (Vincent, Jonathan, Lisa (ex-ORGA), Claire, Anthony ...) ou bien NEO (Maxime avec qui l'on se suit depuis l'IUT du Mans).

Merci à l'équipe de France de football de nous avoir fait vibrer et nous avoir mis des étoiles dans les yeux ainsi qu'une seconde étoile sur notre maillot durant la coupe du monde 2018 en Russie que nous avons suivi avec enthousiasme et passion.

Je voudrais à présent remercier toute ma famille, avec mes parents qui ont toujours cru en moi et qui m'ont encouragé et donné les moyens de réaliser mes projets. Merci à mon frère et ma sœur, ainsi que mes neveux et nièces, pour les week-ends et vacances qui m'ont permis de m'aérer la tête dans les moments de doute.

Il est difficile d'exprimer toute ma gratitude envers toi, Charlène. J'ai eu le bonheur de te rencontrer ici sur Bordeaux au début de ma thèse, et tu as toujours été là pour moi en particulier durant la rédaction de thèse qui fut une période de plusieurs mois très intense avec des horaires pas possibles et peu de moments partagés à cet instant mais tu as fait l'effort de prendre sur toi et de me laisser à 100% sur cette dernière ligne droite qui ressemble plus à un marathon. Finalement, cette thèse te revient un petit peu de droit.

Merci pour tout et surtout d'être toi. Je t'aime.

*« C'est le devoir de chaque Homme de rendre au monde au moins autant qu'il en a reçu. »*

Albert Einstein

# Tables des matières

Introduction générale.....	5
Contexte et problématique de recherche.....	5
Objectifs et plan du manuscrit.....	8
Chapitre 1.    Etat de l'art.....	12
1.1    Activation électrophile d'alcynes.....	14
1.2    Bibliographie des méthodes d'évaluation environnementale appliquées à la chimie.....	72
Chapitre 2.    Développement du concept d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de cycle aromatique carbone intramoléculaire catalysée par des acides de Brønsted.....	88
2.1    Rappel bibliographique.....	90
Chapitre 3.    Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes.....	122
3.1    Rappel bibliographique.....	124
3.2    Synthèses de catalyseurs de type <i>N</i> -triflylphosphoramide.....	127
3.3    Synthèses de substrats.....	135
3.4    Mise au point des conditions catalytiques.....	140
3.5    Etude mécanistique.....	154
Chapitre 4.    Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique d'alcènes trisubstitués.....	160
4.1    Rappel bibliographique.....	162
4.2    Synthèses des substrats pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire.....	163
4.3    Mise au point des conditions catalytiques de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective d'alcynes.....	164
Chapitre 5.    Développement d'une réaction catalytique de cycloisomérisation d'énynes par les acides de Brønsted.....	176
5.1    Rappel bibliographique.....	178
5.2    Synthèses d'énynes pour la réaction catalytique de carbocyclisation intramoléculaire.....	178
5.3    Mise au point des conditions catalytiques de réactions de carbocyclisation d'énynes.....	188

Chapitre 6. Développement d'une procédure et d'un outil associé pour automatiser l'ACV de produits chimiques développés au laboratoire et mis à l'échelle industrielle. ....	194
6.1 Contexte.....	196
6.2 Méthodes : procédure et outil associé.....	196
6.3 Matériels : réactions catalytiques pour la synthèse d'aldol .....	210
6.4 Résultats.....	214
6.5 Discussions .....	224
CHAPITRE 7. Eco-conception de la réaction d'activation électrophile catalysée par les acides de Bronsted et comparaison de ses impacts avec d'autres voies de synthèse de phénanthrène.....	228
7.1 Contexte.....	230
7.2 Éco-conception des conditions catalytiques à l'échelle laboratoire .....	230
7.3 Comparaison de réactions pour la synthèse de phénanthrène à l'échelle industrielle .....	237
CHAPITRE 8. Conclusion .....	244
CHAPITRE 9. Partie Expérimentale .....	252
9.1 Généralités.....	254
9.2 Descriptions des produits synthétisés.....	255

## Abréviations

AAE : Actual Atom Economy

ACV : analyse du cycle de vie

Ag(OTf) : trifluorométhanesulfonate d'argent (I)

AlCl<sub>3</sub> : trichlorure d'aluminium (III)

APTS : acide *para*-toluènesulfonique

Ar : aryle

AuCl : chlorure d'or(I)

AuCl<sub>3</sub> : chlorure d'or (III)

cat : catalyseur

CHCl<sub>3</sub> : chloroforme

Cu(OTf)<sub>2</sub> : trifluorométhanesulfonate de cuivre (II)

d.r : rapport diastéréomérique

DCM : dichlorométhane

DFT : Density Functional Theory

DHQ : dihydroquinoléine

*e.r* : rapport énantiomérique

E<sub>At</sub> : Economie d'atome

*ee* : excès énantiomérique

EI : analyse par impact électronique

EICV ou LCIA : évaluation des impacts du cycle de vie ou life cycle impact assessment

EQ : quotient environnemental

HAP : hydrocarbure aromatique polycyclique

HBF<sub>4</sub> : acide tétrafluoroborique

HCl : acide chlorhydrique

Hg(OAc)<sub>2</sub> : acétate de mercure (II)

Hg(OTf)<sub>2</sub> : trifluorométhanesulfonate de mercure (II)

ICV ou LCI : inventaire du cycle de vie ou life cycle inventory

K<sub>a</sub> : constante d'acidité

NaBH<sub>4</sub> : tétrahydruroborate de sodium

$pK_a$  : constante logarithmique d'acidité

ppm : partie par million

$PtCl_2$  : chlorure de platine (II)

PNBSA : acide *para*-nitrobenzensulfonique

rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

$SbCl_5$  : pentachlorure d'antimoine (V)

$Sc(OTf)_3$  : trifluorométhanesulfonate de scandium (III)

$Tf_2NH$  : trifluorométhanesulfonimide

TFA : acide trifluoroacétique

TfOH : acide trifluorométhanesulfonique

UF : unité fonctionnelle

# Introduction générale

## Contexte et problématique de recherche

Depuis la fin du XVIIIème siècle au Royaume-Uni puis au début du XIXème siècle en France, la révolution industrielle a permis l'expansion de la chimie grâce notamment à l'exploitation du charbon et du pétrole. À cette époque, la chimie était basée sur les hydrocarbures, des matières premières considérées comme infinies et inépuisables. Cependant, les rendements étaient faibles et seulement 25 % de la matière prélevée était transformée en produits d'intérêts alors que les 75 % restants étaient dissipés sous forme de déchets ou d'émissions vers l'environnement.<sup>[1]</sup> Aussi, un grand nombre de catastrophes environnementales anthropiques sont liées à l'industrie chimique.

Dans ce contexte, les acteurs de la recherche et de l'industrie chimique ont développé le concept de chimie verte afin de limiter ces pressions environnementales. C'est en 1998 que fut théorisée cette chimie notamment à travers l'édiction de ses douze principes.<sup>[2]</sup> L'objectif général de la chimie verte est de minimiser l'extraction des matières premières, éviter la génération de déchets et d'émissions polluantes en utilisant des produits chimiques plus sûrs et en réutilisant l'ensemble de la matière.<sup>[3]</sup>

En particulier, le principe de catalyse a permis de réaliser des réactions dans des conditions plus douces qu'en chimie conventionnelle en augmentant la vitesse d'une réaction, en limitant la consommation énergétique par diminution du temps de réaction et en évitant un chauffage important. De nos jours, plus de 80% des réactions chimiques dans l'industrie sont initiées par des procédés catalytiques, ce qui permet notamment de réduire le coût financier par rapport à une réaction non catalysée.

Aujourd'hui, la catalyse organométallique mettant en jeu des métaux est principalement utilisée dans les développements au laboratoire et en industrie.<sup>[4]</sup> Cette branche de la catalyse a été récompensée à maintes reprises par des prix prestigieux dont plusieurs prix Nobel de chimie :<sup>[3,5]</sup> (i) les travaux de K. B. Sharpless<sup>[6]</sup> sur les réactions d'oxydation en catalyse chirale, les travaux de W. S. Knowles<sup>[7]</sup> et R. Noyori<sup>[8]</sup> sur les réactions catalytiques d'hydrogénation asymétrique; (ii) les travaux de Y. Chauvin<sup>[9]</sup>, R. H. Grubbs<sup>[10]</sup> et R. R. Schrock<sup>[11]</sup> pour leurs travaux sur le développement de méthodes de métathèse d'alcènes en synthèse organique avec des applications remarquables en chimie thérapeutique ou dans le domaine des polymères ; (iii) Plus récemment, en 2010, les travaux de R. Heck, E. Negishi<sup>[12]</sup> et A. Suzuki<sup>[13]</sup> sur les réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium en synthèse organique.

Parmi les catalyseurs organométalliques, les acides de Lewis carbophiles métalliques ont éveillé un vif intérêt dans la communauté scientifique pour l'activation électrophile d'alcyne vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles. En effet, les alcyne sont des fonctions intéressantes car elles sont très riches en électrons

et peuvent être engagées dans des réactions de cycloaddition suivant leur substitution. Malgré l'efficacité de plusieurs métaux dans ce type de réaction, l'épuisement des métaux et la disponibilité de ces derniers peuvent être une barrière au développement de la catalyse organométallique. L'utilisation d'un ligand chiral et d'un métal pour la catalyse asymétrique présente des inconvénients comme la toxicité liée à la nature du métal, le coût parfois élevé des ligands élaborés et les conditions parfois compliquées à mettre en place (conditions inertes, anhydres ...). De plus, ces approches ont permis d'obtenir des énantiosélectivités modérées dans le cas des réactions reposant sur l'activation électrophile d'alcynes, notamment en raison de la géométrie linéaire de cette fonction organique.

Des alternatives aux métaux de transition ont été développées avec l'utilisation d'organocatalyseurs. Dès 1901, Wilhelm Ostwald utilise l'expression « catalyseur organique », mais ce n'est que dans les années 2000 que l'intérêt grandit pour l'organocatalyse au sein de la communauté des chimistes organiciens. Les travaux précurseurs de David MacMillan et de Benjamin List ont permis de développer cette branche de la catalyse.<sup>[14,15]</sup> Les organocatalyseurs sont inspirés de la Nature en mimant l'activité catalytique remarquable des sites actifs d'enzyme. L'objectif de l'organocatalyse est de simplifier ces sites actifs tout en gardant une bonne sélectivité sur une gamme de substrat plus grande que les enzymes.<sup>[16]</sup>

Afin de catalyser les réactions d'activation électrophile d'alcynes, les organocatalyseurs semblent être une alternative intéressante aux catalyseurs métalliques car :

- (i) leur utilisation peut limiter la pollution à la source (liée à l'extraction de métaux), limiter la toxicité générée par les métaux, tout en diminuant la dépense énergétique.
- (ii) l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux pourrait permettre d'augmenter l'excès énantiomérique et donc de produire des molécules ayant des propriétés intéressantes pour les domaines pharmaceutiques ou des polymères.

Néanmoins, ces éléments amènent deux problématiques de recherche :

- (i) Dans la littérature scientifique, des réactions impliquant l'utilisation d'organocatalyseurs pour l'activation électrophile d'alcynes, fonctionnalisés d'une fonction carbonyle ou amine, ont déjà été réalisées avec l'attaque de divers nucléophiles.<sup>[17]</sup> Néanmoins, peu de systèmes organocatalysés permettent aujourd'hui d'activer des alcynes (non fonctionnalisés d'une fonction carbonyle ou amine dits non activés). Il est donc nécessaire de développer des systèmes organocatalytiques permettant l'activation électrophiles de ces alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés. Deux types de réactions peuvent découler de cette activation électrophile. La première, lorsque le nucléophile carboné est compris dans la molécule engagée en catalyse, on parlera d'une réaction de cycloisomérisation et plus particulièrement de carbocyclisation dite intramoléculaire. Par exemple, lorsque le nucléophile est un composé aromatique, il s'agira plus

spécifiquement d'une réaction d'hydroarylation intramoléculaire et en fonction des molécules engagées en catalyse, l'hydroarylation intramoléculaire peut donner des phénanthrènes. Les phénanthrènes sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques composés de trois cycles aromatiques dont le motif est présent dans de nombreux composés biologiques ou pharmaceutiques (morphine ...). L'utilisation de catalyseurs chiraux dans les réactions d'hydroarylations intramoléculaires donne des phénanthrènes chiraux dépourvus de carbone asymétrique, cependant, la chiralité obtenue au cours de ces réactions est dite axiale et donne des phénanthrènes atropoisomères. Dans le cas d'un nucléophile externe, nous parlerons simplement d'une réaction d'hydroarylation intermoléculaire pouvant conduire à la formation d'alcènes atropoisomères.

Dans le cas d'un nucléophile de type alcène interne, nous parlerons, d'une réaction de carbocyclisation d'énynes (molécules possédants une fonction alcyne et alcène).

- (ii) Il apparaît aussi nécessaire de vérifier de manière systématique et systémique la durabilité environnementale de nouvelles voies de synthèse lors de leur développement. Pour les réactions catalytiques, peu de preuves quantitatives de durabilité sont apportées dans la littérature. Il est donc difficile de comparer différentes voies catalytiques fournissant le même produit. Les auteurs s'appuient uniquement sur des indicateurs qualitatifs et souvent incomplets, tels que le respect d'un principe de chimie verte. Ces approches simplifiées ne permettent pas de rendre compte de l'ensemble des étapes du cycle de vie du produit : depuis la production des réactifs, solvants, catalyseurs, jusqu'au traitement des déchets de la réaction. De plus, les activités industrielles génèrent différents impacts environnementaux : (éco)-toxicité des substances, changement climatique, acidification, utilisation de ressources non renouvelables, etc. Ainsi, il apparaît nécessaire de vérifier la durabilité d'une réaction de manière holistique, en prenant en compte l'ensemble des impacts environnementaux sur toutes les étapes du cycle de vie. Dans ce contexte, l'analyse du cycle de vie (ACV) est une méthode pertinente pour réaliser cette évaluation. L'ACV a l'avantage d'être normalisée (ISO 14040 et ISO 14044), prend en compte l'ensemble des étapes du cycle de vie d'un produit et est multicritère. L'ACV a déjà été appliquée aux développements de la chimie verte pour comparer la durabilité de réactions chimiques, ou à des fins d'éco-conception. Cependant, il n'est pas trivial d'utiliser l'ACV à l'échelle du laboratoire car elle nécessite
  - Des données difficiles d'accès pour le chimiste.
  - Des étapes de modélisation supplémentaires pour estimer les impacts potentiels à l'échelle industrielle.
  - L'expertise d'un praticien en ACV.

Ces deux problématiques permettent d'établir la question de recherche de la thèse : « Est-il possible de réaliser l'activation électrophile des alcynes avec des acides de Brønsted chiraux vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés pour la synthèse asymétrique de molécules chirales ? Et est-ce que cette voie de synthèse est plus efficace et plus performante d'un point de vue environnemental que des voies catalytiques conventionnelles utilisant les métaux de transition ? »

## Objectifs et plan du manuscrit

Afin de répondre à cette question, l'objectif de cette thèse est de développer le concept d'activation électrophile d'alcynes par les acides de Brønsted vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés interne ou externe afin de produire des composés chiraux et performant d'un point de vue environnemental.

Nous proposons d'atteindre cet objectif général à travers les sous-objectifs suivants :

- Sous – objectif 1 : Réaliser un état de l'art des (i) systèmes catalytiques permettant la réaction d'hydroarylation d'alcyne intramoléculaire et intermoléculaire, et (ii) des méthodes d'évaluation d'impact environnemental d'une réaction chimique afin de justifier la pertinence de méthodes multicritères telles que l'analyse de vie.
- Sous – objectif 2 : Développer une réaction d'hydroarylation intramoléculaire d'alcynes catalysée par des acides de Brønsted achiraux pour la synthèse de phénanthrènes.

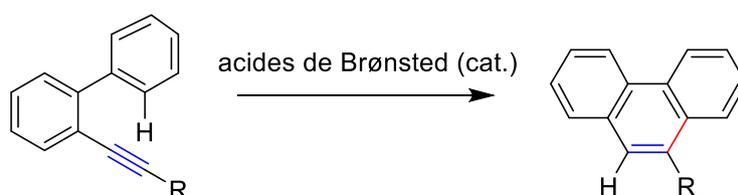


Figure 1 Réaction d'hydroarylation catalysée par des acides de Brønsted achiraux pour la synthèse de phénanthrènes

- Sous – objectif 3 : Appliquer cette réaction avec des acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes chiraux.

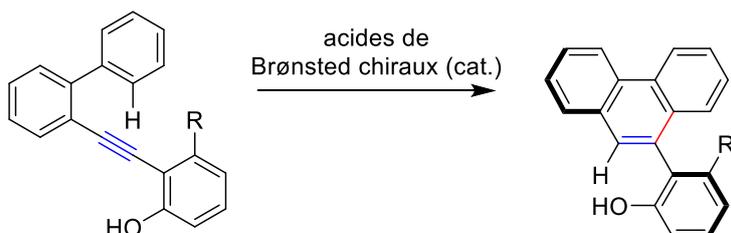


Figure 2 Réaction d'hydroarylation catalysée par des acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes

- Sous – objectif 4 : Appliquer cette réaction d'hydroarylation avec des nucléophiles externes et des acides de Brønsted chiraux afin d'obtenir des alcènes chiraux.

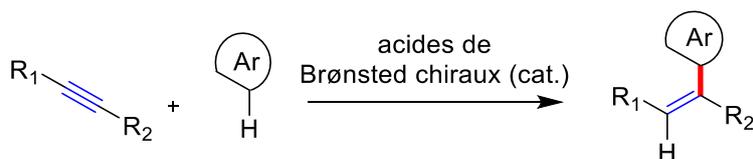


Figure 3 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par des acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique d'alcènes trisubstitués

- Sous – objectif 5 : Généraliser cette réaction d'activation électrophiles d'alcynes par des organocatalyseurs à d'autres familles de nucléophiles carbonés interne tels que des énynes.



Figure 4 Réaction de carbocyclisation catalysée par des acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique de carbocycles

- Sous – objectif 6 : Développer une procédure et un outil pour simplifier la réalisation d'ACV à l'échelle industrielle à partir de données issues du laboratoire et de l'appliquer à une réaction documentée dans la littérature scientifique.
- Sous – objectif 7 : Appliquer la procédure pour évaluer les impacts des réactions développées dans cette thèse, afin d'identifier des pistes d'éco-conception et de les comparer avec des voies de synthèse de la littérature.

Le manuscrit de thèse est organisé en **8 chapitres** permettant de répondre à ces sous-objectifs (Figure 5).

Le **chapitre 1** regroupe les états de l'art sur (i) l'activation électrophile d'alcyne, activés ou non activés, vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés, aromatique ou alcène, catalysée par des catalyseurs organométalliques et organiques de type acides de Brønsted ; et (ii) sur les méthodes d'évaluation d'impact environnemental en chimie, avec un focus sur l'analyse du cycle de vie.

Le **chapitre 2** décrit le développement du concept d'activation électrophile d'alcynes catalysée par les acides de Brønsted achiraux pour la synthèse de phénanthrènes.

Le **chapitre 3** présente les résultats de l'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile intramoléculaire de systèmes aromatiques par catalyse aux acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes atropoisomères.

Le **chapitre 4** présente les résultats de la réaction l'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile intermoléculaire de systèmes aromatiques par catalyse aux acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique d'alcènes trisubstitués atropoisomères.

Le **chapitre 5** présente les résultats de la réaction d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque d'alcènes par catalyse aux acides de Brønsted chiraux pour la synthèse asymétrique de carbocycles.

Le **chapitre 6** décrit les travaux sur le développement d'une procédure et d'un outil associé permettant de réaliser l'analyse du cycle de vie et ainsi évaluer les impacts environnementaux potentiels d'une réaction chimique à l'échelle industrielle à partir de données et de paramètres accessibles par le chimiste au laboratoire. L'applicabilité de l'outil est testée sur différentes voies catalytiques pour la synthèse d'aldol (molécule communément utilisée dans l'industrie pharmaceutique), à partir de données issues de la littérature.

Le **chapitre 7** porte sur l'analyse du cycle de vie comparative des phénanthrènes synthétisés dans le cadre de cette thèse, avec d'autres voies de synthèse décrites dans la littérature. L'ACV est réalisée à partir de l'outil décrit dans le **chapitre 6** et permet d'identifier (i) des pistes d'éco-conception pour nos réactions et de (ii) positionner leurs performances environnementales par rapport aux alternatives offertes dans la littérature.

Enfin, une conclusion synthétique sera faite pour discuter (i) des réactions développées pour l'activation de triple liaison carbone-carbone vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés catalysées par des acides de Brønsted achiraux et chiraux pour la synthèse d'atropoisomères, (ii) et de l'évaluation de leurs impacts environnementaux avec l'outil développé dans cette thèse.

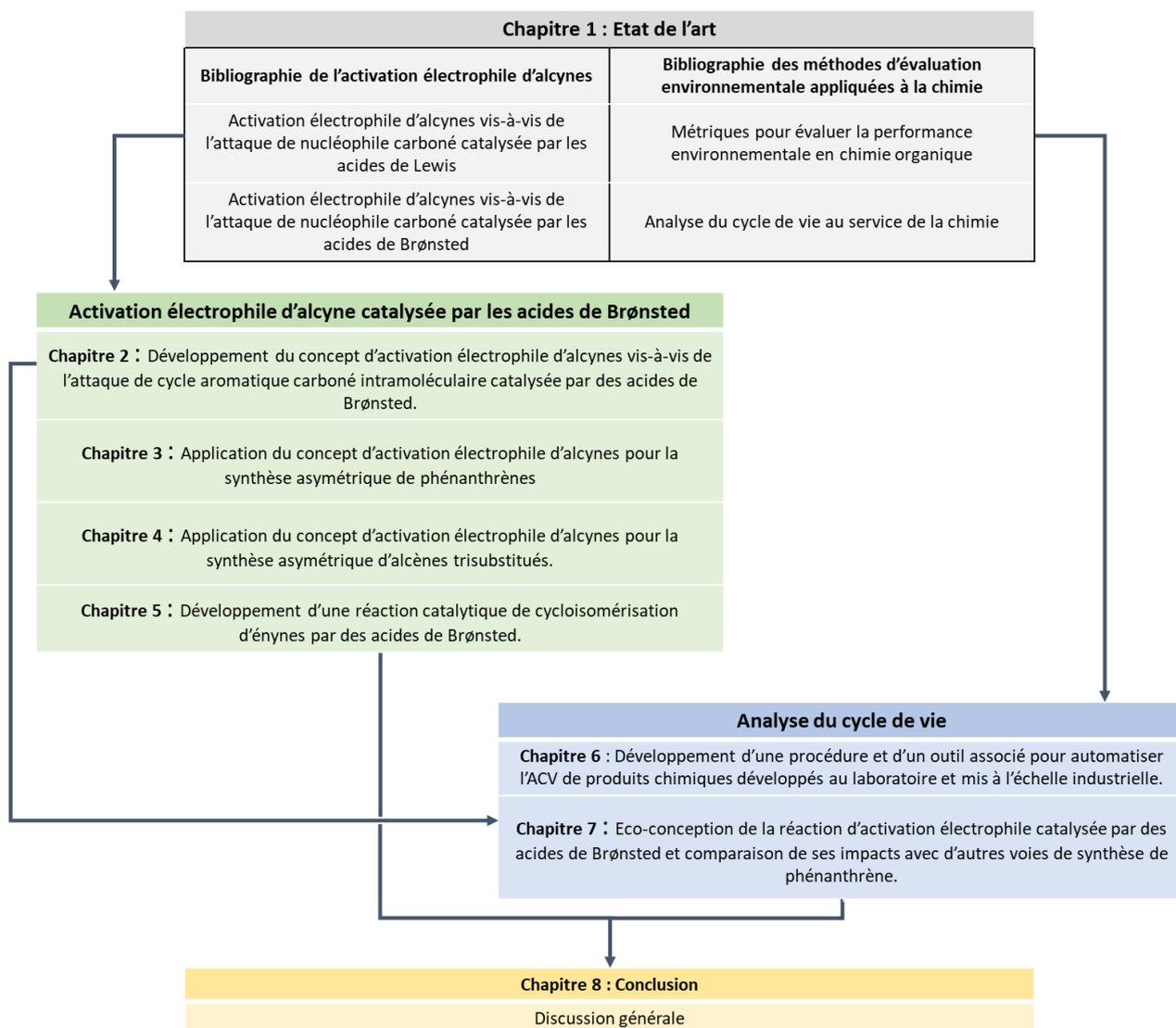
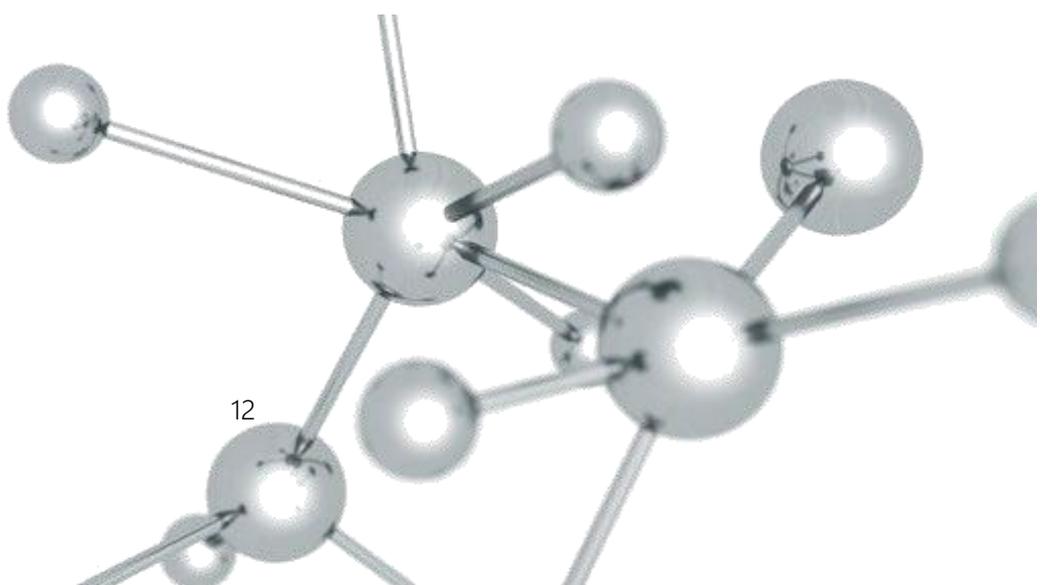


Figure 5 Descriptif des connections entre les différentes parties et chapitres de la thèse

# Chapitre 1. Etat de l'art

Activation électrophile d'alcynes

Méthodes d'évaluation environnementale appliquées à la chimie





## 1.1 Activation électrophile d'alcynes

---

### 1.1.1 Activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophile carboné catalysée par les acides de Lewis

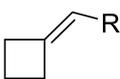
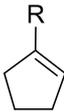
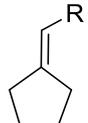
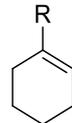
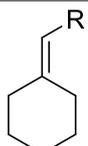
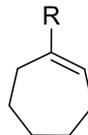
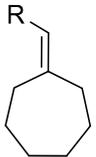
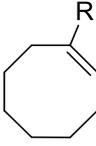
---

#### 1.1.1. Généralités

Les réactions d'addition nucléophile sur les alcynes sont des réactions très étudiées en particulier par rapport au fait qu'il s'agit d'un procédé à économie d'atome en adéquation avec la chimie verte. Cette fonctionnalisation ouvre l'accès à des molécules organiques hautement fonctionnalisées, de structures variées et possédant des propriétés biologiques ou électroniques.<sup>[18,19]</sup> Un rappel rapide sera fait sur la réactivité des alcynes, notamment sur la création de liaison carbone-carbone avec l'addition d'un nucléophile carboné sur ces derniers *via* l'utilisation de systèmes catalytiques de nature métallique et organique.

En présence d'un nucléophile interne, il est important de rappeler les travaux et règles de J. Baldwin qui s'intéressent à la formation de cycles allant de 3 à 7 chaînons.<sup>[20]</sup> Il existe deux types de processus, *exo* et *endo*. Tous les deux dépendant du type d'attaque et de la position de l'ex-insaturation après l'attaque nucléophile. Si l'ex-insaturation se trouve en dehors du cycle formé alors on parlera de processus *exo* et sinon on parlera de processus *endo*. Les cyclisations s'adressent à trois systèmes : les carbones hybridés  $sp$ ,  $sp^2$  et  $sp^3$ . Vu qu'il ne s'agit ici que de l'activation d'alcynes, la discussion tournera autour des carbones hybridés  $sp$ . Dans le cas d'un radical ou d'une charge négative qui vient attaquer une triple liaison, on parle de système *digonal*. En règle générale, on parle de processus *X-endo-dig* ou *X-exo-dig* (dans le cas des systèmes digonaux). X ici représente le nombre d'atomes qui va constituer le cycle du produit formé. Pour chaque processus de cyclisation, il existe deux voies, favorisées ou non (Tableau 1). Ces réactions d'addition intramoléculaire sont des méthodes efficaces pour obtenir des carbocycles complexes et fonctionnalisés.<sup>[21]</sup>

Tableau 1 Présentation des produits de cyclisation de systèmes digonaux

Systèmes digonaux			
Nombre d'atomes n	X-exo-dig		X-endo-dig
1		3-exo-dig	
	Défavorisé		Favorisé
2		4-exo-dig	
	Défavorisé		Favorisé
3		5-exo-dig	
	favorisé		favorisé
4		6-exo-dig	
	Favorisé		Favorisé
5		7-exo-dig	
	Favorisé	Non concerné par les règles de Baldwin	

### 1.1.2. La réactivité de triple liaison carbone-carbone dans des réactions d'hydroarylation

Les alcynes sont largement utilisés pour obtenir des composés à valeur pratique : monomères pour la polymérisation, matériaux optiques, produits pharmaceutiques...<sup>[22]</sup> Leur structure électronique en fait une fonction réactive de choix pour la synthèse organique. Cependant, la plupart des cas d'additions nécessitent que l'alcyne soit activé pour conduire régiosélectivement et de manière efficace au produit d'hydroarylation. L'insertion d'un groupement alcényle sur un noyau aromatique par méthode inter- ou intramoléculaires fournit une voie de synthèse pour les dérivés du styrène, stilbène, chalcone, acide cinnamique et divers cycles carbonylés. Il existe plusieurs stratégies synthétiques pour introduire un groupement carboné sur des alcynes. L'utilisation d'acide de Lewis métallique peut permettre d'activer des alcynes grâce à leurs propriétés carbophiles (voie a). Les alcynes sont susceptibles de réagir en présence d'organocatalyseurs comme les acides de Brønsted (voie b). La formation de l'intermédiaire vinyle cation durant la réaction sera suivie d'une réaction avec le groupement aromatique pour donner le produit d'hydroarylation cyclique ou non selon que le nucléophile est interne ou externe (Figure 6).

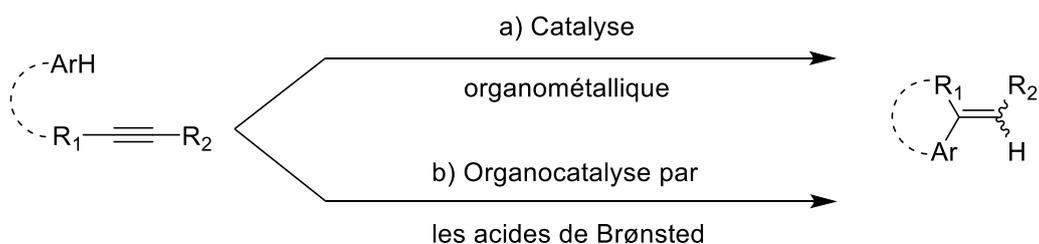


Figure 6 Voies de synthèses d'une réaction d'hydroarylation par la catalyse organométallique ou organique

### 1.1.3. Activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophile carboné catalysée par les acides de Lewis

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux réactions impliquant les métaux en catalyse organométallique. En effet, il existe différents modes d'activation des alcynes qui ont été décrits dans la littérature.<sup>[17]</sup> L'alkyne subit généralement une activation électrophile par complexation de la triple liaison. L'attaque du groupement aromatique à l'opposé du catalyseur suivi de la protodémétallation fournira en fonction de l'ordre de priorité des substituants de l'alkyne le produit de stéréochimie (*E*) ou (*Z*) (Figure 7, voie 1).

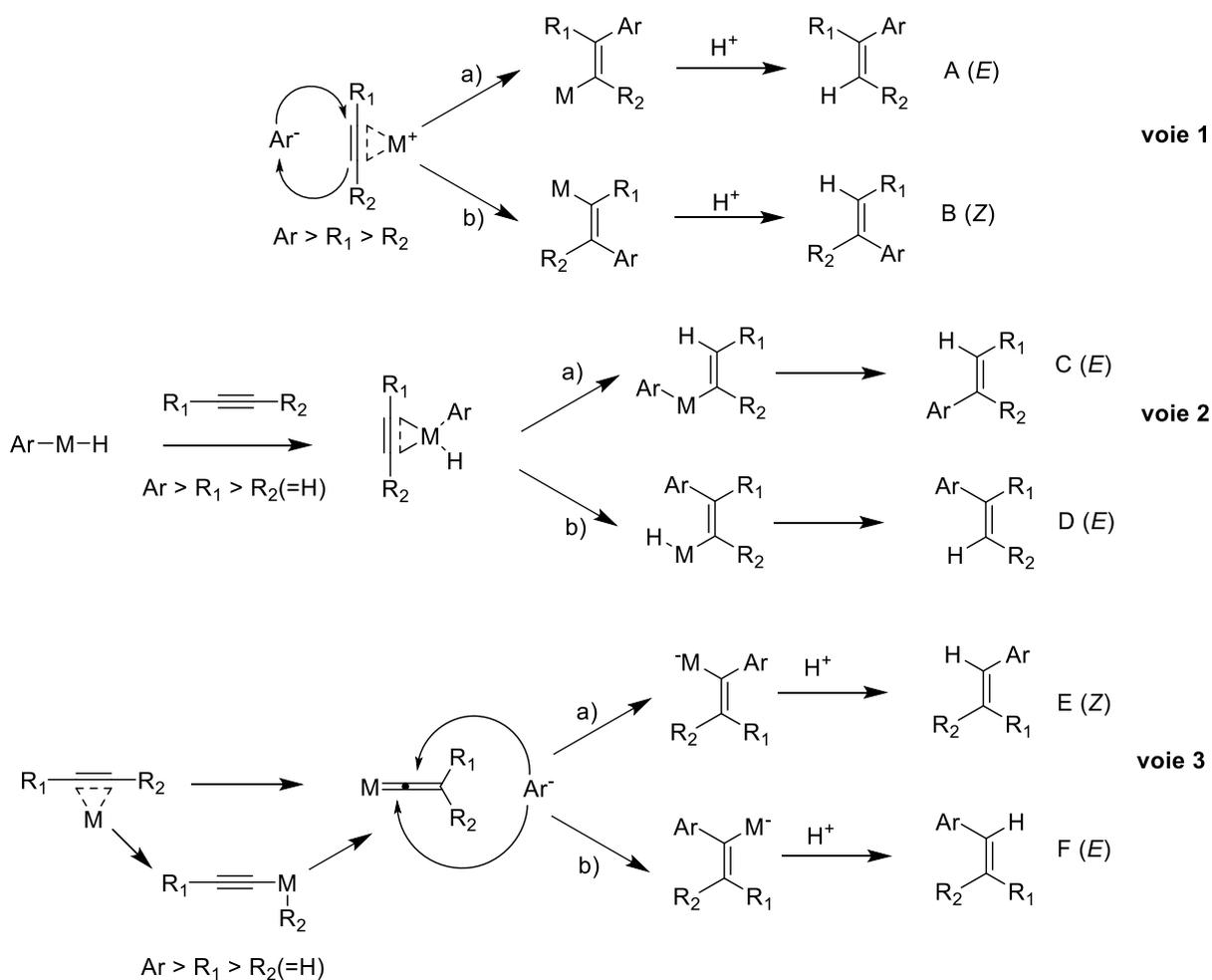


Figure 7 Différentes voies mécanistiques de réaction d'hydroarylation en catalyse organométallique

Les voies suivantes se basent sur l'insertion du catalyseur métallique dans la liaison aryle-hydrogène (Figure 7, voie 2) ou dans la liaison carbone-hydrogène de l'alcyne (Figure 7, voie 3) pour les alcynes monosubstitués. Pour les complexes « H-M-Ar », l'insertion de l'alcyne se fait dans la liaison métal-hydrogène (Figure 7, voie 2a) ou dans la liaison métal-aryle (Figure 7, voie 2b). A la suite de ce mécanisme, une étape d'élimination réductrice permet d'obtenir le produit de stéréochimie (*E*). Pour finir, dans le cas des alcynes monosubstitués, l'intermédiaire vinylidène est obtenu par migration-1,2 par addition oxydante de la liaison carbone-hydrogène sur le métal puis une étape de migration-1,3.<sup>[23]</sup> L'intermédiaire carbène subit l'attaque nucléophile du groupement aryle sur le carbone électrophile, le produit d'hydroarylation obtenu pouvant être de stéréochimie (*E*) ou (*Z*) (Figure 7, voie 3).

La régiosélectivité est fonction des conditions de la réaction. En effet, les travaux de Vladimir Markovnikov sur la régiosélectivité montre que le produit dit Markovnikov (A, B, D) est obtenu lorsque l'attaque du groupement aryle se fait sur l'intermédiaire cationique le plus stable et réciproquement, lorsque l'attaque du groupement aryle se fait sur l'intermédiaire cationique le moins stable, le produit dit anti-Markovnikov (C, E, F) est obtenu.<sup>[24]</sup> Ces modes d'activations sont des principes généraux et certaines réactivités particulières peuvent avoir lieu en fonction de la nature du catalyseur organométallique utilisé.

Dans cette partie, seules les catalyses métalliques empruntant la voie 1 présentée précédemment (Figure 7) seront détaillées avec l'usage d'alcynes activés (accepteurs de Michael) et non activés.<sup>[25]</sup> Pour chaque système catalytique, il sera détaillé :

- Les réactions intermoléculaires
- Les réactions intramoléculaires
  - Cas des phénanthrènes et de leurs dérivés
  - Version asymétrique

Le mode d'activation des insaturations carbonées vis-à-vis de l'attaque nucléophile en présence d'acides de Lewis carbophiles est directement lié au mode de coordination des liaisons multiple C-C par les métaux de transition. En effet, les métaux de transition peuvent former des complexes avec des ligands  $\pi$  comme les alcènes ou les alcynes en respectant le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson qui considère que la liaison se formant est une interaction donneur-accepteur entre le ligand et le métal. Avec ce type de modèle, plusieurs composantes permettent de former une liaison entre un centre métallique et un ligand de type alcyne, elles sont au nombre de quatre. Tout d'abord, les orbitales  $\pi$  liante de l'alcyne sont responsable de la donation  $\sigma$  (65%) tout comme une interaction  $\pi$  résulte de la rétro-donation du métal vers les orbitales  $\pi$  antiliante de l'alcyne (27%) (Figure 8, (1) et (2)). Des composantes entre les orbitales  $\pi$  orthogonales et d du métal sont présentes également. Lorsqu'il s'agit d'orbitales liantes, une donation  $\pi$  du ligand vers le métal voit le jour (7%) (Figure 8,3)). Une composante additionnelle est possible dans le cas des ligands pouvant partager quatre

électrons (cas des alcynes) on parle de rétro-donation métal-ligand, cependant elle a une faible contribution (1%) (Figure 8, (4)).<sup>[26]</sup>

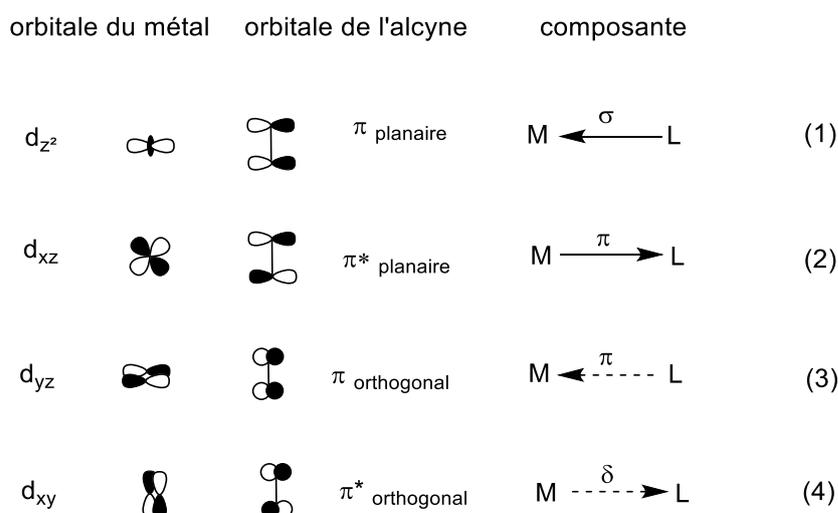


Figure 8 Représentation des composantes pour former d'une liaison de type métal/ligand

### 1.1.1.1 Catalyse par des complexes de palladium

La réaction d'hydroarylation directe d'alcynes catalysé par des espèces palladiées est une voie de synthèse pratique pour obtenir des vinyles arènes. Le produit de réaction provient de l'addition de part et d'autre de la triple liaison d'un hydrogène et d'un aryle ce qui en fait une alternative pour obtenir des styrènes et ses dérivés. La coordination de l'alcyne par un complexe de palladium (II) cationique suivie d'une substitution électrophile puis une étape de protodémétallation permet d'obtenir le dérivé styrénique (Figure 9). La réaction d'hydroarylation des alcynes peut se faire de façon intramoléculaire et intermoléculaire en fonction de la présence ou non d'un nucléophile sur le squelette de la molécule comportant la fonction alcyne.

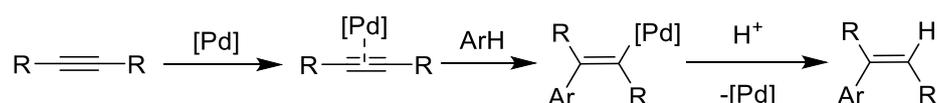


Figure 9 Représentation générale d'une réaction d'hydroarylation catalysée par un complexe de palladium

En 2000, la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes a été développée par le groupe du Pr. Fujiwara.<sup>[27]</sup> L'activation d'alcynes activés et non activés en présence de palladium permet la synthèse d'alcènes di- et tri- substitués **3** à partir d'un ratio alcyne/aryle de 1/2 (Figure 10). L'utilisation d'une source de palladium facilement accessible en milieu acide permet l'attaque nucléophile du noyau aromatique sur l'alcyne de type accepteur de Michael ou non. La diastéréosélectivité du produit **3** montre que l'addition de l'aryle et de l'hydrogène sur les triples liaisons carbone-carbone est exclusivement *trans* dans la plupart des cas.

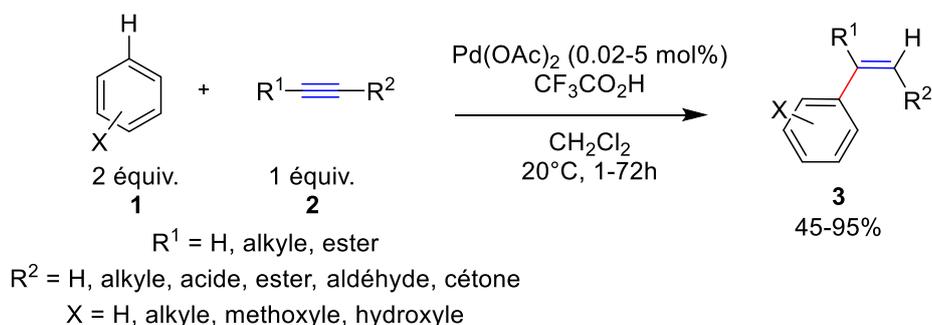


Figure 10 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub>

Des cinnamates d'alkyles **6** ont pu être obtenus par une réaction d'hydroarylation à partir de propiolate **5** (qui est un exemple caractéristique d'accepteur de Michael) en présence de palladium(II) possédant un ligand bis carbène *N*-hétérocyclique et d'acide trifluoroacétique au reflux du 1,2-dichloroéthane dans des conditions analogues aux travaux de l'équipe du Pr. Fujiwara.<sup>[28]</sup> Cependant, on peut remarquer qu'avec les conditions optimales, on se retrouve avec deux sous-produits **7** et **8** en faible quantité. L'acide carboxylique **7** résultant de l'hydrolyse en milieu acide de l'ester est obtenu à hauteur de 8% et le produit d'hydroarylation de configuration **8** (*E*) est obtenu avec un rendement de 2%. La formation de **7** est expliquée par la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel, alors que la formation de **8** s'explique par une réaction d'isomérisation *cis/trans* de la double liaison carbone-carbone dans les conditions réactionnelles (Figure 11).

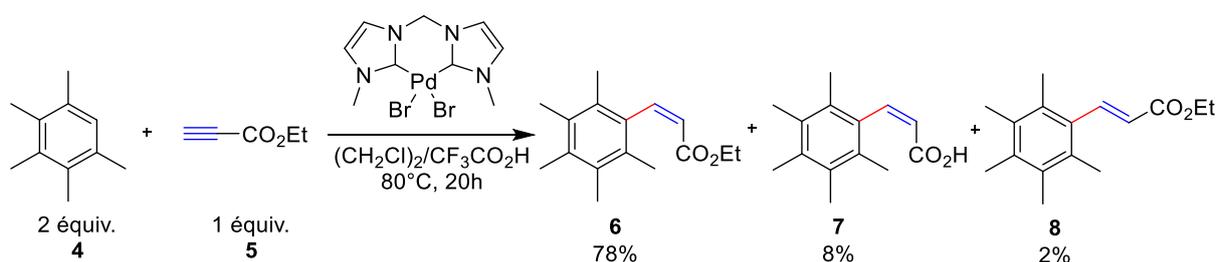


Figure 11 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par une quantité catalytique de complexe de palladium

C'est le groupe du Pr. Fujiwara, qui fut précurseur dans le domaine de l'hydroarylation intramoléculaire, impliquant des alcynes de type accepteurs de Michael, catalysée par un complexe de palladium.<sup>[29]</sup> Des dérivés d'alcynoates d'aryle et de *N*-arylalcyneamides **9** sont cyclisés en présence d'espèces cationiques palladiées pour donner des coumarines et des quinolinones **10** dans des conditions douces avec des rendements corrects à très bons (Figure 12).

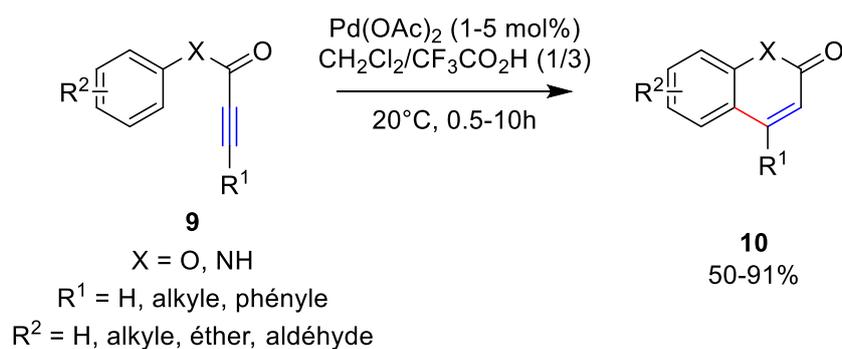


Figure 12 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub>

La synthèse de coumarines par hydroarylation d'alkyne nécessite une espèce active cationique qui est générée *in situ* pour obtenir [Pd(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) (A). Une étape de coordination entre la triple liaison carbone-carbone et le palladium a lieu pour former le complexe-η<sup>2</sup> (B). L'espèce cationique améliore l'insertion du métal dans la liaison C-H et, dans le même temps, active la triple liaison par coordination pour favoriser la formation du complexe σ-palladium-aryle (C). La migration de l'alkyne et la présence de TFA comme solvant facilitent l'hydrolyse du complexe vinyl-palladium (D) pour former le produit cyclique et régénérer le complexe organométallique. Ce mécanisme et les divers intermédiaires sont issus d'un postulat (Figure 13).

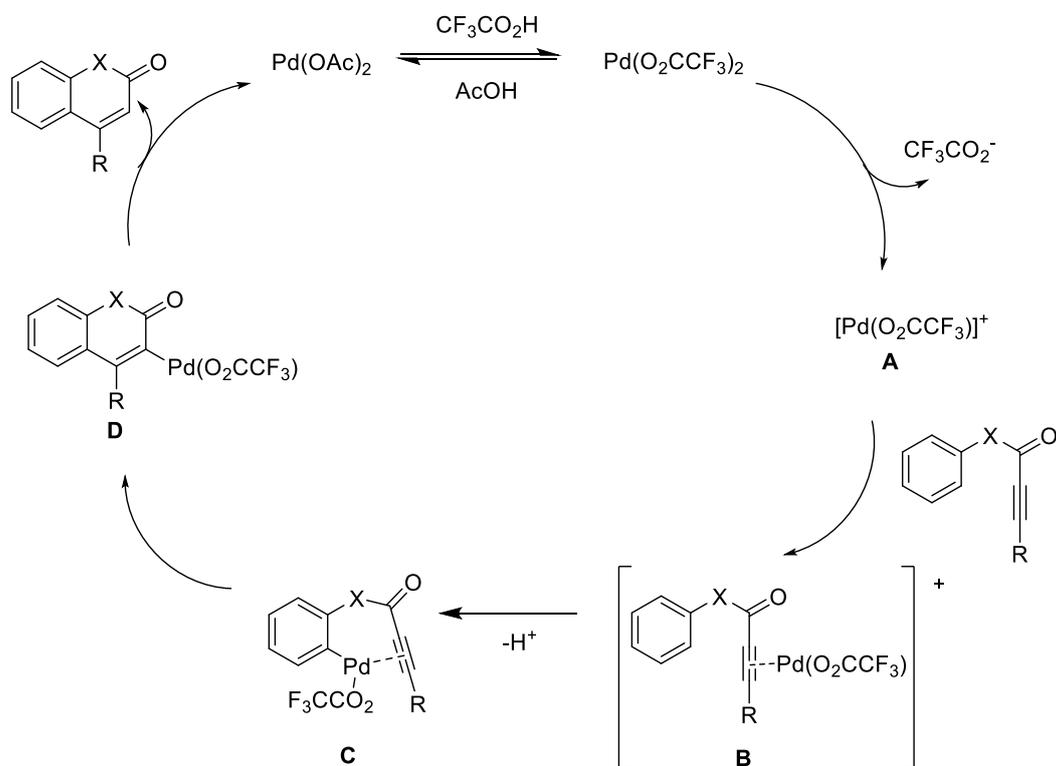


Figure 13 Cycle catalytique de la formation de coumarines et de quinolinones par réaction d'hydroarylation intramoléculaire

Une hydroarylation intramoléculaire 5-*exo-dig* catalysée au palladium a été développée par le groupe du Pr. Gevorgyan formant des dérivés du fluorène **12** en engageant des *ortho*-éthynylbiaryles **11** neutres ou pauvres

en électrons.<sup>[30]</sup> Deux hypothèses mécanistiques ont été proposées, la première consiste en une C-H activation du palladium sur l'aryle qui joue le rôle de nucléophile, la seconde consiste en un mécanisme d'activation électrophile de l'alcyne par le palladium (Figure 14).

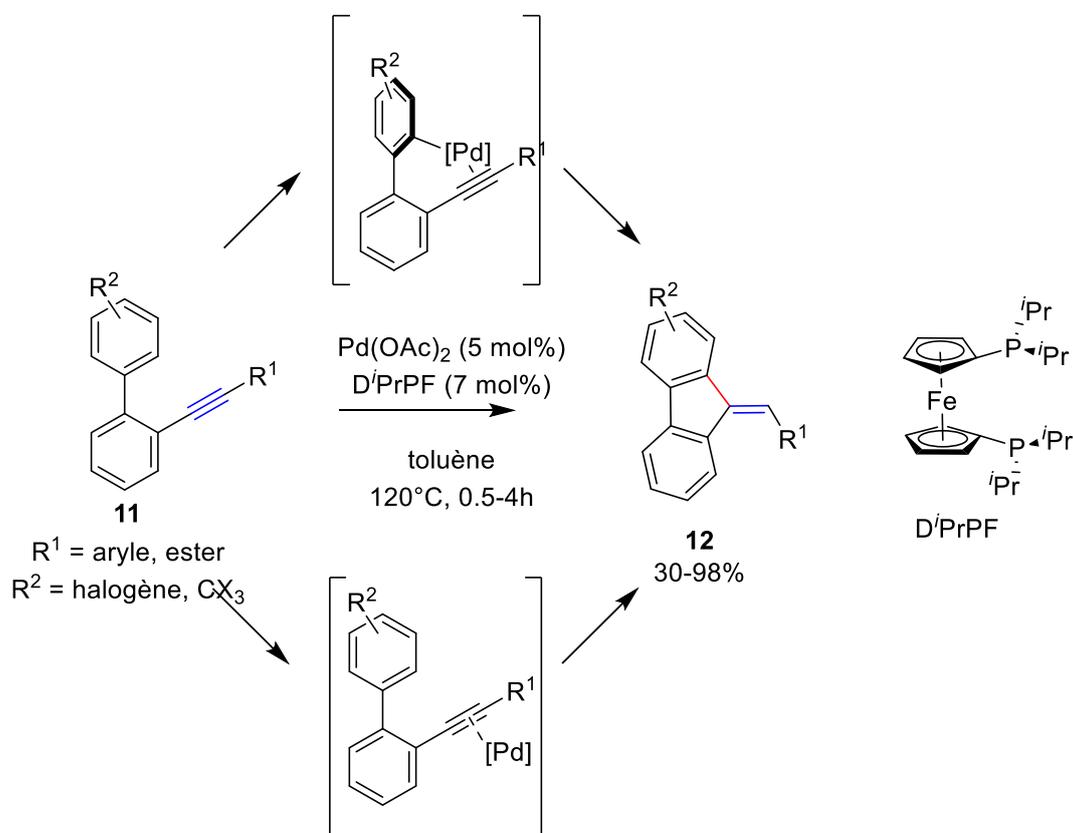


Figure 14 Réaction de cyclisation 5-exo-dig d'alcyne *via* une hydroarylation intramoléculaire

En se basant sur les travaux de l'équipe du Pr. Fujiwara, le groupe du Pr. Tanaka est le premier à s'intéresser à la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective catalysée au palladium.<sup>[31]</sup> Cette équipe propose une méthode de synthèse atroposélective de molécules biaryliées **14** à partir de *N*-alcénylaryléthynylamides **13** sous conditions catalytiques en présence d'un catalyseur cationique du palladium possédant un ligand chiral de type bisphosphine. Le fait d'avoir un motif polyaromatique sur l'atome d'azote permet d'augmenter l'encombrement par rapport à un simple phényle et ainsi d'augmenter l'excès énantiomérique. Comme on peut le voir la formation de l'intermédiaire montre une chélation bidente du métal grâce à l'alcyne et l'oxygène du groupement méthoxyle présent sur le substrat. Car lorsque le groupement oxygéné est substitué par un méthyle, le rendement et l'excès énantiomérique baissent drastiquement toute chose égale par ailleurs (32%, 64% *ee*). L'encombrement stérique entre le motif benzyle sur l'atome d'azote et les groupements aryles du ligand contrôlent la chiralité axiale pour donner le produit (*R*). La même réaction a été réalisée en présence d'un NH libre. Le rendement reste correct avec 76%, mais l'excès énantiomérique baisse énormément en atteignant tout juste 10% (Figure 15).

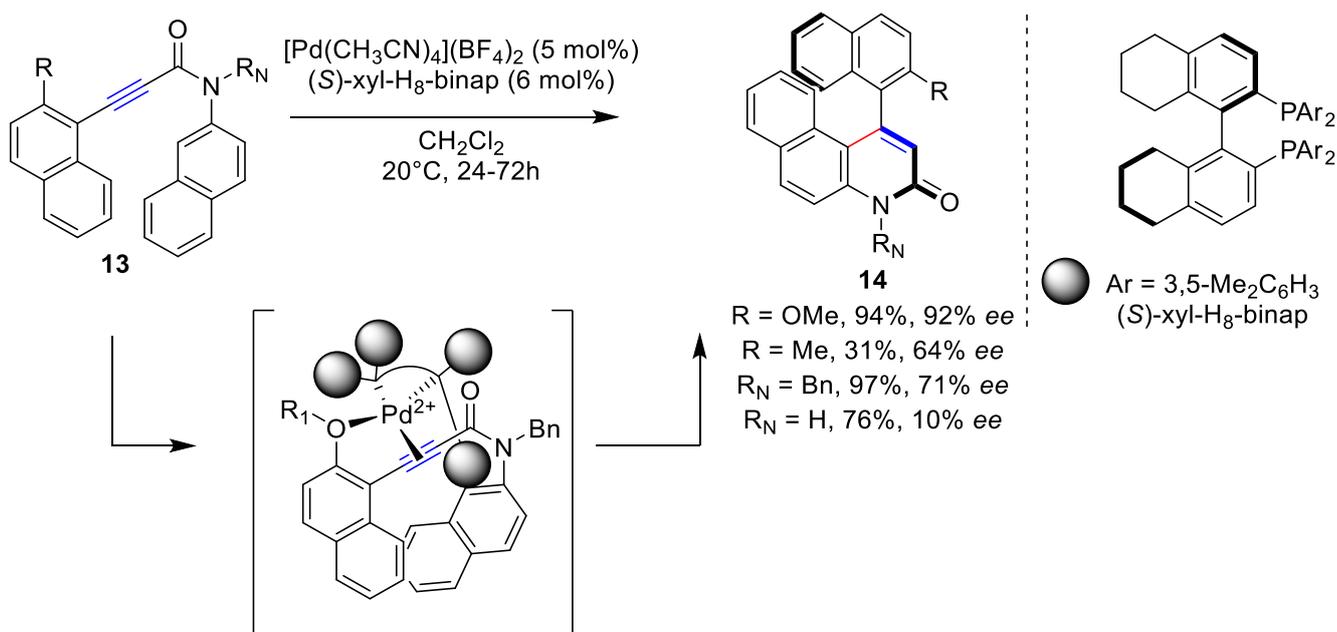


Figure 15 Réaction d'hydroarylation d'alcyne énantiosélective catalysée au palladium

### 1.1.1.2 Catalyse par des complexes d'or et de platine

A la suite de son développement de méthodologies utilisant des complexes de palladium (II) pour réaliser l'hydroarylation d'alcyne, Fujiwara *et al.* ont développé une méthode donnant en présence de complexe de platine (II) le produit d'addition *cis* **16** de façon majoritaire pour la plupart des exemples décrits.<sup>[32]</sup> Dans le cas de l'utilisation de propiolate de méthyle comme source d'alcyne terminal, le diène **18** résulte de l'addition d'une seconde molécule d'accepteur de Michael et a pu être mis en évidence avec un rendement de 6% (Figure 16). On peut remarquer que l'utilisation de conditions acides engageant du palladium (II) permet de former préférentiellement l'isomère *cis* **17**. De la même façon l'utilisation de PtCl<sub>2</sub> dans des conditions similaires favorise la formation du produit *cis* **16**.

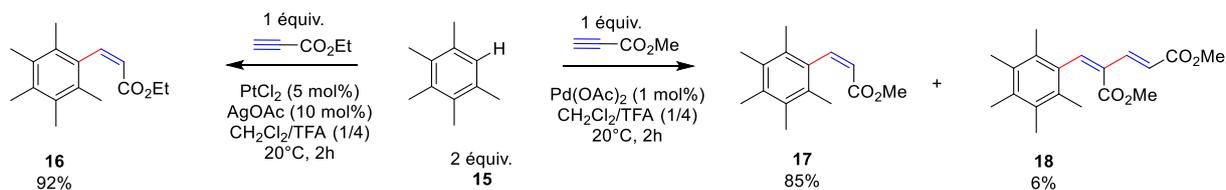


Figure 16 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par des complexes de platine et de palladium

Le mécanisme de formation du produit a été étudié par une réaction faisant intervenir le benzène deutéré. À la suite de la première hydroarylation, le platine forme le complexe de coordination  $\eta^2$  avec l'alcyne. Après glissement du métal sur la position terminale, une « deutérodémétallation » permet d'obtenir une version deutérée de l'alcène trisubstitué (Figure 17).

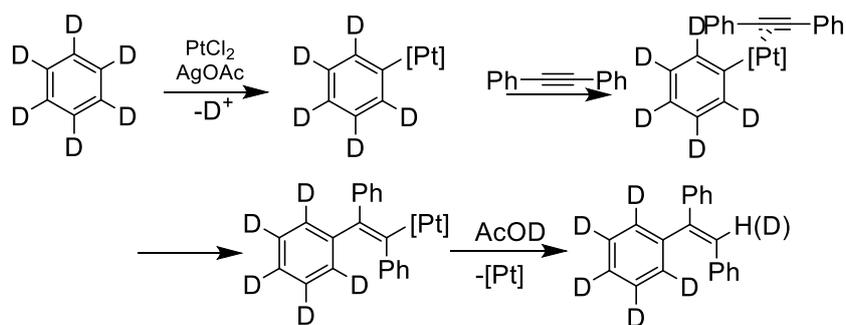


Figure 17 Etude mécanistique de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de platine

L'utilisation de sels d'or (III) permet de synthétiser des alcènes 1,1-disubstitués par 2 noyaux aromatiques. Il est important de préciser qu'il est essentiel d'avoir un système catalytique comportant  $\text{AuCl}_3$  et un sel d'argent ( $\text{AgSbF}_6$ ). Des contre-ions moins coordinants sont fréquemment utilisés pour obtenir des catalyseurs actifs « en l'état ». Les sels en solution vont se dissocier et permettre au substrat de réagir avec une espèce métallique qui se forme *in situ*. La nature des contre-ions influence énormément le caractère cationique du métal et donc sa réactivité. De façon générale, pour n'importe quel métal, on peut représenter la stabilité et l'activité catalytique sur une même échelle. L'introduction des différents ions se fait par une étape de métathèse d'anions reposant par exemple sur le caractère halophile de l'ion  $\text{Ag}^+$ . Le caractère non-coordinant de certains anions permet de libérer le site de coordination et d'augmenter l'activité catalytique du métal. En général, l'utilisation de sels d'argent en présence d'halogénure métallique va générer un halogénure d'argent qui va précipiter et déplacer l'équilibre vers la formation de l'espèce active métallique (Figure 18).<sup>[33]</sup>

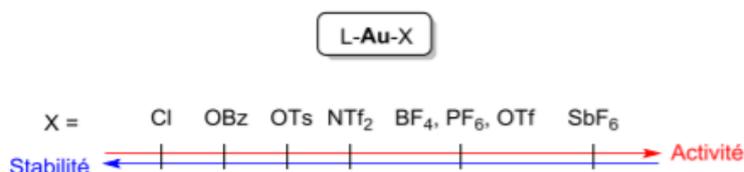


Figure 18 Représentation de la stabilité et de l'activité d'un complexe en fonction de son contre-ion

La sélectivité de la réaction nous donne le produit d'addition Markovnikov (Figure 19). Les complexes d'or (I) stabilisés par des phosphines monodentates ont montré leur efficacité en présence de trifluorure de bore diéthyle étherate qui joue le rôle de co-catalyseur. Lors de la réaction, le sous-produit résultant de la double hydroarylation **24** est obtenu avec un minimum de 5%. L'inconvénient de cette méthodologie peut être l'utilisation d'un grand nombre d'équivalents de nucléophile par rapport à l'alcyne.<sup>[34]</sup>

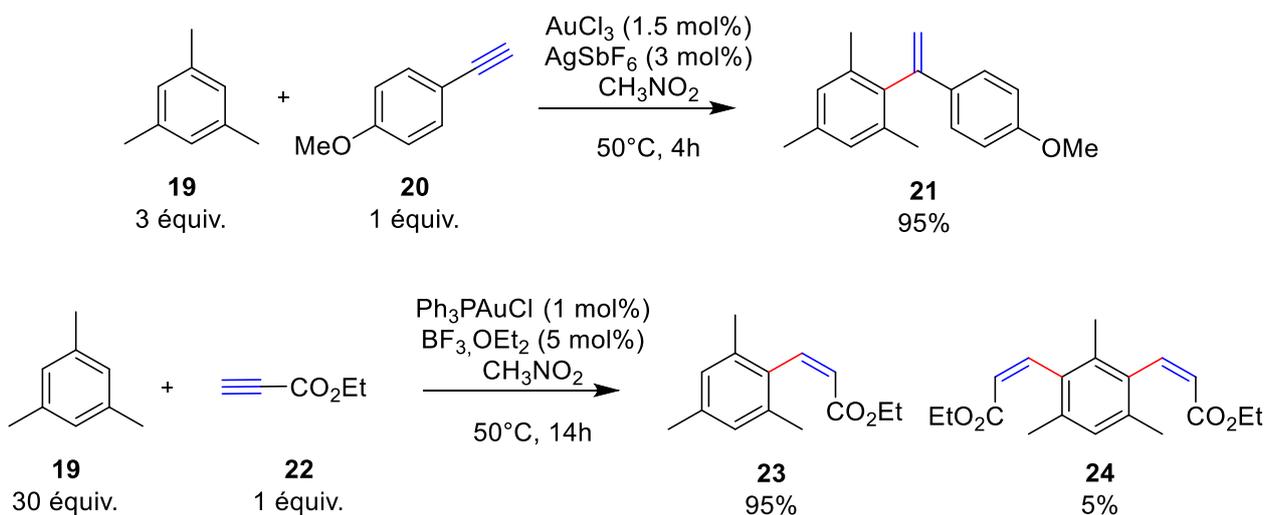


Figure 19 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par des complexes d'or

Des familles d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été synthétisées en utilisant les principes de l'économie d'atome et de catalyse en présence de platine (IV) au reflux du toluène (Figure 20). Des naphthalènes **26** ainsi que des composés polycycliques contenant des hétéroatomes fonctionnalisés ont été synthétisés avec cette méthode en utilisant des alcynes activés **25**.<sup>[32]</sup> Par comparaison, plusieurs catalyseurs ont été testés et notamment des complexes d'or (I) et (III) en milieu acide (10 mol% TfOH) et en présence ou non de sels d'argent. Le produit est obtenu avec un rendement faible de 20%. Cette méthode a l'avantage d'être compatible avec des substrats ayant des noyaux aromatiques substitués par des halogènes, des éthers, des esters et des acétals. Un benzofurane fonctionnalisé a été synthétisé avec cette méthode à partir d'un substrat ayant comme noyau aromatique un furane avec un rendement de 67%.

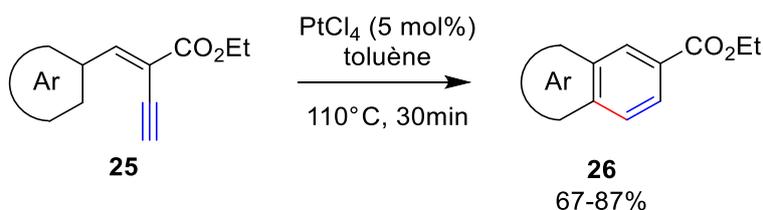


Figure 20 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de platine

Récemment une étude sur la complémentarité et la différence de réactivité entre le platine et le palladium sur le même substrat a été décrite (Figure 21).<sup>[35]</sup> L'utilisation catalytique de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sous chauffage thermique en présence de triphénylphosphine favorise la cyclisation offrant le produit 3-méthylènebenzoxazine **28** résultant d'une réaction d'hydroamination. Le rôle de la triphénylphosphine n'est pas clairement établi mais pourrait probablement servir de base de Brønsted aidant l'étape initiale d'hydropalladation et former l'espèce active.<sup>[36]</sup> Dans un premier temps, une étape de déprotonation de l'azote par la triphénylphosphine permet d'obtenir l'anion correspondant. Une étape d'hydropalladation de l'alcyne par une espèce cationique de palladium donne l'intermédiaire vinylapalladium. La β-élimination d'un proton offre l'allène qui part une étape d'hydropalladation

fourni l'intermédiaire  $\pi$ -allylpalladium. Cette espèce subit l'attaque nucléophile de l'azote pour donner le produit d'hydroamination et régénérer le catalyseur.

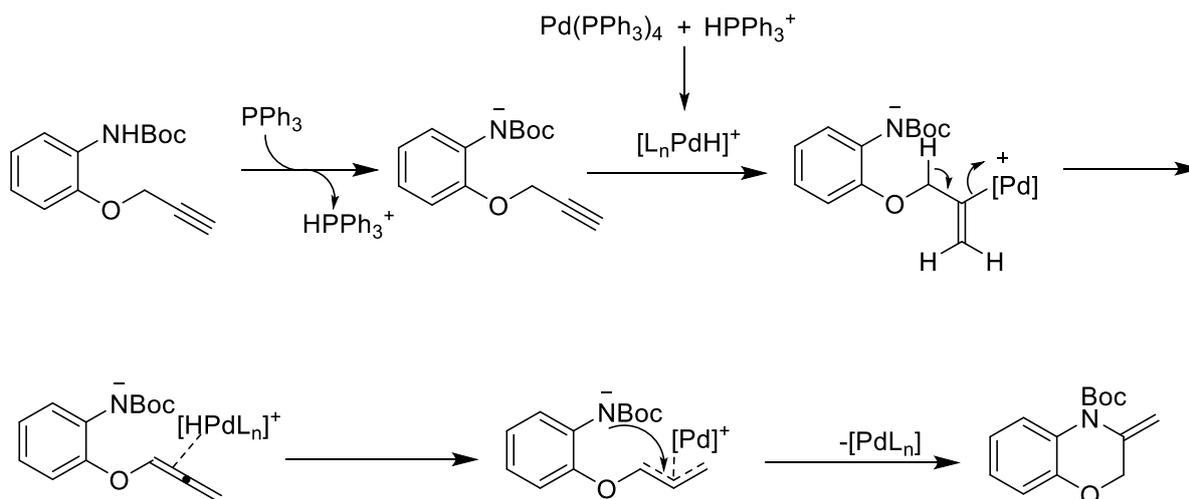
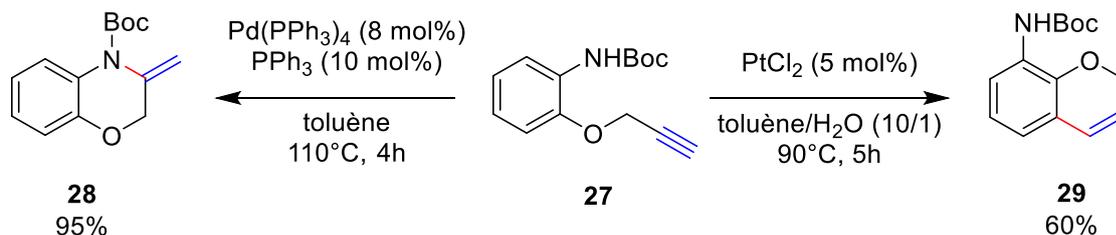


Figure 21 Mécanisme de la réaction de N-cyclisation pour la formation de 3-méthylènebenzoxazine **28**

Le substrat en présence de  $\text{PtCl}_2$  à  $90^\circ\text{C}$  dans le toluène et l'eau initie la réaction et forme le produit d'hydroarylation avec un rendement de 60%. Il est évident que cette réactivité divergente, s'explique par un mécanisme différent des deux catalyses métalliques.<sup>[37]</sup> Pour le cas du platine, il y a dans un premier temps complexation avec l'insaturation, ici un alcyne (I). Des calculs de densité fonctionnels (DFT), ont montré que le produit de cyclisation 6-*endo*-dig pouvait être obtenu par mécanisme de type Friedel-Craft.<sup>[38]</sup> Le cation vinylique résultant du glissement du métal le long de la liaison carbone-carbone tout en subissant l'attaque nucléophile d'un carbone du noyau aromatique (II). L'élimination d'un proton permet (III) permet de réaromatiser et de régénérer le catalyseur en obtenant le composé **29** (Figure 22).

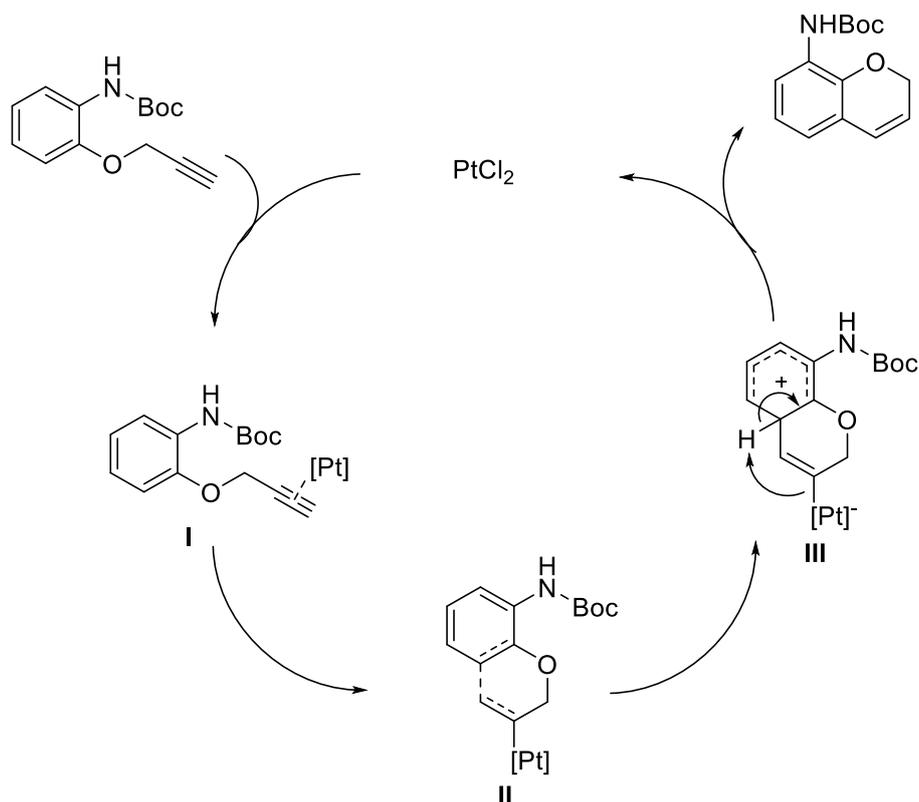


Figure 22 Mécanisme de la réaction de C-cycloisomérisation pour la formation de (2H-chromen-8-yl)carbamate de tert-butyle **29**

La réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysé par des complexes métalliques peut fournir d'autres HAPs. Au début des années 2000, le professeur Fürstner a montré que des dérivés de phénanthrènes pouvaient être obtenus en présence de complexes de platine ou d'or.<sup>[39,40]</sup> Cette méthodologie est relativement efficace pour obtenir des HAP avec des rendements corrects à bons. Cependant, les deux isomères **31** et **32** obtenus sont en mélange et non séparables (Figure 23). Malgré tout, le produit **31** résultant de la cyclisation 6-*endo* de l'éthynylbiphényle **30** est obtenu en façon très majoritaire.

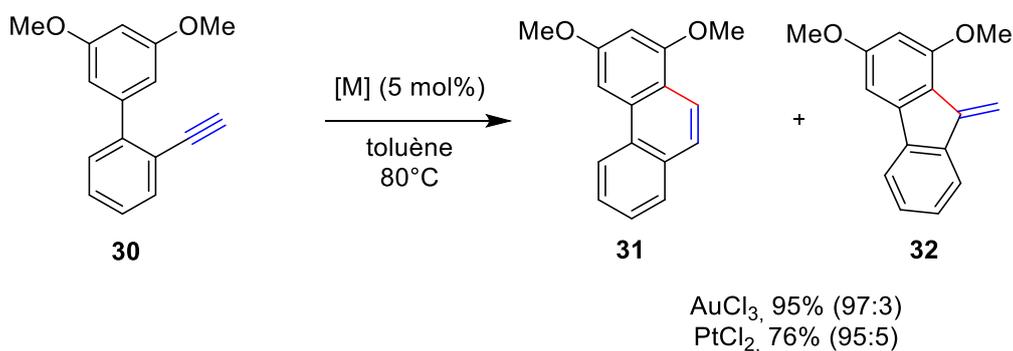


Figure 23 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par des complexes de platine et d'or pour la formation de **31** et **32**

Cependant, lorsque l'alcyne est substitué par un groupement *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe (molécule **33**) en présence de 5% de PtCl<sub>2</sub> à 100°C dans le toluène, le ratio entre les deux produits chute à 60 : 40 en faveur du phénanthrène **34** résultant de la cyclisation 6-*endo* avec un bon rendement de 87% (Figure 24).

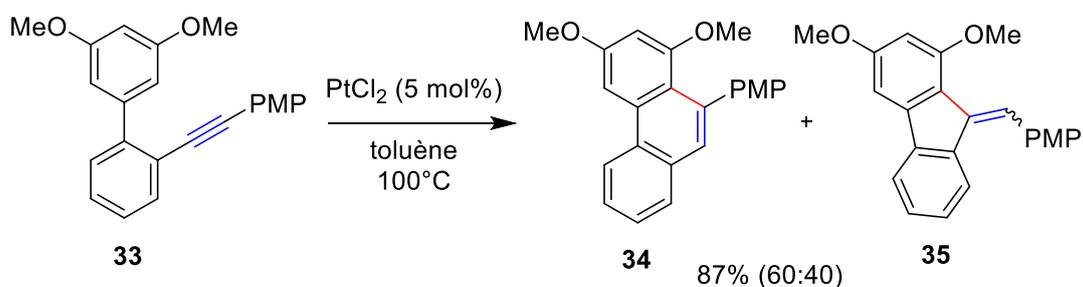


Figure 24 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de platine pour la formation de **34** et **35**

Des réactions intramoléculaires d'hydroarylations permettent de synthétiser des régioisomères de phénanthrènes en présence de  $\text{AuCl}_3$  ou d' $\text{AuCl}$ . Le groupe du Pr. Fürstner a démontré que le degré d'oxydation du complexe d'or avait une importance sur la nature de l'intermédiaire et ainsi sur le régioisomère obtenu. Le pouvoir de rétrodonation de l'or(III) étant plus faible, l'intermédiaire réactionnel se rapprochera d'une hydroarylation de type Friedel-Crafts de triple liaison *via* une cyclisation 6-*endo*-dig (Figure 25).<sup>[39,40]</sup> En contraste, le complexe  $\text{AuCl}$  étant plus riche en électron la rétrodonation est plus importante et permet de passer par l'intermédiaire vinylidène ce qui favorise la formation du régioisomère du phénanthrène (voie 3, Figure 7). Cependant, ces résultats semblent se limiter aux cas des alcynes substitués par des halogènes. Après l'étude de leurs travaux, des calculs théoriques ont permis d'appuyer les résultats expérimentaux et les hypothèses mécanistiques avancées par le groupe de Fürstner.<sup>[41]</sup>

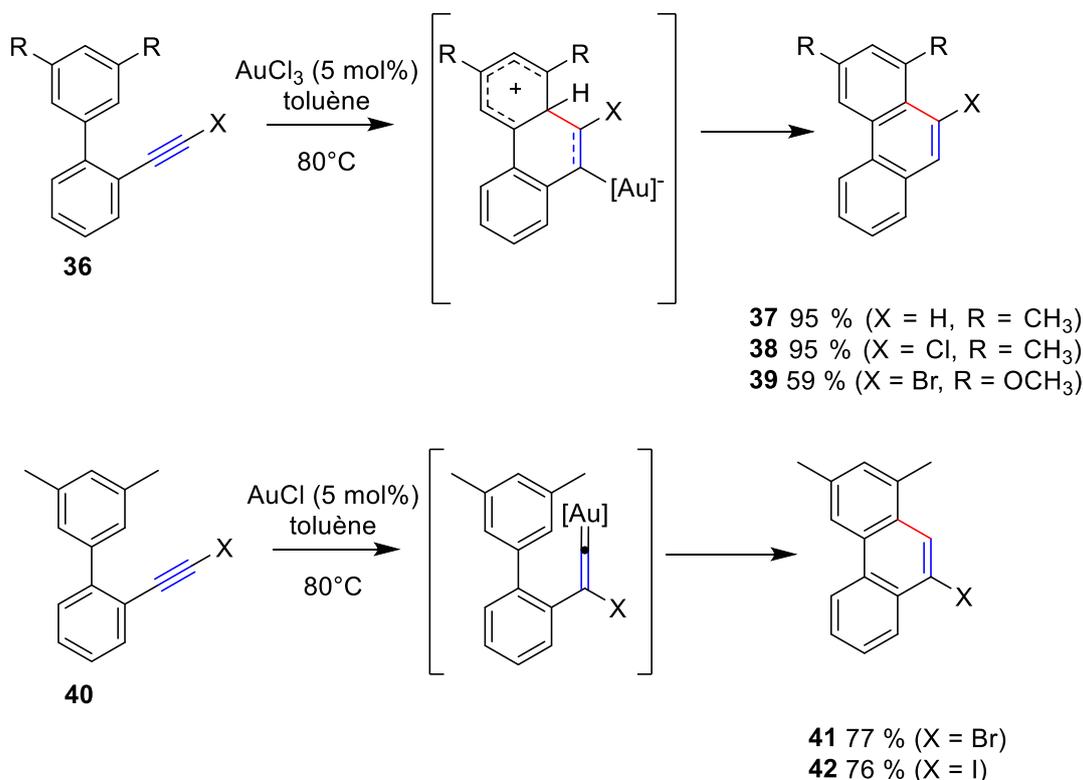


Figure 25 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par des complexes d'or

L'hydroarylation intramoléculaire de dérivés d'aniline est un moyen rapide et efficace d'obtenir des quinoléines et dihydroquinoléines **44** (DHQs) qui sont des motifs d'intérêt biologique.<sup>[42]</sup> La cyclisation de *N*-propargyltosylanilines **43** en présence d'un catalyseur d'or cationique  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$  permet de synthétiser des 1,2-DHQs dans des conditions plus douces et avec de meilleurs rendements en comparaison des cyclisations catalysées par des complexes de Pt(II) (Figure 26).<sup>[43,44]</sup>

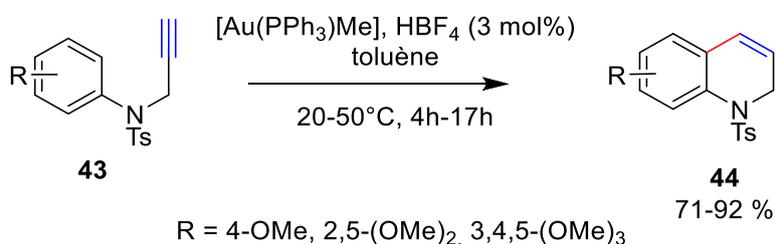


Figure 26 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

Dans le cas où le substrat porte un groupement directeur comme le *N*-méthoxyamide **45**, la régiosélectivité de l'hydroarylation catalysée à l'or peut être contrôlée par l'encombrement stérique et les propriétés électroniques du ligand. La haute régiosélectivité de l'ortho cyclisation **47** sur la position la plus encombrée est favorisée par l'utilisation de sels d'or(I) électrophiles en utilisant des ligands de type phosphite. Par opposition, lorsque des sources d'or(I) substituées par des phosphines possédant un caractère  $\sigma$ -donneur plus élevé sont utilisées, la formation de 1,2-DHQs **46** par une cyclisation exclusivement en *para* du groupement directeur *N*-méthoxyamide est observée (Figure 27).<sup>[45]</sup>

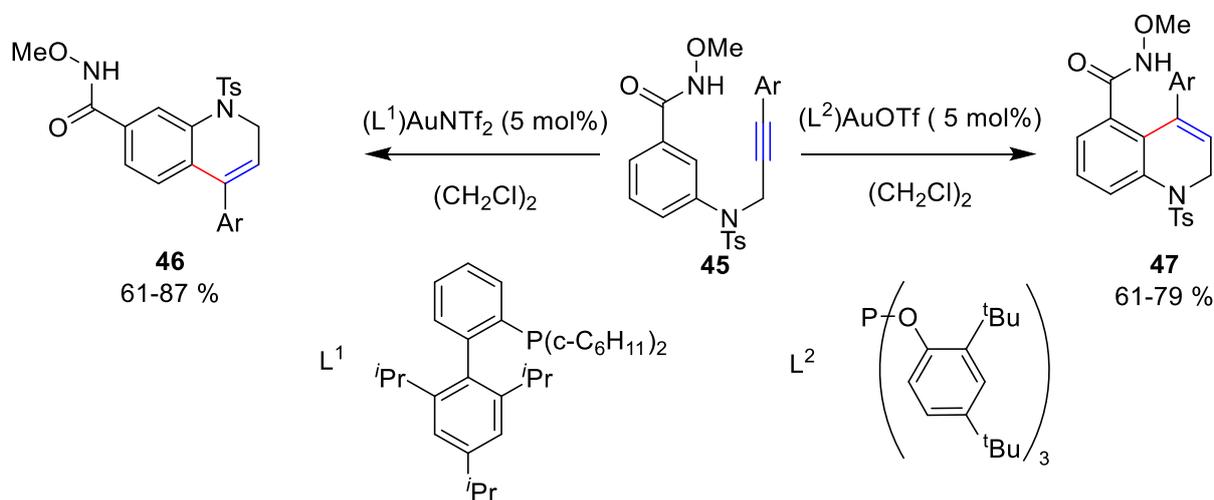


Figure 27 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

De façon complémentaire, une méthode de cyclisation de propargylanilines trifluorométhylées **48** catalysée par des complexes d'or (I) cationiques permet d'accéder à des quinoléines **49** au reflux du toluène. Les substrats ont l'avantage d'être facilement préparés à partir d'iodure d'imidoyle et d'alcynes (Figure 28).<sup>[46]</sup>

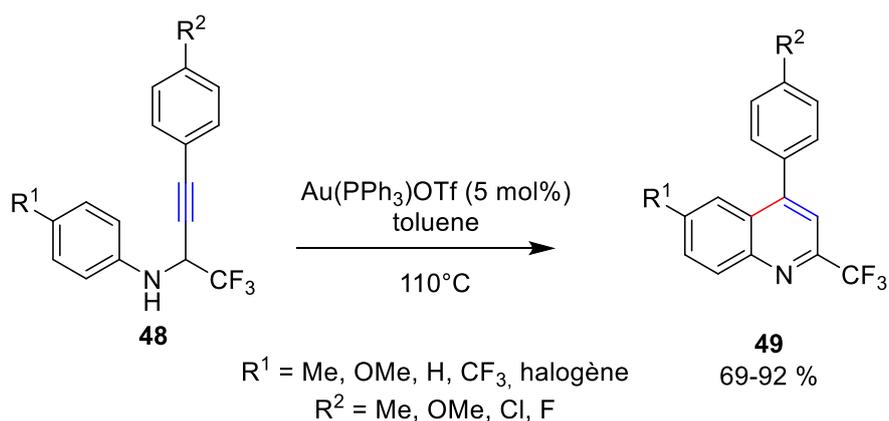


Figure 28 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

Pour le mécanisme, dans un premier temps, l'espèce cationiques d'or(I) active se coordine à la triple liaison pour générer l'intermédiaire **A**. Cet intermédiaire subit l'attaque nucléophile intramoléculaire par le carbone en position *ortho* de l'aniline pour donner l'intermédiaire **B** et régénérer le catalyseur à l'or. L'oxydation suivante de l'intermédiaire DHQ **C** par le dioxygène de l'air produit la quinoléine correspondante (Figure 29).

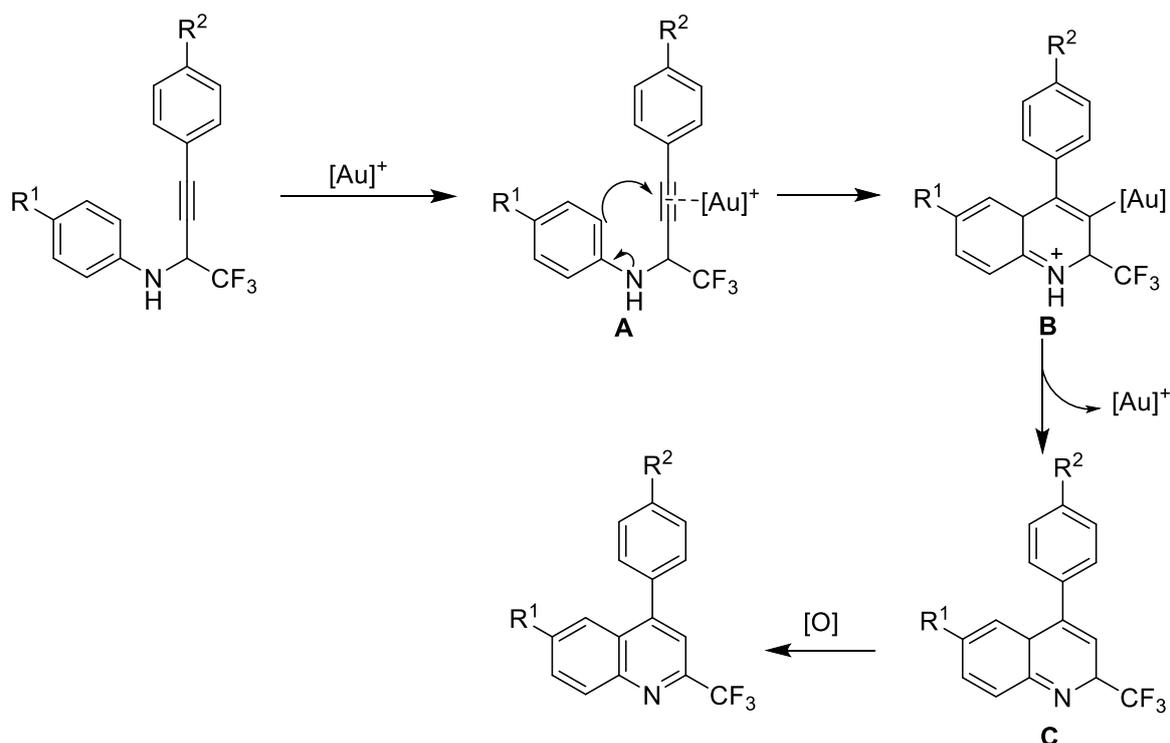


Figure 29 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

Des ligands très élaborés ont été développés pour la catalyse organométallique à l'or.<sup>[47]</sup> Comparé aux diverses espèces d'or(I) utilisées de façon classique ( $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ ,  $\text{Me}_3\text{PAuCl}$ ), les complexes d'or substitués par une phosphine contenant deux groupements cationiques cyclopropéniums a montré une cinétique bien supérieure

ainsi qu'une meilleure sélectivité pour la formation du produit **51** bien qu'un sous-produit résultant de la cyclisation 7-*exo*-dig puisse être obtenu (Figure 30).

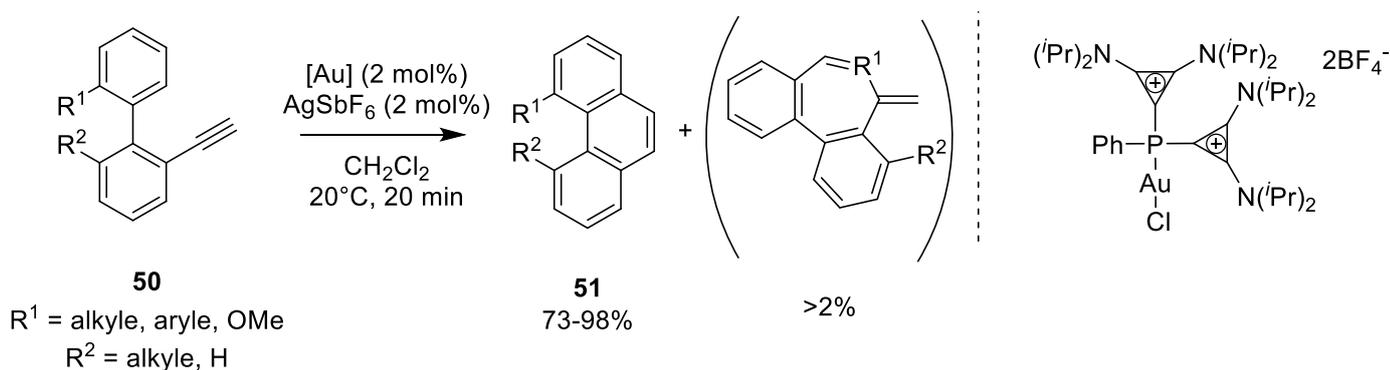


Figure 30 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

La catalyse à l'or(I) est un outil permettant d'obtenir des produits de cycloisomérisation. Il s'avère que l'or complexé à une phosphine chirale peut transférer cette chiralité pour former des molécules à chiralité axiale. Pour la synthèse atroposélective de quinolinones **52**, **53** et de coumarines substituées, l'inconvénient de cette méthodologie réside dans l'emploi d'un taux de catalyseur relativement élevé, allant jusqu'à 20 mol %, et dans l'utilisation de ligands phosphorés très coûteux.<sup>[48]</sup> L'excès énantiomérique modéré obtenu est lié à la faible induction asymétrique observée avec les complexes d'or (I) qui possèdent une géométrie linéaire où le ligand chiral et le substrat sont placés à 180° l'un de l'autre (Figure 31).

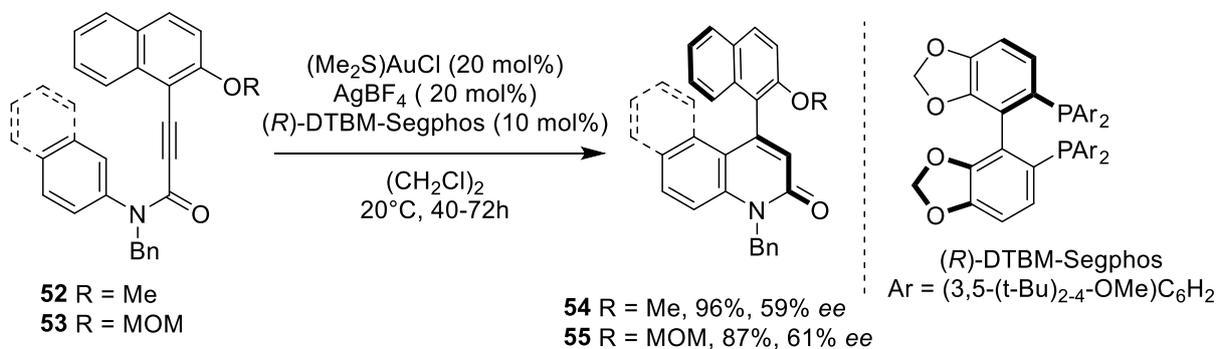


Figure 31 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et d'un ligand chirale

Suite à la synthèse atroposélective de quinolinones et de coumarines, l'équipe du Pr. Ken Tanaka a reporté une variante en substituant l'atome d'azote ou d'oxygène par un carbone sp<sub>3</sub> **52-53** en présence du complexe Au(I)/(*R*)-xyl-binap dans des conditions douces. L'hydroarylation intramoléculaire atroposélective d'alcyones **53** produit des biaryles **55** possédant une chiralité axiale. Les rendements de cette réaction sont bons à excellents, jusqu'à 98%, cependant les excès énantiomériques restent faibles à modérés n'excédant pas les 67% (Figure 32).<sup>[49]</sup>

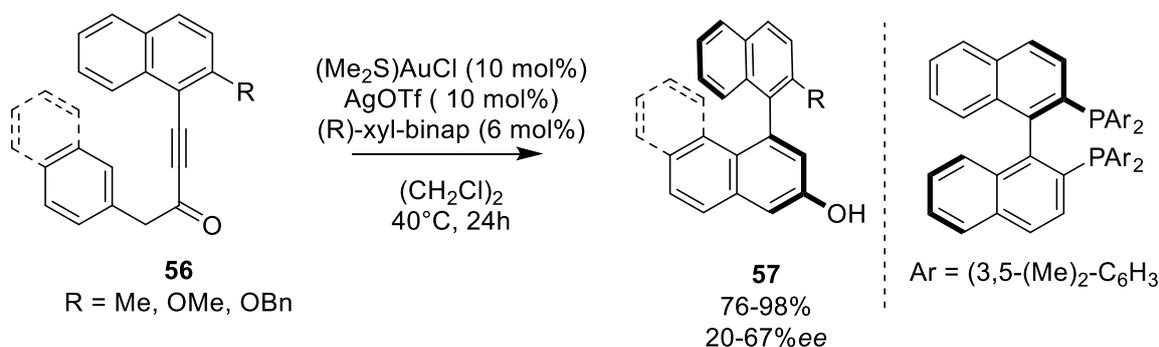


Figure 32 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et d'un ligand chiral

En exploitant la même approche, un squelette symétrique possédant quatre fonctions alcynes permet en présence du même système catalytique d'obtenir des aza[10]helicènes **57** *via* une quadruple hydroarylation intramoléculaire avec des rendements modérés et de très bons excès énantiomériques. Le fait d'augmenter le nombre d'hydroarylations permet d'augmenter de façon statistique l'excès énantiomérique, de ce fait on obtient un excès énantiomérique très bon de 93% d'après le principe de Horeau.<sup>[50]</sup> Même si la réaction montre une bonne énantiosélectivité, il est important de montrer que la quantité de catalyseur d'or engagée dans cette réaction est élevée avec un taux catalytique de 60 mol% (Figure 33).<sup>[51]</sup>

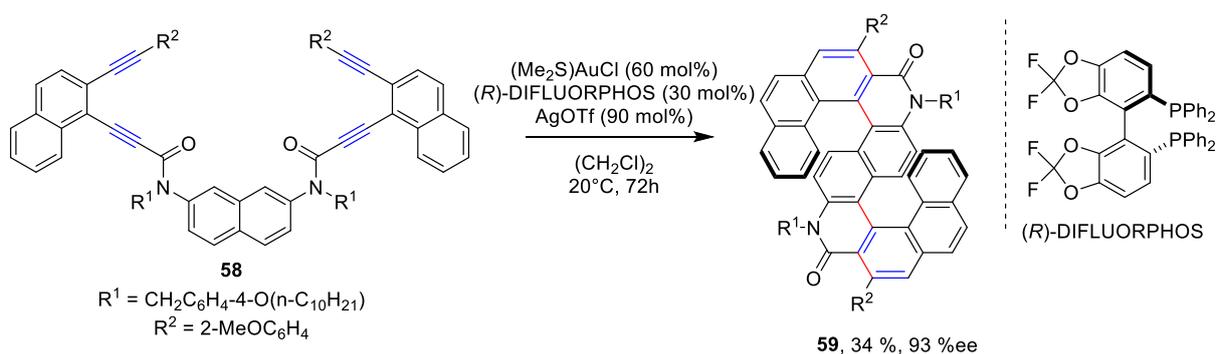


Figure 33 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et d'un ligand chiral pour la synthèse d'hélice

De la même façon, il est possible d'obtenir des carbo[6]helicènes **61** par hydroarylation intramoléculaire de diynones **60** suivi d'une méthylation. Comparant la synthèse d'aza[6]helicène **59** à la synthèse de carbo[6]helicènes **61**, la substitution de l'azote par un carbone engendre une baisse de la nucléophilie du motif alkylnaphtalène.<sup>[52]</sup> Il a été montré que les helicènes possédant une fonction phénol libre sont instable à l'air. Pour des raisons de stabilité, une étape de méthylation permet donc d'obtenir le carbo[6]helicènes **61** avec des rendements faibles à bons et des excès énantiomériques inférieurs à 74% (Figure 34).

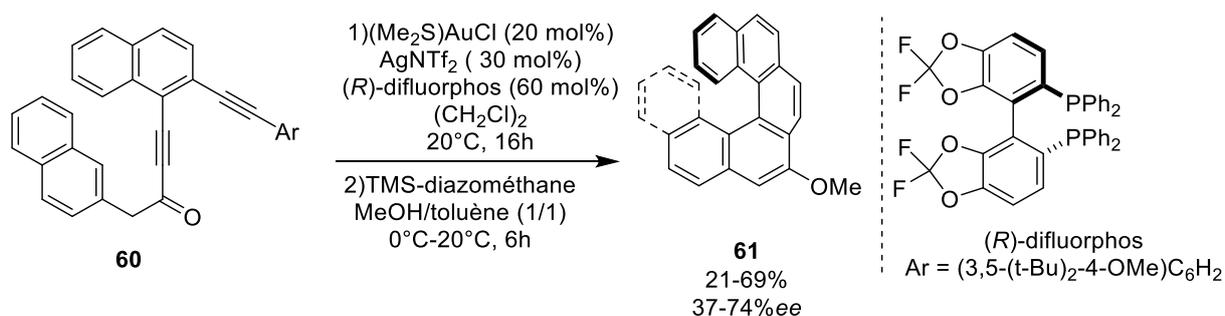


Figure 34 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et d'un ligand chiral

Un grand nombre de réactions énantiosélectives et atroposélectives ont permis de synthétiser des molécules chirales en utilisant des complexes d'or carbophiles dans des conditions douces à température ambiante. Cependant les excès énantiomériques de ces réactions restent faibles et les taux catalytiques élevés.

### 1.1.1.3 Catalyse par des complexes de mercure

Malgré sa découverte précoce en 1852 par Frankland, les organomercuriels (composé organométallique contenant une liaison carbone-mercure) ont vu leurs applications limitées comparés aux autres composés organométalliques. Cela étant dû notamment à sa toxicité humaine élevée qui endommage notamment le système nerveux mais également à sa toxicité pour l'environnement.<sup>[53,54]</sup> Cependant, de nouveaux composés ont permis d'approfondir et de développer des applications en synthèse organique grâce au organomercuriels pour la synthèse d'hétérocycles ou de propionates.<sup>[55]</sup>

Des conditions neutres ou acides, permettent de réaliser des réactions de solvomercuration pour obtenir le produit d'addition *anti* avec de bons rendements pour la synthèse de molécules possédant des propriétés biologiques intéressantes (Figure 35).<sup>[56]</sup> Cependant, il est nécessaire d'utiliser 1 équivalent de complexe de mercure pour obtenir l'intermédiaire vinylmercure. Pour pouvoir réaliser l'étape d'hydrodémétallation, il est indispensable d'utiliser une source d'hydrure, dans ce cas-là, un réducteur comme le tétrahydroborate de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) est nécessaire pour obtenir le produit **63**.

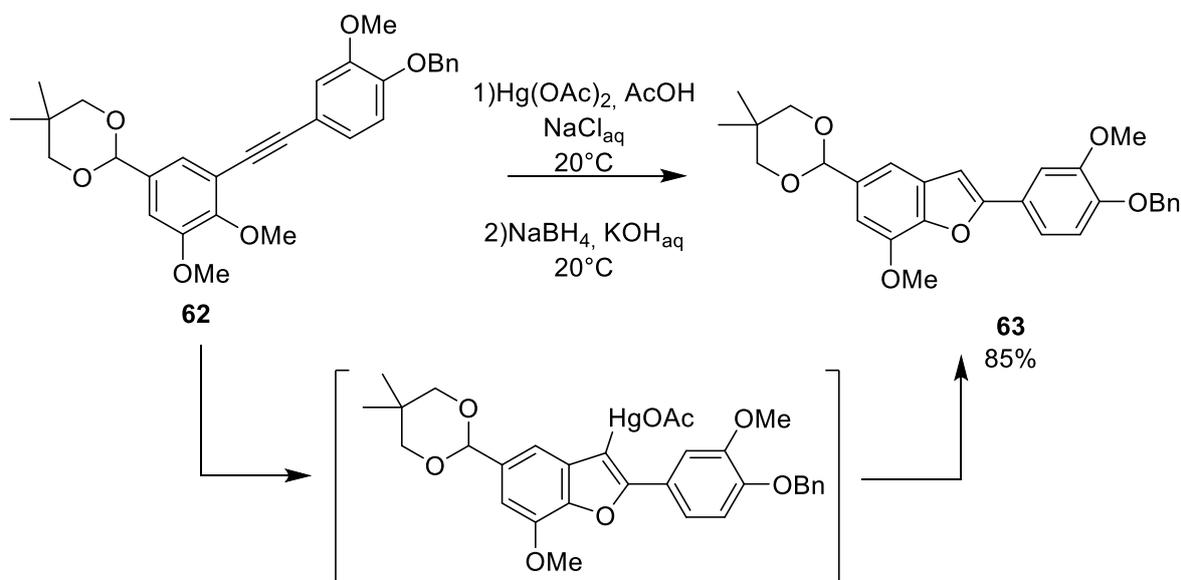


Figure 35 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

L'introduction de sels de trifluorométhanesulfonate de mercure a permis de développer une alternative catalytique et montré une grande efficacité comme agent de cyclisation envers les alcènes pour la synthèse de terpénoïdes polycycliques **65**.<sup>[57]</sup> Le premier exemple d'hydroarylation d'alcynes **64** utilisant des complexes de mercures comme  $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ - (tétraméthylurée)<sub>3</sub> a été décrite par l'équipe du Pr. Mugio Nishizawa montrant des activités catalytiques accrues comparé au simple  $\text{Hg}(\text{OTf})_2$  (Figure 36).<sup>[58]</sup>

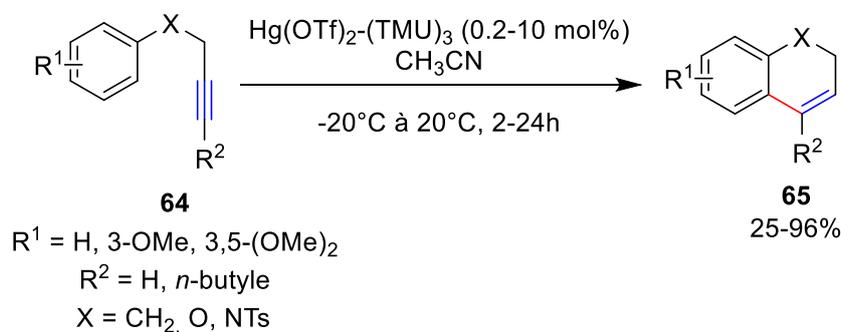


Figure 36 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

L'acide trifluorométhanesulfonique qui est généré *in situ* permet de réaliser l'étape de protodémercuration. La réaction est exclusivement 6-*endo* car la formation du cation *anti*-Markovnikov n'est pas favorable pour obtenir le produit 5-*exo*. Cette méthodologie au mercure est remarquable par ses conditions douces et son efficacité pour obtenir des dihydronaphtalène (Figure 37).

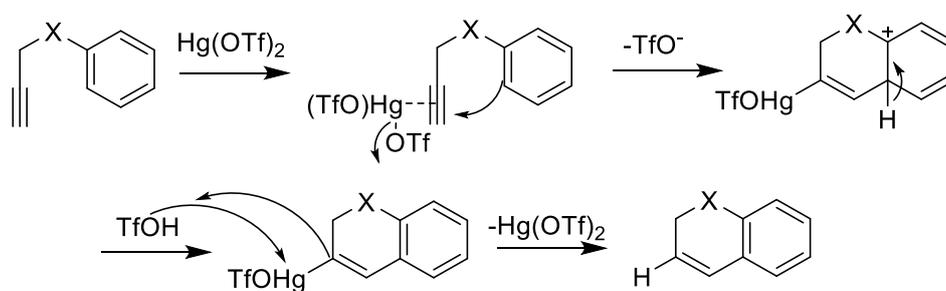


Figure 37 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

Des recherches complémentaires sur les hydroarylations d'alcynes avec pour nucléophile des furanes en présence de  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  et de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  comme additif ont été menées par le même groupe de recherche. En présence d'alcynes vrais, le produit **67** résultant d'une cyclisation 6-*exo* sera formé tandis, qu'en présence d'alcynes di-substitués, le produit **68** résultant d'une cyclisation 7-*endo* sera observé (Figure 38). Il est important de noter qu'aucune réactivité n'est observée en présence de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  seul, et que dans les conditions optimisées, il peut être remplacé par TfOH dans les mêmes proportions.<sup>[59]</sup> Lorsque le substrat **66** comporte des fonctions esters, le produit d'hydroarylation est obtenu avec un rendement de 91% sans hydrolyse de ce dernier, et ce même dans des conditions acides. L'utilisation de triflate de mercure sur support solide a aussi permis de réaliser des hydroarylations intramoléculaires en flux continu.<sup>[60]</sup>

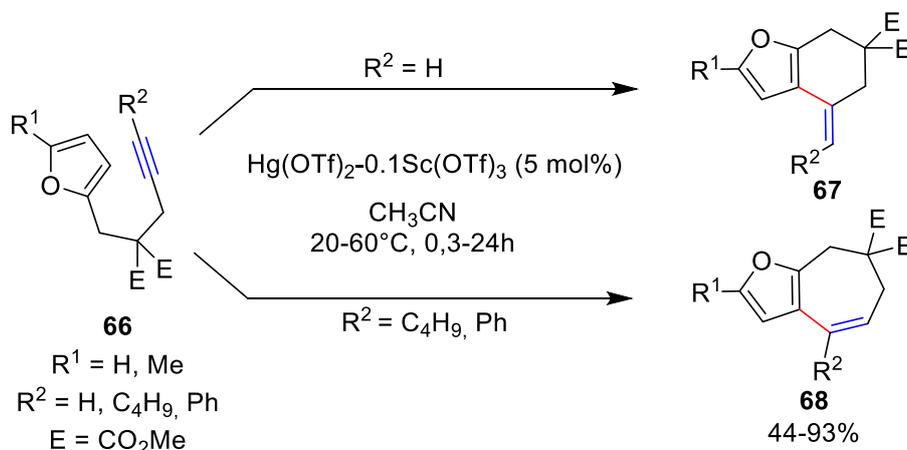


Figure 38 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

Pour le mécanisme, une première étape est la formation du complexe organomercuriel suivie de la formation du cation cyclique oxonium issu de l'ouverture de l'intermédiaire cationique spirocyclique. Une étape de déprotonation, qui génère de l'acide trifluorométhanesulfonique, permet d'obtenir l'intermédiaire vinylmercure. Une étape de protonation via l'acide trifluorométhanesulfonique formé précédemment donne l'intermédiaire oxonium qui par démercuration fournit le produit d'hydroarylation et régénère le catalyseur (Figure 39).

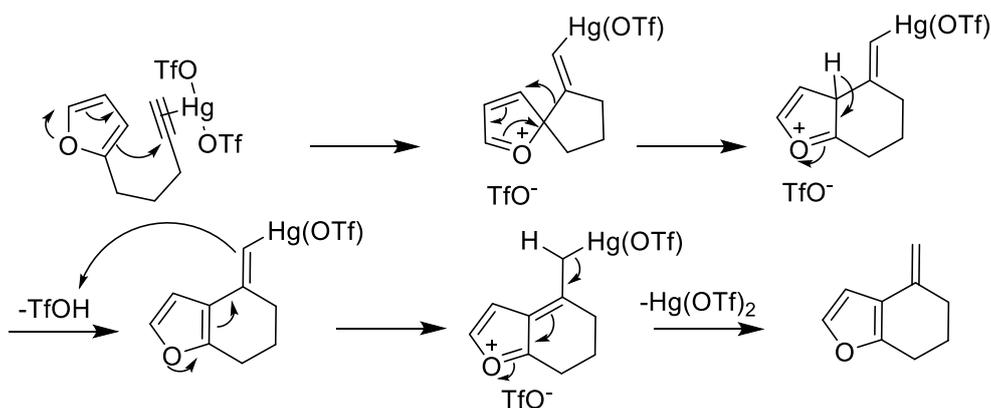


Figure 39 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

De façon analogue, des indoloazocines **70** ont pu être obtenues par carbocyclisation intramoléculaire d'alcynes activés **69** en présence de triflate de mercure par activation micro-onde. L'utilisation de ce type d'activation permet de diminuer de façon considérable les temps de réaction par rapport à une activation thermique. La formation sélective du cycle à 8 chaînons est due au résultat d'un contrôle électronique durant l'attaque nucléophile de la triple liaison conjuguée (Figure 40).<sup>[61]</sup>

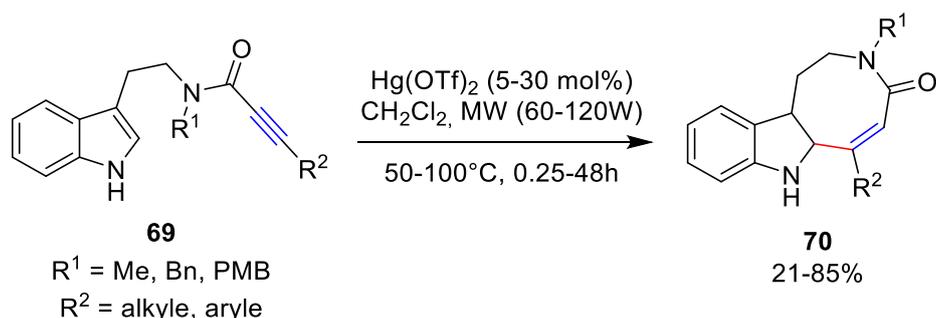


Figure 40 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de mercure

Malgré les quelques développements de réactions d'hydroarylations intramoléculaires sur des alcynes activés ou non, aucune réaction intermoléculaire catalysée par des complexes de mercure n'a, à ce jour, été décrite dans la littérature. À notre connaissance, il n'existe pas non plus de réaction d'hydroarylation énantiosélective catalysée par des complexes de mercure (I) ou (II), sûrement en raison de leur forte toxicité pour la faune et la flore ainsi que de leurs effets sur la santé humaine.

#### 1.1.1.4 Catalyse par des complexes de cuivre

Depuis plus de trente ans, un intérêt certain fut porté aux métaux de la onzième colonne du tableau périodique notamment avec l'or comme on a pu le voir mais aussi le cuivre, en raison de son faible coût et de sa grande disponibilité. La capacité des complexes de cuivre (I) à activer les alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles carbonés a permis d'obtenir des quinoléines et dihydroquinoléines **72** à partir de propargylamines **71** (Figure

41).<sup>[62]</sup> Le cuivre est avantageux en chimie organométallique comparé à d'autres métaux d'un point de vue environnemental et économique.

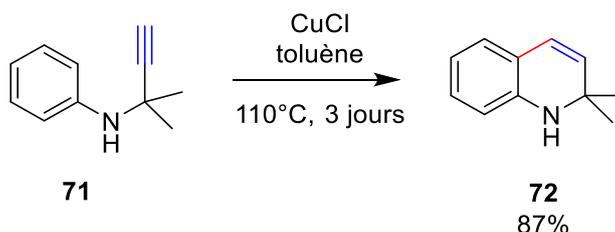


Figure 41 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire par un complexe de cuivre

Les réactions d'hydroarylations intermoléculaires d'alcynes avec des noyaux aromatiques peuvent aussi être réalisées avec des complexes de cuivre. Le triflate de cuivre est un catalyseur efficace pour réaliser ce type de réaction dans des conditions plus ou moins douces. Des oléfines 1,1-disubstituées peuvent être obtenues avec de bons rendements de façon régiosélective en présence d'un système catalytique constitué de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  dans l'acide trifluorométhanesulfonique. L'utilisation de TfOH comme solvant est essentiel pour observer la réactivité désirée : en effet, en présence d'acide trifluoroacétique, seule une faible quantité de **75** est observée (Figure 42).<sup>[63]</sup>

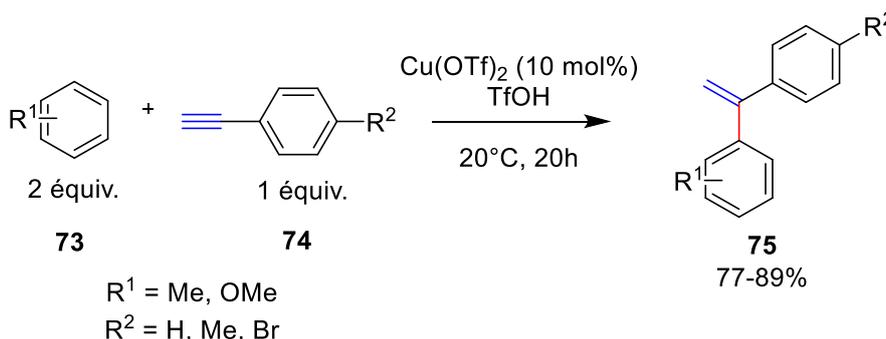


Figure 42 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de cuivre

En 2010, un an après les travaux de l'équipe du Pr. Manikrao Salunkhe, une réaction d'hydroarylation d'alcynylsulfones disubstitués **77** et du 2-méthylindole **76** a été décrite en présence de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  dans le dichlorométhane à température ambiante avec un rendement moyen de 52% (Figure 43). Pour ce qui est du mécanisme, la coordination de l'alkyne au cuivre permet l'attaque du nucléophile sur l'acétylène activé pour obtenir le complexe vinylcuivre qui par protodémétallation donne l'alcène trisubstitué et régénère le catalyseur. Lorsque deux équivalents d'indole **76** réagissent avec un motif alcyne, une double addition sur l'acétylène peut avoir lieu.<sup>[64]</sup> Dans le cas où l'indole est employé comme nucléophile, une réaction domino est observée pour conduire au produit **79**.

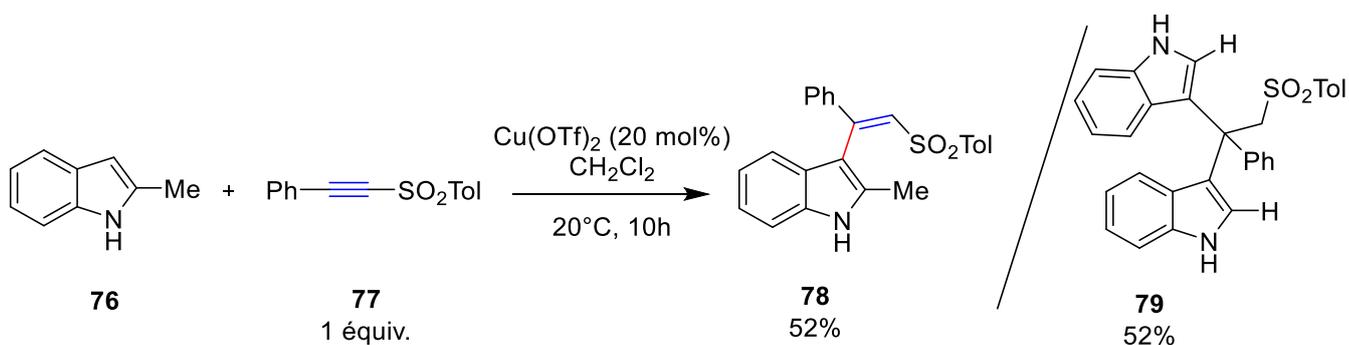


Figure 43 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de cuivre

Des dérivés de phénanthrènes **81** comportant des azotes dans leur structure peuvent être obtenus en utilisant des motifs analogues en présence d'un équivalent de sel de cuivre. Pour ce type de réaction, il est essentiel d'engager une quantité stœchiométrique de catalyseur pour obtenir le produit de cyclisation avec de bons rendements à une température relativement élevée. La cyclisation 6-*endo*-dig a pour résultat la formation d'un seul et unique régioisomère **81**. Les calculs théoriques ont montré que la position 5 de la quinoxaline **80** est plus riche en électron que la position 7 et donc elle est plus réactive vis-à-vis d'une attaque nucléophile sur l'alcyne (Figure 44).<sup>[65]</sup>

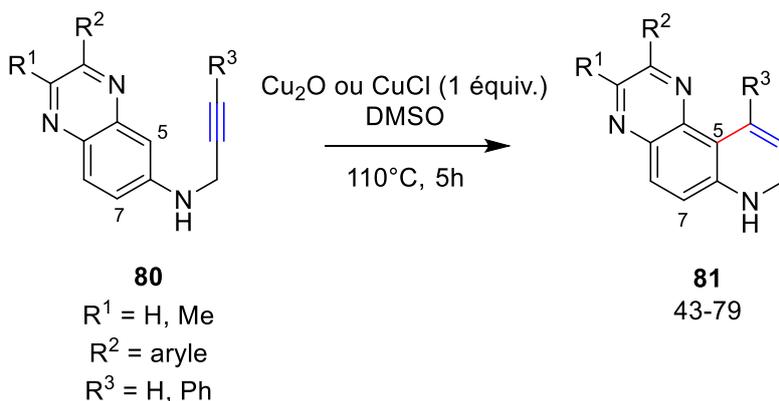


Figure 44 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire par un complexe de cuivre en quantité équimolaire

Le mécanisme proposé postule, tout d'abord, une étape de coordination de l'alcyne au cuivre permettant l'attaque nucléophile de l'hétérocycle azoté et par délocalisation d'obtenir l'intermédiaire ammonium. La protodémétallation conduit à l'intermédiaire dihydroazaphénanthrène et permet de régénérer le sel de cuivre. En présence de l'oxygène de l'air, l'intermédiaire subit une oxydation spontanée pour donner le produit aromatique, le triazaphénanthrène (Figure 45).

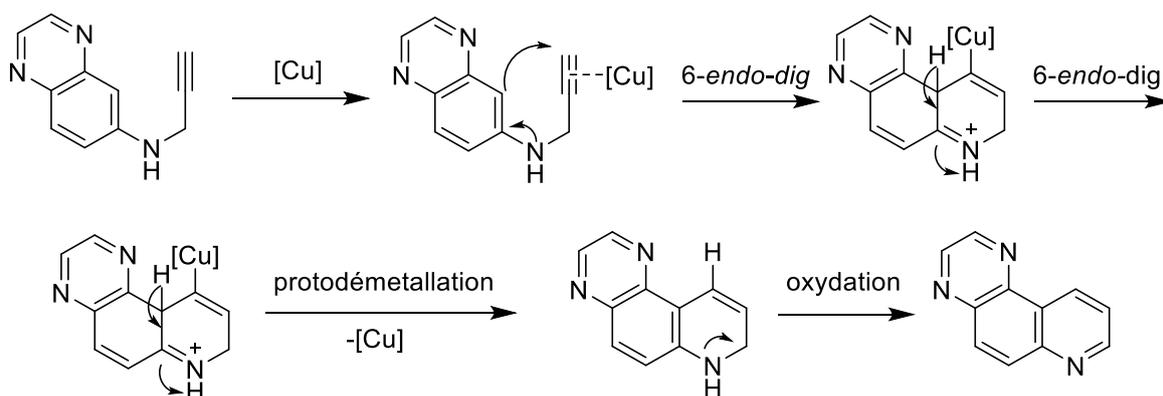


Figure 45 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire par un complexe de cuivre en quantité équimolaire

Le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  est très utilisé comme on peut le voir avec des dérivés azotés en favorisant les hydroarylations intramoléculaires d'alkyne. Les alcynes substitués par une chaîne alkyle courte suivi d'un noyau aromatique **83** peuvent subir une cyclisation *endo* en présence de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  fournissant des 2*H*-chromène **84** et dans des cas particuliers des phénanthrènes substitués **85** avec de bons rendements. Les noyaux aromatiques, jouant le rôle de nucléophile, riches ou pauvres en électrons sont très bien tolérés par cette méthodologie et sont compatibles avec différents groupements carbonés, azotés ou bien oxygénés (Figure 46).<sup>[66]</sup>

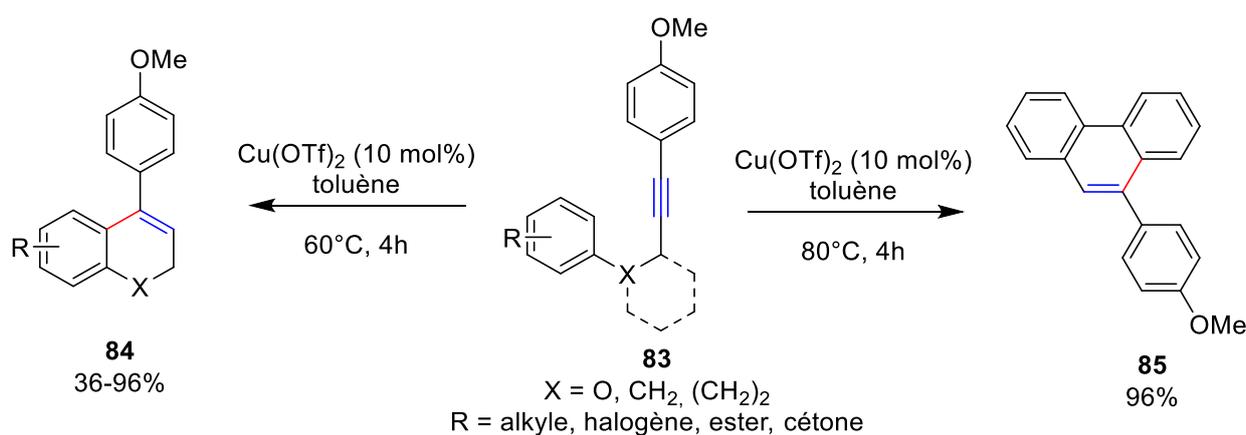


Figure 46 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de cuivre

Suite à ces travaux, l'équipe du Pr. Hao Guo a développé une catalyse photo réductrice couplée à un acide de Lewis pour la synthèse de phénanthrènes. Le principe de départ étant que seuls les nucléophiles forts dans des conditions douces pouvaient former les produits d'hydroarylations d'alcynes. De ce fait, le complexe cuivre-alcynes étant plutôt stable, il se propose d'oxyder ce complexe par un transfert mono-électronique pour former un complexe moins stable. Ce cyclométallopropane cationique obtenu pourra subir l'attaque d'un nucléophile faible pour former le produit d'addition (Figure 47).

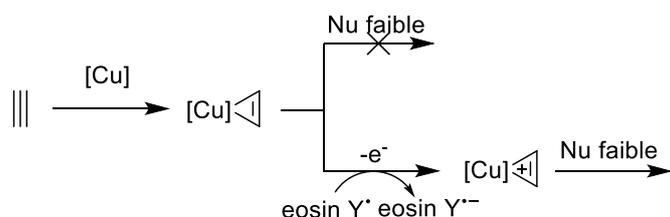


Figure 47 Représentation Figuretisée du mécanisme de réaction d'hydroarylation intramolécuaire catalysée par un complexe de cuivre et un catalyseur photoréducteur

Ce mécanisme de catalyse synergique, avec un cycle catalytique photoredox par l'Eosin Y et un cycle catalytique d'acide de Lewis carbophile avec le complexe de cuivre, permet d'obtenir le produit d'hydroarylation **87** *via* le principe expliqué précédemment avec d'excellents rendements (Figure 48).<sup>[67]</sup>

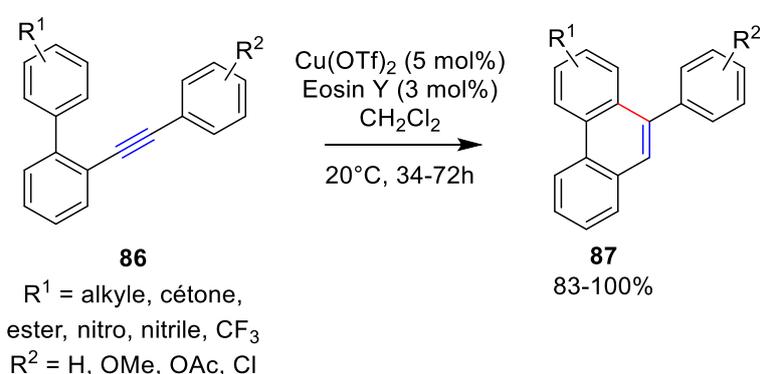


Figure 48 Réaction d'hydroarylation intramolécuaire catalysée par un complexe de cuivre et un catalyseur photoréducteur

Suite à ces travaux, la même année, une nouvelle méthodologie rapportant une photocyclisation à 6 électrons catalysée par un complexe de cuivre associé à une irradiation à une longueur d'onde de 254 nm permet la synthèse de phénanthrènes avec de bons rendements et une forte tolérance à divers groupes fonctionnels à température ambiante (Figure 49).<sup>[68]</sup> Pour comprendre et expliquer ce postulat, une étude de la configuration moléculaire par calculs théoriques peut expliquer la photocyclisation à 6 électrons en passant par le complexe alcyne-cuivre.

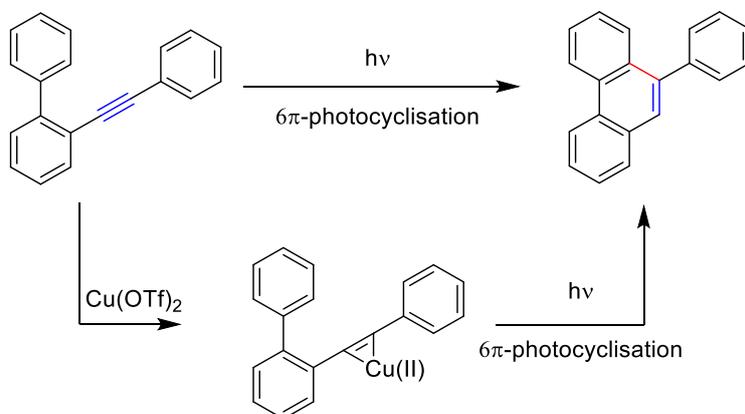


Figure 49 Mécanisme de réaction d'hydroarylation intramolécuaire catalysée par un complexe de cuivre et un catalyseur photoréducteur

Nous reviendrons sur les travaux d'hydroarylation intramoléculaire de ce groupe dans la suite de ce manuscrit.

---

#### 1.1.1.5 Catalyse par des complexes de fer

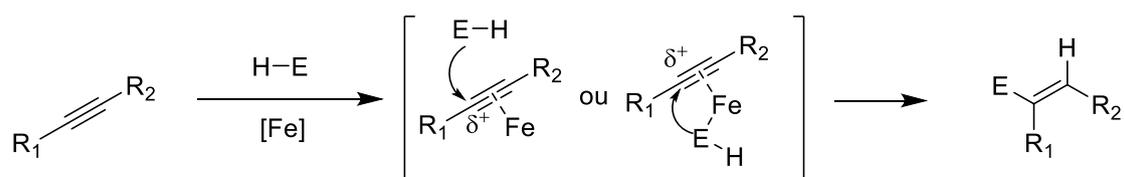
Dans le domaine de l'organométallique, on a pu voir qu'un fort intérêt a été porté aux métaux nobles comme le platine, l'or ou bien le palladium laissant de côté les métaux moins nobles tel que le fer. Les réactions d'hydrofonctionnalisation étaient souvent catalysées par des métaux caractérisés par leur faible disponibilité.<sup>[69,70]</sup> Leur coût élevé et la fluctuation de leur prix ont encouragé les chimistes à développer de nouvelles alternatives plus économiques et plus respectueuses de l'environnement. Le fer est un métal intéressant pour ce type de réaction. Ce métal de transition est le quatrième élément le plus abondant dans la croûte terrestre après l'oxygène, le silicium et l'aluminium. Caractérisé par son bas coût dû à sa forte abondance, il offre une disponibilité commerciale durable à long terme. De plus, sa faible toxicité en fait un métal peu dangereux pour l'environnement. L'utilisation du fer en guise de catalyseur a été très étudiée pour des réactions de couplage croisé, d'oxydoréduction et même si les réactions d'hydrofonctionnalisation d'oléfines ont été moins étudiées, plusieurs groupes de recherche s'intéressent activement au développement de ce type de réactions.<sup>[71-74]</sup>

L'hydrofonctionnalisation catalysée par un complexe de fer peut être divisée en deux catégories avec un catalyseur au fer avec un haut degré d'oxydation ou bien un catalyseur au fer à bas degré d'oxydation. Lorsque le fer possède un degré d'oxydation élevé, le catalyseur aura des propriétés d'acide de Lewis.

Deux processus de catalyse sont discutés dans la communauté scientifique pour un haut degré d'oxydation. Un mécanisme de sphère interne permet de coordiner au fer le nucléophile et l'oléfine qui va subir l'attaque nucléophile. L'activation de la liaison  $\sigma$  carbone hydrogène du nucléophile se fait par coordination avec le catalyseur de fer. Un mécanisme de sphère externe coordine seulement l'alcyne au fer (Figure 50, A).

Une réaction d'hydrofonctionnalisation catalysée au fer à bas degré d'oxydation est définie par un complexe de fer à l'état d'oxydation inférieur à +2. Les espèces au degré d'oxydation inférieur à +2 sont souvent sensibles à l'air et à l'humidité et s'oxydent rapidement en fer (II) et fer (III). L'hydrofonctionnalisation d'alcyne se fait soit par activation de la liaison  $\sigma$  carbone-hydrogène du nucléophile, soit par addition oxydante (Figure 50, B, i). Une autre méthode consiste à réaliser une hydromagnésiation catalysée au fer avec un électrophile pour donner le produit d'hydrofonctionnalisation (Figure 50, B, ii).<sup>[75]</sup> Ce mécanisme peut-être assimilable à la voie 2 décrite auparavant (Figure 7).

### A Haut degré d'oxydation du fer



### B Bas degré d'oxydation du fer

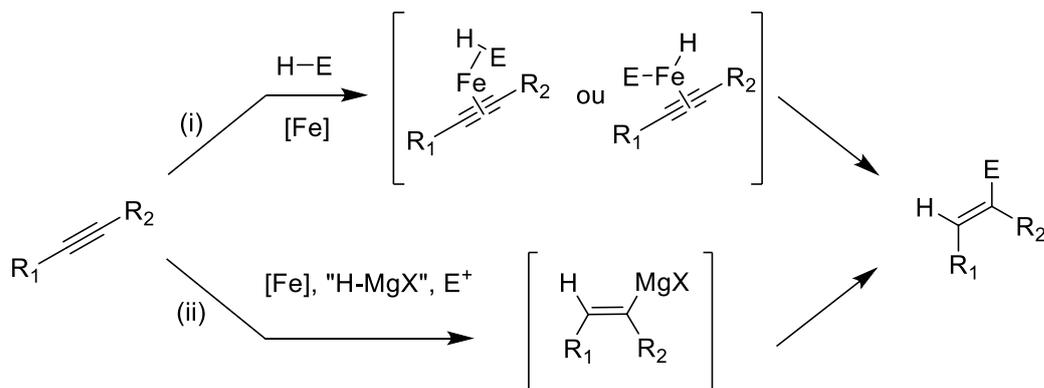


Figure 50 Différentes voies mécanistiques de réaction d'hydroarylation par une catalyse au fer

Pour les réactions d'hydroarylations au fer, la plupart des exemples nécessitent des complexes de fer à haut degré d'oxydation +2 ou +3. De ce fait, les mécanismes seront principalement des mécanismes impliquant la voie A (Figure 50).

Sur ce principe, l'équipe du Pr. Wenjun Lu est la première à développer une réaction d'hydroarylation intermoléculaire et intramoléculaire en utilisant des catalyseurs de fer bon marché et efficaces. L'hydroarylation intramoléculaire de propionate de phényle en présence de 20 mol% de trichlorure de fer (III) au reflux du nitrométhane permet d'obtenir la coumarine correspondante avec un rendement modéré de 53% (Figure 51).<sup>[76]</sup> Le mécanisme de cette version intramoléculaire sera discuté au moment de l'hydroarylation intermoléculaire utilisant cette méthodologie (Figure 57).

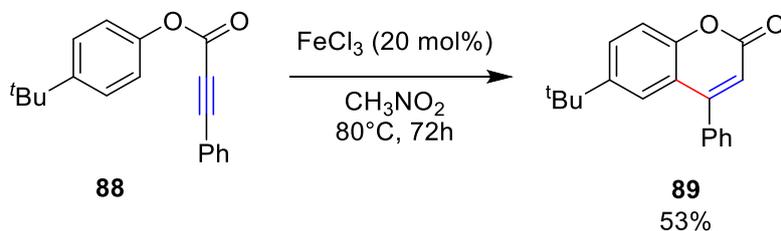


Figure 51 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer

Le Pr. Sunggak Kim et son équipe ont démontré que les acétylènes activés substitués de sulfanylaryles **90** ou d'anilines protégées par un groupement tosylo pouvaient réagir pour donner des vinyles sulfides ou des

vinylanilines (Figure 52).<sup>[77]</sup> *In situ*, le trichlorure de fer (III) et le triflate d'argent réagissent pour former du chlorure d'argent, qui précipite dans le 1,2-dichloroéthane et du triflate de fer (III) qui va venir jouer le rôle de catalyseur de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire. Durant l'étape d'optimisation, plusieurs espèces de fer (II) et (III) ont été testées tout comme le Ag(OTf) et TfOH qui ont montré une certaine activité mais donnant un produit secondaire d'hydratation de la triple liaison. Cette méthode a permis de synthétiser des hétérocycles et carbocycles à 6 et 7 chaînons **91** impliquant une grande variété de nucléophiles. Un seul et unique produit est obtenu car le vinyle cation ne peut se faire que sur un seul carbone de l'alcyne. La présence de l'hétéroatome lié à l'alcyne entraîne une polarisation de la triple liaison qui conduit à la formation du vinylcation en  $\alpha$  de l'hétéroatome. Le mécanisme de cette réaction se base sur les travaux décrit par le Pr. Ken Takaki.

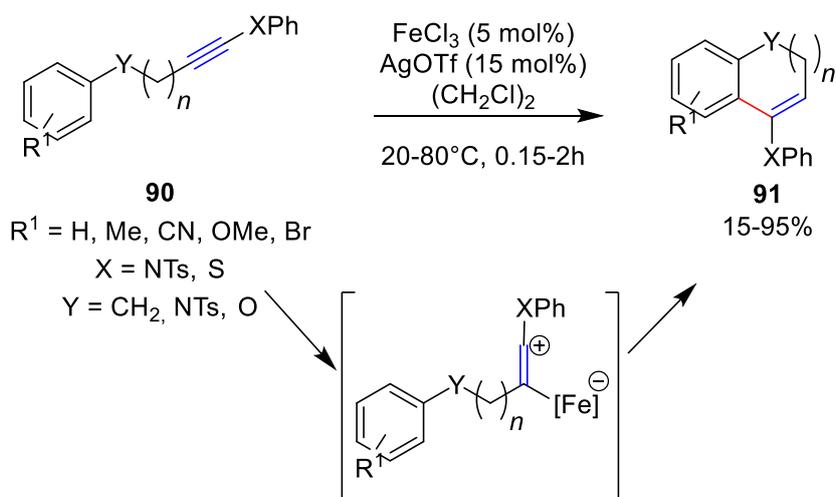


Figure 52 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer

Les travaux du Pr. Ken Takaki et son équipe ont montré qu'il était possible de réaliser des réactions d'hydroarylation intramoléculaires de *N*-propargylanilines **92** pour donner des dihydroquinoline **93** *via* une cyclisation *6-endo-dig* avec des rendements modérés à excellents. Après une optimisation du catalyseur, en testant divers métaux et acide de Lewis, le triflate de fer (III) a été sélectionné donnant les meilleurs résultats pour ce type de réaction (Figure 53). De meilleurs rendements seront obtenus lorsque le groupement R sera un groupement électroattracteur comme un groupement halogéné, ester ou un nitro. A l'inverse, lorsque le nucléophile aryle est substitué d'un groupement électrodonneur comme une chaîne alkyle ou alcoyle (méthyle ou méthoxyle par exemple) le rendement diminue de façon significative.<sup>[78]</sup>

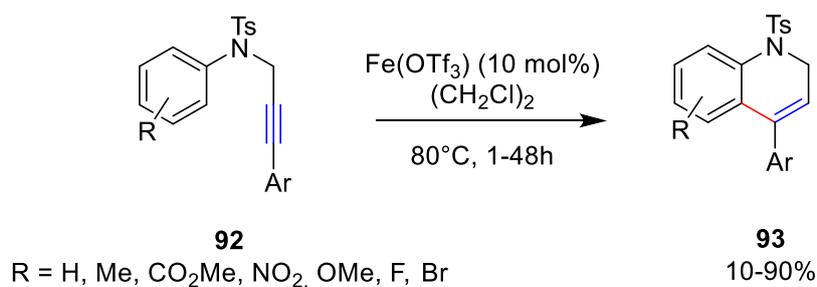


Figure 53 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer

Des réactions de cycloisomérisation ont été réalisées sur des composés carbonés **94** possédant une triple liaison carbone-carbone qui en présence de 10 mol% de triflate de fer (III) ont donné des phénanthrènes fonctionnalisés **95** avec de bons rendements (54). Le même constat que précédemment peut être fait à propos de la nature électronique du nucléophile pour expliquer l'évolution du rendement.

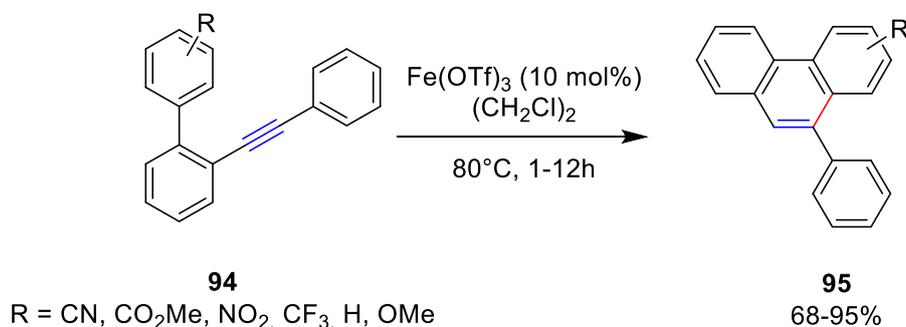


Figure 54 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer

Une étude cinétique isotopique a mis en évidence que le processus de cyclisation était de type Friedel-Crafts ayant un vinyle cation comme intermédiaire clé. De plus, la synthèse de phénanthrène à partir de  $\sigma$ -alkynylbiaryles a permis de mettre en évidence que lorsque le nucléophile est pauvre en électron et le motif à proximité de la triple liaison est riche en électron, la cyclisation est d'autant plus efficace. Pour expliquer l'obtention du produit de cyclisation 6-*endo*-dig, un mécanisme a été proposé avec dans un premier temps une coordination électrophile du centre ferrique sur l'aryle  $\text{Ar}^2$ . Une délocalisation électronique due à la conjugaison du système permet d'obtenir le complexe vinylfer qui par attaque nucléophile donne l'intermédiaire cyclique. Une protodémétallation permet d'obtenir le cycloisomère et de régénérer le catalyseur (Figure 55).

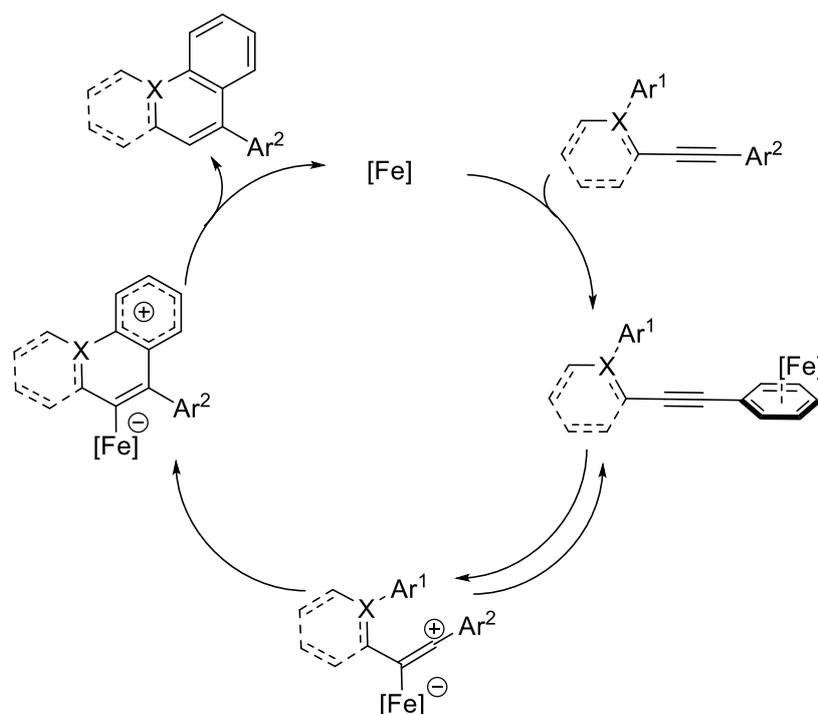


Figure 55 Mécanisme de réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe de fer

En 2009, l'équipe du Pr. Yong-Qiang Tu a étudié la réaction hydroarylation intramoléculaire multicomposant en faisant réagir dans un premier temps, l'aniline **97** et le benzaldéhyde au reflux du toluène en présence de trichlorure de fer (III).<sup>[79]</sup> *In situ*, l'intermédiaire imine formé se coordine au fer(III) en présence de l'azote qui permet l'addition de l'alcyne **98** sur l'imine. La coordination entre l'azote et le fer (III) favorise la délocalisation et l'attaque de l'aromatique sur la triple liaison. La dihydroquinoléine obtenu subit une oxydation par le dioxygène de l'air qui permet d'obtenir la quinoléine **99** correspondante (Figure 56).

Les rendements des quinoléines sont bons à excellents lorsque l'aldéhyde comporte un noyau aromatique sur sa structure ou un hétéroatome. Cependant, en présence d'aldéhydes aliphatiques, le produit de cyclisation est obtenu avec un rendement faible. De plus, la nature électronique du groupement porté par l'aniline n'a aucune incidence sur la réactivité.

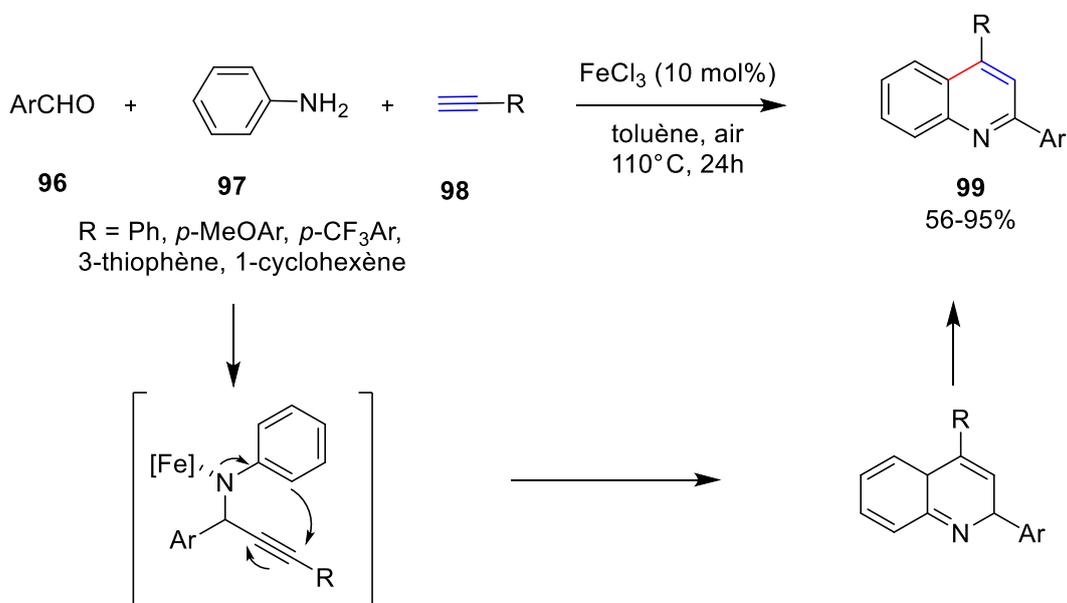


Figure 56 Mécanisme de réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de fer

La réaction d'hydroarylation intermoléculaire utilisant des complexes de fer présente peu d'exemples dans la littérature. Néanmoins, on peut également citer les travaux du Pr. Wenjun Lu sur l'hydroarylation intermoléculaire de phénylacétylènes substitués **100** en présence de trichlorure de fer(III) à température ambiante (Figure 57).<sup>[76]</sup> L'effet de solvant et de concentration de la réaction ont montré que le nitrométhane ainsi qu'une concentration de 2 mol.L<sup>-1</sup> d'alkyne constituaient les conditions optimales pour l'hydroarylation intermoléculaire. L'inconvénient de cette réaction réside dans l'utilisation d'un excès d'aryle avec un ratio aryle/alkyne égal à 3. Un sous-produit résultant de l'hydratation de l'alkyne dû à quelques traces d'eau dans le milieu réactionnel est obtenu au cours de la réaction.

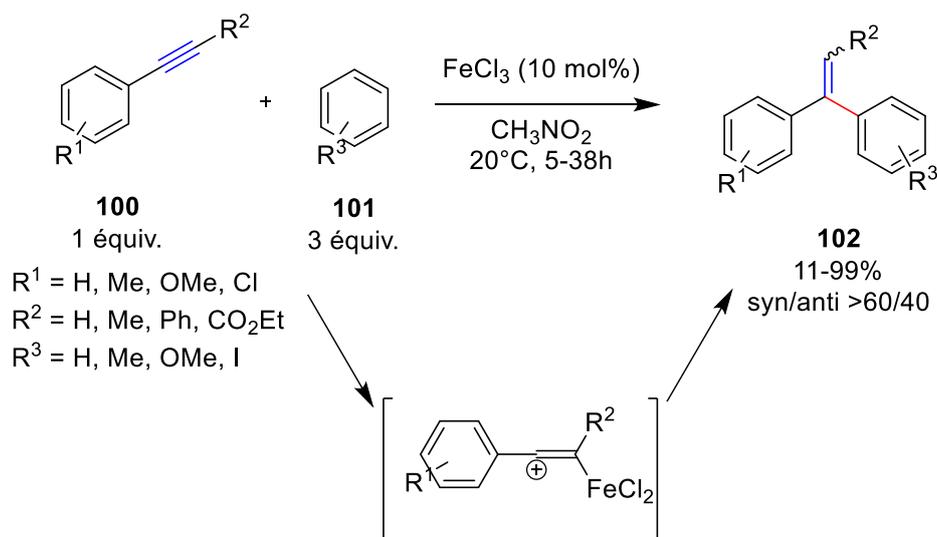


Figure 57 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de fer

Les aryles portant des groupements électrodonneurs et les phénylacétylènes substitués pourtant des groupements électrodonneurs et des groupements moyennement électroattracteurs sont tolérés. Cependant les alcynes disubstitués réagissent plus lentement à des températures plus élevées allant jusqu'à 80°C en donnant des rendements moyens à excellents. Dans ce type de réaction, les alcynes disubstitués fournissent des alcènes trisubstitués ayant une diastéréosélectivité *Z/E* modérée allant de 60/40 jusqu'à 94/6, lorsque l'alcyne est substitué d'un groupement ester.

Malgré les avantages qu'apportent le fer du point de vue de la disponibilité et de son faible coût, aucun complexe de fer n'a encore permis de développer une version asymétrique d'une réaction d'hydroarylation intra- ou intermoléculaire d'alcynes.

### 1.1.1.6 Catalyse par divers complexes métalliques

Dans cette partie, quelques exemples de métaux pouvant catalyser et activer des systèmes  $\pi$  seront détaillés et classés en deux groupes. Dans une première partie, il y aura des métaux possédant des contre-ions de type halogénure plus ou moins conventionnels en chimie organique pour l'hydroarylation d'alcynes et une seconde partie avec des métaux ayant comme contre-ion commun, le trifluorométhanesulfonate.

Bien que l'antimoine soit un métalloïde, cet élément a montré son efficacité dans des réactions de cycloisomérisation. Des doubles cyclisations 6-*endo* de bis(biaryles)acétylène **103** catalysée par le pentachlorure d'antimoine dans le dichlorométhane à température ambiante permettent de synthétiser des composés polycycliques, des chrysènes **104**, avec de bons rendements (Figure 58).<sup>[80]</sup>

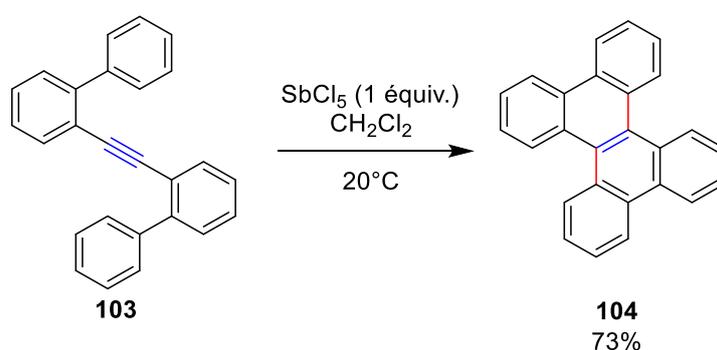


Figure 58 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire par un complexe d'antimoine

L'activation de la double cyclisation 6-*endo* nécessite une oxydation du motif acétylène du substrat par  $\text{SbCl}_5$  ce qui a pour but de modifier l'hybridation des carbones acétylénique de  $sp$  à  $sp^2$ , facilitant ainsi la cyclisation électrophile. Le  $\text{SbCl}_5$  a la particularité d'être un excellent agent d'oxydation pour la préparation de cations radicaux (Figure 59).<sup>[81,82]</sup> Cependant, le pentachlorure d'antimoine est un composé très réactif en présence d'une faible quantité d'eau car le pentachlorure d'antimoine forme des hydrates et une grande quantité d'acide chlorhydrique. Une catalyse cachée par les acides de Brønsted ne peut donc être exclue.



Figure 59 Equation de formation de radical cationique à partir du pentachlorure d'antimoine

Un exemple récent utilisant le trichlorure d'aluminium comme catalyseur de choix pour les réactions de Friedel-Crafts a montré son efficacité dans les réactions d'hydroarylation intramoléculaires.<sup>[83]</sup>  $\text{AlCl}_3$  peut en effet catalyser des réactions d'hydroarylation intramoléculaire d'alcynes offrant ainsi des dérivés de phénanthrènes fonctionnalisés avec des rendements modérés à excellents (Figure 60).

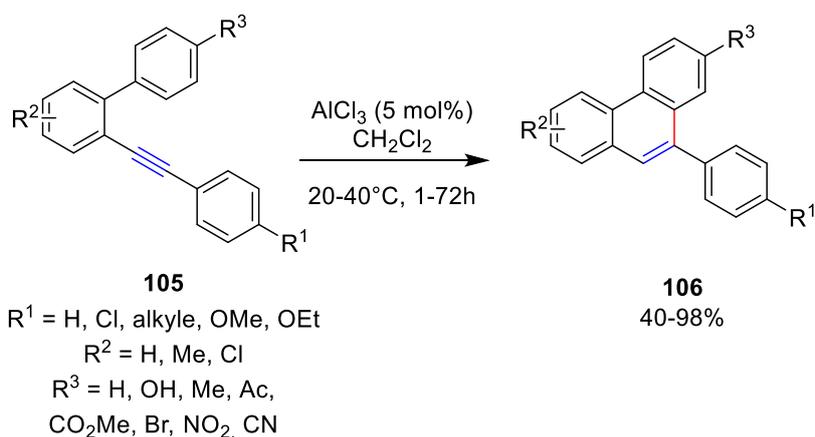


Figure 60 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'aluminium

Il a été montré que la réaction ne pouvait se faire dans un solvant polaire qu'il soit protique ou non. La nature du substituant  $R^1$  n'affecte pas le rendement de la réaction, et la même conclusion peut être faite sur la nature du substituant  $R^3$ . Cependant, la nature du substituant  $R^2$  affecte le rendement de la réaction. Le mécanisme postulé implique une première étape de coordination de la triple liaison carbone-carbone de l'alkyne par le trichlorure d'aluminium. L'attaque intramoléculaire du nucléophile sur l'alkyne donnant un ion arénium, intermédiaire de Wheland. Ensuite, une étape de déprotonation permet d'obtenir un intermédiaire aromatique puis pour finir, une protodémétallation permet d'obtenir le phénanthrène et de régénérer le catalyseur (Figure 61).

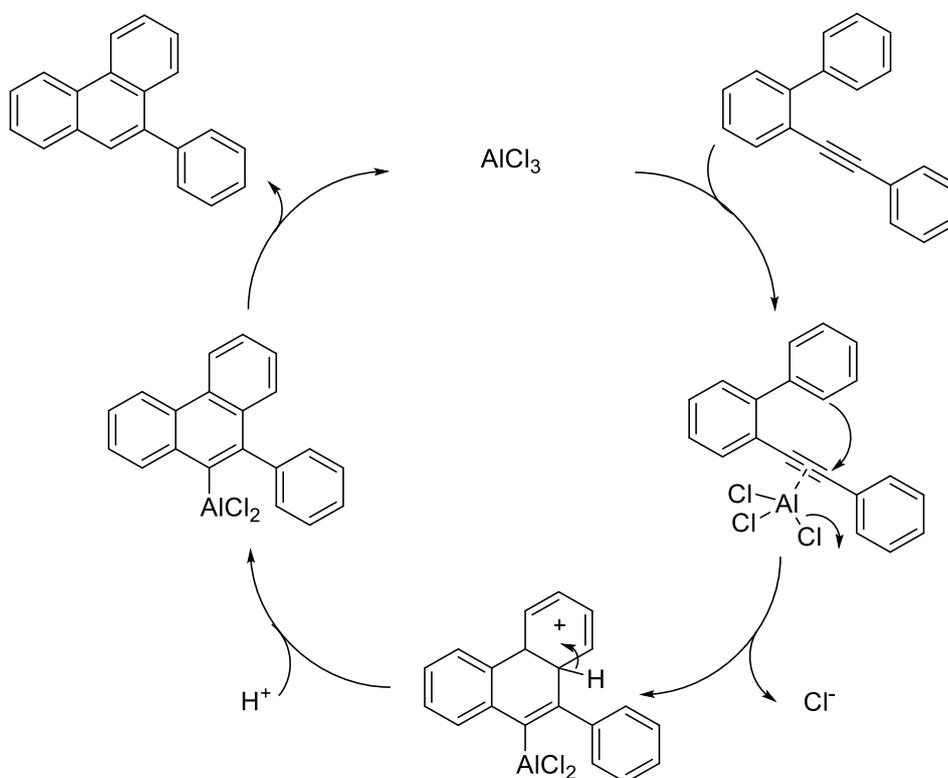


Figure 61 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un complexe d'aluminium

L'activation de l'alcyne par coordination  $\eta^2$  étant sujette à caution pour un acide de Lewis oxophile comme l'aluminium, l'hypothèse d'une catalyse cachée d'acide de Brønsted pourrait également être envisagée dans ce cas avec la réaction du trichlorure d'aluminium et l'acide chlorhydrique pour donner le tétrachlorure d'aluminium et un proton (Figure 62).

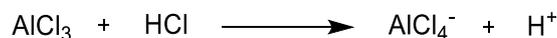
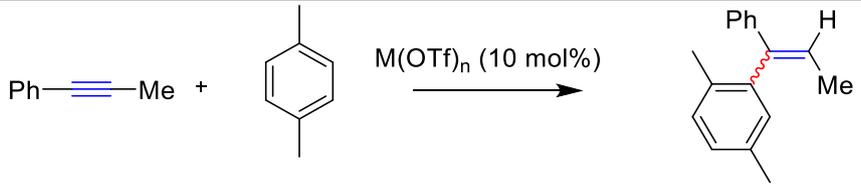


Figure 62 Equation de la formation de tétrachlorure d'aluminium

Comme nous avons pu le constater, un grand nombre de complexes électrophiles à base de métaux de transition ont été étudiés et ont démontré de bonnes activités envers les triples liaisons carbone-carbone. D'autres métaux formant des complexes  $\text{M}(\text{OTf})_n$  comme le zirconium, le scandium, l'indium ou bien l'hafnium peuvent initier l'alcénylation d'aryles avec des phénylacétylènes **107** pour donner des alcènes di- ou trisubstitués 1,1-diarylés **109** avec de bons rendements (Tableau 2). L'inconvénient de cette réaction est l'utilisation d'un large excès de nucléophile **108** par rapport à la quantité d'alcyne.<sup>[84-86]</sup>

Tableau 2 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par différents complexes

	<b>107</b> 1 équiv.	<b>108</b> 7 équiv.	<b>109</b> E/Z 91/9
Complexe	$\text{In}(\text{OTf})_3$	$\text{Zr}(\text{OTf})_4$	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$
Rendement	80%	68%	72%

Bien que plusieurs hypothèses mécanistiques soient postulées, l'attaque nucléophile non sélective de l'aryle sur le vinyle cation résultant de l'interaction entre l'alcyne et l'acide de Lewis a été proposée. Les diastéréoisomères *E/Z* sont obtenus après protodémétallation de l'intermédiaire (Figure 63).

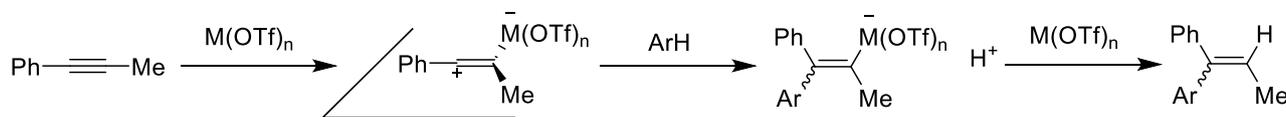


Figure 63 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe d'aluminium

L'équipe de recherche du Pr. Choong Eui Songa a réalisé une réaction d'hydroarylation intermoléculaire en présence de triflate de scandium (III) avec comme solvant, un liquide ionique, qui par un échange d'anion entre un triflate et un anion moins coordinant,  $\text{SbF}_6^-$  permet d'augmenter l'activité du catalyseur en générant *in situ* un catalyseur plus acide de Lewis et d'obtenir l'alcyne 1,1-disubstitué **111** avec un rendement de 70% (Figure 64).

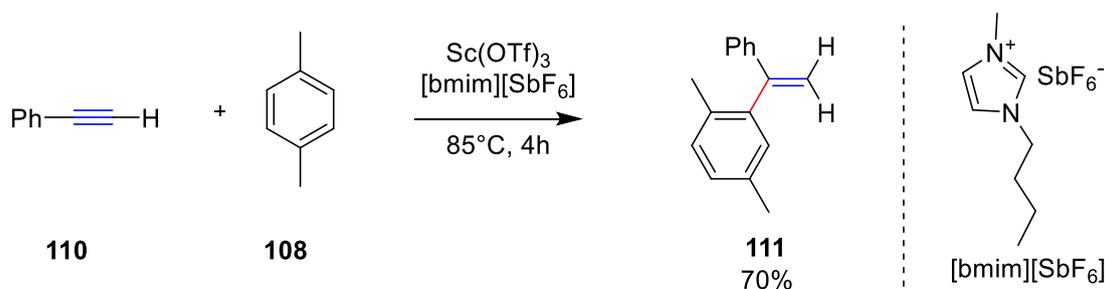


Figure 64 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de scandium

Pour justifier du mécanisme de cette réaction, deux expériences ont été réalisées en parallèle. La première, un suivi par RMN  $^1\text{H}$  avec un équivalent d'aryle **112** et un équivalent de complexe métallique : aucune différence entre le spectre de départ de l'aryle et le spectre après une heure d'agitation n'est observée. Une seconde expérience *via* un suivi par RMN  $^{13}\text{C}$  a été réalisée avec un équivalent de diphenylacétylène **114** et un équivalent de triflate de scandium à  $-50^\circ\text{C}$  (Figure 65).

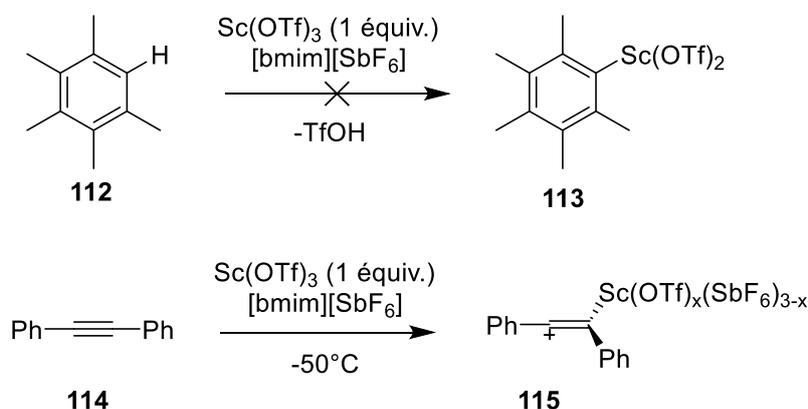


Figure 65 Réaction de formation du cation vinylique

Dans cette expérience, le temps de demi-vie du vinyle cation **117** généré étant assez long à  $-50^\circ\text{C}$ , trois signaux caractéristiques ont pu être observés à 225,6, 218,8 et 176,4 ppm qui indiquent l'existence de trois espèces cationiques vinyliques. Ces expériences ont permis de justifier le passage par un vinyle cation qui peut subir l'attaque du nucléophile et non une C-H activation.

Les réactions d'hydroarylations intramoléculeaires peuvent également être catalysées par des acides de Lewis composés de lanthanides (Figure 66). L'utilisation de lanthanides comme le triflate de néodyme permet d'obtenir avec des rendements moyens à excellents des phénanthrènes fonctionnalisés **117** à partir de 2-éthynylbiaryles **116**. La nature du groupement  $\text{R}^1$  a une influence sur la vitesse de réaction, un groupement électroattracteur diminue la densité électronique et ainsi sa capacité à se coordonner avec le catalyseur. La nature du groupement  $\text{R}^2$  n'influence que très faiblement la réaction de cyclisation car de bons rendements sont obtenus pour des groupements électrodonneurs comme électroattracteurs.<sup>[87]</sup>

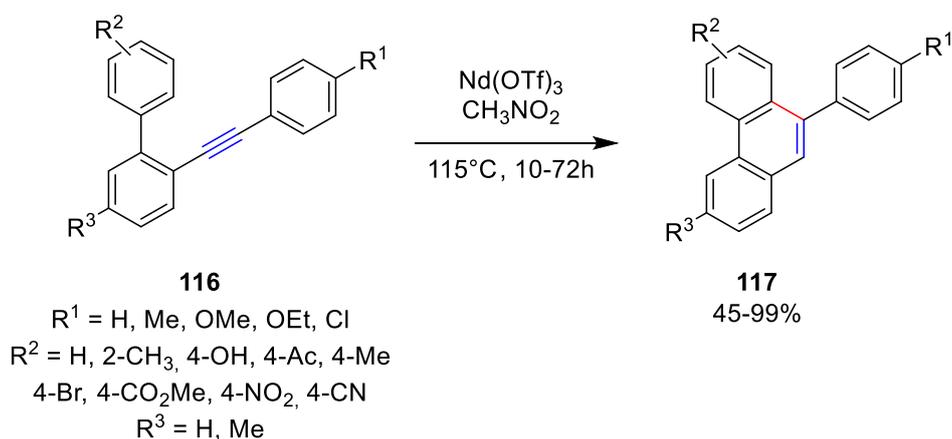


Figure 66 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe de néodyme

Comme présenté précédemment, l'or et le cuivre ont montré de bonnes activités et de bons rendements pour les réactions d'hydroarylations intra- et intermoléculaires. Récemment des recherches ont montré que le triflate d'argent pouvait aussi catalyser ce type de réaction de façon intramoléculaire pour donner des phénanthrènes **119** par cyclisation 6-*endo*-dig avec de bons rendements (Figure 67).<sup>[88]</sup>

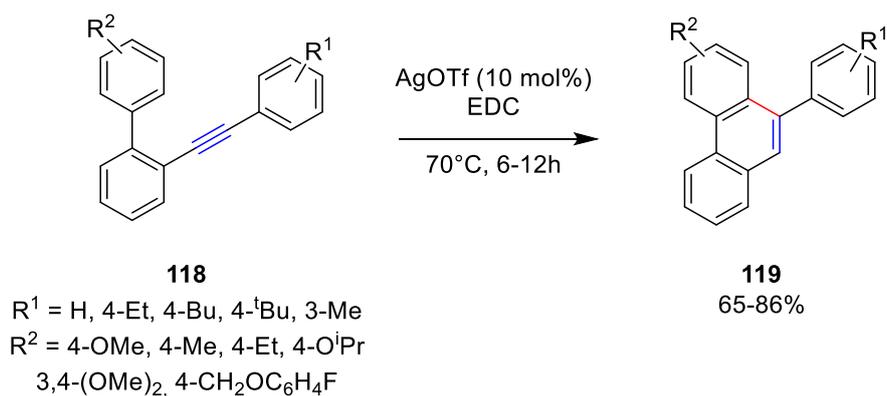


Figure 67 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe d'argent

Cette méthodologie a été développée également pour obtenir des naphto[1,2-*b*]thiophènes **121** avec des rendements supérieurs à 79%. Cependant, lorsqu'il s'agit d'obtenir des naphto[2,1-*b*]thiophènes **123**, la catalyse au triflate d'argent n'est pas suffisante pour activer la triple liaison et permettre l'attaque de l'aryle sur ce dernier. De ce fait, une alternative utilisant du trichlorure d'or (III) a été développée pour obtenir le produit cyclique voulu avec des rendements supérieurs à 74% (Figure 68).

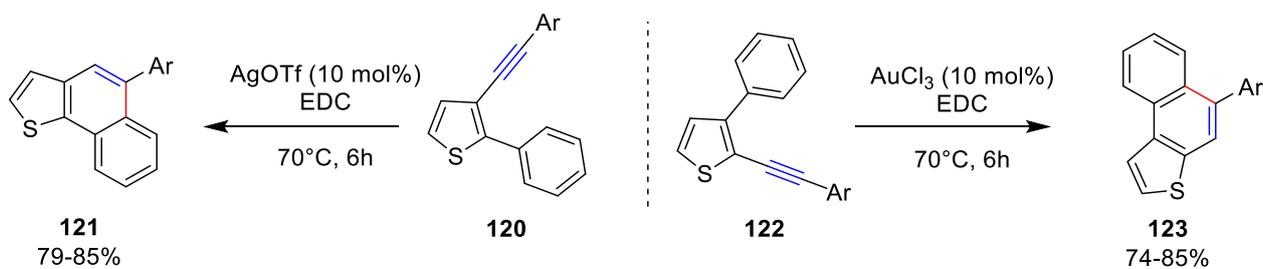


Figure 68 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe d'argent et d'or

## 1.1.2 Organocatalyse d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile d'aromatiques

### 1.1.2.1 Catalyse par les acides de Brønsted

Les alcynes sont des fonctions chimiques qui peuvent être utilisés dans un grand nombre de transformations organiques : cycloadditions, réactions d'oxydation. Les alcynes vrais peuvent par abstractions du proton terminal, être converti en acétylure de métaux pour des applications en chimie organique comme l'addition de ces derniers sur une fonction cétone pour la formation d'alcools. La plupart des transformations d'alcènes peuvent s'appliquer aux triples liaisons carbone-carbone. Même si le nombre de publications scientifiques reste bien plus élevé pour les alcènes que les alcynes en raison notamment de leur coût. Pour donner un exemple, le 3-butèn-2-one est dix fois moins cher que le 3-butyn-2-one (7.34€/mL pour 69.6€/mL). Un autre point-clé concerne la réactivité des alcynes : en effet, leur haute réactivité peut être un problème d'un point de vue de la stabilité, de l'utilisation ou du stockage. L'utilisation généralisée d'alcynes a été freinée par ces divers problèmes jusqu'aujourd'hui mais depuis quelques années, un vif intérêt est porté aux alcynes car leur réactivité relativement élevée constituerait un avantage significatif pour réaliser des réactions asymétriques avec une sélectivité élevée dans des conditions douces. Comme les conditions en organocatalyse sont souvent douces, les alcynes peuvent jouer un rôle important de nucléophile ou d'électrophile.<sup>[89]</sup>

Comparés aux acides de Lewis, les acides de Brønsted sont généralement stables à l'oxygène et à l'eau et leur stockage peut se faire sur une longue durée. Avant de parler de chiralité et d'énantiosélectivité, la formation de liaison carbone-carbone peut se faire *via* l'utilisation d'acides achiraux comme : l'acide chlorhydrique (HCl), l'acide trifluorométhanesulfonique, le trifluorométhanesulfonimide (Tf<sub>2</sub>NH), l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) ou encore l'acide 4-nitrobenzènesulfonique (PNBSA) pour les plus connus (Figure 69).

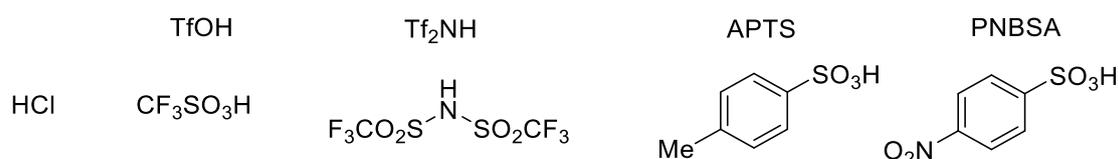


Figure 69 Présentation de plusieurs acides de Brønsted et leur abréviation

D'après la théorie de Brønsted-Lowry, du nom de leurs inventeurs Thomas Lowry et Joannes Brønsted, les acides de Brønsted sont caractérisés par leur aptitude à céder un proton ( $H^+$ ) vers une autre espèce chimique. De ce fait, on peut comparer les acides suivant leur capacité à libérer plus ou moins facilement leur proton. On peut classer les acides suivant leur constante d'acidité ( $K_a$ ) mais pour une utilisation plus simplifiée, on utilise la constante logarithmique ( $pK_a$ ).<sup>[90-92]</sup> Un acide fort est caractérisé par une forte dissociation dans son milieu et aura un  $pK_a$  faible et inversement pour un acide faible (Figure 70).

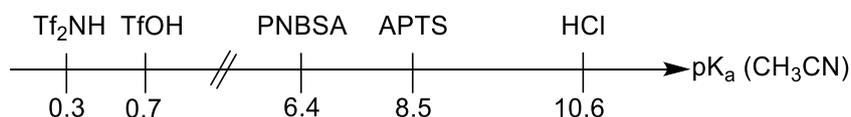


Figure 70 Echelle de pKa dans l'acétonitrile des différents acides de Brønsted présentés

Depuis les années 1990, l'étude et le développement de polymères organiques conjugués est un domaine de recherche importante avec un énorme potentiel industriel avec des applications diverses comme l'optique organique ou bien le développement de batteries plus légères. Comme il a été montré auparavant, l'un des facteurs limitants est le plus souvent la méthodologie utilisée.

C'est pour cela qu'en 1994, le Pr. Timothy Swager et son équipe se proposent d'étudier la synthèse de matériaux à structure complexe totalement carbonés pouvant être assimilés à une « bande » de graphène. Pour obtenir ces structures, la mise au point de réactions de cyclisation induites par un électrophile constitue une nouvelle voie vers la synthèse de HAP avec des rendements excellents. La réaction envisagée de façon unitaire se rapproche de la carbocyclisation du 2-(éthynyl)biphényle par un électrophile (Figure 71).<sup>[93]</sup>

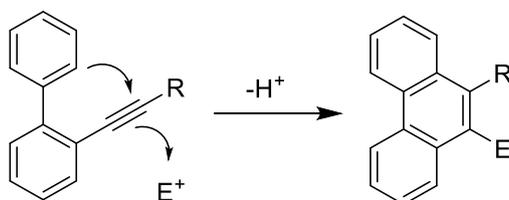


Figure 71 Réactivité des alcynes en présence d'un électrophile

Pour l'étude envisagée, des substrats avec un squelette carboné ont été utilisés car les polymères conjugués carbonés montrent une forte conductivité comme le cas des polyacétylènes qui montrent des conductivités égales à celle du cuivre. Des substrats possédants des motifs biphénylacétylènes conjugués **124** ont été cyclisés en présence d'un large excès d'acide trifluoroacétique (TFA), de 10 à 100 équivalents par motif acétylène, à température ambiante en donnant le produit de cyclisation **125** avec un rendement quantitatif (Figure 72).

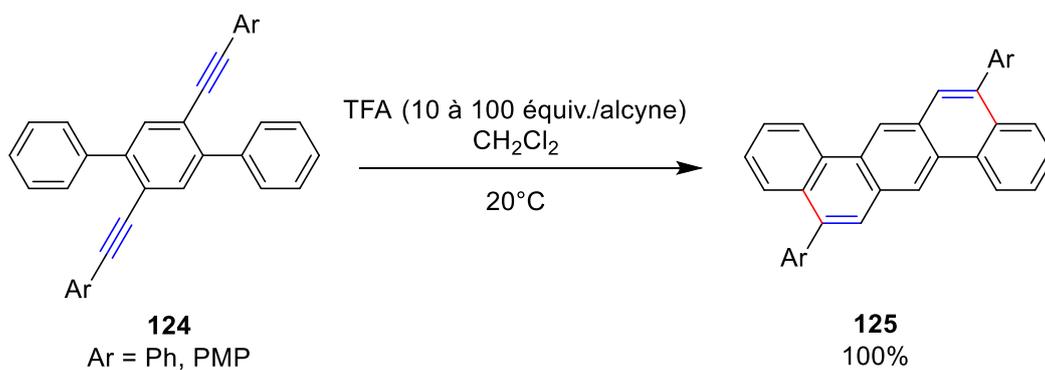


Figure 72 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire en présence d'un large excès de TFA

La régiosélectivité de la formation du carbocation est liée à la stabilisation par résonance. L'attaque électrophile du carbocation par les substituants phényles se fait selon une cyclisation *6-endo*. Une élimination de proton permet de réaromatiser le phénanthrène. Il est important de noter que le groupement *p*-méthoxyphényle augmente la cinétique par rapport à un groupement phényle mais n'est pas essentiel à la cyclisation. Durant la réaction, aucune hydroarylation intermoléculaire n'a pu être mise en évidence.<sup>[94,95]</sup>

La synthèse de phénanthrènes **127** et de leurs dérivés carbonés ou fonctionnalisés en présence d'acide de Brønsted a souvent été réalisée en présence d'un large excès ou d'un équivalent d'acide de Brønsted.<sup>[93,96-100]</sup> Ce n'est que très récemment que la synthèse de ces molécules a été réalisée dans des conditions catalytiques. En 2018, une réaction de cycloisomérisation en présence de 50 mol% de TfOH a été développée pour obtenir des fluorènes fonctionnalisés **128** ainsi que des phénanthrènes **127** à 100°C dans l'anisole (Figure 73).<sup>[101]</sup>

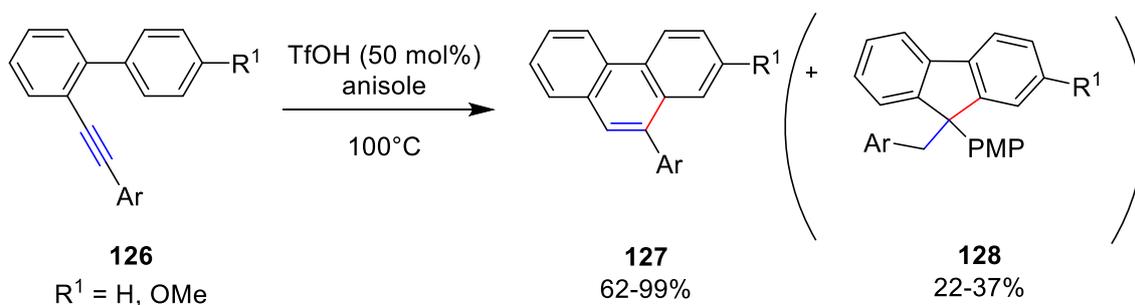


Figure 73 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par TfOH

Suivant la fonctionnalisation de l'alcyne, le produit de cyclisation *5-exo-dig* ou *6-endo-dig* sera favorisé. Lorsque R<sup>1</sup> est substitué par un groupement électroattracteur ou faiblement donneur, le produit de cyclisation sera principalement un dérivé de fluorène (cyclisation *5-exo-dig*). L'intermédiaire vinyle cation obtenu est attaqué par un nucléophile interne pour conduire au produit de cyclisation *5-exo-dig*. Une protonation de l'alcène intermédiaire tri-substitués donne un carbocation qui subira l'attaque intermoléculaire de l'anisole pour former le fluorène correspondant. Lorsque R<sub>1</sub> est un groupement électrodonneur, la polarisation de la triple liaison est inversée, le vinyle cation obtenu subit l'attaque nucléophile intramoléculaire du substituant phényle via une

cyclisation 6-*endo*-dig pour conduire au phénanthrène correspondant avec de très bons rendements (Figure 74).

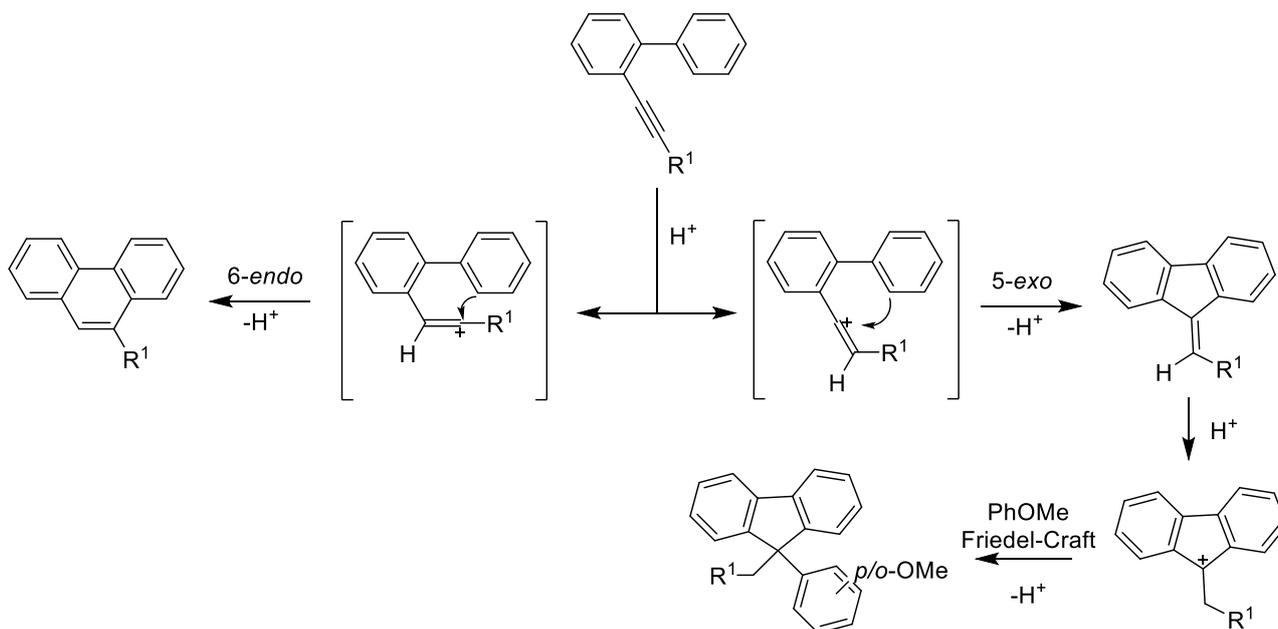


Figure 74 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par TfOH

Très récemment, l'équipe du Pr. Junji Ichikawa a développé une réaction d'hydroarylation d'alcynes non activés catalysée par l'APTS en milieu biphasique à température ambiante (Figure 75).<sup>[102]</sup> Cette hydroarylation intramoléculaire pour la synthèse de phénanthrène **130** est efficace avec des rendements variants entre 43 et 96% cependant le fluorène résultant d'une cyclisation 5-*exo* est obtenu avec un ratio d'environ 10% pour chaque exemple décrit.

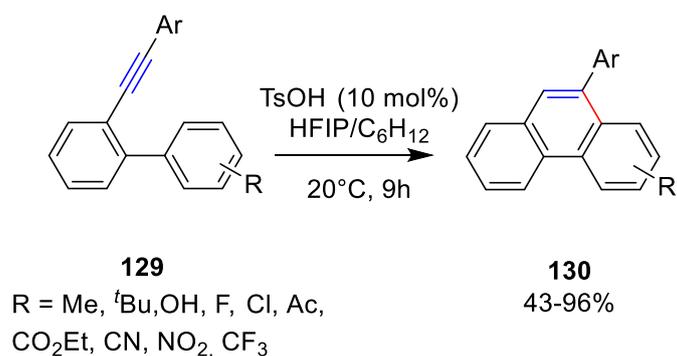


Figure 75 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par TsOH

La première réaction d'hydroarylation d'éthers d'ynols **131** catalysée par un acide de Brønsted a été développée par le groupe du Pr. Sergey Kozmin.<sup>[103]</sup> Des éthers d'ynols **131** en présence de Tf<sub>2</sub>NH à température ambiante dans le dichlorométhane ont permis d'obtenir des tétralones substituées **132** *via* une hydroarylation intramoléculaire avec des rendements moyens à excellents. L'approche utilisée passe par la génération d'un ion céténium très électrophile qui peut être piégé par un nucléophile interne, ici, le noyau aromatique (Figure 76)

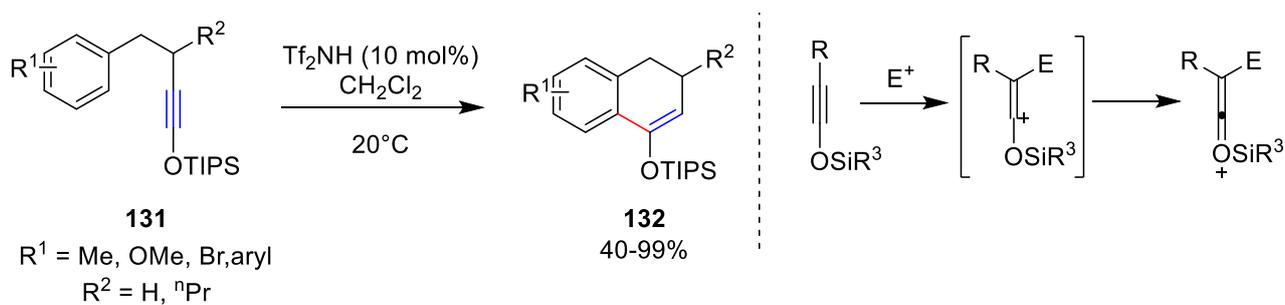


Figure 76 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par Tf<sub>2</sub>NH

Un mécanisme de substitution aromatique électrophile est proposé pour expliquer la formation du produit de carbocyclisation. Dans un premier temps, la protonation du siloxyalcyne par le catalyseur donne l'ion céténium. La faible nucléophilie du contre-ion Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> est essentielle à la formation de cet intermédiaire. Ensuite, l'attaque nucléophile du noyau aromatique donne l'intermédiaire arénium qui par élimination d'un proton donne le produit de cyclisation et régénère le catalyseur (Figure 77).

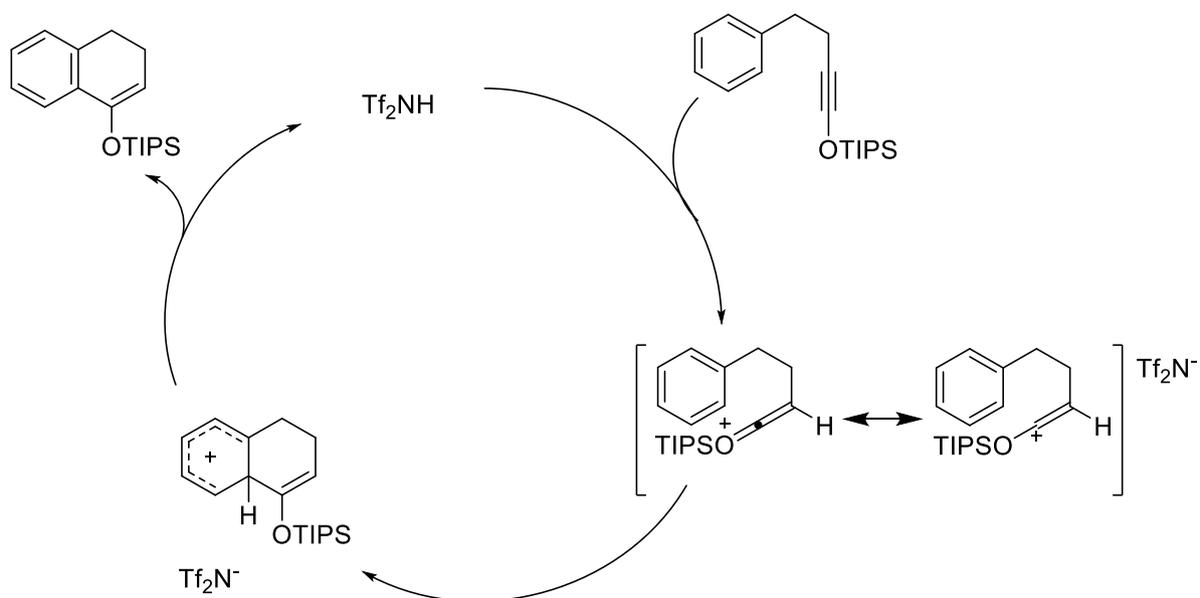


Figure 77 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par Tf<sub>2</sub>NH

Durant des travaux sur la synthèse totale des (±)-desbromoarborescines A et C, ayant des propriétés biologiques contre différents cancers, l'équipe du Pr. Richard Hsung a développé une réaction d'hydroarylation intramoléculaire d'ynamides **133** en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted avec de très bons rendements (Figure 78).<sup>[103,104]</sup> Comme, on a pu le voir la réaction intramoléculaire fonctionne très bien à basse température, le temps de réaction faible est dû à la haute réactivité de ce type d'alcynes. Une faible charge catalytique de 1 mol% de Tf<sub>2</sub>NH et le temps de réaction de seulement 3 minutes est remarquable avec un rendement excellent de 91%.

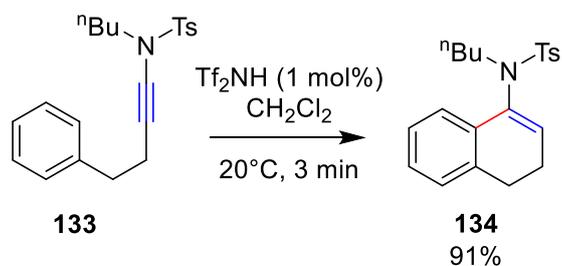


Figure 78 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par Tf<sub>2</sub>NH

En 2011, l'équipe du Pr. Qiang Zhu et Jiancun Zhang a démontré qu'il était possible de promouvoir la synthèse de *N*-hétérocycle spirocyclique **136** avec des rendements moyens à excellents par activation électrophile en présence d'acides de Brønsted. Durant l'optimisation, il a été montré que les rendements étaient meilleurs avec un excès d'acide dans le milieu, néanmoins l'hydroarylation est possible avec une quantité catalytique d'acide (50 mol%). Un rendement faible est obtenu car dans un premier temps, une étape de protonation a lieu sur l'amine primaire du motif urée, un transfert de proton permet d'obtenir le vinyle cation qui va subir l'attaque nucléophile de l'aryle pour obtenir un nouveau cycle à 6. Puis des étapes successives d'additions et d'éliminations de proton suivi d'une hydroamidation permet d'obtenir le composé spirocyclique protoné. Un traitement basique permet d'obtenir le produit dans sa forme neutre (Figure 79).<sup>[105]</sup>

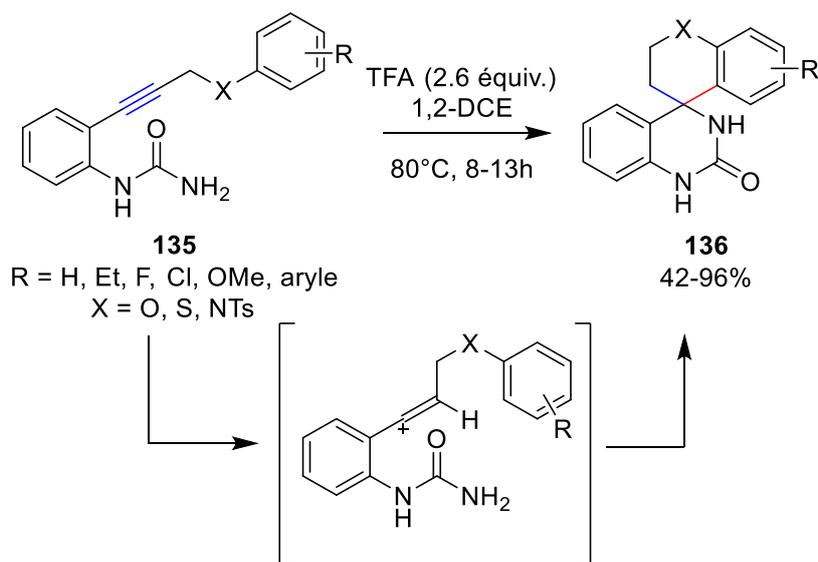


Figure 79 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire avec un large excès de TFA

La première réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes catalysée par un acide de Brønsted a été décrite en 2004 par le Pr. Douglas Klumpp et son équipe. Les *N*-hétérocycles, comme l'éthynylimidazole **137**, réagissent avec des superacides de Brønsted pour donner des produits de doubles hydroarylations **138** (Figure 80).<sup>[106]</sup>

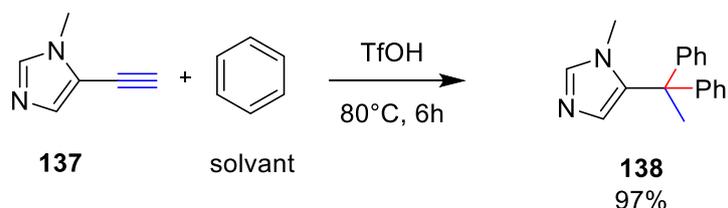


Figure 80 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par TfOH

Dans un premier temps, une étape de protonation de l'alcyne permet d'obtenir le cation vinyle correspondant, une attaque nucléophile sur ce cation vinyle suivie d'une protonation donne un carbocation qui peut subir une seconde attaque nucléophile du benzène pour donner le produit **138** tout en régénérant TfOH. Cependant, le solvant de réaction dans cet exemple est TfOH qui est un acide très corrosif considéré comme un « superacide » (Figure 81).

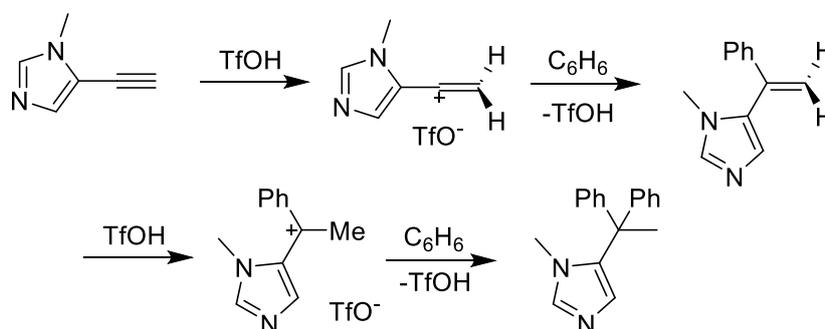


Figure 81 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par TfOH

En 2004, la première réaction de couplage entre le benzène et le phénylacétylène catalysée par un acide de Brønsted a montré qu'il était possible d'obtenir un produit de dimérisation par hydroarylation intermoléculaire pour obtenir l'indène correspondant **139** avec un rendement correct de 43% sachant que le rendement maximum d'une dimérisation est de 50%. Le sous-produit **140** résultant de la réaction d'hydrophénylation du phénylacétylène a aussi pu être isolé à l'état de trace (Figure 82).

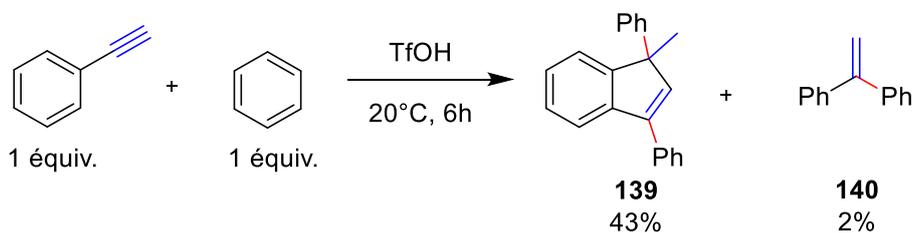


Figure 82 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par TfOH

Dans un premier temps, une étape de protonation par TfOH sur l'acétylène donne le cation vinyle en position benzylique. Une étape d'hydroarylation entre le cation vinylique et le benzène donne l'intermédiaire **140**. Une hydroarylation sur un second équivalent de cation vinylique fournit le diène qui par protonation d'une double

liaison donne le carbocation dibenzyle stabilisé qui subit l'attaque nucléophile de l'autre double liaison puis une étape de déprotonation pour donner l'indène **139** et régénérer l'acide (Figure 83).

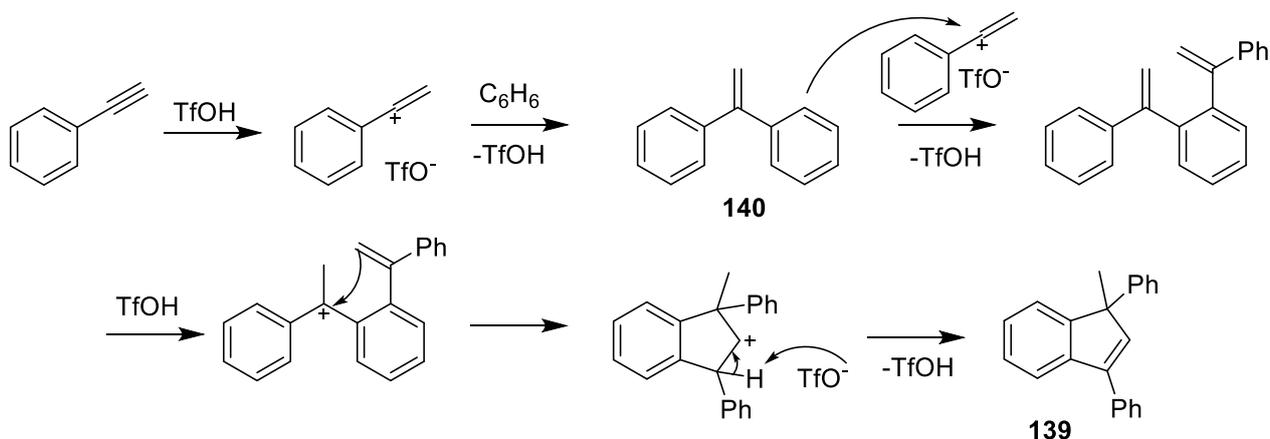


Figure 83 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par TfOH

En 2005, une hydroarylation intermoléculaire a été décrite entre un ynamide **142** et un indole **141** par le Pr. Yanshi Zhang.<sup>[107,108]</sup> Cette réaction, réalisée à basse température, permet de contrôler la régio- et la stéréosélectivité du dérivé de vinylindole **143** synthétisé via une alcénylation sélective sur la position 3 de l'indole **141**. Durant l'optimisation, plusieurs acides de Lewis carbophile (PtCl<sub>x=2,4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>) ont été testés sans succès alors que Tf<sub>2</sub>NH a montré une bonne réactivité tant à température ambiante qu'à des températures négatives (-35°C). La formation préférentielle de l'isomère Z est facilement expliquée par l'attaque de l'indole sur la face la moins encombrée du cation vinylique stabilisé. La nature électronique du groupement sulfonyle de l'ynamide n'affecte en aucun cas le rendement et la sélectivité de la réaction. La substitution sur le carbone C2 de l'indole par un méthyle ou un phényle diminue sa réactivité mais le produit d'hydroarylation est obtenu avec un rendement respectif de 94 et 91% (Figure 84).

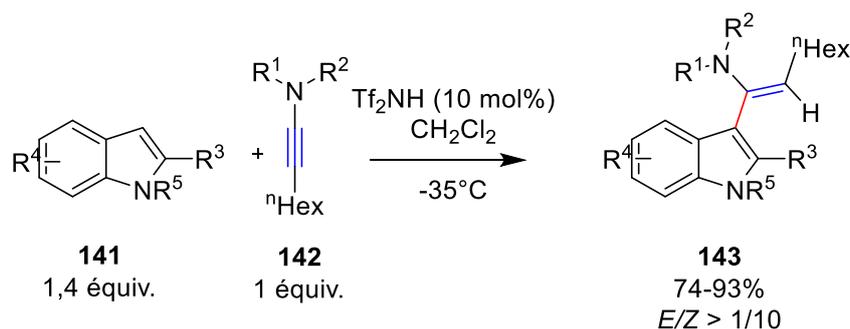


Figure 84 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par Tf<sub>2</sub>NH

La protonation de l'alcyne est régiosélective en raison de la polarisation de la triple liaison carbone-carbone induite par la présence du substituant azoté. L'intermédiaire clé mis en jeu lors de la protonation de l'ynamine est un cétiminium qui peut avoir comme forme limite un cation aminium vinylique (Figure 85).

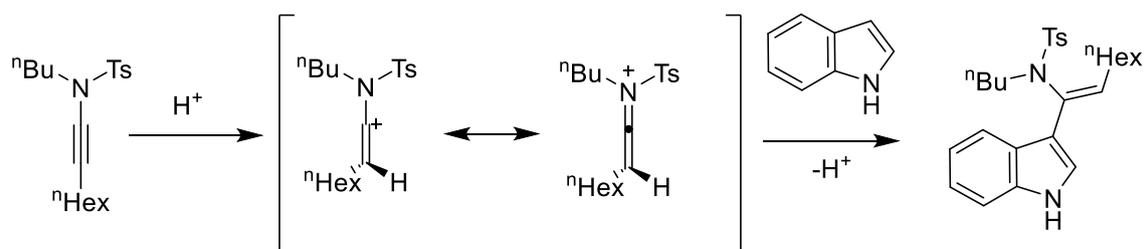


Figure 85 Mécanisme de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par Tf<sub>2</sub>NH

Les acides de Brønsted chiraux sont classés en deux catégories : les acides de Brønsted faibles comme les thiourées et les dérivés du TADDOL, qui sont des catalyseurs par liaisons hydrogène et les acides de Brønsted forts comme les dérivés du BINOL et les acides phosphoriques et leurs dérivés (Figure 86).<sup>[109]</sup>

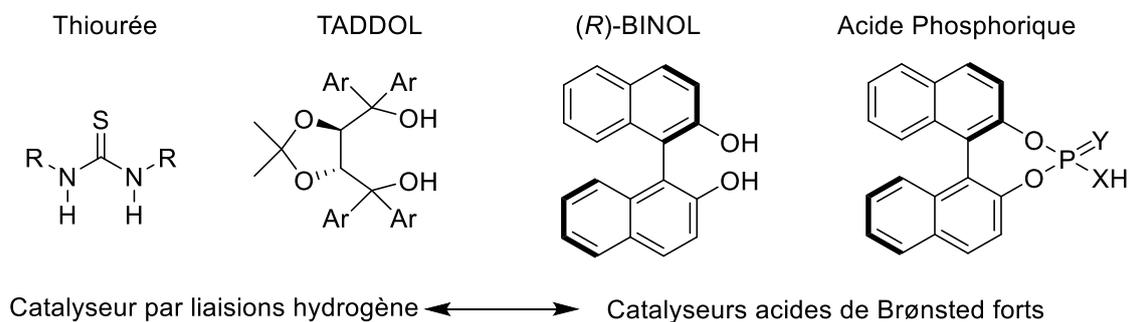


Figure 86 Représentation de différents acides de Brønsted chiraux

En 2017, suite aux travaux du Pr. Benjamin List sur la cycloaddition intramoléculaire [4+2] par génération *in situ* de méthyle *o*-quinones par catalyse aux acides de Brønsted, l'équipe du Pr. Hailong Yan a développé une cycloisomérisation mettant en jeu l'activation d'alcyne avec comme nucléophile interne, un benzofurane **144**.<sup>[110-112]</sup> Cette méthodologie a permis dans des conditions douces d'obtenir par organocatalyse, avec des dérivés de la quinine, des structures polycycliques chirales **145** (Figure 87).

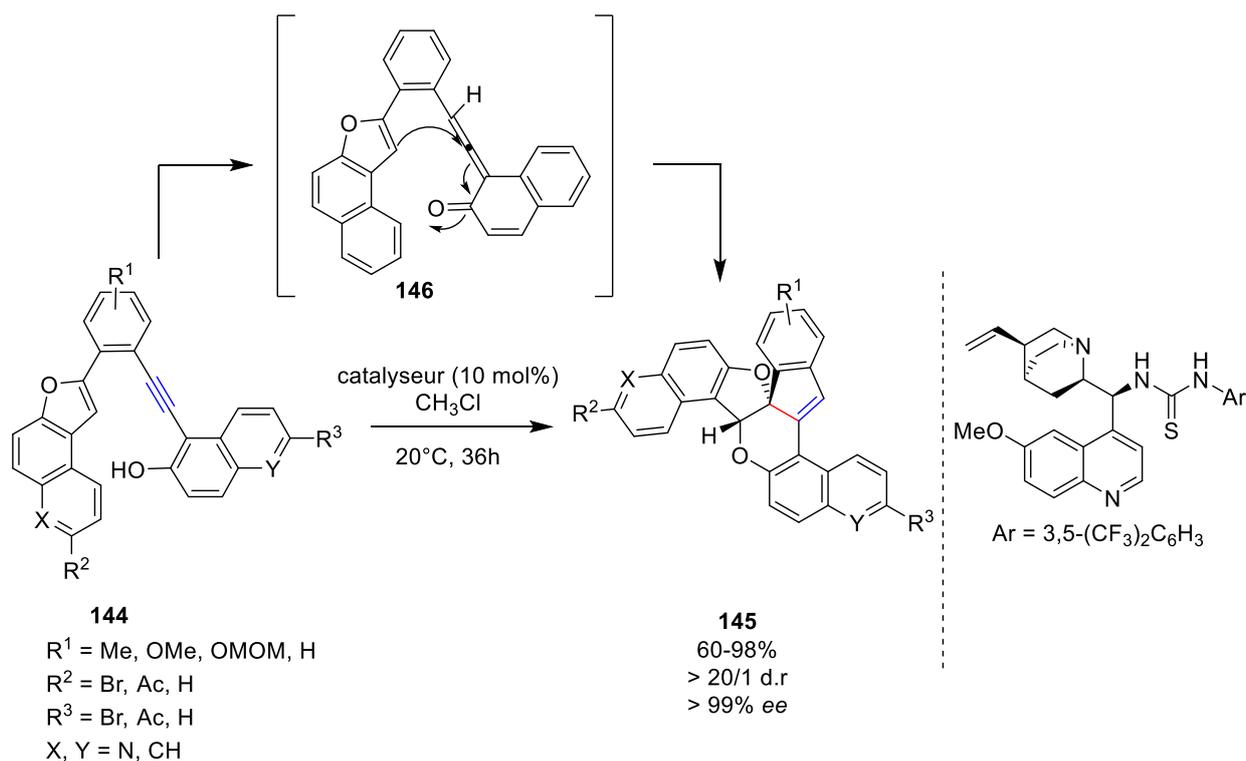


Figure 87 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par une thiourée chirale

Dans un premier temps, un complexe se forme entre le catalyseur et le substrat par liaison hydrogène grâce au motif thiourée pour conduire par réarrangement prototropique [1,5] à l'obtention d'un intermédiaire vinylidène méthylène quinone (VQM) neutre **146**. La cycloaddition [4+2] entre le benzofurane, jouant le rôle de diénophile, et l'intermédiaire VQM permet d'obtenir le produit **145**.

Une application de la même méthodologie à des substrats possédant un indole comme nucléophile a été détaillée par l'équipe du Pr. Ryo Irie. L'hydroarylation intramoléculaire d'alcynes sur des composés *N*-hétérocycliques tels que **147** permet de générer un biaryle possédant une chiralité axiale en utilisant des alcaloïdes comme la cinchonidine et ses dérivés comme catalyseurs, dans le but d'obtenir des systèmes  $\pi$ -conjugués ayant des propriétés de luminescence intéressantes comme les benzo[*a*]carbazoles **148** (Figure 88).<sup>[113]</sup> La fonctionnalisation de l'azote est très importante pour obtenir de hautes énantiosélectivités. Lorsque l'azote, du motif indole, est libre (NH) l'excès énantiomérique baisse drastiquement alors qu'avec un groupement alkyle ou aryle l'excès énantiomérique augmente jusqu'à 95% dans les mêmes conditions.

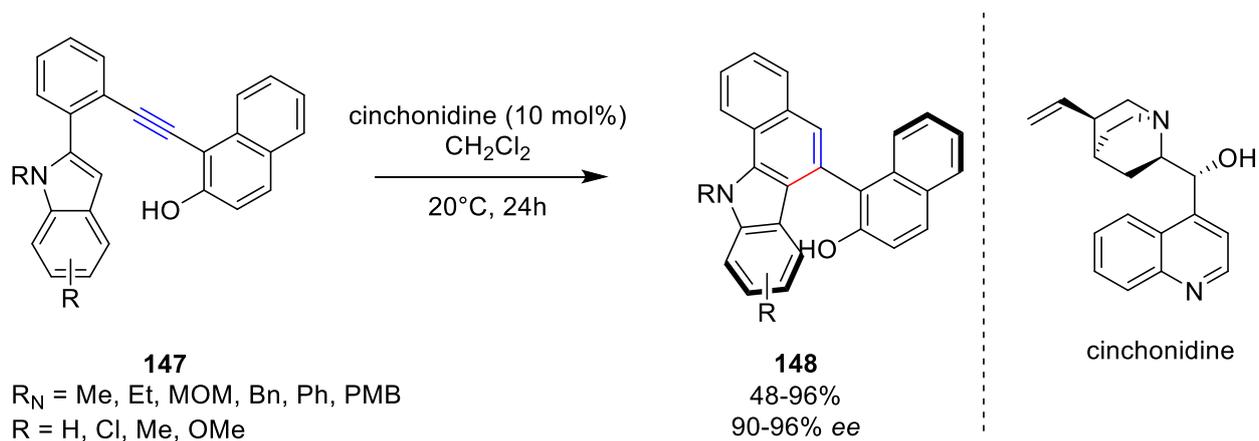


Figure 88 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par la cinchonidine

L'intermédiaire mis en jeu dans cette réaction est un VQM neutre. Le VQM subit l'attaque nucléophile du carbone 3 du motif indole pour permettre d'obtenir le cycle à 6 chaînons. Le fort caractère nucléophile de l'indole explique sa réactivité en présence d'un électrophile modéré, l'intermédiaire VQM neutre (Figure 89).

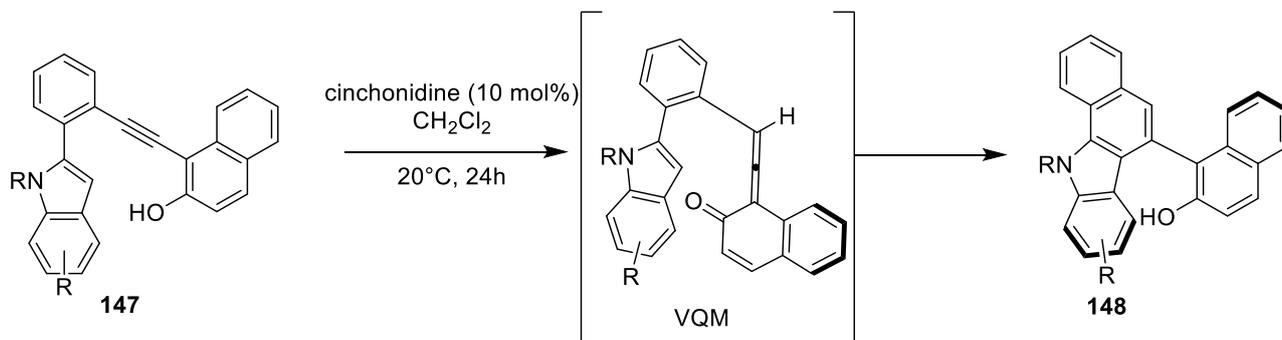


Figure 89 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par la cinchonidine mettant en jeu l'intermédiaire VQM

Très récemment, en 2019, l'équipe des Pr. Gu, Houk et Tan a développé une méthodologie permettant de synthétiser des diol chiraux **151**, appelés eBINOLs, par organocatalyse en présence d'acides phosphoriques chiraux entre un alcyne **149** et un nucléophile externe **150**. Cette stratégie a permis d'obtenir des diols possédant une chiralité axiale avec seulement 5 mol% de catalyseur à basse température en 48 heures (Figure 90).<sup>[114]</sup>

Des méthylènes quinones (QM) ont été évoquées pour l'addition nucléophile hautement énantiosélective catalysée par l'acide phosphorique chiral. Il a été envisagé que les acides de Brønsted chiraux sont capables d'activer les alcynes en tant que catalyseur bifonctionnel pour permettre un transfert d'hydrogène 1,5 concerté. L'ajout subséquent d'un naphтол nucléophile aux VQMs entraîne la formation d'eBINOLs **151** (Figure 90). Le transfert d'hydrogène 1,5 constitue l'étape énantiodéterminante de ce mécanisme d'après l'étude DFT conduite par les auteurs.

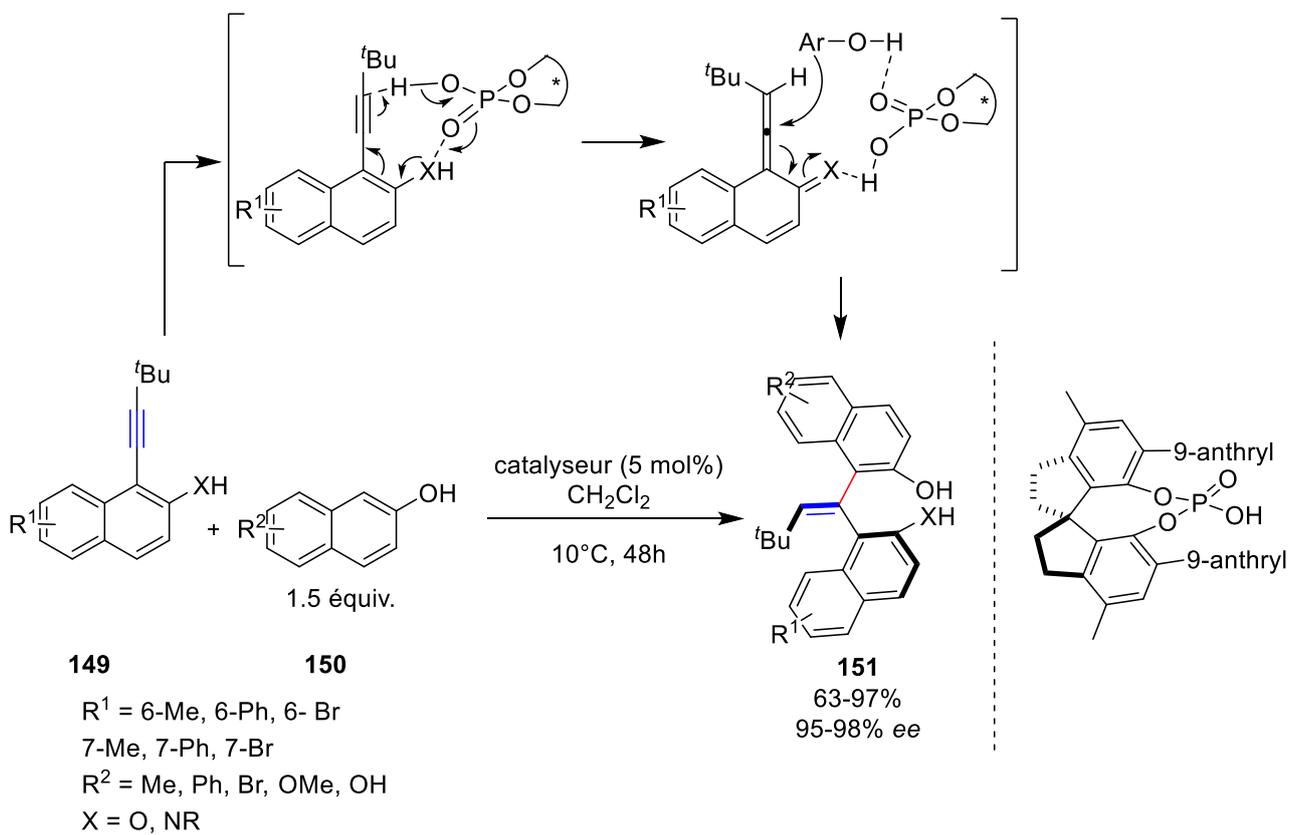


Figure 90 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par un acide phosphorique chiral

## 1.1.3 Catalyse Organométallique d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile d'alcènes

### 1.1.3.1 Généralités

Les alcènes ont montré leur efficacité en tant que nucléophiles dans les réactions de cycloisomérisation initiées par l'activation électrophile d'alcynes.

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,n catalysées par des métaux sont apparues comme des procédés conceptuellement et chimiquement très attractifs car elles contribuent aux développements de procédés à économie d'atomes et offrent l'opportunité de développer de nouvelles réactions.

Depuis les années 1990, les complexes aux métaux de transition ont montré leur intérêt dans ce type de réaction impliquant les acides de Lewis carbophile comme l'or ou le platine par exemple. Ces métaux ont été étudiés pour le développement de catalyseur montrant une activité et une sélectivité unique pour la cyclisation d'énynes.

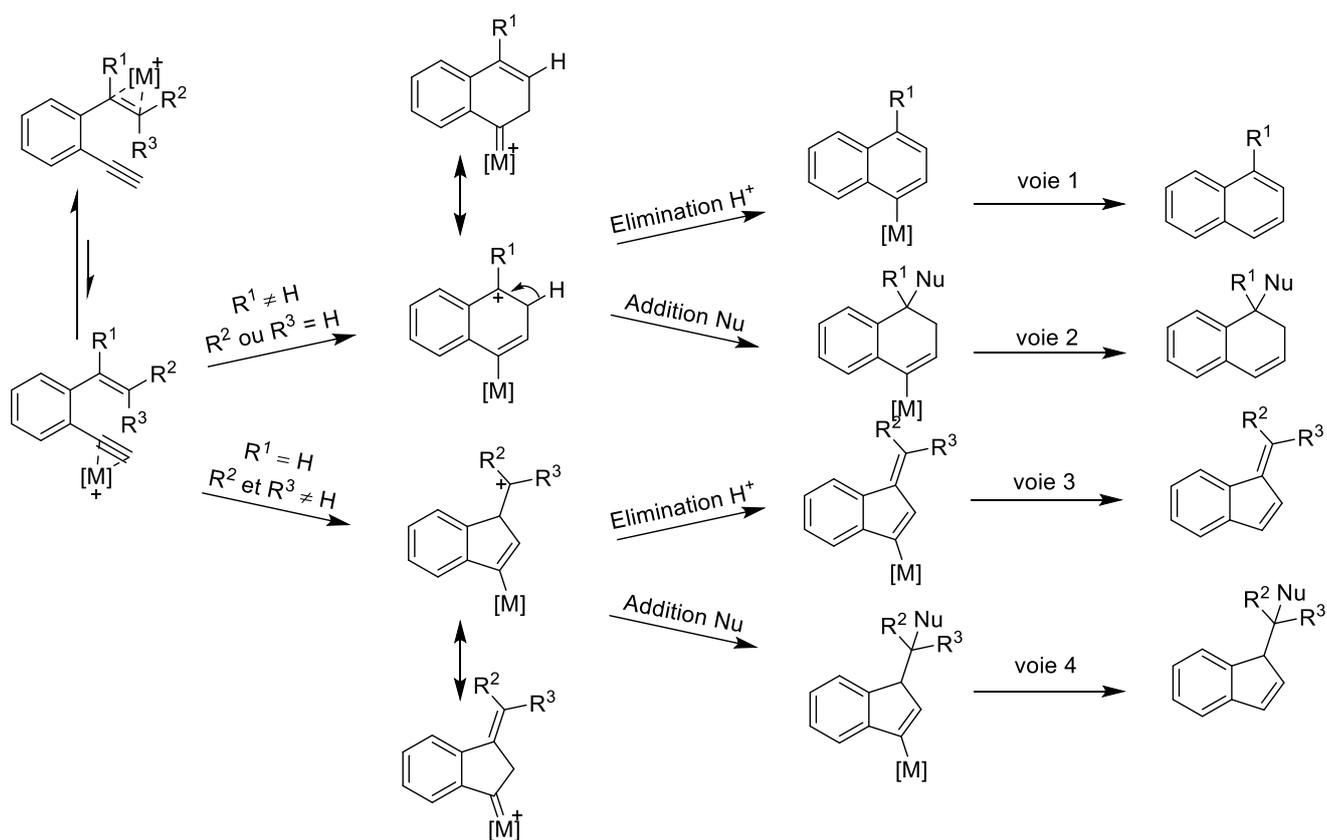


Figure 91 Différentes voies mécanistiques de réaction de carbocyclisation d'énynes en catalyse organométallique

Au stade initial de tous les mécanismes invoqués dans la littérature pour expliquer les réactions de cycloisomérisation de l'ényne en présence de métaux de transition carbophiles, la coordination  $\eta^2$  de l'alcyne

par le complexe métallique active la liaison carbone-carbone insaturée.<sup>[115]</sup> Les alcènes peuvent agir comme nucléophiles, par un mécanisme de sphère externe entraînant le glissement du métal sur le carbone terminal de l'alcyne dans le cas des alcynes vrais. Le complexe vinylmétal formé possède un carbocation en position  $\gamma$ . Lorsque  $R^1$  est différent de H, un cycle à 6 chaînons sera formé. Si  $R^2$  et  $R^3$  sont différents de H alors un cycle à 5 chaînons sera formé (Figure 91).

Dans le cas d'un cycle à 6 chaînons formé, une élimination suivie d'une protodémétallation donnera le naphthalène correspondant (voie 1). Tandis que l'addition d'un nucléophile externe suivie d'une protodémétallation donnera le 1,2-dihydronaphthalène possédant un carbone asymétrique (voie 2).

Dans le cas d'un cycle à 5 chaînons formé, une élimination suivie d'une protodémétallation donnera l'indène fonctionnalisé correspondant (voie 3). Tandis que l'addition d'un nucléophile suivie d'une protodémétallation donnera l'indène fonctionnalisé possédant un carbone asymétrique (voie 4).

Une large variété de carbocycles a pu être synthétisée, à partir d'énynes, présentant un haut degré de complexité structurale. Le développement de carbocyclisation d'énynes énantiosélectives a été appliqué à la synthèse de produits naturels.<sup>[116]</sup> Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter la formation de produits obtenus par cycloisomérisation d'énynes décrit précédemment.

---

### 1.1.3.2 Catalyse par des complexes d'or

L'utilisation de complexes d'or pour l'activation électrophiles d'alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile d'alcènes intramoléculaires a été étudiée par plusieurs groupes pour la synthèse de composés polycycliques. Le groupe du Pr. Takanori Shibata a développé la cycloisomérisation de l'ényne **152** en présence d'une combinaison de  $(PPh_3)AuCl$  et  $AgOTf$  dans le dichlorométhane à température ambiante pour donner un mélange de produits 5-*exo* **153** et 6-*endo* **153'** avec un rendement de 80%. L'avantage de cette réaction est l'utilisation d'une faible quantité de catalyseur (1 mol%) et de co-catalyseur (1,2 mol%). Néanmoins, la cycloisomérisation de l'ényne **152** n'est pas régiosélective et les deux isomères 5-*exo*/6-*endo* sont obtenus dans un rapport 4/1 (Figure 92).

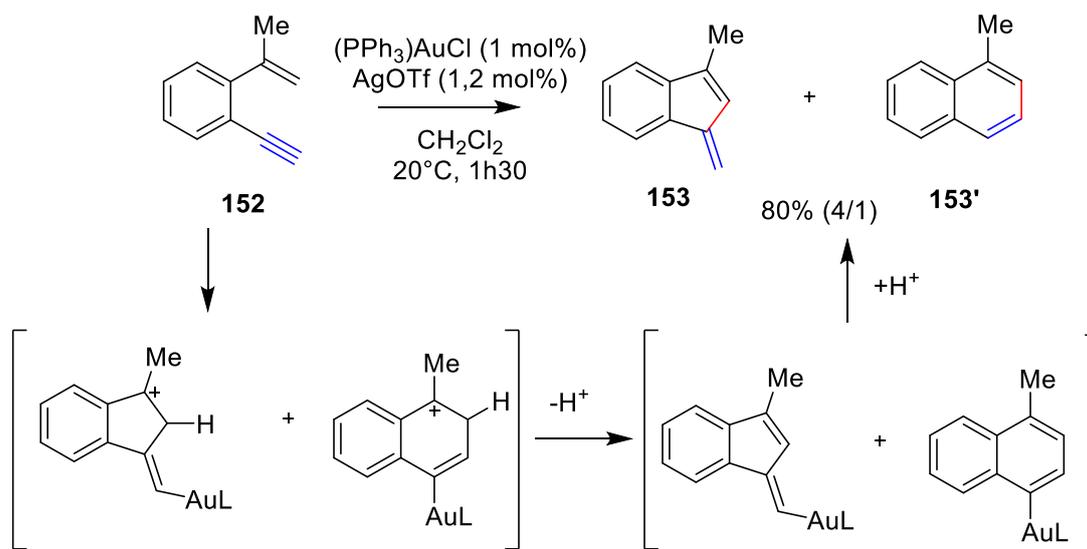


Figure 92 Réaction de carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

Les travaux indépendants des équipes des Pr. Furstner et Pr. Toste en 2004, ont permis de démontrer la cycloisomérisation d'énynes-1,5 catalysés par des complexes d'or (I) suivi de l'attaque nucléophile du méthanol pour donner le composé étheré cyclique **155**. Dans son étude initiale, le Pr. Toste a observé que le méthanol sert de nucléophile externe pour piéger l'intermédiaire proposé et fournir le produit de cyclisation **155** (Figure 93).<sup>[117,118]</sup>

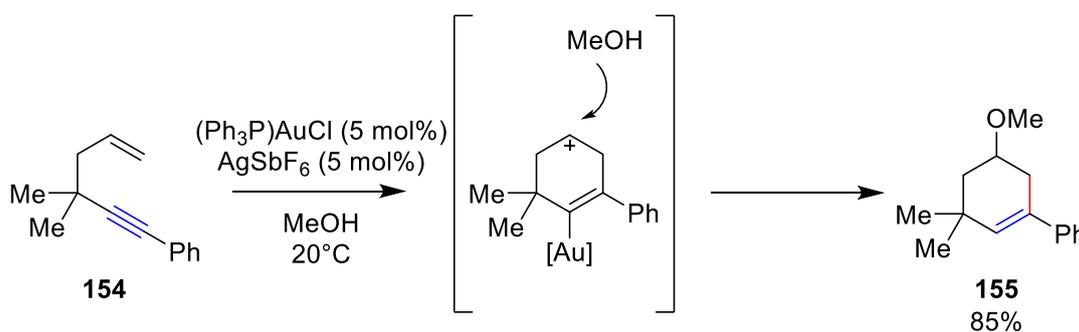


Figure 93 Réaction d'alkoxy-carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

L'ényne aliphatique **156**, activée par un complexe d'or (I) et l'auxiliaire  $\text{HBF}_4$ , conduit au produit de cyclisation 5-*exo* **157** avec un rendement 97% dans des conditions douces en 4 heures, après piégeage de l'intermédiaire cationique par l'attaque nucléophile d'une molécule de méthanol, (Figure 94).<sup>[119]</sup>

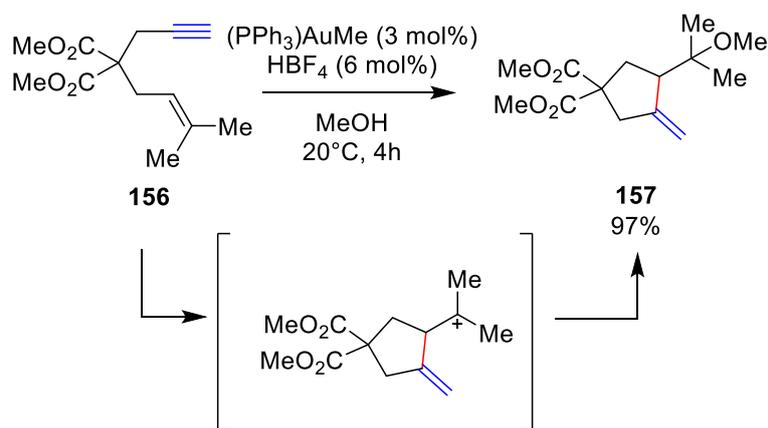


Figure 94 Réaction d'alkoxy-carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or

Le Pr. Echavarren a trouvé qu'une réaction asymétrique était difficilement réalisable. En fin de compte, le *tol-Binap* a été choisi comme ligand optimal. Dans des conditions optimales, l'ényne **158** a été convertie en cyclopentane **159** avec un impressionnant excès énantiomérique de 94%, mais plusieurs exemples supplémentaires n'ont pas dépassé 55% d'excès énantiomérique (Figure 95).<sup>[120]</sup>

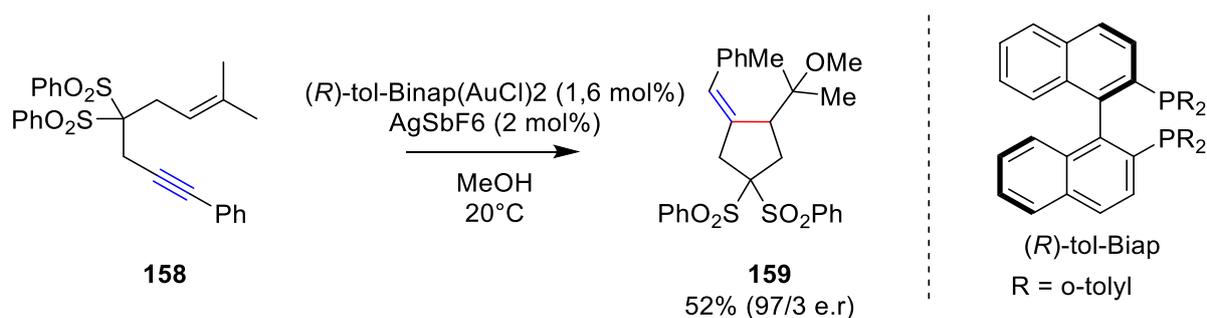


Figure 95 Réaction d'alkoxy-carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et un ligand chiral

Les travaux de l'équipe du Pr. Roberto Sanz ont permis la synthèse d'indènes fonctionnalisés énantioenrichis sous conditions catalytiques à partir d'un complexe dinucléaire d'or chiral, d'un sel d'argent auxiliaire dans le dichlorométhane à basse température pendant 96 heures (Figure 96).<sup>[121,122]</sup> La substitution du noyau aromatique  $R^1$  n'affecte pas le rendement et l'excès énantiomérique. La fonctionnalisation de la fonction alcène,  $R^2$ , améliore le rendement avec plus de 90% pour le produit **161**. Néanmoins, l'excès énantiomérique n'évolue pas vis-à-vis de la nature de  $R^2$ . Cependant, la fonctionnalisation de l'alcyne par un composé aromatique carboné permet d'obtenir des excès énantiomérique supérieur à 77%. La fonctionnalisation de la triple liaison carbone-carbone par le 3-thiophène a montré une baisse de l'énantiosélectivité avec un résultat de 68%. Lorsque l'alcyne est substitué d'une chaîne alkyle (*n*Bu), une énantiosélectivité plus faible est observée (20% *ee*).

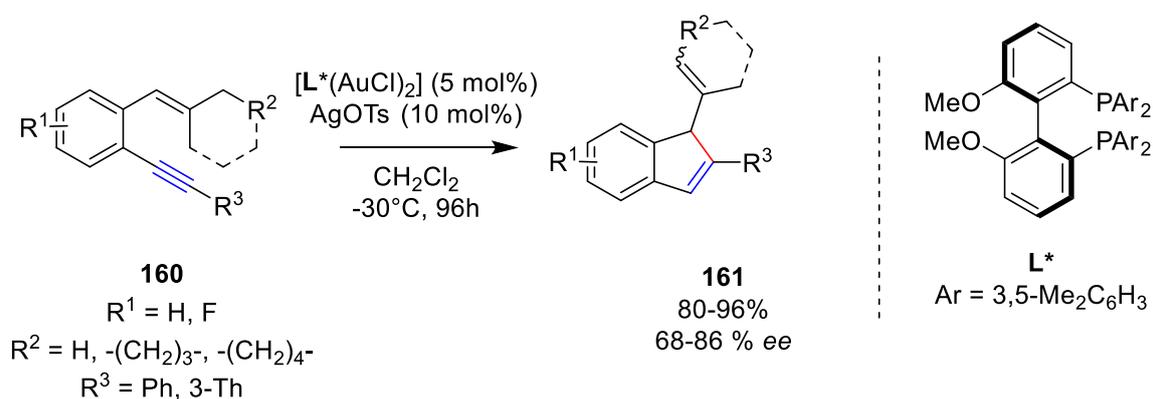


Figure 96 Réaction de carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et un ligand chiral

La réaction est initiée par la coordination du complexe d'or cationique avec la triple liaison du substrat **160** de départ pour donner l'intermédiaire métal-alcynyl. L'addition intramoléculaire du fragment alcène conduit sélectivement à l'intermédiaire cationique. L'élimination d'un proton de l'intermédiaire cationique fournit l'intermédiaire or vinylique qui, après une réaction de protodémétallation, donne l'indène 5-*endo* **161** (Figure 97).

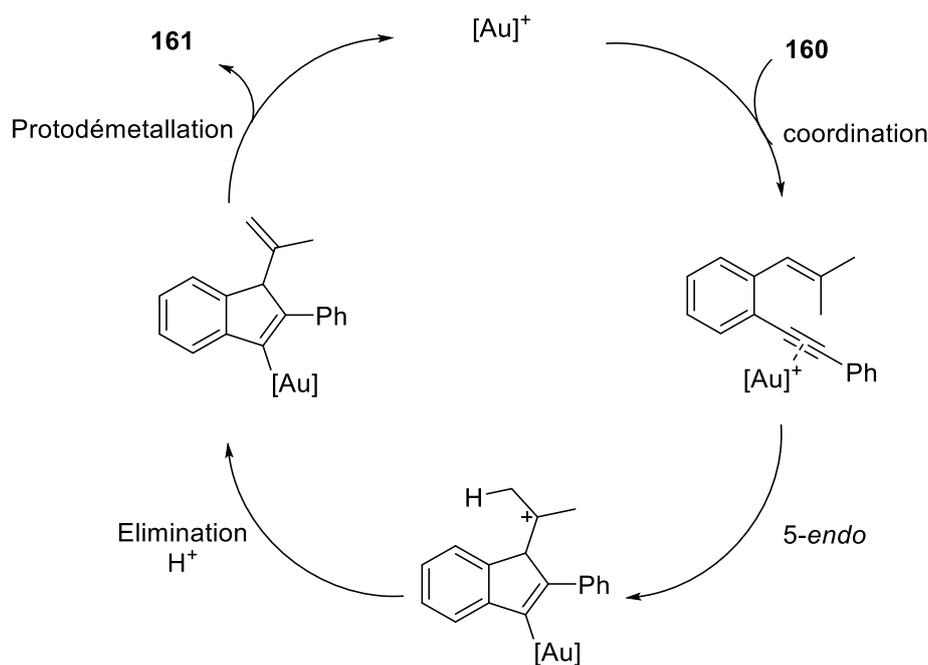


Figure 97 Mécanisme de la réaction de carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe d'or et un ligand chiral

### 1.1.3.3 Catalyse par des complexes de platine

Les complexes de platine ont montré un vif intérêt pour la synthèse de cycles et de structures complexes. Les réactions de carbocyclisation des substrats **166** et **168** en présence d'une quantité catalytique de  $\text{PtCl}_2$  et de méthanol, en guise de nucléophile permettent d'obtenir des composés cycliques avec de bons rendements.<sup>[123]</sup> Les intermédiaires sont piégés avec du méthanol, l'attaque nucléophile étant déterminée par la stabilisation relative du carbocation. Avec **162**, le produit alcoylé **163** résulte de la stabilisation du carbocation le plus substitué, alors que les deux formes tautomères du substrat activé **164** sont des carbocations secondaires. On peut donc s'attendre à ce que le substrat **164** réagisse de manière moins régiosélective, avec la synthèse du composé 6-*exo* **165** et 5-*exo* **165'** (Figure 98).<sup>[124]</sup> Les alcènes disubstitués géminaux présente une remarquable stéréospecificité pour ce type de transformation.

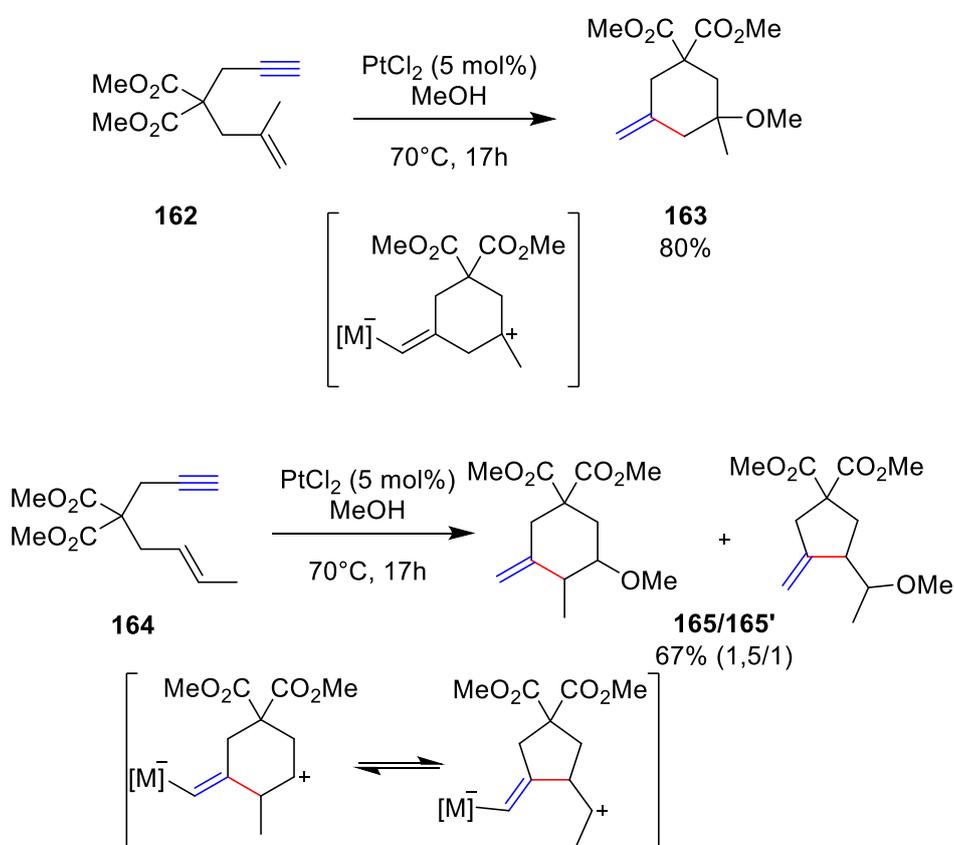


Figure 98 Réactions d'alkoxy-carbocyclisation intramoléculaires catalysées par un complexe de platine

Des réactions d'alkoxycyclisations énantiosélectives ont été réalisées en présence d'une quantité catalytique de chlorure de platine (II), d'un ligand chiral de type phosphine (*R*)-BINEPINE, d'un sel d'argent à  $70^\circ\text{C}$  dans un mélange 1,4-dioxane/alcool ou eau. L'eau ou le méthanol joue le rôle de nucléophile pour piéger le carbocation formé au cours de la réaction (Figure 99).

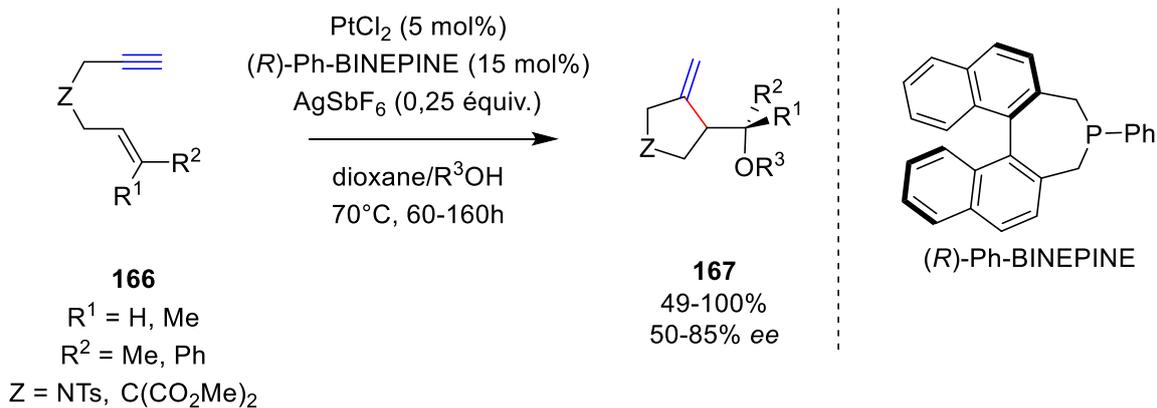


Figure 99 Réaction d'alkoxy-carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe de platine et un ligand chiral

Plusieurs substrats dérivés du malonate de diméthyle, des substrats *N*-tosylés et des ényne substituée par des gem-diméthyles ont montré des résultats intéressants avec des rendements moyens à excellents compris entre 49% et 100% avec des excès énantiomériques compris entre 50 et 85%.<sup>[39]</sup>

Malgré les efforts engagés pour la réaction de carbocyclisation d'ényne en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis carbophile et de ligands chiraux, la synthèse asymétrique de carbocycles énantiomériquement enrichis reste un défi actuel afin d'améliorer l'énantiosélectivité en utilisant des conditions catalytiques douces.

#### 1.1.3.4 Activation d'ényne par des acides de Brønsted

En 1972, l'équipe du Pr. Johnson a rapporté la transformation du diényne **168** en chlorodiène **169** par traitement à l'acide trifluoroacétique en excès dans le dichlorométhane à basse température (Figure 100).

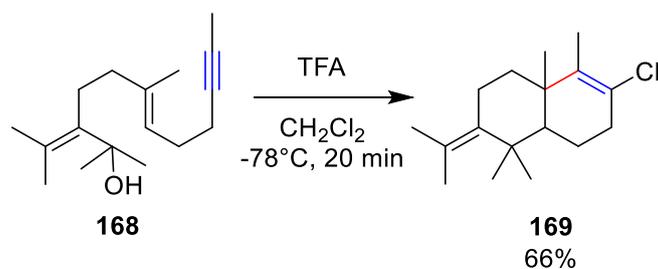


Figure 100 Réaction de carbocyclisation domino intramoléculaire par un large excès d'acide de Brønsted

Ces travaux ont permis à l'équipe du Pr. Fañanás de développer une méthode générale pour la synthèse d'halogénures d'alcényle cycliques en présence d'un équivalent d'acide de Brønsted (Figure 101).<sup>[125]</sup> Les substrats fonctionnalisés de groupements alkyles et aromatiques sont tolérés. Un substrat possédant une fonction ester **170** a pu être cyclisé sans hydrolyse de la fonction ester avec un rendement supérieur à 60% pour la synthèse du fluorure d'alcényle correspondant **172**. Des chlorures et des bromures d'alcényles **171** ont pu être obtenus en présence d'un solvant halogéné, qui est une source d'halogène en plus d'être le solvant, avec des rendements supérieurs à 70%.

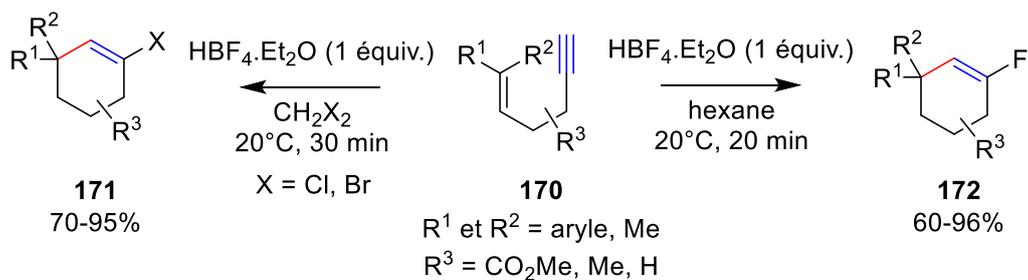


Figure 101 Réaction de carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un acide de Brønsted

Les alcènes étant plus réactifs que les alcynes vis-à-vis de la protonation, le traitement d'un dérivé d'ényne **170** avec un équivalent d'acide ( $\text{H}^+$ ) conduit à un carbocation tertiaire, qui est piégé par le groupe alcyne pour former le nouveau cation alcényle. Le carbocation en présence d'une source d'ions halogénures donne les halogénures d'alcényle **171** et **172** (Figure 102).

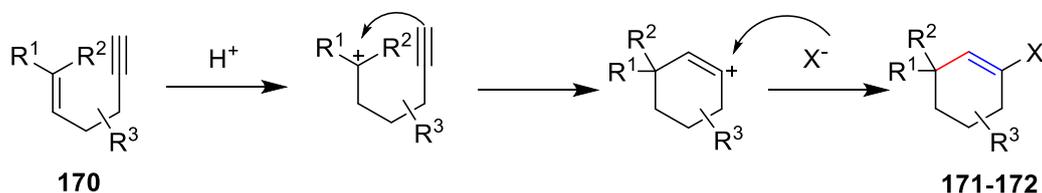


Figure 102 Mécanisme de la réaction de carbocyclisation intramoléculaire catalysée par un acide de Brønsted

Les halogénures d'alcényle sont des réactifs polyvalents qui sont largement utilisés dans les réactions de couplage croisé promues par les métaux. De plus, ils peuvent agir comme des électrophiles alcényles, ou être facilement transformés en nucléophiles alcényles par échange halogène-métal. Cependant, l'activation d'énynes en présence d'une quantité catalytique d'acide de Bronsted chiraux pour conduire à des réactions de cycloisomérisation asymétrique n'est pas décrite dans la littérature.

## 1.2 Bibliographie des méthodes d'évaluation environnementale appliquées à la chimie

---

### 1.2.1 La chimie verte

Le développement économique et social des sociétés modernes est en partie dû au progrès de la chimie. Les produits chimiques utilisés au quotidien sont extrêmement divers et apportent des contributions inestimables à notre qualité de vie. La synthèse et la conception de médicaments, grâce au domaine pharmaceutique, ont permis de soigner et d'éradiquer des maladies (vaccination, antibiotiques, traitement du cancer) et d'améliorer nos conditions de vies. La chimie joue un rôle essentiel dans le domaine de l'agroalimentaire avec la découverte et l'utilisation de façon modérée des produits phytopharmaceutiques qui nous donnent accès en quantité suffisante à des denrées alimentaires de qualité. La chimie a également contribué aux développements de matériaux ayant des applications dans les transports, le textile (fibres synthétiques), l'habitat (isolants, peintures...) ou dans nos loisirs. Malgré ces différentes avancées, la chimie conserve une image d'industrie polluante auprès d'une grande partie de la société, probablement dû à un nombre conséquent de catastrophes impliquant l'industrie chimique (Seveso, 1976, Bhopal, 1984, naufrages de pétroliers...), et aux pollutions plus diffuses impliqués par l'utilisation de produits issus de la chimie (phytosanitaires, polymères dans les océans, etc.)

A partir des années 1970, les impacts des activités chimiques et humaines en général sur l'environnement ont été pointés du doigt par certains acteurs. En juin 1972 à Stockholm, eu lieu la première conférence pour la mise en place de différents programmes pour l'environnement. Quinze ans plus tard, le concept de développement durable vit le jour par la commission mondiale sur l'environnement et le développement présidé par la première ministre norvégienne, Mme Brundtland.<sup>[126]</sup> Ainsi le développement durable est défini comme étant la capacité des générations présentes à subvenir à leurs besoins sans compromettre la capacité des générations futures à répondre à leurs propres besoins.

Dans ce contexte, les chimistes américains, Paul Anastas et John Warner, de l'agence de la protection de l'environnement des États-Unis (EPA) introduisent le concept de chimie verte aussi appelée chimie durable, en 1998.<sup>[127]</sup> Ce concept favorise la synthèse de produit utilisant moins de ressources et diminuant la production de substances dangereuses. La chimie verte cherche à réduire et à éviter la pollution le plus tôt possible dans un processus industriel. Elle s'applique à tout type de chimie, la chimie inorganique, la biochimie, la chimie analytique et particulièrement à la chimie organique. La chimie verte consiste à associer l'aspect écologique et économique pour développer des processus compétitif et respectueux de l'environnement. Pour allier ces deux aspects, la chimie verte se base sur 12 principes (Figure 103).

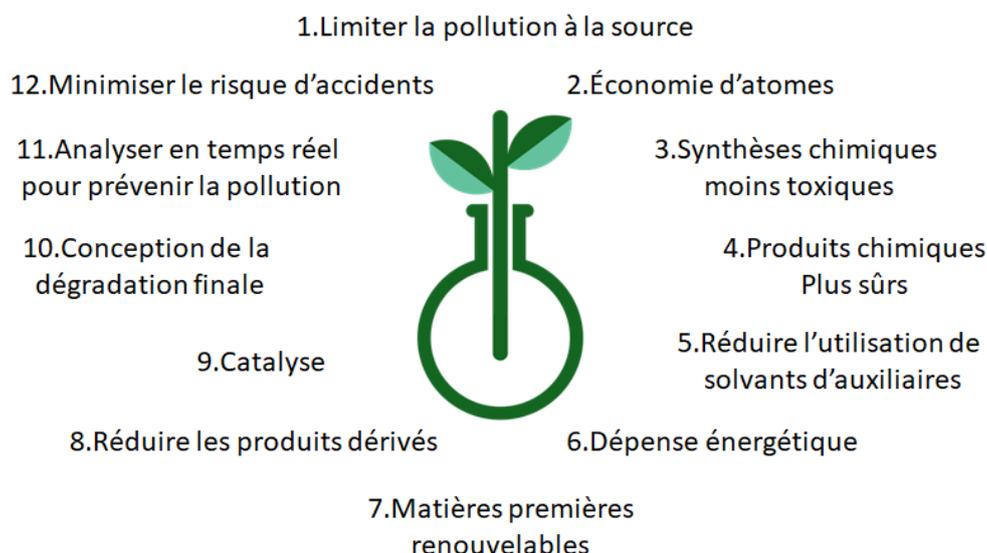


Figure 103 Présentation des douze principes de la chimie verte

Ainsi, de nombreux nouveaux produits ont été développés et commercialisés par les chercheurs et les industriels selon un ou plusieurs principes de la chimie verte. Néanmoins, ces produits sont promus comme étant « verts » et plus durables que les alternatives traditionnelles, sans aucune preuve quantitative. Les principes de la chimie verte sont des indicateurs qualitatifs et ne garantissent pas forcément un bénéfice environnemental.

Ainsi, des outils d'évaluation environnementale sont nécessaires pour quantifier la performance environnementale de nouveaux produits ou procédés chimiques développés au laboratoire ou en industrie. Nous proposons ici de faire une revue de littérature des principales métriques développées pour évaluer la performance environnementale d'un produit chimique. Ces métriques sont utiles pour développer de nouveaux procédés chimiques durables et pour améliorer des réactions.<sup>[128]</sup>

---

## 1.2.2 Métriques pour évaluer la performance environnementale en chimie organique

### 1.2.2.1 Métriques monocritères basées sur la masse

#### 1.2.2.1.1 Rendement

---

Traditionnellement, une réaction chimique peut être représentée par :



Figure 104 Représentation simplifiée d'une réaction chimique

Où A et B sont les réactifs, C le produit d'intérêt et D un co-produit considéré comme déchet.

Le **rendement** (rdt) rend compte de l'efficacité d'une réaction chimique par rapport à la théorie. Il est le rapport entre la quantité de matière obtenue expérimentalement et la quantité de matière théorique maximale pouvant être obtenue.

$$rdt = \frac{n_{c,exp}}{n_{c,theo}} \quad (1)$$

Le rendement est ainsi une métrique qui peut être pertinente pour évaluer la performance environnementale d'une réaction puisqu'un rendement important permet de maximiser la génération de produits d'intérêt pour une quantité donnée de réactifs, mais aussi permet de convertir l'ensemble des réactifs qui ne deviennent pas des déchets de la réaction. Un rendement important permet donc d'économiser la production de réactifs et le traitement des réactifs en excès. On peut déterminer l'efficacité d'une réaction avec le rendement de celle-ci (Tableau 3).

Tableau 3 Termes utilisés en fonction du rendement d'une réaction

Rendement (%)	Efficacité d'une synthèse
100	Quantitatif
>90	Excellent
>80	Très bon
>70	Bon
>50	Acceptable
>40	Faible

#### 1.2.2.1.2 Economie d'atome

---

Dès 1991, le Pr. Barry Trost définit l'économie d'atomes ( $E_{At}$ ) comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les réactifs qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique.<sup>[129,130]</sup> Dans le cas de la réaction présentée en Figure 104:

$$E_{At} = \frac{M_c}{\sum_{i=\text{réactifs}} M_i} = \frac{M_c}{M_c + M_d} \quad (2)$$

L'économie d'atome est indépendante du rendement de la réaction. Plus  $E_{At}$  est élevé, plus le pourcentage d'atomes de tous les réactifs apparaissant dans le produit d'intérêt est élevé. Ainsi, dans le cas où des co-produits ou déchets sont formés, l'économie d'atome sera toujours inférieure à 1. Dans, le cas idéal, l'ensemble des atomes des réactifs est présent dans le produit d'intérêt, et l'économie d'atome est égale à 1.

L'économie d'atome ne considérant pas le rendement, un nouveau paramètre, l'économie d'atome réelle (de l'anglais, Actual Atom Economy, AAE) se basant sur l'économie d'atome et le rendement théorique de la réaction permet de considérer ces deux paramètres :<sup>[131]</sup>

$$AAE = rdt * E_{At} \quad (3)$$

Le rendement et l'économie d'atome sont donc deux paramètres pertinents mais donnent uniquement une indication sur la quantité de réactifs à utiliser, et à traiter et les éventuels co-produits générés par la réaction (*via* l'économie d'atomes).

Néanmoins, d'autres substances chimiques sont impliquées dans la réaction : des solvants et des catalyseurs sont la plupart du temps impliqués. Une représentation plus complète d'une réaction chimique est établie ci-après (Figure 105) :

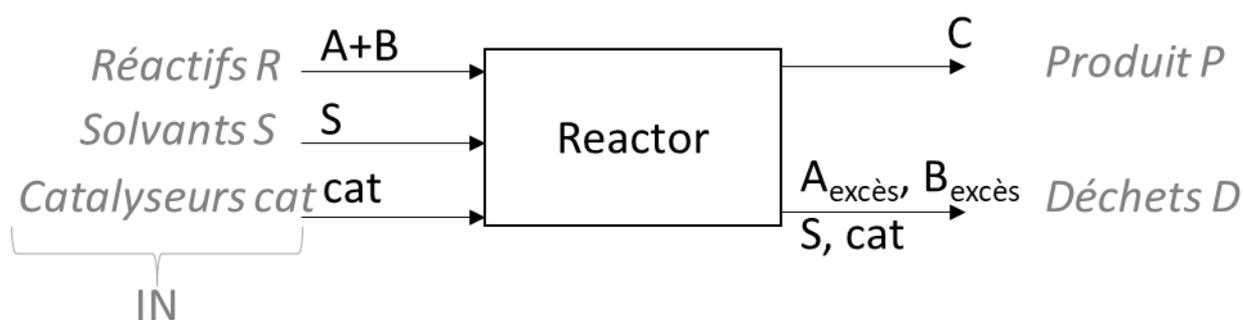


Figure 105 Représentation complète d'une réaction chimique

D'autres métriques simples ont été développées afin de prendre en compte l'ensemble de ces substances.

### 1.2.2.13 Facteur-E

En 1992, le Pr. Roger Sheldon a développé l'un des premiers critères d'analyse pour évaluer l'impact environnemental d'un procédé chimique. Le Facteur-Environnemental (Facteur-E) est le rapport entre la masse

de déchet ( $m_D$ ) et la masse de produit final ( $m_p$ ). La valeur idéale pour le Facteur-E est une valeur égale à 0 car cela signifie qu'aucun déchet n'est généré durant la synthèse :

$$\text{Facteur - E} = \frac{m_D}{m_p} \quad (4)$$

Dans l'article original, il est question du Facteur-E en fonction du secteur d'activité (Tableau 4).<sup>[132]</sup>

Tableau 4 Valeur du Facteur-E des différents secteurs industriel de la chimie

Secteur industriel	Production annuelle (tonnes)	Facteur-E
Pétrochimie	$10^6$ - $10^8$	<0.1
Chimie lourde	$10^4$ - $10^6$	1-5
Chimie fine	$10^2$ - $10^4$	5-50
Chimie pharmaceutique	$10^1$ - $10^3$	25-100

L'opinion publique perçoit mal les domaines de l'industrie lourde et la pétrochimie d'un point de vue environnemental comparé à l'industrie pharmaceutique. Mais lorsque l'on regarde l'estimation du Facteur-E, une perception différente est donnée. Cela est dû au fait que l'industrie pharmaceutique nécessite de nombreuses étapes de synthèse, dans des conditions diluées, et donc une quantité de solvant par quantité de produit importante.

L'avantage de ce paramètre est son calcul relativement simple pour n'importe quelle industrie car il est basé sur les données de la production et de la quantité de déchet généré qui sont facilement accessibles. Le Facteur-E permet de réaliser une analyse préliminaire pour évaluer la durabilité d'un procédé. Cette approche permet de prendre en compte l'ensemble des déchets d'une réaction (par rapport à l'économie d'atome). Mais, les déchets sont considérés équivalents dans cette approche alors que leur impact sur l'environnement (devenir et toxicité) est différent.

Ces indicateurs ne prennent en compte que des considérations massiques ou molaires, et ne permettent pas de prendre en compte des éléments liés à la performance environnementale : le devenir et la toxicité des déchets, ainsi que les impacts liés à la production des produits chimiques intrants, et liés à la demande énergétique.

---

### 1.2.2.2 Métriques multicritères

Plusieurs méthodes dites multicritères pour évaluer la durabilité d'une réaction ont été décrites et développées par la communauté chimiste.

#### 1.2.2.2.1 Quotient environnemental

---

Le quotient environnemental (EQ) a été développé par le Pr. Roger Sheldon, il s'agit du produit entre le Facteur-E et un coefficient relatif à l'impact de la molécule en jeu :

$$EQ = E_{factor} * Q \quad (5)$$

Lorsque Q est inférieur ou égale à 1, cela signifie que le produit chimique ne génère pas ou peu d'impacts sur l'environnement (exemple le chlorure de sodium). Tandis que pour un sel métallique, son coefficient environnemental pourra varier de 100 à 1000 suivant la toxicité, la capacité de recyclage et d'autres facteurs liés à la nature de ce sel.

#### 1.2.2.2.2 EATOS

---

A partir du quotient environnemental, une méthodologie simple, nommée EATOS,<sup>[133,134]</sup> a été développée pour caractériser l'ensemble des intrants et les sortants d'une réaction, à travers deux indicateurs :

$$EI_{in} = \frac{\sum_{i=in} Q_{in,i} \cdot m_i}{m_p} \quad (6)$$

$$EI_{out} = \frac{\sum_{j=déchets} Q_{out,j} \cdot m_j}{m_p} \quad (7)$$

$Q_{in}$  prend en compte les phrases de risques H (anciennement R) pour mesurer le risque et le prix d'une substance. En effet, plus le prix d'un produit est élevé et plus il faudra, d'étapes, de produits chimiques et d'énergies pour sa production.  $Q_{out}$  est fonction de la toxicité et l'écotoxicité potentielles de la substance évaluée.

Cette méthodologie simplifiée permet de comparer différentes réactions chimiques à l'échelle laboratoire en faisant intervenir l'utilisation des ressources et l'impact potentiel environnemental de la ou des réactions. Cette méthode a l'avantage d'être facilement utilisable par les chimistes organiciens pour comparer différents systèmes entre eux et peut aider à réduire ou éliminer les stratégies non durables.

#### 1.2.2.2.3 EcoScale

---

En 2006, EcoScale fut développé comme étant un outil semi-quantitatif qui permet de mesurer la performance environnementale d'une réaction en chimie organique. EcoScale fournit un score compris entre 0 et 100, 100 étant un score pour une réaction idéale. Cet indicateur prend en compte les aspects économique, sécuritaire, matériel, énergétique et les étapes de purification :<sup>[135]</sup>

$$EcoScale = 100 - \sum \text{pénalités} \quad (8)$$

Les pénalités sont divisées en six paramètres. Le premier, qui est le plus important pour le chimiste, est le rendement. Le second, qui est intéressant pour le domaine industriel, est le coût économique du procédé. Le troisième est lié à la sécurité et à la dangerosité des composés chimiques qui entre dans la synthèse grâce au

divers pictogrammes que l'on peut retrouver pour chaque substance chimique. Le quatrième paramètre englobe l'infrastructure nécessaire pour réaliser la réaction. Le cinquième regroupe des données liées aux conditions énergétiques de la réaction comme la température, et le temps de réaction. Pour finir, le dernier paramètre regroupe les aspects post-réaction avec le traitement et la purification pour obtenir le produit final pur. L'avantage de l'indicateur EcoScale est la facilité d'accès aux données et à leur simplicité. Cet outil peut permettre de donner un premier regard sur la réaction étudiée mais les différents paramètres étant trop généraux et ne faisant pas spécialement la distinction d'un point de vue environnemental, il est difficile d'avoir une idée précise de l'impact de sa réaction sur l'environnement et la santé humaine.

Bien que ces métriques dites multicritères apportent des indications pertinentes au chimiste pour évaluer la performance environnementale d'une réaction, elles sont basées sur des méthodes ad-hoc sans cadre théorique et méthodologique. Ainsi, les indicateurs proposés sont des agrégations de plusieurs critères avec une pondération subjective, et qui n'aborde pas forcément tous les aspects relatifs à l'impact environnemental d'une réaction.

## 1.2.3 Analyse du cycle de vie au service de la chimie

### 1.2.3.1 L'analyse du cycle de vie : un outil pour évaluer les impacts environnementaux et éco-concevoir des produits

Dans ce contexte, le caractère holistique de la méthodologie d'analyse du cycle de vie (ACV) semble être pertinent afin de quantifier les impacts environnementaux d'un produit chimique. Effectivement l'ACV permet d'évaluer un produit sur l'ensemble de son cycle de vie, depuis l'extraction des matières premières jusqu'à sa fin de vie (Figure 106), ceci en considérant différents impacts sur l'environnement (tels que le changement climatique, la toxicité, la disparition de la couche d'ozone, l'épuisement des ressources fossiles, etc.). Ce caractère holistique permet d'identifier les transferts de pollution entre catégorie d'impacts, entre étapes du cycle de vie ou entre lieux géographiques. Par exemple, dans le cadre de la chimie verte, il est intéressant d'utiliser des réactifs ou solvants d'origine biosourcée en substitution de produits d'origine pétrosourcée, afin de diminuer la dépendance aux ressources fossiles. Néanmoins, ces intrants peuvent générer des transferts d'impacts lors de la phase agricole de la production de biomasse (tels que des impacts d'écotoxicité liés à l'utilisation de pesticides, ou d'eutrophisation liés à l'utilisation d'engrais chimiques). L'ACV a déjà prouvé sa pertinence pour identifier ces transferts d'impacts et comparer différents scénarios sur une base commune.<sup>[136]</sup>



Figure 106 Etapes du cycle de vie d'un produit

Aussi, l'ACV est une approche normalisée qui s'appuie sur des normes développées par l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) dans les années 1990. Puis en 2006, l'ISO décrit la construction des quatre étapes de l'ACV (ISO 14040-14044) (Figure 107).

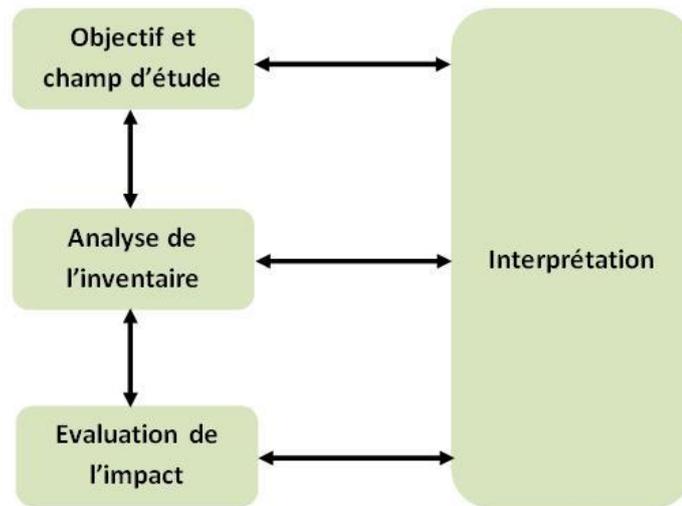


Figure 107 Relations entre les différentes étapes du processus d'analyse du cycle de vie selon ISO 14040

- Définition des objectifs et champ d'étude du système

Cette première étape primordiale permet tout d'abord de définir l'objectif de l'étude : par exemple identifier des pistes d'éco-conception d'un produit, comparer plusieurs produits (benchmarking), aider à la décision publique, etc. La définition claire de l'objectif est importante car elle permet de guider les choix et les hypothèses réalisés durant l'étude d'ACV.

La définition du champ du système concerne principalement l'unité fonctionnelle (UF) et les frontières du système. L'UF est une performance quantifiée d'un produit. Elle a pour rôle d'être une unité de référence à tous les flux entrants/sortants de l'inventaire et de leurs impacts environnementaux. Elle doit être mesurable et additive pour pouvoir comparer différents systèmes entre eux.<sup>[137]</sup>

La définition des frontières du système détermine quels sont les processus unitaires à considérer pour la modélisation du système étudié. Les limites du système incluent tous les processus nécessaires à la réalisation de l'unité fonctionnelle (par exemple « production d'1 kg de produit chimique »). Idéalement, tous les processus requis pour l'unité fonctionnelle, du berceau à la tombe, sont pris en compte. Néanmoins, une évaluation du berceau à la porte, peut être envisagée selon l'objectif de l'étude.

- Analyse de l'inventaire du cycle de vie (Figure 108)

La phase d'inventaire consiste à quantifier l'ensemble des flux entrants et sortants du système permettant de fournir l'unité fonctionnelle. Il est important de distinguer les données d'inventaire de premier plan et d'arrière-plan. Le premier plan concerne les activités directement liées au système étudié. Par exemple, dans le cas d'un produit chimique, il s'agira de quantifier les réactifs, solvants, catalyseurs, énergie (électricité, chaleur), déchets générés, émissions directes vers l'environnement, etc.

Nous pouvons ainsi distinguer :

- Les flux économiques (flèches bleues de la Figure 108), c'est-à-dire les flux qui proviennent d'autres activités humaines (par ex. l'électricité ou un solvant).
- Les flux élémentaires (flèches rouges de la Figure 108), c'est-à-dire les flux échangés avec l'environnement (émissions vers l'air, l'eau, le sol, ou extraction de ressources naturelles), et qui génèrent directement des impacts sur l'environnement.

Les flux économiques sont liés au système d'arrière-plan, c'est-à-dire les activités support qui permettent de produire les intrants du système d'étude. Ces activités ont elles-mêmes leur propre cycle de vie *via* des flux économiques et des flux élémentaires.

La collecte des données de premier plan se fait par le praticien ACV. Pour un produit chimique, elles peuvent provenir du protocole de laboratoire, de données industrielles, de modélisations spécifiques, etc. En ce qui concerne les données d'arrière-plan, des bases de données d'inventaire du cycle de vie sont généralement utilisées, par exemple Ecoinvent<sup>[138]</sup> qui contient les inventaires de plus de 5000 activités humaines. Le résultat final de l'inventaire du cycle de vie est une liste de « flux élémentaires » correspondant à l'ensemble des ressources naturelles depuis l'environnement et des émissions vers l'environnement, générés par les systèmes de premier plan et d'arrière-plan.

- Evaluation des impacts du cycle de vie (Figure 108)

Une fois la liste de flux élémentaires établie (pouvant compter quelques milliers de flux), il est nécessaire de classer et caractériser ces flux selon les différents impacts qu'ils génèrent dans l'environnement. Ainsi, les flux élémentaires sont « pondérés » et « additionnés » à partir de facteurs de caractérisation préalablement définis pour plusieurs catégories d'impact environnemental.

Par exemple, les différents gaz à effet de serre émis par un système (par ex. CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>) sont caractérisés à partir de leur pouvoir de changement climatique (1 kg CO<sub>2</sub> eq/kg de CO<sub>2</sub> ; 25 kg CO<sub>2</sub> eq/kg CH<sub>4</sub> ; etc.), et leurs impacts peuvent donc être additionnés pour obtenir un indicateur « changement climatique » en kg CO<sub>2</sub> eq.

L'évaluation des impacts du cycle de vie a pour vocation d'être la plus exhaustive possible dans la prise en compte des impacts environnementaux. Habituellement, les impacts suivants sont pris en compte :

- Changement climatique
- Toxicité
- Eco-toxicité
- Eutrophisation des eaux douces et marines
- Formation de particules fines
- Destruction de la couche d'ozone stratosphérique
- Formation d'ozone troposphérique
- Radiation ionisante
- Utilisation des terres
- Utilisation des ressources fossiles et minérales
- Utilisation des ressources en eau

Ces catégories d'impacts dites « midpoint » caractérisent des modifications de mécanismes environnementaux (généralement en kg de substance équivalente) sans préjuger des dommages qu'ils vont générer sur la santé humaine, la qualité des écosystèmes ou les ressources. Ainsi, des indicateurs dits « endpoint » permettent de caractériser les dommages sur ces 3 axes de protection. Les indicateurs endpoint permettent de sommer les midpoints afin de n'obtenir que 3 indicateurs, ce qui peut être plus pertinent d'un point de vue communication. Néanmoins les modélisations de dommages « endpoint » sont bien plus incertaines, car elles nécessitent des étapes de modélisation supplémentaires.

Différentes méthodes d'évaluation des impacts du cycle de vie ont été développées par des laboratoires de recherche spécialisés en ACV, et à partir de modèles disponibles dans la littérature pour chacun des impacts environnementaux. Ces méthodes peuvent se différencier par rapport à leur validité géographique, leur date de développement, leurs hypothèses de modélisation, etc. Nous pouvons citer par exemple :

- ReCiPe2016<sup>[139]</sup>
- ILCD 2011 (actualisée PEF)<sup>[140]</sup>
- Impact World+<sup>[141]</sup>
- CML-IA<sup>[142]</sup>
- Etc.<sup>[143,144]</sup>

La Figure 108 montre schématiquement comment l'inventaire est classé et caractérisé en impacts midpoint et dommages endpoint.

Les calculs d'inventaire (flux élémentaires) et d'impacts associés sont généralement réalisés dans des logiciels d'analyse du cycle de vie car ils nécessitent des calculs matriciels

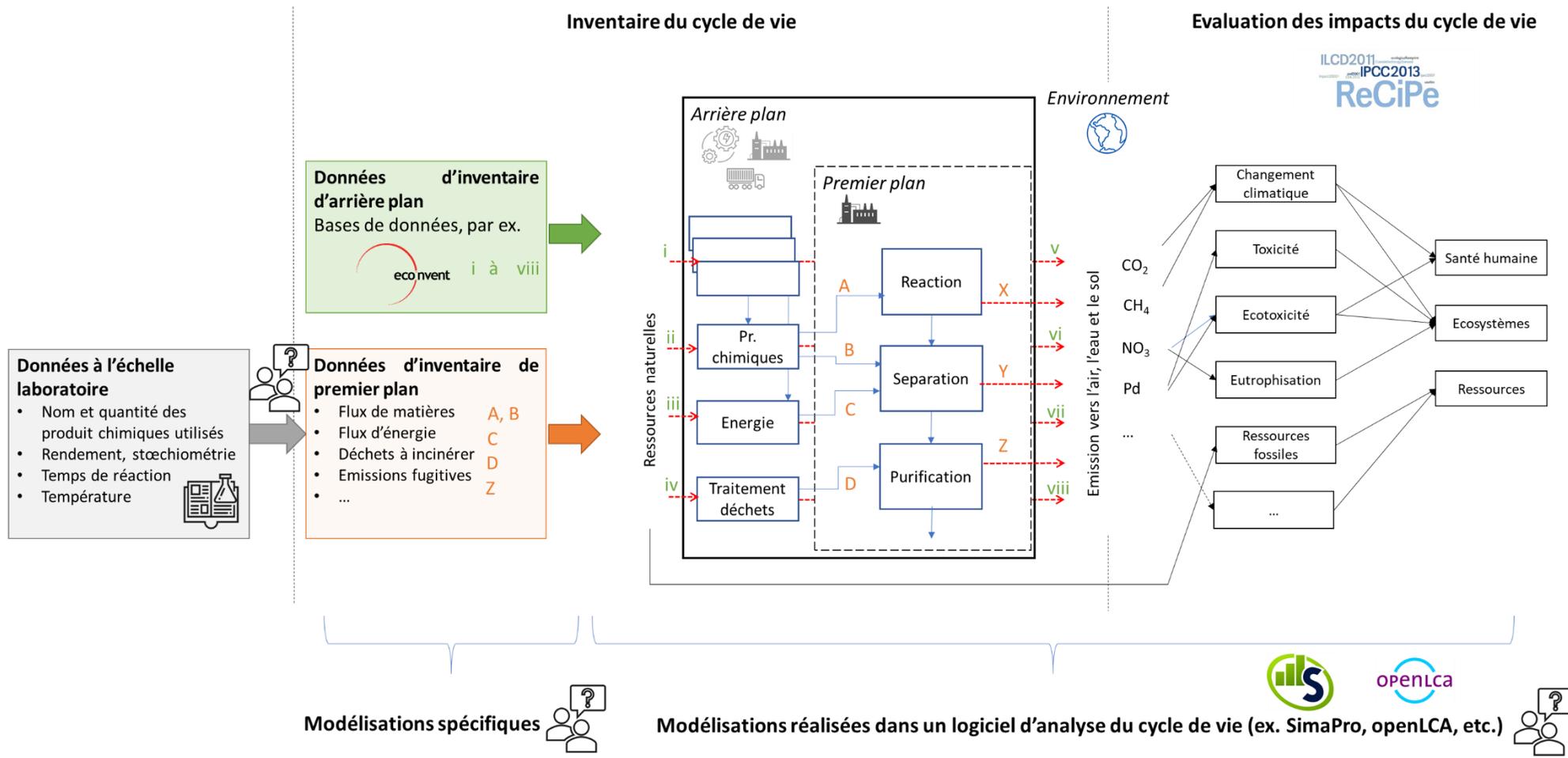


Figure 108 Classification et caractérisation de l'inventaire en impacts midpoints et dommages endpoints

- Interprétation

A cette étape, les résultats sont interprétés à l'aide de plusieurs types d'analyse :

- L'analyse de contribution permet d'identifier les étapes du cycle de vie, ou les éléments qui contribuent le plus aux impacts ou aux dommages environnementaux. L'analyse de contribution permet aussi d'identifier quelles émissions vers l'environnement sont les plus impactantes. Ce type d'analyse permet de hiérarchiser les problématiques environnementales du produit, afin, par exemple d'identifier des pistes d'éco-conception.
- L'analyse de sensibilité permet d'identifier les paramètres et les variables d'entrée qui ont une forte influence sur les impacts ou les dommages environnementaux. L'analyse de sensibilité permet aussi d'optimiser ces paramètres afin de minimiser les impacts environnementaux.
- L'analyse d'incertitude est une analyse qui a pour but de propager l'incertitude des variables d'entrée d'un modèle sur l'incertitude des variables de sortie du modèle
- La comparaison de différents systèmes a pour but de comparer les impacts environnementaux des systèmes étudiés sur la base d'une même unité fonctionnelle afin de cibler les systèmes les moins impactants.

### 1.2.3.2 L'analyse du cycle de vie appliquée au secteur de la chimie

L'ACV a déjà été appliquée à une large variété de procédés chimiques dans différents secteurs de l'industrie chimique, de la pétrochimie à la recherche fondamentale, au service du développement de procédés alternatifs « plus vert » (Tableau 5).

Tableau 5 Exemples d'études en ACV dans les différents secteurs de la chimie

Secteur de la chimie	Références	Etude de l'acv
Pétrochimie	Furuholt et al.	Comparaison de trois produits combustibles différents <sup>[145]</sup>
Chimie lourde	Vigon et al.	Comparaison de procédé pour la synthèse de butane-1,4-diol <sup>[146]</sup>
Pharmaceutique	Van der Vorst et al.	Eco-conception pour la synthèse de galantamine ■HBr <sup>[147]</sup>
	Wernet et al.	Synthèse multi-étapes d'un principe actif <sup>[148]</sup>
Recherche fondamentale	Huebschmann et al.	Comparaison de procédé conventionnelle et microfluidique pour la réaction d'estérification <sup>[149]</sup>
	Van Kalker et al.	Comparaison de l'utilisation de phosphine et de silane dans les réactions de Wittig et d'Appel <sup>[150]</sup>

Plus particulièrement, l'ACV a été identifiée comme une méthode pertinente pour accompagner le développement de nouvelles voies de synthèse suivant les principes de la chimie verte.<sup>[151]</sup>

Il apparaît cependant important de modéliser les impacts d'une nouvelle réaction chimique à l'échelle industrielle, afin de comparer ces impacts par rapport aux alternatives commerciales déjà industrialisées et optimisées. Il n'est pas trivial de prédire les impacts environnementaux à une échelle industrielle à partir de données du laboratoire puisque l'application de l'ACV nécessite :<sup>[150]</sup>

- (i) Une quantité considérable de données,
- (ii) Des étapes de modélisation supplémentaires pour estimer les impacts d'un produit chimique à l'échelle industrielle,
- (iii) L'expertise d'un spécialiste en ACV.

Ces trois points sont représentés graphiquement dans la Figure 108 (points d'interrogations).

Ainsi, à l'échelle du laboratoire, ces freins empêchent les chimistes d'avoir recours à l'ACV de manière pertinente pour orienter leurs recherches vers des pratiques plus durables et pour vérifier quantitativement les impacts des nouveaux systèmes développés.

---

### 1.2.3.3 Application de l'ACV pour évaluer des produits chimiques développés au laboratoire

Pour rendre l'ACV plus accessible au sein des laboratoires, il est essentiel d'avoir recours à une procédure simplifiée permettant à partir de données expérimentales d'aboutir à l'évaluation des impacts d'une réaction.

Piccinno et al. ont développé un cadre conceptuel avec une procédure de mise à l'échelle d'une réaction de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle.<sup>[152]</sup> Ce cadre conceptuel permet de simuler une production à l'échelle industrielle par modélisation à partir des données d'inventaire de processus d'une réaction à l'échelle pour la synthèse d'un composé chimique.

Les principaux éléments de ce cadre conceptuel pour mettre à l'échelle des données laboratoire vers des données industrielles sont les suivants :

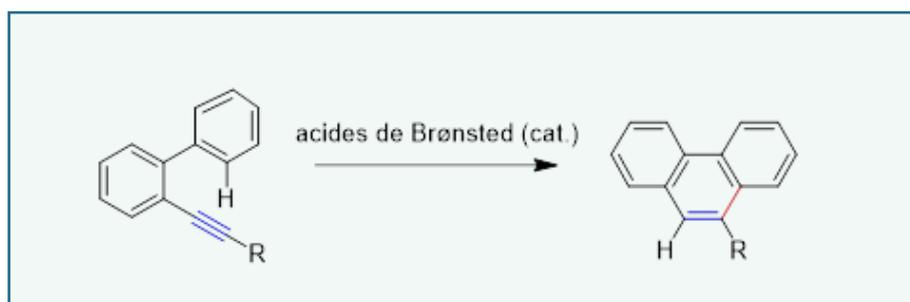
- Produits chimiques (réactifs, catalyseurs, solvants),
- Énergie (agitation, pompage, chauffage, distillation),
- Recyclage des solvants, traitement des déchets (*via* incinération ou traitement des eaux usées),
- Récupération de l'énergie de combustion,
- Emissions fugitives vers l'air,
- Infrastructures.

Ce cadre conceptuel est relativement simple et applicable sans qu'il soit nécessaire d'avoir des connaissances avancées dans le domaine du génie chimique. La mise à l'échelle permet d'obtenir une première estimation des impacts futurs de la production de composés chimiques à l'échelle industrielle et améliore ainsi la comparabilité avec les produits disponibles sur le marché. Ainsi, nous proposons de nous baser sur ce cadre pour la réalisation d'ACV des produits chimiques développés dans cette thèse.

Néanmoins, l'un des inconvénients de l'application de ce cadre est qu'il ne permet pas de façon simple la comparaison de diverses voies de synthèses d'un même produit. De plus, le chimiste n'ayant pas accès aux bases de données et logiciels requis pour l'étude des impacts environnementaux d'une réaction à l'échelle laboratoire ou industrielle, il reste difficile d'évaluer et de mettre à l'échelle une réaction réalisée au laboratoire. Ainsi, une des propositions méthodologiques de la thèse est d'automatiser la procédure proposée par Piccinno et al. dans un outil accessible au chimiste.



Chapitre 2. Développement du concept d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de cycle aromatique carbone intramoléculaire catalysée par des acides de Brønsted





## 2.1 Rappel bibliographique

Le point de départ de notre étude est le constat qu'il existe un grand nombre de synthèses métalliques permettant la catalyse de la réaction de formation de phénanthrènes à partir d'orthoalcynebiaryles. Sachant qu'un certain nombre des métaux impliqués dans cette transformation ne possèdent pas de caractère acide de Lewis carbophile, la possibilité d'une catalyse cachée par les acides de Brønsted, générés *in situ*, constituait notre hypothèse de travail.<sup>[153-155]</sup> A titre d'exemple, nous pouvons citer les travaux de 2016 du Pr. Hao Guo et son équipe qui avaient mis en évidence l'hydroarylation d'alcynes non activés en présence de triflate de cuivre, d'éosine Y par une double catalyse. Un premier cycle catalytique par un acide de Lewis et un second cycle catalytique photoredox permettent d'expliquer la formation des produits de cyclisation (Figure 109).<sup>[156]</sup>

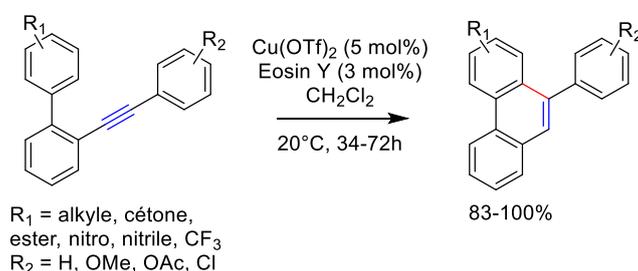


Figure 109 Conditions décrites par l'équipe du Pr. Hao Guo pour la synthèse de divers phénanthrènes

Tout d'abord, une première étape de coordination du cuivre (II) à la triple liaison du substrat donne le complexe intermédiaire ponté du cuivre. L'attaque du nucléophile carboné ne se produit pas car la nucléophilie de ce dernier est trop faible. Cependant, ce complexe peut facilement être oxydé. Dans un cycle catalytique photo réducteur, l'éosine Y photoexcitée est très oxydante. Il est proposé par les auteurs que les cycles catalytiques seraient couplés via un transfert mono-électronique. L'éosine Y photoexcitée peut abstraire un électron au complexe formé à l'étape précédente pour donner une espèce cationique et l'éosine anionique. La fonction alcyne est alors électropositive, l'attaque du nucléophile carboné permet de former la nouvelle liaison carbone-carbone. La charge cationique étant délocalisée sur l'ex-nucléophile, un proton est éliminé pour réaromatiser le noyau aromatique et obtenir le produit de cycloisomérisation après une dernière étape de protodémétallation. L'espèce de cuivre (III) étant un oxydant et l'éosine Y anionique radicalaire étant plutôt réductrice, le transfert mono-électronique permet d'oxyder l'éosine et de réduire le cuivre (III) en cuivre (II) (Figure 110).

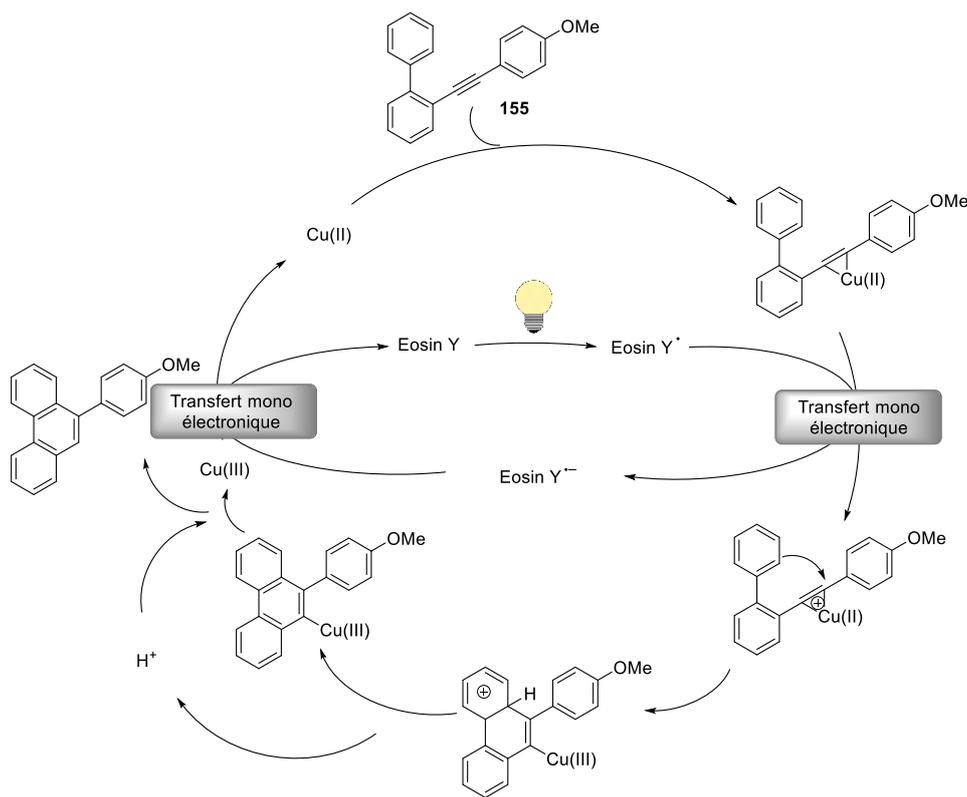


Figure 110 Cycles catalytiques et mécanisme proposés par l'équipe du Pr. Hao Guo

On peut s'interroger sur la possibilité d'observer la réduction du cuivre (II) par le photocatalyseur pour donner un complexe de cuivre(I) et une molécule d'acide trifluorométhanesulfonique (Figure 111).

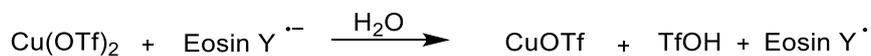


Figure 111 Equation de réduction du cuivre (II) en cuivre (I) avec formation d'acide trifluorométhanesulfonique

Dans la partie expérimentale de la publication [159], la question d'une catalyse cachée par les acides de Bronsted est discutée et une expérience de contrôle impliquant la réaction du substrat **173** en présence de 5 mol% d'acide acétique dans le dichlorométhane a été menée : aucune trace de phénanthrène n'a été observée dans ces conditions. Le choix de l'acide utilisé est très discutable : l'acide acétique possède un pKa de 23,5 dans l'acétonitrile, alors que l'acide trifluorométhanesulfonique qui pourrait être généré à partir de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  possède un pKa de 0,7 dans l'acétonitrile.

Ces données nous ont amené à engager une étude de la réaction de cycloisomérisation catalysée par les acides de Brønsted.

---

## 2.1.1 Synthèses de substrat pour la réaction catalytique d'hydroarylation intramoléculaire

Dans le but d'étudier l'influence de la substitution de l'alcyne sur l'activité catalytique de différents acides de Brønsted, plusieurs familles de substrats possédant le motif *o*-alcynylbiaryle ont été synthétisées (Figure 112). Nous avons décidé d'étudier et de synthétiser deux types de substrats. Une première famille composée de 2-(aryléthynyl)-1,1'-biphényles substitués, avec un nucléophile Ar<sup>2</sup> fonctionnalisé par des groupements électrodonneur et électroattracteur pour comprendre le rôle de la nature du nucléophile. Les motifs Ar<sup>1</sup> et Ar<sup>3</sup> seront fonctionnalisés par des groupements électrodonneur et électroattracteur dans le but d'évaluer leur influence sur la polarisation de la triple liaison carbone-carbone, et donc sur la cyclisation. Enfin, une famille d'*o*-alcynylbiaryles, où le groupement Ar<sup>1</sup> est remplacé par d'autres substituants R, sera aussi synthétisée.

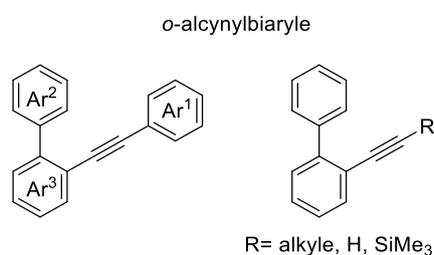


Figure 112 Structure des *o*-alcynylbiaryles

---

### 2.1.1.1 Synthèse de substrats fonctionnalisés par un groupement aromatique Ar<sup>1</sup>

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de substrats ayant de part et d'autre de l'alcyne un simple motif biphényle et un groupement Ar<sup>1</sup> fonctionnalisé.

Cette première stratégie nécessite deux voies de synthèse différentes. Une première serait basée sur une simple réaction de Sonogashira entre l'halogénure de biphényle et les dérivés de phénylacétylène lorsque ceux-ci sont disponibles commercialement et à des prix raisonnables (Figure 113, voie 1). Lorsque l'arylacétylène n'est pas disponible commercialement, deux choix s'offraient à nous. Le premier consistait à synthétiser l'arylacétylène par une réaction de couplage de Sonogashira. Le second choix consistait à réaliser un couplage de Sonogashira entre l'halogénure de biphényle et le triméthylsilyléthyne, qui suivi d'une déprotection permet d'obtenir l'alcyne vrai pouvant alors être engagé dans une seconde réaction de Sonogashira afin d'obtenir le substrat visé (Figure 113, voie 2).

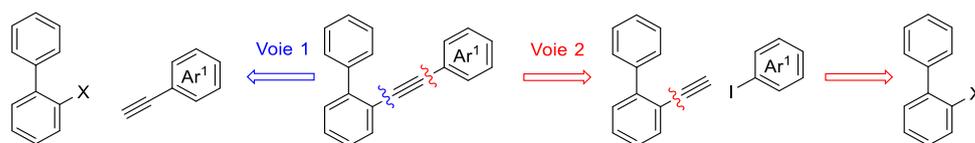


Figure 113 Rétrosynthèses envisagées pour la préparation de substrats ayant un groupement Ar<sup>1</sup>

Pour notre étude préliminaire, la synthèse du 2-((4-méthoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényle et de ses dérivés a été engagée par un couplage croisé de Sonogashira entre un *o*-halogénure de biphenyle et le 4-éthynylanisole en présence d'une source de palladium, de cuivre et d'une base (Tableau 6).

Tableau 6 Résultats d'optimisation pour la synthèse du substrat **173**

Entrée	Halogénure	n	[Pd]	[Cu]	Base	Solvant	Temp. (°C)	Rdt (%)
1		1.5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2.5 mol%)	CuI (1.5 mol%)	Pr <sub>2</sub> NH	Toluène	20°C	-
2		1.5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6 mol%)	CuI (3 mol%)	Et <sub>3</sub> N	Toluène	20°C	-
3		1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (6 mol%)	CuI (6 mol%)	Et <sub>3</sub> N	-	89°C	17%
4		1.1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol%)	CuI (10 mol%)	Et <sub>3</sub> N	-	70°C	18%
5		1.1	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6 mol%)	CuI (12 mol%)	Et <sub>3</sub> N	-	20°C	99%

Afin d'obtenir le produit de couplage **173**, nous nous sommes intéressés au couplage entre le 2-bromobiphényle et 4-éthynylanisole. Après plusieurs essais avec des conditions décrites dans la littérature, un rendement maximum de 18% a été obtenu (Tableau 6, entrée 1 à 4).<sup>[157-159]</sup> Nous avons donc changé d'halogénure et avons opté pour le 2-iodobiphényle. Pour les réactions de Sonogashira, il est connu que les dérivés iodés réagissent mieux que les dérivés bromés. En présence de 6 mol% de (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12 mol% de CuI à température ambiante dans la triéthylamine, le produit **173** a été obtenu avec un rendement de 99% (Tableau 6, entrée 5).<sup>[160]</sup>

Des analogues au produit **173** ont été synthétisés suivant la même méthodologie afin d'obtenir les produits **174** à **180** avec des rendements allant de 68% à 95% (Figure 114).<sup>[98,159,161-165]</sup>

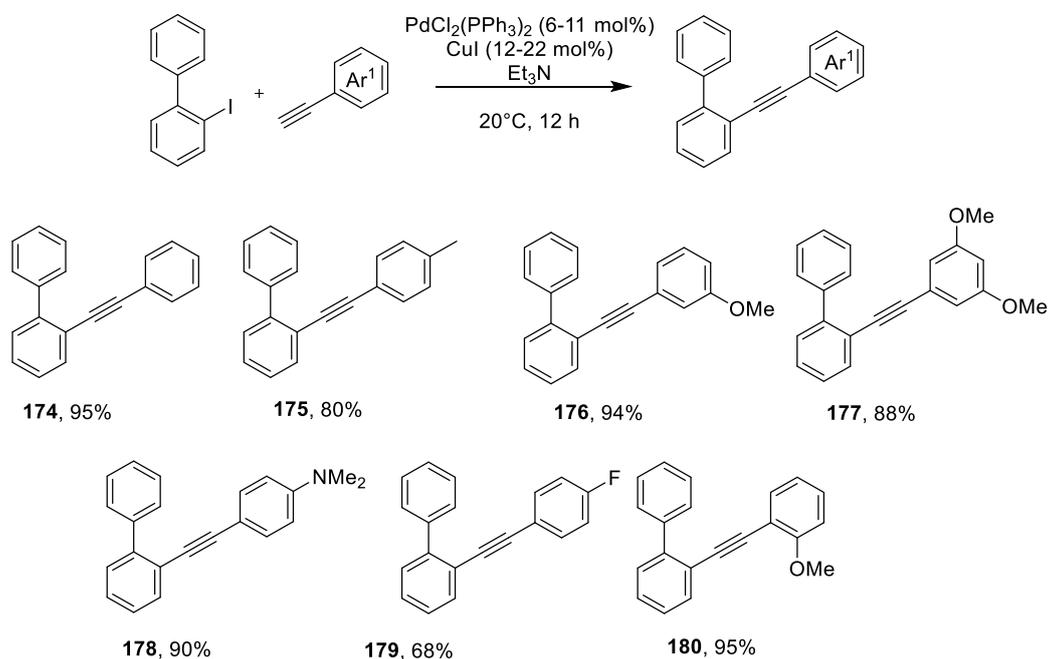


Figure 114 Conditions utilisées pour la synthèse des substrats **174** à **180** par couplage de Sonogashira

Pour obtenir une plus grande variété de substrats, lorsque l'aryle acétylène n'était pas disponible commercialement ou trop onéreux, une alternative a été adoptée.

Pour la synthèse du 2-éthynyl-1,1'-biphényle, nous avons dans un premier temps réalisé une réaction de Sonogashira entre le triméthylsilyléthyne et le 2-iodobiphényle en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , de  $\text{CuI}$  et de  $\text{Et}_3\text{N}$  à température ambiante pour conduire à l'intermédiaire **181** avec un rendement de 99%. Une réaction de déprotection en milieu basique en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante permet d'obtenir l'alcyne vrai **182** avec une conversion totale du substrat (Figure 115).<sup>[166]</sup> L'intermédiaire **182** peut être synthétisé à l'échelle du gramme.

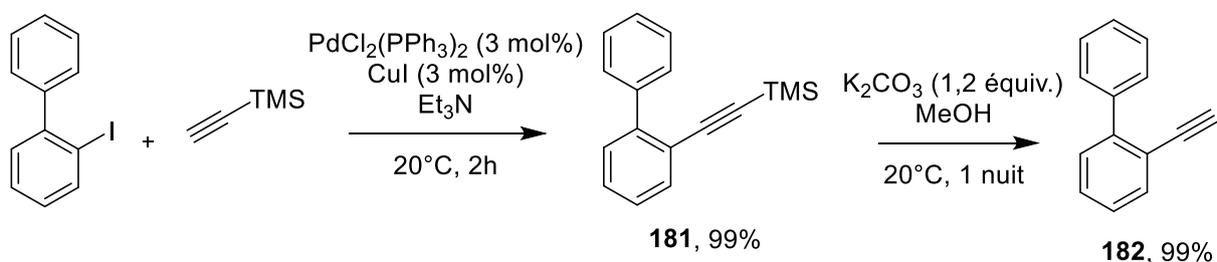


Figure 115 Conditions utilisées pour la synthèse en deux étapes de l'intermédiaire **182**

En parallèle, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés iodés aromatiques qui seront engagés dans divers réactions de couplage avec **182**. A partir du 2-naphtol, une première étape de substitution électrophile aromatique (SE<sub>Ar</sub>) suivie d'une étape d'alkylation de Williamson permet d'obtenir le dérivé iodé correspondant **184** avec un rendement global de 94% (Figure 116).<sup>[167]</sup>

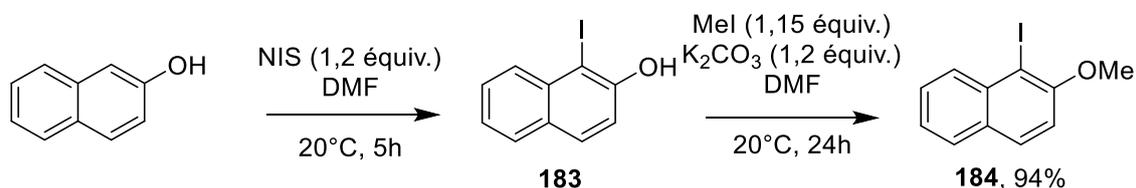


Figure 116 Conditions utilisées pour la synthèse en deux étapes de l'intermédiaire **184**

Enfin, le couplage de Sonogashira entre le dérivé iodé **184** et l'alcyne **182**, dans les conditions optimisées décrites dans le Tableau 6, fournit l'alcyne di-substitué **185** avec un rendement de 85% (Figure 117).

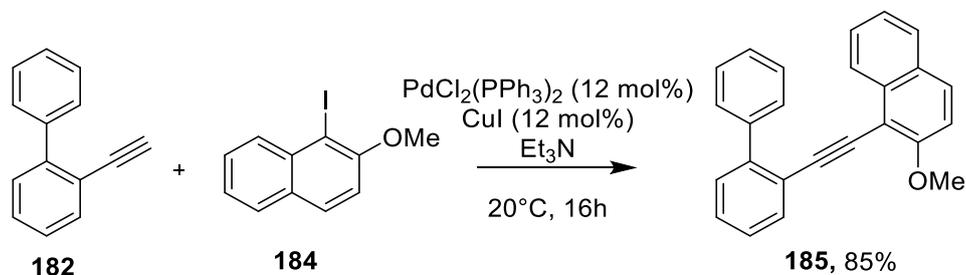


Figure 117 Conditions utilisées pour la synthèse du substrat **185** par couplage de Sonogashira entre les substrats **182** et **184**

Le substrat **188** est obtenu en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le synthon **186** a été obtenu par une synthèse en deux étapes. La synthèse de l'intermédiaire **183** est décrite pour la préparation du composé **184** (Figure 117). Dans un second temps, un couplage de Sonogashira entre l'alcyne **182** et le dérivé iodé **186** en présence de quantité catalytique de complexe de palladium (II) et de cuivre (I) en solution dans la triéthylamine permet d'obtenir l'intermédiaire **187** avec un rendement de 76%. Une étape de transestérification en milieu basique de **187** permet d'obtenir le produit **188** avec un rendement quantitatif (Figure 118).

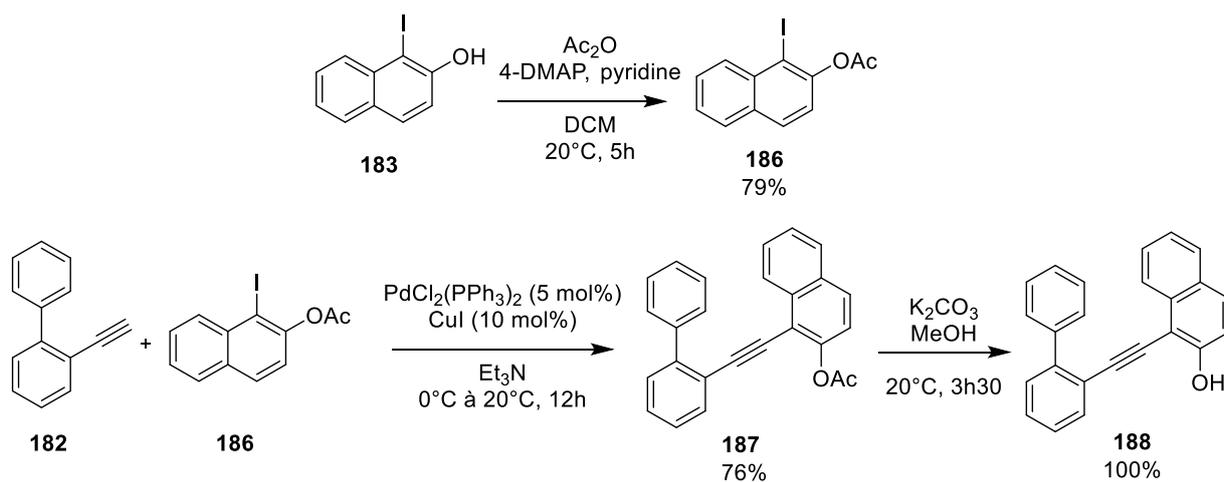


Figure 118 Conditions utilisées pour la synthèse en quatre étapes du substrat **188**

Divers dérivés azotés ont aussi pu être synthétisés avec cette stratégie. Une première étape de Sonogashira entre le 2-éthynylbiphényle **182** et la 2-iodo ou la 4-iodoaniline permet respectivement d'obtenir le produit de couplage à hauteur de 63% et 65% pour les intermédiaires **189** et **191**. Une étape d'acylation en milieu basique permet d'obtenir les amides correspondants **190** et **192** avec des rendements de 88% et 95% (Figure 119).<sup>[168]</sup> Enfin, La synthèse du composé **193** possédant un substituant nitro sur la position 4 de l'aryle en position terminale a été réalisée avec 87% de rendement par une réaction de Sonogashira entre l'alcyne **164** et le 1-iodo-4-nitrobenzène dans la triéthylamine à 55°C, en présence d'un système catalytique formé de 1 mol% de  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)]$  et de 2 mol % de CuI.

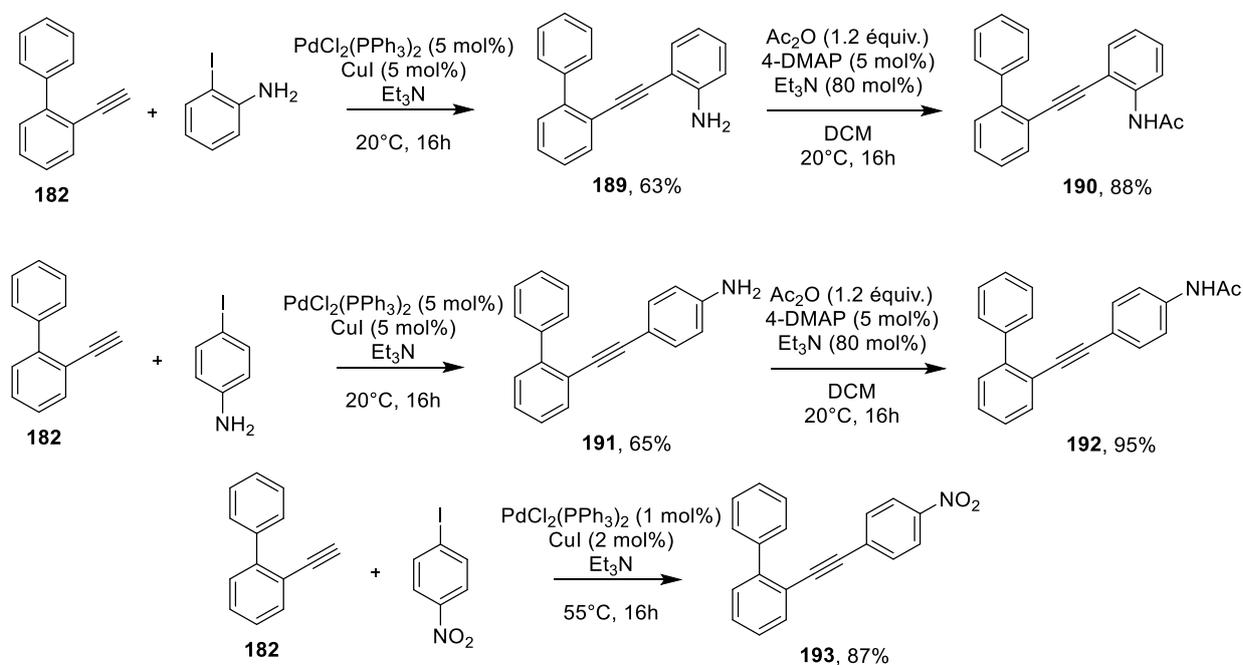


Figure 119 Conditions utilisées pour la synthèse des substrats **190**, **192** et **193**

Divers dérivés hydroxylés ont aussi été synthétisés par cette stratégie. Une première étape de Sonogashira entre le 2-éthynylbiphényle **182** et le 4-iodo ou le 2-iodophénol permet d'obtenir les produits de couplage **194** et **195** à hauteur de 59% et 89% respectivement (Figure 120).

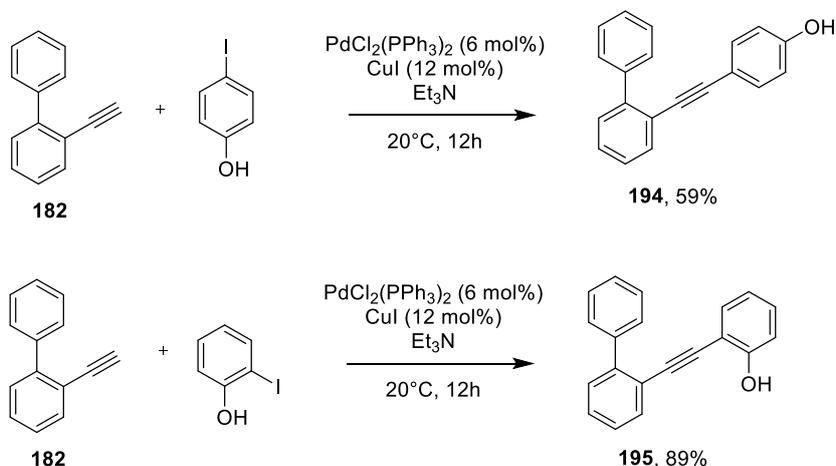


Figure 120 Synthèses utilisées pour la synthèse des substrats hydroxylés **194** et **195**

#### 2.1.1.1.1 Synthèse de substrats fonctionnalisés par un groupement aromatique $\text{Ar}^2$

La seconde stratégie consiste à réaliser, à partir du 1-bromo-2-iodobenzène et d'un acide boronique, un couplage de Suzuki pour obtenir un motif 2-iodobiphényle fonctionnalisé qui est engagé dans une réaction de Sonogashira avec le 4-éthynylanisole (Figure 121, voie 3).

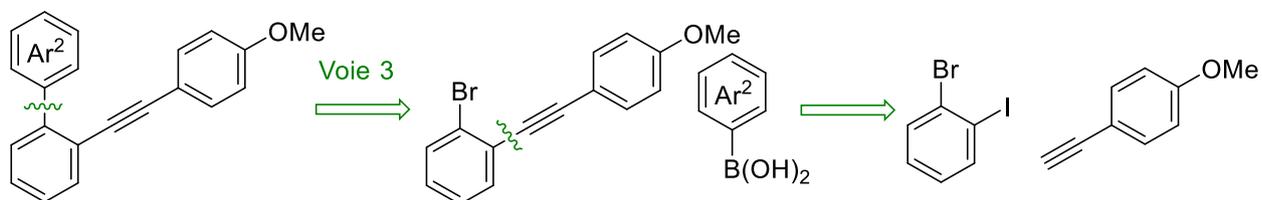


Figure 121 Rétrosynthèses envisagées pour la préparation de substrats ayant un groupement  $\text{Ar}^2$

Par une synthèse divergente, la réaction de Sonogashira entre le 1-bromo-2-iodobenzène et le 4-éthynylanisole permet d'obtenir un synthon intermédiaire qui peut être engagé dans différentes réactions de couplage croisé de Suzuki entre l'intermédiaire bromé **196** et un acide arylboronique. Le couplage de Sonogashira donne le composé **196** avec un rendement de 99% dans des conditions standards décrites (Figure 122).<sup>[168]</sup>

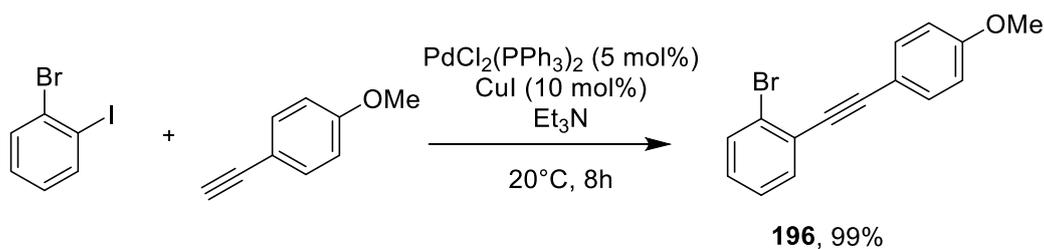


Figure 122 Conditions utilisées pour la synthèse de l'intermédiaire **196**

Un couplage de Suzuki entre l'intermédiaire **196** et différents acides boroniques arylés permet d'obtenir, dans des conditions similaires, les produits **197** à **201** avec des rendements compris entre 78% et 90% (Figure 123).<sup>[169]</sup> Des composés avec un hétérocycle **200** et polycyclique **201** ont été synthétisés avec cette méthode.

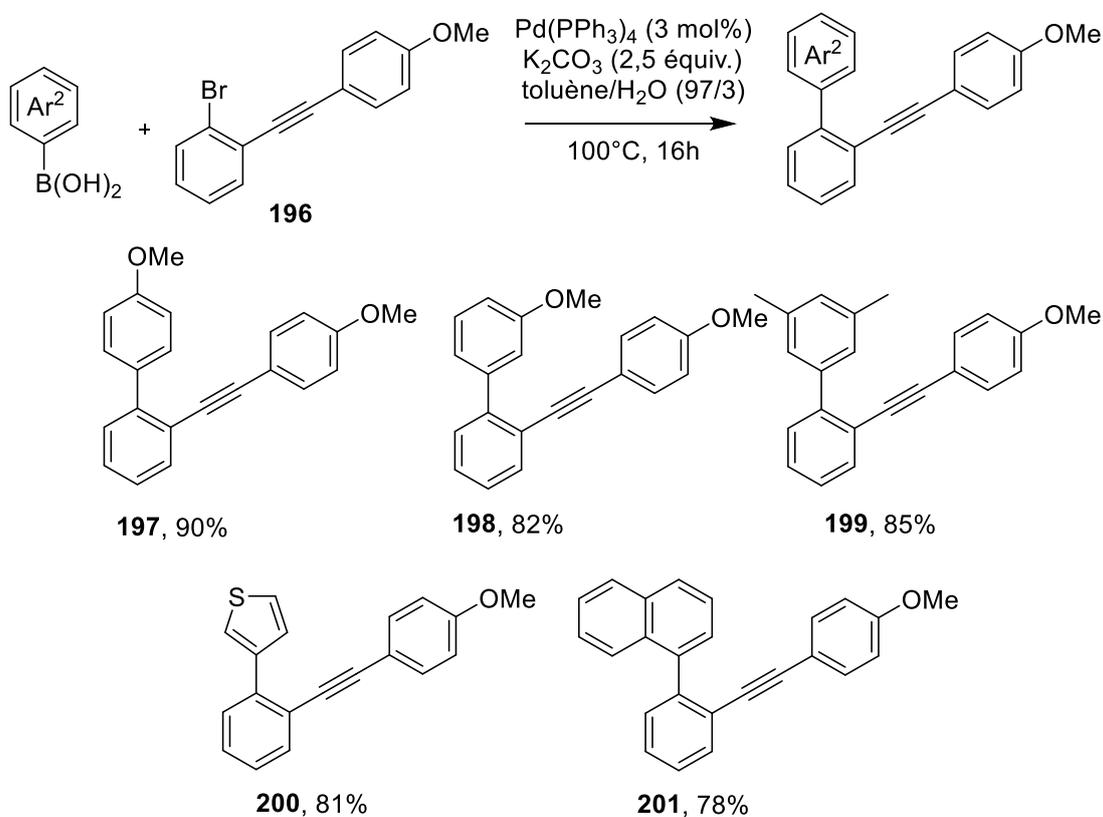


Figure 123 Conditions utilisées pour la synthèse des substrats **197** à **201**

Pour former de façon sélective, le produit 7-*endo*-dig dans les réactions de cycloisomérisation à suivre, nous avons synthétisé un substrat ayant la même structure que le substrat **201** mais avec une chaîne alkyle sur la position C2 pour forcer et favoriser la formation du produit 7-*endo*-dig (Figure 124). Pour obtenir ce produit, un couplage de Suzuki entre l'acide 2-méthylnaphtalen-1-ylboronique et le composé **196** dans les conditions standard développées initialement a été envisagé, cependant aucune trace de

produit **202** n'a été obtenue probablement à cause de l'encombrement stérique trop important sur l'acide boronique.

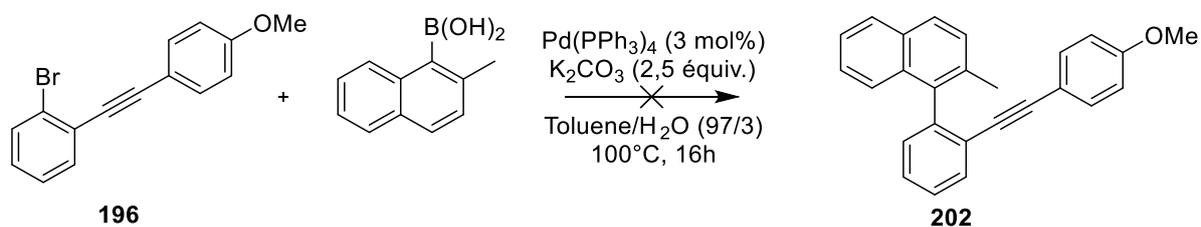


Figure 124 Conditions utilisées pour le couplage de Suzuki entre le substrat **196** et l'acide 2-méthylnaphtalen-1-ylboronique

Dans le but d'introduire un noyau aromatique substitué par une fonction nitrile en position 4, un système catalytique associant  $[Pd(PPh_3)_4]$  comme source de palladium et  $K_2CO_3$  comme base a été utilisé. La réaction est réalisée dans un mélange toluène/eau/éthanol (4/1/1) à  $100^\circ C$  pendant 10 h pour conduire à l'alcyne **203** avec un rendement de 75 % (Figure 125).<sup>[170]</sup>

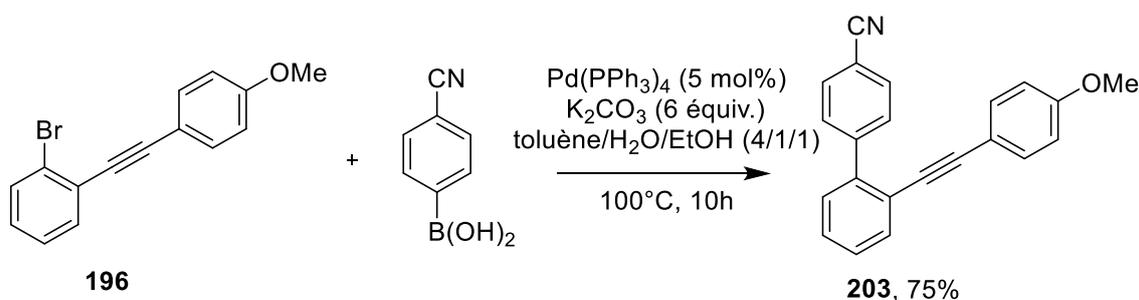


Figure 125 Conditions utilisées pour la synthèse du substrat **203**

### 2.1.1.1.2 Synthèse de substrats fonctionnalisés par un groupement aromatique $Ar^3$

La troisième stratégie de synthèse permet d'introduire un noyau aromatique  $Ar^3$  fonctionnalisé. Un premier couplage de Suzuki entre l'acide phénylboronique et le 1-bromo-2-iodophenyle substitué permet d'obtenir un dérivé du 2-iodobiphényle qui après un couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène permet d'obtenir un substrat avec un noyau aromatique  $Ar^3$  modifié (Figure 126, voie 4).

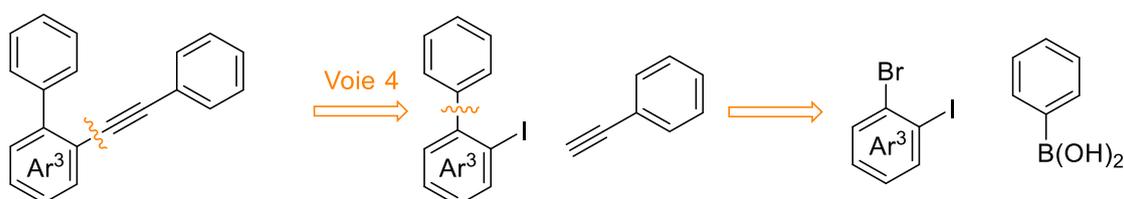


Figure 126 Rétrosynthèse envisagée pour la préparation de substrats ayant un noyau  $Ar^3$  fonctionnalisé

Une réaction de Sonogashira entre le 2-bromo-1-iodo-4-méthoxybenzene et le phénylacétylène dans les conditions décrites auparavant pour donner le produit **204** avec un rendement de 91%. Un couplage de

Suzuki, en présence d'acide phénylboronique à 100°C après 16h, permet ensuite d'obtenir le produit **205** avec un rendement de 49% (Figure 127).

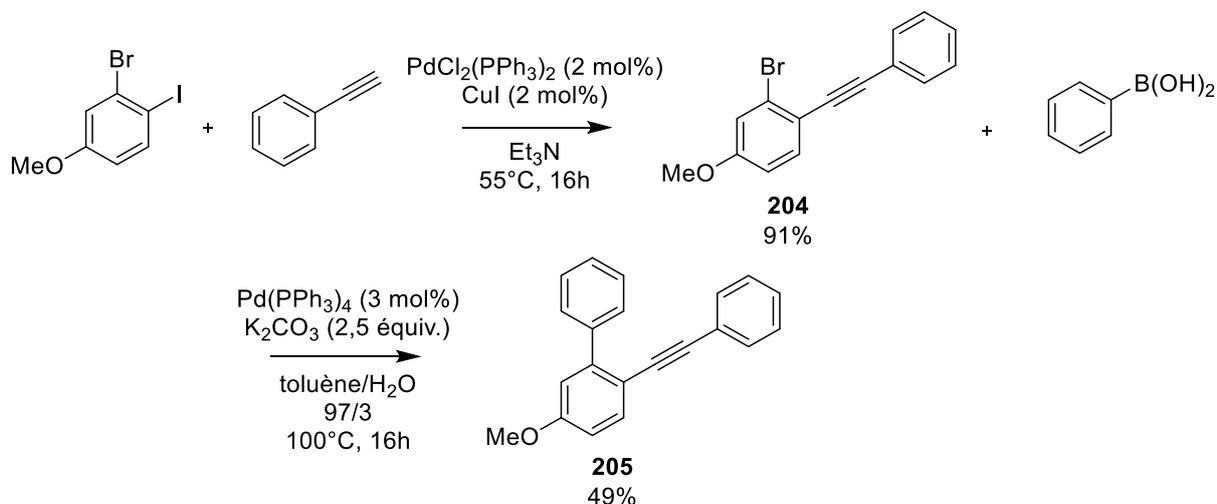


Figure 127 Conditions utilisées pour la synthèse en deux étapes du substrat **205**

### 2.1.1.13 Synthèse de substrats fonctionnalisés par un groupement alkyle

La voie de stratégie 5 pour la synthèse d'alcynes substitués par un groupement biphenyle et d'un groupement autre qu'un noyau aromatique repose sur une réaction de Sonogashira entre le 2-iodobiphényle et un alcyne vrai substitué d'un groupement alkyle (Figure 128, voie 5).

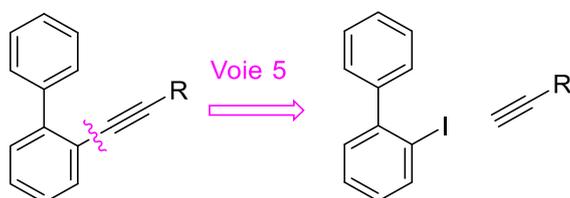


Figure 128 Rétrosynthèse envisagée pour la préparation de substrats ayant un groupement R différents d'un noyau aromatique

Un couplage de Sonogashira entre le 2-iodobiphényle et le 1-hexyne permet d'obtenir le substrat **206** avec un rendement de 56% (Figure 129).<sup>[164]</sup>

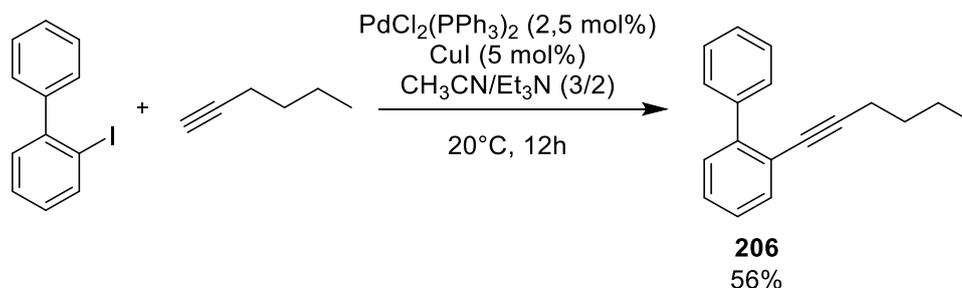


Figure 129 Conditions utilisées pour le couplage de Sonogashira conduisant au composé **206**

#### 2.1.1.1.4 Synthèse de substrats fonctionnalisés d'un espaceur entre le nucléophile et l'alcyne

Nous avons ensuite cherché à faire varier la nature du lien entre l'alcyne et le noyau aromatique jouant le rôle de nucléophile. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse du substrat **208**, qui a été réalisée en deux étapes (Figure 130).

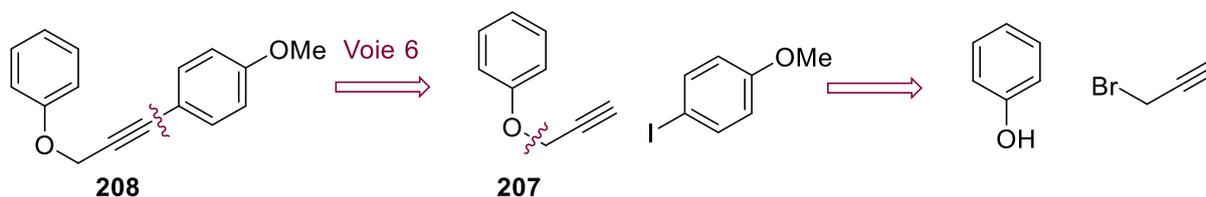


Figure 130 Rétrosynthèse envisagée pour la préparation de substrats ayant un espaceur entre le nucléophile et l'alcyne

La première réaction est une substitution nucléophile du bromure de propargyle par le phénol au reflux de l'acétone avec du carbonate de potassium. L'intermédiaire **189** est obtenu avec un rendement de 91%. L'alcyne vrai **189** est ensuite engagé dans une deuxième étape de couplage de Sonogashira avec le 4-iodoanisole dans des conditions classiques de couplage pour donner le produit **190** avec un rendement de 99% (Figure 131).<sup>[165]</sup>

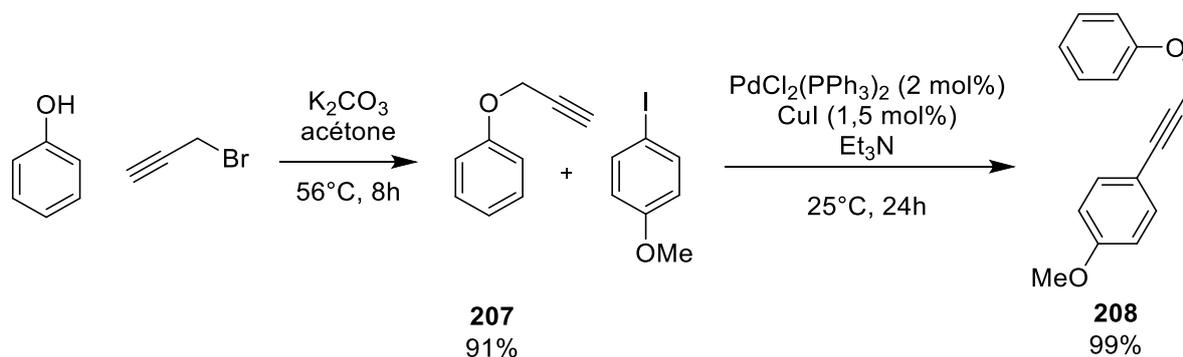


Figure 131 Conditions utilisées pour la synthèse en deux étapes du substrat **208**

#### 2.1.1.1.5 Synthèse de substrats possédant plusieurs fonctions alcynes

La synthèse du substrat **212**, possédant deux motifs alcynylphényles, s'effectue par une synthèse en trois étapes. La première étape est une réaction de couplage de Sonogashira entre le substrat **182**, dont la synthèse a préalablement été décrite, et le substrat **209**, dont la synthèse est décrite dans la Figure 133, qui permet de former le diyne **210** avec un rendement de 26%. Une réaction de déprotection du groupement triméthylsilyle en présence de carbonate de potassium dans le méthanol permet de former l'alcyne vrai **211** avec un rendement de 18% sur les deux étapes. Ensuite le composé **211** et le 2-iodophénol réagissent au cours d'une seconde réaction de Sonogashira pour donner le phénol **212** avec un rendement faible de 36% (Figure 132).

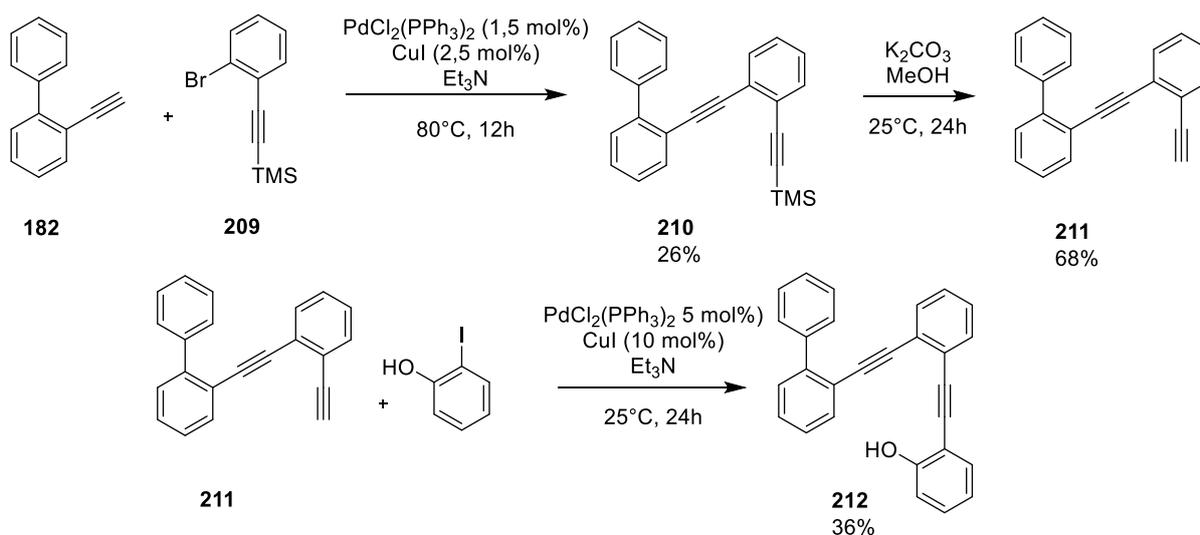


Figure 132 Conditions utilisées pour la synthèse du substrat 212

La réaction de couplage de Sonogashira entre le triméthylsilylacétylène et le 1-bromo-2-iodobenzène catalysée par un complexe de palladium (II) associé à du cuivre (I) en présence de triéthylamine permet la formation de l'intermédiaire bromé **209**. Un second couplage palladocatalysé entre ce dernier et des acides boroniques commerciaux, à haute température, amène à des dérivés 2-alcynylbiphényles protégés par la fonction TMS à hauteur de 70% en moyenne. Puis une réaction de déprotection en milieu basique dans du méthanol permet l'obtention des alcynes vrais **216** à **218** avec d'excellents rendement (Figure 133).

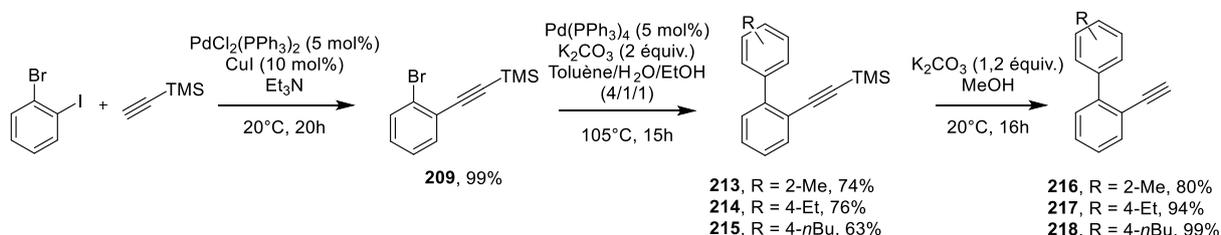


Figure 133 Conditions utilisées pour la synthèse des composés **216** à **218**

Nous nous sommes intéressés à un sous-produit de nos réactions de Sonogashira entre les 2-éthynylbiphényles substitués **216** à **218** et les dérivés d'aromatiques iodés. Les conditions de la réaction de Sonogashira seront décrites dans le chapitre suivant. En effet, nous avons observé que durant ce couplage, le sous-produit **219** à **221** résultants de l'homocouplage de l'alcyne était obtenu avec des proportions variées. Ces composés sont obtenus en présence de cuivre, d'une base et d'oxygène. Lors du couplage de Sonogashira, une faible quantité d'oxygène dans le milieu peut donner ce sous-produit, dans des conditions similaires au couplage de Glaser décrit en 1869 (Figure 134).<sup>[171]</sup>

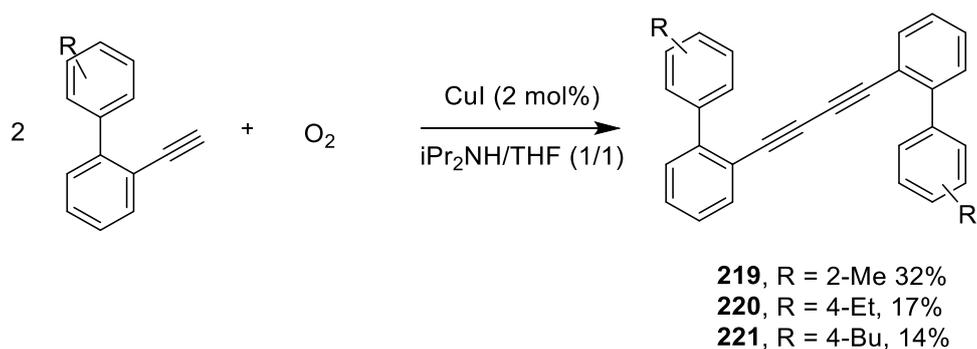


Figure 134 Conditions utilisées pour la sytnhèse des composés 219 à 221

La communauté scientifique est partagée sur le mécanisme permettant la formation de diynes symétriques. Dans un premier temps, un mécanisme radicalaire avait été proposé puis il a été montré qu'il était inexact. Un mécanisme bimétallique serait maintenant privilégié (Figure 135).<sup>[172,173]</sup> Une première étape de coordination  $\pi$  entre l'alkyne et le cuivre initiée par la base permet d'obtenir l'acétylénure de cuivre. Une deuxième étape d'oxydoréduction permet d'obtenir le complexe bimétallique. Pour finir une élimination réductrice permet d'obtenir le produit d'homocouplage et de régénérer le catalyseur.

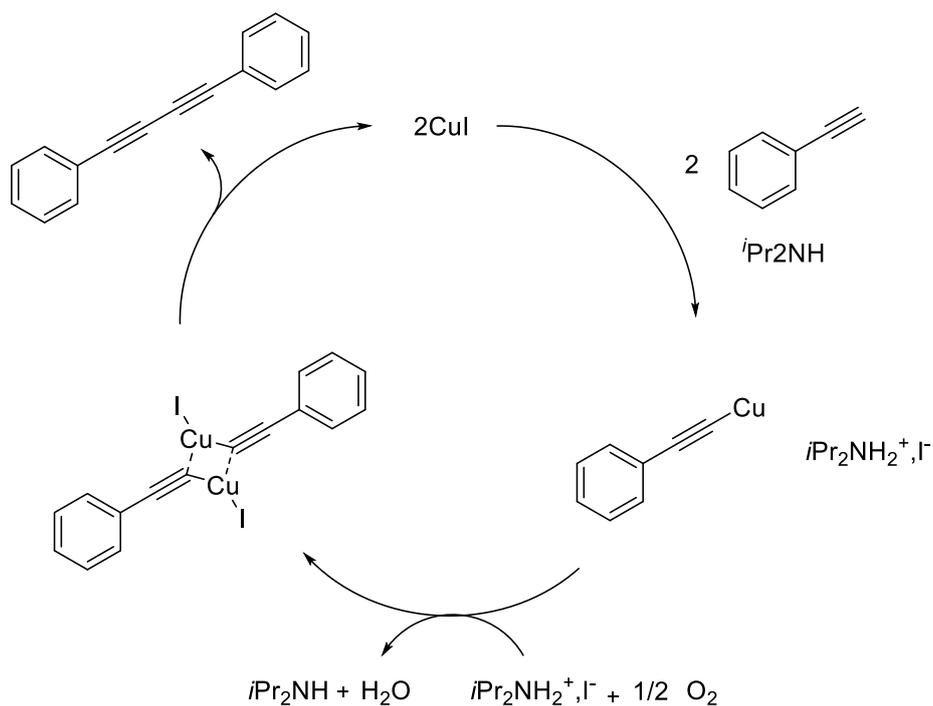


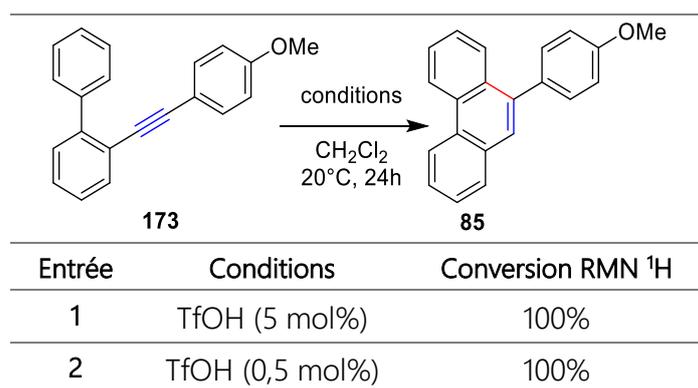
Figure 135 Cycle catalytique proposé pour la synthèse des composés 219 à 221

## 2.1.2 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire catalysée par des acides de Brønsted pour la synthèse de phénanthrènes

### 2.1.3 Mise au point des conditions catalytiques

Après avoir synthétisé les substrats, nous avons cherché à évaluer la capacité des acides de Brønsted à activer les triples liaisons carbone-carbone vis-à-vis de l'attaque nucléophile par un noyau aromatique dans le cadre du stage de Master 1 d'Antoine Haçıhasanoglu. Un suivi RMN a permis de mesurer l'avancement de la réaction grâce au déplacement chimique du groupement méthoxyle entre le substrat **173** et le produit **85**. Le déplacement chimique des protons du groupement méthoxyle du substrat **173** est de 3,80 ppm tandis que le déplacement chimique des protons du groupement méthoxyle du produit **85** est de 3,92 ppm, cette différence permet de suivre la consommation et la transformation du substrat en produit.

Tableau 7 Tests catalytiques préliminaires en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted



Un résultat surprenant a été observé, lorsque le substrat **173** est mis en réaction en présence de 5 mol% et 0,5 mol% de TfOH. Une conversion totale est obtenue après 24 heures à température ambiante (Tableau 7). Suite à ce résultat encourageant pour la réaction de cycloisomérisation en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluorométhanesulfonique, nous avons voulu tester différents acides de Brønsted sur le même substrat pour voir s'il était possible d'observer la même réactivité en présence d'acides plus faibles (Tableau 3).

L'acide trifluorométhanesulfonique a montré des résultats très intéressants en présence de 5 mol% avec un rendement de 99% en 2 heures (Tableau 8, entrée 1). Le trifluorométhanesulfonimide, qui est un acide plus fort que TfOH, avec un pKa de 0.3 (dans l'acétonitrile) montre des résultats similaires pour un temps de réaction plus long (Tableau 8, entrée 2 et 5). L'acide 4-nitrobenzènesulfonique (PNBSA, pKa = 6,4 dans l'acétonitrile) entraîne une conversion de 73% après 70h de réaction (Tableau 8, entrée 3). L'acide chlorhydrique et l'acide trifluoroacétique n'ont montré aucune activité avec le substrat **173** (Tableau 8,

entrée 4 et 6) probablement en raison de leur acidité trop faible pour activer ce type de substrat (pKa = 10,6 et 12,65 dans l'acétonitrile).

Tableau 8 Optimisation du catalyseur de la réaction de cycloisomérisation conduisant au phénanthrène 85

Entrée	Catalyseur	pKa (CH <sub>3</sub> CN) <sup>[174]</sup>	Taux catalytique	Temps	Conversion RMN <sup>1</sup> H	Rdt
1	TfOH	0,7	5 mol%	2h	100%	99%
2	Tf <sub>2</sub> NH	0,3	5 mol%	70h	100%	99%
3	PNBSA	6,4	5 mol%	70h	73%	-
4	HCl (1M Et <sub>2</sub> O)	10,6	5 mol%	70h	0%	-
5	Tf <sub>2</sub> NH	0,3	0,1 mol%	15h	27%	-
6	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	12,65	5 mol%	24h	0%	-
7	APTS	8,45	5 mol%	24h	23%	-
8	AgOTf/ <i>t</i> BuCl (1/4)	0,7	1 mol%	4h	80%	-

Le système catalytique, triflate d'argent et chlorure de *tert*-butyle (Tableau 8, entrée 8) permet de générer *in situ* de l'acide trifluorométhanesulfonique sec.<sup>[175]</sup> L'ion Ag<sup>+</sup> ayant un fort caractère halophile, il s'associe avec l'ion chlorure pour donner du chlorure d'argent qui précipite dans le dichlorométhane (Figure 136). Le triflate de *tert*-butyle (par la nature non coordinante de l'ion triflate) se dissocie, le triflate récupère un proton pour donner de l'acide trifluorométhanesulfonique et de l'isobutène qui à température ambiante et pression atmosphérique est un gaz (Température d'ébullition = -7°C).<sup>[176]</sup>

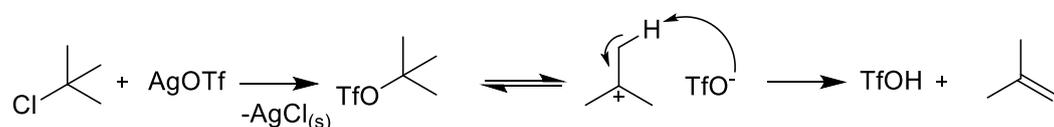
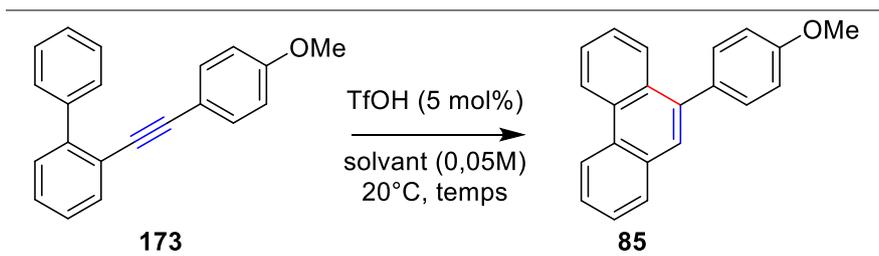


Figure 136 Mécanisme pour la synthèse d'acide triflique à partir de triflate d'argent et de chlorure de *tert*-butyle

Pour la suite de notre étude, nous avons sélectionné comme acide de Brønsted, l'acide trifluorométhanesulfonique à un taux catalytique de 5 mol% (Tableau 8, entrée 1) et nous avons étudié l'influence du solvant sur le rendement de la réaction.

Tableau 9 Optimisation du solvant de la réaction de cycloisomérisation



Entrée	Solvant	Temps	Conversion RMN <sup>1</sup> H	Rdt
1	Dichlorométhane	2h	100%	99%
2	Chloroforme	24h	100%	99%
3	Toluène	24h	100%	99%
4	Cyclohexane	24h	100%	80%
5	Acétonitrile	24h	100%	99%
6	Ether diéthylique	24h	0%	-

Comme on peut le voir, la réaction montre des conversions totales au bout de 24h pour différents solvants testés avec des rendements allant de 80% pour le cyclohexane à 99% pour les autres solvants (Tableau 9, entrée 1 à 5). L'éther diéthylique ne montre aucune activité dans des conditions similaires aux autres solvants (Tableau 9, entrée 6). On peut supposer que le caractère base de Lewis de l'oxygène entraîne une inhibition totale de la réaction de cycloisomérisation.

Nous avons décidé de poursuivre notre étude avec le système catalytique le plus performant constitué d'acide trifluorométhanesulfonique à 5 mol% à une concentration de 0,05 mol.L<sup>-1</sup> de dichlorométhane afin de réaliser la réaction sur divers substrats pour voir le domaine d'applicabilité et les limites de cette transformation.

### 2.1.3.1 Généralisation à d'autres substrats et nucléophiles

#### 2.1.3.1.1 Criblage du motif Ar<sup>1</sup>

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la nature des substituants du noyau aromatique Ar<sup>1</sup> situé en position terminale sur l'alcyne sur le rendement de la réaction (Figure 137). Les substrats possédant un substituant donneur sur l'aryle terminal Ar<sup>1</sup> sont cyclisés avec d'excellents rendements en présence de 5 mol% d'acide trifluorométhanesulfonique (**85**, **222-226**). Pour la synthèse du produit **227**, il a été nécessaire d'augmenter le taux catalytique à 20 mol% de TfOH dans le dichlorométhane pour obtenir le produit avec un rendement de 96%. Mais la réaction supporte également les substrats substitués d'un groupement électroattracteur inductif (-I) et mésomère (+M) pour donner les produits **228** et **232**. La cycloisomérisation de **178** nécessite un chauffage à 80°C dans le 1,2-dichloroéthane qui

permet de chauffer au reflux pour fournir **228** avec un rendement moyen de 44%. Lorsque le substrat est substitué d'une fonction amide, les conversions ne sont pas totales avec des rendements de 54% et 33% pour les produits **230** et **231**. Les substrats **189** et **191** sont engagés en réaction, mais aucune trace des produits **234** et **235** n'est observée. Lors de la cycloisomérisation, on observe une coloration, qui pourrait correspondre à la mise en évidence d'un cation. La fonction amine, qui est à la fois une fonction nucléophile et basique, en présence d'acide pourrait se protoner pour donner un ammonium qui joue le rôle de substituant -I pour le noyau Ar<sup>1</sup>. La réaction de cyclisation en présence du substrat **193** ne donne pas le produit **236** escompté. La fonction nitro du substrat **193** étant trop électroattractrice (effet -M, -I), la basicité de la fonction alcyne est trop faible et aucune réaction de protonation ne peut avoir lieu.

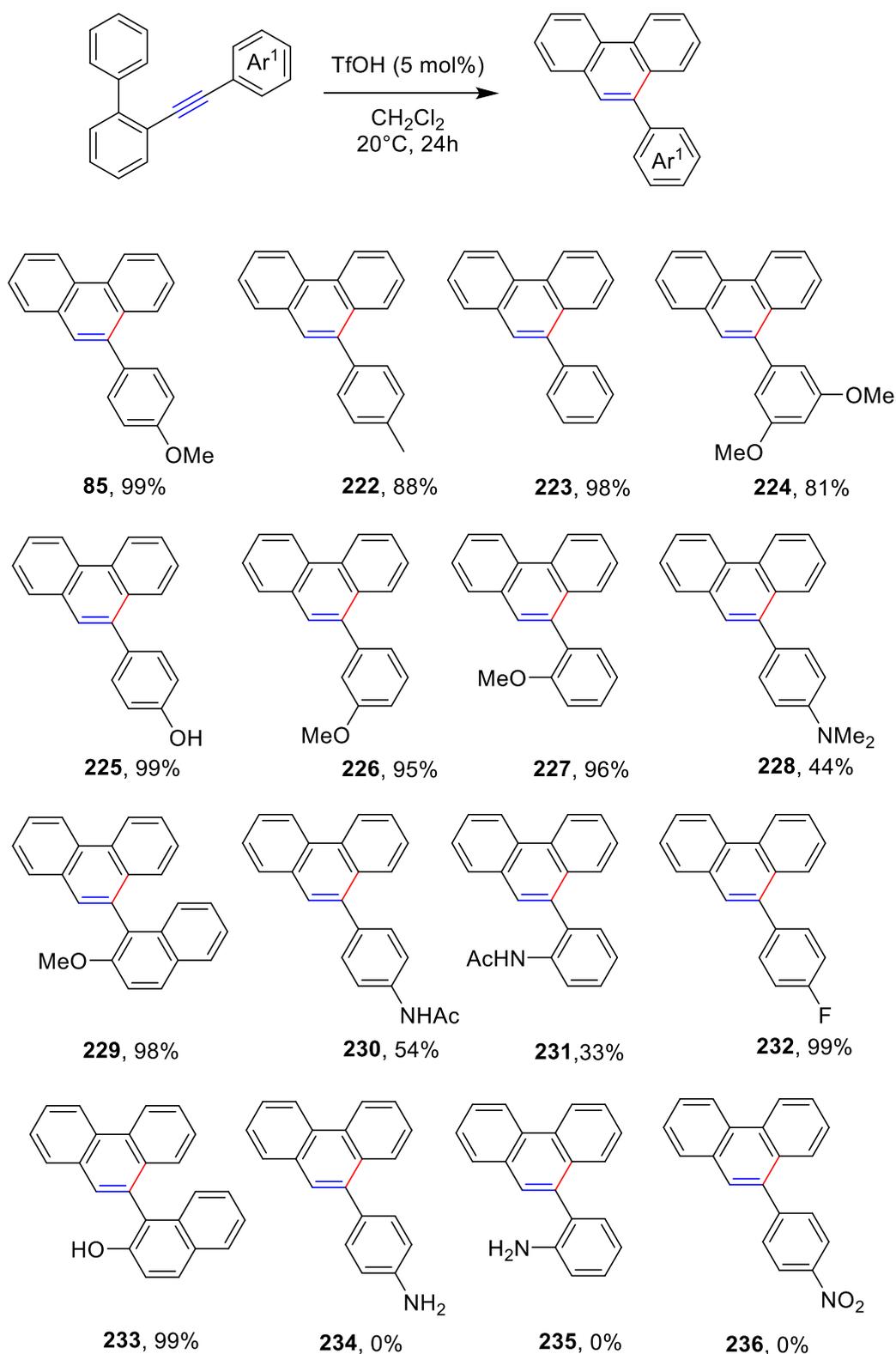


Figure 137 Influence de la nature du groupement nucléophile sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire

La réaction de cycloisomérisation accepte relativement bien les substituants électrodonneurs lorsque le noyau aromatique Ar<sup>1</sup> est substitué par des groupements à effet mésomère (+M). Les rendements des réactions d'hydroarylations intramoléculaires sont pour la plupart excellents, dont 7 exemples montrant

des rendements de plus de 90%. Suite au criblage réalisé sur l'aryle  $Ar^1$ , nous pouvons tirer comme conclusion qu'un groupement électrodonneur permet à la fois (i) un enrichissement de la densité électronique de la fonction alcyne, ce qui augmente sa basicité et, en conséquence, sa réactivité et (ii) une polarisation régiosélective de la triple liaison carbone-carbone qui permet une protonation sélective en  $\beta$  (Figure 138).

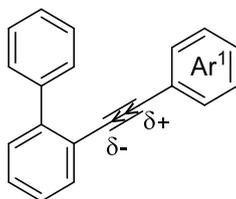


Figure 138 Polarisation de la triple liaison carbone-carbone

Des cristaux du produit **229** ont été obtenus et une résolution de la structure par diffraction aux rayons X a été réalisée (Figure 139).

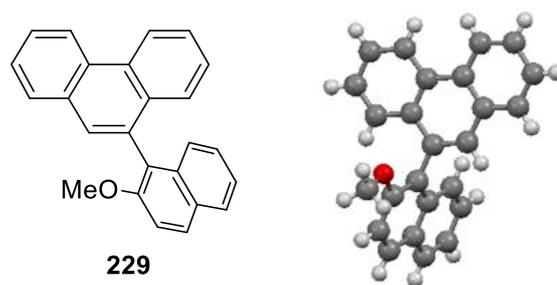


Figure 139 Structure par diffraction des rayons X du composé **229**

Nous avons ensuite cherché à remplacer le substituant aromatique  $Ar^1$  par d'autres groupements sur la position terminale de l'alcyne. A nouveau, les substrats ont été engagés dans une réaction de cycloisomérisation en présence de 5 mol% d'acide trifluorométhanesulfonique dans le dichlorométhane pendant 24h à température ambiante (Figure 140).

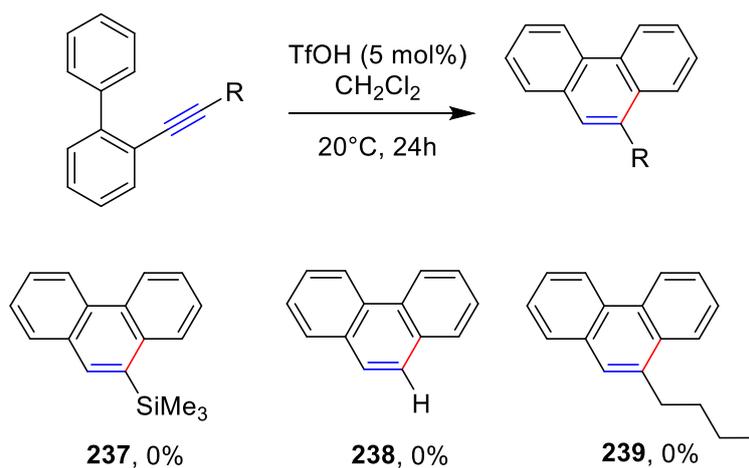


Figure 140 Criblage de R pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire

Ces substrats, dans les conditions optimales développées précédemment, n'ont donné aucune trace de produit de cyclisation. Comme nous avons pu le voir les conditions catalytiques développées ne sont pas compatibles avec les substrats ayant une fonction amine, **189** et **191**, ou possédant un groupement trop électroattracteur comme un groupement nitro **193**. L'alkyne vrai **182** et le dérivé silylé **181** n'ont montré aucune activité dans les conditions catalytiques douces. Ces conditions catalytiques ne sont pas non plus compatibles avec le substrat alkylé **206**.

#### 2.1.3.1.2 Criblage du motif Ar<sup>2</sup>

Après l'étude de l'influence de la substitution de Ar<sup>1</sup>, nous nous sommes intéressés à la nature du nucléophile aromatique interne Ar<sup>2</sup> (Figure 141).

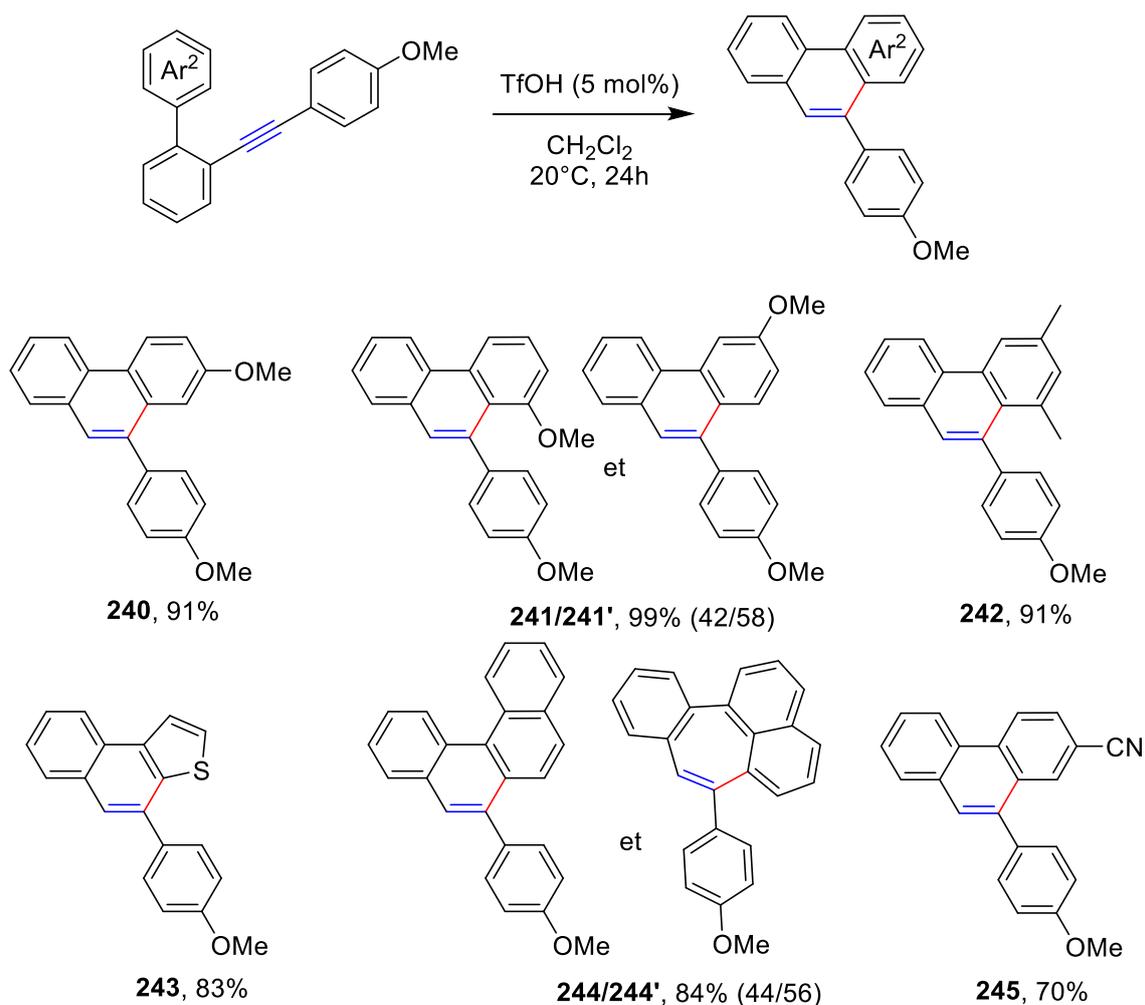


Figure 141 Criblage de Ar<sup>2</sup> pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire

La nature du nucléophile Ar<sup>2</sup> n'affecte pas la réaction de cycloisomérisation lorsque le noyau aromatique est substitué par des groupements électrodonneurs avec des rendements supérieurs à 90% pour les produits **240**, **241/241'** et **242**. Lorsque le nucléophile est fonctionnalisé avec un groupement électroattracteur comme le substrat **203**, la réaction nécessite d'être chauffée au reflux du 1,2-dichloroéthane pour obtenir un rendement RMN <sup>1</sup>H de 70% pour le produit **245**. Lorsque la substitution du nucléophile est en position 3 **198**, il est possible d'obtenir des régioisomères. La réaction d'hydroarylation pour le substrat **198** est peu régiosélective avec un ratio régioisomérique de 58 /42 pour les produits **241/241'**. Dans le cas du substrat **200**, deux sites d'attaques nucléophiles sont possibles sur l'alcyne. La réaction est très régiosélective et donne exclusivement le produit de cyclisation **243** avec un bon rendement de 83% sans aucune trace du produit résultant de l'attaque nucléophile de la position 4 du motif thiophène (Figure 142).

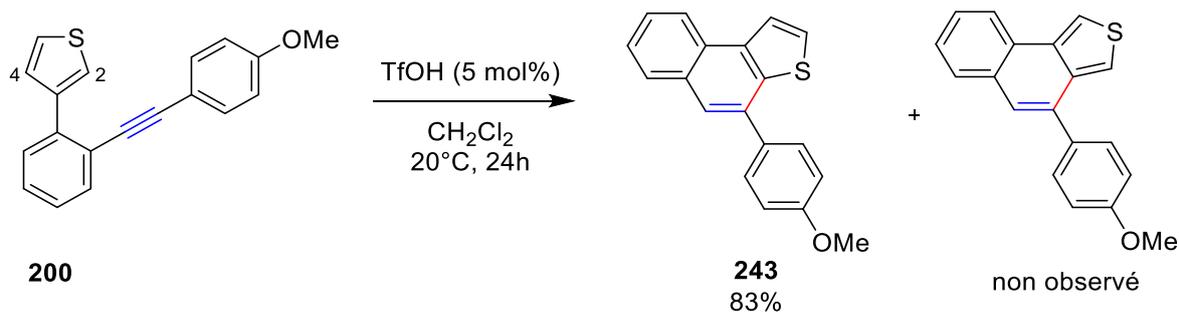


Figure 142 Conditions utilisées pour la réaction d'hydroarylation pour la synthèse du composé **243**

Lorsque le nucléophile aromatique est un composé polycyclique comme un motif naphthalène **201**, deux sites d'attaque nucléophile par les positions 2 et 9 du groupement naphthalène sont envisageables. Deux régioisomères peuvent donc être obtenus selon une cycloisomérisation 6-*endo*-dig ou 7-*endo*-dig. Dans les conditions optimisées dans le dichlorométhane, un ratio de 44/56 a été observé entre les produits **244/244'**.

Pour augmenter la régiosélectivité de la réaction, plusieurs solvants ont été testés.

Tableau 10 Optimisation du solvant pour la réaction de cycloisomérisation du produit **244/244'**

**201**  $\xrightarrow[\text{solvant}, 20^\circ\text{C}, 24\text{h}]{\text{TfOH (5 mol\%)}}$  **244** + **244'** (84% **244/244'** 44/56)

Entrée	Solvant	Ratio 244/244'
1	Acétonitrile	37/63
2	Cyclohexane	41/59
3	Toluène	39/61
4	Dichlorométhane	44/56

Dans tous les cas, le produit 7-*endo*-dig **244'** est formé de façon majoritaire par rapport au produit **244** 6-*endo*-dig et ce peu importe le solvant utilisé. Cependant, on remarque que le rapport entre les régioisomères varie en fonction du solvant (Tableau 10).

### 2.1.3.1.3 Domaine d'applicabilité à d'autres substrats

A l'inverse des exemples précédents, nous voulions réaliser une réaction d'hydroarylation d'alcyne en inversant la polarisation de la triple liaison carbone-carbone en ajoutant des groupements électrodonneurs sur le noyau aromatique  $Ar^3$ . Cette inversion de polarité devant permettre d'inverser le site de protonation de l'alcyne, la formation du produit résultant d'une cycloisomérisation 5-*exo*-dig était anticipée (Figure 143).

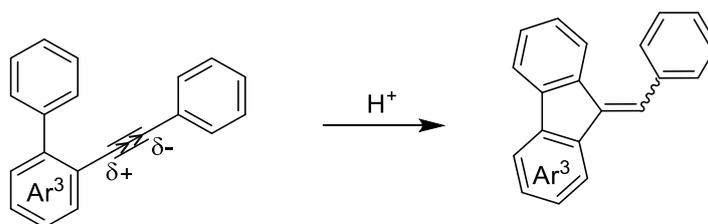


Figure 143 Polarisation de la triple liaison pour obtenir le produit de cycloisomérisation 5-*exo*-dig

Le substrat **205** a été placé dans les conditions optimales pour la cycloisomérisation pour donner le produit **246** de façon sélective. Cependant, aucune trace des produits **246** et **247** n'a été observée. Après 24h de réaction, l'obtention d'une huile noire visqueuse et d'un spectre RMN 1H ininterprétable nous ont amené à proposer une décomposition du substrat par une réaction de polymérisation cationique (Figure 144).

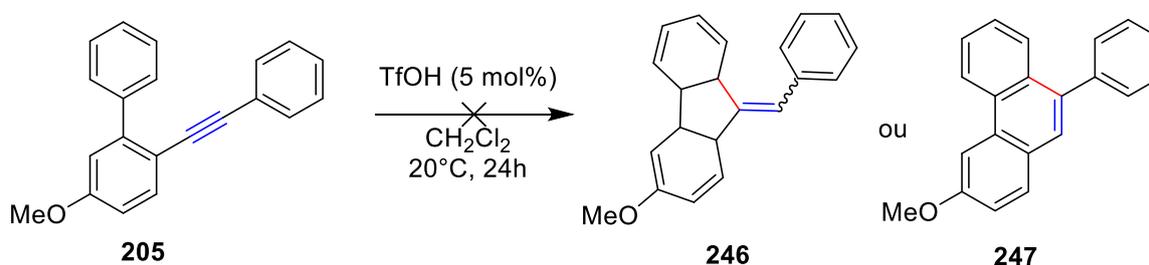


Figure 144 Conditions utilisées pour la réaction d'hydroarylation pour la synthèse des composés **246** et **247**

La polarisation de la triple liaison carbone-carbone par l'incorporation d'un substituant +M sur le noyau  $Ar^3$  ne permet pas d'inverser le site d'attaque du nucléophile carboné pour former le fluorène **246**.

Le composé **208** en présence de 5 mol% de TfOH dans le dichlorométhane dans des conditions douces donne le 2*H*-chromène **248** avec un rendement correct de 63%. La formation du carbocation vinylique est l'hypothèse la plus probable pour expliquer la formation du produit **248** (Figure 145).

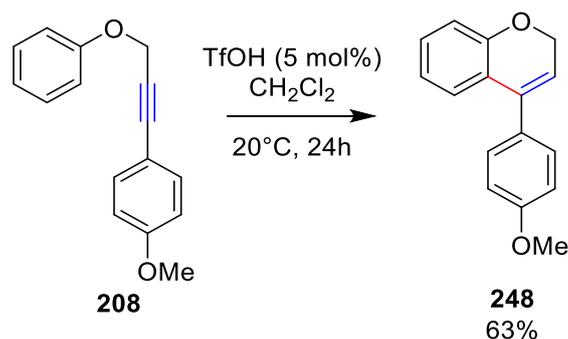


Figure 145 Conditions utilisées pour la réaction d'hydroarylation pour la synthèse du composé **248**

## 2.1.4 Sélectivité de la réaction

### 2.1.4.1 Chimiosélectivité

Dans les exemples présentés précédemment, la chimiosélectivité de la transformation est excellente : seule l'attaque du nucléophile aromatique carboné est observée par rapport aux potentiels nucléophiles oxygénés. Pour illustrer cela, nous avons comparé notre système catalytique avec celui précédemment décrit par le groupe de Mouad Alami<sup>[177,178]</sup> dans le cas de substrats possédant à la fois un nucléophile carboné (groupement aryle) et un nucléophile oxygéné (fonction éther) tel que **180** (Figure 146).

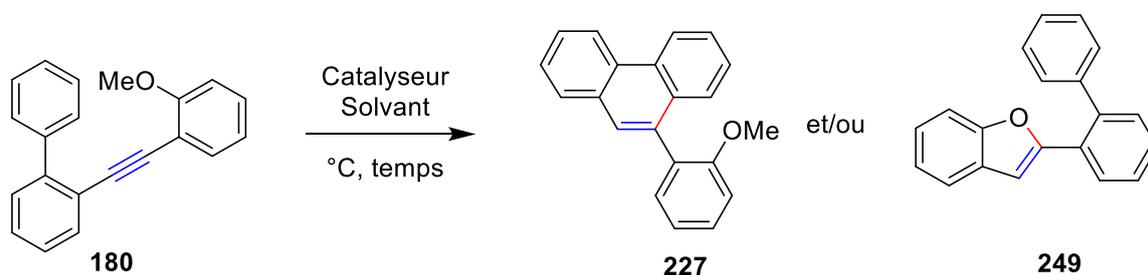


Figure 146 Comparaison de conditions pour la réaction d'hydroarylation du substrat **180**

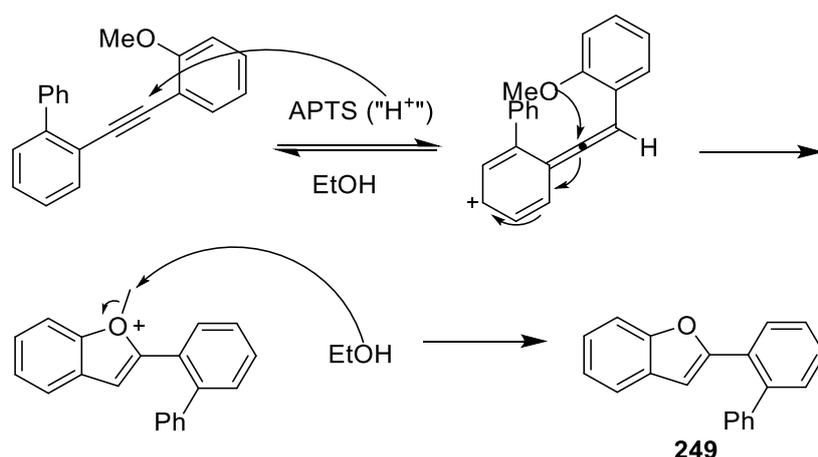
Lorsque le substrat **180** dans nos conditions catalytiques est engagé dans nos conditions catalytiques, la formation du phénanthrène **227** est observée avec un rendement de 92% après 24 heures de réaction à température ambiante sans la moindre trace du benzofurane **249** (Tableau 11, entrée 1). Lorsque le même substrat **180** est traité pendant une heure à 130°C sous irradiation micro-onde en présence d'un équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique, une conversion modérée de 56% est obtenue avec un ratio de 77/23 entre le phénanthrène (77%) **227** et le benzofurane (23%) **249** (Tableau 11, entrée 2).<sup>[178]</sup>

Tableau 11 Comparaison de conditions pour la réaction d'hydroarylation du substrat **180**

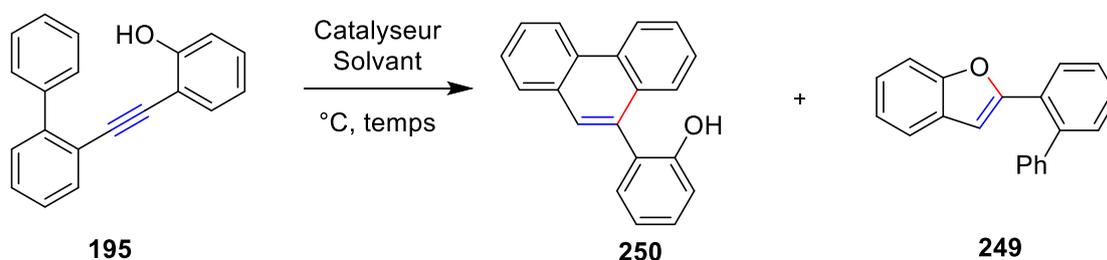
Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Activation	Temps	Produit	Rdt
1	TfOH (5mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20°C	-	24h	<b>227</b>	92%
2 <sup>A</sup>	APTS (100 mol%)	EtOH	130°C	Micro-onde	1h	<b>227/249</b>	56% (77/23)

<sup>A</sup> 56% correspond à une conversion RMN <sup>1</sup>H.

Le mécanisme expliquant la formation du benzofurane **249** passe par un premier temps une activation électrophile par protonation de la triple liaison du substrat **180** par l'acide *para*-toluènesulfonique. La présence du motif biphényle permet de stabiliser la charge positive par mésomérie. L'attaque nucléophile de l'oxygène du groupement méthoxyle permet de réaliser la cyclisation intramoléculaire. Pour finir une étape de déalkylation de la fonction éther par le solvant, l'éthanol, permet d'obtenir le produit **227** (Figure 147).

Figure 147 Mécanisme de formation du benzofurane **249**

Un second test de chimiosélectivité impliquant le substrat **195** a été réalisé avec des conditions différentes (Figure 148).

Figure 148 Chimiosélectivité de la réaction de cycloisomérisation du substrat **195**

Le phénol libre **195** en présence d'un taux catalytique d'acide trifluorométhanesulfonique réagit pour donner le phénanthrène **250** avec un excellent rendement de 94% sans activation thermique (Tableau 12, entrée 1). Ce résultat représente une sélectivité orthogonale à celle observée en présence de 20 mol% d'un acide de Lewis carbophile, PtCl<sub>2</sub>, à 80°C : le benzofurane **249** est alors obtenu avec un rendement de 99% dans les conditions décrites par le Pr. Alois Fürstner pour la carboalkoxycyclisation intramoléculaire des alcynes (Tableau 12, entrée 2).<sup>[179]</sup>

Tableau 12 Comparaison de conditions pour la réaction d'hydroarylation du substrat **195**

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Produit	Rdt
1	TfOH (5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20°C	24h	<b>250</b>	94%
2	PtCl <sub>2</sub> (20 mol%)	Toluène	80°C	19h	<b>249</b>	99%

Avec ce deuxième exemple, on a pu montrer que dans des conditions douces en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted une chimiosélectivité se dégageait vers une attaque d'un nucléophile carboné vis-à-vis de l'attaque compétitive d'un nucléophile oxygéné.

#### 2.1.4.2 Régiosélectivité

La régiosélectivité de la cycloisomérisation a ensuite été étudiée. Comme indiqué dans la partie bibliographique, l'équipe du Pr. Alois Fürstner a décrit pour le substrat **199** une sélectivité de cyclisation 6-*endo*-dig par rapport à une cyclisation 5-*exo*-dig moyenne de 60/40 lorsque la cycloisomérisation est effectuée dans le toluène à 100°C pendant 24 heures en présence de 5 mol% de chlorure de platine (II) avec un rendement de 87% (Tableau 13, entrée 1).<sup>[180]</sup> Nous avons utilisé le même substrat en présence de 5 mol% d'acide trifluorométhanesulfonique pendant 70 heures dans le dichlorométhane à température ambiante.

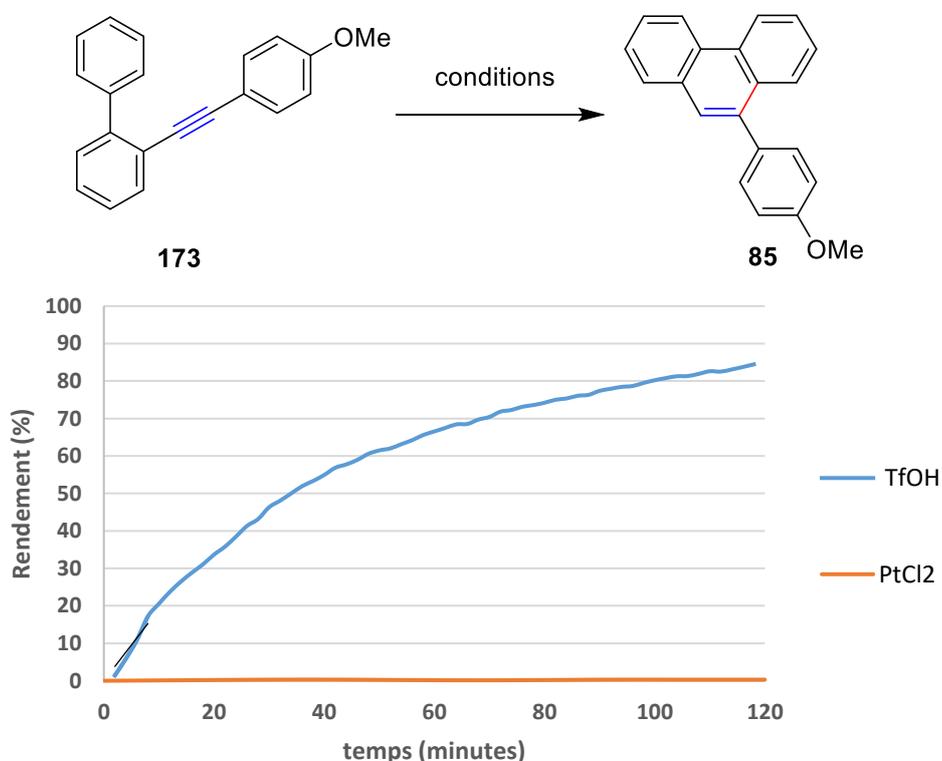
Tableau 13 Comparaison de conditions pour la réaction d'hydroarylation du substrat **199**

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	242/251	Rdt
1	PtCl <sub>2</sub>	Toluène	100°C	24h	60/40	87%
2	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20°C	70h	95/5	91%

Le substrat **199** en présence de 5 mol% de TfOH cyclise pour conduire à la formation d'un mélange du phénanthrène **242** et du fluorène **251** avec un rendement de 91% et un ratio régioisomérique de 95/5. La catalyse par les acides de Brønsted pour ce type de substrat possédant un nucléophile encombré est plus sélective (en faveur du produit *6-endo-dig*) que la catalyse par les acides de Lewis.

### 2.1.4.3 Etude cinétique

Nous avons comparé l'activité du chlorure de platine et de l'acide trifluorométhanesulfonique. Nous avons suivi, par RMN  $^1\text{H}$  pendant 2 heures avec une expérience toutes les 30 secondes, la transformation du substrat **173** en produit **85** dans nos conditions optimisées et les conditions décrites par le groupe de Fürstner (Graphique 1).



Graphique 1 Profil cinétique de la réaction de la cyclisation de **173** en **85** catalysée par TfOH et PtCl<sub>2</sub>

D'après le graphique avec TfOH comme catalyseur, la vitesse initiale de réaction est de  $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  à température ambiante (courbe bleue) tandis qu'avec le système utilisant le chlorure de platine, la vitesse initiale de réaction est de  $1,2 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (courbe orange). Un facteur 100 entre les deux vitesses de réaction sans prendre en compte les effets de température montre que le système utilisant TfOH est beaucoup plus actif que celui utilisant PtCl<sub>2</sub>.

Dans la littérature, l'idée selon laquelle les catalyseurs acides de Lewis carbophiles permettent l'activation des alcynes vis-à-vis de l'attaque nucléophile dans des conditions de réaction plus douces et conduisent

à des sélectivités plus élevées que les acides de Brønsted est largement répandue.<sup>[40,180,181]</sup> Nos observations vont à l'encontre de ces opinions. Dans le cas des substrats 1,2-diarylcynes avec des acides carbophiles tels que le platine, la formation d'un complexe  $\pi$  entre le métal et la triple liaison carbone-carbone est observée. La polarisabilité de ces acides induit un glissement du fragment métallique se produisant de manière réversible entre les deux atomes de carbones de l'alcyne. L'attaque nucléophile qui suit peut donc avoir lieu sur deux sites différents. On obtient donc un mélange d'isomères vinyliques métallique. Enfin la protodémétallation achève le cycle pour régénérer le catalyseur et donner deux isomères.<sup>[182]</sup> Dans ce cas, en fonction de la stabilité des produits, l'utilisation de catalyseurs, type acide de Lewis carbophile, peut conduire à la formation sélective du produit *anti*-Markovnikov comme dans le cas de la formation du produit **251** (Figure 149).<sup>[181]</sup>

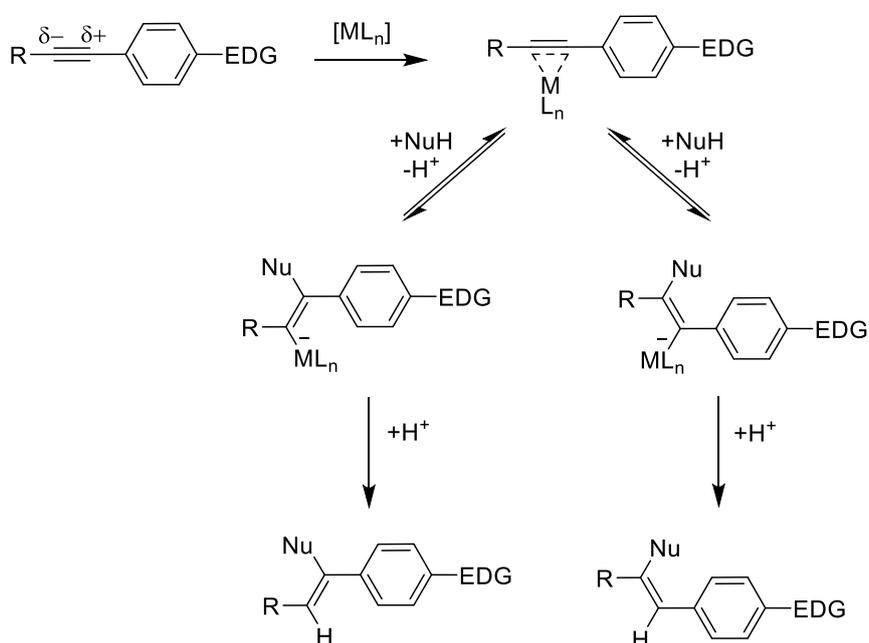


Figure 149 Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroarylation catalysée par les acides de Lewis carbophile

La présence d'un groupement donneur d'électrons permet de polariser la triple liaison carbone-carbone et induit ainsi une réaction sélective avec un acide de Brønsted, un proton, pour donner un carbocation vinylique. Cet intermédiaire peut être piégé par un nucléophile pour donner le produit d'hydroarylation résultant de la cyclisation 6-*endo* dans le cas de substrats *o*-alcynebiaryles (Figure 150).<sup>[183]</sup>

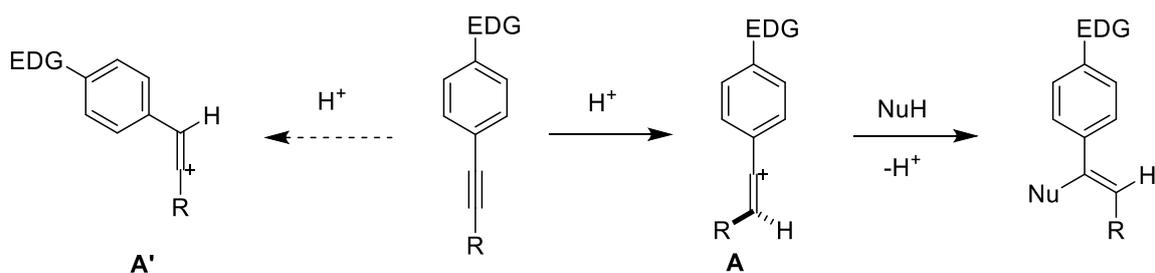


Figure 150 Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroarylation catalysée par les acides de Brønsted

Des calculs par la théorie de la fonctionnelle de la densité (réalisés par le Prof. Jean-Marc Sotiropoulos) des carbocations vinyliques **A** et **A'** résultant de la protonation de l'alkyne révèle que l'intermédiaire **A** est plus stable que **A'** d'une énergie de  $4,86 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  dans le cas du substrat **199**. Cela explique notamment que la cyclisation *6-endo-dig* donnant le produit Markovnikov constitue le chemin réactionnel très majoritaire dans le cas d'hydroarylations intramoléculaires de diarylalcynes catalysées par des acides de Brønsted dans ces conditions douces.

### 2.1.5 Système étendu

Nous avons aussi voulu savoir s'il était possible de réaliser la réaction de cycloisomérisation sur des systèmes conjugués plus étendus. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la cyclisation d'un sous-produit de nos réactions de Sonogashira entre les 2-éthynylbiphényles substitués et les dérivés d'aromatiques iodés. Les diynes **219** à **221** ont été engagés en catalyse en présence de 5 mol% de TfOH. Après 3h de réaction, les produits **252** à **254** sont obtenus avec d'excellents rendements (Figure 151). L'activation de systèmes conjugués comme les diynes est possible en présence d'acide de Brønsted avec d'excellents rendements.

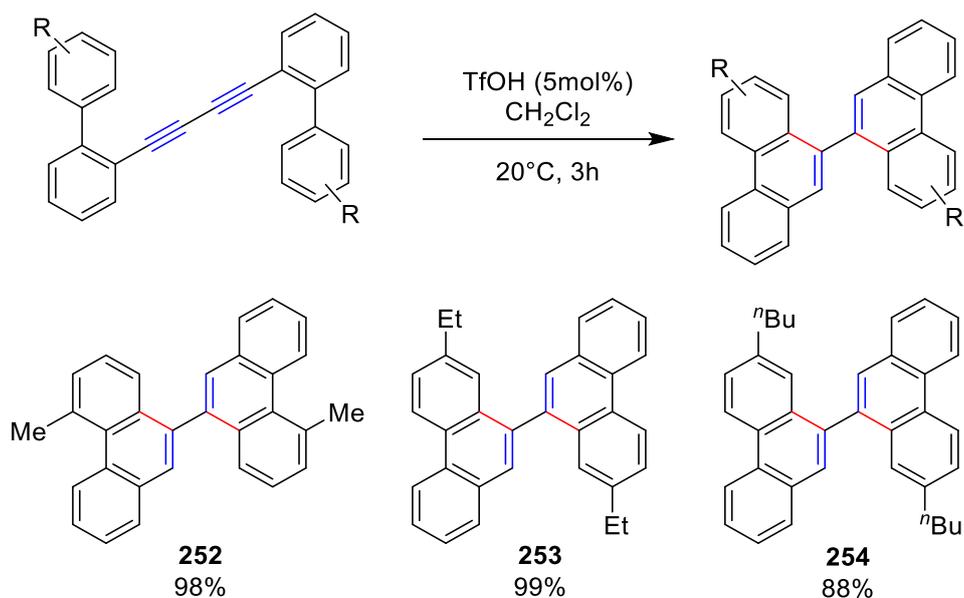


Figure 151 Conditions de réaction pour l'hydroarylation des substrats 219 à 221

Il serait possible de considérer ce résultat comme un point de départ vers la synthèse de matériaux bidimensionnels conducteurs similaires au graphène comme a pu le montrer le Pr. Wesley Chalifoux (Figure 152).<sup>[184,185]</sup>

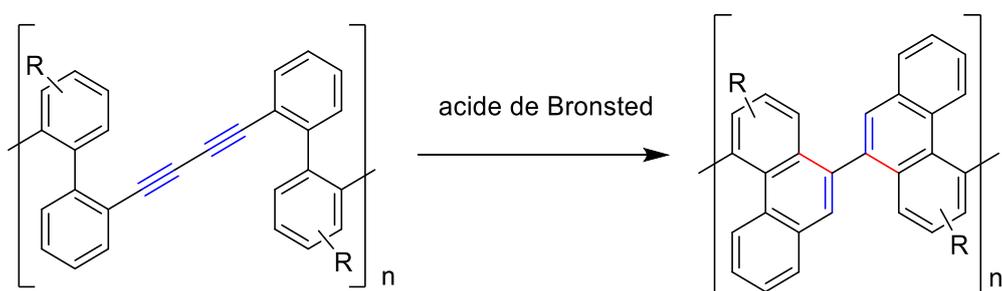


Figure 152 Réaction de cyclisomérisation de polymères de type diynes

Le substrat **212** a été engagé avec des acides de Brønsted pour voir si nous obtiendrions le [4]héliène. Le composé **212** en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluorométhanesulfonique, donne exclusivement le dérivé benzofurannique **256** avec un rendement de 99%. Le [4]héliène **255** n'a pu être obtenu dans les conditions optimisées développées car l'effet du groupement directeur 2-phénolyne ne semble pas s'appliquer au cas d'un système conjugué étendu (Figure 153).

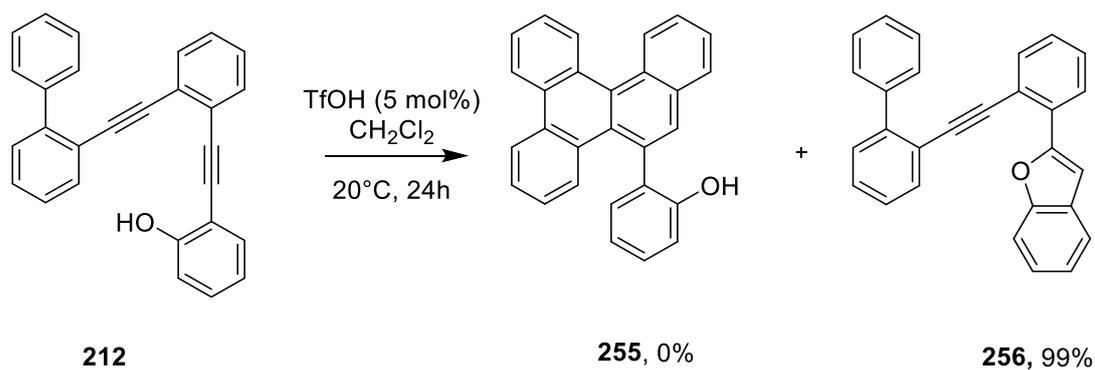


Figure 153 Conditions pour la réaction du substrat **212**

Pour conclure, nous avons développé une procédure dans des conditions douces et sélectives pour la synthèse de phénanthrènes par hydroarylation intramoléculaire d'alcynes en utilisant une quantité catalytique d'acides de Brønsted. Cette stratégie permet une activation et une polarisation de l'alkyne sans activation thermique. La sélectivité de la réaction de cyclisation est régie par la substitution des cycles aromatiques liés à l'alkyne. Ces résultats mettent en évidence la nécessité de revenir sur l'implication de la catalyse aux acides de Brønsted dans les transformations de cycloisomérisation catalysée par des métaux impliquant l'activation électrophile d'alcynes et d'ouvrir la voie au développement de méthodologies de synthèse utilisant la catalyse par les acides de Brønsted. Après avoir développé ce concept, nous avons voulu savoir s'il était possible de réaliser la réaction d'hydroarylation intramoléculaire de façon énantiosélective en fonctionnalisant la triple liaison carbone-carbone de façon judicieuse afin d'obtenir une induction de chiralité.

# Chapitre 3. Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes





### 3.1 Rappel bibliographique

Suite à ces résultats, nous nous sommes intéressés à développer une version asymétrique de ces réactions de cycloisomérisation impliquant l'activation d'alcynes par les acides de Brønsted. Comme on peut le voir, aucun carbone asymétrique n'est présent sur les structures étudiées précédemment. Cependant, dans la structure des phénanthrènes obtenus, on remarque qu'il y a un axe de rotation entre deux noyaux aromatiques. Le blocage de cette rotation autour de liaison simple permettrait d'avoir une chiralité axiale. Dans ce cas, on parle d'atropoisomère, il s'agit d'un mot dérivé de l'« a » privatif grec et de « tropos » qui signifie tourner suivi du suffixe isomère. Le terme atropoisomère n'est apparu qu'en 1933 grâce au biochimiste allemand Richard Kuhn. Les premiers composés atropoisomères décrits remontent en 1922 avec l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique (Figure 155).<sup>[186]</sup>

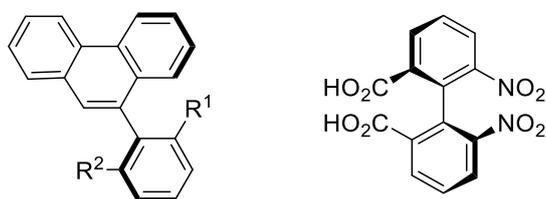


Figure 155 Structures d'atropoisomères

Comme dit précédemment, pour avoir des atropoisomères, la rotation de la liaison simple du motif biphenyle doit être bloquée. Pour cela les substituants, A, B, C et/ou D positionnés en ortho, ortho' doivent être différents d'un atome d'hydrogène. Trois groupements différents d'un hydrogène suffisent pour bloquer la libre rotation autour de cette liaison (Figure 156). Pour parler d'atropoisomères, il faut que l'interconversion de ces molécules ait une demi-vie d'au moins 1000 secondes à une température donnée, pour correspondre à une barrière énergétique de  $93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  à 300 Kelvin soit  $22 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>[187]</sup>

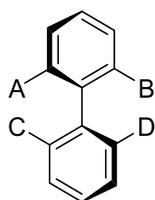


Figure 156 Représentation des substituants pour l'obtention d'atropoisomères

La problématique de la catalyse énantiosélective par les acides de Brønsted, de réactions d'additions de nucléophiles carbonés sur les alcynes, est une combinaison de trois paramètres importants :

- La chimiosélectivité ;
- La régiosélectivité ;
- L'énantiosélectivité.

Pour pallier au manque de réactivité des alcynes à l'égard des acides de Brønsted, des conditions difficiles ou des superacides sont souvent nécessaires. De plus, le manque de polarisation des alcynes non activés délivre un mélange de cation vinyliques régioisomères lors de l'étape de protonation. Pour finir, un manque d'interaction entre le vinyle cation et l'anion chiral (du catalyseur) entraîne de faibles énanti inductions.<sup>[17]</sup> Pour résoudre ces trois problématiques à la fois, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un groupement directeur substituant la triple liaison. Cette proximité avec l'alcyne permet d'augmenter la densité électronique et sa basicité, de polariser la triple liaison et de fixer le site de protonation et d'augmenter l'interaction entre le vinyle cation et le catalyseur par liaison hydrogène entre ce dernier et le groupement directeur (Figure 157).

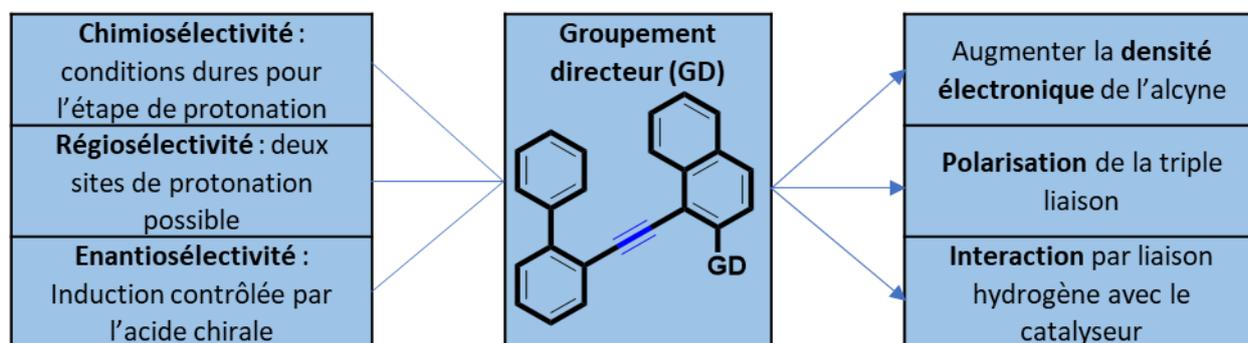


Figure 157 Représentation des problématiques de la synthèse énantiosélective d'atropoisomère par catalyse aux acides de Brønsted et solutions retenues par l'insertion d'un groupement directeur (GD)

Cependant, pour réaliser une réaction d'hydroarylation intramoléculaire asymétrique, il est nécessaire d'avoir un acide chiral possédant la même acidité que l'acide utilisé dans la version asymétrique. L'acide trifluorométhanesulfonique a un pKa de 0.7 dans l'acétonitrile, à titre de comparaison, dans l'eau le pKa est de -14,9 (Figure 158).<sup>[188]</sup> Ce qui en fait un acide très fort. Pour passer à une version énantiosélective de la cycloisomérisation, il nous faut donc trouver un acide chiral ayant la même acidité que l'acide trifluorométhanesulfonique. Malheureusement, il n'existe pas d'acides chiraux possédant une telle acidité.

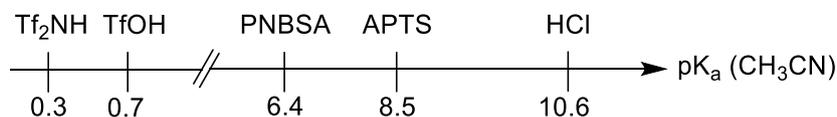


Figure 158 Echelle de pKa de différents acides de Brønsted

Nous avons donc testé d'autres acides moins forts que l'acide trifluorométhanesulfonique. Comme on peut le voir sur l'échelle ci-dessus. L'acide 4-nitrobenzènesulfonique (PNBSA) a un pKa de 6,4 dans l'acétonitrile soit un acide 10<sup>5,7</sup> fois moins acide que l'acide trifluorométhanesulfonique. Nous avons donc engagé le substrat **185** dans une réaction de cycloisomérisation en présence de 5 mol% de PNBSA dans

le dichlorométhane à 20°C (Figure 159). Après 24 heures, le produit **229** a été obtenu avec un rendement de 79%.

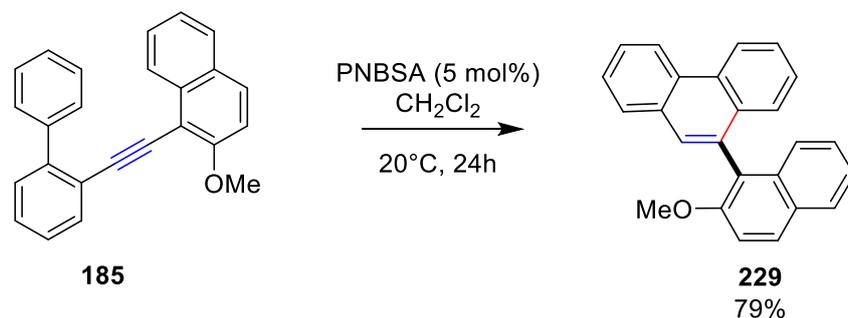


Figure 159 Synthèse du composé **229** par hydroarylation intramoléculaire catalysée par le PNBSA

Nous nous sommes tournés vers des acides de Brønsted chiraux ayant la même acidité que le PNBSA (Figure 160). Les dérivés du (*R*)-Binol sont des bons candidats pour obtenir des acides de Brønsted chiraux à partir du même squelette chiral. Des acides phosphoriques, *N*-triflylphosphoramides et des bis-(sulfonyl)imides peuvent être obtenus.<sup>[90]</sup>

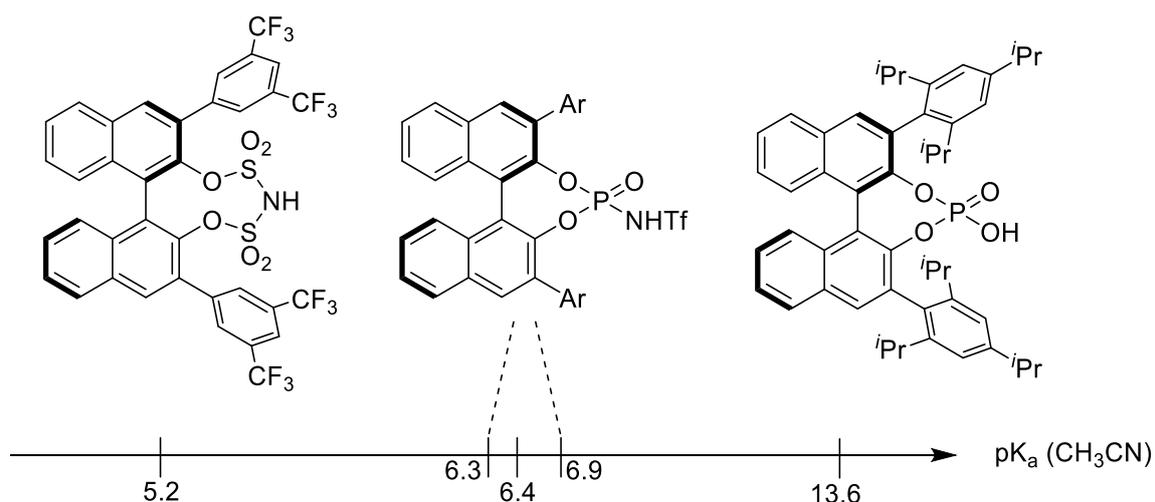


Figure 160 Echelle de pKa de différents acides de Brønsted chiraux possédant un squelette primaire de type (*R*)-Binol

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de *N*-triflylphosphoramides car cette famille de catalyseurs possède un pKa similaire à l'acide achiral PNBSA dans l'acétonitrile. L'acidité de cette famille d'acides de Brønsted chiraux aura un pKa compris entre 6,3 et 6,9 en fonction de la substitution en 3,3' du motif (*R*)-Binol. Dans cette famille de catalyseurs chiraux, il est possible de faire varier la taille du site catalytique en faisant varier la nature du diol chiral (Spinol, Binol ou octahydrobinol (H<sub>8</sub>-Binol)) tout en conservant une acidité du même ordre de grandeur. Les catalyseurs possédant une chiralité axiale résident dans la structure du (*R*)-Binol. En effet l'hydrogénation de cette structure permet d'augmenter l'angle dièdre passant de 56,25° à 72° (Figure 161). Cette modification géométrique structurale permet

d'avoir un site actif plus accessible et de modifier les paramètres structuraux de la poche chirale autour du phosphore du groupement *N*-triflylphosphoramide. La chiralité centrale présente sur le motif (*S*)-Spinol et la tension de cycle de ce dernier génèrent un catalyseur plus encombré par les gênes stériques des groupements en position 3,3', ce qui implique que le site actif est plus petit et moins disponible. On peut espérer avoir une activité plus faible mais en contrepartie une énantiosélectivité accrue due à une meilleure induction asymétrique autour du site actif.<sup>[189,190]</sup>

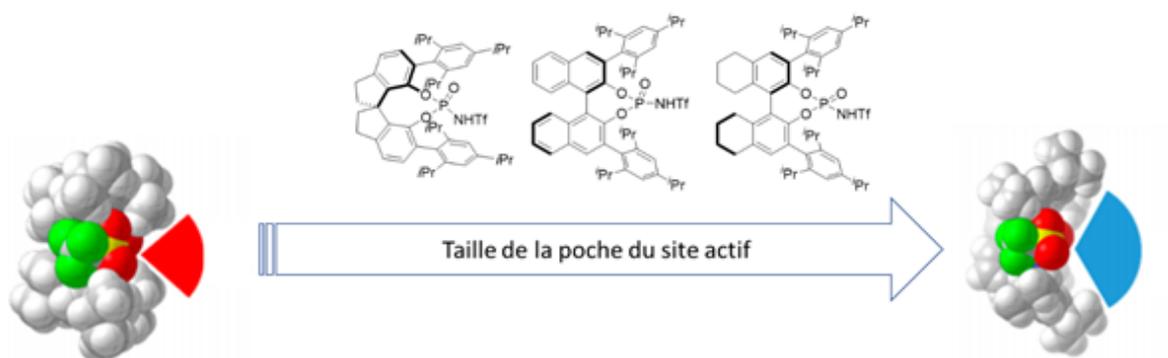


Figure 161 Volume de la poche catalytique de catalyseurs chiraux

## 3.2 Synthèses de catalyseurs de type *N*-triflylphosphoramide

### 3.2.1 Synthèses de *N*-triflylphosphoramides possédant un squelette primaire (*R*)-Binol

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la synthèse des acides de la famille des *N*-triflylphosphoramides. Ces acides ont déjà montré leur activité et des résultats intéressants en organocatalyse asymétrique.<sup>[191]</sup> Sur ce principe, nous nous sommes penchés sur la synthèse du composé **261**. La synthèse de cet acide a déjà été décrite et nous nous sommes basés sur ces travaux pour obtenir le composé **261**.<sup>[192]</sup> Dans un premier temps, nous avons réalisé une protection des hydroxyles par un groupement éther, en présence de chlorométhylméthyléther (MOMCl) et d'une base forte afin de déprotoner le (*R*)-Binol dans le THF. Le produit **257** est obtenu avec un rendement de 96%. En plus de servir de groupement protecteur pour l'étape suivante, le groupement MOM permet de réaliser l'étape de double ortho lithiation directe. En présence de *n*-butyle lithium, une réaction acide/base permet d'arracher les protons en ortho des groupements MOM. Le traitement à -78°C, du dérivé dilithié avec I<sub>2</sub> permet de former le dérivé diiodé **258** avec un rendement de 90%. Une étape de couplage de Kumada entre le 2,4,6-triisopropylbenzène de bromure de magnésium et le composé **258** a été réalisée en présence du complexe NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Le grignard est formé en amont dans des conditions classiques pour

la synthèse d'organomagnésiens. Cependant, on peut voir un temps de réaction long dû à l'encombrement stérique autour du brome sur le substrat de départ. Le couplage de Kumada en lui-même a un temps de réaction long également dû à l'encombrement stérique de l'organomagnésien. La réaction est malgré l'encombrement très efficace et le produit résultant du double couplage de Kumada **259** est obtenu avec un rendement de 76%. Une étape de déprotection des groupements MOM dans des conditions classiques en présence d'acide chlorhydrique aqueux permet d'obtenir le diol **260** avec un rendement quantitatif (Figure 162).

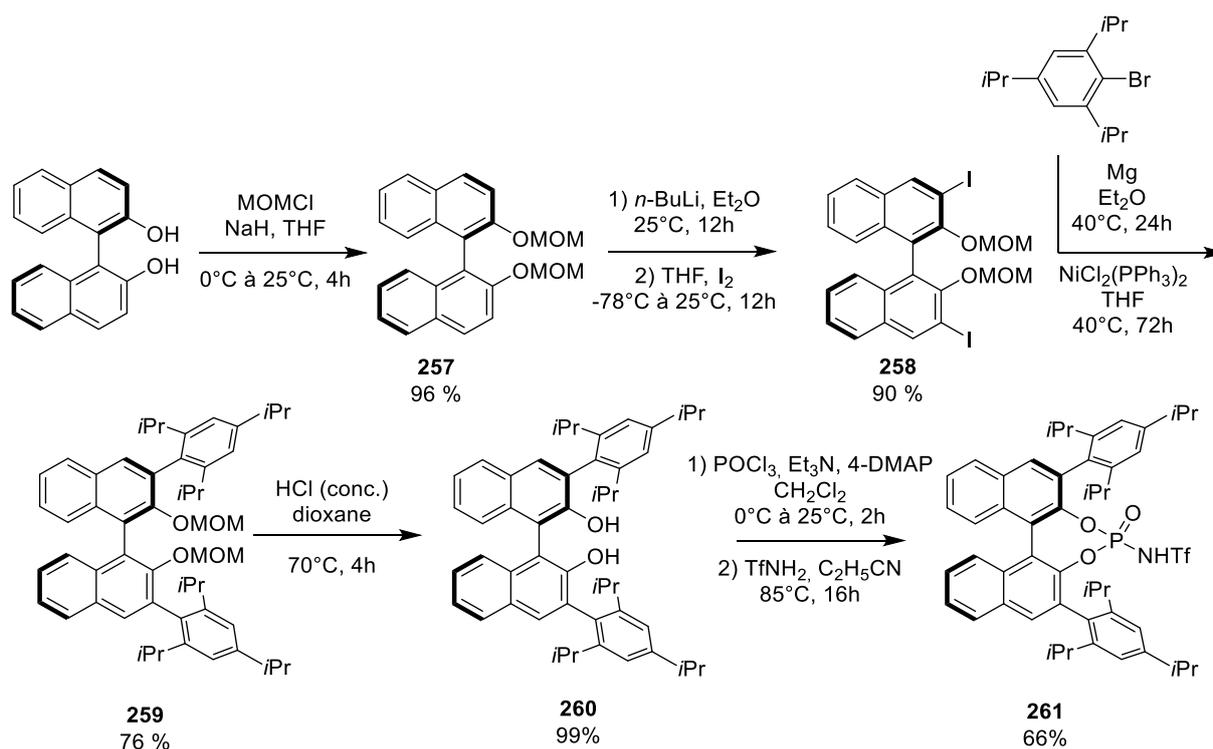


Figure 162 Synthèse multi-étapes du catalyseur *N*-triflylphosphoramidate **261**

La dernière étape est divisée en deux sous-étapes passant par l'intermédiaire chlorure de phosphoryle. La triéthylamine joue le rôle de base car durant la réaction entre le POCl<sub>3</sub> et le diol, deux molécules de HCl sont libérées. Cet intermédiaire peut facilement s'hydrolyser en présence d'eau pour donner l'acide phosphorique correspondant. Lorsque le nucléophile est différent de H<sub>2</sub>O, comme par exemple le trifluorométhanesulfonamide, on peut obtenir le *N*-triflylphosphoramidate **261** avec un rendement correct de 66% (Figure 163). Après purification par chromatographie de **261**, il est important de réaliser des lavages à l'acide chlorhydrique pour éliminer les cations métalliques présents dans la silice qui forment des complexes avec l'anion de **261** pour obtenir la forme acide. Le rendement de la dernière étape est de 43%.<sup>[193]</sup>

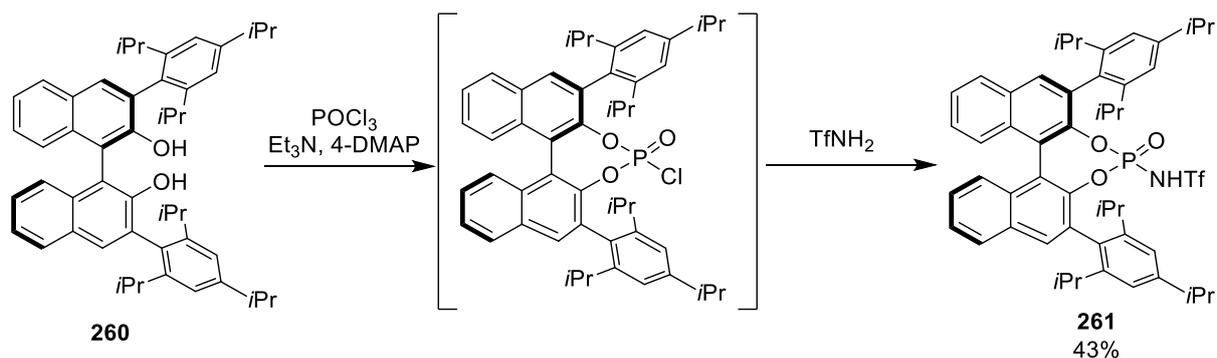


Figure 163 Dernière étape de formation du catalyseur **261**

Pour accroître l'encombrement stérique autour du site actif du catalyseur et évaluer son influence sur l'induction asymétrique, la synthèse de noyaux aromatiques complexes substituants les positions 3 et 3' du motif (*R*)-Binol est parfois nécessaire.<sup>[194]</sup> Pour cela, nous nous sommes intéressés à la synthèse du dérivé iodé **265** qui a été engagé dans un couplage de Kumada (Figure 164). La première étape est une substitution électrophile aromatique de la 2,6-diisopropylaniline par le bromure d'adamantane activé au micro-onde. Après optimisation des conditions, nous avons obtenu le composé **262** avec un rendement de 47%.<sup>[195]</sup> Une réaction de Sandmeyer passant par un intermédiaire diazonium offre le dérivé iodé **263** à hauteur de 74%.<sup>[196]</sup>

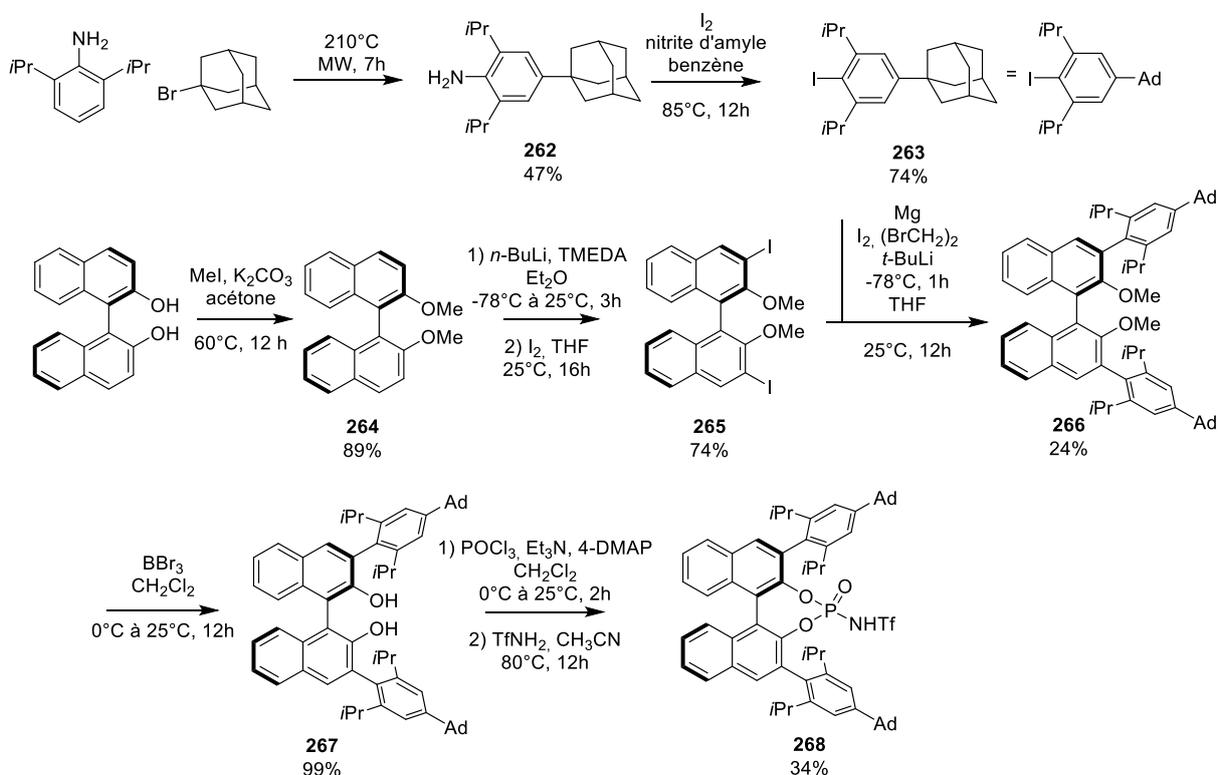


Figure 164 Synthèse multi-étapes du catalyseur *N*-triflylphosphoramidate **268**

La stratégie de synthèse pour obtenir le composé **268** a déjà été décrite dans la littérature.<sup>[194]</sup> Dans un premier temps, une méthylation du (*R*)-Binol en milieu basique donne le produit **264** avec un bon rendement. Une étape de double iodation ortho dirigée offre le produit **265** avec un rendement de 74%. Le couplage de Kumada entre le substrat diiodé **265** et le précurseur de Grignard **263** a ensuite été réalisé : le produit **266** a été obtenu avec un rendement faible de 24%. Ce rendement faible peut être expliqué par l'encombrement stérique du Grignard qui est conséquent. L'encombrement stérique du dérivé iodé **265** nécessite la préparation d'un réactif de Grignard en présence de *tert*-butyllithium (Figure 165). Dans un premier temps, un échange lithium-halogène permet d'obtenir l'organolithium puis une étape de métathèse avec le bromure de magnésium formé *in situ* permet d'obtenir le Grignard correspondant. Après avoir obtenu le produit de couplage **266**, une réaction de déprotection avec du tribromure de bore permet d'obtenir le diol 3,3'-diarylé **267** avec un rendement quantitatif. La dernière étape est similaire à la synthèse du *N*-triflylphosphoramide décrite précédemment permettant d'obtenir le *N*-triflylphosphoramide **268** avec un rendement de 34%.

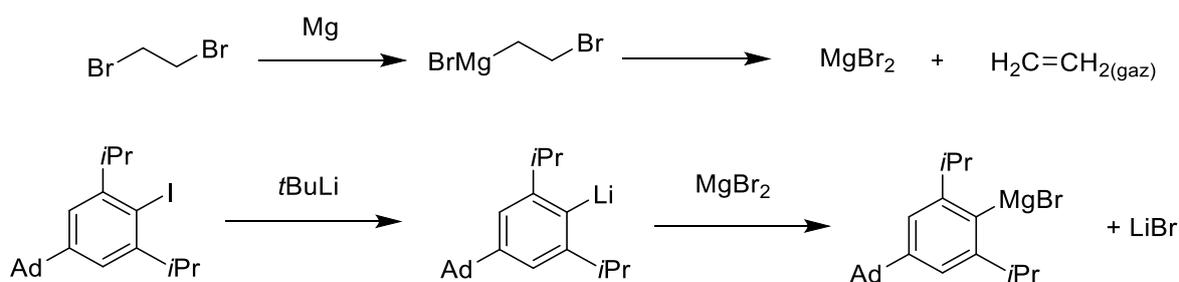


Figure 165 Préparation du réactif de Grignard pour le couplage de Kumada

La stratégie de synthèse du catalyseur **271** étant la même que le catalyseur **268**, nous présentons ici seulement la synthèse du dérivé bromé **270** qui a été engagé dans un couplage de Kumada pour obtenir après trois étapes l'acide de Brønsted **271** voulu. Dans un premier temps, une réaction de Friedel-Crafts entre un dérivé aromatique, le benzène, et un dérivé halogéné, le bromocyclopentane, en présence de trichlorure d'aluminium donne le produit **269** avec un rendement quantitatif. Dans un second temps, une substitution électrophile aromatique permet d'obtenir le dérivé aromatique halogéné **270** avec un rendement de 80% qui sera ensuite engagé dans une étape de Kumada qui mènera au catalyseur **271**.

La synthèse du synthon **275** a été réalisée en trois étapes. La première étape est une substitution électrophile aromatique pour donner l'intermédiaire **272** de façon quantitative.<sup>[197]</sup> La seconde étape est une réaction de Sandmeyer qui permet d'obtenir le dérivé di halogéné **273** avec un bon rendement de 66%.<sup>[198]</sup> Un couplage de Suzuki avec l'acide 9-anthracèneboronique permet d'obtenir le synthon **274** avec un rendement de 41%. Ce synthon est ensuite engagé dans une réaction de Kumada pour obtenir le *N*-triflylphosphoramide **275** (Figure 232).<sup>[199]</sup>

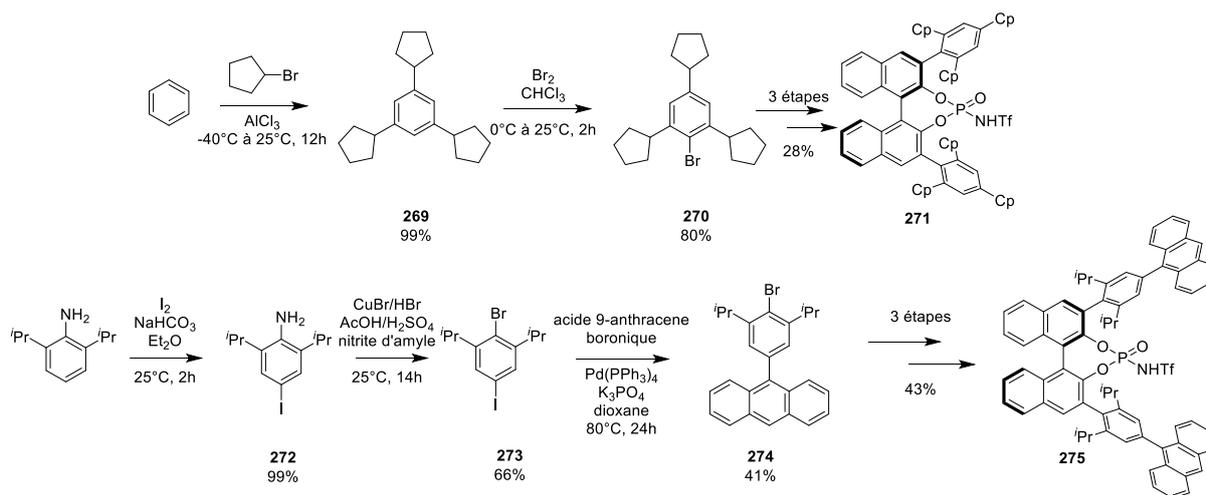


Figure 166 Synthèse multi-étapes des catalyseurs *N*-triflylphosphoramide 271 et 275

Nous nous sommes intéressés à la synthèse d'autres catalyseurs ayant un  $\text{pK}_a$  dans l'acétonitrile proche du *N*-triflylphosphoramide 261. Les premières étapes permettant d'obtenir l'intermédiaire 258 ont été décrites précédemment pour la synthèse de catalyseur 261. Tout d'abord, un couplage de Suzuki entre 258 et l'acide boronique correspondant en présence d'un sel de palladium (0) et d'hydroxyde de baryum permet d'obtenir les produits de couplage 276 et 277 avec un bon rendement de 82% dans le cas de l'intermédiaire 276 et un rendement de 35% pour l'intermédiaire 277. Une étape de déprotection permet d'obtenir les diols 278 et 279 avec de bons rendements. Les deux étapes finales sont similaires à la procédure utilisée pour la synthèse du catalyseur 261 et permettent d'obtenir les *N*-triflylphosphoramides 280 et 281 avec des rendements respectifs de 34% et 79% (Figure 167).

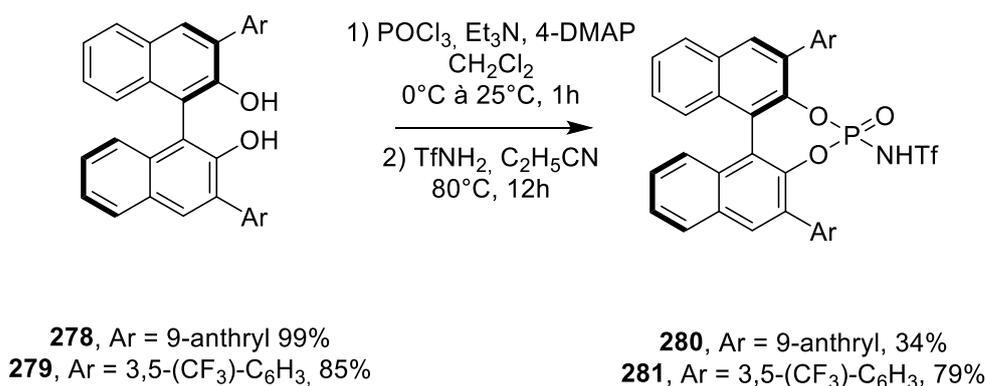
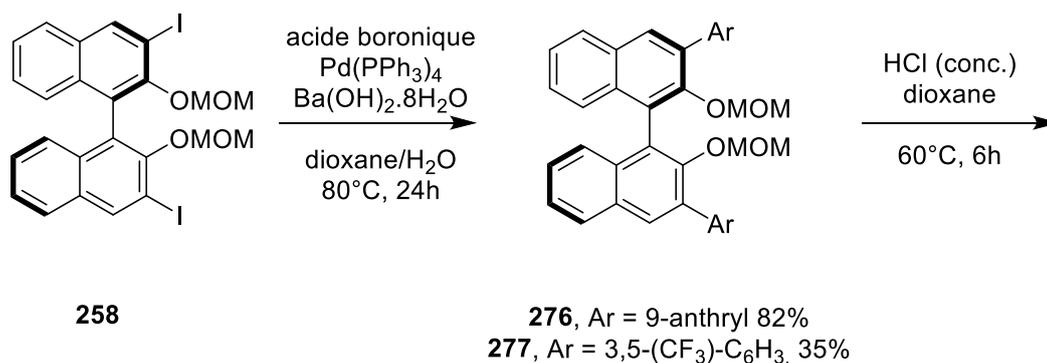


Figure 167 Synthèse multi-étapes des catalyseurs *N*-triflylphosphoramide **280** et **281**

La synthèse du *N*-triflylphosphoramide **283** fonctionnalisé en position 3,3' par des substituants triphénylsilyles a aussi été réalisée (Figure 168).

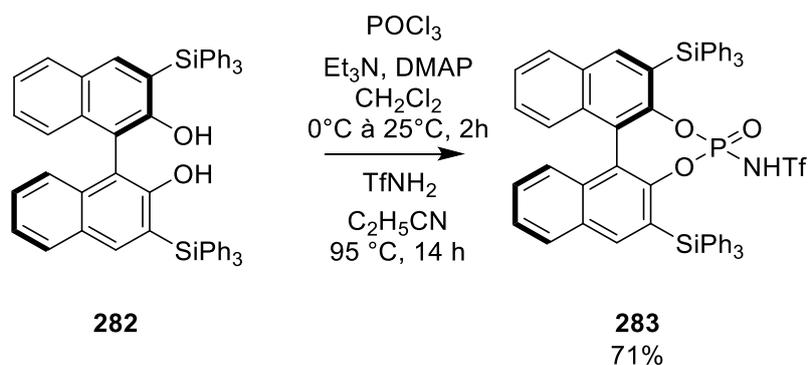


Figure 168 Synthèse multi-étapes « one-pot » du catalyseur *N*-triflylphosphoramide **283**

L'acide *N*-triflylthiophosphoramide **285**, analogue sulfuré de **261** a été synthétisé par trois étapes réalisés successivement dans le même ballon avec un rendement faible de 9%. L'acidité de ce type de motif est significativement plus élevée que celle du *N*-triflylphosphoramide correspondant (Figure 169).<sup>[200]</sup>

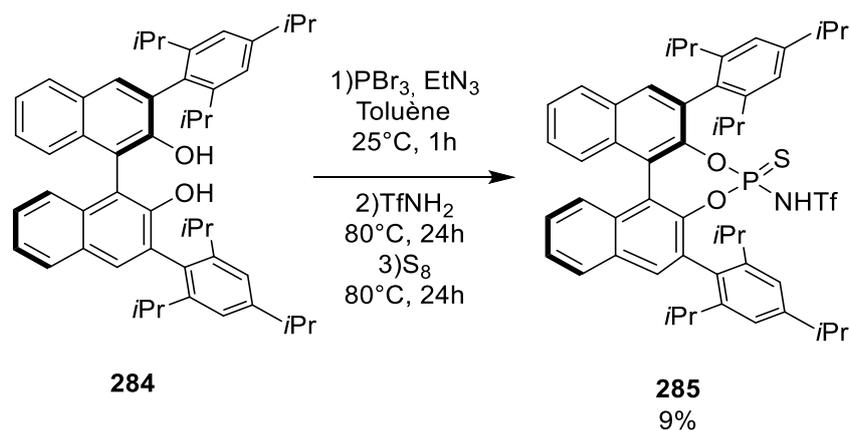


Figure 169 Etape « one-pot » du catalyseur *N*-triflylphosphoramidate **285**

### 3.2.2 Synthèses de *N*-triflylphosphoramides possédant un squelette primaire (*R*)-H<sub>8</sub>-Binol

Pour la synthèse du catalyseur **290**, la synthèse multi-étapes est équivalente à la synthèse des autres catalyseurs exposée en amont. Pour obtenir le motif (*R*)-H<sub>8</sub>-Binol, une hydrogénation en milieu acide par le catalyseur d'Adams effectuée dans des conditions douces permet d'obtenir le composé hydrogéné **286** avec un rendement de 99% (Figure 170). Le catalyseur **290** qui est l'analogue **261** possède une acidité similaire et un encombrement identique sur les positions 3,3' du motif (*R*)-Binol.

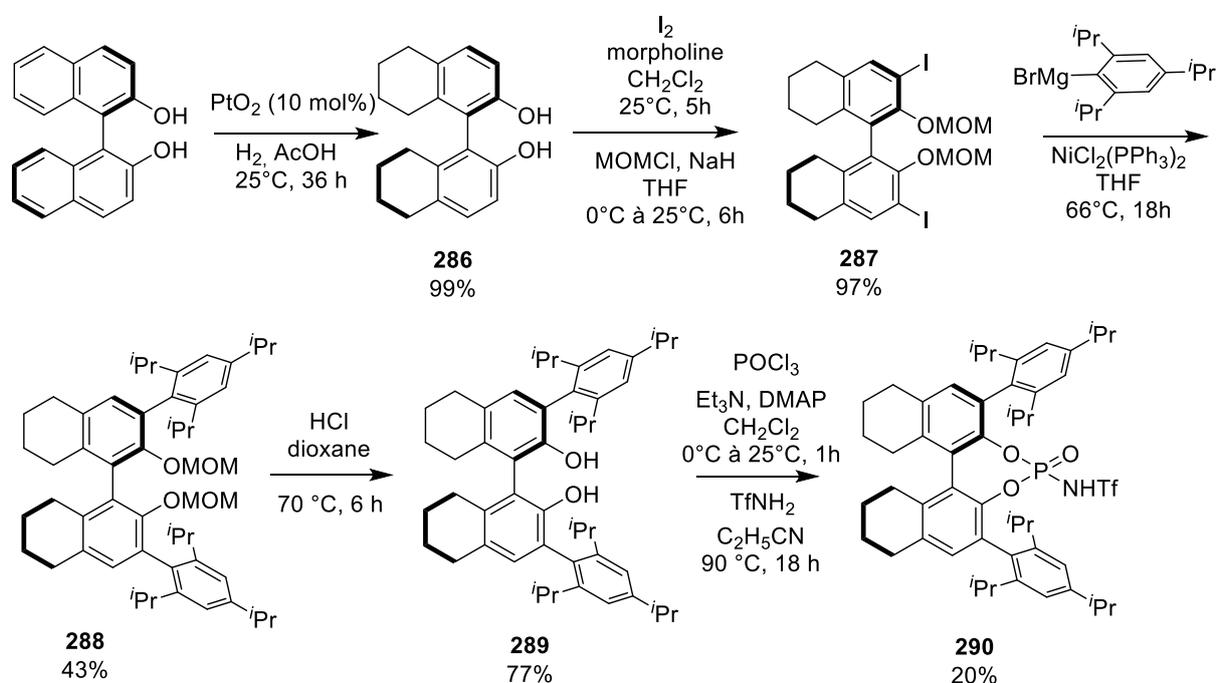


Figure 170 Synthèse multi-étapes du catalyseur *N*-triflylphosphoramidate **290**

### 3.2.3 Synthèses de *N*-triflylphosphoramides possédant un squelette primaire (*S*)-Spinol

Avant de se lancer dans la synthèse du *N*-triflylphosphoramide **301**, nous nous sommes intéressés à la synthèse du (*S*)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol **296**. Commercialement disponible, le (*S*)-Spinol **296** est vendu au prix de 1100€/g. Pour cette raison, nous avons synthétisé ce précurseur pour obtenir le *N*-triflylphosphoramide **301**. La synthèse commence par une réaction de double crotonisation entre l'acétone et le 3-méthoxybenzaldéhyde en milieu basique avec un rendement de 74% pour le composé **291**. Une hydrogénation au Nickel de Raney permet de réduire les doubles liaisons de la chaîne aliphatique et donner le produit de réduction qui en présence de dibrome va subir une double bromation pour donner le dérivé **293** avec un rendement de 90% pour les deux étapes. Ensuite, une réaction de Friedel-Crafts en milieu acide du composé **293** permet d'obtenir le composé spiro **294** avec un bon rendement. Ensuite, un échange halogène lithium suivi d'une protonation permet d'hydrogéner le composé **294** pour offrir après déméthylation le composé racémique **296**. Pour obtenir, le composé **296** de façon énantiopure, une coprécipitation diastéréosélective avec un sel d'ammonium chiral a été décrite dans la littérature.<sup>[201]</sup> L'énantiomère (*S*) du composé **296** avec l'ammonium chiral forme un complexe qui précipite. Après séparation, nous obtenons le composé (*S*)-**296** avec un rendement de 45% de façon énantiopure (Figure 171).

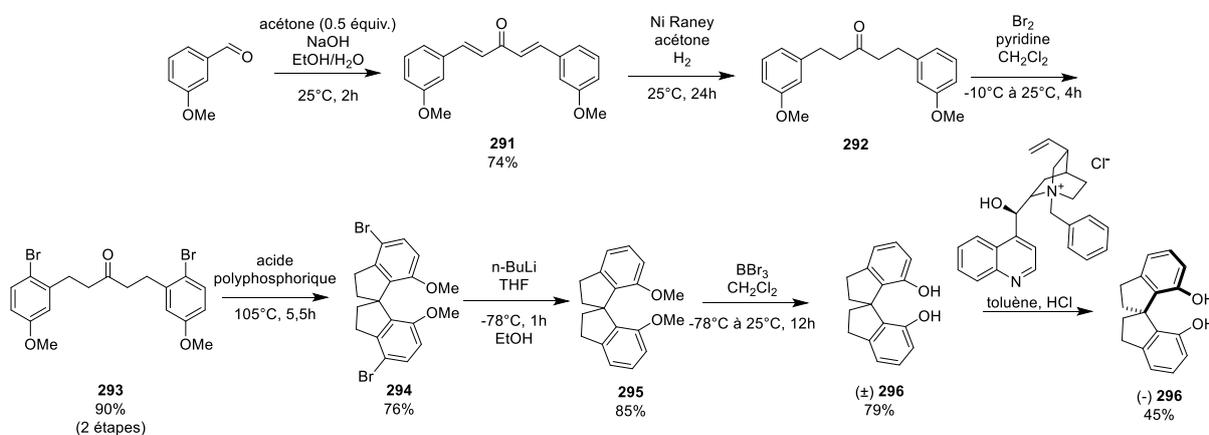


Figure 171 Synthèse multi-étapes du précurseur (*S*)-Spinol **296**

La Synthèse multi-étapes donnant le *N*-triflylphosphoramide **301** a été réalisée suivant les procédures et conditions utilisées et détaillées dans la littérature (Figure 172).<sup>[202]</sup>

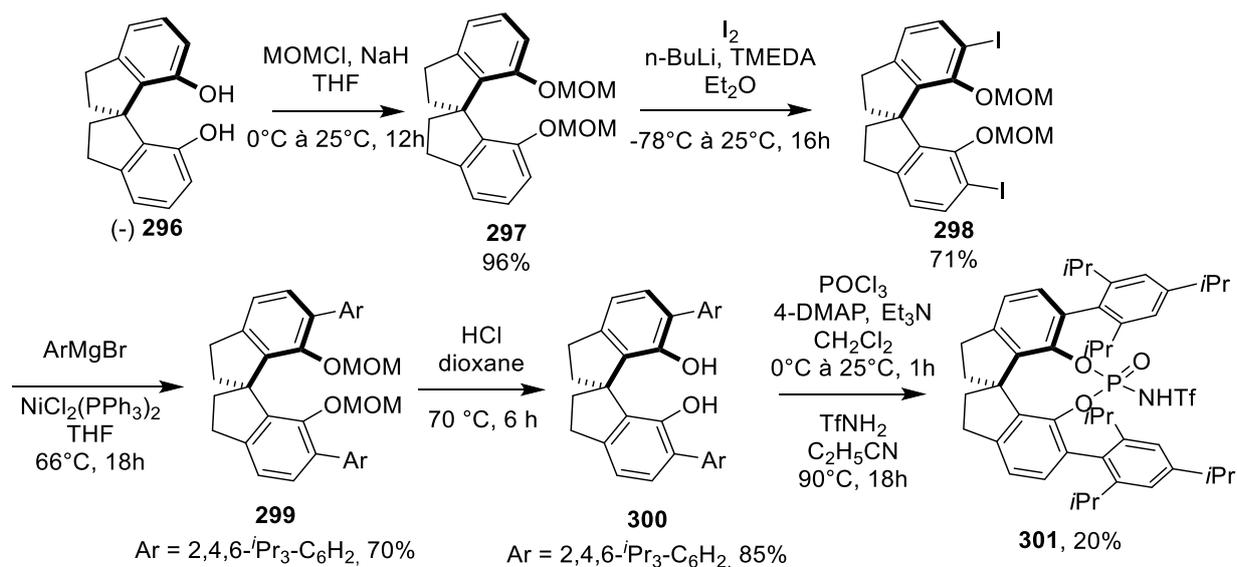


Figure 172 Synthèse multi-étapes du catalyseur *N*-triflylphosphoramidate **301**

### 3.3 Synthèses de substrats

#### 3.3.1 Synthèse de substrats possédant divers groupements directeurs

Plusieurs substrats avec un groupement directeur différent ont été synthétisés pour réaliser les expériences d'optimisation. En ce qui concerne le substrat **303**, une synthèse en deux étapes s'est imposée à nous avec dans un premier temps un couplage de Sonogashira entre le dérivé bromé et l'alcyne vrai **182**. Cette étape nous offre le produit **302** avec un bon rendement. L'aldéhyde **302** obtenu et traité avec une source d'hydrure comme NaBH<sub>4</sub> donne le produit **303** avec un rendement excellent de 94% (Figure 173).<sup>[203]</sup>

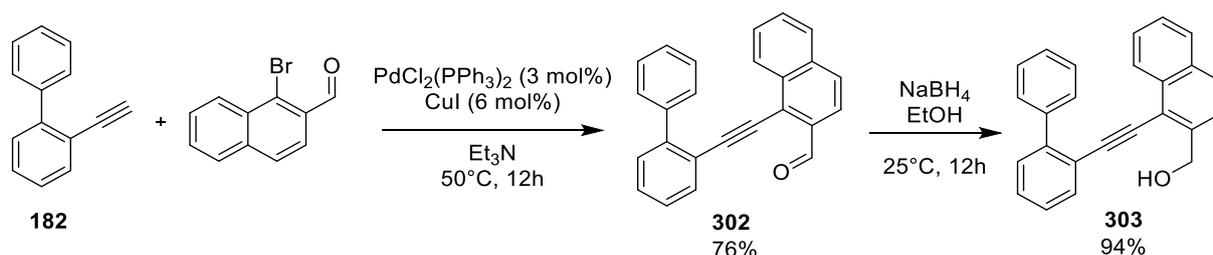


Figure 173 Synthèse multi-étapes du substrat **303**

Nous avons ensuite synthétisé le substrats **307**. Le dérivé iodé **305** a été synthétisé en deux étapes. Une première réaction de substitution électrophile aromatique permet d'obtenir le dérivé iodé **304** avec un faible rendement de 21%. La réaction n'étant pas sélective et les positions ortho et ortho' du phénol étant équivalente, nous nous retrouvons à la fin de la réaction avec une espèce mono-iodé **304** et di-iodé. La deuxième étape est une transestérification en milieu basique pour donner le composé **305** avec un bon

rendement de 91%. Le composé **305** est engagé dans une réaction de Sonogashira avec l'alcyne vrai **182** en présence de palladium (0) et de cuivre (I) et d'une base. Après 12h de réaction à température ambiante, le produit de couplage **306** est obtenu avec un rendement moyen de 35% dans des conditions non optimisées. Enfin, une étape de transestérification permet d'obtenir l'alcool correspondant **307** avec un rendement quantitatif (Figure 174).

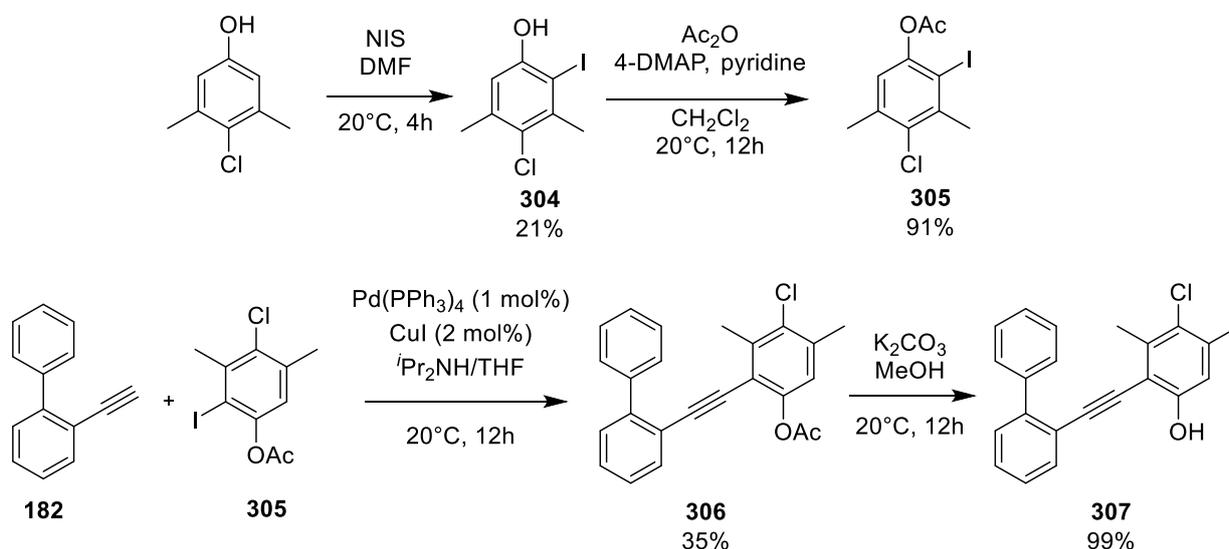


Figure 174 Synthèse multi-étapes du substrat **307**

### 3.3.2 Synthèses multi-étapes de substrats possédant un groupement directeur 2-naphtolyle

Une première étape d'iodation par substitution électrophile aromatique permet d'obtenir le dérivé **A**. Une estérification en deuxième étape permet d'obtenir le composé **B** qui sera engagé par la suite dans un couplage de Sonogashira. Pour la deuxième partie de cette stratégie, un couplage de Sonogashira entre le 1-bromo-2-iodobenzène et le triméthylsilylacétylène dans des conditions usuelles pour ce type de couplage offre l'intermédiaire **C**. Un couplage de Suzuki entre le dérivé bromé **C** et l'acide arylboronique dans des conditions standards de couplage permet d'obtenir le composé **D**. Pour éliminer le groupement silylé, un traitement basique dans le méthanol permet de donner l'alcyne vrai **E** qui est engagé par la suite dans un couplage de Sonogashira avec l'intermédiaire **B** pour donner l'intermédiaire **F**. Une transestérification en milieu basique permet d'obtenir le substrat **G** par cette stratégie en 7 étapes (Figure 175).

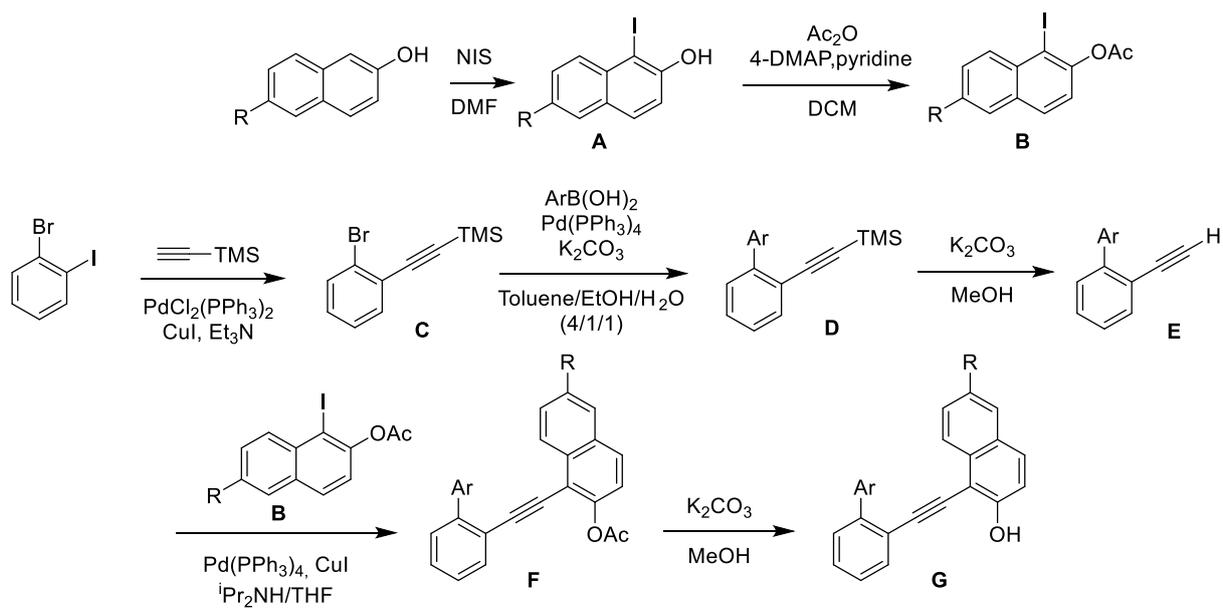


Figure 175 Stratégie de synthèse générale pour les substrats possédant un groupement directeur de type 2-naphtoyle

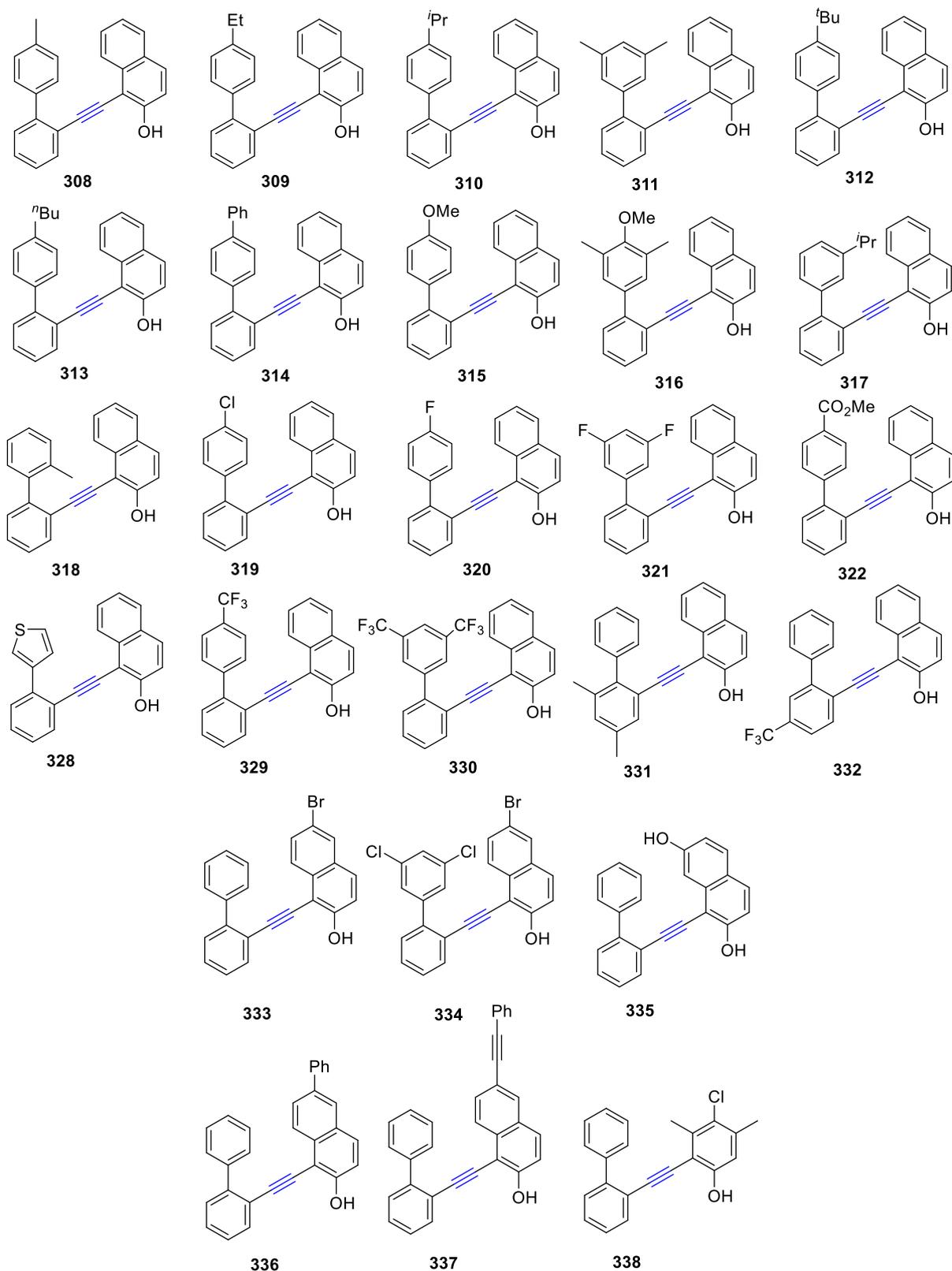


Figure 176 Substrats obtenus par la voie de synthèse générale possédant un groupement directeur 2-naphtyle

Grâce à cette stratégie, nous avons pu synthétiser un grand nombre de substrats qui ont pu être testés dans la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective.

Un substrat ayant un groupement 2-naphtofuranyle comme nucléophile, un, a été synthétisé en suivant une procédure décrite dans la littérature.<sup>[204]</sup> A partir du synthon **186**, nous avons obtenu l'intermédiaire **339** par un couplage de Sonogashira. L'intermédiaire **339** est traité en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) pour conduire à l'alcyne vrai correspondant. Cependant durant cette étape, le TBAF étant légèrement basique, une saponification de l'ester nous a donné un mélange entre l'ester et le naphthol dans un rapport de 60/40. Une étape supplémentaire de transestérification, nous a offert le synthon **340**. Une double Sonogashira entre le 1,2-diiodobenzène et le synthon **340** donne l'intermédiaire **341** avec un rendement de seulement 31%. Une dernière étape de déprotection fournit le composé **342** avec un bon rendement. Cette étape est pour le peu surprenante car la transestérification en milieu basique permet d'obtenir le motif naphthol mais également le motif naphtofurane (Figure 177).

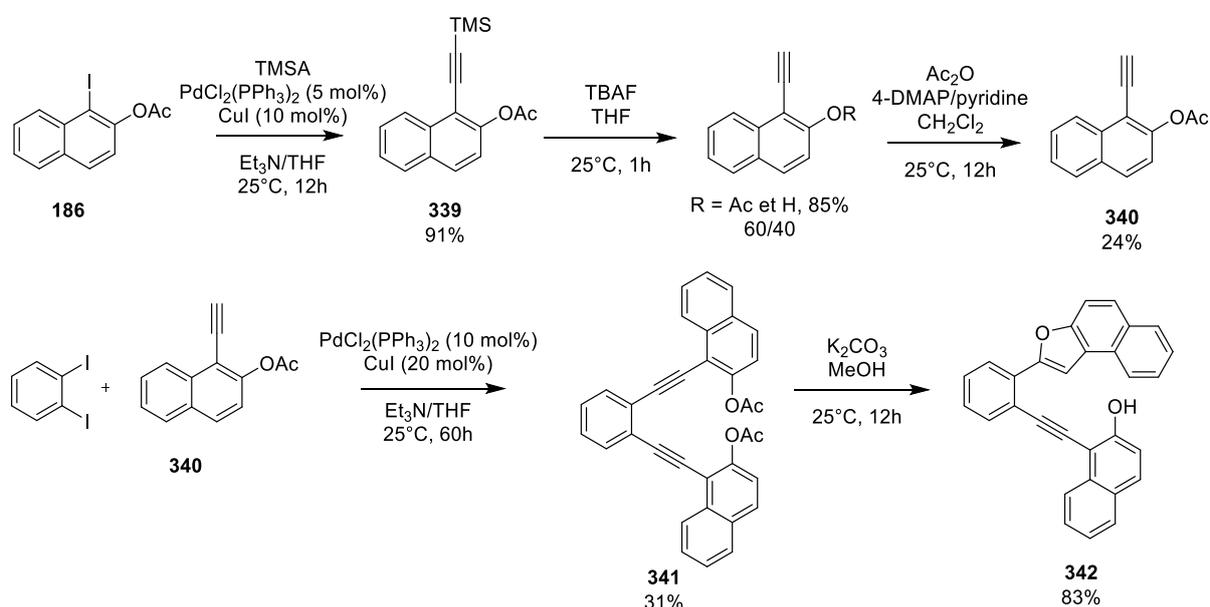


Figure 177 Synthèse multi-étapes du substrat **342**

Le mécanisme de l'étape de cyclisation passe, dans un premier temps, par une étape de transestérification en éliminant une molécule d'acétate de méthyle. L'alcyne subit alors l'attaque nucléophile de l'énolate résultant de l'élimination du groupement acétate qui par la suite va récupérer le proton arraché par la base durant la première étape (Figure 178).

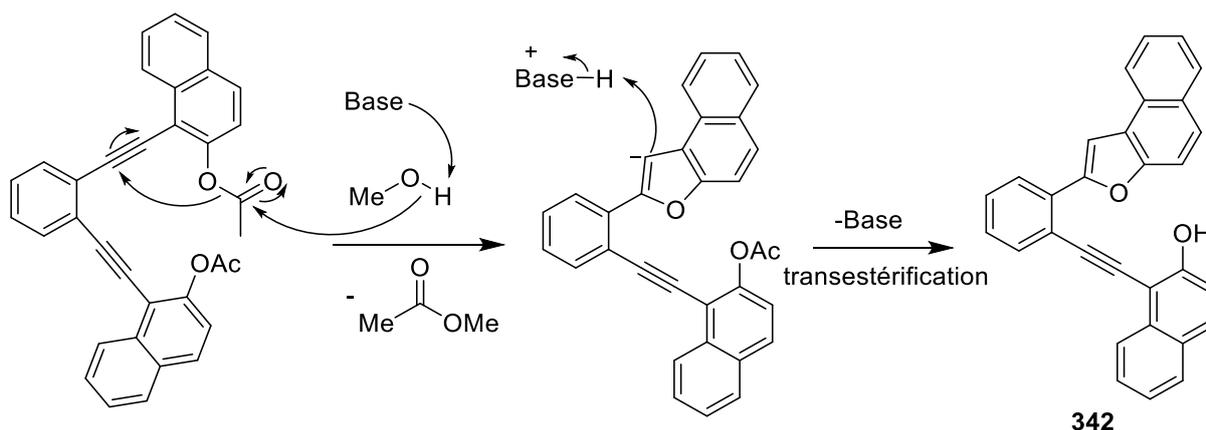


Figure 178 Mécanisme de l'étape de déprotection et de cyclisation du substrat **342**

### 3.4 Mise au point des conditions catalytiques

#### 3.4.1 Effet du groupement directeur

Nous avons réalisé des tests préliminaires pour savoir si une activité était observée en présence de différents acides de Brønsted chiraux sur une sélection de substrats possédant des groupements directeurs différents (Figure 179). Pour commencer, la concentration de la réaction a été fixée à 0,05 mol.L<sup>-1</sup> de substrat et les réactions de cycloisomérisation réalisées en présence de 5 mol% de catalyseur.

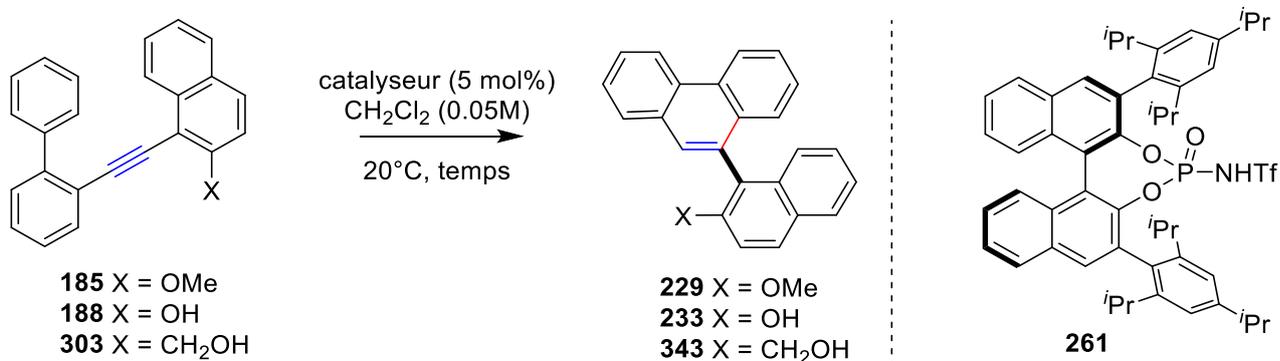


Figure 179 Etude de l'influence du groupement directeur sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Le substrat **185** en présence de 5 mol% d'acide 4-nitrobenzènesulfonique à température ambiante après 24h est converti en phénanthrène **229** avec un rendement de 79% (Tableau 14, entrée 2) tandis qu'en présence du catalyseur **261** un rendement de seulement 4% du produit **229** sous forme de racémique est obtenu (Tableau 14, entrée 1). Lorsque le substrat **188** est mis en présence d'une quantité catalytique de PNBSA, le produit **233** est obtenu avec un rendement de 99% (Tableau 14, entrée 3). La réaction asymétrique réalisée dans les mêmes conditions en présence de l'acide *N*-triflylphosphoramidate **261** en 113 heures fournit **233** avec un rendement de 18% et un excès énantiomérique de 65% (Tableau 14, entrée

4). Comme on a pu le voir dans la partie bibliographie, la quinine en tant qu'acide de Brønsted peut activer des triples liaisons pour obtenir un composé polycyclique aromatique par une réaction de transfert d'hydrogène 1,5 et la formation de l'intermédiaire ortho vinylidène quinone méthide.<sup>[113]</sup> Une expérience témoin d'hydroarylation du substrat **188** en présence de quinine a été réalisée dans les mêmes conditions pour obtenir le produit de cyclisation énantiomériquement enrichi. Cependant après 70 heures, aucune trace du produit **233** n'a été obtenu (Tableau 14, entrée 5). Le substrat **303**, possédant un groupement directeur 1-naphtyl substitué en position 2 par un groupement hydroxyméthylène, a été engagé en réaction de cycloisomérisation en présence d'une quantité catalytique de PNBSA et le produit **343** n'a pu être obtenu et ce même après 90h de réaction (Tableau 14, entrée 6).

Tableau 14 Etude de l'influence du groupement directeur sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Entrée	Substrat	Catalyseur	Temps	Produit	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	185	261	24h	229	4%	-
2	185	PNBSA	24h	229	79%	50/50
3	188	PNBSA	24h	233	99%	-
4	188	261	113h	233	18%	17,5/82,5
5	188	Quinine	70h	233	0%	-
6	303	PNBSA	90h	343	0%	-

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

Ces premiers résultats sont très intéressants pour comprendre l'approche et l'interaction du substrat avec le catalyseur. L'utilisation du motif 2-naphtol en tant que groupement directeur s'est avérée indispensable pour obtenir une activité et une induction de chiralité correctes. En effet, l'utilisation des substrats **185** ou **303** n'a permis d'obtenir les produits de cyclisation qu'avec un rendement très faible ou nul et une absence d'énantiosélectivité dans le cas de **229**.

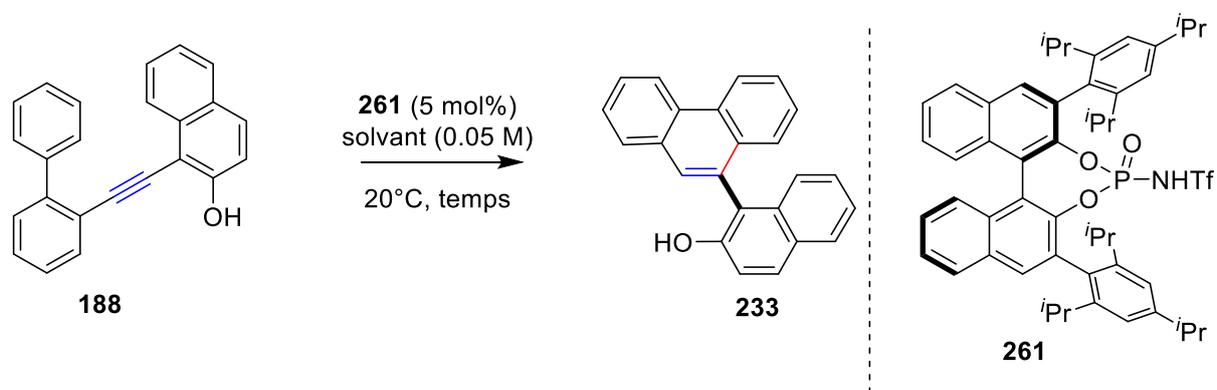
Le substrat **185** permet d'augmenter la densité électronique de la triple liaison et de polariser l'alcyne de façon à avoir un seul site de protonation ce qui explique les résultats obtenus avec l'acide 4-nitrobenzènesulfonique (Tableau 14, entrées 1 et 2). Cependant, le groupement méthoxyle ne permet pas de former de liaison hydrogène avec un catalyseur chiral ce qui explique, qu'en présence de l'acide **261**, un mélange 50/50 des deux énantiomères est obtenu. Le faible rendement est dû à l'encombrement stérique du catalyseur qui ne permet pas de protoner la triple liaison par manque d'interaction avec cette dernière (Tableau 14, entrée 1). Le substrat **303** quant à lui par sa fonction hydroxyle peut créer des liaisons hydrogènes mais ne permet pas d'augmenter la basicité de l'alcyne et de polariser la triple liaison suffisamment pour entraîner la réaction de cyclisation en présence d'acides de Brønsted possédant un pKa de 6,4 dans l'acétonitrile (Tableau 14, entrée 6). Enfin, l'ortho-vinylidène quinone méthide neutre

n'est pas suffisamment électrophile pour subir l'attaque nucléophile d'un groupement phényle (Tableau 14, entrée 5).

### 3.4.2 Effet du solvant sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Après avoir étudié le rôle du groupement directeur sur la réaction d'hydroarylation, nous nous sommes intéressés à la nature du solvant sur ce type de réaction catalytique. Nous avons réalisé une série de tests sur le substrat **188**. Après 113 heures de réaction dans le dichlorométhane, la cycloisomérisation énantiosélective du substrat **188** a donné le produit **233** avec un rendement de 18% et un excès énantiomérique de 65% (Tableau 15, entrée 1). Plusieurs solvants organiques, tel que le toluène, le cyclohexane, le chloroforme ont donné une faible conversion avec des rendements compris entre 5% et 9% (Tableau 15, entrée 2 à 4). Seul les excès énantiomériques pour les réactions testées avec le toluène et le cyclohexane ont été mesurés et ont donné des valeurs respectives de 33% et 6%. Une réaction avec du dichlorométhane et du tamis moléculaire activé a été réalisée, cependant, aucune augmentation du rendement ou de l'excès n'a pu être observée (Tableau 15, entrée 5). Pour continuer notre optimisation, malgré le faible rendement et le temps de réaction long, nous avons opté pour le dichlorométhane en guise de solvant.

Tableau 15 Effet du solvant sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective



Entrée	Solvant	Temps	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	Dichlorométhane	113 h	18%	17,5/82,5
2	Toluène	24 h	9%	33,5/66,5
3	Cyclohexane	24 h	7%	47,0/53,0
4	Chloroforme	24h	5%	-
5	Dichlorométhane (tamis 4Å)	120h	5%	-

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

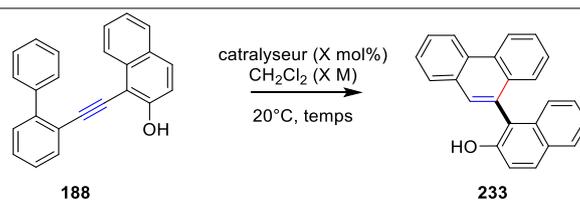
---

### 3.4.3 Effet du catalyseur sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Après avoir ciblé le type de substrat que l'on pouvait engager dans des réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective, nous avons décidé de réaliser des tests d'optimisation de différents acides de Brønsted.

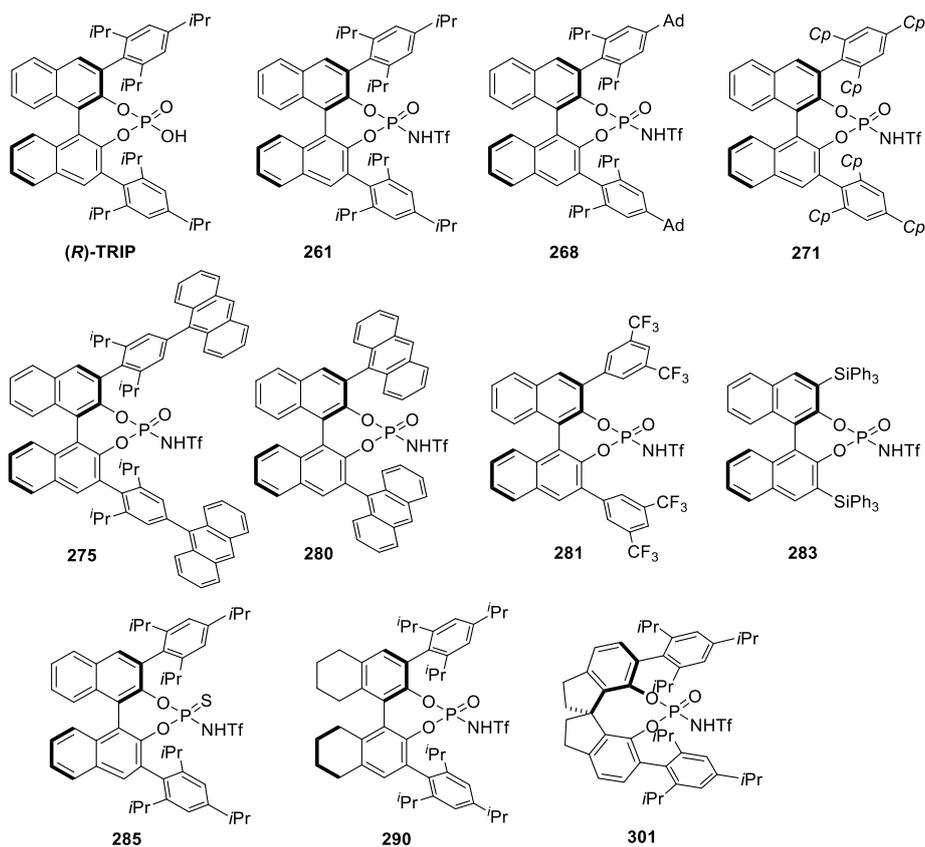
Suite à la synthèse des acides de Brønsted comportant un motif (*R*)-Binol et (*S*)-Spinol, nous avons réalisé une série d'optimisation sur le substrat **188**. Tout d'abord, tous les catalyseurs synthétisés ont été engagés en réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective (Tableau 16, entrée 1 à 8). L'acide phosphorique (*R*)-Trip qui est moins acide que son homologue *N*-triflylphosphoramidate **261** n'a montré aucune activité dans cette cycloisomérisation. Le catalyseur montrant la meilleure activité, dû à son pKa inférieur à 6,3, est le catalyseur **281** avec un rendement de 99% cependant l'excès énantiomérique ne dépasse pas 25% (Tableau 16, entrée 4). Le catalyseur montrant le meilleur résultat d'un point de vue de l'énantiosélectivité est le catalyseur **261** avec un excès énantiomérique de 65% mais un rendement de seulement 18% est obtenu (Tableau 16, entrée 2). Les autres catalyseurs ont montré des résultats intermédiaires entre les résultats exposés précédemment. Nous nous sommes intéressés à l'acide de Brønsted **261** pour la suite de l'optimisation. Le taux catalytique a été augmenté à 10 et 20 mol%. On observe une augmentation du rendement avec 57% et de l'excès énantiomérique de 75%, et un rendement de 79% ainsi qu'un excès énantiomérique de 72% respectivement (Tableau 16, entrées 9 et 10). Par rapport aux résultats obtenus précédemment, pour des raisons d'efficacité et d'économie de catalyseur, nous avons sélectionné **261** comme catalyseur pour la suite de l'optimisation. L'influence de la concentration sur le rendement de la réaction d'hydroarylation énantiosélective a été étudiée. Dans un premier temps, nous avons réalisé cette réaction à une concentration de 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Nous remarquons que le rendement augmente à 73% alors que l'excès énantiomérique passe de 65 à 62% (Tableau 16, entrée 11). Pour améliorer le rendement, nous avons réalisé la réaction à une concentration de 0,25 mol.L<sup>-1</sup> et nous avons obtenu un rendement de 90% et nous avons observé un excès énantiomérique de 72% (Tableau 16, entrée 12). Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu augmenter la concentration car malgré toutes les précautions, l'évaporation du solvant aurait eu un effet trop important par rapport à la quantité de ce dernier.

Tableau 16 Optimisation du catalyseur pour la réaction d'hydroarylation énantiosélective avec le substrat **233**



Entrée	Catalyseur	Taux catalytique	Concentration (mol.L <sup>-1</sup> )	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	(R)-TRIP	5 mol%	0,05	0%	-
2	261	5 mol%	0,05	18%	17,5/82,5
3	280	5 mol%	0,05	71%	46/54
4	281	5 mol%	0,05	99%	37,5/62,5
5	283	5 mol%	0,05	4%	47,5/52,5
6	285	5 mol%	0,05	0%	-
7	290	5 mol%	0,05	20%	33/67
8	301	5 mol%	0,05	8%	68/32
9	261	10 mol%	0,05	57%	14/86
10	261	20 mol%	0,05	79%	12,5/87,5
11	261	5 mol%	0,10	73%	19/81
12	261	5 mol%	0,25	90%	14/86
13	261	5 mol%	0,50	84%	23,5/76,5
14 <sup>B</sup>	261	10 mol%	0,25	99%	11/89
15 <sup>C</sup>	261	10 mol%	0,05	0%	-
16	268	5 mol%	0,25	35%	15,3/84,7
17	271	5 mol%	0,25	81%	16,7/83,3
18	275	5 mol%	0,25	0%	-

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale. <sup>B</sup> Réaction réalisée à 6°C. <sup>C</sup> Réaction réalisée à -10°C



L'influence de la température sur l'énantiosélectivité de la transformation a aussi été évaluée. A  $-10^{\circ}\text{C}$ , aucune conversion du substrat n'a été détectée (Tableau 16, entrée 15) mais à une température de  $6^{\circ}\text{C}$  avec un taux catalytique de 10 mol% de **261**, une conversion totale avec un excès énantiomérique de 78% ont été obtenus (Tableau 16, entrée 14). Les catalyseurs **268**, **271** et **275** n'ont pas montré d'activité catalytique et de sélectivité comparables au catalyseur **261** (Tableau 16, entrée 16 à 18). Nous avons donc sélectionné comme conditions optimales : catalyseur **261** (10 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25M), à  $6^{\circ}\text{C}$  pour la suite de notre étude. Une fois les conditions optimales en mains, nous nous sommes intéressés à la cyclisation d'une variété de substrats suivant cette méthodologie de synthèse.

### 3.4.4 Généralisation à d'autres substrats et nucléophiles

#### 3.4.4.1 Criblage du nucléophile $\text{Ar}^1$

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à deux substrats que nous avons engagés en cycloisomérisation pour tester l'impact de la température sur ce type de réaction (Figure 180).

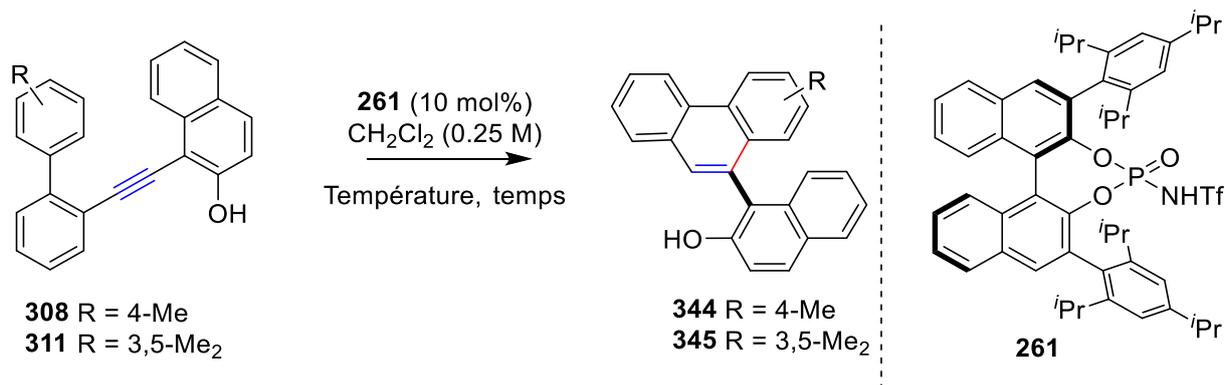


Figure 180 Etude de l'influence de la température sur la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

La cycloisomérisation des substrats **308** et **311** en présence d'une quantité catalytique du catalyseur **261** montre que l'activité catalytique n'est pas affectée par la température. De plus, la baisse de température ne permet pas d'augmenter l'énantiosélectivité (Tableau 17, entrées 1, 2 et 3, 4).

Tableau 17 Etude de l'influence de la température sur le rendement et l'excès énantiomérique de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Entrée	Substrat	Température	Produit	Rendement	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	<b>308</b>	20°C	<b>344</b>	99%	90,5/9,5
2	<b>308</b>	6°C	<b>344</b>	99%	90,5/9,5
3	<b>311</b>	20°C	<b>345</b>	99%	89/11
4	<b>311</b>	6°C	<b>345</b>	83%	89/11

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

Nous avons donc décidé de revenir à des conditions plus simples à mettre en œuvre, *i.e.* réaliser la réaction à température ambiante et à un taux catalytique plus faible de 5 mol%.

Avec ces conditions optimisées en mains, nous avons réalisé la cycloisomérisation énantiosélective sur une variété de substrats (Figure 181). Sur cette gamme de substrat, **308** à **318**, seule la substitution du nucléophile varie. Les substrats **188**, **308** à **318** donnent les produits **233**, **344** à **354** avec des rendements corrects à excellents (52% à 99%) et avec une haute énantiosélectivité (73 à 82% *e.e.*). La réaction montre des résultats intéressants avec un groupement isopropyle en position méta de l'aromatique jouant le rôle de nucléophile offrant deux régioisomères **353** et **353'** avec un rapport 4/1 avec une bonne énantiosélectivité (respectivement 72% et 70% *e.e.*). En contraste avec ce résultat, une substitution ortho du nucléophile, **318**, diminue l'énantiosélectivité du produit **354** ne dépassant pas 47% *e.e.* mais le rendement reste très élevé avec 99%. Les produits halogénés, **355** à **357** sont obtenus avec des rendements mitigés et de bonnes énantiosélectivités (jusqu'à 80% *e.e.*). Un résultat très intéressant a été

obtenu dans le cadre du stage de M1 d'Alexandre Karnat. La cycloisomérisation d'un substrat possédant un substituant électroattracteur conduit à la formation du produit **358**, après 100 heures de réaction, possédant un excès énantiomérique de 92%. Le rendement faible de 37% est obtenu mais correspond en fait à une conversion de l'ordre de 40%. Par opposition avec ce résultat, pour des substrats où le nucléophile aromatique est substitué par un groupement électrodonneur, **351** et **352**, les rendements sont bons mais les excès énantiomériques diminuent de façon significative.

La synthèse du produit **358** est remarquable de deux points de vue. Le premier est que l'excès énantiomérique est élevée (92% e.e) et le second point est que le substrat **322** comportant une fonction ester ne s'hydrolyse pas en milieu acide et donne le produit **358** car nous récupérons le substrat **322**. La faible énantiosélectivité obtenue avec les groupements électrodonneurs, **351** et **352**, nous indique que la présence d'un nucléophile fort est néfaste à l'énantiosélectivité.

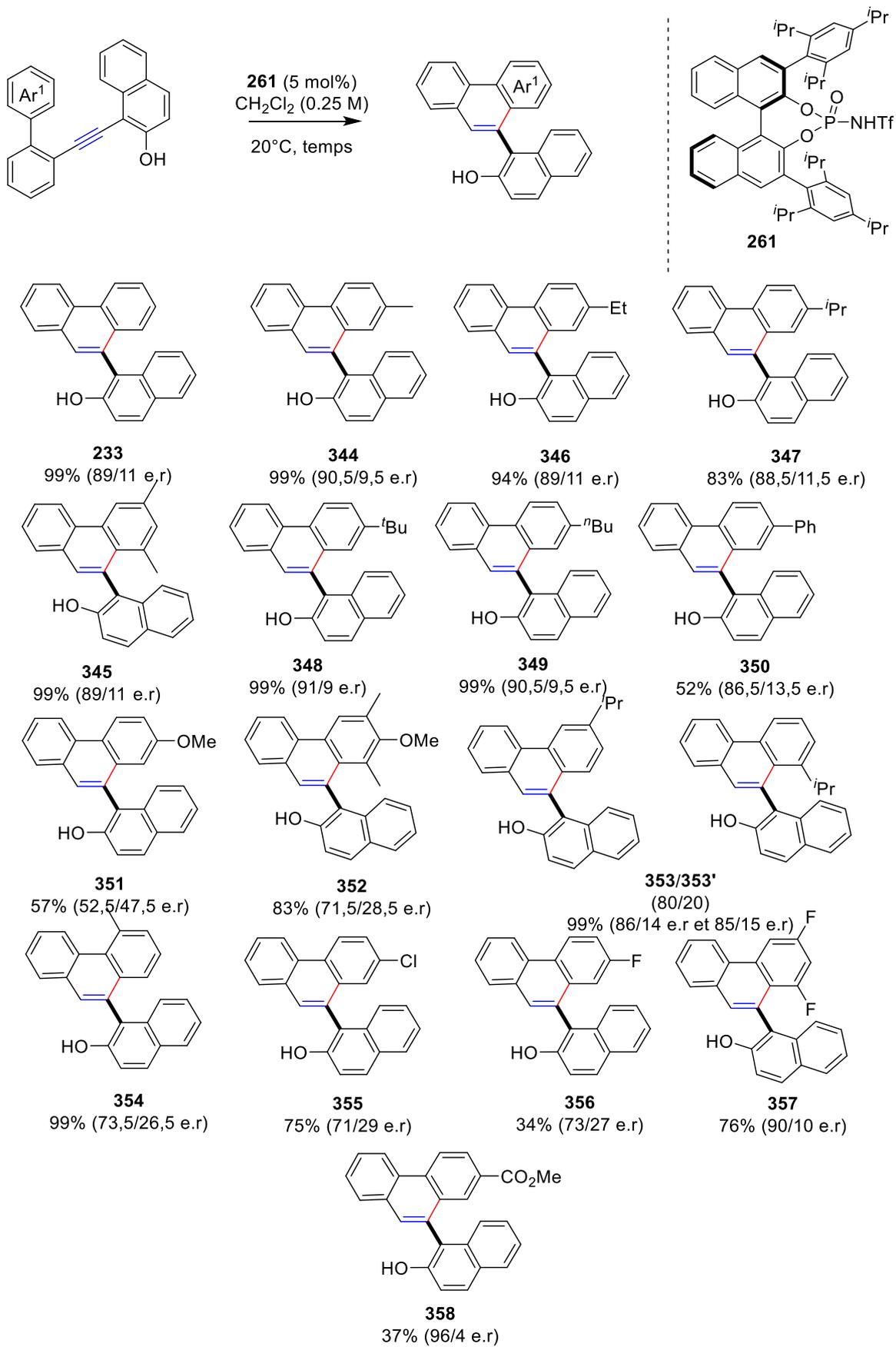
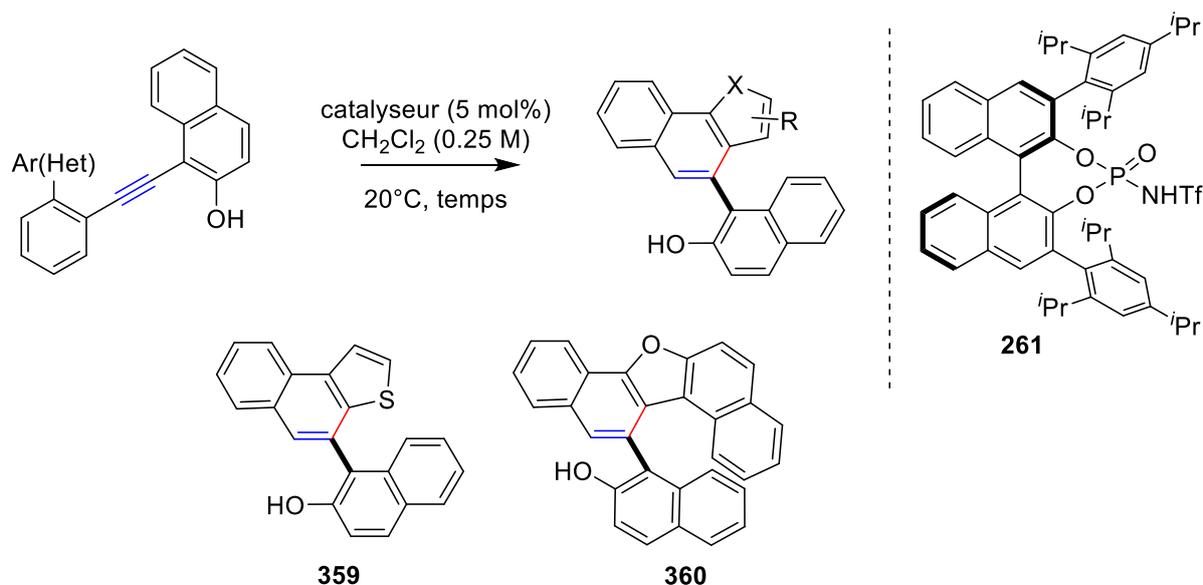


Figure 181 Criblage de Ar<sup>1</sup> pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Des tests catalytiques ont été réalisés sur les substrats **328** et **342** synthétisés précédemment. Le substrat **328** en présence de 5 mol% d'acide trifluorométhanesulfonique donne le produit **359** avec un rendement de seulement 16% (Tableau 18, entrée 2). En présence de l'acide de Brønsted chiral **261**, le produit **359** n'est pas obtenu et le substrat **328** est récupéré (Tableau 18, entrée 1). Le substrat **342** ne réagit pas, non plus, en présence du *N*-triflylphosphoramidite **261** (Tableau 18, entrée 3).

Tableau 18 Criblage de Ar'constitué d'un hétéroatome pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire



Entrée	Substrat	X	Catalyseur	Produit	Rendement	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	328	S	261	359	0%	-
2	328	S	TfOH	359	16%	-
3	342	O	261	360	0%	-

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

Devant l'énantiosélectivité obtenue avec le substrat **322**, nous avons engagé les substrats substitués par un ou des groupements trifluorométhyles, **329** et **330**, en catalyse avec des acides de Brønsted achiraux (Figure 182). Dans le cas du substrat substitué d'un seul groupement électroattracteur CF<sub>3</sub>, **329**, le produit **361** a été obtenu avec un rendement moyen de 42% seulement avec l'acide trifluorométhanesulfonique, aucune trace de produit n'a été observé avec PNBSA. Ensuite le substrat **330** substitué de deux CF<sub>3</sub>, traité en présence d'une quantité catalytique de TfOH ou de PNBSA n'a pas conduit au produit de cycloisomérisation **362**. Suite à ces expériences, nous avons pris la décision de ne pas engager ces substrats en catalyse énantiosélective.

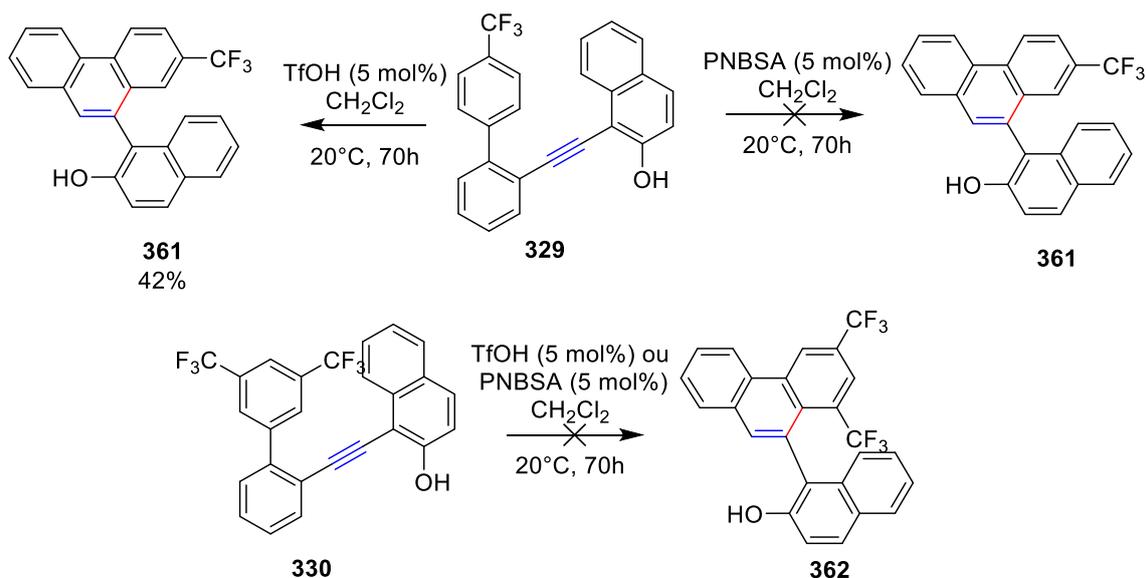


Figure 182 Etude de Ar<sup>1</sup> substitué par des groupements électroattracteurs pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire

### 3.4.4.2 Influence de la substitution du noyau aromatique Ar<sup>2</sup>

Comme pour le développement et la mise en place de la méthodologie dite « racémique », nous avons voulu modifier la substitution de l'aromatique Ar<sup>2</sup> substitué du nucléophile et de l'alcyne. Pour cela nous avons engagé les substrats **331** et **332**, synthétisés avec la méthode décrite en amont. Lorsque ce noyau aromatique est fonctionnalisé avec un groupement électrodonneur **331**, le produit **363** est obtenu avec un rendement très faible de 10%. Néanmoins, l'excès énantiomérique pour ce produit, reste correct avec 61% d'*e.e.* Lorsque ce noyau aromatique est fonctionnalisé avec un groupement électroattracteur **332**, le produit **364** est obtenu avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique 59% (Figure 183).

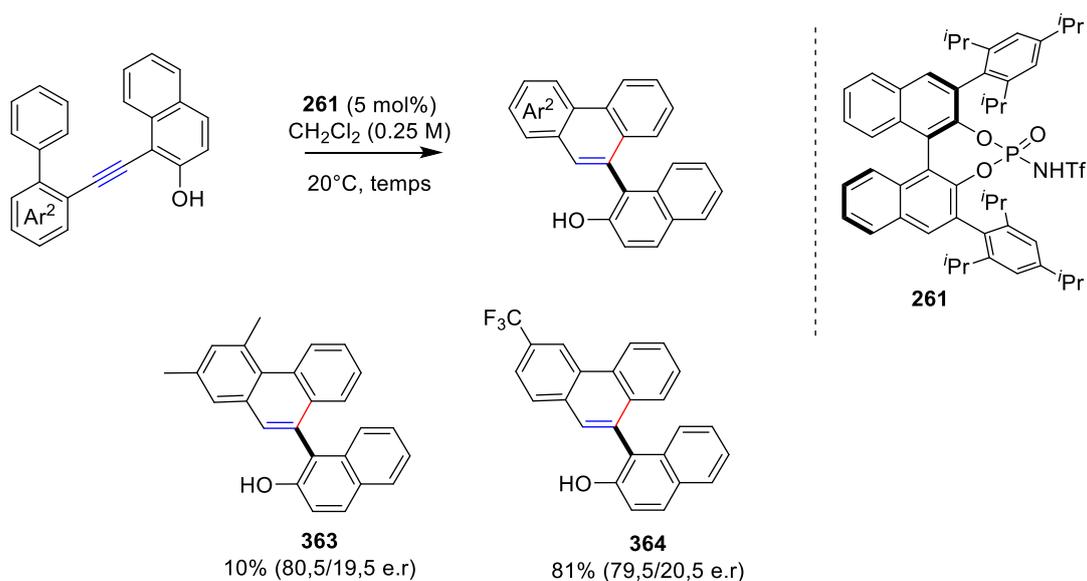


Figure 183 Criblage de Ar<sup>2</sup> pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

### 3.4.4.3 Influence de la substitution du noyau aromatique Ar<sup>3</sup>

Des substrats, dont le motif  $\beta$ -naphtol est substitué, ont été engagés dans ce type de réaction pour comprendre le rôle du groupement directeur et de sa fonctionnalisation sur le rendement et l'énantiosélectivité de la transformation (Figure 184).

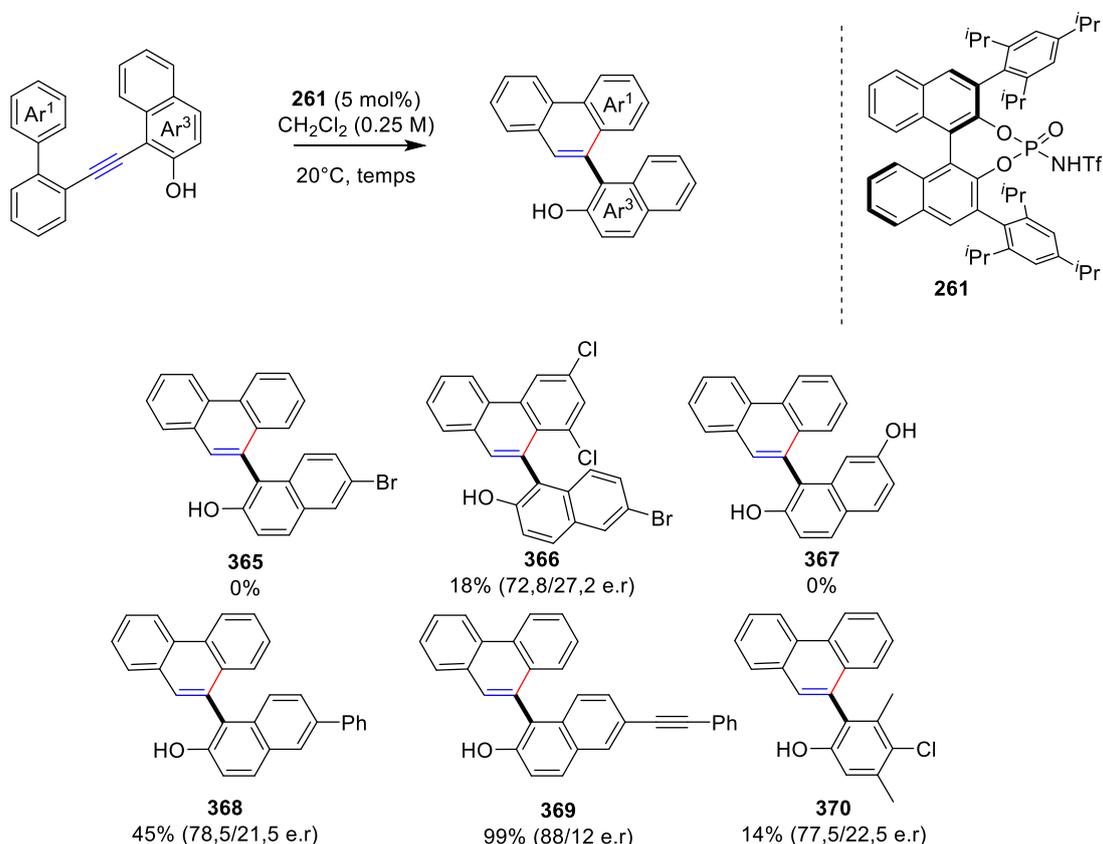


Figure 184 Criblage de Ar<sup>3</sup> pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective

Deux substrats possédant un groupement directeur 6-bromo-2-naphtol ont été synthétisés. Lorsque le nucléophile est le phényle, la conversion est nulle. Lorsque le nucléophile est le groupement 3,5-dichlorophényle, le produit de cycloisomérisation **366** est isolé avec un rendement de 18 % et un excès énantiomérique de 45 %. L'effet inductif attracteur du brome en position 6 sur le naphtol appauvrit en électrons le groupement directeur et peut être à l'origine de ces résultats décevants liés à la diminution de la donation électronique vers la triple liaison C-C et ce malgré l'effet mésomère donneur du brome. Le substrat **335** dans les conditions optimales décrites ne permet pas d'obtenir le produit **367**. Dans le cas du substrat **336**, l'ajout d'un groupement électroattracteur inductif et mésomère tel qu'un phényle en position 6 permet de polariser convenablement la triple liaison pour favoriser la protonation sélective et l'attaque du nucléophile aromatique. Pour obtenir le produit **369**, la température de réaction a dû être augmentée à 40°C par rapport aux conditions optimales. Le substrat possédant deux fonctions alcynes

sur le motif naphthyle a été protoné de façon sélective sur la fonction alcyne liée au groupement directeur par la position 1 du naphthol pour donner le produit **368** avec un rendement moyen de 45% et une énantiosélectivité de 76% (Figure 184). Le phénol **307** a été engagé dans une réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective en présence du catalyseur **261** dans les conditions optimales pour la cycloisomérisation des substrats possédant un motif 2-naphthol. Le produit **370** a été obtenu avec un rendement faible de 14% et une énantiosélectivité moyenne de 55%. Dans cet exemple, ce résultat a été obtenu sans optimisation pour des substrats avec un motif phénolique. Néanmoins, ce résultat nous permet de conclure que l'activation d'alcyne n'est pas limitée aux groupements directeurs 2-naphthyles.

---

### 3.4.5 Détermination de la configuration absolue

Pour déterminer la configuration absolue d'une molécule chirale, différentes méthodes peuvent être utilisées. La diffraction de rayons X est l'une des méthodes principales de la détermination de la configuration absolue d'une molécule. Cependant, cette technique nécessite la présence d'au moins un atome « lourd » comme un atome de brome par exemple pour déterminer la configuration absolue par cette méthode mais aussi la possibilité d'obtenir des cristaux du composé à étudier.<sup>[205]</sup> Une autre méthode permettant de déterminer la configuration absolue est la mesure du spectre expérimental de dichroïsme circulaire vibrationnel et sa comparaison avec le spectre théorique obtenu par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).<sup>[206]</sup> Comme le dichroïsme circulaire est sensible à l'orientation mutuelle de groupes distincts dans une molécule, il fournit des informations structurales tridimensionnelles. Il s'agit donc d'une technique puissante car les spectres de dichroïsme circulaire d'énantiomères peuvent être simulés à l'aide de calculs DFT, permettant ainsi l'identification de configurations absolues de petites molécules en solution à partir des spectres expérimentaux. A une température de 20°C, dans le cyclohexane à une concentration de  $10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup> pour le produit **233** énantioenrichi obtenu par réaction d'hydroarylation intramoléculaire, nous avons obtenu le spectre représentant le coefficient d'extinction molaire de notre composé en fonction de la longueur d'onde (Figure 185).

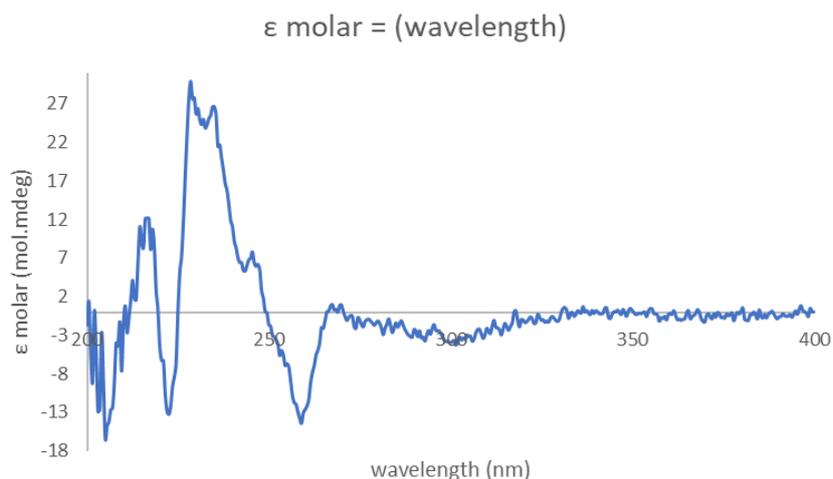


Figure 185 Spectre de dichroïsme circulaire expérimental du produit **233**

Nous observons sur ce spectre deux pics de déviation de la lumière polarisée à deux longueurs d'ondes précises, à environ 220 et 230 nm. Ces deux maximums sont la résultante de la déviation de la lumière qui peut être divisée en deux parties : l'une circulaire droite et l'autre circulaire gauche. En présence de dichroïsme circulaire, l'une des deux composantes sera absorbée plus rapidement que l'autre. Ainsi, nous avons obtenu la « carte d'identité » de polarisation du produit **233**. L'équipe du Pr. Jean-Marc Sotiropoulos a réalisé par la méthode de la DFT la modélisation du spectre de dichroïsme circulaire théorique de l'énantiomère (*R*)-**233** (Figure 186). Ce spectre théorique a pu être comparé au spectre expérimental de dichroïsme circulaire.

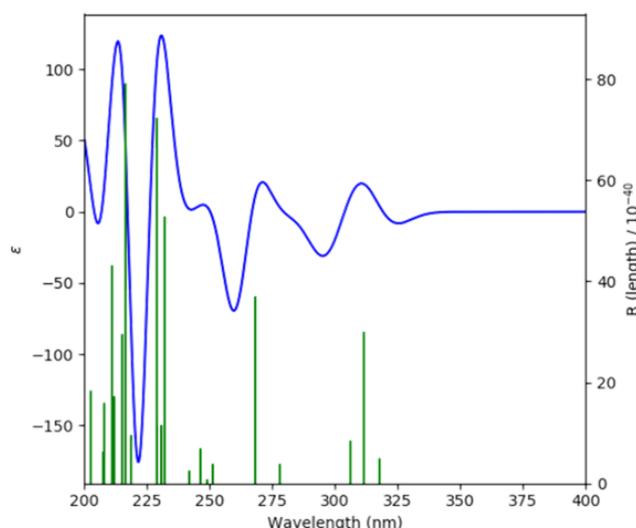


Figure 186 Spectre de dichroïsme circulaire théorique de (*R*)-**233**

Comme nous pouvons le voir sur le spectre théorique, nous avons également deux maximums autour de 220 et 230 nm. Cette similarité entre le spectre de dichroïsme circulaire expérimental et théorique

permettre d'affirmer que l'énantiomère majoritaire, dans le mélange **233** énantiomériquement enrichi, est l'énantiomère *R* (Figure 187).

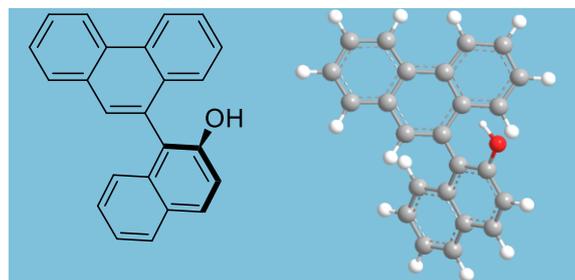


Figure 187 Représentation du (*R*)-1-(phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol **233**

### 3.5 Etude mécanistique

En accord avec les résultats obtenus, nous pouvons établir un mécanisme expliquant la sélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction énantiosélective par des acides de Brønsted chiraux. Nous proposons un mécanisme pour la réaction d'alcynes disubstitués en présence d'acide de Brønsted. L'étape initiale du cycle catalytique réside sur la présence du groupement naphthol qui augmente la basicité de la fonction alcyne et polarise la triple liaison carbone-carbone conduisant à une protonation régiosélective qui délivre l'intermédiaire pouvant être considéré comme un VQM protoné, **B**, ou un vinyle cation stabilisé, **C**. L'origine de l'énantiosélectivité observée avec un catalyseur chiral peut résulter d'une étape de protonation chirale délivrant un unique VQM cationique **B** configurationnellement stable qui se cyclise lors de l'attaque du substituant aryle.<sup>[207]</sup> Alternativement, une étape de protonation non sélective peut entraîner la formation de deux paires d'ions pseudo diastéréoisomères **C** en équilibre lors de la rotation le long de l'axe naphthol/cation vinylique (26,4 kcal.mol<sup>-1</sup>). Dans ce cas, l'énantioinduction résulterait d'une attaque nucléophile du groupe aryle sur le plus stable de ces deux intermédiaires. On a pu remarquer que l'excès énantiomérique diminue en présence d'un meilleur nucléophile ce qui semble favoriser cette dernière hypothèse. En collaboration avec le groupe du Pr. Jean-Marc Sotiropoulos, des études de modélisation ont été engagées dans le but de comprendre l'origine de l'énantioinduction (Figure 188).

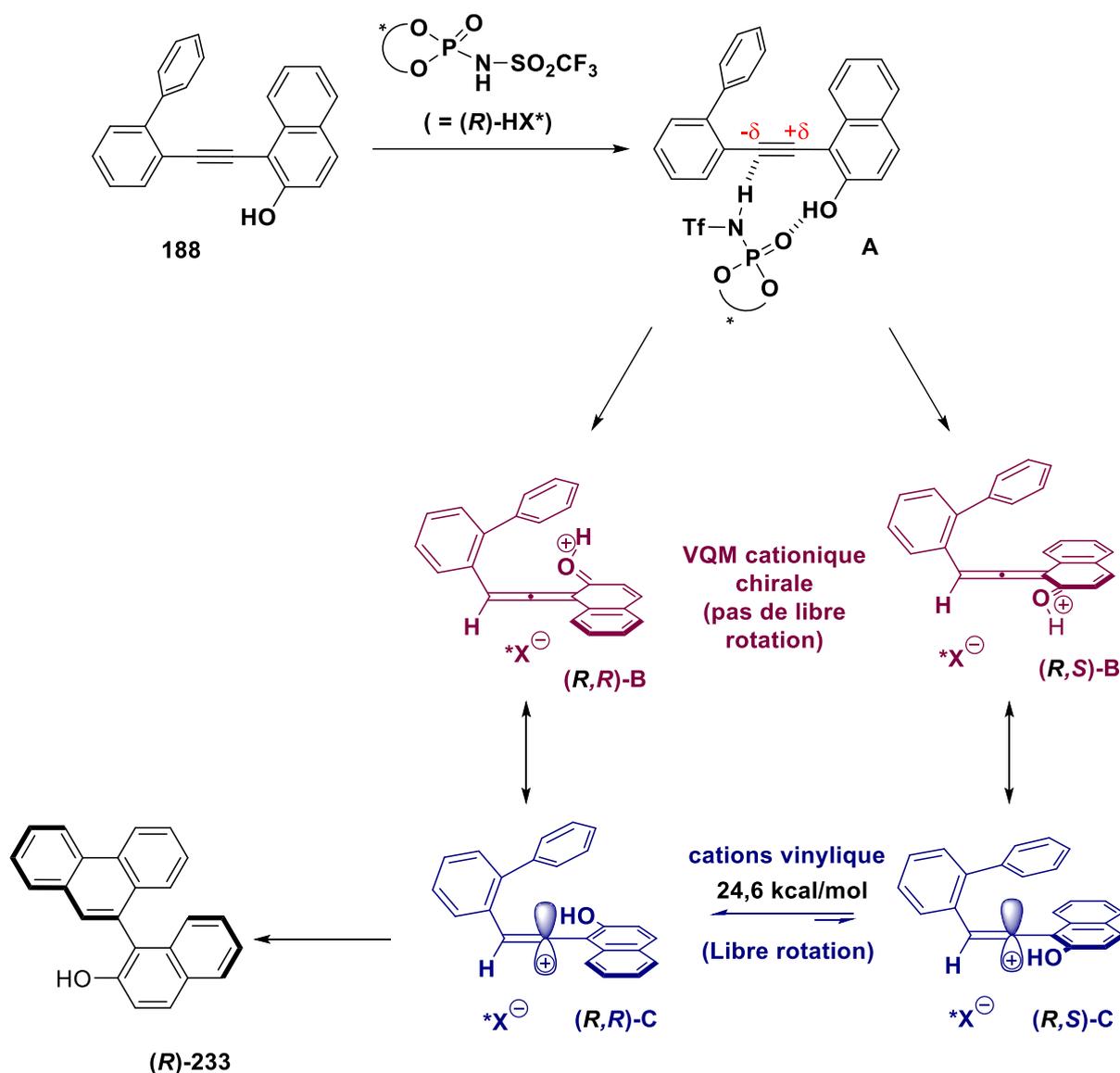


Figure 188 Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroarylation

Des calculs DFT sur le vinyl cation intermédiaire de la synthèse du produit **233** montrent, en accord avec les résultats expérimentaux, une préférence pour la protonation sur le carbone  $\beta$ -éthylénique du naphthol par rapport au  $\alpha$ -one ( $\sim 6$  kcal/mol). Pour cette dernière forme cationique protonée, on trouve quatre rotamères sur la surface d'énergie potentielle, correspondant à la rotation autour du carbone 1 et 2 (rotamères **371** et **372**) puis 3 et 4 (**373** et **374**) (Figure 189.a). Ils sont calculés pour être presque isoénergétiques. La description des orbitales moléculaires montre clairement la présence d'une orbitale p vide (correspondant au LUMO) orthogonale à une liaison  $\pi$  (correspondant à l'HOMO), fortement localisée sur le carbone central 3, décrivant ainsi une structure carbénoïde, comme représenté ci-dessous pour l'isomère **374** (Figure 189.b).

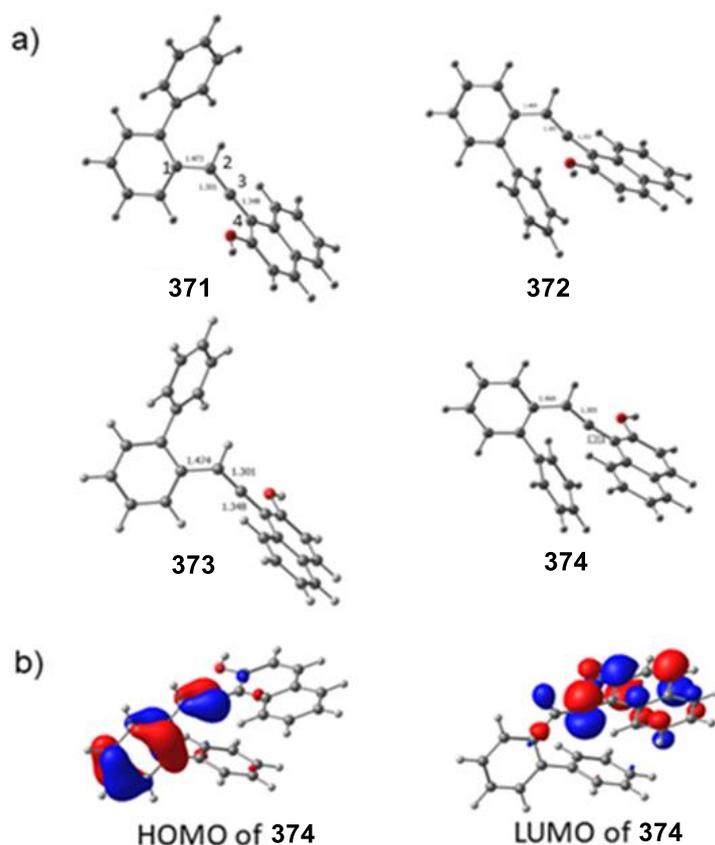


Figure 189 Présentation des quatre rotamères intermédiaire cation vinylique du produit **233**

Dans le cadre du stage de M2 de Baptiste Abadie, nous avons décidé d'étudier la capacité de l'intermédiaire **B/C** à favoriser l'insertion de liaisons carbone-hydrogène pour évaluer le caractère de cation vinylique. En effet, il a été observé expérimentalement<sup>[208]</sup> puis rationalisé par des calculs théoriques<sup>[209]</sup> que le cation vinylique possède un caractère carbénique et réagit par insertion dans les liaisons C-H pour conduire à des produits résultant d'un cycloisomérisation formelle entre un alcyne et un alcane. Nous avons préparé le substrat **378** portant une chaîne isopropyle et l'avons soumis à une cycloisomérisation en présence de 5 mol% d'acide de Brønsted (Figure 190). Un premier couplage de Sonogashira entre le 1-iodo-2-isopropylbenzène et le triméthylsilyléthyne permet d'obtenir le dérivé silylé avec une fonction alcyne **375** avec un excellent rendement de 91%.<sup>[210]</sup> Une déprotection du composé **375** par traitement basique permet d'obtenir le composé **376**. Une seconde étape de Sonogashira permet d'introduire le fragment naphthol estérifié avec un rendement quantitatif. Une dernière étape de transestérification fourni le substrat **377** avec un rendement global de 86% sur 4 étapes.

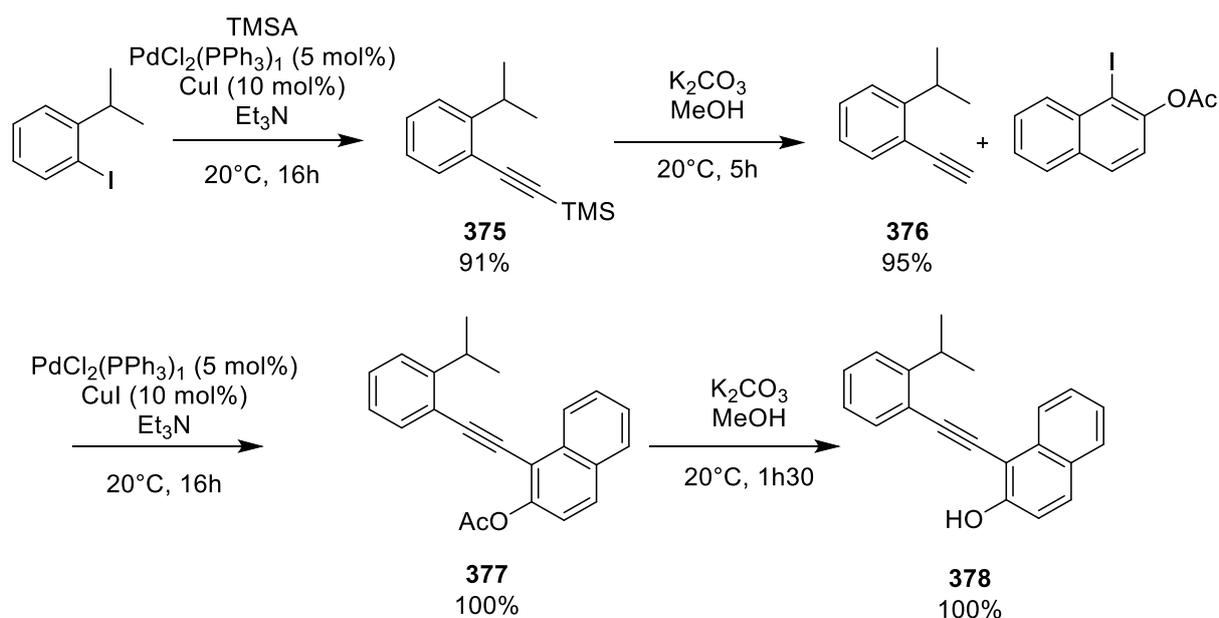
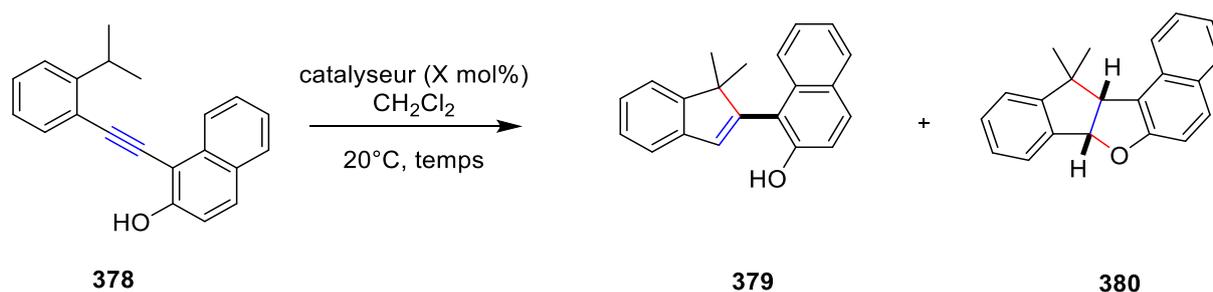


Figure 190 Synthèse multi-étapes du substrat **378**

Le substrat **378** a été engagé en réaction dans des réactions de cycloisomérisation avec différents acides de Brønsted. Après 35 heures de réaction avec l'acide 4-nitrobenzènesulfonique, un mélange de l'indène **379** et du composé polycyclique **380** est obtenu avec des rendements respectifs de 41% et 40% (Tableau 19, entrée 1). La réaction a été catalysée avec un acide plus fort, Tf<sub>2</sub>NH, et le composé polycyclique **380** a été obtenu de façon majoritaire avec 62% et de 31% pour l'indène **380** (Tableau 19, entrée 2). Suite à ce résultat, un équivalent de Tf<sub>2</sub>NH a été mis en réaction avec le substrat **378** pour espérer d'obtenir sélectivement le produit **380** (Tableau 19, entrée 3). Le composé **379** avec sa fonction gem-diméthyle est potentiellement assez encombrante stériquement parlant pour offrir des atropoisomères et le composé **380** possède deux carbones asymétriques. Lors de l'utilisation du catalyseur **261**, après 5 jours de réaction, seulement 21% d'indène et 20% du dérivé polycyclique **380** ont été obtenus (Tableau 19, entrée 4). Cependant, l'excès énantiomérique n'a pu être déterminé, faute de colonnes chirales permettant la séparation des énantiomères de **379** et **380**.

Tableau 19 Conditions de cycloisomérisation du substrat **360**



Entrée	Catalyseur	Taux catalytique	Temps	Rendement 379 <sup>A</sup>	Rendement 380 <sup>A</sup>
1	PNBSA	5 mol%	35 h	41%	40%
2	Tf <sub>2</sub> NH	5 mol%	45 min	31%	62%
3	Tf <sub>2</sub> NH	100 mol%	1 h	17%	69%
4 <sup>A</sup>	261	5 mol%	5 jours	21%	20%

<sup>A</sup> Conversion déterminée par RMN 1H

Après ces expériences, un premier mécanisme a été proposé. Pensant que le composé **379** était un intermédiaire réactionnel d'une réaction en cascade pour donner le composé polycyclique **380**. L'indène **379** après protonation de l'alcène formerait le composé **380** (Figure 191).

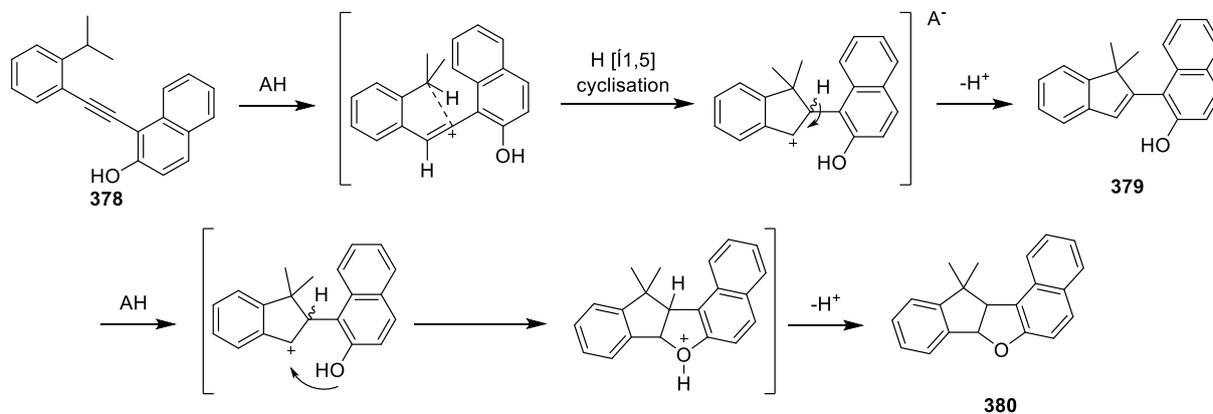


Figure 191 Mécanisme proposé pour la synthèse des produits **379** et **380**

Pour vérifier ce mécanisme postulé, nous avons réalisé une expérience de contrôle en faisant réagir l'indène **379** avec 5 mol% de l'acide 4-nitrobenzènesulphonique. Cependant, aucune trace du composé **380** n'a été obtenu (Figure 192). Cela nous a permis d'affirmer que l'indène **379** n'est pas un intermédiaire réactionnel permettant d'obtenir **380** mais bien un produit de la réaction.

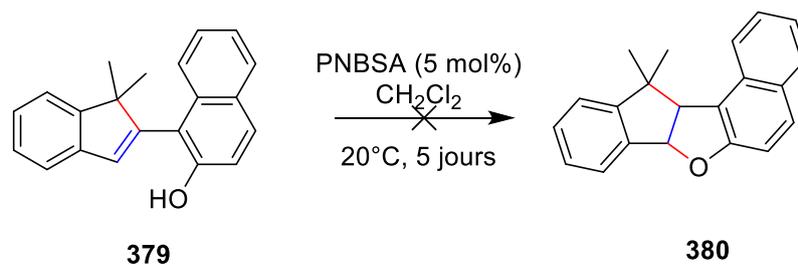


Figure 192 conditions catalytiques de C-O cyclisation

L'obtention des produits **379** et **380** peut aussi s'expliquer par une compétition entre l'élimination d'un proton générant l'alcène correspondant **379**, et l'attaque nucléophile du naphthol sur le cation cyclopentyle intermédiaire conduisant à la formation du polycycle **380** (Figure 193).

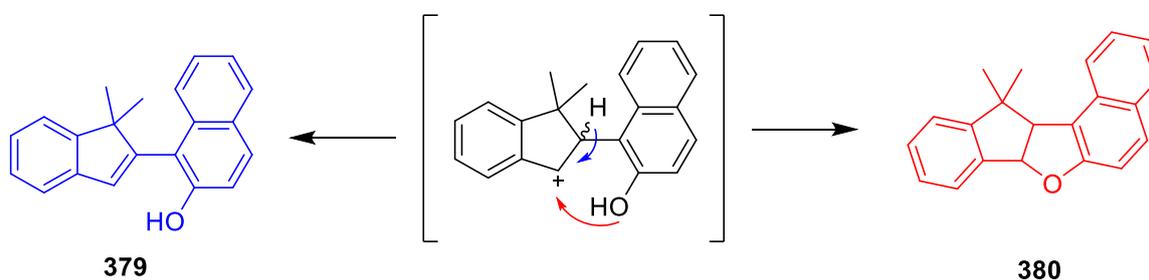
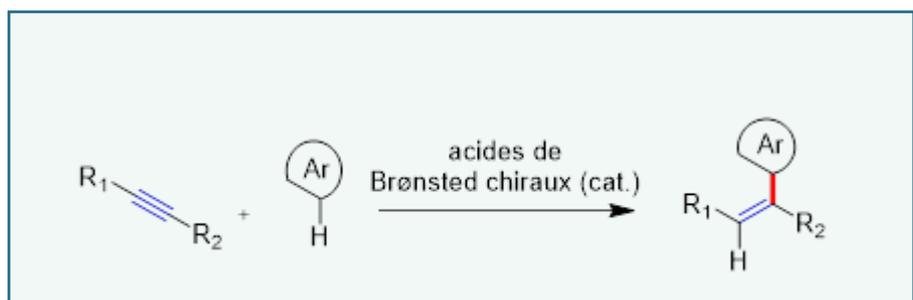


Figure 193 Mécanisme proposé pour la synthèse des produits **379** et **380**

En conclusion, nous avons développé la première carbocyclisation asymétrique catalytique de 2-alkynylbiphényles en phénanthrènes atropisomères catalysée par un catalyseur de type superacide de Brønsted dans des conditions douces. Cette nouvelle méthode, basée sur l'utilisation du fragment  $\beta$ -naphthol en tant que groupement directeur, fournit une alternative organocatalytique aux acides de Lewis de métaux de transition carbophiles pour l'hydroarylation intramoléculaire impliquant l'activation électrophile des alcynes comme étape initiale du cycle catalytique. Les rendements et les énantiosélectivités obtenus sont compétitifs vis-à-vis des méthodologies de pointe utilisant des catalyseurs chiraux Pd<sup>[211]</sup>, Pt<sup>[212]</sup> et Au<sup>[49]</sup>, et des études mécanistiques ont montré que la nature carbénique de l'intermédiaire de cation vinylique stabilisé peut être utilisée pour initier une réaction de cycloisomérisation alcyne/alcane.

## Chapitre 4. Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique d'alcènes trisubstitués





## 4.1 Rappel bibliographique

Après avoir montré l'efficacité des acides de Brønsted chiraux dans des réactions d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélectives, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes. En effet, comme on a pu le voir dans la partie bibliographie, la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes a été bien décrite en catalyse par les acides de Lewis comme des complexes d'or ou de cuivre par exemple. Ce type de réactions permet d'obtenir des styrènes ou des stilbènes fonctionnalisés (Figure 195).<sup>[34]</sup>

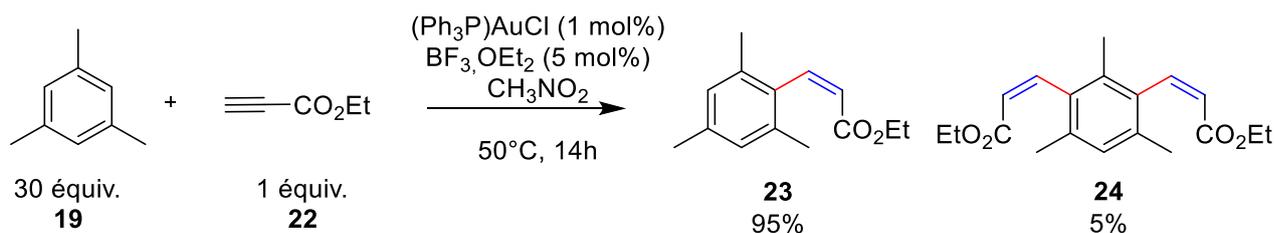


Figure 195 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire catalysée par un complexe d'or

L'un des inconvénients majeurs de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes est l'utilisation d'un large excès d'aryles jouant le rôle du nucléophile, qui peut être compris entre 2 et 30 équivalents comme dans l'exemple ci-dessus. Par opposition aux réactions intramoléculaires d'hydroarylation asymétrique, aucun exemple d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective catalysée par des acides de Lewis n'a été décrite dans la littérature. En revanche, alors que nous avons engagé notre étude en Février 2019 un exemple d'hydroarylation intermoléculaire a été décrit par l'équipe du Pr. Bin Tan en Juin 2019.<sup>[114]</sup> L'addition de naphthols et de phénols sur l'alkyne **149** substitué par un groupement 2-naphtolyle et un groupement tertibutyle en présence d'un acide phosphorique chiral conduit à la formation d'alcènes atropoisomères **151** avec d'excellentes énantiosélectivités (Figure 196).

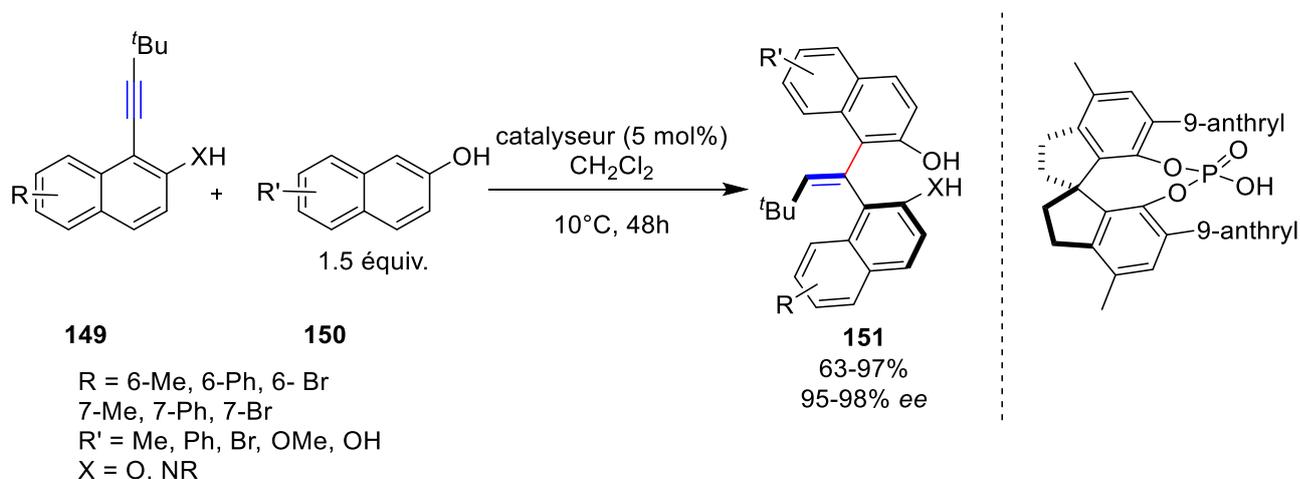


Figure 196 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral

Nous proposons dans un premier temps de décrire la synthèse des substrats engagés dans la réaction d'hydroarylation intermoléculaire. Puis, nous étudierons l'optimisation des conditions réactionnelles permettant d'obtenir les meilleurs rendements et sélectivités. Enfin, nous chercherons à établir la portée synthétique de cette nouvelle réaction.

## 4.2 Synthèses des substrats pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire

La réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective d'alcynes catalysée par les acides de Bronsted chiraux ayant permis l'obtention de bons rendements et sélectivités dans le cas d'alcynes diarylés, nous avons donc décidé de commencer l'étude de la réaction intermoléculaire par l'utilisation d'un alcyne substitué par le motif 2-naphtyle et le groupement phényle (Figure 197) dans le but de bénéficier d'un substrat possédant des propriétés stériques et électroniques proches des substrats utilisés dans la réaction d'hydroarylation intramoléculaire du chapitre précédent.

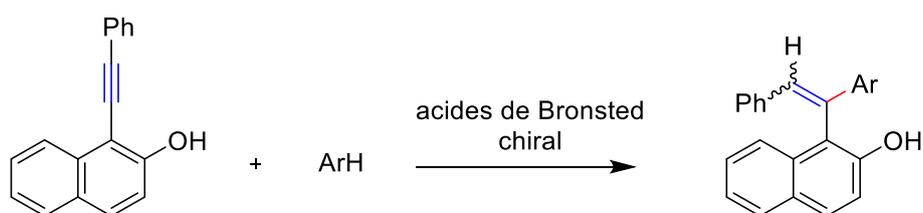


Figure 197 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire

Pour cela, nous nous sommes inspirés de la rétrosynthèse des substrats pour la réaction intramoléculaire pour obtenir le substrat qui nous servira pour les tests d'optimisation (Figure 198).

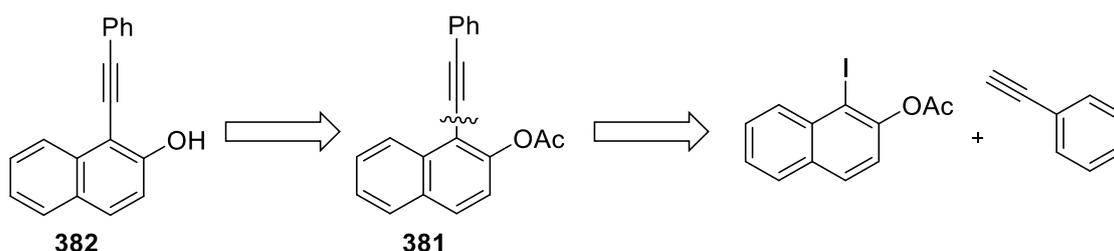


Figure 198 Rétrosynthèse du substrat pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire

La synthèse du synthon **186** a été décrite précédemment pour la synthèse de substrat **188**. Un couplage de Sonogashira entre le synthon **186** et le phénylacétylène à 50°C dans la triéthylamine pendant 16h donne le produit **381** avec un bon rendement de 85%.<sup>[213]</sup> Une étape de transestérification permet d'obtenir le substrat **382** avec un rendement quantitatif (Figure 199).

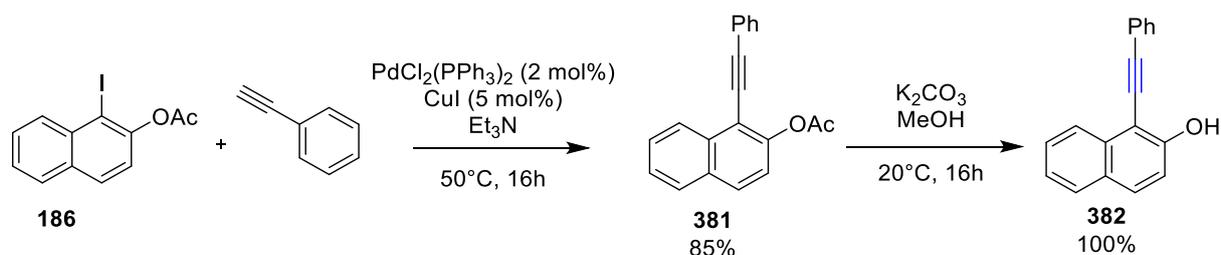


Figure 199 Synthèse en deux étapes du substrat **382**

Une famille d'alcynes possédant un substituant aliphatique a été synthétisée en deux étapes selon une procédure très proche. Un couplage de Sonogashira, dans un premier temps, à partir du synthon **186** et d'un dérivé acétylénique aliphatique donne les intermédiaires **383** à **386** avec de bons rendements. L'étape de transestérification doit être réalisée à 0°C pendant une durée de 30 minutes pour éviter la formation des benzofuranes correspondants (Figure 200).

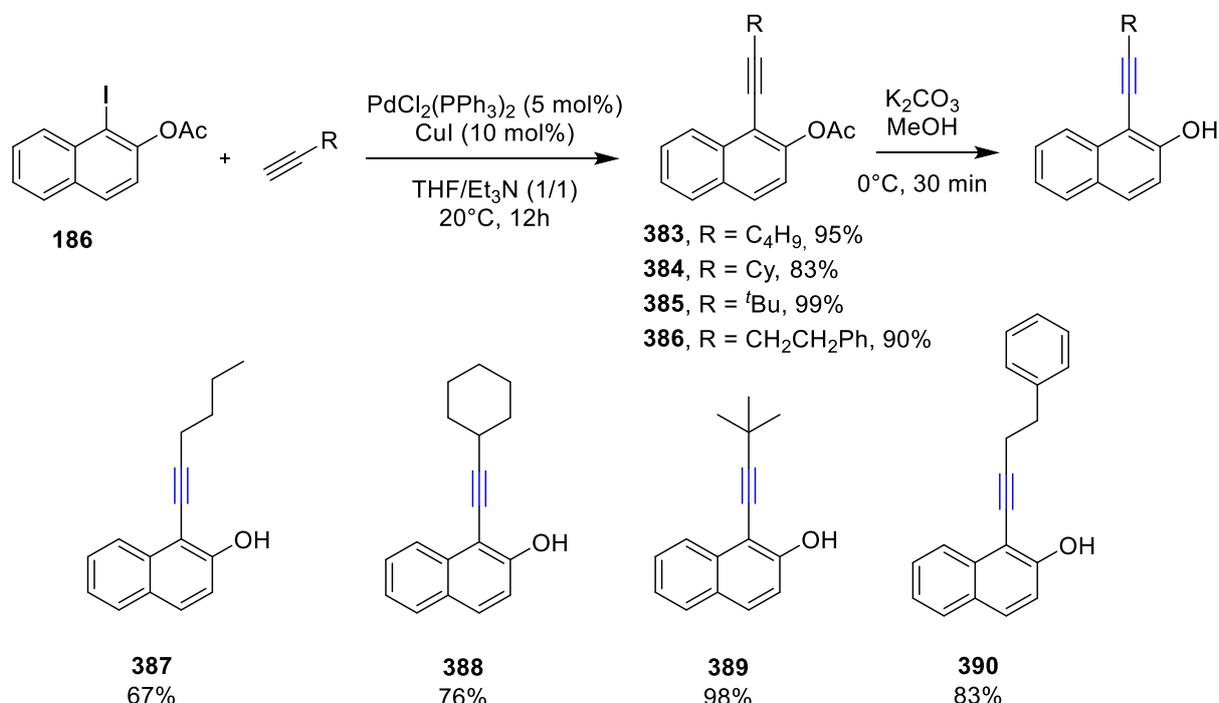


Figure 200 Synthèse multi-étapes des substrats **387** à **390**

Pour les nucléophiles externes, nous nous sommes orientés vers des composés aromatiques commercialement accessibles, peu coûteux et possédant un indice de nucléophilie élevé.<sup>[214]</sup>

### 4.3 Mise au point des conditions catalytiques de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective d'alcynes

Dans le cadre de ces travaux, une optimisation différente a été réalisée sur les 1-alcynyl-2-naphtols substitués par un groupement aromatique ou par une chaîne aliphatique. Dans un premier temps,

l'optimisation de la réaction d'hydroarylation a été réalisé sur les alcynes substitués par un groupement aromatique. Puis une seconde optimisation de la réaction d'hydroarylation a été réalisé sur les alcynes 1,2-diarylés substitués d'une chaîne aliphatique. Cette étude permet d'étudier l'influence de la substitution de l'alcyne sur la réaction d'hydroarylation

#### 4.3.1 Influence du solvant sur la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective de substrats acétyléniques 1,2-diarylés

Pour commencer notre optimisation, nous avons conservé les conditions optimisées de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective développée précédemment (voir Chapitre 3) ; c'est-à-dire avec une quantité catalytique de 5 mol% du catalyseur **261** à température ambiante dans le dichlorométhane. Nous avons sélectionné comme nucléophile le 1,3,5-triméthoxybenzène en tant que nucléophile en nous basant sur l'échelle de nucléophilie développée par le groupe du Prof. Mayr<sup>[214]</sup> et nous avons fait le choix de l'utiliser en quantité quasi stœchiométrique (1,05 équiv.). Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence de la concentration.

Tableau 20 Tableau d'optimisation de la quantité de solvant pour la synthèse de **391**

1 équiv. **382** + 1,05 équiv. COc1cc(OC)c(OC)c1

**261** (5 mol%)  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (X M)  
20°C, 18h

**391**

**261**

Entrée	Concentration	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	0,05 M	13%	79,3/20,7
2	0,1 M	41%	84,1/15,9
3	0,25 M	67%	82,2/17,8

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

Comme nous pouvons le constater, lorsque la réaction d'hydroarylation intermoléculaire a été réalisée avec une concentration en alcyne de 0,05 mol.L<sup>-1</sup>, ces conditions donnent un rendement faible de 13% et un excès énantiomérique encourageant de presque 59% (Tableau 20, entrée 1). Lorsque la réaction a été réalisée avec une concentration de 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, une augmentation nette du rendement a été observée (41%) et l'excès énantiomérique atteint 68% (Tableau 20, entrée 2). Un rendement de 67% est obtenu avec une concentration de 0,25 mol.L<sup>-1</sup> et un excès énantiomérique de 64% (Tableau 20, entrée 3). Nous

avons fait le choix de continuer notre étude avec la concentration de 0,1 mol.L<sup>-1</sup> qui conduit à la meilleure énantiosélectivité.

Tableau 21 Optimisation du solvant pour la formation du produit 391

Entrée	Solvant	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	Dichlorométhane	41%	84,1/15,9
2	Toluène	43%	85,9/14,1
3	1,2-Dichloroéthane	43%	85,0/15,0
4	Acétonitrile	7%	50,6/49,4
5	Chlorobenzène	36%	88,8/11,2
6	Fluorobenzène	40%	80,0/20,0
7	Benzène	78%	86,3/13,7
8	Disulfure de carbone	70%	77,4/22,6

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.

L'influence de la nature du solvant sur la sélectivité de la réaction a ensuite été évaluée (Tableau 21). Le dichlorométhane, le toluène, le 1,2-dichloroéthane et le fluorobenzène donnent des rendements proches d'environ 40% avec un excès énantiomérique compris entre 60% et 70% (Tableau 21, entrée 1, 2, 3 et 6). L'acétonitrile donne un rendement très faible de 7% et un excès énantiomérique presque nul (Tableau 21, entrée 4). Le chlorobenzène et le benzène donnent des rendements de 36% et de 78% ainsi que des excès énantiomériques de 78% et de 72% respectivement, ce qui en fait les solvants les plus prometteurs pour cette réaction (Tableau 21, entrées 5 et 6). Le disulfure de carbone, un solvant historique de choix pour les réactions de Friedel-Crafts<sup>[215]</sup> a aussi été testé : un rendement de 70% ainsi qu'un excès énantiomérique de 54% ont été obtenus (Tableau 21, entrée 8).

La nucléophilie des solvants aromatiques utilisés durant l'optimisation du solvant pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire étant faible, aucune trace de produits secondaires résultant d'une attaque nucléophile de benzène, de toluène, de chlorobenzène et de fluorobenzène n'a été observée durant cette étape d'optimisation.

Le faible excès de nucléophile aromatique carboné utilisé ici est remarquable vis-à-vis des autres méthodologies d'hydroarylation intermoléculaire d'alcyne décrites dans la littérature. Dans notre cas, un

ratio de presque 1/1 est suffisant pour obtenir le produit d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes avec un rendement correct et une énantiosélectivité encourageante.

### 4.3.2 Effet du catalyseur sur la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective de substrats éthynyl-1,2-diarylés

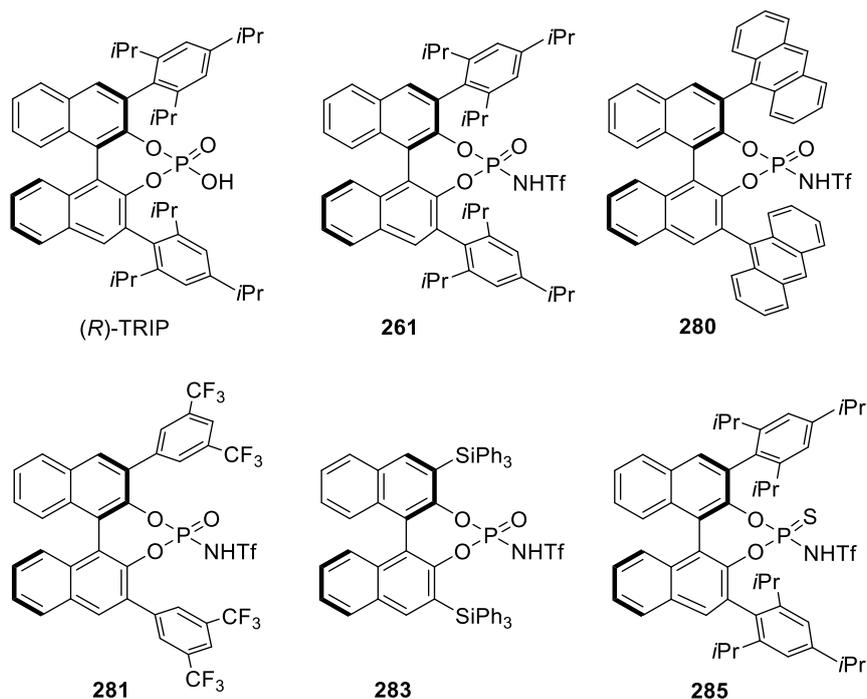
Pour la suite de notre étude, le solvant de choix d'après le Tableau 21 est le chlorobenzène qui malgré son rendement plutôt faible donne de meilleurs excès énantiomériques. Les tests concernant les solvants des entrées 5 à 8 ayant été effectués tardivement, le toluène a été utilisé pour l'optimisation du catalyseur. Le temps de réaction a été fixé à 18h et le taux catalytique à 5% molaire.

Tableau 22 Optimisation du catalyseur pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective

1 équiv. **382** + 1,05 équiv.  $\xrightarrow[20^\circ\text{C}, 18\text{h}]{\text{catalyseur (5 mol\%) \text{ toluène (0,1 M)}}$  **391**

Entrée	Catalyseur	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	280	74%	60,0/40,0
2	281	92%	63,5/36,5
3	283	22%	54,7/46,3
4	285	7%	-
5	261	43%	85,9/14,1
6	( <i>R</i> )-TRIP	7%	71,0/29,0

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale.



Le catalyseur **280** a donné un bon rendement de 74% et un excès énantiomérique faible de 20% (Tableau 22, entrée 1). Le catalyseur **281**, l'un des plus acides dans la famille des *N*-triflylphosphoramides, a montré une excellente activité avec un rendement de la réaction de 92%, cependant l'excès énantiomérique n'est que de 27% (Tableau 22, entrée 2). Le catalyseur **283**, substitué en position 3,3' par des groupements triphénylsilyles, a donné 22% du produit d'hydroarylation intermoléculaire d'alcyne **391** avec un excès énantiomérique de 8% (Tableau 22, entrée 3). L'acide *N*-triflylthiophosphoramide **285**, analogue sulfuré de **261**, a été engagé en réaction d'hydroarylation intermoléculaire et n'a montré qu'une faible activité catalytique après 18 heures de réaction avec seulement 7% de rendement. Le rendement de la réaction étant trop faible, il a été choisi de ne pas mesurer le ratio énantiomérique (Tableau 22, entrée 4). Suite à ces résultats, le catalyseur **261**, comme pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire, montre les meilleures performances d'un point de vue de l'énantiosélectivité avec un excès énantiomérique de 72% (Tableau 22, entrée 5). L'acide phosphorique, (*R*)-TRIP, a été engagé dans la réaction d'hydroarylation intermoléculaire. Un excès énantiomérique de 42% a été obtenu pour un rendement très faible de 7% (Tableau 22, entrée 6).

### 4.3.3 Influence du solvant sur la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective de substrats 1-alcynyl-2-naphtols substitués par un groupement aliphatique

Une optimisation du solvant pour la réaction d'hydroarylation de substrats possédant un substituant alkyle a été réalisée avec comme substrat modèle **387**, en présence du triméthoxybenzène et du catalyseur donnant les meilleurs résultats en version intramoléculaire, **261**.

Tableau 23 Optimisation du solvant pour la formation du produit **392**

Entrée	Solvant	Temps	Rdt	Ratio énantiomérique <sup>A</sup>
1	Dichlorométhane	15h	97%	91,0/9,0
2 <sup>B</sup>	Dichlorométhane	63h	67%	91,0/9,0
3	Toluène	7h	74%	80,0/20,0
4 <sup>B</sup>	Toluène	36h	21%	85,0/15,0
5	1,2-dichloroéthane	15h	98%	90,5/9,5
6	Chloroforme	15h	33%	86,5/13,5

<sup>A</sup> déterminé par HPLC sur phase chirale. <sup>B</sup> Température de réaction : 0°C

Le dichlorométhane a montré qu'il pouvait être un excellent solvant pour la réaction d'hydroarylation intermoléculaire. Le produit **392** a été obtenu avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique remarquable de 82% à température ambiante (Tableau 23, entrée 1). La même réaction a été réalisée à 0°C : après 63 heures, le rendement du produit **392** est de 67%, cependant, l'excès énantiomérique reste inchangé (Tableau 23, entrée 2). Le toluène a montré une bonne activité pour cette réaction avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique correct de 60% (Tableau 23, entrée 3). Lorsque la réaction est réalisée à 0°C, le rendement chute drastiquement à 21% mais l'excès énantiomérique est meilleur (70% *e.e.*) (Tableau 23, entrée 4). Le 1,2-dichloroéthane a montré des résultats similaires au dichlorométhane à température ambiante pour un même temps de réaction avec un rendement de 98% et un excès énantiomérique de 81% (Tableau 23, entrée 5). Tandis que le chloroforme à température ambiante a donné le produit **392** avec un rendement de seulement 33% et un excès énantiomérique

correct de 73% (Tableau 23, entrée 6). Compte tenu de ces résultats, le dichlorométhane a été sélectionné pour la suite de notre étude.

#### 4.3.4 Effet de la substitution du substrat sur la réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective

Pour la suite de notre étude, les substrats **387** à **390** ont été engagés dans une réaction d'hydroarylation avec le triméthoxybenzène en présence de 5 mol% du catalyseur **261** dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 heures. Les produits d'hydroarylation ont été obtenus avec d'excellents rendements compris entre 86% et 99% et des excès énantiomériques compris entre 78% et 94% (Figure 201). L'énantiosélectivité augmente lorsque l'encombrement stérique du substituant alkyle augmente pour atteindre 94% *e.e.* dans le cas du groupement tertio-butyle.

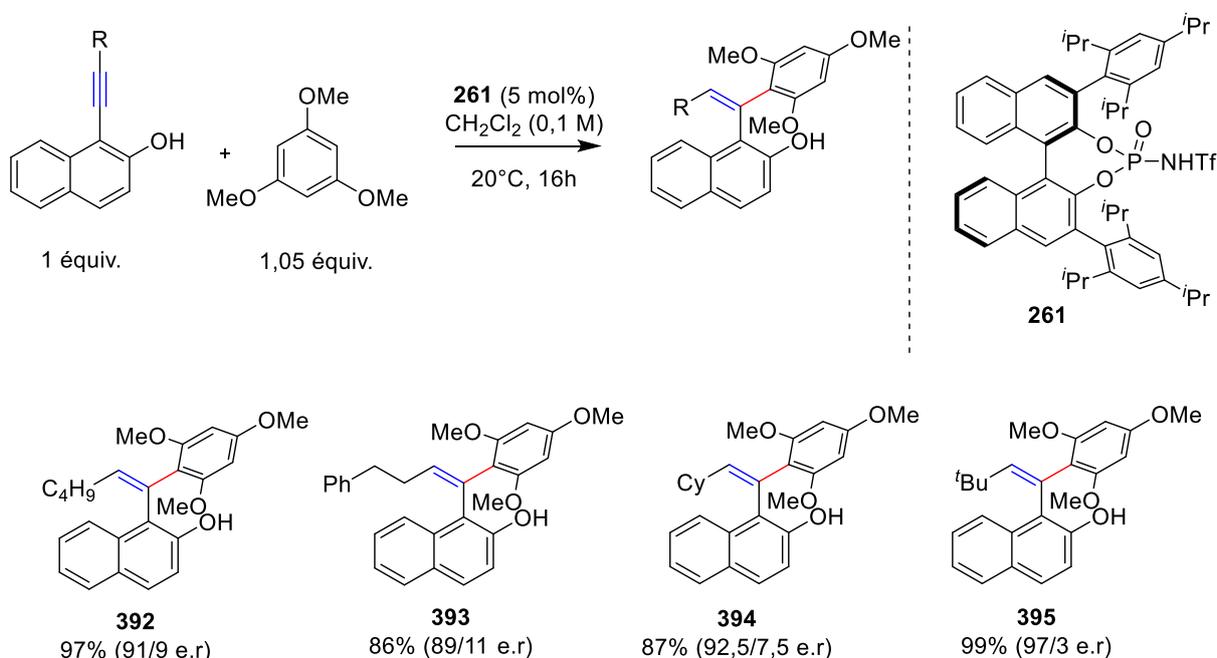


Figure 201 Réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective catalysée de différents substrats

Un résultat remarquable est à noter. Lorsque le substrat **390** est engagé dans une réaction d'hydroarylation en présence d'un nucléophile externe, seul le produit d'hydroarylation intermoléculaire est obtenu, alors que le traitement du substrat **390** seul en présence de 5 mol% du catalyseur **261**, le phényle en position terminale de la chaîne alkyle joue le rôle de nucléophile pour conduire au produit **396** avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique faible de 26% même s'il ne s'agit pas des conditions optimisées développées pour la version intramoléculaire de la réaction d'hydroarylation (Figure 202).

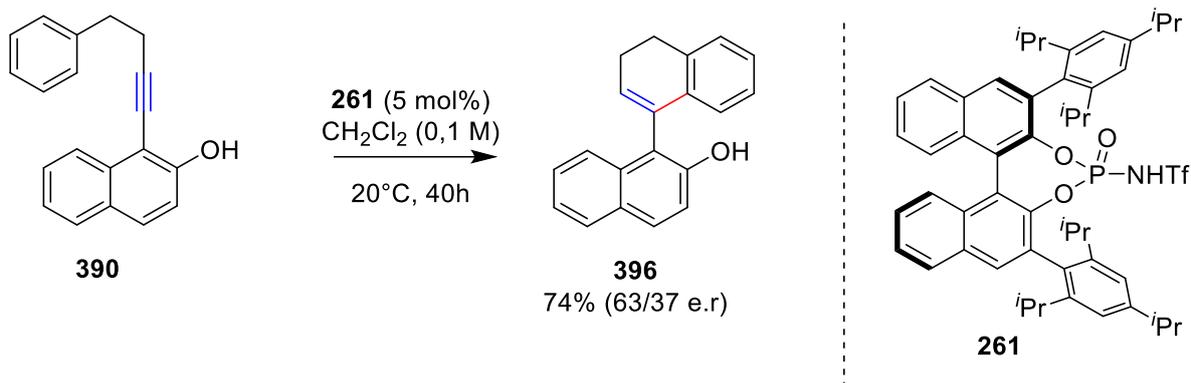


Figure 202 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective du substrat **396**

La réaction d'hydroarylation intermoléculaire énantiosélective montrant des excès énantiomériques élevés avec le substrat **389**, fonctionnalisé par un groupement *tert*-butyle, nous avons conservé ce substrat pour la suite de notre étude.

#### 4.3.5 Généralisation à d'autres nucléophiles

La réaction d'hydroarylation intermoléculaire a donc montré des résultats intéressants avec différents alcynes. Après avoir étudié l'influence du groupement substituant la triple liaison carbone-carbone, nous avons voulu évaluer l'influence du nucléophile sur cette réaction. Dans les conditions optimisées, nous avons engagé le substrat **389** dans une réaction d'hydroarylation avec une gamme de nucléophiles en présence de 5 mol% du catalyseur chiral **261** (Figure 203). Quatre familles de nucléophiles ont été engagées dans ce type de réaction : les dérivés de l'anisole, les phénols, les naphthols et les méthoxynaphtalènes.

Le 2,4,6-triméthoxybenzonnitrile, de par la présence du groupement nitrile, en fait un nucléophile moins fort que son homologue le 1,3,5-triméthoxybenzène, cela peut expliquer le rendement faible de la formation du produit **397** de 34%. Néanmoins, l'excès énantiomérique reste quant à lui très bon avec 90%. Le 1,3-diméthoxybenzène (N=2,48) en guise de nucléophile pour la réaction d'hydroarylation est intéressant. En effet, après 16h de réaction, le produit d'hydroarylation intermoléculaire d'alcyne **398** a été obtenu avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 83%. Mais l'on remarque que le nucléophile possède deux sites d'attaques équivalents. Après la réaction de mono-hydroarylation, le produit **398** peut jouer le rôle de nucléophile sur une autre molécule de substrat **389** pour donner un « dimère » **399** avec un rendement de 13%. La détermination de l'énantiosélectivité de ce dernier produit n'a pu être effectuée faute de conditions de séparation en HPLC chirale. Des cristaux du produit **398** et **399** ont été obtenus et ont pu être analysés par diffraction des rayons X et sont présentés dans la partie expérimentale. Ces cristaux nous ont permis de confirmer que l'hydroarylation se présente bien sous la

forme d'une addition *syn* vis-à-vis de l'alcyne (Figure 204). Enfin, le 1-bromo-2,4,6-triméthoxybenzène donne par réaction d'hydroarylation le produit **400** avec un rendement de 60% et un excès énantiomérique intéressant de 92%.

Différents phénols ont été engagés en réaction avec le substrat **389** pour donner les produits **401** à **403**. Le chloroxylénol a permis d'obtenir le produit **401** avec un bon rendement de 79% et un excès énantiomérique de 92% dans les conditions optimisées. Les isomères **402** et **402'** ont été obtenus car trois sites d'attaques nucléophiles sont possibles sur le 3,5-diméthoxyphénol, dont deux équivalents en position ortho du groupement hydroxyle. Le produit **402** est obtenu avec un rendement de 85% résultant de l'attaque nucléophile de la position en para du groupement hydroxyle et seulement 15% de rendement pour le produit **402'** pour l'attaque nucléophile en position ortho du groupement hydroxyle. De manière remarquable, le système catalytique de l'équipe du Prof. Tan conduit à la formation exclusive du produit **402'** avec 81% de rendement et 97% d'excès énantiomérique.<sup>[216]</sup> Le choix du superacide chiral de Brønsted semble donc permettre d'orienter la régiosélectivité de cette réaction de vinylation du noyau aromatique.

Les nucléophiles dérivés de naphthols conduisent à des rendements compris entre 85% et 98%. Les excès énantiomériques sont très bons avec des valeurs comprises entre 84%, pour le produit **406**, et 96%, pour le produit **410** fonctionnalisé par un groupement nitrile.

Lorsque l'on s'intéresse à l'excès énantiomérique des deux isomères **402/402'**, le produit minoritaire **402'** possède un excès énantiomérique de 96% tandis que le produit majoritaire **386** possède un excès énantiomérique plus faible de 88%. Ce résultat pourrait indiquer que la présence d'une fonction pouvant créer des liaisons hydrogènes avec le catalyseur permettrait d'augmenter l'excès énantiomérique du produit d'hydroarylation intermoléculaire par un mécanisme d'activation bifonctionnelle de l'électrophile et du nucléophile. Ceci pourrait expliquer la différence d'énantiosélectivité observée entre les produits **404** et **405**.

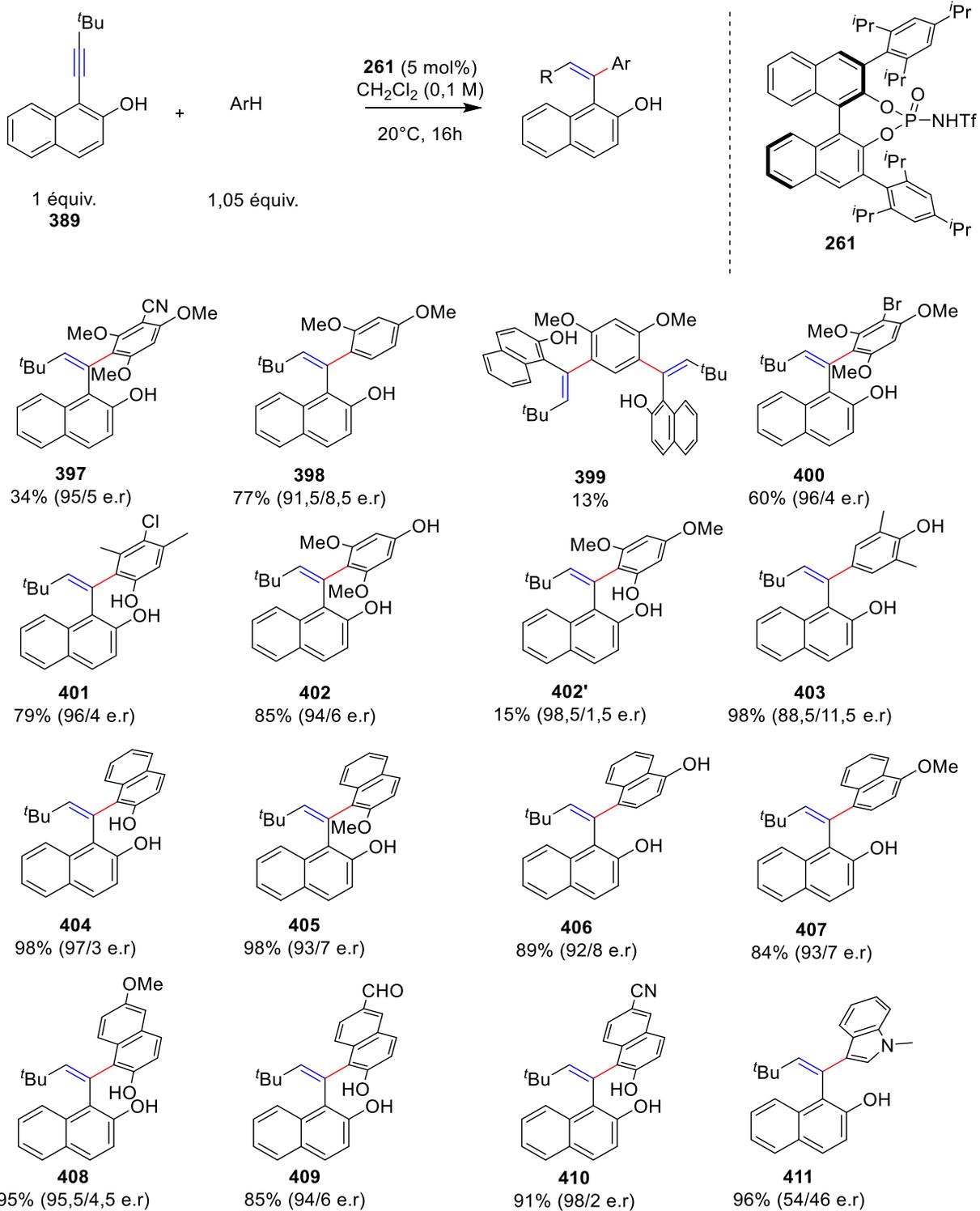


Figure 203 Réaction d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélective impliquant différents nucléophiles

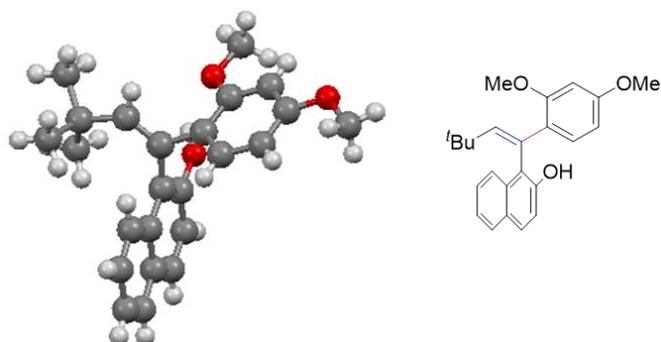


Figure 204 Structure aux rayons X du produit d'hydroarylation intermoléculaire **398**

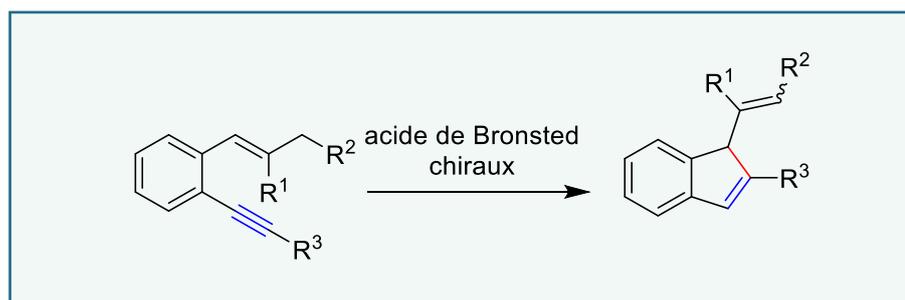
Finalement, le 1-méthylindole a aussi été engagé dans cette transformation. Le produit **411** a été obtenu avec un excellent rendement de 96% et un excès énantiomérique faible de 8%.

La faible énantiosélectivité du produit **411** peut s'expliquer par le fait que le 1-méthylindole est considéré comme un nucléophile fort ( $N = 5.75$ ). Comme on a pu le voir dans la version intramoléculaire de la réaction d'hydroarylation d'alcynes énantiosélective (Figure 203), plus le nucléophile est « fort » et plus l'excès énantiomérique sera faible.

En conclusion, nous pouvons affirmer que les excès énantiomériques de la réaction d'hydroarylation intermoléculaire d'alcynes sont induits par la réactivité du nucléophile et l'encombrement des positions en ortho du site d'attaque du nucléophile. De plus si le nucléophile peut former des liaisons hydrogènes avec le catalyseur durant l'étape énantiodéterminante d'attaque du nucléophile, alors l'excès énantiomérique sera plus élevé.



# Chapitre 5. Développement d'une réaction catalytique de cycloisomérisation d'énynes par les acides de Brønsted





## 5.1 Rappel bibliographique

Les complexes de métaux ayant des propriétés d'acides de Lewis carbophiles ont montré des réactivités intéressantes vis-à-vis des 2-alcynylstyrènes par activation électrophile sélective de la fonction alcyne. Après avoir montré l'efficacité de la réaction d'hydroarylation d'alcynes catalysée par les acides de Brønsted chiraux, nous nous sommes intéressés de manière plus générale à la réaction de carbocyclisation. Néanmoins, la triple liaison d'un alcyne est une fonction moins basique qu'un alcène et donc un peu moins réactive. Nous avons vu dans le chapitre sur l'activation électrophile d'énynes que les acides de Brønsted avaient été utilisés dans des réactions de cycloisomérisation impliquant l'activation initiale de la fonction alcène.<sup>[125]</sup> La protonation de l'alcène forme le carbocation le plus stable puis l'attaque nucléophile de l'alcyne sur ce carbocation conduit à la formation d'un cation vinylique qui peut ensuite être piégé par un nucléophile. Cependant, en accord avec les résultats obtenus sur l'activation électrophile d'alcyne vis-à-vis de l'attaque d'aromatiques carbonés, nous sommes en mesure de se poser la question suivante :

Est-il possible d'inverser la réactivité de l'étape de protonation avec un acide de Brønsted sur les énynes ?

En effet, l'utilisation de groupements directeurs peut enrichir la triple liaison et la rendre plus basique. Est-ce suffisant pour observer une inversion de la chimiosélectivité de l'étape de protonation et « mimer » la sélectivité observée avec les acides de Lewis carbophiles.

## 5.2 Synthèses d'énynes pour la réaction catalytique de carbocyclisation intramoléculaire

---

### 5.2.1 Synthèse d'énynes trisubstitués pour l'étude de la cycloisomérisation catalysée par les acides de Brønsted

Pour vérifier que la cycloisomérisation énantiosélective soit possible avec des alcynylstyrènes, la synthèse de substrats possédant un substituant vinylique en ortho sur l'aryle terminal a été réalisée. La synthèse de ce type de substrat permettra dans un premier temps de vérifier le concept de réaction de cycloisomérisation d'énynes.

En nous basant sur la structure des substrats utilisés pour les réactions d'hydroarylation intramoléculaires, nous avons suivi la rétrosynthèse suivante (Figure 206). L'introduction de la fonction alcyne repose sur une réaction de couplage croisé de Sonogashira entre le 2-bromobenzaldéhyde et l'éthynylaryle. La fonction alcène est introduite par une réaction de Wittig sur la fonction aldéhyde.

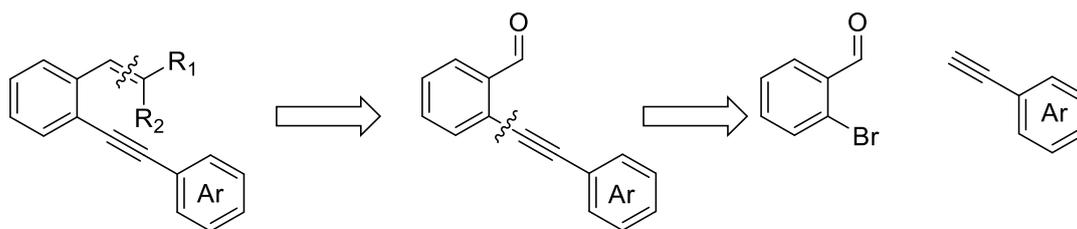


Figure 206 Rétrosynthèse des 2-alcynylstyrènes

Tout d'abord, la réaction de Sonogashira entre le 2-bromobenzaldéhyde et deux isomères de l'éthynylanisole a été engagée dans la triéthylamine à 50°C pendant 1 nuit en présence d'une quantité catalytique de complexe de palladium et de cuivre (Figure 207). Le produit de couplage **396** a été obtenu avec un rendement de 91% tandis que le produit **397** a été obtenu avec un rendement de 34%.

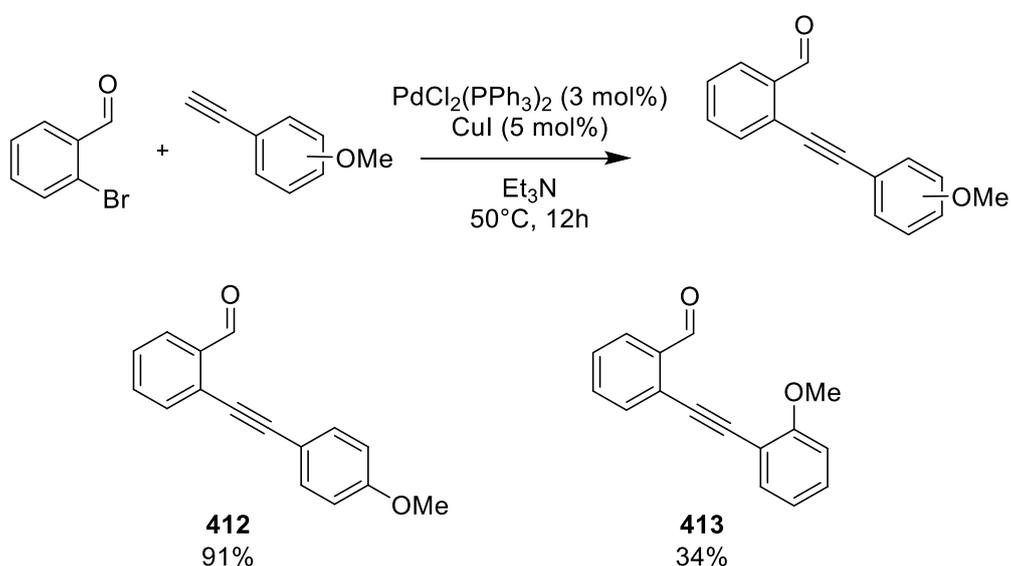


Figure 207 Réaction de Sonogashira pour la synthèse des produits **412** et **413**

Une réaction de Wittig, entre l'aldéhyde synthétisé à l'étape précédente et l'iodure d'isopropyltriphenylphosphonium, en présence d'une base forte comme le n-butyllithium permet d'obtenir les substrats **414** et **415** avec des rendements respectifs de 48% et 65% (Figure 208).

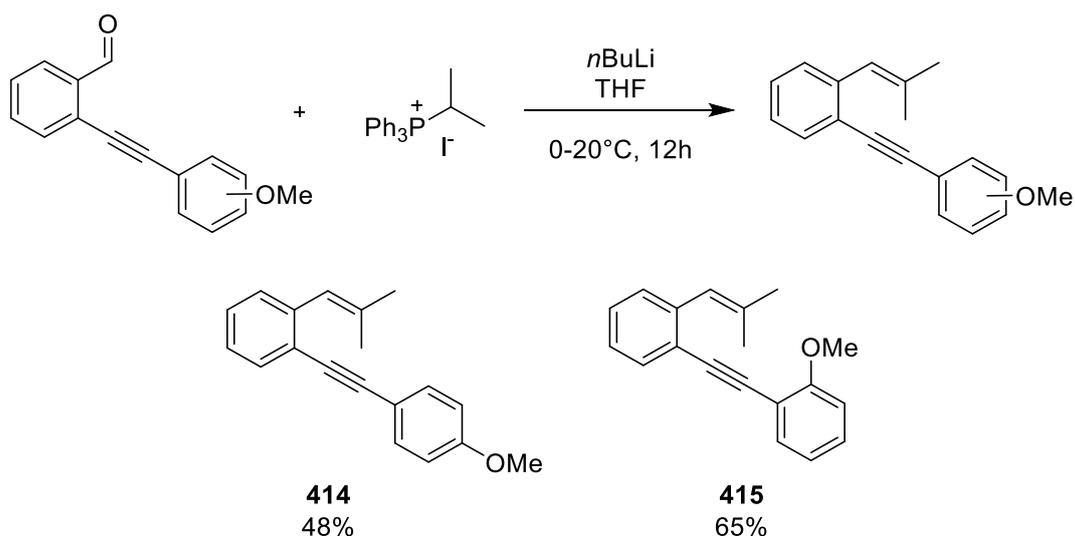


Figure 208 Réaction de Wittig pour la synthèse des produits **415** et **416**

## 5.2.2 Synthèse d'énynes pour la cycloisomérisation énantiosélective catalysée par les acides de Brønsted

Deux familles de substrats pour la réaction de cycloisomérisation catalysée par les acides de Brønsted ont été étudiées. La première famille d'énynes est composée d'un groupement directeur pouvant créer des liaisons hydrogènes, fonction alcool, avec le catalyseur comme décrit pour la réaction d'hydroarylation énantiosélective d'alcynes et d'un alcène trisubstitué pour jouer le rôle de nucléophile. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la rétrosynthèse suivante (Figure 209).

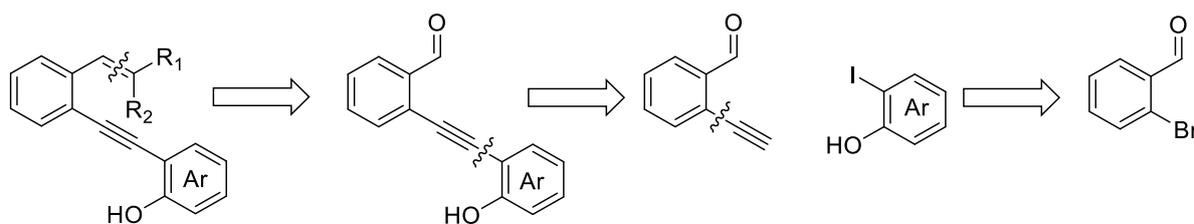


Figure 209 Schéma rétrosynthétique d'énynes substituées par un dérivé phénolique

Une première réaction de Sonogashira suivi d'une déprotection du groupement protecteur triméthylsilyyle permet d'introduire le groupement alcynyl sur le 2-bromobenzaldéhyde. Ensuite, une seconde étape de Sonogashira permet d'introduire le groupement directeur de notre choix. Le groupement directeur sera « protégé » par un groupement acétate lorsque le 2-naphtol sera sélectionné comme groupement directeur car, il s'avère que la réaction de Sonogashira est plus efficace lorsque la fonction phénol est protégée sous forme d'ester. Une étape de réaction de Wittig, permet ensuite de former l'alcène à partir du composé carbonylé.

Dans un premier temps, l'application de conditions de Sonogashira décrites dans la littérature, ont permis d'obtenir avec un rendement quantitatif l'intermédiaire **416**.<sup>[217]</sup> Une seconde étape de déprotection en présence d'une base dans le méthanol a été réalisée en seulement 20 minutes pour donner le produit **417** avec un rendement de 78%. Le temps de réaction a été optimisé car lorsque la réaction est laissée agiter pendant 12 heures, seul le 1-méthoxy-3-méthylène-1,3-dihydroisobenzofurane, **418**, est formé avec un rendement quantitatif (Figure 210).

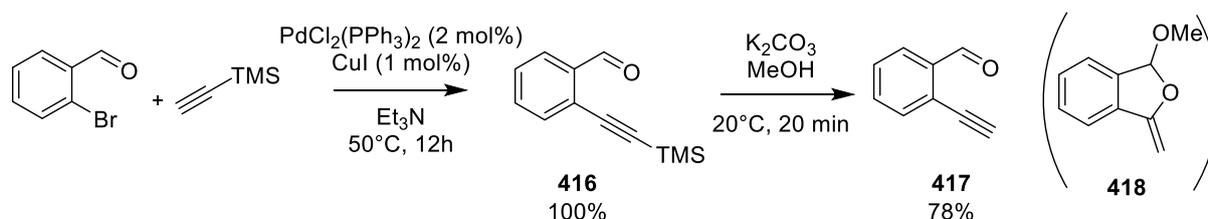


Figure 210 Synthèse du substrat **417**

L'intermédiaire **418** sera par la suite engagé avec un dérivé iodé possédant un groupement directeur hydroxyle permettant d'interagir et de polariser la triple liaison carbone-carbone comme expliquée auparavant. L'intermédiaire **419** a été obtenu par couplage de Sonogashira entre l'alcyne vrai **417** et l'intermédiaire **186**. Une réaction de Wittig en milieu basique permet d'obtenir l'ényne **420** à partir de l'intermédiaire **419** et un sel de phosphonium avec un rendement de 35%. Les conditions basiques de la réaction de Wittig permettent de réaliser la transestérification pour obtenir le groupement directeur 2-naphtolyle (Figure 211).

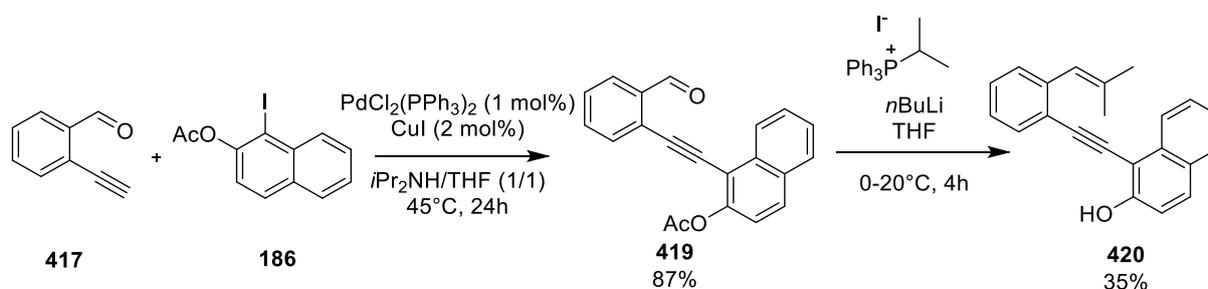


Figure 211 Synthèse du substrat **420**

L'intermédiaire **417** a également été engagé dans une réaction de Sonogashira avec le 2-iodophénol dans des conditions standards (Figure 212). Le substrat **421** est obtenu avec un rendement de 85%.

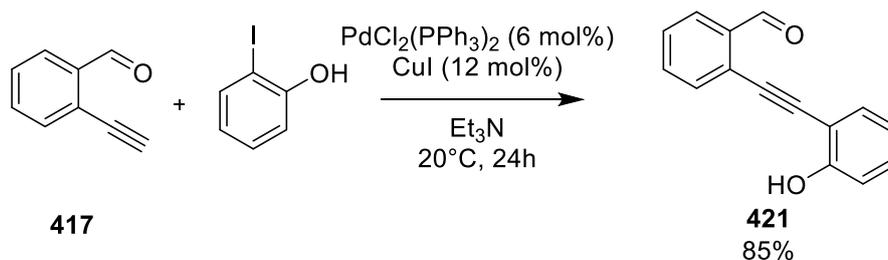


Figure 212 Synthèse de l'intermédiaire **421**

L'intermédiaire carbonylé **421** a ensuite été engagé dans une réaction de Wittig avec dans un premier temps, une étape de déprotonation du phénol par l'hydrure de sodium. Cette étape permet d'éviter la protonation de l'ylure de phosphore engagé dans cette réaction. L'ényne **422** est obtenu avec un rendement de 73% après 4h de réaction à température ambiante (Figure 213).

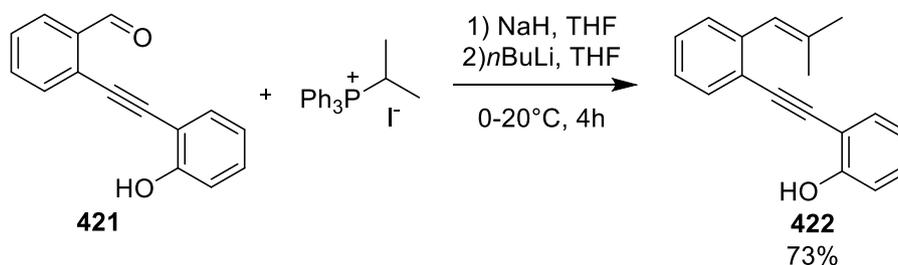


Figure 213 Réaction de Wittig pour la synthèse de l'ényne **422** à partir de l'intermédiaire **421** et d'iodure d'isopropyltriphenylphosphonium

Une stratégie de synthèse analogue à la première décrite a été envisagée pour synthétiser des énynes issues de la 2-iodoacétophénone qui par une réaction de Sonogashira et une réaction de Wittig permet d'obtenir les synthons d'énynes qui, couplés à **186** par réaction de Sonogashira, donnent les substrats qui seront engagés dans des réactions de cycloisomérisation énantiosélective (Figure 214).

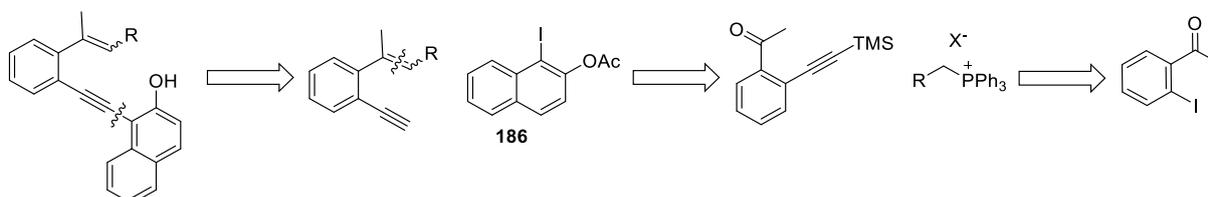


Figure 214 Rétrosynthèse de substrat pour la réaction de cycloisomérisation énantiosélective d'énynes

Tout d'abord, un couplage de Sonogashira entre la 2-iodoacétophénone et le triméthylsilyléthyn dans des conditions décrites dans la littérature donne l'intermédiaire **423** avec un rendement quantitatif (Figure 215).<sup>[218]</sup>

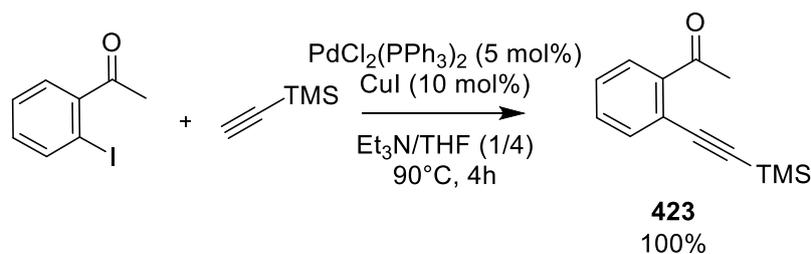


Figure 215 Réaction de Sonogashira pour la synthèse de l'intermédiaire **423**

Cet intermédiaire est ensuite engagé dans deux réactions de Wittig avec différents sels de phosphonium dans des conditions décrites dans la littérature.<sup>[219]</sup>

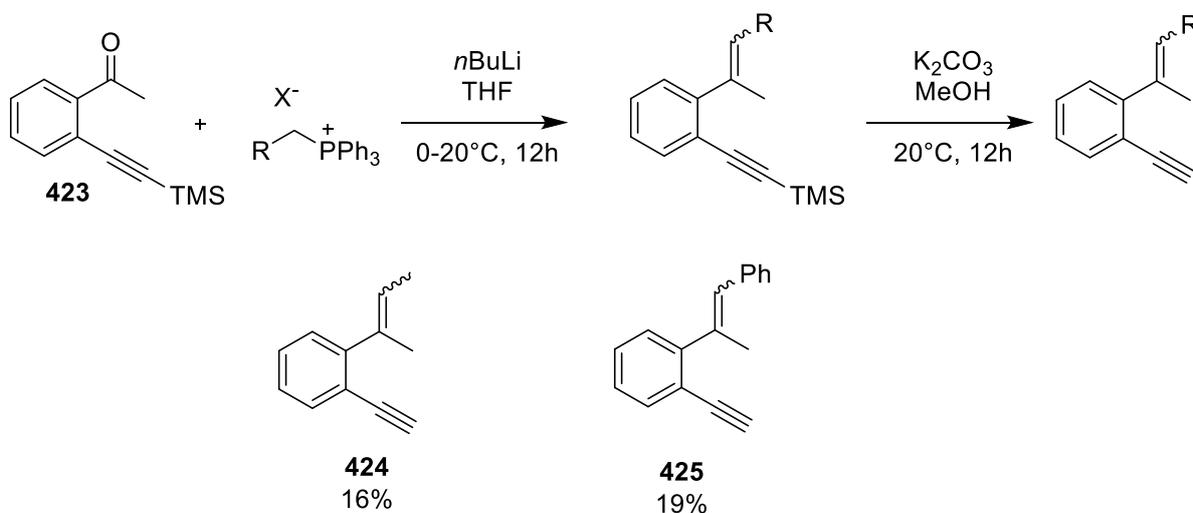


Figure 216 Conditions de la réaction de Wittig pour la synthèse d'énynes

Les intermédiaires **424** et **425** ont été obtenus avec des rendements faibles de 16% et 19% par des conditions non optimisées (Figure 216). Les intermédiaires **424** et **425** sont engagés dans des réactions de Sonogashira dans les conditions développées au laboratoire suivies d'une transestérification pour donner les énynes **426** et **427** avec des rendements sur deux étapes de 14 et 27 % respectivement (Figure 217).

Aucune étude n'a été réalisée à ce jour afin de confirmer la stéréochimie des produits **426** et **427**. Néanmoins, l'interprétation des analyses RMN  $^1\text{H}$  donne un aperçu de la stéréochimie. Le rapport stéréochimique *E/Z* du produit **427** serait de 98/2. Tandis que le produit **426** présente un rapport stéréochimique *E/Z* plus faible de 70/30. L'encombrement stérique du groupement phényle étant plus important que le groupement méthyle cela explique le résultat obtenu. La réaction de Wittig n'étant pas stéréosélective ceci explique les résultats obtenus. Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons serait plus appropriée afin d'obtenir sélectivement l'alcène *E*.

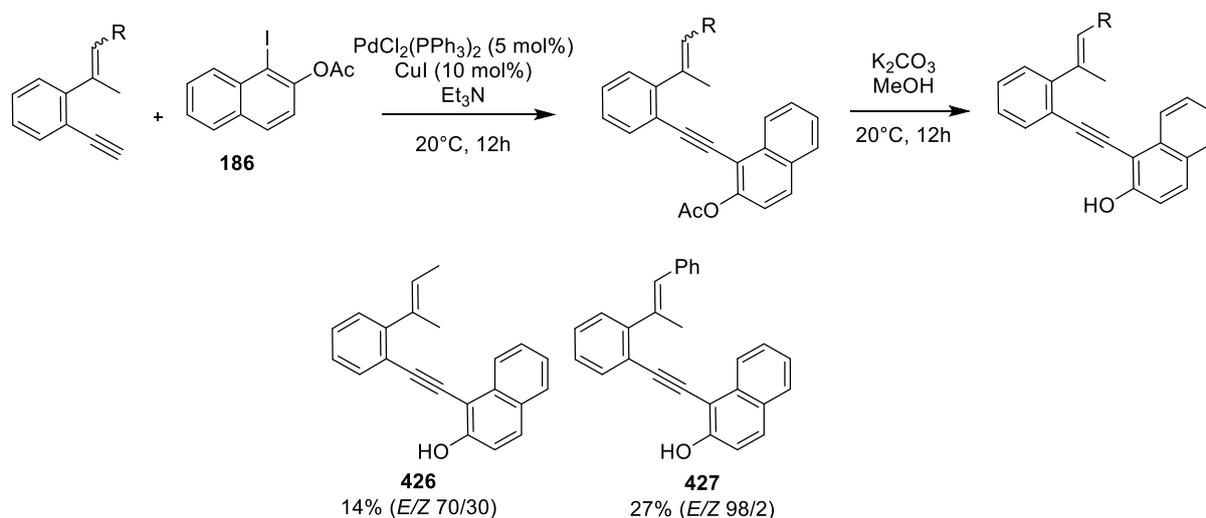


Figure 217 Synthèse des substrats **426** et **427**

### 5.2.3 Synthèse d'énynes cycliques pour la cycloisomérisation énantiosélective catalysée par les acides de Brønsted

Une famille d'énynes synthétisée composée d'alcènes cycliques, jouant le rôle de nucléophile, permettra d'obtenir des composés polycycliques atropoisomères. Nous nous sommes orientés vers la rétrosynthèse présentée ci-dessous (Figure 218). Un couplage de Suzuki entre l'intermédiaire **209** et un ester de boronate permet d'obtenir l'intermédiaire ényne après déprotection du groupement triméthylsilyle. Puis un couplage de Sonogashira entre le dérivé iodé **186** et l'intermédiaire ényne possédant une fonction alcyne vrai, suivie de la déprotection de la fonction acétate donne l'ényne avec un groupement directeur 2-naphtol.

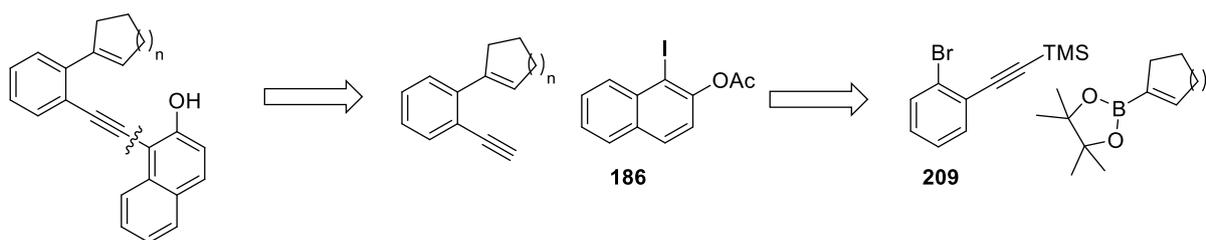
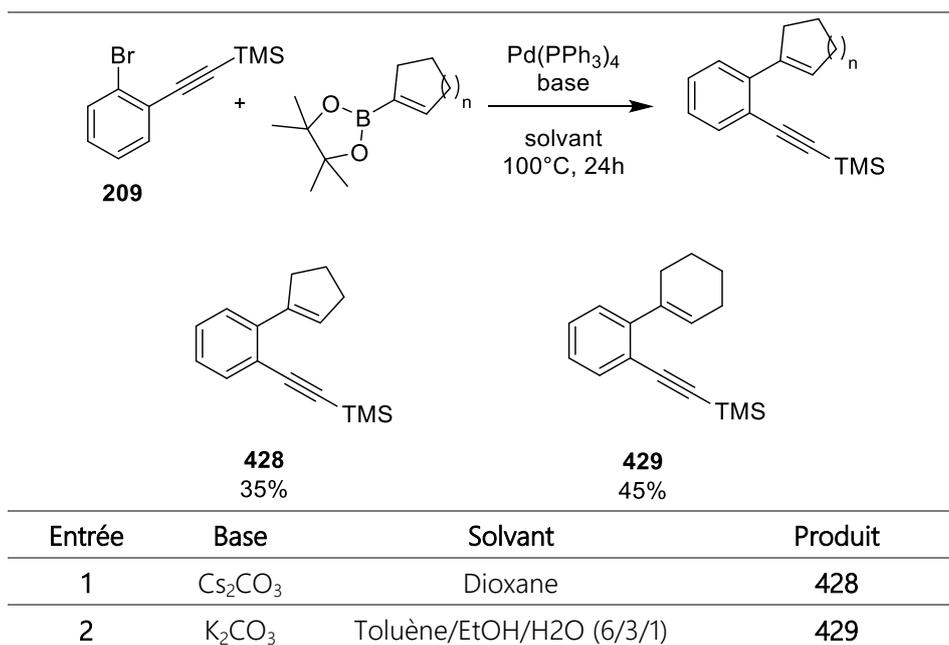


Figure 218 Rétrosynthèse d'énynes cycliques

Un couplage de Suzuki entre l'intermédiaire **209** et un ester de boronate cyclique commercialement disponible dans des conditions décrites dans la littérature a été réalisé en présence d'un complexe de palladium, d'une base à  $100^\circ\text{C}$  pendant 24h. Différentes conditions ont été utilisées en fonction de l'ester de boronate utilisé (Tableau 24).<sup>[211,220,221]</sup>

Tableau 24 Conditions de Suzuki pour la synthèse des intermédiaires **428** et **429**



Une étape de déprotection par le fluorure de potassium (KF) dans le méthanol à température ambiante a été utilisée pour obtenir l'alcyne vrai. En effet, l'affinité du fluor pour le silicium étant particulièrement forte, il permet de réaliser la déprotection du groupement triméthylsilyle dans des conditions douces comme pourrait le faire le TBAF. Cependant, l'avantage de l'utilisation du KF ne nécessite pas de purification par colonne chromatographique (Figure 219).<sup>[222]</sup>

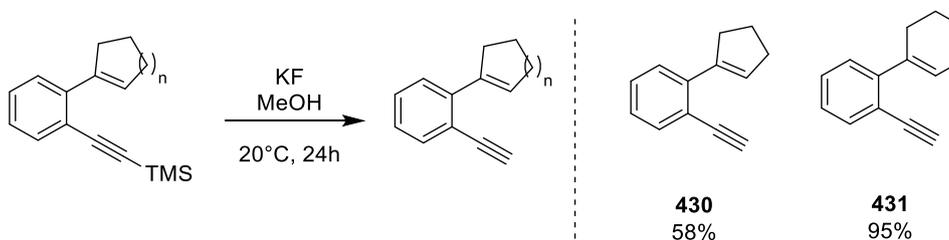


Figure 219 Réaction de déprotection d'alcynes silylés par une source de fluorure

Les alcynes terminaux, **430** et **431**, sont ensuite engagés dans une réaction de Sonogashira avec l'intermédiaire **186** dans des conditions préalablement décrites. Une étape de déprotection permet d'obtenir les 2-naphtols **432** et **433**. Sans optimisation de la réaction de Sonogashira, nous obtenons un rendement respectif de 24% pour **432** et 45% pour **433** (Figure 220).

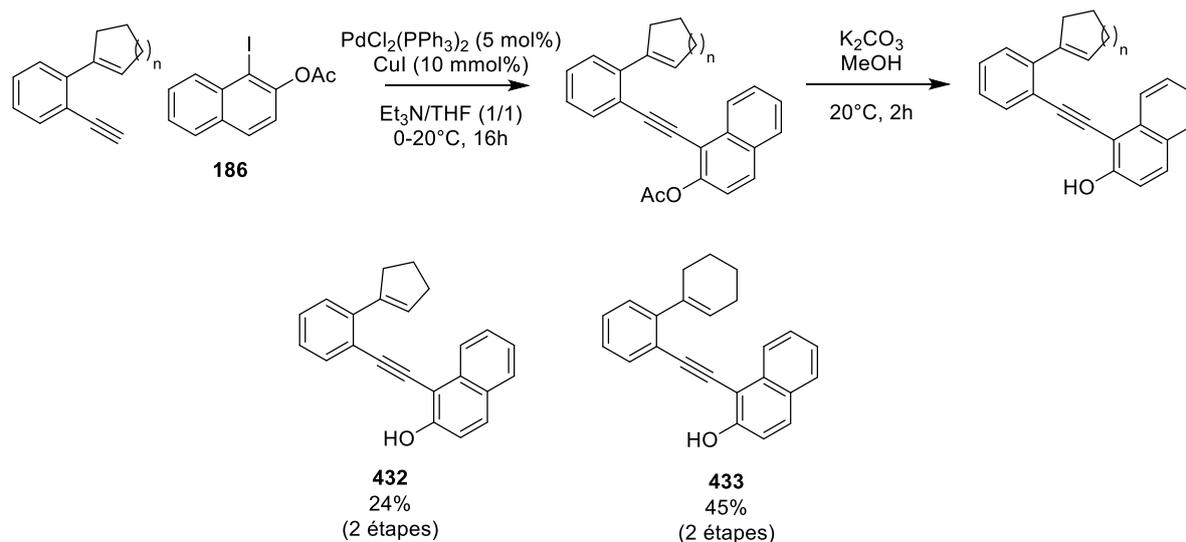


Figure 220 Couplage de Sonogashira suivi d'une étape de déprotection pour la synthèse de **432** et **433**

L'ester de boronate du cycloheptène n'étant pas disponible, nous avons opté pour la stratégie suivante (Figure 221). Une réaction d'addition entre un réactif de Grignard et la cycloheptanone permet d'obtenir l'alcool intermédiaire **434** avec un rendement de 46%.<sup>[223]</sup> L'étape de déshydratation par l'acide para-toluènesulfonique au reflux du toluène permet d'obtenir l'alcène **435** avec un rendement de 47%. Ensuite, une étape d'échange halogène lithium donne accès à l'intermédiaire iodé **436** avec un rendement de 89%. Une étape de Sonogashira permettant d'introduire le groupement alcynyle, la déprotection du groupement silyle en milieu basique suivie d'une réaction de Sonogashira avec **186** donne le composé **439** avec un rendement de 24% sur trois étapes. Une ultime étape de transestérification permet d'obtenir l'ényne **440** avec un rendement de 46%. Les rendements des réactions sont relativement faibles mais aucune optimisation n'a été faite pour améliorer ces derniers.

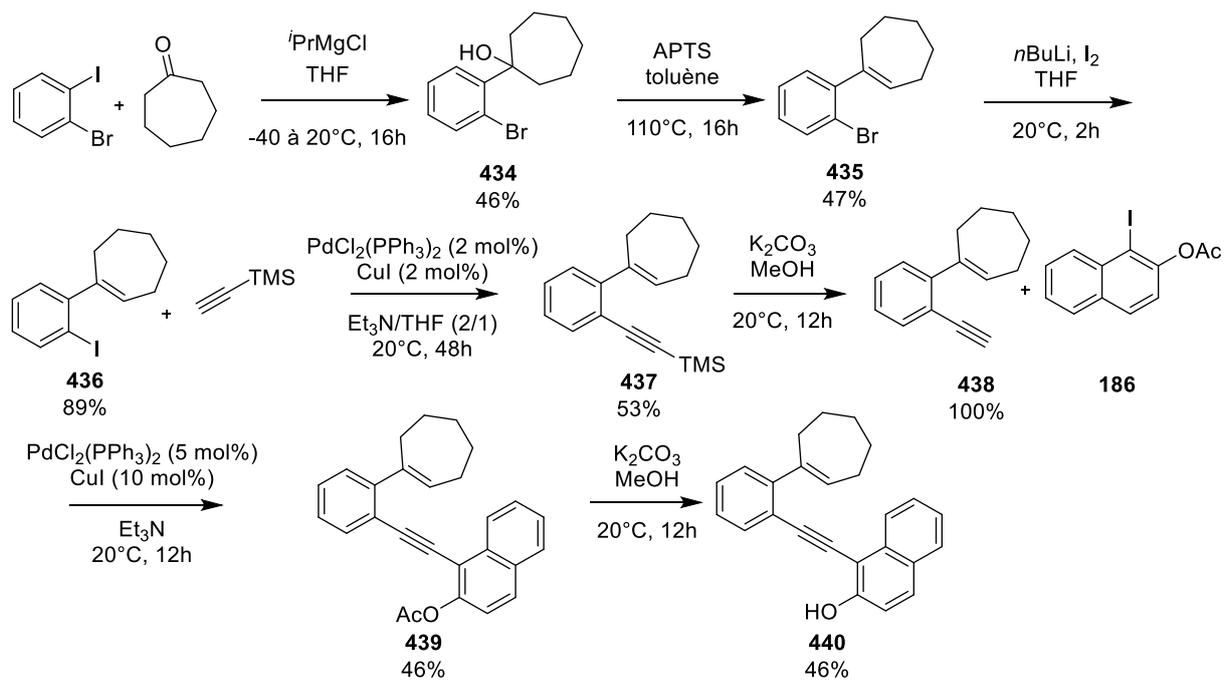


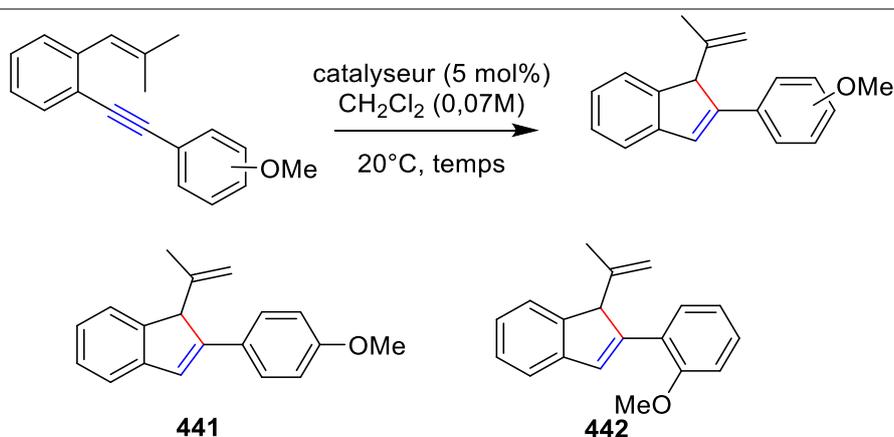
Figure 221 Synthèse multi-étapes de l'ényne **440**

## 5.3 Mise au point des conditions catalytiques de réactions de carbocyclisation d'énynes

### 5.3.1 Mise au point des conditions catalytiques

Après avoir synthétisé les différents substrats, l'étude de cycloisomérisation de ces énynes en présence de quantités catalytiques d'acides de Brønsted achiraux a été engagée. Les réactions de mises au point des conditions catalytiques ont été réalisées à une concentration intermédiaire de 0,07 mol.L<sup>-1</sup> en comparaison des réactions d'hydroarylations d'alcyne énantiosélectives.

Tableau 25 Conditions de réaction de cycloisomérisation des énynes **415** et **416**



Entrée	Substrat	Catalyseur	Temps	Produit	Rdt
1	<b>415</b>	TfOH	120 h	<b>441</b>	76%
2 <sup>A</sup>	<b>415</b>	PNBSA	120 h	<b>441</b>	28%
3	<b>416</b>	PNBSA	120 h	<b>442</b>	0%

<sup>A</sup>conversion RMN <sup>1</sup>H

La réaction de cycloisomérisation du substrat **415** en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluorométhanesulfonique a donné le produit **441** avec un rendement de 76% après une semaine (Tableau 25, entrée 1). Ce résultat prouve que la cycloisomérisation fonctionne avec une quantité catalytique d'acide de Brønsted et procède bien par une protonation initiale de l'alcyne. Le substrat **415** a également été engagé avec le PNBSA, après 120 heures de réaction, une conversion de 28% a été obtenue. Cet exemple permet de démontrer que des catalyseurs dont le pKa est plus faible sont capables de réaliser la cycloisomérisation d'énynes (Tableau 25, entrée 3). Le substrat **416** en présence de PNBSA en quantité catalytique n'a donné aucune trace du produit de cycloisomérisation après 120 heures de réactions (Tableau 25, entrée 3).

Pour améliorer les rendements et diminuer les temps de réactions, nous avons décidé d'augmenter la concentration en la fixant à 0,25 mol.L<sup>-1</sup>, soit la même concentration que celle utilisée dans les réactions d'hydroarylation intramoléculaire énantiosélectives.

Nous avons ensuite engagé les substrats possédant les groupements directeurs 2-phénolyle et 2-naphtolyle.

Tableau 26 Conditions de réaction de cycloisomérisation des énynes **421** et **423**

Entrée	Substrat	Catalyseur	Temps	Produit	Rdt
1 <sup>A</sup>	<b>423</b>	TfOH	192 h	<b>445</b>	11%
2	<b>423</b>	PNBSA	192 h	<b>445</b>	55%
3 <sup>A</sup>	<b>421</b>	TfOH	120 h	<b>446</b>	84%
4	<b>421</b>	PNBSA	72 h	<b>444/446</b>	21%/55%

<sup>A</sup>conversion RMN <sup>1</sup>H

Malgré une réaction plus concentrée que les précédentes, nous remarquons que les temps de réaction pour obtenir une bonne conversion sont toujours aussi longs (Tableau 26). Initialement, le produit de cycloisomérisation du substrat **423** avec une quantité catalytique de TfOH devait nous offrir théoriquement le produit de cycloisomérisation mais après analyse nous avons obtenu le produit d'hydroalkoxylation **445** avec une conversion faible de 11% après 192 heures de réaction (Tableau 26, entrée 1). Le catalyseur PNBSA quant à lui nous a donné le produit d'hydroalkoxylation **445** malgré son acidité plus faible avec un rendement de 55%. (Tableau 26, entrée 2). Le substrat **421** fonctionnalisé d'un groupement naphtolyle a été engagé en réaction avec TfOH après 120 heures, le produit **446** a été obtenu avec un rendement de 84% (Tableau 26, entrée 3). Le substrat **421** avec 5 mol% de PNBSA a donné le produit d'hydroalkoxylation **446** avec un rendement de 55% et le diène **444** à hauteur de 21% (Tableau 26, entrée 4).

Le mécanisme de cette réaction repose sur une protonation initiale de l'alcyne pour conduire au vinyle cation **446** (Figure 222). L'attaque de l'alcène sur le vinyle cation permet la cyclisation du substrat et

conduit à la formation du cation tertiaire **447**. Ce cation peut être alternativement (i) piégé par l'attaque nucléophile de l'oxygène de la fonction phénol pour conduire au polycycle **445** qui résulte d'un processus domino (voie violette) ou (ii) conduire par élimination d'un proton sur le carbone en  $\alpha$  pour conduire au diène conjugué **443** (voie orange).

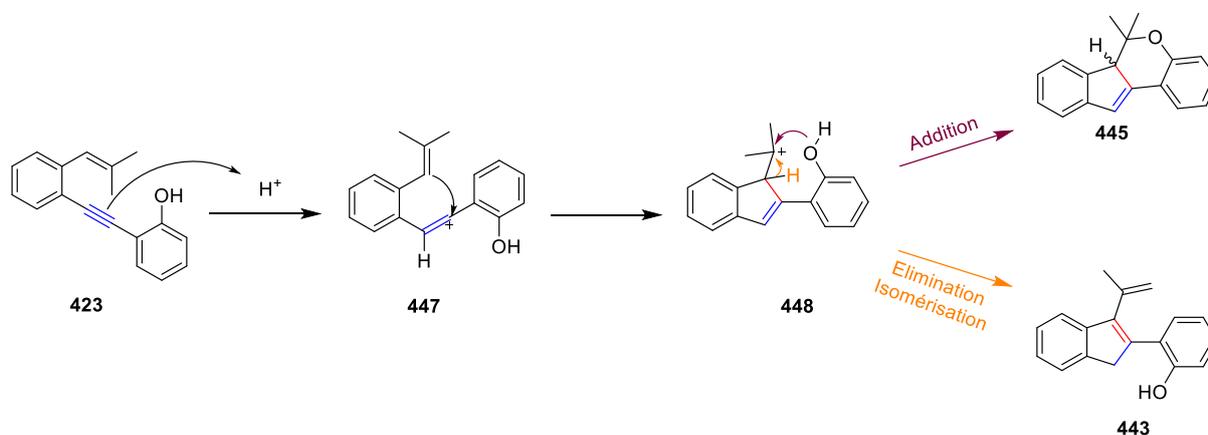


Figure 222 Mécanisme proposé pour la formation des produits **443** et **445**

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes des substrats **421** et **423** à concentration élevée conduisent à la formation de produits possédant un stéréocentre. Des atropoisomères sont obtenus lorsque le groupement directeur est suffisamment substitué pour générer de l'encombrement stérique et bloquer la libre rotation entre le groupement directeur et le motif indène.

### 5.3.2 Réaction de cycloisomérisation énantiosélective d'énynes catalysée par les acides de Brønsted

La réaction de cycloisomérisation des substrats **421** et **423** a été réalisée à une concentration plus faible que les réactions de cycloisomérisation précédentes. Le dichlorométhane étant très volatil et les quantités de substrats disponibles étant faibles, une concentration plus faible permet un meilleur contrôle de la concentration en fonction du temps de la réaction. Le catalyseur **261** qui a montré les meilleurs résultats pour la réaction d'hydroarylation énantiosélective d'alcyne a été sélectionné pour cette étude.

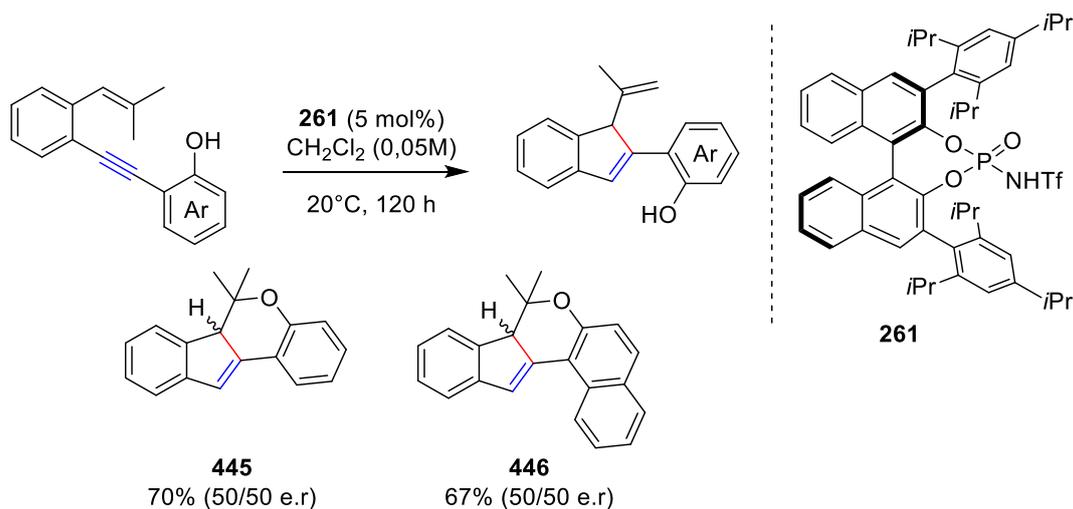


Figure 223 Réaction d'hydroalkoxylation catalysée par un acide de Brønsted chiral

Le produit **445** a été obtenu, à partir du substrat **423** en présence de 5 mol% de catalyseur dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 120 heures, avec un bon rendement de 70%, cependant aucun excès énantiomérique n'a été obtenu. Le produit **446** a été synthétisé avec un rendement de 67% à partir du substrat **421** dans des conditions catalytiques dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 120 heures. Malheureusement, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu pour ce produit comme pour l'exemple précédent (Figure 223).

Les substrats **433**, **434**, **441** et **428**, qui possèdent une substitution favorisant la cyclisation 6-*endo* ont été engagés dans des réactions de cycloisomérisation en présence de quantités catalytiques d'acides de Brønsted achiraux et chiraux (Figure 224).

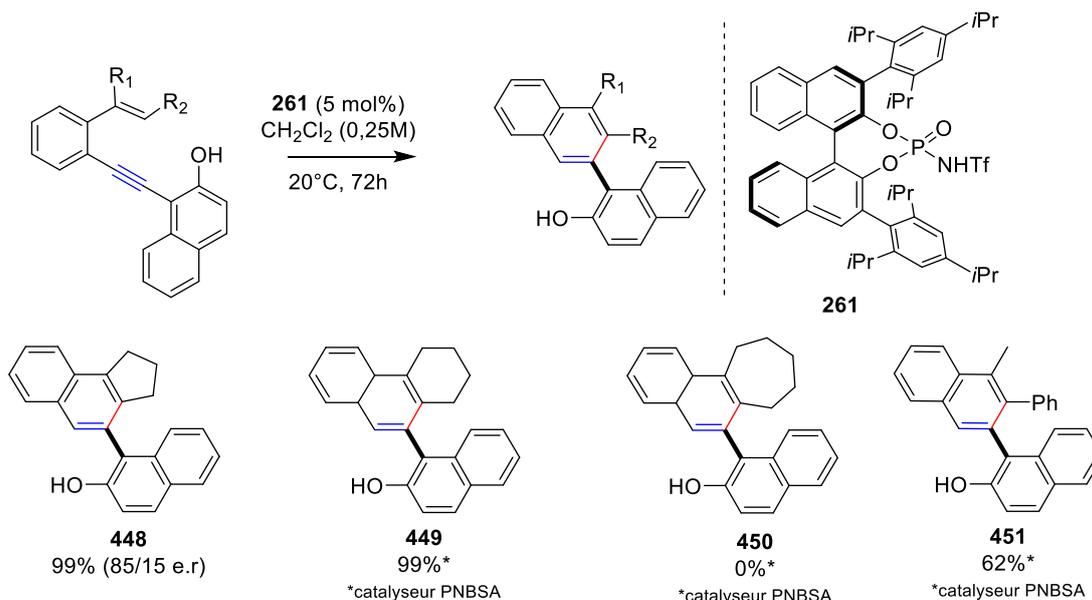


Figure 224 Réaction de cycloisomérisation d'énynes énantiosélective

Le substrat **433** possédant un motif cyclopentène a été engagé en catalyse avec l'acide **261** dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 72h. Le produit **448** a été obtenu avec un excellent rendement de 99% avec un excès énantiomérique encourageant de 70%. Le substrat **434** a quant à lui été engagé avec 5 mol% de PNBSA pour obtenir le produit **449** avec un rendement de 99%. La faible quantité de substrat, dû aux conditions non optimisées, n'a pas permis de réaliser un test en version énantiosélective. Le substrat **441** possédant un motif cycloheptène a été engagé dans une réaction de cycloisomérisation d'énynes et aucune trace du produit de carbocyclisation **450** n'a été obtenue. Après 72h de réaction, une huile noire visqueuse est formée et la décomposition totale du substrat est vérifiée par RMN  $^1\text{H}$ . L'hypothèse d'une réaction compétitive de polymérisation cationique est émise. Un alcène non cyclique, **428**, en guise de nucléophile a permis d'obtenir par une catalyse aux acides de Brønsted le naphthalène fonctionnalisé **451** avec un rendement de 62%. Le substrat **427** n'a pas encore été engagé en catalyse asymétrique.

Ces résultats montrent que la réaction de carbocyclisation d'énynes par protonation initiale de l'alcyne catalysée par les acides de Brønsted est possible dans des conditions douces et sans catalyseur à base de métaux, comme les acides de Lewis carbophiles, avec des rendements bons à excellents. Une énantiosélectivité intéressante a été obtenue en utilisant un substrat cyclisant selon le mode *6-endo* pour donner un dérivé de naphthalène atropoisomère. Pour les ényne cyclisant selon le mode *5-exo*, des diènes résultant de la réaction de cycloisomérisation ainsi que des éthers polycycliques résultant d'une réaction domino intramoléculaire ont pu être obtenus. Aucune énantiosélectivité n'a pu être mise en évidence lorsque des superacides de Brønsted chiraux ont été employés pour catalyser cette transformation.

Au laboratoire, nous avons développé une nouvelle méthodologie organocatalysée pour l'hydroarylation d'alcynes *via* l'activation électrophile de triple liaison carbone-carbone. Cette cycloisomérisation a montré son efficacité pour une grande variété de 2-(aryléthynyl)-1,1'-biphényle. La plupart des substrats engagés dans cette réaction catalysée par les acides de Brønsted ont permis d'obtenir des phénanthrènes fonctionnalisés avec des rendements atteignant 99% (Figure 1).

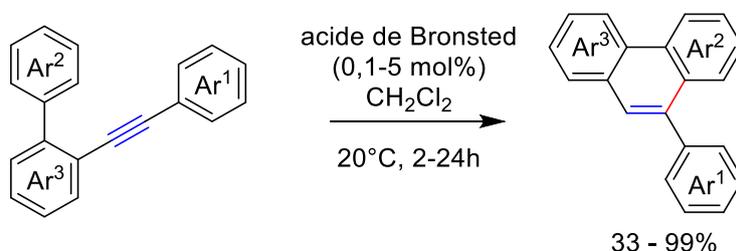


Figure 1 Réaction de 2-(aryléthynyl)-1,1'-biphényls pour la synthèse de phénanthrènes par activation électrophile d'alcyne catalysée par des acides de Brønsted.

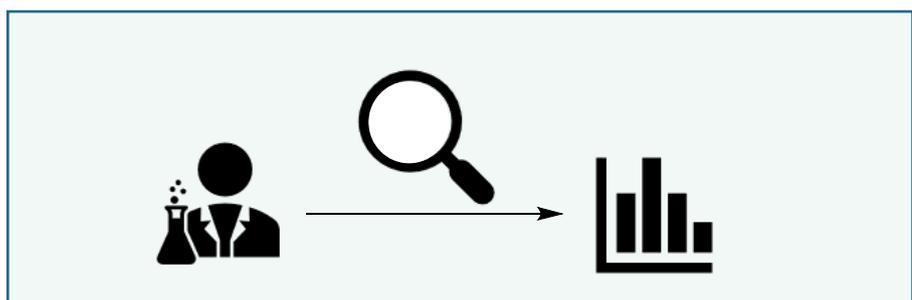
Cette réaction suit plusieurs des principes de la chimie verte. D'une part, il s'agit d'une réaction catalysée par une faible quantité d'organocatalyseur (de 0,1 mol% à 5 mol%). D'autre part, la totalité des atomes de la molécule de départ se retrouve dans le produit final, l'économie d'atome est optimale en réduisant au maximum la production de composés dérivés. Enfin, la consommation énergétique est minimisée car la réaction ne nécessite aucun chauffage (température ambiante). Le respect de ces principes est une preuve de qualité de la méthodologie développée au laboratoire.

Néanmoins, il est nécessaire de quantifier la performance environnementale de cette réaction afin d'identifier des pistes d'améliorations et de la comparer avec des réactions alternatives. En effet, il existe un nombre important de réactions conventionnelles ou catalysées permettant d'obtenir des dérivés phénanthréniques, tel que le 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène : selon Scifinder® 5014 réactions permettent d'obtenir ce produit

Comme introduit dans le Chapitre 2 sur l'état de l'art des évaluations environnementales de réactions organiques, l'analyse du cycle de vie est une méthodologie holistique permettant d'évaluer les impacts environnementaux de produits chimiques sur l'ensemble de leur cycle de vie. Cependant, l'application de l'ACV pour des réactions du laboratoire peut s'avérer complexe. Le chapitre suivant introduit une procédure et un outil afin de simplifier les ACV de réactions organiques.

# Chapitre 6. Développement d'une procédure et d'un outil associé pour automatiser l'ACV de produits chimiques développés au laboratoire et mis à l'échelle industrielle.

Application à la synthèse d'aldol





## 6.1 Contexte

Afin de relever ces défis, nous proposons une procédure et un outil permettant de réaliser et d'automatiser facilement l'ACV d'un nouveau produit chimique à l'échelle industrielle avec les données d'entrée accessibles au laboratoire par le chimiste. Une telle procédure est basée sur la littérature relative à l'ACV et à la chimie qui fournit déjà des stratégies de modélisation pour les différentes étapes du cycle de vie d'un produit chimique.

La procédure et l'outil sont d'abord présentés dans la section méthodes en suivant les trois premières phases de l'ACV. Ils sont ensuite testés sur une étude de cas (section matériels) : l'analyse comparative de différents systèmes catalytiques pour produire le 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one, un aldol couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique. La section résultats permet d'illustrer les différentes analyses fournies par l'outil : analyse de contribution et analyse de sensibilité pour une réaction donnée, et comparaison des différents systèmes catalytiques.

## 6.2 Méthodes : procédure et outil associé

---

### 6.2.1 Objectifs et champ de la procédure

L'objectif général de la procédure et de l'outil associé est de prédire les impacts environnementaux potentiels générés par la production industrielle d'un produit chimique en phase de développement au laboratoire. Les résultats d'une telle procédure permettent au chimiste de :

- Prédire les impacts de sa réaction à l'échelle industrielle à partir d'un nombre limité de données disponibles à l'échelle du laboratoire,
- Identifier des pistes d'éco-conception pour les voies de synthèse qu'il conçoit ;
- Comparer les impacts de plusieurs voies de synthèse ;
- Comparer les impacts de ces voies de synthèse avec les voies alternatives trouvées dans la littérature ou dans l'industrie.

La fonction des systèmes étudiés est la production d'un produit chimique de l'industrie de la chimie fine ou pharmaceutique, et l'unité fonctionnelle correspondante est « produire 1 kg de produit chimique ».

Une évaluation dite « du berceau à la porte » est effectuée : la production des matières premières et du produit chimique étudié sont prises en compte tandis que les étapes de distribution, d'utilisation et de fin de vie du produit étudié ne sont pas incluses car elles ne sont pas nécessairement connues par le chimiste et sont considérées similaires pour un même produit ayant des voies de synthèse différentes (Figure 225).

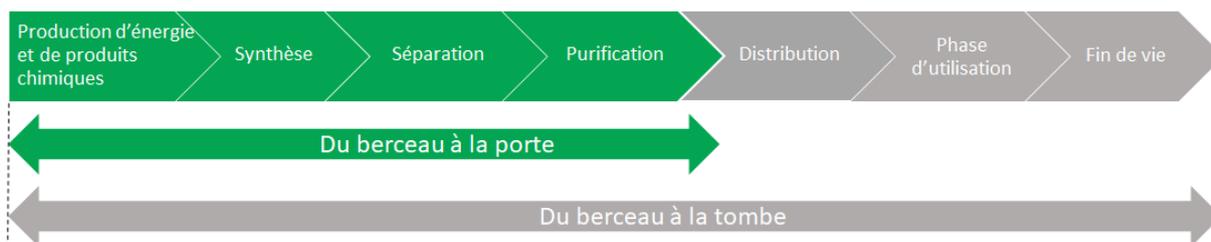


Figure 225 Frontières des systèmes du « berceau à la porte » et du « berceau à la tombe » pour un produit chimique

L'inventaire du cycle de vie (ICV en français, et noté LCI dans la suite du texte, pour life cycle inventory) est établi à partir des informations trouvées dans les protocoles de laboratoire ou dans la littérature scientifique et mis à l'échelle industrielle selon la procédure expliquée dans la section 6.2.2. Pour ce faire, nous avons suivi et adapté le cadre de travail de Piccinno et al. qui permet de mettre à l'échelle industrielle les données issues des informations du laboratoire.<sup>[152]</sup>

Notre démarche permet d'automatiser la procédure dans un outil Excel et ainsi calculer l'inventaire du cycle de vie et l'évaluation de l'inventaire du cycle de vie à partir des données du protocole de laboratoire et d'hypothèses. Notre démarche est valable pour le cas de la chimie fine. Les hypothèses de modélisation seront présentées dans la section 6.2.2.3 pour produire l'inventaire de premier-plan à l'échelle industrielle et dans la section 6.2.2.4 pour sélectionner l'inventaire d'arrière-plan à partir des bases de données et d'outils de modélisation.

Les impacts environnementaux sont ensuite caractérisés à partir des méthodes d'évaluation d'impacts du cycle de vie ReCiPe Midpoint et Endpoint (H). Cette méthode a été choisie car elle repose sur des modèles environnementaux actualisés récemment (en 2016) et est adaptée au contexte européen. La modélisation des impacts se fait dans l'outil Excel. Toutes ces différentes étapes pour générer les données d'inventaire de cycle de vie et calculer l'évaluation de cycle de vie sont résumées dans la Figure 226 et la section 6.2.4.

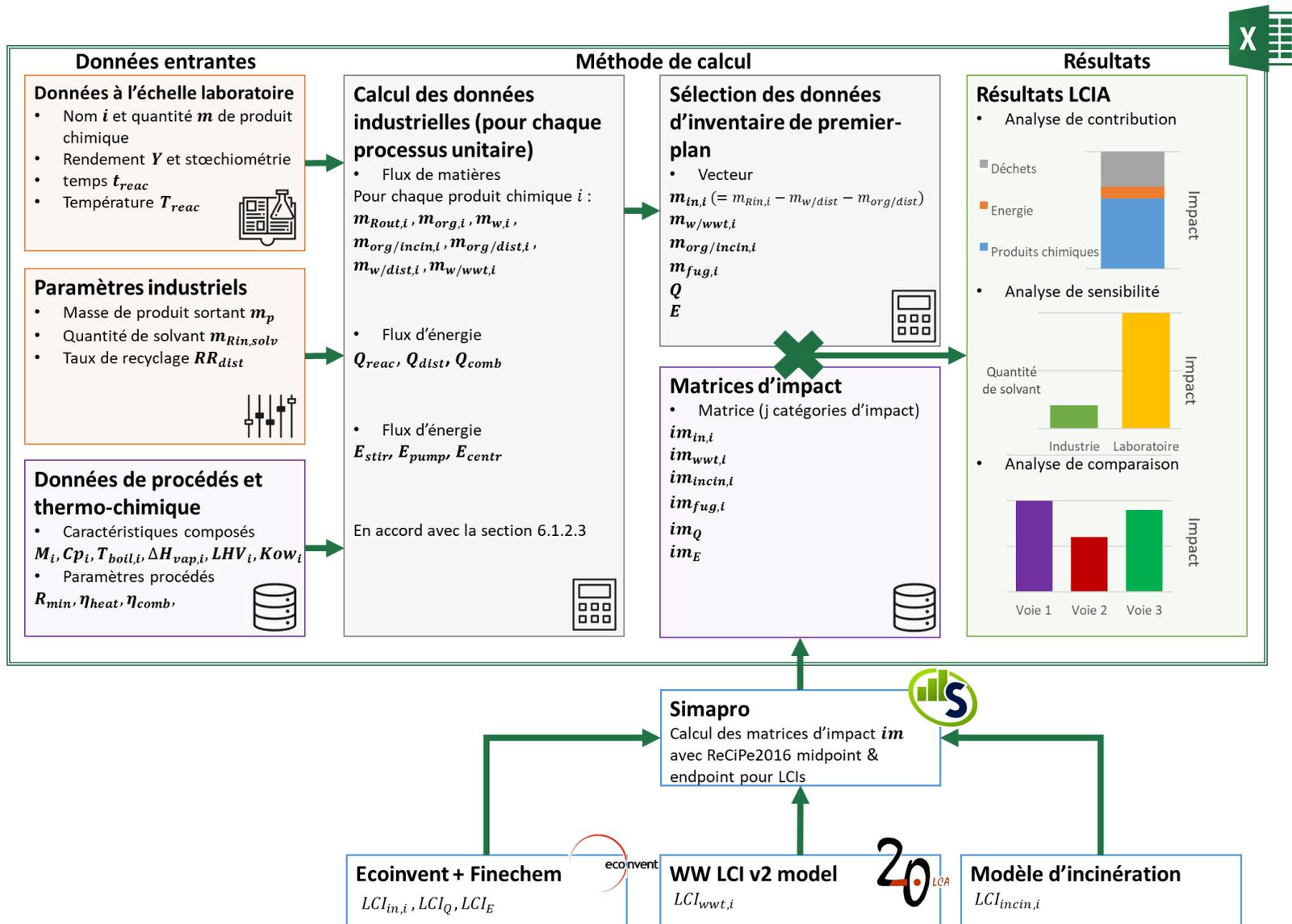


Figure 226 Schématisation de la procédure implémentée dans un outil Excel permettant la génération des données d'inventaire et des résultats d'impact pour une réaction chimique

---

## 6.2.2 Inventaire du cycle de vie (LCI)

### 6.2.2.1 Diagramme des processus unitaires

À l'échelle du laboratoire, les différentes étapes de la synthèse d'un produit chimique sont généralement les suivantes :

- Réaction ;
- Séparation de la phase organique et de la phase aqueuse ;
- Purification du produit d'intérêt à partir de la phase organique (chromatographie sur colonne, distillation, etc.) ;
- Les phases aqueuses et organiques restantes sont gérées par des services externes au laboratoire.

A l'échelle industrielle, nous avons considéré un diagramme commun qui est habituel pour une production de chimie fine, incluant les processus unitaires suivants (Figure 227) :

- Réaction ;
- Séparation des phases organiques et aqueuses ;
- Distillation de la phase organique pour purifier le(s) produit(s) et récupérer les réactifs et/ou solvants en excès ;
- Incinération des réactifs et solvants restants non récupérés de la distillation ;
- Distillation de la phase aqueuse pour récupérer les réactifs et les solvants ;
- Traitement des eaux usées de la phase aqueuse restante.

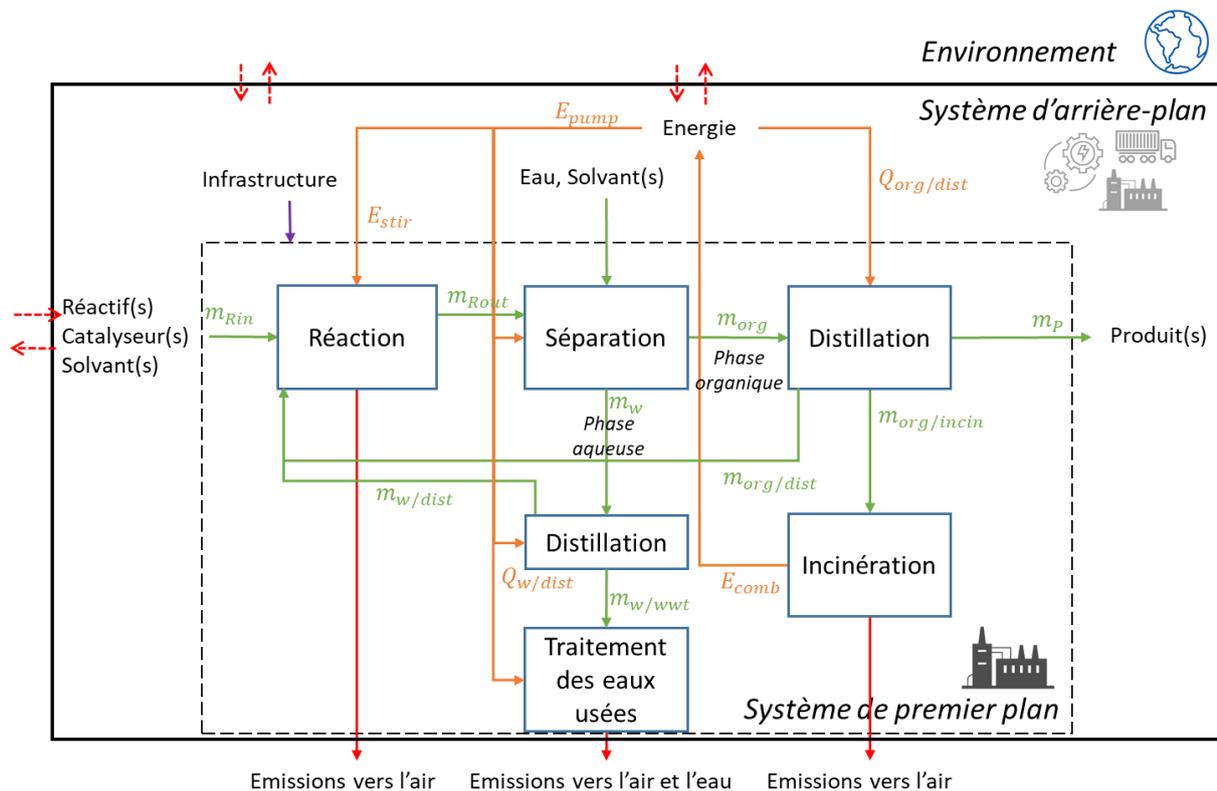


Figure 227 Diagramme des processus unitaires de la production de produits chimiques à l'échelle industrielle

### 6.2.2.2 Données d'entrée issues du protocole de laboratoire

Les paramètres suivants sont recueillis à partir du protocole conçu par le chimiste ou dans la littérature :

- Nature de chaque produit chimique (solvants, réactifs, catalyseurs et produits) ;
- La stœchiométrie qui informe la quantité de réactifs ( $m_{Rin, reac}$ ) et de produits ( $m_{Rin, prod}$ ) ;
- Quantité de solvants ( $m_{Rin, solv}$ ) et de catalyseurs ( $m_{Rin, cat}$ ) ;
- Rendement  $Y$  de la réaction pour un produit donné ;
- Paramètres de cinétique ( $t_{reac, lab}$ ) (h) et température de la réaction ( $T_{reac, lab}$ ) (K).

Les paramètres de masse sont notés  $m$  (en kg) et représentent la somme des masses de toutes les substances dans un flux spécifique du processus de production. La masse d'une substance spécifique  $i$  est notée  $m_i$ .

---

### 6.2.2.3 Inventaire de premier plan à l'échelle industrielle

Les processus unitaires décrits dans la Figure 227 impliquent des intrants directs de la technosphère, des sorties vers la technosphère et dans l'environnement. Les intrants de la technosphère sont les flux de matières (généralement les produits chimiques), les flux d'énergie (chaleur et électricité) et d'autres activités de support tels que les infrastructures. Les rejets dans l'environnement comprennent les émissions fugitives des processus et les émissions provenant du traitement des déchets (incinération et traitement des eaux usées).

Le calcul de ces flux à l'échelle industrielle à partir du protocole de laboratoire se fait selon la procédure et l'hypothèse suivantes, pour chaque processus unitaire :

#### 6.2.2.3.1 Réaction

---

- Flux de matières

Les réactifs entrants dans le réacteur  $m_{Rin,react}$  (9) sont calculés à partir de la stœchiométrie, du rendement de la réaction et de la quantité de référence du produit sortant  $m_{Rout,prod}$  (fixée par défaut à 1kg) :

$$m_{Rin,react} = \frac{a * (n_{Rout,react} + n_{Rout,fug})}{Y} / M_{Rin,react} \quad (9)$$

Avec  $n_{Rout,react}$  qui est la quantité de matière sortant du réacteur correspondant à l'unité fonctionnelle choisie,  $n_{Rout,fug}$  la quantité de matière de produit émis dans l'environnement par émissions fugitive et  $a$  le coefficient stœchiométrique du réactif.

S'il y a un réactif en excès  $m_{Rout,react}$ , il est par défaut considéré comme égal à la valeur issue du protocole de laboratoire. La quantité de solvants à l'échelle du laboratoire n'est en général pas optimisée et est en large excès. Piccinno et al. proposent de considérer une valeur que 80 % de la quantité de solvants au laboratoire est utilisée à l'échelle. Cependant, cette valeur conduit généralement à une surestimation de la quantité de solvants utilisée dans l'industrie de la chimie fine. La quantité de solvants est déjà reconnue comme un facteur clé des impacts environnementaux dans l'industrie chimique.<sup>[224]</sup> Par conséquent, nous proposons de considérer une quantité par défaut de 10L de solvant/kg de produit dans le milieu réactionnel, valeur déterminée selon les avis d'experts qui nous ont confirmé cette information par entretien téléphonique. En cas d'utilisation multiple de solvants, la proportion de solvants est considérée égale à celle du laboratoire, avec un total de 10L de solvants/kg de produit. Comme la quantité de solvants peut être un facteur important dans les impacts générés par un produit chimique, la quantité de solvants est un paramètre clé de l'analyse de sensibilité conduite dans l'étape d'évaluation des impacts.

Nous considérons également les émissions fugitives des substances présentes dans le milieu réactionnel avec un ratio d'émission de 0.2% des substances en présence, tel que considéré habituellement dans les bases de données d'ACV.<sup>[225]</sup>

A la sortie de l'étape de réaction, il y a un mélange  $m_{Rout}$  de :

- La quantité du produit de référence  $m_{p,react}$  ;
- La quantité excédentaire de réactifs  $m_{Rout,react}$  ;
- La quantité de solvants  $m_{Rout,solv}$  ;
- Le catalyseur  $m_{Rout,cat}$  ;

Les quantités de solvants et de catalyseurs en sortie du réacteur sont considérées égales à celles d'entrée. Il y a en général une phase organique et aqueuse.

- Détermination de la taille du réacteur

Les flux énergétiques (chauffage, agitation) dépendent de la taille du réacteur. Ce dernier est déterminé par le volume total du milieu réactionnel, qui est équivalent au volume total des substances dans le réacteur. Elle est calculée en divisant leurs masses  $m_{Rin,i}$  (kg) par leur densité (kg/L). Le volume réactionnel dépend de la masse du produit de référence  $m_p$ , qui est fixée à 1 kg par défaut. Cinq tailles de réacteurs peuvent être considérées : 100L, 500L, 1000L, 5000L et 10000L.<sup>[152]</sup>

- Flux d'énergie

Le chauffage nécessaire pour une réaction qui se produit à une température plus élevée que la température ambiante. L'énergie de chauffage  $Q_{reac}$  (10) est calculée avec l'équation suivante :

$$Q_{reac} = \frac{(\sum_i C_{p,i} * m_{Rin,i}) * (T_{reac} - T_0) + A * \frac{k_a}{S} * (T_{reac} - T_0) * t_{reac}}{\eta_{heat}} \quad (10)$$

Où  $C_{p,i}$  (J/kg/K) est la capacité thermique de la substance  $i$ ,<sup>[226]</sup>  $A * \frac{k_a}{S}$  (W/K) est le taux de déperdition de chaleur qui dépend de la taille du réacteur,<sup>[227]</sup>  $\eta_{heat}$  est l'efficacité de chauffage du réacteur et dépend également de la taille du réacteur.<sup>[228]</sup>

L'énergie électrique  $E_{stir}$  (kWh) pour l'agitation du milieu réactionnel est calculée avec l'équation (11) :

$$E_{stir} = \frac{k * \rho * t_{reac}}{3.6E^6} \quad (11)$$

Où  $t_{reac}$  (s) a déjà été défini.  $\rho$  (L/kg) est la densité moyenne dans le milieu réaction et est déterminée à partir des densités des substances, renseignées dans le WebBook NIST Chemistry.<sup>[229]</sup>  $k$  ( $m^5.s^{-3}$ ) est un paramètre dépendant des caractéristiques d'agitation et de la taille du réacteur tel que défini par Piccinno et al.<sup>[152]</sup>

Nous considérons également une énergie électrique pour  $E_{pump}$  (kWh) entre chaque processus unitaire avec 55 J/kg ou  $1,53E^{-5}$  kWh/kg. Par conséquent (12) :

$$E_{pump} = 1,53E^{-5} * m \quad (12)$$

### 6.2.2.3.2 Séparation des phases organique et aqueuse

---

- Flux de matières

L'objectif de la séparation des deux phases organique et aqueuse est la purification du produit d'intérêt. Elle nécessite souvent l'ajout de solvant ou d'eau. Comme dans le processus unitaire de réaction, les proportions de solvant utilisées pour la séparation à l'échelle laboratoire sont généralement plus importantes qu'à l'échelle industrielle. Nous considérons une quantité de 5 litres de solvant par kilogramme de produit pour ce processus unitaire, selon les avis d'experts contactés durant l'avancement de ces travaux. Les répartitions ( $m_{w,i}/m_{org,i}$ ) des substances chimiques dans les phases organique et aqueuse sont déterminées par leur coefficient de partage octanol-eau ( $K_{ow}$ ) et il est obtenu par l'équation suivante (13) :

$$\log Kow_i = \frac{[org_i]_{octanol}}{[org_i]_{water}} \quad (13)$$

La concentration étant fonction de la masse, on peut déterminer la quantité d'une substance  $i$  dans la phase aqueuse avec l'équation suivante qui découle de l'équation du coefficient de partage octanol-eau (14) et (15):

$$m_{i,w} = \frac{m_{Rout,i} \cdot V_w}{10^{\log Kow} \cdot V_{org} + V_w} \quad (14)$$

$$m_{i,org} = m_{Rout,i} - m_{i,w} \quad (15)$$

Où  $V_w$  et  $V_{org}$  (L) sont les volumes de phase aqueuse et organique, déterminés par la somme des volumes de solvants aqueux et organiques utilisés pour les processus de réaction et de séparation. Ils sont calculés à partir des masses des différents solvants (en kg) divisées par les densités  $\rho_i$ . Les  $\log Kow_i$  sont sans unité et sont extraits du modèle KOWWINTM du logiciel EPI SUITE™.<sup>[230]</sup> Nous considérons que le produit d'intérêt  $m_p$  se trouve exclusivement dans la phase organique.

- Flux d'énergie

Nous considérons une étape de centrifugation optionnelle pour le processus de séparation des phases dans le cas où l'une des phases est solide. L'énergie électrique  $E_{centr}$  (kWh) est calculée avec un rapport de 0,01 kWh.kg<sup>-1</sup> (16) :

$$E_{centr} = 0.01 \cdot m_{Rout} \quad (16)$$

### 6.2.2.3.3 Etape de distillation

---

- Flux de matières

A l'échelle industrielle, nous considérons l'utilisation d'une étape de distillation pour la purification et la récupération des solvants et des réactifs. Nous considérons également que les produits distillés, les réactifs en excès et les solvants sont valorisés avec un taux de recyclage  $RR_{org/dist}$  (sans unité) qui est fixé à 90% par défaut. La masse distillée et récupérée de chaque substance  $m_{org,i/dist,i}$  est calculée avec (17) :

$$m_{org/dist,i} = m_{org,i} \cdot RR_{org/dist} \quad (17)$$

Les autres produits chimiques ( $m_{org/incin,i}$ ) non recyclés sont éliminés par incinération, comme indiqué dans la section 6.2.2.3.4. Leur masse est calculée avec (18) :

$$m_{org/incin,i} = m_{org,i} \cdot (1 - RR_{org/dist}) \quad (18)$$

La phase aqueuse passe également par une phase de distillation optionnelle avec un taux de recyclage  $RR_{w/dist}$  pour récupérer les produits chimiques. La masse distillée et récupérée de chaque substance  $m_{w/dist,i}$  est calculée avec (19) :

$$m_{w/dist,i} = m_{w,i} \cdot RR_{w/dist} \quad (19)$$

Les substances restantes dans la phase aqueuse ( $m_{w/wwt}$ ) sont traitées par une station de traitement des eaux usées qui est détaillé dans la section 6.2.2.3.5. Leur masse est calculée avec (20) :

$$m_{w/wwt,i} = m_{w,i} \cdot (1 - RR_{w/dist}) \quad (20)$$

- Flux d'énergie

L'énergie nécessaire au chauffage lors de l'étape de distillation  $Q_{reac}$  est calculé à partir de l'équation suivante et est valable pour les phases aqueuse et organique (21) :

$$Q_{dist} = \sum_i \frac{C_{p,i} \cdot m_{org,i} \cdot (T_{boil,i} - T_0) + \Delta H_{vap,i} \cdot m_{org/dist,i} \cdot (1.2 \cdot R_{min} + 1)}{\eta_{heat} - 0.1} \quad (21)$$

Avec  $C_{p,i}$  ( $J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ ),  $m_{org,i}$  (kg) et  $T_0$  (K) qui ont été définis préalablement.  $T_{boil,i}$  (K) et  $\Delta H_{vap,i}$  (J/kg) sont respectivement la température d'ébullition et l'enthalpie de vaporisation du composé chimique  $i$ . Les deux valeurs sont extraites du WebBook NIST chemistry.<sup>[229]</sup>  $R_{min}$  est le taux de reflux minimum pour le processus de distillation et est fixé à 1,05.  $\eta_{heat}$ , l'efficacité de chauffage est fixée à 0,9 pour l'étape de distillation.

#### 6.2.2.3.4 Incinération

Nous considérons que les substances restantes dans la phase organique sont éliminées par incinération à l'échelle industrielle. L'énergie de combustion est récupérée pour être utilisée dans d'autres processus (tels que la distillation) et émet des émissions directes dans l'air.

- Energie de combustion récupérée

L'énergie récupérée par la combustion de chaque substance est calculée comme le produit entre leur masse incinérée, leur pouvoir calorifique inférieur (PCI) et l'efficacité de la récupération d'énergie (22).<sup>[231-233]</sup>

$$Q_{comb} = \sum_i E_{comb,i} = \eta_{comb} \sum_i m_{org/incin,i} \cdot PCI_i \quad (22)$$

Les valeurs de PCI sont extraites du WebBook NIST chemistry. Dans le cas où les PCI ne sont pas disponibles, ils peuvent être évalués en fonction de la composition élémentaire des molécules incinérées (Tableau 27).<sup>[234]</sup>

Tableau 27 Pouvoir Calorifique Inférieur théorique de quelques éléments périodiques

Élément	Pouvoir Calorifique Inférieur théorique MJ/kg
Carbone	34,016
Oxygène	-9,8324
Hydrogène	102,242
Azote	6,276
Soufre	19,08
Phosphore	25,104
Chlore	12,57

- Emissions dans l'air et activités de support pour l'incinération

Les émissions dans l'air et les activités de support (énergie, produits chimiques, traitement des résidus) pour l'incinération sont estimées sur la base du modèle développé par Doka qui est couramment utilisé en ACV.<sup>[235]</sup> Le modèle fournit un inventaire de cycle de vie spécifique  $LCI_{incin,atom,j}$  selon les éléments chimiques (C, N, P, Cl, Fe) des molécules incinérées. A partir de ce modèle,  $LCI_{incin,i}$  de chaque molécule peut être établi en fonction de sa composition élémentaire en termes de carbone, azote, phosphore, chlore et fer (23) :

$$LCI_{incin,i} = \sum_{j=atoms} m_{j,i} \cdot LCI_{incin,atom,j} \quad (23)$$

Avec  $m_{j,i}$  la masse d'élément  $j$  dans la molécule  $i$ .

#### 6.2.2.3.5 Traitement des eaux usées

Nous considérons que les substances restantes dans la phase aqueuse sont gérées sur place dans une station d'épuration des eaux industrielles. Un tel service nécessite de l'énergie, des produits chimiques, le traitement des boues et génère des émissions dans l'environnement. Les données d'inventaire sont modélisées grâce à un outil d'inventaire du cycle de vie des eaux usées développé par Kalbar *et al.* et Muñoz *et al.*<sup>[233,236]</sup> Cet outil génère des données complètes en fonction des substances à traiter dans une station d'épuration. Nous avons utilisé cet outil pour obtenir l'inventaire du cycle de vie spécifique des substances  $i$   $LCI_{wwt,i}$ . Cet outil nécessite des données spécifiques aux produits chimiques qui ont été extraites du logiciel EPI Suite<sup>TM</sup>.<sup>[230]</sup>

#### 6.2.2.4 Inventaire d'arrière-plan

Une fois l'inventaire de premier plan modélisé, il est nécessaire de connaître le LCI relatif aux processus intervenant en arrière-plan, c'est-à-dire la production de produits chimiques ( $LCI_{in}$ ), l'énergie ( $LCI_Q$ ) et ( $LCI_E$ ), les installations pour le traitement des déchets et les infrastructures industrielles. La base de données Ecoinvent 3.5 est utilisée pour modéliser des processus génériques tels que la production d'électricité, de chaleur, les

produits chimiques génériques tels que les solvants usuels, etc. L'inventaire du cycle de vie d'arrière-plan est considéré dans un contexte français.

Toutefois, la base de données Ecoinvent est limitée en termes de produits chimiques et de nombreux produits chimiques spécifiques sont absents de la base de données. Il y a plusieurs façons d'obtenir le LCI de la production de produits chimiques :

1. L'utilisation de la procédure présentée dans ce chapitre ;
2. L'utilisation d'une base de données autre qu'Ecoinvent ;
3. L'utilisation d'une procédure simplifiée par proxy.

La première option prendrait trop de temps et nécessiterait des données d'entrée qui ne sont pas nécessairement connues. En ce qui concerne la deuxième option, les autres bases de données d'inventaire du cycle de vie utilisent des approches et des hypothèses de modélisation différentes de celles de Ecoinvent, ce qui conduit à des données incohérentes.

C'est pourquoi, nous proposons d'utiliser une procédure simplifiée de l'outil Finechem.<sup>[237-239]</sup> Finechem permet d'estimer les impacts environnementaux de la production d'un composé chimique sur la base de sa seule structure moléculaire. Il calcule les impacts en termes de demande énergétique cumulative (CED), du potentiel de réchauffement climatique (GWP) et de l'éco-indicateur (EI-99) en utilisant un modèle de type boîte noire (black box). Par conséquent, il ne fournit pas de données sur l'inventaire du cycle de vie. Etant donné que nos approches de modélisation nécessitent des données d'inventaire, nous avons appliqué la procédure suivante pour surmonter cette limitation (24) :

- Calculer les impacts environnementaux des produits manquants à partir de leur structure moléculaire dans Finechem ;
- Obtenir le résultat du GWP des produits manquants avec Finechem ( $im_{GWP,in (Finechem)}$ );
- Récupérer le LCI approximatif des produits manquants ( $LCI_{in}$ ) à partir d'un « proxy » d'inventaire de cycle de vie d'Ecoinvent « chemical organics, production {GLO} » et de l'équation :

$$LCI_{in} = \frac{LCI_{ecoinvent\ process}}{im_{GWP;ecoinvent\ process}} \cdot im_{GWP,in (Finechem)} \quad (24)$$

Le LCI calculé pour les substances chimiques manquantes peut être ensuite utilisé pour calculer toutes les catégories d'impact (en plus du réchauffement climatique) à l'étape d'évaluation de l'impact du cycle de vie (LCIA) qui est détaillé dans la partie suivante.

---

### 6.2.3 Evaluation des impacts du cycle de vie (LCIA)

Comme indiqué dans l'objectif de l'étude, la méthode d'impact ReCiPe est utilisée afin de caractériser les inventaires du cycle de vie en impacts et dommages sur l'environnement.

ReCiPe2016 permet de calculer 17 catégories d'impact midpoint et 3 catégories de dommages endpoint.

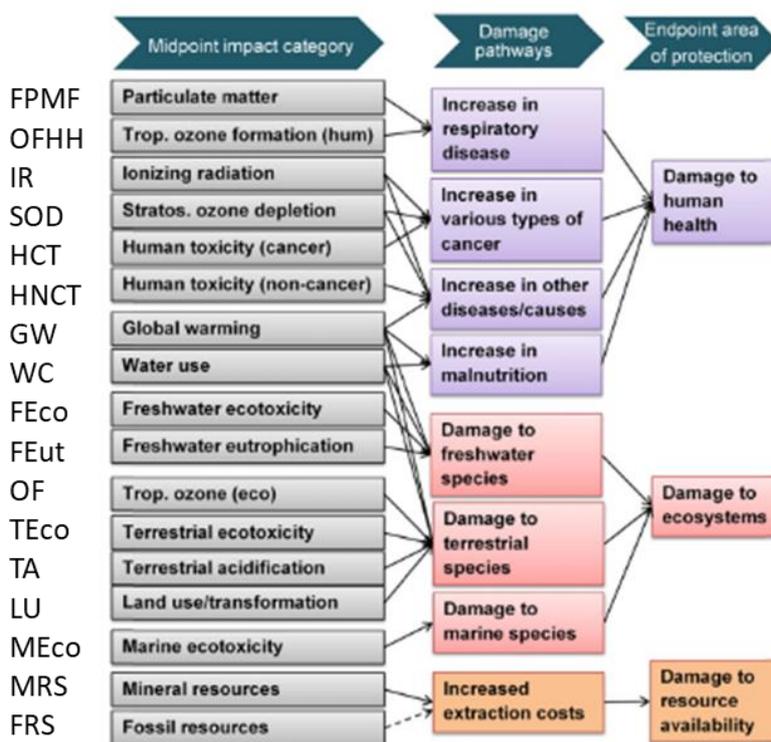


Figure 228. Catégories d'impacts et de dommages de la méthode ReCiPe, et abréviations respectives.

## 6.2.4 Calcul automatique des LCI et LCIA avec un outil Excel

Nous proposons d'inclure tous les calculs détaillés dans la section LCI, ainsi que les calculs de LCIA dans un outil Excel qui suit les étapes présentées dans la Figure 226.

### 6.2.4.1 Données d'entrée

Trois types de données d'entrée sont nécessaires :

- L'utilisateur établit directement les données à partir du protocole du laboratoire. Il ne comprend que des données simples disponibles pour le chimiste (détaillées dans la section) ;
- Les paramètres industriels sont également définis par l'utilisateur et comprennent les paramètres clés identifiés dans la partie inventaire du cycle de vie (6.2.2) qui ont une forte influence sur les résultats : quantité de produit  $m_p$ , quantité de solvants  $m_{Rout,solv}$  et taux de recyclage après distillation ( $RR_{org/dist}$  et  $RR_{w/dist}$ ) ;
- Les paramètres thermodynamiques et chimiques liés aux substances et aux processus unitaires sont consignés dans une base de données qui peut être incrémentée par des données supplémentaires fournies par un utilisateur de l'outil.

#### 6.2.4.1.1 Calcul des données industrielles

---

A partir des données d'entrée et des équations détaillées à la partie 6.2.2.3, tous les flux directs de matières et d'énergie qui sont représentés sur la Figure 227 sont calculés dans l'outil. Le bilan massique est calculé afin de vérifier que la quantité de produits chimiques entrant dans le système est égale à la quantité de produits sortant.

#### 6.2.4.1.2 Sélection des données d'inventaire de premier plan

---

Seul un nombre limité de données d'inventaire est nécessaire pour le calcul de l'ACV. Il s'agit de tous les intrants achetés au niveau industriel, ainsi que de tous les flux de déchets ou d'émissions vers l'environnement :

- Quantité de produits chimiques à produire  $m_{in}$ , c'est-à-dire la quantité de réactifs, solvants, catalyseurs ..., nécessaire dans le réacteur ou dans la phase de séparation, soustraite de la quantité de produits chimiques récupérés par distillation (de la phase aqueuse ou organique) (25) ;

$$m_{in,i} = m_{Rin,i} - m_{w/dist,i} - m_{org/dist,i} \quad (25)$$

- Quantité de produits chimiques destinés à l'incinération et au traitement des eaux usées (26) ;

$$m_{w/wwt} \text{ et } m_{org/incin} \quad (26)$$

- Quantité d'émissions fugitives (27) ;

$$m_{fug,i} \quad (27)$$

- Quantité de chaleur et d'électricité requise (28) ;

$$Q = Q_{reac} + Q_{dist} - Q_{comb} \text{ et } E = E_{stir} + E_{centr} - E_{pump} \quad (28)$$

#### 6.2.4.1.3 Matrices d'impact

---

Les impacts liés à la production de produits chimiques et aux installations industrielles, ainsi qu'à l'émission de flux de déchets, sont calculés à l'aide des matrices d'impacts notées  $im$ . Les matrices d'impact sont préalablement calculées dans SimaPro 9 et incluses dans une base de données spécifique dans l'outil. Il s'agit par exemple des impacts liés à la production de 1 kg de produits chimique, à la production de 1 kWh d'énergie ou au traitement de 1kg de déchets. La méthode LCIA choisie pour calculer les impacts et les dommages est ReCiPe2016 Midpoint (H) et Endpoint (H) comme indiqué auparavant.

#### 6.2.4.1.4 Résultats de l'évaluation des impacts de cycle de vie

---

Les impacts sont ensuite calculés par le produit entre les données de premier plan sélectionnées et la matrice d'impact correspondante. Par exemple, les impacts liés à la production d'un produit chimique  $i$  sont de (29) :

$$I_{in,i} = m_{in,i} \cdot im_{in,i} \quad (29)$$

Ainsi l'outil peut calculer les impacts liés aux différents éléments et processus unitaires et de générer directement des graphiques de résultats :

- Deux analyses de **contribution** différentes (Figure 229) :
  - o En fonction des processus unitaires (réaction, séparation, distillation, traitement des déchets) ;
  - o En fonction de différents éléments d'inventaire (production de produits chimiques, production d'énergie, traitement des déchets, ...)

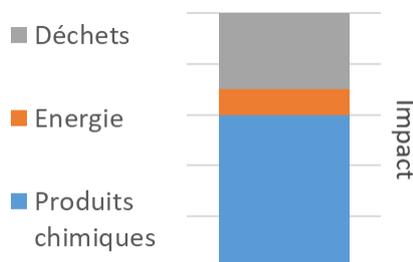


Figure 229 Exemple d'analyse de contribution des éléments d'une réaction chimique

- **Analyse de sensibilité** (Figure 230) :
  - o L'outil permet de représenter sur les mêmes graphiques différents scénarios en fonction de différents paramètres industriels tels que la quantité de solvants ou les taux de recyclage.

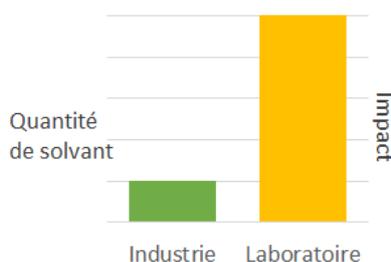


Figure 230 Exemple d'analyse de sensibilité de la quantité de solvant à l'échelle industrielle et laboratoire

- **Comparaison des processus** (Figure 231) :
  - o L'outil permet de comparer sur les mêmes graphiques les impacts liés aux différentes voies de synthèse qui ont été modélisés séparément.

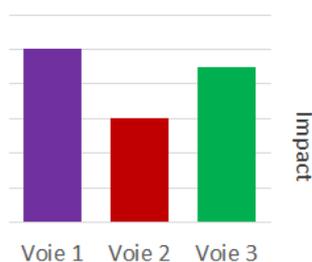


Figure 231 Exemple de comparaison de différentes réactions pour la synthèse d'un produit similaire

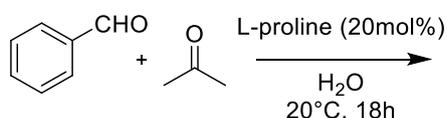
## 6.3 Matériels : réactions catalytiques pour la synthèse d'aldol

Ces dernières années, de nombreux groupes de recherche ont développé et démontré l'efficacité de divers systèmes catalytiques en chimie organique pour minimiser l'impact environnemental selon le principe de la chimie verte.<sup>[240]</sup>

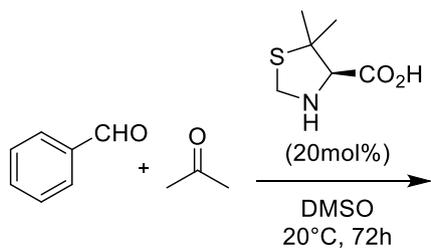
Dans ce contexte, nous proposons de tester l'applicabilité de la procédure et de l'outil décrit précédemment pour comparer différentes voies catalytiques qui produisent le même produit : le 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one, un aldol couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique.<sup>[241]</sup>

Cet aldol a été choisi parce qu'un grand nombre de publications et de brevets décrivent la synthèse de ce produit. Pour cette étude, les systèmes catalytiques suivants ont été choisis (Figure 232) :

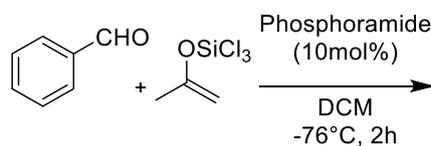
### Organocatalyse par L-proline



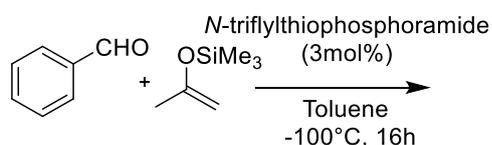
### Organocatalyse par DMTC



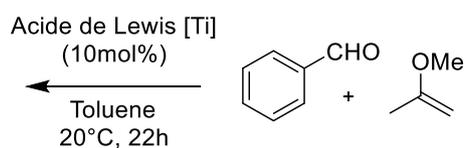
### Organocatalyse par phosphoramidate



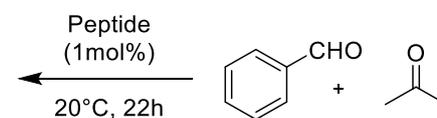
### Organocatalyse par N-triflylthiophosphoramidate



### Catalyse organométallique



### Organocatalyse : Catalyse peptidique



### Catalyse enzymatique

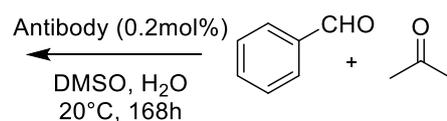


Figure 232 Différentes réactions d'aldolisation pour la synthèse du 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one

### 6.3.1 Catalyse organométallique

Les acides de Lewis métalliques, tel que le tétrachlorure de titane (IV) comme catalyseur combiné à un ligand chiral, permet d'obtenir des aldols en faisant réagir des aldéhydes avec le 2-méthoxypropène et ses dérivés à température ambiante avec des rendements supérieurs à 80% et des excès énantiomérique de 66% *ee*

minimum. Dans le cas de la synthèse du 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one, un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 66% ont été obtenus.

Cette méthodologie peut fournir une bonne alternative aux additions d'aldolisation de Mukaiyama avec des éthers d'énol silylés.<sup>[242]</sup>

---

### 6.3.2 Organocatalyse

Pour pallier aux problèmes de la catalyse asymétrique conventionnelle qui utilise des métaux de transition et des ligands chiraux. Depuis les années 2000, un vif intérêt autour des organocatalyseurs de la part de la communauté scientifique a permis de développer des alternatives en catalyse asymétrique pour résoudre les inconvénients de la catalyse conventionnelle dus à la toxicité des métaux, le coût de ceux-ci et des ligands, et des conditions inertes et anhydres souvent nécessaires.

La L-proline a été l'un des premiers organocatalyseurs chiraux utilisée en chimie organique.<sup>[243,244]</sup> La L-proline, à hauteur de 20 mol%, a montré une bonne activité catalytique pour la réaction d'aldolisation avec la synthèse de la 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one à partir du benzaldéhyde et de l'acétone. Un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 66% *ee* ont été obtenus après 18 heures de réaction à température ambiante.<sup>[245]</sup>

Des acides de Bronsted de types *N*-triflylthiophosphoramides polyfluorés en faible quantité (3 mol%) ont permis d'obtenir des aldols avec de bons rendements et une bonne énantiosélectivité à partir de d'aldéhydes et d'éthers d'énol silylés. Un rendement de 83% et une énantiosélectivité de 93% *ee* ont été obtenus dans des conditions « dures » ( température de réaction = -100°C pendant 16h) pour la synthèse de la 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one.<sup>[246]</sup>

Le benzaldéhyde et le propenolate de trichlorosilane peuvent être utilisés en réaction d'aldolisation avec une quantité catalytique de phosphoramide à basse température. Le produit a été obtenu avec un rendement excellent de 92% et une énantiosélectivité de 85% *ee*.<sup>[247]</sup>

Pour s'inspirer de la nature, le chimiste s'est intéressé à la synthèse de peptides chiraux simples mimant les sites actifs de peptides complexes.<sup>[248]</sup> La complexité du tripeptide sélectionné permet d'avoir un bon compromis entre rendement et énantiosélectivité par de simples modifications dans la structure secondaire. Le produit d'aldolisation a été obtenu avec un rendement de 69% et une énantiosélective de 78% *ee* dans des conditions douces.

---

### 6.3.3 Catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique est le processus par lequel des réactions chimiques sont catalysées par des protéines appelées enzymes. La catalyse par les anticorps peut être une alternative pour la synthèse d'aldols.

Les anticorps sont capables de catalyser efficacement la réaction d'aldolisation asymétrique d'une grande variété de cétones et d'aldéhydes dans une solution tampon aqueuse. L'anticorps 38C2 en présence de benzaldéhyde et d'acétone à température ambiante pendant 7 jours permet d'obtenir l'aldol correspondant avec un rendement de 67% et un excès énantiomérique supérieur à 99% *ee*.<sup>[249]</sup>

Les données d'entrée nécessaires à la réalisation d'une ACV avec l'outil ont été extraites des publications citées précédemment. Le LCI et la LCIA sont ensuite générés selon la procédure et l'utilisation de l'outil.

Tableau 28 données d'inventaire à l'échelle laboratoire pour la synthèse de la 4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one

Source	Nom de l'étude	Produits chimiques (réactifs, catalyseurs, solvants) (Nom <i>i</i> )	Masses et Volumes des produits chimiques <i>i</i> (m <i>l</i> )	Rendement	Temps (t <sub>reac</sub> )	Température (T <sub>reac</sub> )
[245]	L-proline	Benzaldéhyde	0,100 g (1 equiv.)	75%	18h	20°C
		Acétone	30 mL			
		L-proline	0,02 g (0,20 equiv.)			
		Eau	2 mL			
		Acétate d'éthyle	15 mL			
		Chlorure d'ammonium	15 mL			
[250]	Bronsted	Benzaldéhyde	0,0265 g (1 equiv.)	83%	16h	-100°C
		Triméthyl(prop-1-en-yloxy)silane	0,0391 g (1,2 equiv.)			
		Bronsted	0,012 g (0,03 equiv.)			
		Acide chlorhydrique 1M	3 mL			
		Toluène	3 mL			
		Ether diéthylique	3 mL			
		NaHCO <sub>3</sub>	3 mL			
		Tétrahydrofurane	3 mL			
[251]	Phosphoramidate	Benzaldéhyde	0,201 g (1 equiv.)	88%	2h	-76°C
		Trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	0,398 g (1,1 equiv.)			
		NaHCO <sub>3</sub>	4 mL			
		Phosphoramidate	0,035 g (0,05 equiv.)			
		Dichlorométhane	4 mL			
[252]	DMTC	Benzaldéhyde	0,0532 g (1 equiv.)	60%	72h	20°C
		Acétone	1 mL (26,24 equiv.)			
		5,5-diméthylthiazolidinium-4-carboxylate	0,016 g (0,2 «equiv.»)			
		Diméthylsulfoxyde	4 mL			
		Acétate d'éthyle	4 mL			
		Chlorure d'ammonium	4 mL			
[253]	Antibody	Benzaldéhyde	0,065 g (1 equiv.)	67%	168h	20°C
		Acétone	32 mL (703 equiv.)			
		Antibody	0,183 g (0,002 equiv.)			
		Eau	5,1 mL			
		Acétate d'éthyle	450 mL			
		Chlorure de sodium	150 mL			
[254]	Organometallic	Benzaldéhyde	0,111 g (1 equiv.)	83%	22h	20°C
		2-méthoxypropène	2 mL			
		Acide chlorhydrique 1M	1 mL			
		Ti(OiPr) <sub>4</sub>	0,003 g (0,1 equiv.)			
		Titanium's ligand	0,011 g (0,2 equiv.)			
		2,6-di-tert-butyl-4-méthylpyridine	0,009 g (0,4 equiv.)			
		Toluène	1 mL			
[255]	Peptide	Benzaldéhyde	0,704 g (1 equiv.)	69%	22h	20°C
		Acétone	25 mL			
		Peptide	0,022 g (0,01 equiv.)			
		Acétate d'éthyle	80 mL			
		Chlorure d'ammonium	25 mL			

## 6.4 Résultats

Les résultats relatifs aux analyses de contribution et de sensibilité pour une réaction donnée (L-proline) et à la comparaison des 7 voies de synthèse sont présentées et analysées ci-après. Seuls les résultats d'impact Midpoint sont présentés ici, les abréviations utilisées dans les figures pour les catégories d'impacts correspondent aux noms de la Figure 228. Certains résultats sont présentés uniquement pour une catégorie d'impact, le changement climatique (abrégé GW), par souci de clarté.

### 6.4.1 Analyse de contribution pour une réaction donnée

L'analyse de contribution permet d'évaluer de manière relative la part des impacts des différents processus unitaires (réaction, séparation, traitement des eaux usées, etc.) et des différents types de contributeurs (réactifs, solvants, énergie, ...) pour une réaction donnée. Une telle analyse est utile à des fins d'éco-conception afin d'identifier les processus ou les types d'intrants qui contribuent le plus aux impacts.

Nous présentons ici l'analyse de la contribution relative à la production catalytique de 1 kg d'aldol avec L-proline (Figure 2) :

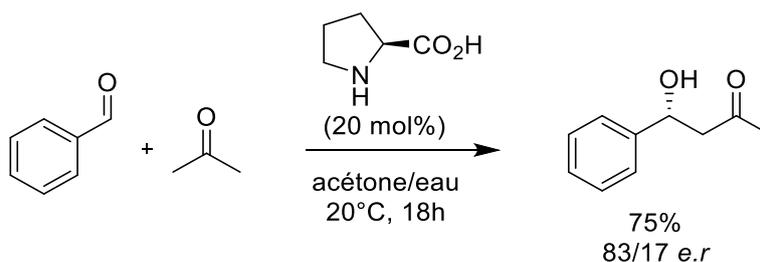


Figure 2 Réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline à partir du benzaldéhyde et de l'acétone

Cette analyse peut être conduite pour toutes les réactions étudiées, avec les conditions de laboratoire ou les conditions industrielles.

- Conditions de laboratoire (Figure 233).

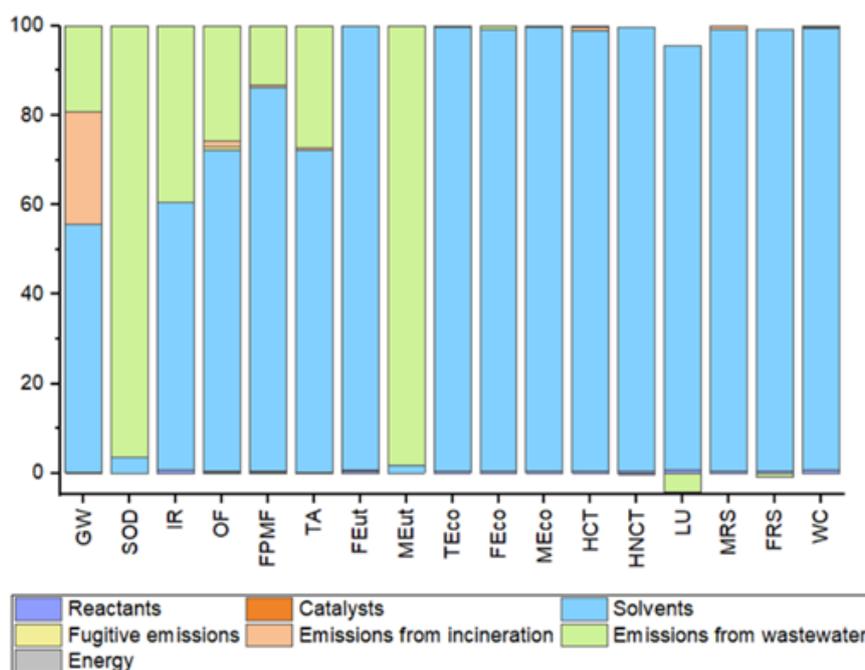


Figure 233 Analyse de contribution de la synthèse d'aldol par catalyse à la L-proline –conditions laboratoire

A l'échelle laboratoire, on remarque que toutes les catégories d'impact sont dominées par la production de solvants et le traitement des déchets (incinération et traitement des eaux usées). Les impacts liés à la production de réactifs, de catalyseurs et d'énergie représentent moins de 1 % du total. En effet, le chimiste organicien à l'échelle du laboratoire travaille dans des conditions diluées avec une quantité élevée et non optimisée de solvants. Dans le cas de la voie catalytique de la L-proline, il en résulte une quantité de solvants 350 fois supérieure à celle des réactifs sur une base massique. De plus, les solvants ne sont pas récupérés à l'échelle du laboratoire et sont directement traités comme des déchets. Par conséquent, l'incinération contribue pour 20 % au changement climatique en raison des émissions de CO<sub>2</sub> provenant de la combustion. Le traitement des eaux usées génère une part élevée d'impacts pour l'eutrophisation marine (98 %), l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique (95 %) et l'eutrophisation et, dans une moindre mesure, dans le changement climatique, la formation d'ozone troposphérique, l'acidification et l'eutrophisation de l'eau douce dues au rejet de polluants dans l'eau et l'air (Figure 233).

- Conditions industrielles optimales : 10L de solvants/kg de produit dans le milieu réactionnel, 5L de solvants/kg de produit pour la séparation des phases et un taux de recyclage des solvants de 90% (Figure 234).

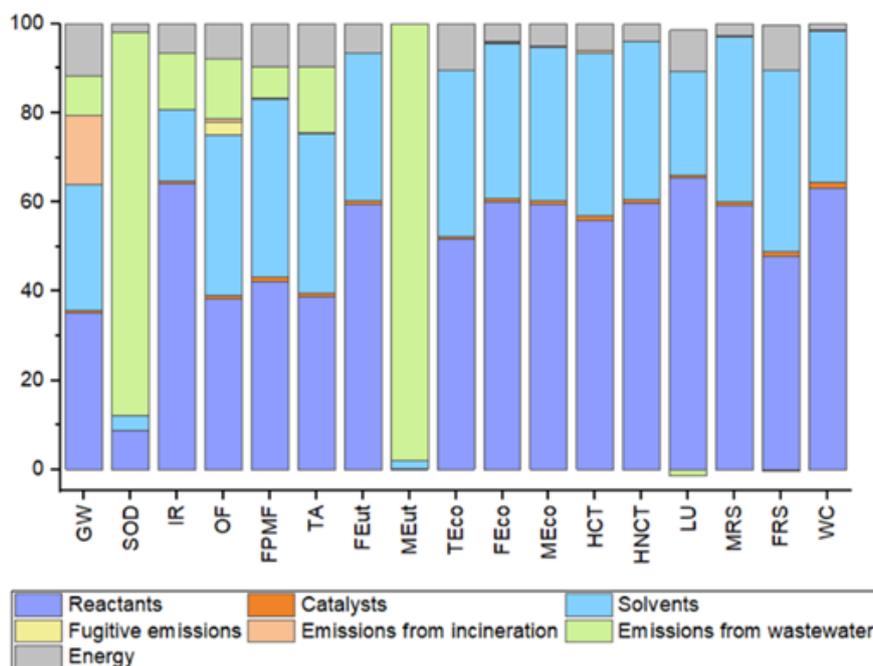


Figure 234 Analyse de contribution de la synthèse d'aldol par catalyse à la L-proline –conditions industrielles

A l'échelle industrielle, dans les conditions optimales, l'analyse montre que la production de réactifs génère la plus grande part des impacts pour la majorité des catégories, suivie par la production de solvants, même si la quantité de solvants utilisée est toujours supérieure à celle des réactifs dans ce cas. En effet, les réactifs (ici le benzaldéhyde) sont en général des produits chimiques spécifiques qui nécessitent plus d'étapes de synthèse que les solvants (comme l'acétone ou l'acétate d'éthyle). Il faut préciser que la quantité de solvants dépend fortement des hypothèses faites sur la concentration des milieux réactionnels et leur quantité recyclée, qui sont ici considérées comme optimisées.

La production de catalyseur génère une faible part d'impacts (environ 2 % dans chaque catégorie) car sa quantité est très inférieure à celle des autres produits chimiques, même si sa production par kg génère des impacts plus importants.

Le traitement des eaux usées domine l'appauvrissement de la couche d'ozone stratosphérique et l'eutrophisation marine en raison de la libération de substances liées à l'azote, qui provient du traitement du chlorure d'ammonium présent dans la phase aqueuse lors de l'étape de séparation. Les émissions provenant du traitement des eaux usées génèrent également 10 à 20 % des impacts changement climatique, rayonnements ionisants, formation d'ozone, formation de particules fines et acidification terrestre en raison des rejets dans l'air et dans l'eau de divers polluants.

Les émissions provenant de l'incinération contribuent fortement au changement climatique en raison des émissions de CO<sub>2</sub> provenant de la combustion de molécules organiques. La consommation d'énergie génère entre 2 % et 10 % des impacts pour toutes les catégories d'impacts (à l'exception de l'eutrophisation marine), ce qui représente une faible contribution car la majeure partie de la demande de chaleur pour la distillation est satisfaite par la chaleur récupérée lors de l'incinération. Les émissions fugitives de produits chimiques provenant des milieux réactionnels ne contribuent qu'au maximum à 1 % à la formation d'ozone troposphérique (due à l'acétone et à l'acétate d'éthyle), car le rejet de ces substances est jugé faible (0,2 % des substances présentes dans les milieux réactionnels).

Nous présentons également une comparaison absolue des impacts du changement climatique sur les conditions industrielles et laboratoires (Tableau 29). L'aldol synthétisé à l'échelle du laboratoire génère 200 fois plus d'impacts sur le changement climatique que celui synthétisé à l'échelle industrielle, en raison de l'impact plus élevé lié à la production de solvants et au traitement des déchets.

Tableau 29 Impacts sur le changement climatique de la production d'aldol catalysée par la L-proline. Comparaison entre les conditions industrielles et les conditions de laboratoires

(KG CO <sub>2</sub> éq.)	Echelle industrielle	Echelle laboratoire
Réactifs	3,7	4,8
Catalyseurs	0,1	0,7
Solvants	3,0	1091,2
Emissions fugitives	0,0	0,0
Emissions liés à l'incinération	1,6	494,6
Emissions liées aux traitements des eaux usées	0,9	378,2
Energie	1,3	0,0
<b>Total</b>	<b>10,7</b>	<b>1969,6</b>

Il est à noter que le procédé à l'échelle industrielle consomme plus d'énergie qu'au laboratoire en raison du processus de distillation.

Une autre analyse de contribution relative aux processus unitaires est représentée sur la Figure 235 uniquement avec les impacts sur le changement climatique par souci de clarté. Cette figure permet de suivre l'évolution de l'impact en fonction des processus unitaires. Il montre la réduction d'impact permise par la récupération de produits chimiques dans le processus de distillation et la récupération d'énergie dans le processus d'incinération (Figure 235).

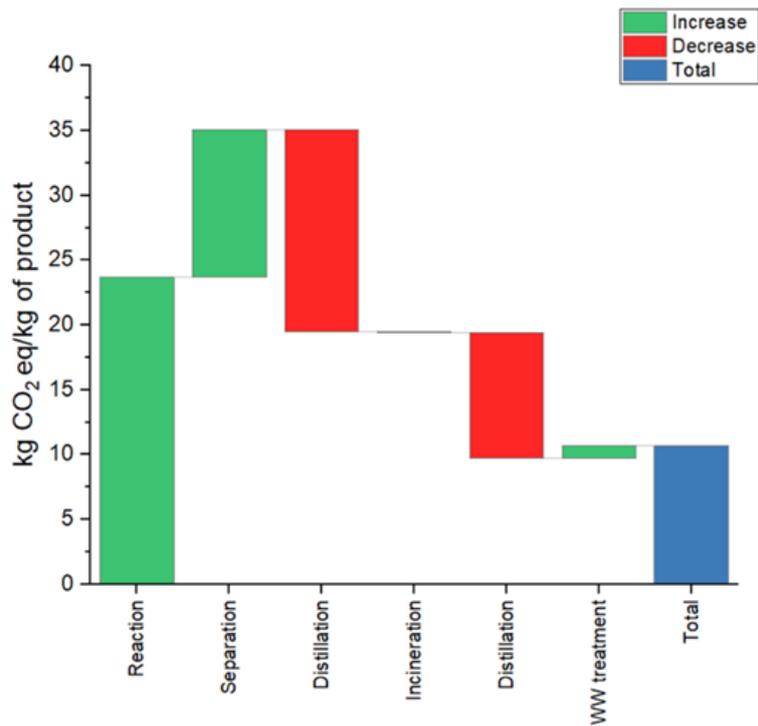


Figure 235 Analyse de contribution en cascade de la synthèse d'aldol à partir d'une catalyse à la L-proline en fonction des étapes du processus. Conditions industrielles optimales

## 6.4.2 Analyse de sensibilité pour une réaction donnée à l'échelle industrielle

L'analyse de sensibilité à l'échelle industrielle s'effectue selon les valeurs des paramètres clés suivants :

- Quantité de solvants,
- Taux de recyclage après distillation de la phase organique et aqueuse,
- Présence d'incinération et valorisation énergétique.

Pour chaque paramètre clé, deux scénarios sont définis, les autres paramètres étant fixés avec une valeur optimale comme montré dans le Tableau 30.

Tableau 30 Valeurs des paramètres clés pour différents scénarios d'analyse de sensibilité

Scénario Paramètre	Optimal	Solvants		RR <sub>org</sub>		RR <sub>w</sub>		w/o incin	w/o E rec
		100%	80%	50%	0%	50%	0%		
Solvants	15L	100%	80%	15L	15L	15L	15L	15L	15L
RR <sub>org</sub>	90%	90%	90%	50%	0%	90%	90%	90%	90%
RR <sub>w</sub>	90%	90%	90%	90%	90%	50%	0%	90%	90%
Incinération	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Récupération d'énergie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non

Les résultats de tous les scénarios sont présentés sur la Figure 236, uniquement en ce qui concerne les impacts sur le changement climatique, par soucis de clarté. Toutes les catégories d'impact suivent la même tendance que celle du changement climatique pour les scénarios relatifs aux solvants et au taux de recyclage. En effet, ces scénarios influent sur la production et le traitement des solvants en fin de vie, ce qui a des répercussions sur toutes les catégories d'impact de la même manière.

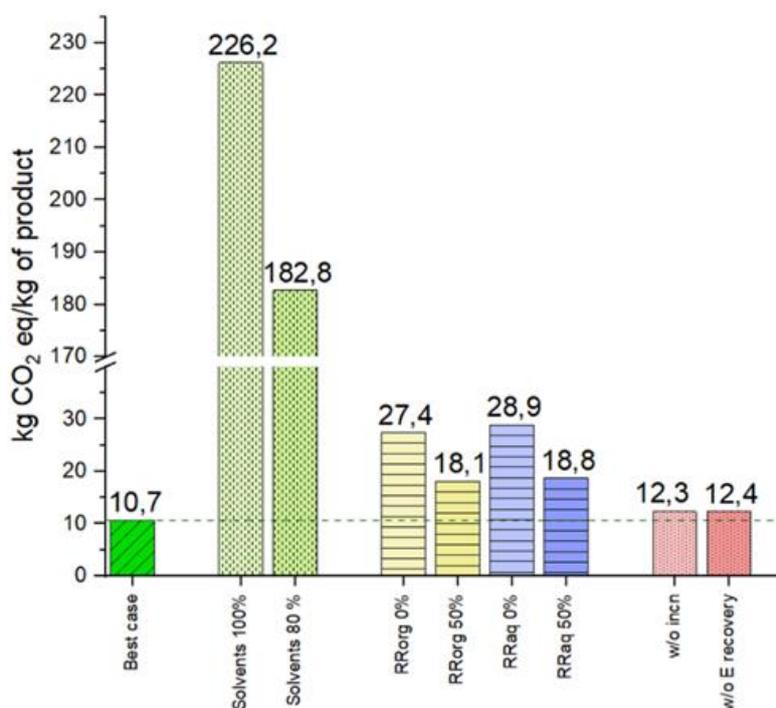


Figure 236 Impacts du changement climatique liés à la production d'aldol par la voie catalytique à la L-proline par les différents scénarios à l'échelle industrielle

En ce qui concerne les solvants, la Figure 236 montre qu'il y a une diminution de 95 % des impacts entre le scénario le plus défavorable (même quantité relative de solvant par rapport à l'échelle du laboratoire) et le scénario le plus favorable (10L + 5L de solvants/kg de produit). En effet, le premier scénario utilise 537 L de

solvants/kg de produit dans les étapes de réaction et de séparation (54,7 L net si on considère un recyclage de 90 %), tandis que le scénario optimal utilise 15 L de solvants/kg de produit pour les étapes de réaction et de séparation (1,44 L si on considère un recyclage de 90 %).

Encore une fois, ce résultat montre que la concentration est un paramètre clé dans l'impact d'une réaction organique. Ce résultat est prévisible puisque les solvants sont le principal produit chimique utilisé dans l'industrie de la chimie fine. Il faut en tenir compte dans l'éco-conception des réactions organiques, car la quantité de solvants utilisés n'est pas toujours un paramètre étudié par les chimistes.

Le taux de recyclage des produits chimiques après distillation de la phase organique et aqueuse a également une forte influence sur les résultats puisque l'absence de recyclage pour une des deux phases génère trois fois plus d'impact que les scénarios avec un taux de recyclage de 90%. La récupération des produits chimiques nécessite de l'énergie pour la distillation, mais évite la production de nouveaux produits chimiques. Les impacts liés à la production de ces produits chimiques sont en général plus élevés que les impacts liés à la chaleur destinée à la distillation. Par conséquent, plus le taux de recyclage est élevé, plus les impacts générés sont faibles.

L'analyse de sensibilité des impacts sur le changement climatique en fonction du taux de recyclage (phases organiques et aqueuses) et de la quantité de solvants est présentée sur la Figure 237. Les zones vertes représentent les cas où l'impact est inférieur à 100 kg éq CO<sub>2</sub>/kg de produit.

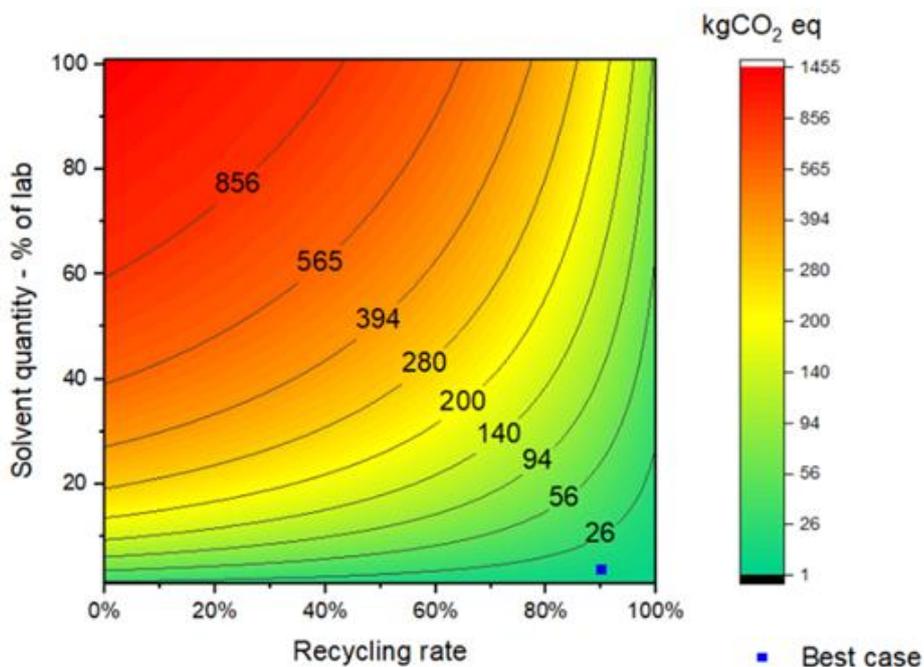


Figure 237 Impacts sur le changement climatique d'1kg d'aldol en fonction du taux de recyclage et de la quantité de solvant. L'échelle des résultats est « réciproque » (1/x)

Les résultats sont moins sensibles aux paramètres liés à la fin de vie que ceux liés aux solvants et au taux de recyclage. L'absence de récupération d'énergie à l'étape de l'incinération augmente de 15 % les impacts sur le changement climatique puisque ce scénario nécessite deux fois plus de chaleur que dans le scénario optimal. Les impacts du scénario « incinération sans récupération d'énergie » est similaire au scénario dans lequel la phase organique non recyclée est traitée dans une station de traitement des eaux usées.

### 6.4.3 Comparaison de différentes voies catalytiques

Nous comparons les sept voies catalytiques en considérant comme pour l'analyse de contribution les :

- Conditions de laboratoire (Tableau 31 et Figure 238)
- Conditions industrielles optimales (Tableau 32 et Figure 239)

Les Tableau 31 et Tableau 32 récapitulent les données d'inventaire à l'échelle laboratoire et industrielle telles que calculées avec l'outil. Elles permettent de rendre compte et de comparer rapidement les quantités nécessaires de produits chimiques, d'énergie et de production de déchets pour chacune des voies catalytiques. Les Figure 238 et Figure 239 montrent les résultats d'impacts du cycle de vie pour chacune des réactions.

Tableau 31 Récapitulatif des données d'inventaire de premier plan des 7 types de réactions à l'échelle laboratoire. UF = 1kg d'aldol

		L-proline	Bronsted	Phospho-ramide	DMTC	Antibody	Organo-metallic	Peptide
Reactifs (kg)	Benzaldehyde	0.86	0.78	0.74	1.08	0.97	0.78	0.94
	Acetone	0.47	-	-	16.09	0.53	-	0.51
	Trimethyl(prop-1-en-2-yloxy)silane	-	1.15	-	-	-	-	-
	trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	-	-	1.46	-	-	-	-
	2-methoxypropene	-	-	-	-	-	0.53	-
	Hydrochloric acid (1N)	-	0.27	-	-	-	0.27	-
	NaHCO3	-	-	1.75	-	-	-	-
	Total (kg)	1.34	2.20	3.94	17.17	1.50	1.58	1.45
Catalyseurs (kg)	0.19	0.36	0.13	0.33	2.73	1.58	0.03	
Solvants (kg)	Acetone	204.99	-	-	-	8 508.60	-	7.91
	Water	17.28	-	-	-	370.76	-	-
	Toluene	-	76.50	-	-	-	61.17	-
	Dichloromethane	-	-	19.52	-	-	-	-
	Dimethylsulfoxide	-	-	-	89.65	246.76	-	-
	2-methoxypropene	-	-	-	-	-	105.83	-
	Ethyl acetate	116.88	-	-	73.24	6 048.41	-	3.44
	Ammonium chloride	197.86	-	-	124.00	-	-	1.82
	Hydrochloric acid (1N)	-	89.68	-	-	-	71.96	-
	Diethyl ether	-	62.91	-	-	-	-	-
	NaHCO3	-	97.06	14.40	-	-	-	-
	Tetrahydrofuran	-	78.44	-	-	-	-	-
	Sodium chloride	-	-	-	-	4 850.35	-	-
Total (kg)	537.01	404.59	33.91	286.89	20 024.89	238.96	13.16	
m vers STEP (kg)	303.67	206.15	16.56	219.72	14 188.61	-	62.53	
m vers incineration (kg)	m C Bio to Incin	-	0.00	0.00	-	-	-	-
	m C Fossil to Incin	136.13	150.03	3.02	44.23	2 591.08	57.03	61.67
	m N to incin	0.01	0.00	0.01	0.00	-	0.06	0.00
	m P to incin	-	0.01	0.01	-	-	-	-
	m Cl to incin	0.01	0.22	15.85	0.01	566.16	70.19	0.01
	m S to incin	-	0.01	-	3.01	3.02	-	-
Total (kg)	136.16	150.27	18.90	47.25	3 160.25	127.29	61.68	
Energie (kWh)	0.04	18.12	-	0.53	0.03	1.03	0.02	0.02

Tableau 32 Récapitulatif des données d'inventaire de premier plan des 7 types de réactions à l'échelle industrielle. UF = 1kg d'aldol

		L-proline	Bronsted	Phosphoramide	DMTC	Antibody	Organometallic	Peptide
Reactifs (kg)	Benzaldehyde	0,67	0,66	0,66	0,69	0,68	0,66	0,68
	Acetone	0,37	-	-	1,96	0,37	-	0,37
	Trimethyl(prop-1-en-2-yloxy)silane	-	0,83	-	-	-	-	-
	trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	-	-	1,20	-	-	-	-
	2-methoxypropene	-	-	-	-	-	0,45	-
	Hydrochloric acid (1N)	-	0,23	-	-	-	0,23	-
	NaHCO3	-	-	1,56	-	-	-	-
	Total (kg)	1,04	1,72	3,42	2,65	1,05	1,34	1,05
Catalyseurs (kg)	0,02	0,04	0,01	0,03	0,28	0,16	0,00	
Solvants (kg)	Acetone	0,75	-	-	-	0,04	-	0,81
	Water	0,06	-	-	-	0,94	-	-
	Toluene	-	0,88	-	-	-	0,29	-
	Dichloromethane	-	-	1,35	-	-	-	-
	Dimethylsulfoxide	-	-	-	1,12	0,03	-	-
	2-methoxypropene	-	-	-	-	-	0,51	-
	Ethyl acetate	0,23	-	-	0,23	0,34	-	0,35
	Ammonium chloride	0,39	-	-	0,39	-	-	0,19
	Hydrochloric acid (1N)	-	0,13	-	-	-	0,52	-
	Diethyl ether	-	0,09	-	-	-	-	-
	NaHCO3	-	0,14	0,56	-	-	-	-
	Tetrahydrofuran	-	0,11	-	-	-	-	-
	Sodium chloride	-	-	-	-	0,28	-	-
Total (kg)	1,44	1,36	1,91	1,74	1,63	1,32	1,34	
m vers STEP (kg)	0,71	0,28	1,45	1,73	1,39	-	0,29	
m vers incineration (kg)	m C Bio to Incin	-	0,00	0,00	-	-	-	-
	m C Fossil to Incin	0,45	1,18	0,41	0,94	0,15	0,47	0,64
	m N to incin	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,01	0,00
	m P to incin	-	0,00	0,00	-	-	-	-
	m Cl to incin	0,00	0,22	1,36	0,00	0,02	0,72	0,00
	m S to incin	-	0,00	-	0,08	0,00	-	-
Total (kg)	0,45	1,40	1,77	1,02	0,18	1,19	0,64	
Energie (kWh)	3,36	5,97	0,22	11,24	23,96	8,33	0,65	

	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	TA	FEut	MEut	TEco	FEco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
	kg CO2 eq	kg CFC11 eq	kBq Co-60 eq	kg NOx eq	kg PM2.5 eq	kg SO2 eq	kg P eq	kg N eq	kg 1,4-DCB	m2a crop eq	kg Cu eq	kg oil eq	m3				
L-Proline	1969.6	7E-03	67.1	3.4	1.8	5.4	0.3	15.4	2811.7	21.4	30.5	29.5	668.3	13.8	2.3	548.9	17.4
Bronsted	1728.0	6E-04	97.5	3.1	2.0	4.9	0.5	0.05	3980.8	31.9	45.6	39.0	994.8	24.2	3.2	534.5	40.7
Phosphoramidate	155.8	1E-03	6.3	0.4	0.2	0.6	0.03	3E-03	268.4	2.1	3.0	4.9	66.6	1.6	0.2	42.1	1.7
DMTC	839.4	4E-03	32.4	1.4	0.9	2.2	0.2	9.7	1933.5	15.9	22.8	17.9	505.3	10.0	1.8	298.3	10.0
Antibody	30933.5	0.02	1285.9	65.4	34.3	94.5	7.5	2.0	57146.5	554.6	779.1	638.5	17337.8	449.9	59.9	10315.5	311.8
Organometallic	783.7	2E-04	34.7	1.2	0.8	1.8	0.2	0.01	1176.1	11.0	15.7	16.8	330.9	8.8	1.1	326.2	12.6
Peptide	692.1	2E-03	20.8	1.1	0.6	1.7	0.1	4.0	1151.8	9.7	13.8	12.0	304.6	7.4	1.1	205.6	6.7

Figure 238 Comparaison des impacts environnementaux liés à la synthèse de 1kg d'aldol au laboratoire en fonction de la voie catalytique

	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	TA	FEut	MEut	TEco	FEco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
	kg CO2 eq	kg CFC11 eq	kBq Co-60 eq	kg NOx eq	kg PM2.5 eq	kg SO2 eq	kg P eq	kg N eq	kg 1,4-DCB	m2a crop eq	kg Cu eq	kg oil eq	m3				
L-Proline	10.7	2E-05	0.6	0.02	1E-02	0.03	2E-03	0.03	16.7	0.1	0.2	0.2	4.2	0.1	0.01	3.9	0.1
Bronsted	11.7	3E-06	0.6	0.02	0.01	0.03	3E-03	3E-04	18.5	0.2	0.3	0.3	5.6	0.1	0.02	4.7	0.2
Phosphoramidate	34.4	1E-04	1.5	0.08	0.05	0.1	7E-03	6E-04	65.1	0.5	0.8	0.9	16.8	0.4	0.05	16.3	0.6
DMTC	19.6	2E-05	0.9	0.03	0.02	0.05	3E-03	0.03	27.8	0.2	0.3	0.3	6.8	0.2	0.02	7.4	0.2
Antibody	16.7	1E-05	1.1	0.03	0.02	0.05	4E-03	3E-03	34.6	0.2	0.4	0.3	9.8	1.7	0.02	5.8	0.1
Organometallic	14.4	5E-06	0.8	0.02	0.02	0.04	3E-03	3E-04	26.2	0.2	0.3	0.3	6.7	0.2	0.02	6.1	0.2
Peptide	10.0	9E-06	0.5	0.02	9E-03	0.03	2E-03	0.01	14.7	0.1	0.2	0.2	4.0	0.1	0.01	3.7	0.1

Figure 239 Comparaison des impacts environnementaux liés à la synthèse de 1kg d'aldol dans des conditions industrielles optimales en fonction de la voie catalytique

À l'échelle du laboratoire, la voie catalytique impliquant des anticorps produit des impacts d'un ordre de grandeur supérieurs à ceux des autres voies (sauf pour l'eutrophisation marine). En effet, selon les données expérimentales, la production de 1 kg d'aldol avec catalyse par les anticorps nécessite plus de 18 000 L de solvants. Les voies utilisant la L-proline, le DMTC et les peptides dominent les impacts sur l'eutrophisation marine parce qu'elles utilisent du chlorure d'ammonium (pour la séparation des phases) qui génère des émissions d'ammonium et de nitrate dans l'eau à l'étape du traitement des eaux usées.

Ces trois voies impliquent également un plus fort impact d'appauvrissement de l'ozone stratosphérique que les autres catégories en raison de la formation de monoxyde d'azote, également du traitement du chlorure d'ammonium dans les eaux usées.

Pour les autres catégories d'impact, les 7 voies sont classées dans le même ordre, qui est principalement déterminé par la quantité de solvants utilisé. La catalyse au phosphoramidate est la voie qui génère le moins d'impacts à l'échelle du laboratoire puisqu'elle utilise une faible quantité de solvants.

Toutefois, dans les conditions industrielles optimales (et donc à quantité de solvant équivalente), la voie catalytique phosphoramidate est la voie la plus impactante, à l'exception des impacts sur l'eutrophisation marine et l'utilisation des terres. C'est parce que cette voie utilise du trichloro(prop-1-ène-2-yloxy)silane comme réactif au lieu de l'acétone qui est le réactif commun utilisé dans les autres réactions. Or, la production de trichloro(prop-1-ène-2-yloxy)silane génère plus d'impacts que l'acétone.

Les réactions catalytiques avec la L-proline et les peptides génèrent le moins d'impacts environnementaux selon les conditions optimales industrielles. Effectivement, la Figure 234 montre que (i) ces deux réactions utilisent les quantités de réactifs les plus faibles, (ii) l'acétone est utilisée dans ces deux réactions, (iii) les quantités de catalyseurs sont faibles, et leur production génèrent peu d'impacts par rapport aux catalyseurs métalliques, (iv) que les quantités de déchets à traiter sont faibles.

De manière générale, les impacts de toutes les réactions sont du même ordre de grandeur à l'échelle industrielle puisque nous avons considéré des conditions optimales équivalentes.

## 6.5 Discussions

---

### 6.5.1 Comparaison avec d'autres outils/approches ACV

Les résultats obtenus avec notre procédure peuvent être comparés aux approches simplifiées qui estiment rapidement les impacts du cycle de vie des produits chimiques à l'aide de réseaux de neurones artificiels : CLiCC<sup>[256]</sup> et Finechem<sup>[237]</sup>. Les outils CLiCC et Finechem évaluent un impact de 6,42 kg éq CO<sub>2</sub> et 9,35 kg éq CO<sub>2</sub>, respectivement, par kg d'aldol (4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one). Ces résultats sont

inférieurs à ceux de notre étude (10 à 34,4 kg éq CO<sub>2</sub>) mais sont néanmoins dans le même ordre de grandeur.

Il est à noter que ces outils sont des modèles dits « boîte noire », dans lesquels la contribution de chaque variable d'entrée aux valeurs du résultat final n'est pas interprétable. Les auteurs affirment que ces approches sont simplifiées pour combler les lacunes dans les données d'une ACV. L'objectif de notre procédure est donc différent, car elle permet d'évaluer les contributeurs d'une réaction (pour l'éco-conception) et comparer différentes voies de synthèse. La présente procédure exige davantage de données d'entrée et d'efforts pour calculer les résultats de l'ACV, mais elle est également sensible aux différentes voies de synthèse pour un produit donné.

Nous reconnaissons également que notre procédure est simplifiée par rapport à la simulation de procédé qui modélise les données d'inventaire industrielles de premier plan à l'aide de logiciels de génie chimique tels que Aspen, ProSIM.<sup>[257]</sup> Ces logiciels génèrent des données plus certaines et plus adaptées aux substances en jeu dans une réaction. Cependant, l'utilisation d'un tel logiciel requiert du temps et est complexe, ce qui peut constituer un obstacle à l'application de l'ACV à l'échelle du laboratoire.

Par conséquent, la procédure que nous avons développée se situe entre les approches de criblage (CliCC, Finechem) et les outils de simulation pour calculer les impacts environnementaux des produits chimiques via l'analyse du cycle de vie. Elle est assez simple pour être utilisée par un chimiste tout en étant pertinente pour la méthodologie d'analyse du cycle de vie.

Par ailleurs, nous pouvons discuter des avantages de la méthodologie d'ACV et de la procédure développée au regard des autres métriques pour mesurer l'impact environnemental de produits chimiques et introduites dans l'état de l'art. Nous avons démontré que l'ACV et notre procédure permettaient de prendre en compte :

- Le rendement de la réaction
- La quantité et la nature des réactifs, solvants et des catalyseurs en jeu dans la réaction, et les possibilités de recyclage
- Les étapes successives à l'étape de réaction (séparation des phases, purification du produit par distillation)
- Les étapes de traitement des déchets (incinération, traitement des eaux usées)
- Les activités support en arrière-plan : la production de production chimique, d'énergie, etc.
- La caractérisation des impacts liés par toutes ces activités via des métriques environnementales (changement climatique, toxicité, épuisement des ressources, etc.)
- En conditions de laboratoire et industrielle.

Même si elles sont plus simples d'accès et d'utilisation, les métriques introduites dans l'état de l'art ne prennent en compte qu'une partie de ces éléments :

- rdt : le rendement
- Economie d'atome : la quantité de réactifs nécessaires
- Facteur-E : la quantité de déchets générés
- Quotient environnemental et EATOS : la quantité de déchets générés et leurs effets toxiques.

---

### 6.5.2 Champ d'application

La procédure est dédiée à un type spécifique de synthèse chimique organique qui comprend : réaction/séparation des phases organiques et aqueuses/purification/traitement des déchets. Cette voie a été identifiée comme la voie de synthèse chimique la plus courante. Nous reconnaissons que l'élaboration et l'élargissement de l'outil proposé devraient tenir compte d'autres voies de synthèse et des diagrammes de processus unitaire plus variés que celui présenté dans notre procédure.

Aussi, les bases de données disponibles dans l'outil sont encore limitées en termes de produits chimiques caractérisés (données thermodynamiques, physiques et matrices d'impact de production). Les bases de données doivent être mises à jour par le chimiste pour l'évaluation de nouvelles voies de synthèse.

---

### 6.5.3 Robustesse et certitude

Les données d'inventaire et les modèles d'évaluation d'impact peuvent être discutés en termes de robustesse et de certitude. La modélisation des données d'inventaire de premier plan à l'échelle industrielle se fait à l'aide de données et d'équations de mise à l'échelle de la littérature. Les paramètres clés tels que la quantité de solvants, le taux de recyclage des produits chimiques, la chaleur nécessaire à la distillation doivent être vérifiés avec des données industrielles réelles. Néanmoins, la procédure permet d'effectuer facilement des analyses de sensibilité sur ces paramètres.

En ce qui concerne les données d'arrière-plan, l'inventaire du cycle de vie relatif à la production des intrants chimiques se fait à l'aide de l'outil Finechem et d'un proxy Ecoinvent. Des outils plus récents tels que CliCC devraient être utilisés et comparés à l'outil Finechem.<sup>[256]</sup>

L'inventaire du cycle de vie relatif au traitement des eaux usées est jugé approprié puisque l'outil WW LCI est régulièrement mis à jour.<sup>[233]</sup> Toutefois, les résultats de cet outil de modélisation pourraient être vérifiés avec des données issues du traitement des eaux usées industrielles.

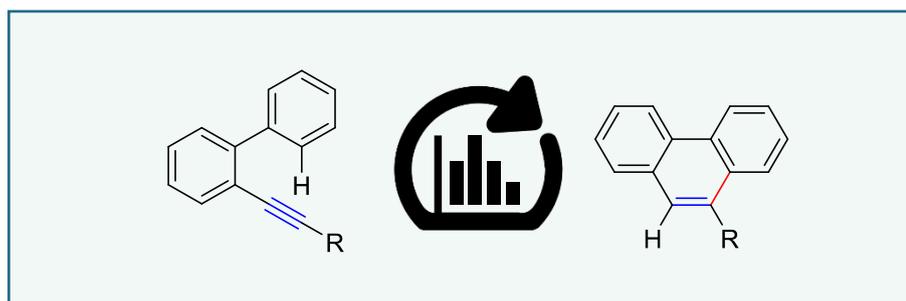
En ce qui concerne l'incinération, nous reconnaissons que le modèle utilisé ici (Doka tool) est un modèle générique et qu'il peut être limité dans le cas de produits chimiques spécifiques car il considère la

composition des molécules incinérées en termes de carbone, hydrogène, azote... D'autres stratégies de modélisation élaborées spécifiquement pour l'industrie chimique devraient être étudiées, comme celle de l'outil EcoSolvent.<sup>[258]</sup>

De plus, l'infrastructure a été modélisée de façon simple. D'autres études devraient être menées pour évaluer l'impact de l'infrastructure en fonction du procédé unitaire utilisé et de la productivité à l'échelle industrielle.

En termes de LCIA, les impacts (éco)-toxiques liés aux émissions fugitives de substances spécifiques ne sont pas nécessairement inclus dans les méthodes LCIA actuelles, ici ReCiPe. D'autres méthodes LCIA devraient être intégrées dans l'outil, par exemple Usetox comme méthode consensuelle pour la toxicité et l'écotoxicité des produits chimiques.<sup>[259]</sup> Usetox permet également de calculer les impacts de nouvelles substances.

## CHAPITRE 7. Eco-conception de la réaction d'activation électrophile catalysée par les acides de Bronsted et comparaison de ses impacts avec d'autres voies de synthèse de phénanthrène





## 7.1 Contexte

Dans le chapitre précédent, l'applicabilité de l'outil de calcul d'ACV a été démontrée *via* l'évaluation environnementale de la production d'aldol à partir de différentes réactions issues de la littérature. Suite à cette étude théorique, nous pouvons appliquer l'outil à l'évaluation environnementale de la réaction d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de nucléophiles aromatiques pour la synthèse de phénanthrènes catalysée par des acides de Bronsted.

L'objectif de cette étude est double :

- Identifier les impacts prépondérants liées à notre réaction à l'échelle du laboratoire afin d'identifier des pistes d'éco-conception.
- Prévoir les impacts potentiels d'une telle réaction à l'échelle industrielle et comparer les impacts potentiels de la production de phénanthrène à partir des acides de Brønsted avec les impacts générés par d'autres voies réactionnelles trouvées dans la littérature.

Le champ du système considéré dans cette étude est le même que celui présenté dans la procédure dans le Chapitre 2. Nous pouvons néanmoins préciser l'unité fonctionnelle au cas d'étude présent : « Produire 1 kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène ». La génération de l'inventaire du cycle de vie est réalisée avec la procédure spécifiée dans le Chapitre 2, et les données issues du Chapitre 2 pour notre réaction, et de la littérature pour les réactions alternatives.

## 7.2 Éco-conception des conditions catalytiques à l'échelle laboratoire

---

### 7.2.1 Matériels

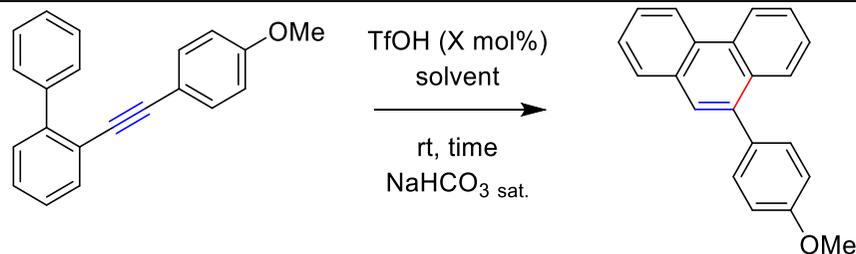
Lors de l'optimisation des conditions de la réaction d'hydroarylation intramoléculaire pour la synthèse de phénanthrènes, nous avons testé différents solvants afin d'optimiser le rendement de la réaction.<sup>[177]</sup> Comme nous avons pu l'observer dans le Chapitre 2, le produit d'hydroarylation est obtenu, avec différents rendements allant de 80% à 99%, dans différents solvants organiques. Le chloroforme, le toluène et l'acétonitrile ont montré une conversion totale après 24 heures de réaction à température ambiante. La réaction utilisant le cyclohexane dans des conditions similaires nous a donné le produit d'hydroarylation avec un rendement de 80%. Aucune trace de produit n'a été obtenu après 24 heures de réaction dans l'éther diéthylique. Un résultat très intéressant avec le dichlorométhane a été obtenu. En effet, après 2 heures de réaction, le produit d'hydroarylation a été synthétisé avec un rendement de 99%. En vue du temps et du rendement obtenu avec le dichlorométhane, nous avons donc conservé ce solvant pour la suite de notre étude pour la synthèse de divers phénanthrènes.

Afin de montrer l'efficacité de notre système, nous avons réalisé la réaction d'hydroarylation à plus grande échelle. Nous avons obtenu le 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène avec un rendement de 89% avec seulement

0,1 mol% de TfOH à température ambiante après 15 heures. Néanmoins, après avoir réalisé l'optimisation chimique de la réaction d'hydroarylation, nous nous sommes intéressés à l'éco-conception de cette réaction afin d'améliorer l'impact environnemental de la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène.

Nous proposons donc de comparer l'impact environnemental de la production de phénanthrène catalysée avec les acides de Bronsted, à partir de 6 conditions spécifiées dans le Tableau 33.

Tableau 33 Données d'inventaire à l'échelle laboratoire pour la synthèse de la 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène



Source	Nom de l'étude	Produits chimiques (réactifs, catalyseurs, solvants) (Nom <i>i</i> )	Masses et Volumes des produits chimiques <i>i</i> (m <i>i</i> )	Rendement	Temps ( $t_{\text{reac}}$ )
[177]	DCM gram scale	2-((4-methoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényl	1.423 g (1 equiv.)	89%	15 h
		TfOH	0.0004 mL (0.001 equiv.)		
		Dichlorométhane	20 mL		
		Dichlorométhane (separation step)	20 mL		
	DCM	NaHCO <sub>3 sat.</sub>	2 mL	99%	2h
		2-((4-methoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényl	0.0285 g (1 equiv.)		
		TfOH	0.0008 mL (0.05 equiv.)		
		Dichlorométhane	2 mL		
	CHCl <sub>3</sub>	Dichlorométhane (separation step)	2 mL	99%	24h
		Dichlorométhane (separation step)	2 mL		
		NaHCO <sub>3 sat.</sub> (separation step)	2 mL		
		2-((4-methoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényl	0.0285 g (1 equiv.)		
	Toluène	TfOH	0.0008 mL (0.05 equiv.)	99%	24h
		Toluène	2 mL		
		Dichlorométhane (separation step)	2 mL		
		Dichlorométhane (separation step)	2 mL		
	Cyclohexane	NaHCO <sub>3 sat.</sub> (separation step)	2 mL	80%	24h
		2-((4-methoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényl	0.0285 g (1 equiv.)		
		TfOH	0.0008 mL (0.05 equiv.)		
		Cyclohexane	2 mL		
	Acétonitrile	Dichlorométhane (separation step)	2 mL	99%	24h
		Dichlorométhane (separation step)	2 mL		
		NaHCO <sub>3 sat.</sub> (separation step)	2 mL		
		2-((4-methoxyphényl)éthynyl)-1,1'-biphényl	0.0285 g (1 equiv.)		
	TfOH	0.0008 mL (0.05 equiv.)			
	Acétonitrile	2 mL			
	Dichlorométhane (separation step)	2 mL			
	NaHCO <sub>3 sat.</sub> (separation step)	2 mL			

---

## 7.2.2 Résultats

Nous comparons les 6 conditions de solvant en considérant les conditions du laboratoire. La Figure 240 récapitule les données d'inventaire de premier plan à l'échelle laboratoire telles que calculées avec l'outil. Elles permettent de rendre compte et de comparer rapidement les quantités nécessaires de produits chimiques, d'énergie et de production de déchets pour chacune des conditions pour la réaction développée dans cette thèse. La Figure 241 montrent les résultats d'impacts du cycle de vie pour chacun des solvants testés au laboratoire.

À l'échelle du laboratoire, nous pouvons en premier lieu comparer les scénarios avec les mêmes concentrations volumiques de solvants (tous les scénarios sauf DCM gram scale) :

- Le scénario *Toluene* génère le **moins** d'impact sur toutes les catégories car (i) la production de toluène génère moins d'impacts par kg que les autres solvants (par ex. pour le changement climatique, 1.68 kg CO<sub>2</sub> eq/kg de toluène, contre 3.64 kg CO<sub>2</sub> eq/kg DCM, 3.72 kg CO<sub>2</sub> eq/kg CHCl<sub>3</sub>, 2.76 kg CO<sub>2</sub> eq/kg cyclohexane) et (ii) la masse nécessaire de toluène est plus faible que celles des autres solvants DCM, CHCl<sub>3</sub> et cyclohexane compte tenu de la densité plus faible du toluène.
- Le scénario *Cyclohexane* génère le **plus** d'impacts sur les catégories GW (changement climatique), FRS (déplétion des ressources fossiles) et TA (acidification) car le rendement de ce scénario est plus faible (80% contre 99%) et nécessite donc des masses plus importantes de solvants, catalyseurs et réactifs afin d'obtenir la même quantité de produit que les autres alternatives. Ainsi cette demande supérieure en produits chimiques entrants génère une demande en matières premières plus importante, et donc plus de ressources fossiles et de gaz à effet de serre associés. Ce scénario ne domine pas les autres catégories d'impact car les solvants impliqués dans les autres scénarios génèrent d'autres impacts spécifiques.
- Le scénario *CHCl<sub>3</sub>* génère le **plus** d'impacts sur les catégories SOD (disparition de la couche d'ozone) HTC, HTNC (toxicité humaine cancérigène et non cancérigène), MEco, TEco et IR (radiations ionisantes) provenant de la production du chloroforme. En effet, cette production génère des émissions de tétrachlorométhane (CFC-10) qui est un gaz toxique (qui domine les catégories HTC et HTNC) et dont l'atome de chlore réagit avec l'ozone stratosphérique (et donc domine la catégorie SOD). De plus, la production de chloroforme nécessite plus d'électricité que les autres solvants, et donc des radiations ionisantes dans un contexte Français d'énergie nucléaire. Enfin, il nécessite du chlore en entrée dont la production génère des molécules écotoxiques.
- Le scénario *DCM* génère le **plus** d'impacts sur les catégories OF (formation d'ozone troposphérique), FPMF (formation de particules fines). C'est dû à l'émission d'oxyde nitreux (composé réagissant avec les rayons UV et générant des molécules d'ozone dans la troposphère) et de dioxyde de soufre lors de la production de dichlorométhane.

- Le scénario **Acétonitrile** génère le **plus** d'impact sur la catégorie MEut car la production et le traitement de l'acétonitrile implique la génération d'ions ammonium et de nitrates dans l'eau, et dont les atomes d'azote réagissent dans les milieux aquatiques pour favoriser le phénomène d'eutrophisation et donc la formations d'algues néfastes pour l'environnement.

La catalyse à 0,1 mol% de TfOH (**DCM gram scale**) utilisant le dichlorométhane et une concentration de 0,25 mol.L<sup>-1</sup> est la voie qui génère le moins d'impacts à l'échelle du laboratoire (en moyenne 5 fois plus faible que les autres réactions sur toutes les catégories) puisqu'elle utilise une faible quantité de solvants malgré un rendement plus faible (89%).

Néanmoins, nous avons vu qu'à concentration égale (donc quantité de solvant équivalente), la réaction utilisant le toluène comme solvant est donc la réaction la moins impactante dans la plupart des catégories d'impacts. D'un point de vue environnemental, il serait judicieux de réaliser l'optimisation de la réaction en utilisant le toluène à plus grande échelle et en diminuant la quantité de toluène afin de diminuer les impacts de la réaction d'hydroarylation pour la synthèse de phénanthrènes (Figure 241).

		ASC 2019, 361, 2025					
		DCM gram scale	DCM	CHCl3	Toluene	Cyclohexane	Acetonitrile
Reactifs (kg)	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	1,13E+00	1,01E+00	1,01E+00	1,01E+00	1,25E+00	1,01E+00
	Total (kg)	1,13E+00	1,01E+00	1,01E+00	1,01E+00	1,25E+00	1,01E+00
Catalyseurs (kg)		5,94E-04	2,67E-02	2,67E-02	2,67E-02	3,31E-02	2,67E-02
Solvants (kg)	Dichloromethane	4,21E+01	1,89E+02	9,46E+01	9,46E+01	1,17E+02	9,46E+01
	Chloroforme			1,05E+02			
	Toluene				6,17E+01		
	Cyclohexane					6,85E+01	
	Acetonitrile						5,59E+01
	NaHCO3	1,74E+00	7,82E+01	7,82E+01	7,82E+01	9,68E+01	7,82E+01
	Total (kg)	4,38E+01	2,67E+02	2,78E+02	2,35E+02	2,82E+02	2,29E+02
m vers STEP (kg)		1,85E+00	8,33E+01	8,12E+01	8,07E+01	9,98E+01	8,22E+01
m vers incineration (kg)	m C Bio to Incin	4,84E-04	2,18E-03	2,18E-03	2,18E-03	2,70E-03	2,18E-03
	m C Fossil to Incin	6,03E+00	2,60E+01	2,35E+01	6,90E+01	7,48E+01	4,47E+01
	m N to incin						1,85E+01
	m P to incin						0,00E+00
	m Cl to incin	3,50E+01	1,54E+02	7,68E+01	7,68E+01	9,50E+01	7,68E+01
	m S to incin	1,10E-04	2,24E-03	2,24E-03	2,24E-03	2,77E-03	2,24E-03
	Total (kg)	4,10E+01	1,80E+02	1,00E+02	1,46E+02	1,70E+02	1,40E+02
Energie (kWh)		1,28E-02	2,51E-02	2,61E-02	2,34E-02	2,61E-02	2,30E-02

Figure 240 Récapitulatif des données d'inventaire de premier plan des 6 conditions de réaction à l'échelle laboratoire. UF = 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène

Finalement, nous pouvons analyser le diagramme de contribution du scénario générant le moins d'impacts (**DCM gram scale**) afin d'identifier les autres pistes d'éco-conception potentielles pour notre réaction. Le solvant et son traitement en fin de vie (incinération et traitement des eaux usées) sont les éléments qui contribuent toujours le plus aux impacts (en moyenne 80% des impacts sur toutes les catégories), ce qui implique la nécessité d'optimiser encore la quantité de solvant, et/ou de vérifier la possibilité de recyclage du solvant afin de réduire

le traitement en fin de vie et la production de solvant primaire. La production des réactifs génère en moyenne 15% des impacts mais la quantité de réactif est déjà optimisée compte tenu du fort rendement de la réaction. Enfin il est à noter que la production de catalyseur et d'énergie ont une contribution très faible (moins de 1%) puisque cette réaction est catalysée avec une concentration très faible d'acide et à température ambiante.

	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	TA	FEut	MEut	TEco	FEco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
	kg CO2 eq	kg CFC11 eq	kBq Co-60 eq	kg NOx eq	kg PM2.5 eq	kg SO2 eq	kg P eq	kg N eq	kg 1,4-DCB	m2a crop eq	kg Cu eq	kg oil eq	m3				
DCM gram scale	2,37E+02	2,76E-03	6,14E+00	7,51E-01	4,00E-01	9,86E-01	3,16E-02	2,76E-03	2,17E+02	2,22E+00	3,14E+00	7,66E+00	7,26E+01	2,06E+00	1,85E-01	4,32E+01	1,77E+00
DCM	1,14E+03	1,24E-02	3,81E+01	3,46E+00	1,88E+00	3,51E+00	1,73E-01	1,59E-02	1,51E+03	1,27E+01	1,81E+01	3,70E+01	4,14E+02	1,09E+01	1,16E+00	2,17E+02	9,23E+00
CHCl3	1,06E+03	1,05E-01	6,19E+01	2,05E+00	1,17E+00	2,92E+00	1,98E-01	1,78E-02	1,53E+03	1,39E+01	2,00E+01	5,62E+01	7,82E+02	1,07E+01	1,34E+00	1,90E+02	8,28E+00
Toluene	9,20E+02	6,23E-03	2,53E+01	1,99E+00	1,05E+00	2,65E+00	1,06E-01	1,02E-02	1,12E+03	8,11E+00	1,16E+01	2,13E+01	2,62E+02	6,58E+00	7,89E-01	2,06E+02	7,56E+00
Cyclohexane	1,16E+03	7,74E-03	3,38E+01	2,68E+00	1,55E+00	3,66E+00	1,88E-01	1,62E-02	1,60E+03	1,30E+01	1,86E+01	3,10E+01	4,17E+02	1,05E+01	1,20E+00	2,64E+02	9,06E+00
Acetonitrile	9,97E+02	7,18E-03	3,01E+01	2,16E+00	1,27E+00	3,56E+00	1,30E-01	3,77E-01	1,57E+03	1,05E+01	1,53E+01	2,40E+01	3,42E+02	8,03E+00	1,11E+00	2,57E+02	9,05E+00

Figure 241 Comparaison des impacts environnementaux liés à la synthèse de 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène dans des conditions laboratoire en fonction du solvant utilisé

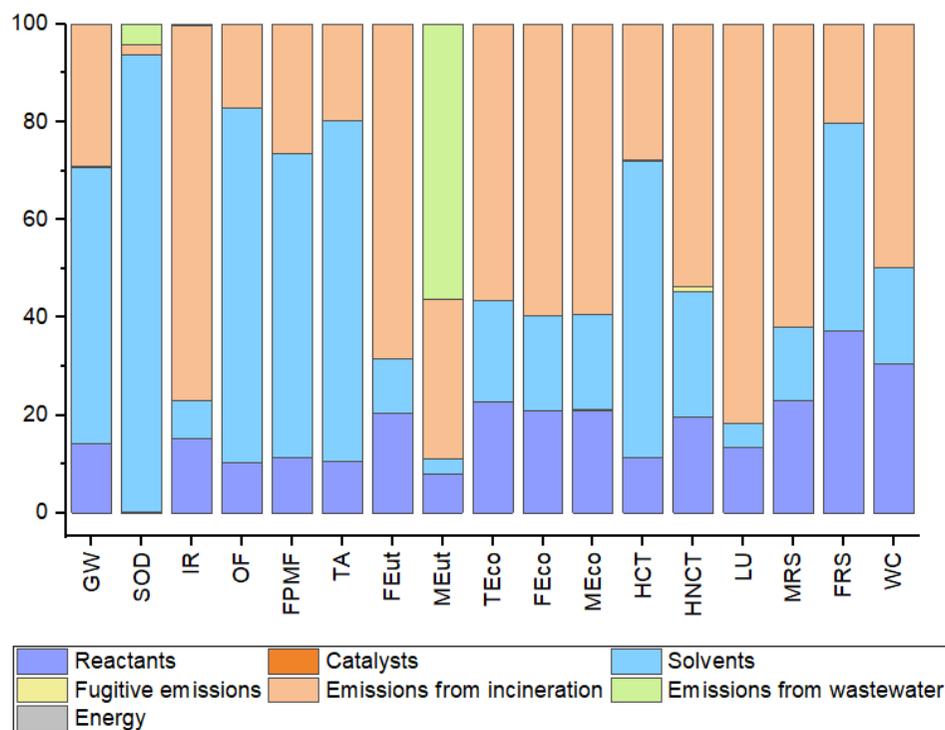


Figure 242. Analyse de contribution de la synthèse de 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène catalysée par les Acides de Bronsted dans des conditions laboratoire (scénario DCM gram scale)

## 7.3 Comparaison de réactions pour la synthèse de phénanthrène à l'échelle industrielle

### 7.3.1 Matériels

La réaction est comparée avec 9 voies de synthèses trouvées dans la littérature comme indiqué dans la Figure 243.

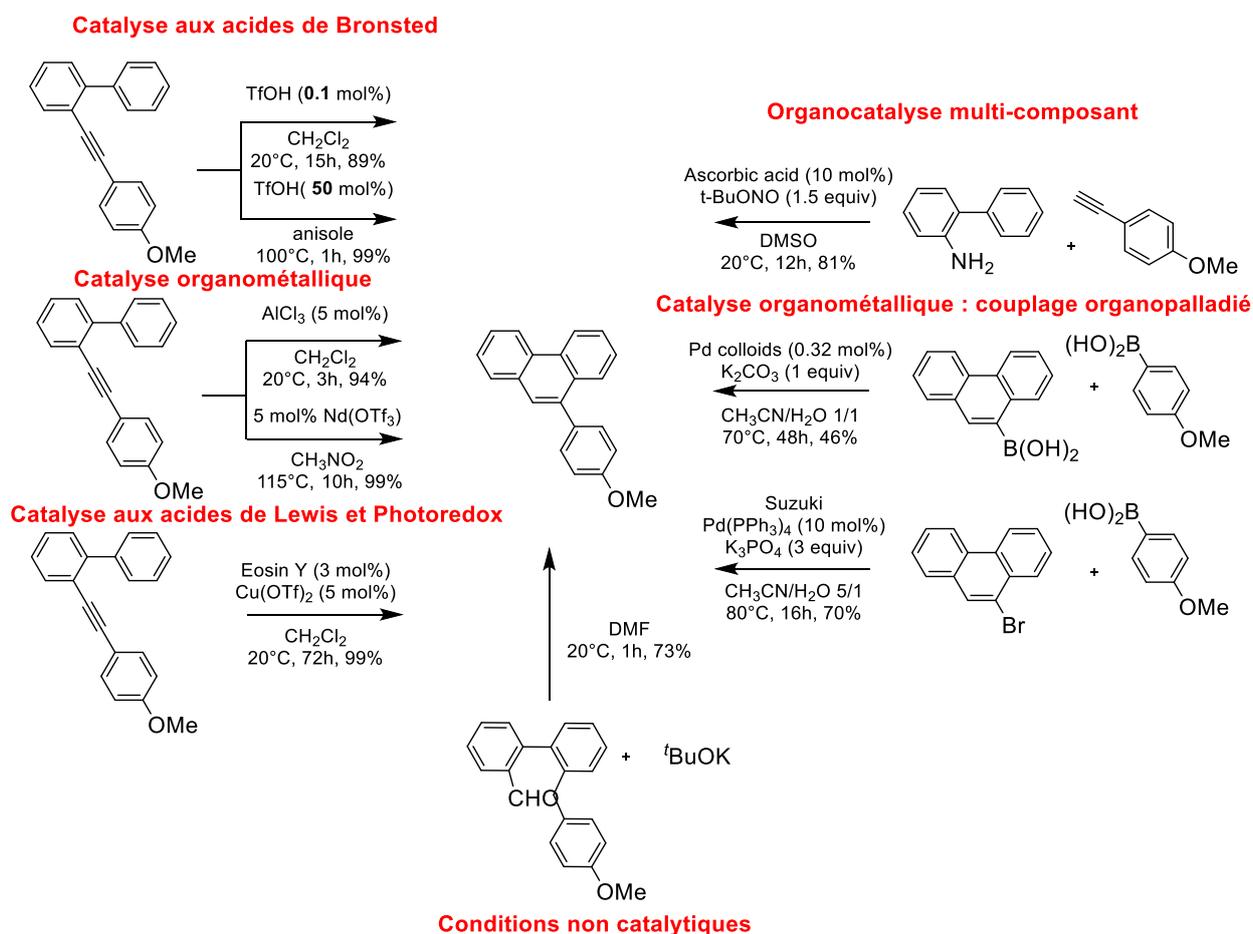


Figure 243 Différentes réactions pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène

Neuf réactions seront évaluées dans cette analyse comparative pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène :

- Deux hydroarylations catalysées par les acides de Brønsted :
  - o Utilisant 0,1 mol% TfOH dans le dichlorométhane à température ambiante développée au laboratoire et présentée dans cette thèse.<sup>[177]</sup>
  - o Utilisant 50 mol% TfOH dans l'anisole à 100°C.<sup>[101]</sup>
- Deux hydroarylations catalysées par les acides de Lewis :

- Utilisant le trichlorure d'aluminium largement utilisé pour les réactions de Friedel-Crafts dans le dichlorométhane à température ambiante.<sup>[260]</sup>
- Utilisant un complexe de néodyme dans le nitrométhane à 115°C à température ambiante.<sup>[87]</sup>
- Une réaction impliquant une double catalyse par un photoréducteur et acide de Lewis :
  - Utilisant l'Eosin Y et le triflate de cuivre(II) dans le dichlorométhane à température ambiante.<sup>[67]</sup>
- Une réaction d'hydroarylation intermoléculaire (multi-composante) catalysée par les acides de Brønsted :
  - Utilisant l'acide ascorbique à 10 mol% et un agent de nitrosation dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante.<sup>[261]</sup>
- Deux réactions de couplage organopalladié ont été étudiées :
  - Utilisant du palladium colloïdal, comparable à des nanoparticules, pour coupler deux dérivés d'acide boronique à 70°C dans un mélange acétonitrile/eau.<sup>[262]</sup>
  - Utilisant des conditions catalytiques de couplage de Suzuki entre un dérivé bromé et un acide boronique à 80°C dans un mélange acétonitrile/eau.<sup>[263]</sup>
- Une réaction non catalysée :
  - Utilisant un mécanisme radicalaire pour la cyclisation intramoléculaire d'aldéhydes.<sup>[264]</sup>

Les données d'entrée utilisées dans l'outil pour ces 9 réactions sont résumées dans le Tableau 34.

Tableau 34 Données d'inventaire à l'échelle laboratoire pour la synthèse de la 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène

Nom du système	Références	Catalyse	Produits chimiques (réactifs, catalyseurs, solvants) (Nom <i>i</i> )	Masses et Volumes des produits chimiques <i>i</i> (m <i>i</i> )	Rendement	Temps ( $t_{\text{reac}}$ )	Température ( $T_{\text{reac}}$ )
ASC 2019 361 2025	[177]	Catalyse aux acides de Bronsted 0,1%	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	1.424 g (1 equiv.)	89%	15h	20°C
			trifluoromethanesulfonic acid	0.0004 mL (0.001 equiv.)			
			Dichloromethane	20 mL			
CC 2018 54 12455	[101]	Catalyse aux acides de Bronsted 50%	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	0,0386 mg (1 equiv.)	99%	1h	100°C
			trifluoromethanesulfonic acid	0.006 mL (0.5 equiv.)			
			Anisole	0,5 mL			
Synlett 2017 28 2159	[260]	Organometallic: Al	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	0.115 g (1 equiv.)	94%	3h	20°C
			Aluminium(III) chloride	0.003 g (0.05 equiv.)			
			Dichloromethane	6 mL			
TL 2016 57 3235	[170]	Organometallic: Nd	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	0.1427 g (1 equiv.)	99%	10h	115°C
			Neodymium(III) triflate	0.015g (0.05 equiv.)			
			Nitromethane	3.42 mL			
CC 2016 52 9909	[156]	Catalyse aux acides de Lewis et Photoredox	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	0.0571 g (1 equiv.)	100%	72 h	20°C
			Eosin Y	0.004 g (0.03 equiv.)			
			Copper(II) triflate	0.004 g (0.05 equiv.)			
Org Chem Front 2016 3 630	[261]	Organocatalyse multi-composant	[1,1'-biphenyl]-2-amine	0.678 g (1 equiv.)	81%	12h	20°C
			1-ethynyl-4-methoxybenzene	1.589 g (3 equiv.)			
			L-ascorbic acid	0.007 g (0.01 equiv.)			
			tert-butyl nitrite	0.620 g (1.5 equiv.)			
			Dimethylsulfoxide	10 mL			
			Diethyl ether	240 mL			
Chem Asian J 2018 13 2489	[262]	Catalyse organométallique : couplage organopalladié	phenanthren-9-ylboronic acid	0.225 g (1 equiv.)	46%	48h	70°C
			(4-methoxyphenyl)boronic acid	0.1979 (1.3 equiv.)			
			Palladium(0)	0.0006 g (0.006 equiv.)			
			Potassium carbonate	0.138 g (1 equiv.)			
			Water	1 mL			
			acetonitrile	1 mL			
Eur J Med Chem 2010 45 2173	[263]	Catalyse organométallique : couplage de Suzuki	9-bromophenanthrene	0.258 g (1 equiv.)	70%	16h	80°C
			(4-methoxyphenyl)boronic acid	0.304 g (1.1 equiv.)			
			tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)	0.116 g (0.1 equiv.)			
			tripotassium phosphate	0.638 g (3 equiv.)			
			Water	12 mL			
			dioxane	10 mL			
RSC Adv 2015 5 48046	[264]	Conditions non catalytiques	2'-(4-methoxybenzyl)-[1,1'-biphenyl]carbaldehyde	0.0606 g (1 equiv.)	73%	1h	20°C
			potassium tert-butoxide	0.022 g (1 equiv.)			
			<i>N,N</i> -dimethylformamide	2 mL			
			Dichloromethane	30 mL			
			Water	20 mL			

---

### 7.3.2 Résultats

Nous comparons les huit voies catalytiques et une voie non catalytique en considérant deux types de conditions industrielles (Figure 244).

Les paramètres industriels appliqués, considérés optimaux, pour cette étude sont :

- Taux de recyclage des solvants et réactifs en excès : 90%
- Taux de recyclage des catalyseurs : 0%. Ce paramètre permet d'analyser l'influence de la production du catalyseur pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène.
- Quantité de solvant équivalente à 80% de la quantité laboratoire. Nous suivons la procédure décrite par Piccinno et al. afin de comparer l'influence de la concentration pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène.
- Incinération et récupération de l'énergie

La Figure 244 récapitule les données d'inventaire à l'échelle industrielle telles que calculées avec l'outil pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène. La Figure 245 montre les résultats d'impacts du cycle de vie pour chacune des réactions étudiées.

		ASC 2019 361 2025	CC 2018 54 12455	Synlett 2017 28 2159	TL 2016 57 3235	CC 2016 52 9909	Org Chem Front 2016 3 630	Chem Asian J 2018 13 2489	Eur J Med Chem 2010 45 2173	RSC Adv 2015 5 48046
		Catalyse aux acides de Bronsted 0,1%	Catalyse aux acides de Bronsted 50%	Organometalliq: Al	Organometalliq: Nd	Catalyse aux acides de Lewis et Photoredox	Organocatalyse multi- composant	Catalyse organométalliq ue : couplage organopalladié	Catalyse organométalliq ue : couplage de Suzuki	Conditions non catalytiques
Reactifs (kg)	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)- 1,1'-biphenyl	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	-	-	-	-
	phenanthren-9-ylboronic acid	-	-	-	-	-	-	8,8E-01	-	-
	(4-methoxyphenyl)boronic acid	-	-	-	-	-	-	6,4E-01	6,4E-01	-
	potassium carbonate	-	-	-	-	-	-	5,5E-01	-	-
	Water	-	-	-	-	-	-	7,1E-02	6,6E-02	-
	9-bromophenanthrene	-	-	-	-	-	-	-	9,5E-01	-
	[1,1'-biphenyl]-2-amine	-	-	-	-	-	6,1E-01	-	-	-
	1-ethynyl-4-methoxybenzene	-	-	-	-	-	5,9E-01	-	-	-
	tert-butyl nitrite	-	-	-	-	-	4,0E-01	-	-	-
	2'-(4-methoxybenzyl)-[1,1'- biphenyl]carbaldehyde	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1E+00
	potassium tert-butoxide	-	-	-	-	-	-	-	-	5,4E-01
Total (kg)	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,0E+00	1,6E+00	2,1E+00	1,7E+00	1,6E+00	
Catalyseurs (kg)		5,9E-04	2,7E-01	2,5E-02	1,1E-01	1,3E-01	7,7E-03	4,9E-03	3,8E+00	0,0E+00
Solvants (kg)	anisole	-	1,1E+00	-	-	-	-	-	-	-
	Triethylamine	-	2,2E-02	-	-	-	-	-	-	-
	nitromethane	-	-	-	2,0E+00	-	-	-	-	-
	Dichloromethane	1,7E+00	-	6,0E+00	-	7,6E+00	-	-	-	7,8E+01
	Water	-	-	-	-	-	9,8E-01	6,1E-01	4,1E+00	3,9E+01
	acetonitrile	-	-	-	-	-	-	4,9E-01	-	-
	dioxane	-	-	-	-	-	-	-	4,2E+00	-
	Ethyl acetate	-	-	-	-	-	-	-	2,2E+01	-
	Dimethylsulfoxide	-	-	-	-	-	9,8E-01	-	-	-
	Diethyl ether	-	-	-	-	-	1,5E+01	-	-	-
	N,N-dimethylformamide	-	-	-	-	-	-	-	-	3,7E+00
NaHCO3	1,8E-01	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total (kg)	1,9E+00	1,1E+00	6,0E+00	2,0E+00	7,6E+00	1,7E+01	1,1E+00	3,0E+01	1,2E+02	
m vers STEP (kg)		1,9E-01	2,1E-02	1,4E+00	0,0E+00	0,0E+00	8,4E+00	1,6E+00	9,7E+00	4,5E+01
m vers incineration (kg)	m C Bio to Incin	1,9E-05	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	1,3E-04	3,3E-09	0,0E+00	0,0E+00
	m C Fossil to Incin	2,5E-01	8,5E-01	8,4E-01	3,9E-01	1,1E+00	9,6E+00	1,6E-01	1,4E+01	1,1E+01
	m N to incin	0,0E+00	3,0E-03	0,0E+00	4,4E-01	0,0E+00	9,2E-02	6,6E-05	0,0E+00	0,0E+00
	m P to incin	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	6,2E-02	0,0E+00
	m Cl to incin	1,4E+00	0,0E+00	5,0E+00	0,0E+00	6,2E+00	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00	6,2E+01
	m S to incin	9,1E-05	5,2E-02	0,0E+00	1,7E-02	1,1E-02	4,8E-02	0,0E+00	0,0E+00	0,0E+00
	Total (kg)	1,6E+00	9,1E-01	5,8E+00	8,5E-01	7,3E+00	9,7E+00	1,6E-01	1,4E+01	7,3E+01
Energie (kWh)		1,3E+00	-1,9E+00	4,6E+00	1,0E+01	5,7E+00	5,0E+00	1,7E+01	8,9E+01	9,0E+02

Figure 244 Récapitulatif des données d'inventaire de premier plan des 9 types de réaction à l'échelle industrielle. UF = 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène

La voie de synthèse non catalytique génère des impacts d'un ordre de grandeur supérieurs à ceux des autres voies. En effet, selon les données expérimentales, la production de 1 kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène par la voie de synthèse non catalytique nécessite une plus grande quantité de solvant (121 kg/kg de produit) et se répercute sur le traitement des déchets et l'incinération. Mise à part la réaction non catalytique, les voies catalytiques utilisant un couplage de Suzuki et l'organocatalyse multi-composante dominent la plupart des impacts sur toutes les catégories d'impact. Les réactions dominant l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique sont les réactions qui nécessitent l'utilisation d'un solvant halogéné, comme le dichlorométhane, c'est le cas de notre réaction (acide de Brønsted 0.1 mol%), la catalyse organométallique avec  $AlCl_3$  ainsi que la double catalyse (photoredox + acide de Lewis).

Les deux voies catalytiques utilisant les acides de Brønsted génèrent le moins d'impact sur l'environnement car elles nécessitent des quantités de solvants moindres.

Il est intéressant de comparer en détails les contributions aux impacts de ces deux types de réaction (celles développée dans cette thèse *Acides de Bronsted 0.1%* et puis la réaction *Acides de Bronsted 50%*) comme montré dans la Figure 246. Il apparaît en premier lieu que les impacts des deux réactions sont similaires : compte tenu des rendements équivalents, la quantité de réactifs nécessaire et l'impact associé est donc le même. La contribution de la production du catalyseur est relativement importante (environ 15% des impacts) pour la réaction *Acides de Bronsted 50%* puisque que cette réaction utilise 200 fois plus de catalyseurs que la réaction *Acides de Bronsted 0.1%* développée dans cette thèse. Ainsi la réaction *0.1%* génère 5 à 20% moins d'impacts sur les catégories GW, IR, FEut, TEco, MEco, FEco, HNCT, MRS, FRS, et WC. Le scénario *0.1%* domine néanmoins les catégories SOD, OF, FPMF, TA et HCT à cause de l'utilisation d'une plus grande quantité de solvant et de la nature du solvant qui génère des problématiques de destruction de la couche d'ozone durant sa production et des impacts plus importants que l'anisole lors de l'incinération (dû à la présence de chlore dans le DCM). Aussi, il est intéressant de remarquer que la contribution de la consommation d'énergie pour la réaction *50%* est nulle car cette réaction est autosuffisante grâce à la récupération d'énergie liée à la combustion du solvant non recyclé. Effectivement, l'anisole a un pouvoir calorifique bien plus important que le dichlorométhane (34MJ/kg d'anisole contre 7MJ/kg de dichlorométhane).

Cette comparaison démontre l'intérêt environnemental de la réaction développée dans cette thèse, tout d'abord en comparaison avec les autres systèmes catalytiques (organométalliques principalement) mais aussi par rapport à une réaction semblable aux acides de Bronsted compte tenu de la quantité faible de catalyseur dans notre réaction.<sup>[101]</sup> Cette comparaison démontre néanmoins que des efforts d'éco-conception peuvent être réalisés notamment sur le choix et la fin de vie du solvant.

Type de catalyse	GW kg CO2 eq	SOD kg CFC11 eq	IR Bq Co-60 eq	OFHH kg NOx eq	FPMF kg PM2.5 eq	TA kg SO2 eq	FEut kg P eq	MEut kg N eq	TEco kg 1,4-DCB	FEco kg 1,4-DCB	MEco kg 1,4-DCB	HCT kg 1,4-DCB	HNCT kg 1,4-DCB	LU m2a crop eq	MRS kg Cu eq	FRS kg oil eq	WC m3
Acides de Bronsted 0,1%	28.25	1.16E-04	0.80	0.07	0.04	0.09	0.01	0.00	40.57	0.37	0.52	0.78	11.77	0.24	0.03	13.61	0.43
Acides de Bronsted 50%	30.42	5.81E-06	0.81	0.06	0.04	0.08	0.01	0.00	47.11	0.43	0.61	0.70	13.00	0.23	0.04	18.21	0.57
Organometallique : Al	54.00	3.98E-04	1.40	0.15	0.08	0.20	0.01	0.00	61.58	0.59	0.83	1.59	19.84	0.45	0.05	18.23	0.61
Organometallique : Nd	42.89	2.92E-05	1.19	0.09	0.05	0.12	0.01	0.00	68.80	0.58	0.84	0.98	17.73	0.34	0.06	25.57	0.75
Acides de Lewis	69.10	5.03E-04	1.79	0.19	0.10	0.25	0.01	0.00	79.18	0.75	1.07	2.02	25.42	0.57	0.07	23.66	0.78
Organocatalyse multi-composant	188.23	6.04E-05	6.35	0.41	0.23	0.62	0.05	0.01	458.07	3.20	4.63	3.89	103.95	2.08	0.33	73.71	2.30
Couplage organopalladié	53.23	2.90E-05	1.94	0.11	0.07	0.17	0.01	0.02	91.21	0.75	1.09	1.23	22.86	0.46	0.07	31.22	0.90
Couplage de Suzuki	245.61	6.49E-05	8.76	0.45	0.27	0.66	0.29	0.01	419.15	3.77	5.42	7.10	113.03	3.53	0.49	102.98	3.63
Conditions non catalytiques	848.65	5.29E-03	23.94	1.94	1.07	2.83	0.10	0.10	947.88	6.34	9.47	19.08	217.86	7.46	0.51	220.45	4.72

Figure 245 Comparaison des impacts environnementaux liés à la synthèse de 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène à l'échelle industrielle en fonction de la voie de réaction

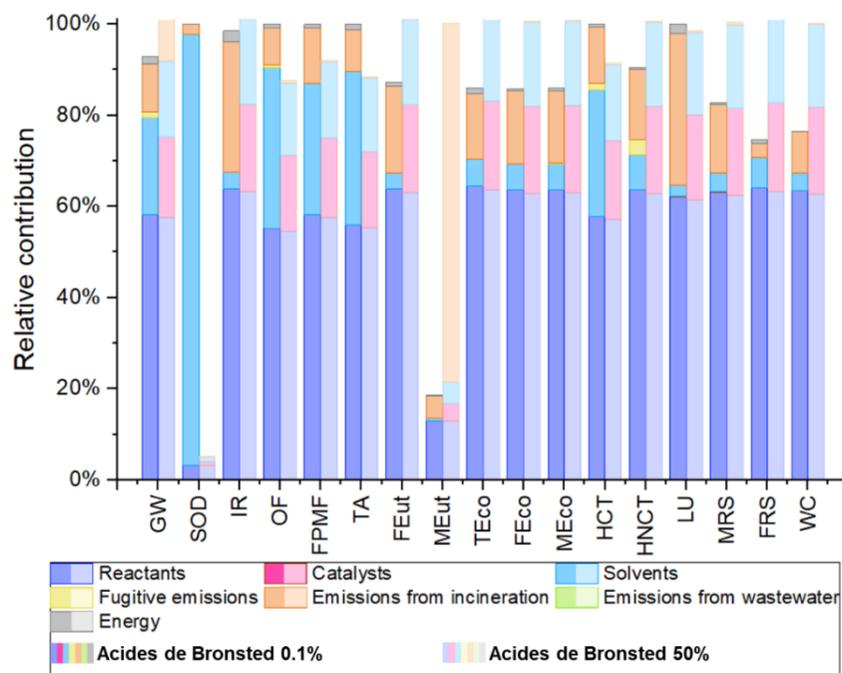
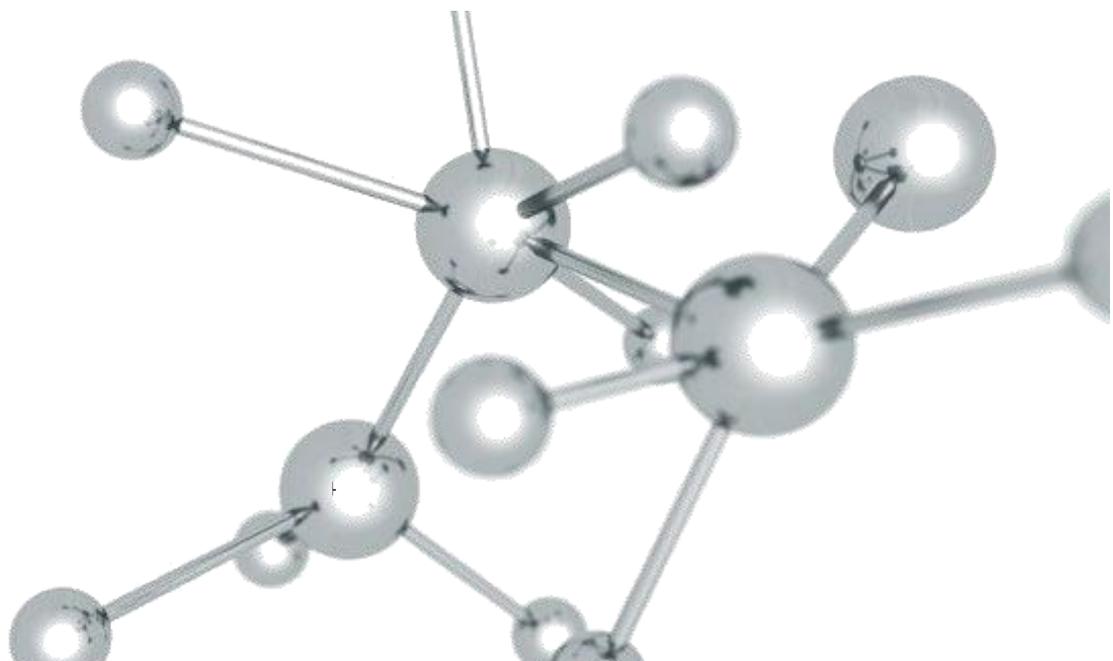


Figure 246. Analyse de contribution de la synthèse de 1kg de 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène catalysée par les Acides de Bronsted dans des conditions industrielles à partir de la réaction développée dans cette thèse (Acides de Bronsted 0.1%) et celle développée dans la littérature (Acides de Bronsted 50%)

## CHAPITRE 8. Conclusion





## Chapitre 2 : Développement du concept d'activation électrophile d'alcynes vis-à-vis de l'attaque de cycle aromatique carboné intramoléculaire catalysée par des acides de Brønsted

L'activation électrophile d'alcynes non activés était limitée pour deux raisons :

- Une triple liaison carbone-carbone n'est pas suffisamment basique ;
- Une polarisation de l'alcyne est nécessaire afin de fixer le site de protonation de l'alcyne.

La fonctionnalisation d'alcynes par des groupements aryles ainsi que l'utilisation d'acides de Brønsted possédant une forte acidité, en guise de catalyseur, nous ont permis de relever ces défis afin de réaliser la cyclisation des 2-éthynylbiaryles avec de bons rendements dans des conditions douces sans l'utilisation de complexes métalliques. La fonctionnalisation d'un alcyne par un groupement aromatique riche en électrons permet d'augmenter la basicité de l'alcyne et de polariser l'alcyne de façon régiosélective. Nous avons dans un premier temps optimisé les conditions catalytiques afin d'obtenir une synthèse sélective de phénanthrènes. Des études comparatives ont montré une meilleure activité et une meilleure chimiosélectivité et régiosélectivité vis-à-vis de ces conditions catalytiques par des acides de Lewis carbophiles comme le platine. Cette stratégie a également été appliquée à la synthèse de structures polycycliques étendues et de 2*H*-chromènes (Figure 248). Les alcynes vrais et les substrats possédant des groupements attracteurs en position terminale, ne permettent pas d'avoir une densité électronique suffisante sur la triple liaison carbone-carbone et d'obtenir le produit de cycloisomérisation (Figure 248).

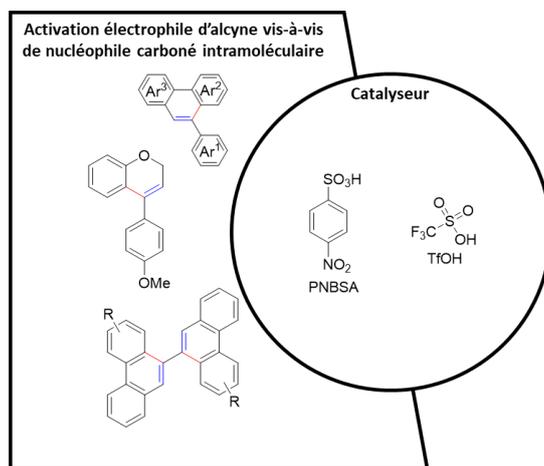


Figure 248 Développement du concept d'activation électrophile d'alcynes par les acides de Brønsted

La remarquable efficacité d'acides moins forts tel que le PNBSA pour l'activation électrophile d'alcynes, nous a permis d'envisager le développement d'une nouvelle voie de synthèse asymétrique de phénanthrènes atropoisomères.

## Chapitre 3 : Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes

Nous nous sommes intéressés au développement de réactions énantiosélectives par des organocatalyseurs chiraux de type acide de Brønsted pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes atropoisomères. En plus d'augmenter la basicité et de polariser la triple liaison carbone-carbone, nous avons intégré un groupement directeur, le motif 2-naphtolyyle, à nos structures pour créer des liaisons hydrogènes avec le catalyseur chiral pour générer de l'énantiosélectivité.

Les acides de Brønsted chiraux de type *N*-triflylphosphoramides ayant un pKa similaire au PNBSA ont permis d'obtenir des phénanthrènes atropoisomères. Ces acides de Brønsted ont montré une excellente chimiosélectivité et régiosélectivité pour la réaction de cycloisomérisation. Les substrats possédant des nucléophiles riches en électrons nous ont donné des phénanthrènes atropoisomères avec d'excellents rendements mais des énantiosélectivités faibles. A l'inverse, les nucléophiles plus faibles nous ont donné les produits de cycloisomérisation avec des rendements plus modérés et des excès énantiomériques plus élevés atteignant 92% *ee* (Figure 249).

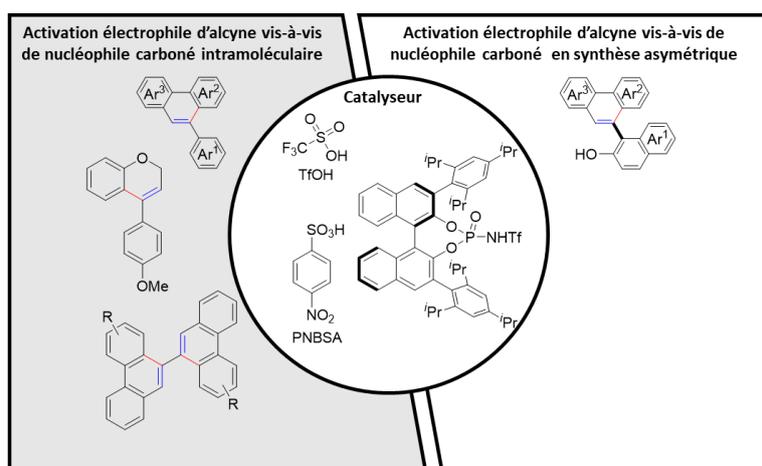


Figure 249 Développement d'activation électrophile d'alcynes par les acides de Brønsted pour la synthèse asymétrique de phénanthrènes atropoisomères

Des calculs théoriques en accord avec les résultats expérimentaux permettent d'affirmer que l'intermédiaire mis en jeu dans ce type d'activation électrophile d'alcyne est un cation vinylique fortement stabilisé par résonance.

## Chapitre 4 : Application du concept d'activation électrophile d'alcynes pour la synthèse asymétrique d'alcènes trisubstitués

La synthèse asymétrique de phénanthrènes atropoisomères a été obtenue par l'attaque intramoléculaire de nucléophiles aromatiques carbonés. Suite à ces résultats, nous avons réalisé l'activation électrophile d'alcynes par les mêmes acides de Brønsted chiraux vis-à-vis de l'attaque intermoléculaire de nucléophiles aromatiques. Des alcènes trisubstitués atropoisomères fonctionnalisés ont été synthétisés avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité (>90% *ee*) pour un grand nombre d'exemples. Une grande variété de nucléophiles aromatiques a été engagée dans ce type de réaction, les nucléophiles encombrés et pouvant réaliser des liaisons hydrogènes avec le catalyseur ont montré d'excellents résultats en termes de rendements et d'énantiosélectivités. Les aromatiques carbonés possédant un indice de nucléophilie très élevé ont conduit à l'obtention d'alcènes trisubstitués atropoisomères avec d'excellent rendements mais de faibles énantiosélectivités (Figure 250).

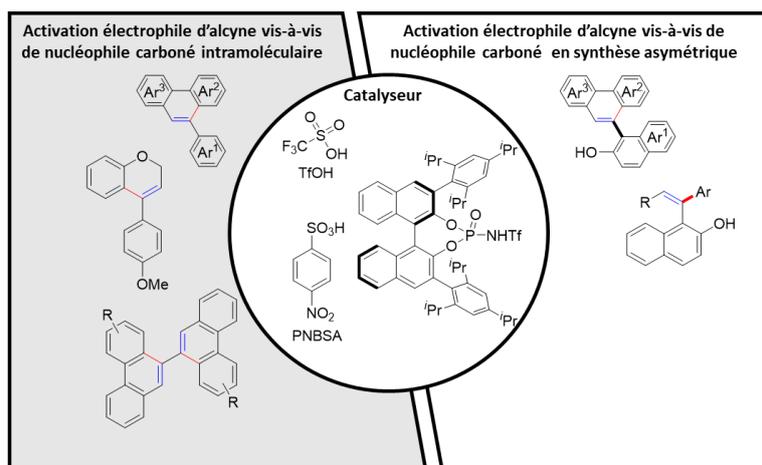


Figure 250 Développement d'activation électrophile d'alcynes par les acides de Brønsted pour la synthèse asymétrique d'alcènes atropoisomères

En parallèle à notre étude, l'équipe du Pr. Bin Tan a publié des résultats similaires pour la synthèse énantiosélective d'alcènes atropoisomères catalysée par un acide phosphorique chiral.<sup>[265]</sup>

## Chapitre 5 : Développement d'une réaction catalytique de cycloisomérisation d'énynes par des acides de Brønsted

Après avoir étudié les réactions d'hydroarylation intramoléculaire et intermoléculaire asymétrique d'alcynes catalysées par les acides de Brønsted chiraux, nous nous sommes intéressés à une autre classe de nucléophiles carbonés. La synthèse d'énynes a permis de réaliser une étude préliminaire pour la cyclisation de ces molécules. La carbocyclisation intramoléculaire catalysée par des complexes métalliques comme l'or ou le platine a bien été décrite par la communauté scientifique. Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des carbocycles *via* une organocatalyse par les acides de Brønsted dans des conditions douces et sans complexes métalliques. La fonctionnalisation des alcynes par un groupement directeur de type 2-phényloyle ou 2-naphtyloyle permet d'inverser la réactivité habituellement observée avec les acides de Brønsted afin de favoriser la protonation initiale de l'alcyne et non de l'alcène. Des composés polycycliques asymétriques ont pu être synthétisés avec des rendements et des énantiosélectivités encourageants (Figure 251). Néanmoins, des travaux complémentaires restent encore à être réalisés sur l'optimisation et le développement de nouveaux catalyseurs chiraux permettraient d'obtenir des rendements et des énantiosélectivités plus élevés.

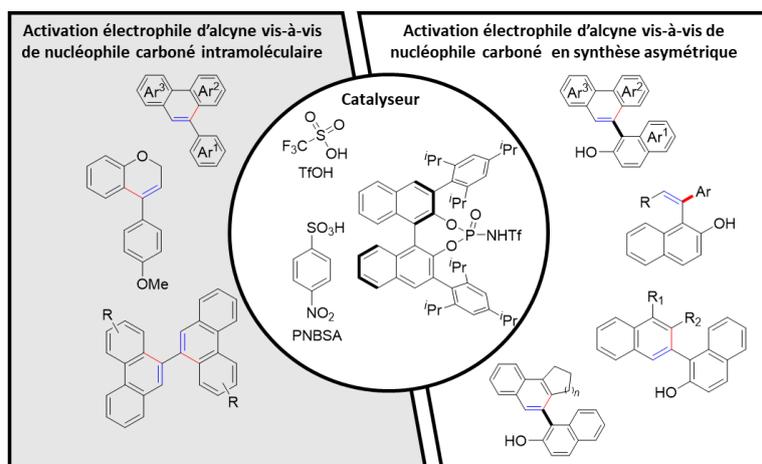


Figure 251 Développement d'activation électrophile d'alcynes par les acides de Brønsted pour la synthèse asymétrique de carbocycles atropoisomères

## Chapitre 6 : Développement d'une procédure et d'un outil associé pour automatiser l'ACV de produits chimiques développés au laboratoire et mis à l'échelle industrielle

La procédure et l'outil associé, présentés dans ce document, sont adaptés pour faciliter la réalisation d'ACV pour le développement de nouveaux produits chimiques en laboratoire. Ils sont conçus pour être utilisés avec des données connues du chimiste (nature des réactifs, catalyseurs, solvants, stœchiométrie, rendement, temps et température de la réaction). Il permet de calculer plusieurs types de résultats LCIA (analyse de contribution, analyse de sensibilité, analyse comparative).

L'application à une étude de cas théorique pour la comparaison de différentes voies catalytiques pour produire un aldol a d'abord prouvé l'applicabilité de l'outil à divers systèmes.

Il prouve également la capacité de l'outil à identifier des « hotspots » environnementaux (éléments ou processus unitaires ayant la contribution aux impacts la plus importante) pour chaque réaction étudiée, ce qui peut être utile à des fins d'éco-conception. L'analyse de sensibilité a montré que la quantité de solvants et leur taux de recyclage étaient des paramètres clés pour l'étude de cas sur la synthèse asymétrique d'aldol. Il a également été possible de classer les différentes voies de synthèse en fonction de leur impact sur l'environnement, tant à l'échelle du laboratoire qu'à l'échelle industrielle.

Certaines limites en termes de complétude, de robustesse et d'applicabilité ont été identifiées et un travail ultérieur devra être engagé afin de fournir aux chimistes un outil simple, exhaustif et toujours plus pertinent pour l'analyse du cycle de vie.

## Chapitre 7 : Eco-conception de la réaction d'activation électrophile catalysée par des acides de Bronsted et comparaison de ses impacts avec d'autres voies de synthèse de phénanthrène

Nous avons développé au laboratoire une réaction d'hydroarylation intramoléculaire vis-à-vis de l'attaque de divers nucléophile aromatique carbonés. Nos conditions expérimentales ont montré de bons résultats d'un point de vue chimique (rendement, chimiosélectivité, régiosélectivité). Plusieurs solvants et conditions catalytiques ont été testés. Nous nous sommes ainsi intéressés aux impacts environnementaux de ces différentes conditions afin d'optimiser d'un point de vue environnemental cette réaction à des fins d'éco-conception, et de la comparer avec d'autres voies catalytiques décrites dans la littérature. Après avoir collecté nos données expérimentales, nous avons évalué les impacts environnementaux de six conditions expérimentales développées au laboratoire grâce à l'utilisation de l'outil développé dans le Chapitre 6. La réaction, la plus concentrée, utilisant 0,1 mol% de catalyseur et le DCM comme catalyseur (scénario DCM gram scale) génère le moins d'impacts environnementaux. Cependant, à concentration égale, nous remarquons que la réaction la moins impactante est la réaction utilisant le toluène comme solvant, compte tenu des faibles impacts générés par la production du toluène. Ces premiers résultats nous orientent vers l'utilisation de toluène comme solvant combiné à une faible quantité de catalyseur (Figure 252).

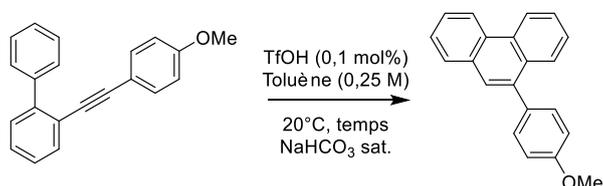
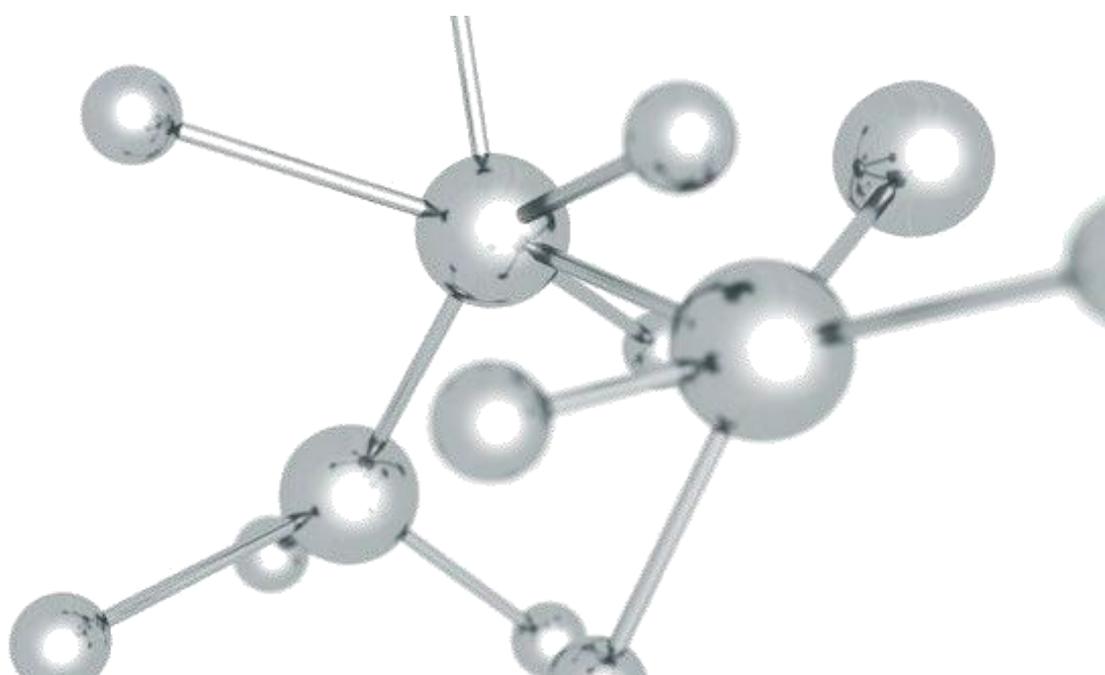


Figure 252 Réaction optimale pour la synthèse du 9-(4-méthoxyphényl)phénanthrène

Il serait judicieux par la suite de réaliser la réaction d'hydroarylation intramoléculaire d'alcynes dans le toluène avec 0,1 mol% d'acide trifluorométhanesulfonique, à des concentrations élevées afin de vérifier si les rendements obtenus sont comparables avec la réaction utilisant du dichlorométhane (scénario DCM gram scale). Nous avons aussi comparé neuf procédés différents pour la transformation du 2-(2'-biphenyl)-1-(4'-methoxyphenyl)-éthyne en 9-(4-methoxyphenyl)phénanthrène : huit voies catalytiques, dont notre réaction d'hydroarylation électrophile d'alcyne, et une réaction non catalytique. Dans des conditions industrielles, la réaction non catalytique est la plus impactante, à cause de l'utilisation d'une grande quantité de solvant et à sa gestion en fin de vie. Les voies catalytiques utilisant TfOH sont moins impactantes d'un point de vue environnemental selon les paramètres sélectionnés. En particulier la réaction d'hydroarylation électrophile d'alcyne développée dans cette thèse génère le moins d'impact grâce à l'utilisation d'une faible quantité de catalyseur.

## CHAPITRE 9. Partie Expérimentale





## 9.1 Généralités

---

### 9.1.1 Solvants et réactifs

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Merck ou Fluorochem. Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'azote. Les solvants (THF, DCM,  $\text{CHCl}_3$ , DMF, Ether diéthylique, Toluène) ont été séchés sur colonne d'alumine dans un purificateur de solvant (Innovative technologies) Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie sont de qualité « pur pour synthèse ». Les amines ont été purifiées par distillation sur hydrure de calcium.

---

### 9.1.2 Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi: gel de silice 60F254 art. 5554 sur support aluminium (Merck). Les produits ont été élués avec un mélange pentane/toluène ou éther de pétrole/acétate d'éthyle en proportions variables. Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) et/ou du révélateur : Kagi-Mosher. Les séparations par chromatographie ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063 mm art. 11567 (Merck).

---

### 9.1.3 Analyses

#### 1.1.4. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AVANCE I 300 MHz ( $^1\text{H}$  : 300MHz,  $^{13}\text{C}$  : 75.3MHz,  $^{31}\text{P}$  : 121.5MHz), Bruker DPX-400 FT ( $^1\text{H}$  : 400MHz,  $^{13}\text{C}$  : 100.2 MHz,  $^{31}\text{P}$  : 162MHz) et Bruker DPX-600 FT ( $^1\text{H}$  : 600MHz,  $^{13}\text{C}$  : 150.6 MHz). Les déplacements chimiques pour les spectres RMN sont rapportés en ppm par rapport au pic résiduel du solvant. Les constantes de couplage  $J$  sont exprimées en hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour les multiplicités : s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quartet ; qt, quintet ; st, sextet ; m, multiplet ; br, large ; dd, doublet de doublet ...

---

#### 1.1.5. Spectrométries de masse haute résolution

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'ISM (par le CESAMO) sur un chromatographe en phase gazeuse GC ultra Agilent 7890A couplé à un spectromètre de masse TOF AccuTOF GCv de JEOL. L'analyse GC capillaire a été effectuée sur une colonne capillaire TG-5MS (30m×0,32mm d.i., ×0,25 $\mu\text{m}$ ) avec de l'hélium comme gaz vecteur. Les conditions de CG étaient de 50°C à un débit de 15°C/min à 310°C, et le débit du gaz porteur (He) de 1,2mL/min. La température

d'injection était de 200°C en mode split. Les températures de la ligne de transfert et de la source ont été maintenues à 220°C et 180°C respectivement. Un délai de solvant de 2 min a été sélectionné. En mode balayage complet, des spectres de masse par ionisation chimique positive (ICP) sur la gamme 60-900(m/z) ont été enregistrés avec 1,5 ml/min de CH<sub>4</sub> comme gaz réactif.

## 9.2 Descriptions des produits synthétisés

---

### 9.2.1 General procedures for the preparation of products from chapter 2

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (6 mol%) and CuI (12 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.2 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1,1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.B for Sonogashira cross coupling of aryls iodide**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (5 mol%) and CuI (5 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.2 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1,1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.C for Sonogashira cross coupling of aryls iodide**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (11 mol%) and CuI (22 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.2 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1,1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

### **General procedure 2.D for Sonogashira cross coupling of aryls iodide and ethynyltrimethylsilane and deprotection of trimethylsilyl group**

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (3 mol%) and  $\text{CuI}$  (3 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.15 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding ethynyltrimethylsilane (1,2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

To a solution of ([1,1'-biaryl]-2-ylethynyl)trimethylsilane in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred overnight. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

### **General procedure 2.E for iodation and methylation of naphthalen-2-ol and phenol**

Naphthalen-2-ol is dissolved in DMF (0.67 M). After 5 minutes of stirring, N-iodosuccinimide (1.2 equiv) is added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and water, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere, to a solution of 1-iodonaphthalen-2-ol in DMF (0.77 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.). After 5 minutes of stirring, iodomethane (1.15 equiv.) is added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

### **General procedure 2.F for Sonogashira cross coupling of aryls iodide**

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (12 mol%) and  $\text{CuI}$  (12 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.18 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced

pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.G for acetylation of naphthalen-2-ol**

Naphthalen-2-ol was dissolved in DCM (0.3 M). After 5 minutes of stirring, 4-DMAP (0.4 equiv), pyridine (4.8 equiv.) were added. After 5 minutes of stirring, acetic anhydride (2.4 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.H for Sonogashira cross coupling and transesterification**

Under a nitrogen atmosphere at  $0^\circ\text{C}$ ,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.44 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of Sonogashira cross coupling product in methanol (0.06 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3.5 hours. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

#### **General procedure 2.I for Sonogashira cross coupling and acetylation of amine**

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (5 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.22 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

The Sonogashira cross coupling product was dissolved in DCM (0.22 M). After 5 minutes of stirring, 4-DMAP (5 mol%), Et<sub>3</sub>N (80 mol%) were added. After 5 minutes of stirring, acetic anhydride (1.2 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.J for Suzuki coupling**

Under a nitrogen atmosphere, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (3 mol%) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 equiv.) were dissolved in a mixture toluene/water (97/3) (0.09 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding boronic acid (1.2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 100°C for 16 hours. The reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.K for Sonogashira cross coupling of aryls iodide**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (5 mol%) and CuI (10 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN (2/3) (0.14 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl (1,2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether as eluent.

#### **General procedure 2.L for nucleophilic substitution of phenol and Sonogashira cross coupling**

To a solution of phenol (1 equiv.) in acetone (1M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1 equiv.) at room temperature. After 15 minutes of stirring, propargyl bromide (1.5 equiv.) is added. The resulting mixture was stirred at reflux overnight. After total consumption of the substrate as monitored by TLC, The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (2 mol%) and CuI (1.5 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.2 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl (1,2 equiv.) were

subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.M for Sonogashira cross coupling of aryls bromide and ethynyltrimethylsilane, deprotection of trimethylsilyl group and Sonogashira cross coupling**

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (1.4 mol%) and  $\text{CuI}$  (2.4 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.11 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1,5 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at  $80^\circ\text{C}$  for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of protected alkyne with a trimethylsilyl group in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours. After total consumption of substrate as monitored by TLC, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification in the next step.

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$ /toluene (45/55) (0.18 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

#### **General procedure 2.N for the hydroarylation of alkynes**

To a solution of the corresponding 2-(arylethynyl)biphenyl (1 equiv) in dichloromethane (0.05 M) was added 500  $\mu\text{L}$  of a solution of trifluoromethanesulfonic acid in DCM ( $C = 10^{-2}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a

saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

#### **General procedure 2.O for the hydroarylation of alkynes**

To a solution of the corresponding 2-(arylethynyl)biphenyl (1 equiv) in dichloromethane (0.05 M) was added 500 µL of a solution of trifluoromethanesulfonic acid in DCM ( $C = 4 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

#### **General procedure 2.P for hydroarylation of alkynes**

To a solution of the corresponding 2-(arylethynyl)biphenyl (1 equiv) in dichloroethane (0.05 M) was added 500 µL of a solution of trifluoromethanesulfonic acid in DCE ( $C = 4 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ). The resulting mixture was stirred at 80°C. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

#### **General procedure 2.Q for hydroarylation of alkynes**

To a solution of the corresponding 2-(arylethynyl)biphenyl (1 equiv) in dichloroethane (0.05 M) was added 500 µL of a solution of trifluoromethanesulfonic acid in DCE ( $C = 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ). The resulting mixture was stirred at 80°C. After completion of the reaction, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) and extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

#### **General procedure 2.R for synthesis of benzofuran**

To a solution of 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol (0.1 mmol, 1 equiv) in toluene (2 mL) was added PtCl<sub>2</sub> (20 mol%). The resulting mixture was stirred at 80°C for 19 h. After completion of the reaction, the crude reaction mixture was filtrated on a pad of silica and the solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding benzofuran.

---

## 9.2.2 General procedure for the preparation of products from chapter 3

### General procedure 3.S for synthesis of catalyst *N*-triflylphosphoramidate

Chiral Binol Brønsted acid catalyst derivatives were prepared following reported procedures.<sup>[189,190,192,266–270]</sup>

To a cooled (0 °C, ice/water bath) suspension of pentane-washed NaH (2.2 equiv.) in anhydrous THF (0.51 M) was added (*R*)-BINOL (1.0 equiv.) dropwise as a solution in anhydrous THF (0.7 M). The resultant mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then at ambient temperature for 30 min. The mixture was cooled back to 0 °C, and freshly distilled MOM chloride (4.0 equiv.) was added dropwise via syringe. The resultant mixture was stirred at room temperature for 4 h. Upon completion, the mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude material C was directly used for the next step without further purification.

To a suspension of (*Ra*)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (1.0 equiv.) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.06 M) was added *n*-BuLi (3.0 equiv.) dropwise via syringe. The resultant mixture was stirred at room temperature for 12 h. Anhydrous THF (0.2 M) was then added, and the reaction mixture was stirred for a further 45 min. The reaction mixture was then cooled down to -78 °C (dry ice/acetone bath) and I<sub>2</sub> (3.0 equiv.) was added as a solid in one portion. The reaction was allowed to slowly warm to room temperature and stirred overnight. Upon completion, 10% (w/w) aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product mixture was purified via column chromatography on silica gel with PE/EA as eluent.

Preparation of Grignard Solution: Activated Mg (12 equiv.) was suspended in anhydrous Et<sub>2</sub>O (3 M). To the mixture at room temperature was slowly added a solution of arylbromide (6.0 equiv.) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.75 M). The Grignard reaction was initiated by the addition of catalytic 1,2-dibromoethane (50 μL). After complete addition, the reaction mixture was heated at reflux for 24 h, until only trace amounts of magnesium metal remained unreacted.

Kumada Coupling Reaction: To a well-stirred suspension of (*R*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (1.0 equiv.) and NiCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (10 mol%) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.17 M) was slowly added the above Grignard solution over 10 minutes. The resultant brown solution was heated to reflux for 16 h, after which the mixture was poured over 1 N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with diethyl ether, and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in

vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel with PE/EA as eluent on silica gel.

The (*R*)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-3,3'-bis(aryl)-1,1'-binaphthalene (1.0 equiv.) was dissolved in absolute 1,4-dioxane (0.04 M). This was followed by the addition of concentrated aqueous HCl (32% w/w, 0.28M), and the mixture was heated at 70 °C for 4 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in dichloromethane, washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel with PE/EA as eluent.

To a stirred solution of (*S*)-3,3'-bis(aryl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (1 equiv.), DMAP (2.05 equiv.) and Et<sub>3</sub>N (7 equiv.) in DCM (0.14 M) cooled at 0°C was added POCl<sub>3</sub> (1.5 equiv.). The mixture was stirred at 0°C for 10 min and at room temperature for 2 h. A solution of TfNH<sub>2</sub> (2 equiv.) in EtCN (0.14 M) was added. The mixture was stirred at 100°C for 12 h. After cooling to room temperature, H<sub>2</sub>O (50 mL) was added and the mixture well stirred. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, 4 N aqueous HCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel with PE/EA as eluent. The eluates were concentrated and the solid dissolved in Et<sub>2</sub>O. The ether solution was washed with 4 N aq. HCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The corresponding *N*-triflyl phosphoramidate was obtained.

### General procedure 3.S *bis* for synthesis of catalyst *N*-triflylphosphoramidate

Suzuki Coupling Reaction: To a solution of (*R*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (1.0 equiv.), boronic acid (2.4 equiv.), Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (5 equiv.) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mol%) were added successively at room temperature in a mixture 1,4-dioxane/water (3/1) (0.1 M). The resulting mixture was stirred at 80°C for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a solution of acetic acid (1M) and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

### General procedure 3.T for synthesis of catalyst *N*-triflylphosphoramidate

Chiral Spiro Bronsted Acid catalyst derivate was prepared following the reported procedure.<sup>[270]</sup>

### General procedure 3.U for synthesis of catalyst *N*-triflylphosphoramidate

Acetic acid (0.125 M) was added to a 500 mL flask containing (*R*)-BINOL (17.5 mmol, 1 equiv.) and PtO<sub>2</sub> (10 mol%). The flask was placed under vacuum and backfilled with H<sub>2</sub> from an inlet three times. The suspension was stirred under an atmosphere of H<sub>2</sub> for 36 h. At the end of the reaction, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite with EA washings (150 mL). Concentration of the organic layer yielded pure (*R*)-*H8*-BINOL.

To a solution of (*R*)-*H8*-BINOL (16.98 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.14 M) were added successively at room temperature, morpholine (101.88 mmol, 6.0 equiv.) and I<sub>2</sub> (33.96 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at this temperature for 5 h and turned progressively red. Then HCl (12 N, 10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were washed successively with a saturated sodium thiosulfate solution (3 × 100 mL) and brine, then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography (PE/ethyl acetate 9:1) to afford 3, 3'-diiodo-(*R*)-*H8*-BINOL.

A solution of 3, 3'-diiodo-(*R*)-*H8*-BINOL (14.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.12 M) was cooled to 0 °C. NaH (60% dispersion in mineral oil, 58.8 mmol, 4.0 equiv.) was added in small portions. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, then at room temperature for 1 hour. The mixture was cooled back down to 0 °C and MOM-Cl (39.7 mmol, 2.7 equiv.) was added dropwise. The reaction was allowed to stir at room temperature for 6 h. After completion, the reaction mixture was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and washed with brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated and the crude product mixture was purified via column chromatography with PE/EA (10/1) as eluent on silica gel.

To a well-stirred suspension of 3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthalene (0.6 mmol, 1.0 equiv.) and NiCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0.061 mmol, 10 mol%) in anhydrous THF (0.15 M) was slowly added the (2,4,6-triisopropylphenyl)magnesium bromide solution (0.5 M in THF) (6 equiv.) over 10 minutes. The resultant brown solution was heated to reflux for 18 h, after which the mixture was poured over 1 N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with diethyl ether, and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1).

(3*r*,3'*s*)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthalene (0.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in absolute 1,4-dioxane (0.04 M) and treated by the addition of concentrated aqueous HCl (32% *w/w*, 1.0 mL), and the mixture was heated at 70 °C for 6 h. The solvent was evaporated *in vacuo*, and the residue was dissolved in methylene chloride, washed

with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/ ethyl acetate 500:1 to 250:1) to afford (3*r*,3'*s*)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol.

(3*r*, 3'*s*)-3, 3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (0.18 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry dichloromethane (0.09 M) and cooled to 0 °C under argon atmosphere. Triethylamine (1.26 mmol, 7 equiv),  $\text{POCl}_3$  (0.27 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (0.36 mmol, 2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature.  $\text{TfNH}_2$  (0.54 mmol, 3.0 equiv) and distilled propionitrile (0.09 M) were added and the reaction mixture was heated at reflux at 90 °C for 16 h. The solution was cooled to RT, quenched with water and stirred for 1 h. The solution was extracted three times with diethyl ether; the organic layers were combined, washed once with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ , twice with 5 (N) HCl, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (PE/ethyl acetate 9:1 to 1:1) to yield as white foam. This solid was dissolved in dichloromethane and washed again twice with 5 (N) HCl to afford 1,1,1-trifluoro-N-((2*r*)-4-oxido-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide.

### General procedure 3.V for preparation of the (1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphtalen-2-yl)methanol

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (3 mol%) and CuI (6 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.33M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding alkyne (1.2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 50°C for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv.) in ethanol (0.5M) was added  $\text{NaBH}_4$  (0.5equiv.) Under a nitrogen atmosphere at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight. Water was added to the resulting mixture. Ethanol was removed under reduced pressure. The mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under vacuum

### General procedure 3.W for iodation and acetylation of phenol and naphthalen-2-ol

To a solution of the corresponding naphthalen-2-ol (1equiv.) in DMF (0.67 mL) under a nitrogen atmosphere was added N-iodosuccinimide (1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure.

To a solution of the corresponding 1-iodonaphthalen-2-ol (1equiv.) in DCM (0.25M) were added 4-dimethylaminopyridine (0.1 eq) and pyridine (1.2 equiv.) Under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred 10 minutes at room temperature. Acetic anhydride (1.2 equiv.) was added to the resulting mixture and stirred for 5 hours at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the crude was purified by silica gel column chromatography using the solvent mixture indicated for TLC as the eluent.

### General procedure 3.X for Sonogashira cross coupling and transesterification

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (1 mol%) and  $\text{CuI}$  (2 mol%) were dissolved in  $i\text{Pr}_2\text{NH}/\text{THF}$  (1/1) (0.13 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding arylalkyne (1.2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of Sonogashira cross coupling product in methanol (0.06 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3.5 hours. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

### General procedure 3.Y for preparation of derivatives 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol

To a solution of the 2-bromoiodobenzene (20.0 mmol) and ethynyltrimethylsilane (22 mmol, 1.1 equiv) in  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 mL) were added  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.5 mol %) and  $\text{CuI}$  (1 mol %). The resulting mixture was then stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), a saturated aqueous

solution of ammonium chloride was added and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , concentrated under reduced pressure. The crude material **A** was directly used without further purification.

To a solution of the ((2-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane **A** (10 mmol) and the p-tolylboronic acid (11 mmol, 1.1 equiv) in toluene (120 mL), ethanol (30 mL) and water (30 mL) were added  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol %) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 mmol, 2.5 equiv). The resulting mixture was heated at 105 °C overnight under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography to deliver **B**.

To a solution of the trimethyl((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)silane **B** (11.24 mmol) in methanol (32 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13.48 mmol, 1.2 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and extracted with ethyl acetate for 2-3 times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude material **C** was directly used for the next step without further purification.

To a solution of the 2-ethynyl-4'-methyl-1,1'-biphenyl **C** (3.6 mmol, 1.2 eq) and 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (3 mmol, 1 eq) in 30 mL  $i\text{-Pr}_2\text{NH}/\text{THF}$  (1/1) freshly degassed were added  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1 mol%) and  $\text{CuI}$  (2 mol%). The resulting mixture was heated at 45 °C and stirred overnight under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine and dried with anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by silica gel column chromatography to deliver **D**.

To a solution of the 1-((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-yl acetate **D** (2 mmol) in methanol (35 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mmol, 1 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and extracted with ethyl acetate for 2-3 times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. The crude material **E** was directly used without further purification.

### **General procedure 3.Z for the carbocyclization reaction: racemates and enantioselective reaction**

To a solution of the corresponding 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (0.4 mL) was added 4-nitrobenzenesulfonic acid. The resulting mixture was stirred at a

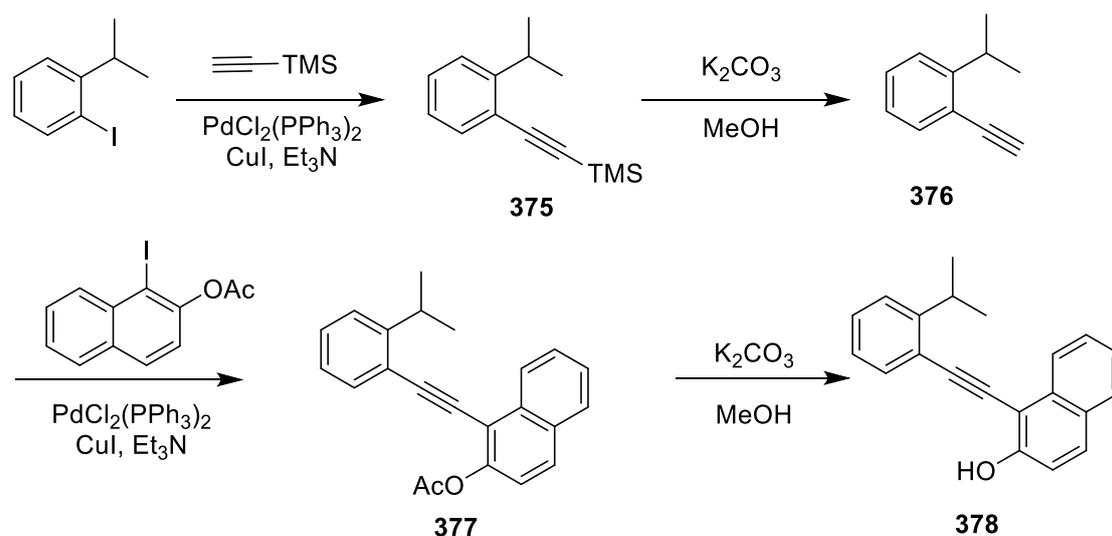
given temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixtures. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether/ethyl acetate mixture as eluent.

To a solution of the corresponding 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous dichloromethane (0.4 mL, 0.25 M) was added chiral *N*-triflylphosphoramidate (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude compounds. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate pentane/toluene mixture as eluent. Enantiomer ratios (*e.r.*) were determined by chiral HPLC analysis of purified compounds.

#### **General procedure 3.AA for the asymmetric carbocyclization reaction**

To a solution of the corresponding 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous dichloromethane (0.4 mL, 0.25 M) was added chiral *N*-triflylphosphoramidate (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at 40°C for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixtures. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate pentane/toluene mixture as eluent. Enantiomer ratios (*e.r.*) were determined by chiral HPLC analysis of purified compounds.

General procedure 3.AB for synthesis of 1-((2-isopropylphenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol



To a solution of the 2-iodo(isopropyl)benzene (10.0 mmol) in  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL) were added  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 mol %) and  $\text{CuI}$  (10 mol %). Ethynyltrimethylsilane (11 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the mixture at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was then stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), a saturated aqueous solution of ammonium chloride were added and extracted with ethyl acetate for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Pure material **375** was obtained after purification by chromatography on silica gel, using petroleum ether as eluent.

To a solution of the ((2-isopropylphenyl)ethynyl)trimethylsilane **375** ( 9.11 mmol) in methanol ( 25 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 9.11 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added to the mixture and extracted with ethyl acetate for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Pure material **376** was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether/ethyl acetate mixture as eluent.

To a solution of the 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (2 mmol, 1 eq) in 5 mL  $\text{NEt}_3$  freshly degassed were added  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%). The 1-ethynyl-2-isopropylbenzene **376** (2.2 mmol, 1.1 eq) was added dropwise to the mixture at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was then stirred at room temperature overnight Under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction, the mixture was extracted with ethyl acetate 2-3 times. The combined organic layers were washed with brine and dried with anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under vacuum and the crude was purified by silica gel column chromatography using an adequate petroleum ether/dichloromethane mixture as eluent to deliver **377**.

To a solution of the 1-((2-isopropylphenyl)ethynyl)naphthalen-2-yl acetate **377** ( 1.99 mmol) in methanol ( 35 mL) were added  $K_2CO_3$  ( 2.19 mmol, 1.1 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction (monitored by TLC), water was added and extracted with ethyl acetate for 2-3 times. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material **378** was directly used for the next step without further purification.

#### **General procedure 3.AC for Brønsted acid-catalyzed alkyne-alkane cycloisomerization reaction**

To a solution of 1-((2-isopropylphenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (0.8 mL) was added 4-nitrobenzenesulfonic acid (5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for 25h. Saturated aqueous  $NaHCO_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1H$  NMR analysis of the crude compounds. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (pentane/toluene 1/1).

---

### 9.2.3 General procedure for the preparation of products from chapter 4

#### **General procedure 4.AD for Sonogashira cross coupling and transesterification**

Under a nitrogen atmosphere,  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$  (2 mol%) and  $CuI$  (5 mol%) were dissolved in  $Et_3N$  (0.5 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 50°C for 16 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3.5 hours. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

#### General procedure 4.AE for Sonogashira cross coupling and transesterification

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (2 mol%) and  $\text{CuI}$  (4 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryle (1.2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at  $60^\circ\text{C}$  for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 3.5 hours. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification for the next step.

#### General procedure 4.AF for the intermolecular hydroarylation reaction: racemates and enantioselective reaction

To a solution of the corresponding 1-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) and the aryl nucleophile (1.05 equiv.) in toluene (0.1 M) was added 4-nitrobenzenesulfonic acid. The resulting mixture was stirred at a given temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether/ethyl acetate mixture as eluent.

To a solution of the corresponding 1-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) and aryl nucleophile (1.05 equiv.) in anhydrous toluene (0.1 M) was added chiral *N*-triflylphosphoramidate (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography

on silica gel, using an adequate pentane/toluene mixture as eluent. Enantiomer ratios (*e.r.*) were determined by chiral HPLC analysis of purified compounds.

#### **General procedure 4.AG for the intermolecular hydroarylation reaction: racemates and enantioselective reaction**

To a solution of the corresponding 1-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) and aryl nucleophile (1.05 equiv.) in dichloromethane (0.1 M) was added 4-nitrobenzenesulfonic acid. The resulting mixture was stirred at a given temperature for a given time. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether/ethyl acetate mixture as eluent.

To a solution of the corresponding 1-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol (0.1 mmol, 1 equiv) and aryl nucleophile (1.05 equiv.) in anhydrous dichloromethane (0.1 M) was added chiral *N*-triflylphosphoramidate (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for a given time. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic layer was concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate pentane/toluene mixture as eluent. Enantiomer ratios (*e.r.*) were determined by chiral HPLC analysis of purified compounds.

---

### 9.2.4 General procedure for the preparation of products from chapter 5

#### **General procedure 5.AH for Sonogashira cross coupling**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (3 mol%) and CuI (5 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.33 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 50°C for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

### General procedure 5.AI for Wittig reaction

Under a nitrogen atmosphere, *n*BuLi (1 equiv.) and phosphonium halide (1.1 equiv.) were dissolved in THF (0.33 M) at 0°C. After 30 minutes of stirring, aldehyde (1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

### General procedure 5.AJ for Sonogashira cross coupling and deprotection of TMS

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1 mol%) and CuI (2 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.24 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.2 equiv.) was subsequently added. The resulting mixture was stirred at 50°C for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

### General procedure 5.AK for Sonogashira cross coupling and Wittig reaction

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1 mol%) and CuI (2 mol%) were dissolved in <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH/THF (1/1) (0.24 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 45°C for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

Under a nitrogen atmosphere, *n*-BuLi (1 equiv.) and phosphonium halide (1.1 equiv.) were dissolved in THF (0.33 M) at 0°C. After 30 minutes of stirring, Sonogashira cross coupling product (1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over

MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

#### **General procedure 5.AL for Sonogashira cross coupling and Wittig reaction**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (6 mol%) and CuI (12 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N (0.4 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

Under a nitrogen atmosphere, *n*BuLi (1 equiv.) and phosphonium halide (1.1 equiv.) were dissolved in THF (0.33 M) at 0°C (solution 1). The Sonogashira cross coupling product (1 equiv.) and NaH (1.1 equiv.) were subsequently added at 0°C to a solution of THF (solution 2). After 30 minutes of stirring, solution 1 and solution 2 are mixed. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

#### **General procedure 5.AM for preparation of ortho-(Alkynyl)styrenes**

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (5 mol%) and CuI (10 mol%) were dissolved in THF/Et<sub>3</sub>N (85/15) (0.56 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1.1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

Under a nitrogen atmosphere, *n*-BuLi (1 equiv.) and phosphonium halide (1.1 equiv.) were dissolved in THF (0.25 M) at 0°C. After 30 minutes of stirring, ketone (1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.44 M). After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

#### **General procedure 5.AN for the preparation of *ortho*-(Alkynyl)styrenes**

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (5 mol%) and cesium carbonate (3 equiv.) were dissolved in 1,4-dioxane (0.03 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding boronate ester (2 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at  $100^\circ\text{C}$  for 24 hours. The reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of the product in methanol (0.35 M) was added potassium fluoride (1.3 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours. After total consumption of the substrate, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$  (1/1) (0.2 M) at  $0^\circ\text{C}$ . After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.)

are subsequently added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. After total consumption of the substrate, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

#### **General procedure 5.AO for the preparation of *ortho*-(Alkynyl)styrenes**

Under a nitrogen atmosphere, [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (10 mol%) and potassium carbonate (4 equiv.) were dissolved in a mixture of toluene/ethanol/water (6/3/1) (0.06 M). After 5 minutes of stirring, aryl bromide (1 equiv.) and the corresponding boronate ester (1.5 equiv.) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at 100°C for 24 hours. The reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of product in methanol (0.35 M) was added potassium fluoride (3.54 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours. After total consumption of the substrate, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere, [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (5 mol%) and CuI (10 mol%) were dissolved in Et<sub>3</sub>N/THF (1/1) (0.23 M) at 0°C. After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes. After total consumption of the substrate, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

#### General procedure 5.AP for the preparation of *ortho*-(Alkynyl)styrenes

Under a nitrogen atmosphere, to a solution of 1-bromo-2-iodobenzene (1 equiv.) in THF (0.24 M) was added  $i\text{PrMgCl}$  (2M in THF) (1 equiv.) at  $-40^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at  $-20^\circ\text{C}$  for 1.5 hour. At  $-40^\circ\text{C}$ , cycloheptanone (2 equiv.) was added and the resulting mixture was warmed at room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was quenched with water at  $0^\circ\text{C}$  and extracted with dichloromethane. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of alcohol derivates in toluene (0.24 M) was added PTSA (1 equiv.) and the resulting mixture was stirred at  $100^\circ\text{C}$  for 16 hours. The reaction mixture was quenched with water at  $0^\circ\text{C}$  and extracted with dichloromethane. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

To a solution of styrene derivates in THF (1 M) was added at  $-78^\circ\text{C}$   $n\text{BuLi}$  (1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 30 minutes. Then, a solution of  $\text{I}_2$  (1.5 equiv.) in THF (1.23 M) was added and the resulting mixture was warmed and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with water at  $0^\circ\text{C}$  and extracted with cyclohexane. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate as eluent.

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (12 mol%) and  $\text{CuI}$  (12 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$  (2/1) (0.67 M) at  $0^\circ\text{C}$ . After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the ethynyltrimethylsilane (1.1 equiv.) were subsequently added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1.2 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours. After total consumption of substrate, the methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

Under a nitrogen atmosphere,  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (5 mol%) and  $\text{CuI}$  (10 mol%) were dissolved in  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.4 M) at  $0^\circ\text{C}$ . After 5 minutes of stirring, aryl iodide (1 equiv.) and the corresponding alkynyl aryl (1 equiv.) were subsequently added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography using pentane/toluene as eluent.

To a solution of the Sonogashira cross coupling product in methanol (0.35 M) was added potassium carbonate (1 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 hours. After total consumption of the substrate, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The product was used without purification.

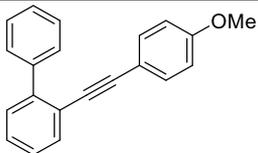
#### **General procedure 5.AQ for the carbocyclization reaction**

To a solution of the corresponding *ortho*-(alkynyl)styrenes (0.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous dichloromethane (1.5 mL, 0.07 M) was added  $\text{TfOH}$  or  $\text{PNBSA}$  (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether /ethyl acetate mixture as eluent.

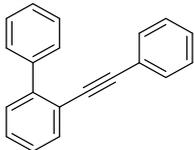
#### **General procedure 5.AR for the asymmetric carbocyclization reaction**

To a solution of the corresponding *ortho*-(alkynyl)styrenes (0.1 mmol, 1 equiv) in anhydrous dichloromethane (400  $\mu\text{L}$ , 0.25 M) was added  $\text{N}$ -triflylphosphoramidate (0.005 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was stirred at room temperature for a given time. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) was then

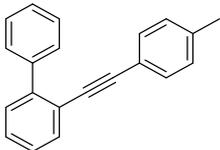
added to quench the reaction. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure. Conversions were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude reaction mixture. Pure material was obtained after purification by chromatography on silica gel, using an adequate petroleum ether /ethyl acetate mixture as eluent. Enantiomer ratios (*e.r.*) were determined by chiral HPLC analysis of purified compounds.

173	2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$ Molecular Weight: 284.12 Aspect: yellow oil

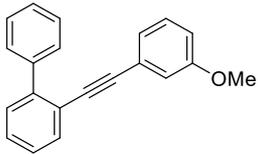
Compound **173** was obtained following the procedure 2.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu\text{L}$ , 2 mmol), 1-ethynyl-4-methoxybenzene (285  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (84 mg, 0.12 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL) with 99% yield (563 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[271]</sup>

174	2-(phenylethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}$ Molecular Weight: 254.33 Aspect: yellow oil

Compound **174** was obtained following the procedure X.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu\text{L}$ , 2 mmol), phenylacetylene (285  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (84 mg, 0.12 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL) with 95% yield (483 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[159]</sup>

175	2-(p-tolyethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}$ Molecular Weight: 268.36 Aspect: yellow oil

Compound **175** was obtained following the procedure 2.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu\text{L}$ , 2 mmol), phenylacetylene (279  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (84 mg, 0.12 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL) with 80% yield (429 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[159]</sup>

176	2-((3-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.12 Aspect: yellow solid

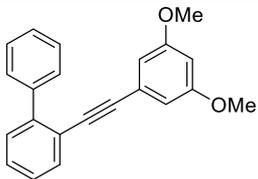
Compound **176** was obtained following the procedure 2.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu$ L, 2 mmol), 1-ethynyl-3-methoxybenzene (285  $\mu$ L, 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (84 mg, 0.12 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 mL) with 94% yield (540 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) 0.59.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 3.78 (s, 3H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.92 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 6H), 7.63-7.68 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 55.4, 89.4, 92.3, 114.9, 116.3, 121.7, 124.0, 124.6, 127.2, 127.6, 128.0, 128.7, 129.4, 129.6, 129.6, 132.9, 140.7, 144.2, 159.4.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O: 284.1201, found: 284.1202.

177	2-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 314.38 Aspect: colorless oil

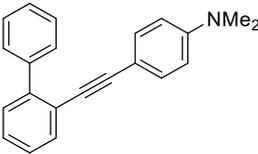
Compound **177** was obtained following the procedure 2.B starting from 2-iodobiphenyl (176  $\mu$ L, 1 mmol), 1-ethynyl-3,5-dimethoxybenzene (179 mg, 1.1 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (35 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 88% yield (275 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) 0.29.

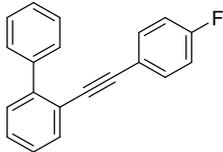
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 3.76 (s, 6H), 6.41 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 7.31-7.49 (m, 6H), 7.63-7.68 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 55.4, 77.4, 89.2, 92.4, 101.7, 109.2, 121.5, 124.8, 125.4, 127.2, 17.5, 127.9, 128.3, 128.7, 129.1, 129.5, 132.8, 140.6, 144.2, 160.5.

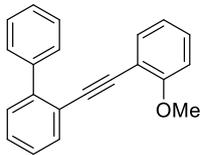
HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 314.1307, found: 314.1316.

<b>178</b>	<b>4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-N,N-dimethylaniline</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N Molecular Weight: 297.39 Aspect: yellow oil

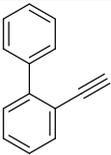
Compound **178** was obtained following the procedure 2.C starting from 2-iodobiphenyl (176  $\mu$ L, 1 mmol), 4-ethynyl-N,N-dimethylaniline (160 mg, 1.1 mmol), CuI (42 mg, 0.22 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (77 mg, 0.11 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 99% yield (297 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[272]</sup>

<b>179</b>	<b>2-((4-fluorophenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> F Molecular Weight: 272.32 Aspect: yellow oil

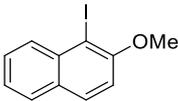
Compound **179** was obtained following the procedure 2.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu$ L, 2 mmol), 1-ethynyl-4-fluorobenzene (252  $\mu$ L, 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (84 mg, 0.12 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 mL) with 68% yield (372 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[159]</sup>

<b>180</b>	<b>2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.12 Aspect: white solid

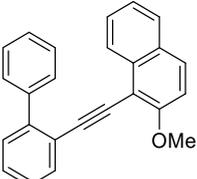
Compound **180** was obtained following the procedure 2.A starting from 2-iodobiphenyl (352  $\mu$ L, 2 mmol), 1-ethynyl-2-methoxybenzene (285  $\mu$ L, 2.2 mmol), CuI (46 mg, 0.24 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (84 mg, 0.12 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 mL) with 95% yield (540 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[273]</sup>

<b>182</b>	<b>2-ethynyl-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Molecular Weight: 178.23 Aspect: colorless oil

Compound **182** was obtained following the procedure 2.D starting from 2-iodobiphenyl (1.98 mL, 11.22 mmol), ethynyltrimethylsilane (1.87 mL, 13.46 mmol), CuI (64 mg, 0.34 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (236 mg, 0.34 mmol), Et<sub>3</sub>N (75 mL) with 100% yield (2.81 g). Then, starting from ([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)trimethylsilane (2.81 g, 11.22 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.46 mmol) in MeOH (32 mL), compound **X** was obtained with 100% yield (2.00 g). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[166]</sup>

184	1-iodo-2-methoxynaphthalene
	Chemical Formula: C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> IO Molecular Weight: 284.10 Aspect: brown solid

Compound **184** was obtained following the procedure 2.E starting from 2-naphthol (1.46 g, 10 mmol), N-iodosuccinimide (2.70 g, 12 mmol), DMF (15 mL) with 99% yield (2.70 g). Then, starting 1-iodonaphthalen-2-ol (2.70 g, 10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66 g, 12 mmol), iodomethane (715 μL, 11.5 mmol) in DMF (13 mL), compound **X** was obtained with 94% yield (2.67 g). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[274]</sup>

185	1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-2-methoxynaphthalene
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42 Aspect: beige solid

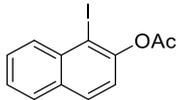
Compound **185** was obtained following the procedure 2.E starting from 1-iodo-2-methoxynaphthalene (580 mg, 2.04 mmol), 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (400 mg, 2.25 mmol), CuI (47 mg, 0.245 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (171 mg, 0.245 mmol), Et<sub>3</sub>N (11 mL) with 85% yield (574 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 99/1) 0.15.

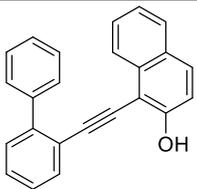
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.99 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 6H), 7.68-7.83 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 56.8, 87.3, 98.8, 106.8, 113.0, 122.6, 124.2, 125.6, 127.2, 127.5, 128.0, 128.3, 128.4, 128.6, 129.7, 130.1, 133.3, 134.6, 141.2, 143.9, 159.1.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>1</sub>: 335.1430, found: 335.1428.

186	1-iodonaphthalen-2-yl acetate
	Chemical Formula: C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> IO <sub>2</sub> Molecular Weight: 312.11 Aspect: yellow solid

Compound **186** was obtained following the procedure 2.E starting from 1-iodonaphthalen-2-ol (13.5 g, 50 mmol), 4-DMAP (2.44 g, 20 mmol), pyridine (19.41 mL, 240 mmol), acetic anhydride (11.34 mL, 120 mmol) and DMF (170 mL) with 79% yield (12.3 g). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[204]</sup>

188	1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 320.39 Aspect: yellow oil

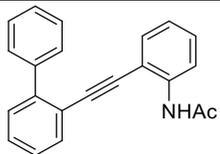
Compound 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-yl acetate was obtained following the procedure 2.H starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (356 mg, 2 mmol), 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (624 mg, 2 mmol), CuI (38 mg, 0.2 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (70 mg, 0.2 mmol), Et<sub>3</sub>N (4.5 mL) with 76% yield (552 mg). Compound **188** was obtained following the procedure 2.H starting from 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-yl acetate (552 mg, 1.64 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227 mg, 1.64 mmol) and MeOH (28 mL) with 100% yield (525 g).

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.42.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 5.64 (s, 1H); 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H); 7.42-7.56 (m, 7H); 7.63-7.67 (m, 2H); 7.69-7.81 (m, 3H); 7.93-7.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 85.1, 101.3, 103.0, 109.6, 116.5, 121.8, 124.1, 125.0, 126.5, 127.4, 127.5, 128.1, 128.3, 128.5, 128.8, 128.8, 129.1, 129.7, 130.0, 130.8, 132.5, 133.5, 141.3, 143.8, 156.3.

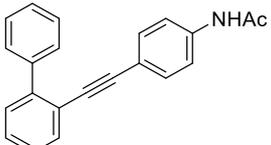
HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>O: 320.12011; found: 320.12006.

190	N-(2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)acetamide
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO Molecular Weight: 311.38 Aspect: white solid

Compound 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)aniline was obtained following the procedure 2.I starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (196 mg, 1.1 mmol), 2-iodoaniline (219 mg, 1 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (35 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 63% yield 169 mg). Compound **190** was obtained following the procedure 2.I starting from 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)aniline (169 mg, 0.63 mmol), 4-DMAP (4 mg, 0.03 mmol), Et<sub>3</sub>N (70 μL, 0.5 mmol), acetic anhydride (71 μL, 0.75 mmol) and DCM (3 mL) with 88% yield (172 mg).

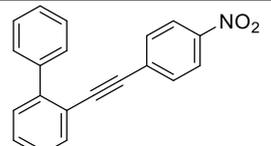
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.75 (s, 3H); 7.01-7.06 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.35-7.49 (m, 8H); 7.66-7.69 (m, 3H); 8.30-8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 40.4, 87.5, 93.7, 110.5, 111.9, 122.6, 127.1, 127.4, 127.8, 127.9, 129.5, 129.6, 132.5, 132.6, 141.0, 143.4, 150.1.

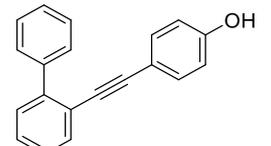
<b>192</b>	<b>N-(4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)acetamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO Molecular Weight: 311.38

Compound 4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)aniline was obtained following the procedure 2.I starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (196 mg, 1.1 mmol), 4-iodoaniline (219 mg, 1 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (35 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 65% yield 175 mg). Compound **192** was obtained following the procedure 2.I starting from 4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)aniline (175 mg, 0.65 mmol), 4-DMAP (4 mg, 0.03 mmol), Et<sub>3</sub>N (72 μL, 0.52 mmol), acetic anhydride (74 μL, 0.78 mmol) and DCM (3 mL) with 95% yield (192 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.17 (s, 3H); 7.19 (sl, 1H); 7.28-7.37 (m, 3H); 7.39-7.48 (m, 7H); 7.61-7.67 (m, 3H).

<b>193</b>	<b>2-((4-nitrophenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NO Molecular Weight: 299.33 Aspect: brown oil

Compound **193** was obtained following the procedure 2.D starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (214 mg, 1.2 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (249 mg, 1 mmol), CuI (1.9 mg, 0.01 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (14 mg, 0.02 mmol), Et<sub>3</sub>N (4 mL) with 87% yield (260 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[271]</sup>

<b>194</b>	<b>4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O Molecular Weight: 270.33 Aspect: black oil

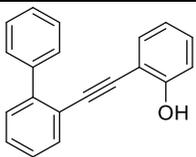
Compound **194** was obtained following the procedure 2.B starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (640 μL, 3.6 mmol), 4-iodophenol (310 μL, 3 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (105 mg, 0.15 mmol), Et<sub>3</sub>N (15 mL) with 59% yield (476 mg).

R<sub>f</sub> (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) 0.50.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 5.00 (bs, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.60-7.68 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  88.2, 92.2, 115.6, 116.0, 122.0, 127.2, 127.5, 128.0, 128.3, 129.5, 129.6, 132.8, 133.2, 140.8, 143.8, 155.7.

HRMS (CI- $\text{CH}_4$ ) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_1$ : 270.1045, found: 270.1037.

195	2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol
	Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_1$ Molecular Weight: 270.33 Aspect: black oil

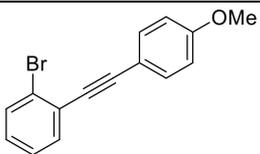
Compound **195** was obtained following the procedure 2.B starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (640  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol), 2-iodophenol (310  $\mu\text{L}$ , 3 mmol),  $\text{CuI}$  (29 mg, 0.15 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (105 mg, 0.15 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (15 mL) with 87% yield (718 mg).

Rf (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 80/20) 0.61.

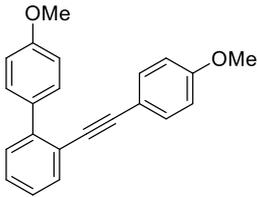
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  5.21 (bs, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.33 (ddd,  $J = 7.2, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 6H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  86.5, 96.3, 109.7, 114.9, 120.4, 121.4, 127.5, 128.1, 128.7, 128.9, 129.0, 129.6, 130.5, 131.5, 132.5, 141.1, 143.9, 156.9.

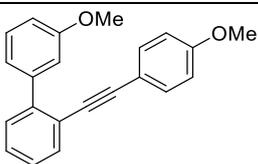
HRMS (CI- $\text{CH}_4$ ) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_1$ : 270.1045, found: 270.1045.

196	1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene
	Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}$ Molecular Weight: 287.16 Aspect: white solid

Compound **196** was obtained following the procedure 2.H starting from 4-ethynylanisole (576  $\mu\text{L}$ , 4.44 mmol), 2-bromoiodobenzene (514  $\mu\text{L}$ , 4 mmol),  $\text{CuI}$  (78.4 mg, 0.412 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (144.6 mg, 0.206 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (20 mL) with 99% yield (1.137 g). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[159]</sup>

<b>197</b>	<b>4'-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 314.28 Aspect: yellow oil

Compound **197** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (287 mg, 1 mmol), (4-methoxyphenyl)boronic acid (182 mg, 1.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 mg, 2.5 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (35 mg, 0.03 mmol), toluene/water (12.35 mL) with 90% yield (283 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[275]</sup>

<b>198</b>	<b>3'-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 314.28 Aspect: yellow oil

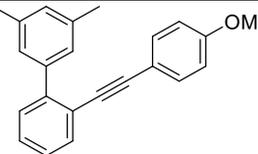
Compound **198** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (330 mg, 1.15 mmol), (3-methoxyphenyl)boronic acid (210 mg, 1.38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 2.88 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (40 mg, 0.0345 mmol), toluene/water (12.35 mL) with 82% yield (298 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) 0.33.

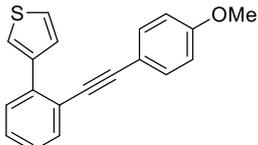
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 8H), 7.61-7.64 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.4, 88.2, 92.6, 113.5, 114.1, 114.9, 115.7, 122.0, 127.3, 128.3, 129.0, 129.5, 132.8, 133.0, 142.2, 143.6, 159.3, 159.7.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 314.1307, found: 314.1316.

<b>199</b>	<b>2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-3',5'-dimethyl-1,1'-biphenyl</b>
	Chemical Formula: C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 312.41 Aspect: yellow oil

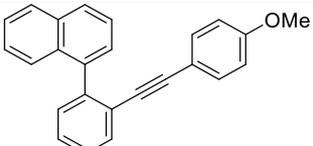
Compound **199** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (287 mg, 1 mmol), (3,5-dimethylphenyl)boronic acid (180 mg, 1.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 mg, 2.5 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (35 mg, 0.03 mmol), toluene/water (12.35 mL) with 90% yield (283 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[39]</sup>

200	3-(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)thiophene
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> SO Molecular Weight: 290.38 Aspect: yellow oil

Compound **200** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (287 mg, 1 mmol), thiophen-3-ylboronic acid (141 mg, 1.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 mg, 2.5 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (35 mg, 0.03 mmol), toluene/water (12.35 mL) with 81% yield (235 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 98/2) 0.70.

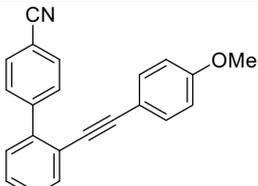
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm) 3.82 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H).

201	1-(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)naphthalene
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42 Aspect: yellow oil

Compound **201** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (287 mg, 1 mmol), naphthalen-1-ylboronic acid (189 mg, 1.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 mg, 2.5 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (35 mg, 0.03 mmol), toluene/water (12.35 mL) with 78% yield (259 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) 0.50.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.72 (s, 3H), 6.63-6.75 (m, 4H), 7.39-7.60 (m, 7H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).

203	2'-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO Molecular Weight: 309.37 Aspect: white solid

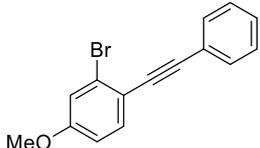
Compound **203** was obtained following the procedure 2.J starting from 1-bromo-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (330 mg, 1.15 mmol), (4-cyanophenyl)boronic acid (169 mg, 1.15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (954 mg, 6.9 mmol), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (66 mg, 0.057 mmol), toluene/ethanol/water (16.5 mL) with 75% yield (266 mg).

Rf (TLC cyclohexane/ ethyl acetate: 98/2) 0.26.

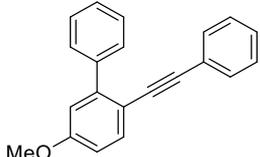
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.82 (s, 3H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 27.1, 55.5, 87.3, 93.3, 111.2, 114.3, 115.1, 119.2, 122.1, 128.3, 128.5, 129.3, 130.3, 131.8, 132.9, 133.0, 141.6, 145.5, 160.0.

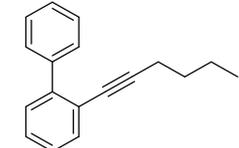
HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 309.1154, found: 309.1149.

204	2-bromo-4-methoxy-1-(phenylethynyl)benzene
	Chemical Formula: C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> OBr Molecular Weight: 287.16 Aspect: yellow oil

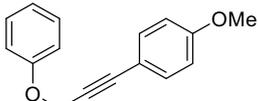
Compound **204** was obtained following the procedure 2.D starting from 2-bromo-1-iodo-4-methoxybenzene (313 mg, 1 mmol), phenylacetylene (120 μL, 1.1 mmol), CuI (4 mg, 0.2 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (14 mg, 0.02 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 91% yield (261 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[276]</sup>

205	5-methoxy-2-(phenylethynyl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.36 Aspect: white solid

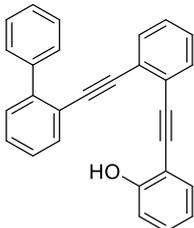
Compound **205** was obtained following the procedure 2.J starting from 2-bromo-4-methoxy-1-(phenylethynyl)benzene (261 mg, 0.91 mmol), phenylboronic acid (122 mg, 1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 mg, 2.275 mmol), toluene/water (11.3 mL) with 49% yield (140 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[277]</sup>

206	2-(hex-1-yn-1-yl)-1,1'-biphenyl
	Chemical Formula: C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Molecular Weight: 234.34 Aspect: colorless oil

Compound **206** was obtained following the procedure 2.K starting from 2-iodobiphenyl (88 μL, 0.5 mmol), 1-hexyne acid (69 μL, 0.6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (18 mg, 0.025 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N/CH<sub>3</sub>CN (3.5 mL) with 56% yield (65 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[278]</sup>

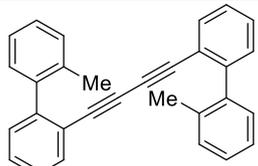
<b>208</b>	<b>1-methoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)benzene</b>
	Chemical Formula: C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 238.29

Compound **208** was obtained following the procedure 2.L starting from phenol (376 mg, 4 mmol), propargyl bromide (80% in solution) (668  $\mu$ L, 6 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.16 g, 8.4 mmol), acetone (4 mL). Then starting from (prop-2-yn-1-yloxy)benzene (159 mg, 1.2 mmol), 4-iodoanisole (234 mg, 1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14 mg, 0.02 mmol), CuI (3 mg, 0.015 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) with 99% yield (238 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[165]</sup>

<b>212</b>	<b>2-((2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)ethynyl)phenol</b>
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 370.45

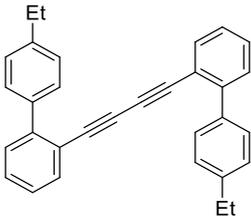
Compound **212** was obtained following the procedure 2.M starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (535 mg, 3 mmol), ((2-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane (506 mg, 3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 mg, 0.028 mmol), CuI (9 mg, 0.049 mmol) and Et<sub>3</sub>N (18 mL). Then starting from ((2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (179 mg, 0.51 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71 mg, 0.51 mmol) and methanol (1.5 mL). Then starting from 2-((2-ethynylphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (96 mg, 0.34 mmol), 2-iodophenol (75 mg, 0.34 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (12 mg, 0.017 mmol), CuI (6.5 mg, 0.034 mmol) in Et<sub>3</sub>N/toluene (1.8 mL) with 36% (45 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 5.26 (sl, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.91 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dt,  $J$  = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 8H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.75 (dt,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H).

<b>219</b>	<b>1,4-bis(2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne</b>
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> Molecular Weight: 382.51 Aspect: colorless oil

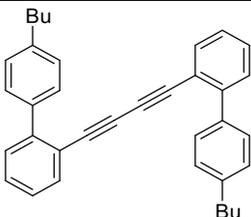
Compound **219** was obtained following procedures of Sonogashira cross coupling starting from 2-ethynyl-2'-methyl-1,1'-biphenyl with 32% yield (554 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 2.13 s, 6H), 2.13-2.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 5H), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H).

220	1,4-bis(4'-ethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne
	Chemical Formula: C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Molecular Weight: 410.56 Aspect: colorless oil

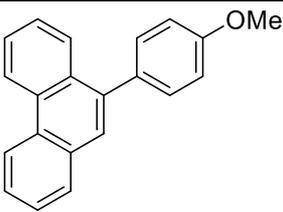
Compound **220** was obtained following procedures of Sonogashira cross coupling starting from 4'-ethyl-2-ethynyl-1,1'-biphenyl with 17% yield (200 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.26-7.30 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.61 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H).

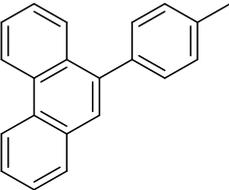
220	1,4-bis(4'-butyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne
	Chemical Formula: C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> Molecular Weight: 466.67 Aspect: colorless oil

Compound **221** was obtained following procedures of Sonogashira cross coupling starting from 4'-butyl-2-ethynyl-1,1'-biphenyl with 13% yield (179 mg).

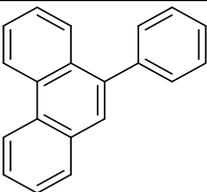
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.26-7.30 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 4H), 7.61 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H).

85	9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.36 Aspect: white solid

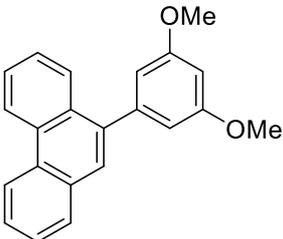
Compound **85** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (28.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% yield (28.4 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[279]</sup>

222	9-(p-tolyl)phenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Molecular Weight: 268.36 Aspect: yellow oil

Compound **222** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-(p-tolylolethynyl)-1,1'-biphenyl (26.8 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). with 88% yield (23.6 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[280]</sup>

223	9-phenylphenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Molecular Weight: 254.13 Aspect: yellow oil

Compound **223** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-(phenylethynyl)-1,1'-biphenyl (25.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). with 98% yield (25 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[281]</sup>

224	9-(3,5-dimethoxyphenyl)phenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 314.38 Aspect: colorless oil

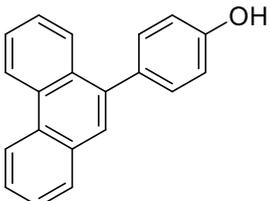
Compound **224** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (31.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). with 81% yield (25.5 mg).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether/ ethyl acetate 98/2) 0.53.

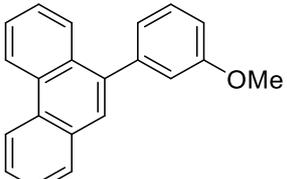
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.85 (s, 6H), 6.59 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.25-7.70 (m, 5H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.6, 99.7, 108.4, 122.7, 123.0, 126.6, 126.7, 126.8, 127.0, 127.1, 127.3, 128.8, 130.1, 130.7, 131.1, 131.6, 143.0, 160.8.

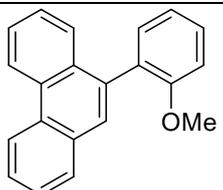
HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 315.1379, found: 315.1385.

<b>225</b>	<b>4-(phenanthren-9-yl)phenol</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O Molecular Weight: 270.33 Aspect: white solid

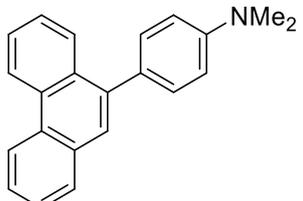
Compound **225** was obtained following the procedure 2.N starting from 4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol (27 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% yield (27 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[263]</sup>

<b>226</b>	<b>9-(3-methoxyphenyl)phenanthrene</b>
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.36 Aspect: yellow solid

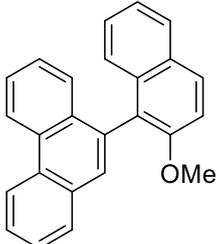
Compound **226** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((3-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (28.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). with 95% yield (27.1 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[282]</sup>

<b>227</b>	<b>9-(2-methoxyphenyl)phenanthrene</b>
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 284.36 Aspect: yellow solid

Compound **227** was obtained following the procedure 2.O starting from 2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (28.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 4.10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 96% yield (27.4 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[282]</sup>

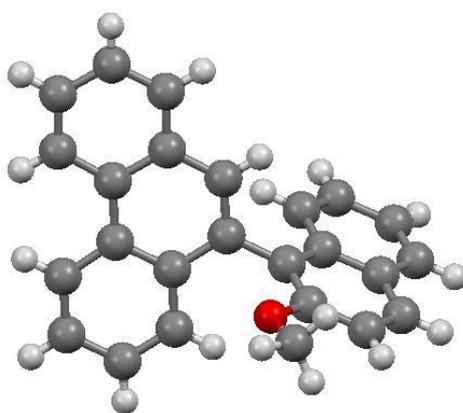
<b>228</b>	<b>N,N-dimethyl-4-(phenanthren-9-yl)aniline</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N Molecular Weight: 297.40 Aspect: red solid

Compound **228** was obtained following the procedure 2.P starting from 4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-N,N-dimethylaniline (29.7 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 4.10<sup>-2</sup>M (500 μL) and (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (1.5 mL) with 44% yield (13 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[283]</sup>

229	9-(2-methoxynaphthalen-1-yl)phenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42 Aspect: white solid

Compound **229** was obtained following the procedure 2.N starting from 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-2-methoxynaphthalene (33.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 98% yield (33.3 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[284]</sup>

Crystallographic data were acquired at CESAMO (UMR 5255) on a Bruker APEX 2 DUO. A single crystal was mounted and immersed in a stream of nitrogen gas [T = 150(2) K]. Data were collected, using a microfocus sealed tube of Mo Kα radiation (k = 0.71073 Å) on a KappaCCD diffractometer. Data collection and cell refinement were performed using APEX2 2013.10-0 (Bruker AXS Inc.), and SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Data reduction was performed using SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Correction for absorption was performed using multi-scan integration as included in SADABS V2012/1 (Bruker AXS). Structure solutions were found by charge flipping methods (SUPERFLIP (Palatinus & Chapuis, 2007) EDMA (Palatinus et al., 2012)) and refined with (SHELXL).<sup>[285]</sup>



Mercury drawing of the crystalline structure of 9-(2-methoxynaphthalen-1-yl)phenanthrene obtained by X-Ray diffraction analysis.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **233**.

Identification code            shelx

Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O	
Formula weight	334.39	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21	
Unit cell dimensions	a = 8.6529(6) Å	alpha = 90 deg.
	b = 7.7248(5) Å	beta = 105.893(2) deg.
	c = 13.4386(10) Å	gamma = 90 deg.
Volume	863.93(10) Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	2, 1.285 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.077 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	352	
Crystal size	0.23 x 0.16 x 0.10 mm	
Theta range for data collection	2.447 to 31.501 deg.	
Limiting indices	-12<=h<=12, -11<=k<=10, -19<=l<=19	
Reflections collected / unique	17374 / 5149 [R(int) = 0.0264]	
Completeness to theta = 25.242	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7463 and 0.6901	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	5149 / 1 / 236	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.021	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0464, wR2 = 0.1391	
R indices (all data)	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1489	
Absolute structure parameter	0.5(5)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.306 and -0.193 e.Å <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **233**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	9346(3)	3207(2)	2442(2)	40(1)
C(9)	8068(3)	6378(3)	1865(2)	24(1)
C(16)	7484(3)	6592(3)	3617(2)	25(1)
C(14)	9526(3)	7044(3)	1674(2)	24(1)
C(15)	8111(3)	5641(3)	2903(2)	24(1)
C(21)	7469(3)	5826(4)	4576(2)	30(1)
C(24)	8734(3)	4008(3)	3167(2)	28(1)
C(23)	8722(3)	3239(4)	4122(2)	34(1)
C(8)	10993(3)	7035(3)	2455(2)	28(1)
C(13)	9475(3)	7710(3)	676(2)	26(1)
C(12)	7969(3)	7705(3)	-133(2)	27(1)
C(17)	6878(3)	8299(3)	3408(2)	29(1)
C(11)	6569(3)	7016(3)	80(2)	26(1)
C(5)	10926(3)	8333(3)	513(2)	33(1)
C(10)	6669(3)	6384(3)	1101(2)	26(1)
C(1)	5116(3)	6900(3)	-713(2)	34(1)
C(6)	12347(3)	8312(4)	1295(2)	38(1)
C(3)	6385(4)	8195(4)	-1904(2)	41(1)
C(7)	12387(3)	7667(3)	2273(2)	35(1)
C(22)	8101(3)	4134(4)	4801(2)	37(1)
C(4)	7822(3)	8326(3)	-1146(2)	34(1)
C(2)	5036(4)	7461(4)	-1701(2)	39(1)

C(25)	9589(4)	1398(4)	2493(3)	42(1)
C(20)	6852(3)	6793(4)	5284(2)	41(1)
C(18)	6318(3)	9205(4)	4116(2)	37(1)
C(19)	6303(4)	8433(4)	5070(2)	42(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **233**.

---

O(1)-C(24)	1.376(3)
O(1)-C(25)	1.411(3)
C(9)-C(10)	1.356(3)
C(9)-C(14)	1.450(3)
C(9)-C(15)	1.498(3)
C(16)-C(17)	1.418(4)
C(16)-C(21)	1.422(3)
C(16)-C(15)	1.427(3)
C(14)-C(8)	1.408(3)
C(14)-C(13)	1.425(3)
C(15)-C(24)	1.380(3)
C(21)-C(22)	1.417(4)
C(21)-C(20)	1.424(4)
C(24)-C(23)	1.418(3)
C(23)-C(22)	1.367(4)
C(8)-C(7)	1.383(3)
C(13)-C(5)	1.417(3)
C(13)-C(12)	1.451(3)
C(12)-C(4)	1.416(3)
C(12)-C(11)	1.422(3)

C(17)-C(18)	1.371(3)
C(11)-C(1)	1.411(3)
C(11)-C(10)	1.436(3)
C(5)-C(6)	1.381(4)
C(1)-C(2)	1.381(4)
C(6)-C(7)	1.397(4)
C(3)-C(4)	1.379(4)
C(3)-C(2)	1.390(5)
C(20)-C(19)	1.356(5)
C(18)-C(19)	1.418(4)
C(24)-O(1)-C(25)	119.5(2)
C(10)-C(9)-C(14)	120.28(19)
C(10)-C(9)-C(15)	119.75(19)
C(14)-C(9)-C(15)	119.95(19)
C(17)-C(16)-C(21)	118.1(2)
C(17)-C(16)-C(15)	122.3(2)
C(21)-C(16)-C(15)	119.6(2)
C(8)-C(14)-C(13)	119.5(2)
C(8)-C(14)-C(9)	121.12(19)
C(13)-C(14)-C(9)	119.4(2)
C(24)-C(15)-C(16)	119.5(2)
C(24)-C(15)-C(9)	119.6(2)
C(16)-C(15)-C(9)	120.84(19)
C(22)-C(21)-C(16)	118.6(2)
C(22)-C(21)-C(20)	122.3(2)
C(16)-C(21)-C(20)	119.1(2)
O(1)-C(24)-C(15)	115.4(2)
O(1)-C(24)-C(23)	123.5(2)
C(15)-C(24)-C(23)	121.1(2)

C(22)-C(23)-C(24)	119.6(2)
C(7)-C(8)-C(14)	121.2(2)
C(5)-C(13)-C(14)	117.9(2)
C(5)-C(13)-C(12)	122.5(2)
C(14)-C(13)-C(12)	119.63(19)
C(4)-C(12)-C(11)	117.6(2)
C(4)-C(12)-C(13)	123.0(2)
C(11)-C(12)-C(13)	119.35(19)
C(18)-C(17)-C(16)	121.3(2)
C(1)-C(11)-C(12)	120.3(2)
C(1)-C(11)-C(10)	120.5(2)
C(12)-C(11)-C(10)	119.2(2)
C(6)-C(5)-C(13)	121.4(2)
C(9)-C(10)-C(11)	122.2(2)
C(2)-C(1)-C(11)	120.4(2)
C(5)-C(6)-C(7)	120.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(2)
C(8)-C(7)-C(6)	119.6(2)
C(23)-C(22)-C(21)	121.6(2)
C(3)-C(4)-C(12)	120.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)	119.6(3)
C(19)-C(20)-C(21)	121.4(3)
C(17)-C(18)-C(19)	120.3(3)
C(20)-C(19)-C(18)	119.7(3)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for **229**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

---

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	61(1)	23(1)	47(1)	5(1)	30(1)	5(1)
C(9)	31(1)	20(1)	24(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	22(1)	29(1)	25(1)	0(1)	8(1)	-5(1)
C(14)	30(1)	18(1)	25(1)	-3(1)	12(1)	-2(1)
C(15)	26(1)	25(1)	23(1)	2(1)	8(1)	-5(1)
C(21)	27(1)	41(1)	23(1)	4(1)	9(1)	-4(1)
C(24)	30(1)	27(1)	30(1)	2(1)	11(1)	-3(1)
C(23)	35(1)	32(1)	37(1)	12(1)	10(1)	2(1)
C(8)	32(1)	25(1)	28(1)	-4(1)	9(1)	-5(1)
C(13)	35(1)	19(1)	27(1)	-1(1)	15(1)	-1(1)
C(12)	39(1)	20(1)	25(1)	1(1)	13(1)	3(1)
C(17)	29(1)	31(1)	30(1)	0(1)	13(1)	-3(1)
C(11)	32(1)	22(1)	24(1)	2(1)	8(1)	4(1)
C(5)	42(1)	25(1)	38(1)	1(1)	22(1)	-4(1)
C(10)	28(1)	25(1)	28(1)	2(1)	10(1)	-1(1)
C(1)	35(1)	33(1)	33(1)	2(1)	7(1)	7(1)
C(6)	35(1)	32(1)	52(2)	-3(1)	22(1)	-10(1)
C(3)	61(2)	37(1)	26(1)	4(1)	12(1)	15(1)
C(7)	30(1)	31(1)	42(1)	-7(1)	9(1)	-7(1)
C(22)	38(1)	46(2)	28(1)	11(1)	11(1)	-1(1)
C(4)	50(2)	27(1)	29(1)	4(1)	18(1)	5(1)
C(2)	45(1)	39(1)	29(1)	-1(1)	1(1)	14(1)
C(25)	47(2)	24(1)	59(2)	4(1)	22(1)	4(1)
C(20)	41(1)	57(2)	29(1)	4(1)	18(1)	0(1)
C(18)	37(1)	36(1)	42(1)	-3(1)	19(1)	3(1)

---

C(19) 43(2) 53(2) 37(1) -5(1) 22(1) 4(1)

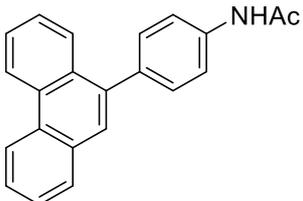
---

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for **229**.

---

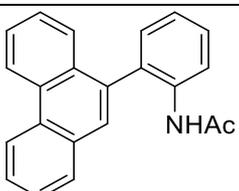
	x	y	z	U(eq)
H(23)	9143	2107	4290	41
H(8)	11026	6587	3119	33
H(17)	6859	8825	2766	35
H(5)	10922	8775	-147	39
H(10)	5724	5955	1245	32
H(1)	4187	6433	-565	41
H(6)	13304	8739	1166	45
H(3)	6315	8614	-2580	49
H(7)	13365	7663	2810	42
H(22)	8093	3610	5439	44
H(4)	8724	8839	-1305	41
H(2)	4065	7347	-2239	47
H(25A)	10368	1100	3149	62
H(25B)	10000	1027	1916	62
H(25C)	8567	814	2449	62
H(20)	6823	6277	5921	49
H(18)	5939	10356	3965	44
H(19)	5911	9062	5557	51

---

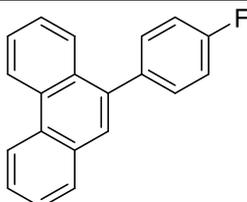
<b>230</b>	<b>N-(4-(phenanthren-9-yl)phenyl)acetamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO Molecular Weight: 311.38 Aspect: beige solid foam

Compound **230** was obtained following the procedure 2.N starting from N-(4-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)acetamide (20 mg, 0.064 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (320 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) with 54% <sup>1</sup>H NMR conversion.

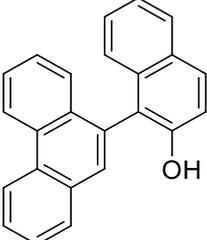
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (s, 3H); 7.28-7.70 (m, 10H); 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H); 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 8.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 8.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

<b>231</b>	<b>N-(2-(phenanthren-9-yl)phenyl)acetamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO Molecular Weight: 311.38 Aspect: colorless oil

Compound **231** was obtained following the procedure 2.N starting from N-(2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)acetamide (30.9 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 33% <sup>1</sup>H NMR conversion.

<b>232</b>	<b>9-(4-fluorophenyl)phenanthrene</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> F Molecular Weight: 272.32 Aspect: beige solid foam

Compound **232** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((4-fluorophenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (27.2 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% (27.2 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[280]</sup>

233	1-(phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 320.39 Aspect: beige solid

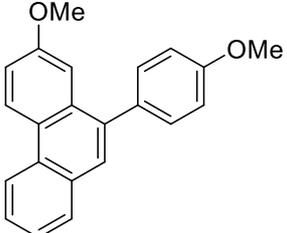
Compound **233** was obtained following the procedure 2.N starting from 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-ol (32.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% (32.4 mg).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1:1) = 0.21.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.14 (s, 1H); 7.24-7.25 (m, 1H); 7.34-7.49 (m, 4H); 7.67-7.79 (m, 3H); 7.88-7.98 (m, 4H); 8.84 (dd, *J* = 8.0, 5.9Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 117.7, 118.8, 122.9, 123.2, 123.6, 125.2, 126.7, 126.8, 127.2, 127.4, 127.4, 127.6, 128.2, 129.0, 129.1, 130.1, 130.4, 130.9, 131.2, 131.5, 131.7, 134.1, 151.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>O: 320.1195; found: 320.1193.

240	2-methoxy-10-(4-methoxyphenyl)phenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 314.38 Aspect: beige solid foam

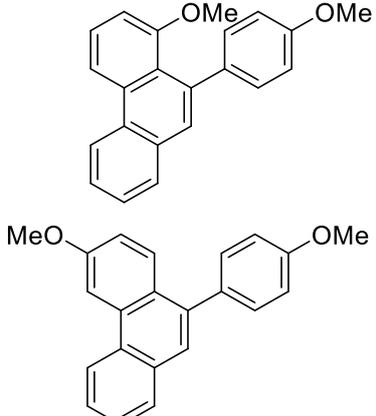
Compound **240** was obtained following the procedure 2.N starting from 4'-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (31.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 91% (28.5 mg).

R<sub>f</sub> (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) 0.31.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 5H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.4, 55.5, 108.0, 114.0, 116.5, 122.1, 124.6, 125.1, 126.0, 126.7, 128.2, 128.7, 130.1, 130.8, 131.1, 133.0, 133.4, 138.0, 158.3, 159.1.

HRMS (EI) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 314.1307, found: 314.1310

241/241'	1-methoxy-10-(4-methoxyphenyl)phenanthrene and 3-methoxy-10-(4-methoxyphenyl)phenanthrene
	<p>Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  Molecular Weight: 314.38  Aspect: yellow oil</p>

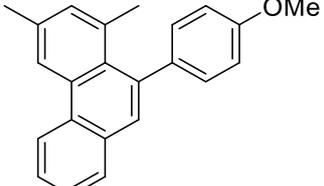
Compound **241/241'** was obtained following the procedure 2.N starting from 4'-methoxy-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (31.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% (31.4 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate 95/5) 0.49.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 4.1H), 4.04 (s, 4.1H), 6.93-7.07 (m, 5.7H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1,38H), 7.32 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2.77H), 7.55-7.65 (m, 8.3H), 7.84-7.90 (m, 3.85H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1.4H), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.64 (m, 1.4H), 8.68 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.5, 55.5, 55.6, 55.8, 104.5 108.6, 112.4, 113.9, 115.9, 116.4, 122.7, 123.2, 125.3, 126.1, 126.6, 127.0, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 129.5, 129.7, 131.2, 132.3, 133.4, 157.5, 158.0, 158.4, 159.1.

HRMS (EI) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 314.1307, found: 314.1310.

242	10-(4-methoxyphenyl)-1,3-dimethylphenanthrene
	<p>Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O  Molecular Weight: 312.41</p>

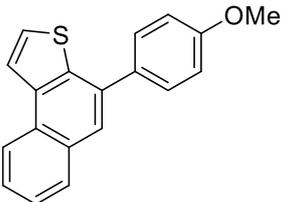
Compound **242** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-3',5'-dimethyl-1,1'-biphenyl (31.2 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 91% (28.5 mg).

Rf (petroleum ether / ethyl acetate 95/5) 0.70.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

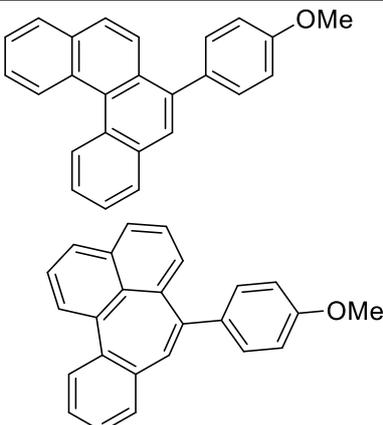
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.8, 25.5, 55.5, 113.3, 121.3, 123.0, 126.4, 126.7, 128.2, 128.5, 129.4, 130.2, 130.4, 131.2, 132.1, 132.6, 135.7, 136.2, 137.9, 138.4, 158.7.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O: 313.1586, found: 313.1589.

243	4-(4-methoxyphenyl)naphtho[2,1-b]thiophene
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> OS Molecular Weight: 290.39 Aspect: green light oil

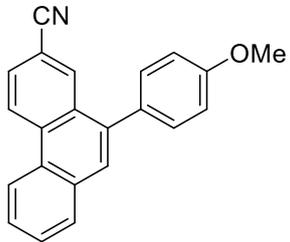
Compound **243** was obtained following the procedure 2.N starting from 3-(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)thiophene (29.0 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 83% (24.2 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.91 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.50-7.78 (m, 6H), 7.98 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.07(d, *J* = 5.5 Hz, 1H),, 8.34-8.37 (m, 1H).

244/244'	6-(4-methoxyphenyl)benzo[c]phenanthrene and 7-(4-methoxyphenyl)benzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-de]naphthalene
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42 Aspect: yellow oil

Compound **244/244'** was obtained following the procedure 2.N starting from 1-(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)naphthalene (33.4 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 84% (28.1 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.92 (s, 2.72H), 3.93 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 4.1H), 7.17 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 1.5$  Hz, 1 H), 7.37-7.44 (m, 1.9H), 7.44-7.52 (m, 3.3H), 7.61-7.73 (m, 6.55H), 7.80-7.84 (m, 3.2H), 7.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2.6H), 7.93-7.96 (m, 1.4 H), 8.0-8.04 (m, 3.3H), 8.78 (d,  $J = 9$  Hz, 1.8H), 9.13 (td,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 2.3H).

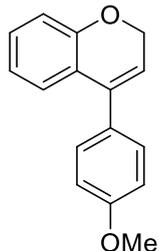
245	10-(4-methoxyphenyl)phenanthrene-2-carbonitrile
	Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}$ Molecular Weight: 309.37

Compound **245** was obtained following the procedure 2.P starting from 2'-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (30.9 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at  $10^{-2}\text{M}$  (500  $\mu\text{L}$ ) and  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (1.5 mL) with 70% yield (30.2 mg)  $^1\text{H NMR}$  conversion.

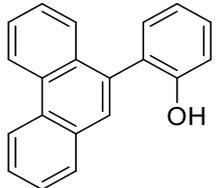
Rf (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 99/1) 0.57.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.93 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 5H), 7.83 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.68-8.71 (m, 1H), 8.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

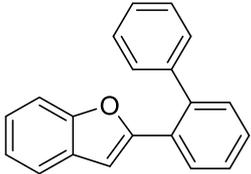
HRMS (CI- $\text{CH}_4$ ) calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ON}$ : 310.1226, found: 310.1230.

248	4-(4-methoxyphenyl)-2H-chromene
	Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}$ Molecular Weight: 238.29

Compound **248** was obtained following the procedure 2.N starting from 1-methoxy-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)benzene (23.8 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at  $10^{-2}\text{M}$  (500  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) with 63% yield (15 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[286]</sup>

250	2-(phenanthren-9-yl)phenol
	Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$ Molecular Weight: 270.33 Aspect: beige solid

Compound **250** was obtained following the procedure 2X.N starting from 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol (27.3 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at  $10^{-2}$ M (500  $\mu$ L) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) with 94% (25.7 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[287]</sup>

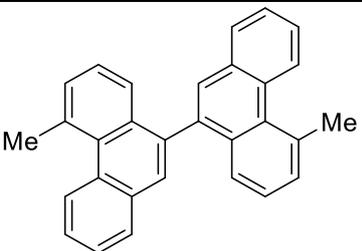
249	2-([1,1'-biphenyl]-2-yl)benzofuran
	Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$ Molecular Weight: 270.33 Aspect: brown oil

Compound **249** was obtained following the procedure 2.R starting from 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenol (27.3 mg, 0.1 mmol),  $\text{PtCl}_2$  (0.02 mmol) and toluene (1.5 mL) with 99% (27.6 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.97 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.33-7.52 (m, 12H), 8.02 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H).

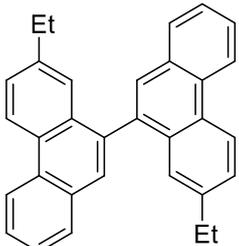
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 105.8, 111.1, 121.1, 122.8, 124.3, 127.5, 127.8, 128.1, 128.4, 126.8, 129.1, 129.2, 129.2, 140.7, 141.9, 154.3, 155.0.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}$ : 271.1117, found: 271.1117.

252	5,5'-dimethyl-9,9'-biphenanthrene
	Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{22}$ Molecular Weight: 382.51 Aspect: white solid

Compound **252** was obtained following the procedure 2.N starting from 1,4-bis(2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne (38.3 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at  $10^{-2}$ M (500  $\mu$ L) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) for 3 hours with 98% (37.7 mg).

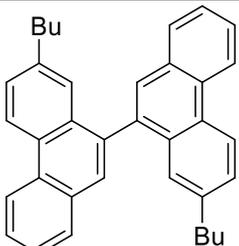
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.24 (s, 6H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 8.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

253	7,7'-diethyl-9,9'-biphenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Molecular Weight: 410.56 Aspect: white solid

Compound **253** was obtained following the procedure 2.N starting from 1,4-bis(4'-ethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne (41 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 99% (41 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 4H), 7.86 (s, 2H), 7.93 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.75-7.81 (m, 4H).

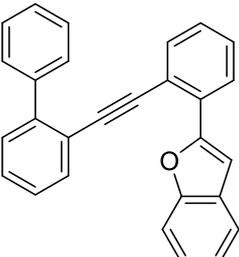
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 16.0, 29.0, 122.6, 123.0, 126.3, 126.5, 126.8, 127.2, 128.6, 128.7, 128.8, 130.5, 131.6, 132.5, 137.4, 142.9.

254	7,7'-dibutyl-9,9'-biphenanthrene
	Chemical Formula: C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> Molecular Weight: 466.67 Aspect: white solid

Compound **254** was obtained following the procedure 2.N starting from 1,4-bis(4'-butyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)buta-1,3-diyne (46.7 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 88% (40.8 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.11-1.26 (m, 4H), 1.37-1.53 (m, 4H), 2.47-2.60 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.60-7.77 (m, 4H), 7.84 (s, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 14.0, 22.3, 33.8, 35.7, 122.6, 122.8, 126.5, 126.8, 126.9, 127.7, 128.5, 128.6, 128.8, 130.5, 131.6, 132.4, 137.5, 141.5.

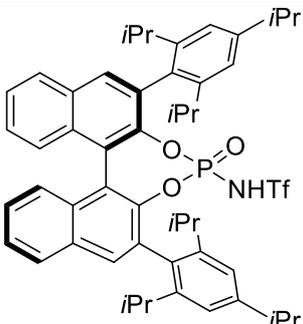
<b>256</b>	<b>2-(2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)benzofuran</b>
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 370.45

Compound **256** was obtained following the procedure 2.N starting from 2-((2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)phenyl)ethynyl)phenol (18.5 mg, 0.05 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (250 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.75 mL) with 99% (18.4 mg).

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) 0.71.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.03-7.25 (m, 7H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.78 (ddd, *J* = 7.5, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 109.8, 117.6, 120.6, 121.8, 122.5, 124.2, 124.8, 126.8, 127.3, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 129.4, 130.8, 131.2, 132.1, 140.4, 142.7, 149.7, 152.7.

<b>261</b>	<b>1,1,1-trifluoro-N-((2<i>r</i>,6<i>s</i>)-4-oxido-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-<i>d</i>:1',2'-<i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>51</sub> H <sub>57</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> PS Molecular Weight: 884.05 Aspect: white solid

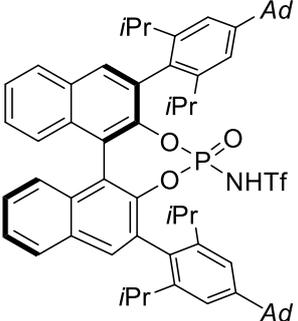
Compound **261** was obtained following the procedure 3.S starting from (*R*)-Binol (3 g, 10.48 mmol) with 43% (744 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[266]</sup>

R<sub>f</sub> (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 1/1) 0.81.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.97 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 6H), 1.07-1.34 (m, 30H), 2.48-2.83 (m, 4H), 2.89-3.00 (m, 2H), 7.02-7.20 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.55 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 4H).

<sup>19</sup>F NMR (262 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -77.

<sup>31</sup>P NMR (121MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -3.0.

268	N-((2 <i>r</i> ,6 <i>s</i> )-2,6-bis(4-(anthracen-9-yl)-2,6-diisopropylphenyl)-4-oxidodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide
	<p>Chemical Formula: C<sub>65</sub>H<sub>73</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>PS</p> <p>Molecular Weight: 1068.33</p> <p>Aspect: white solid</p>

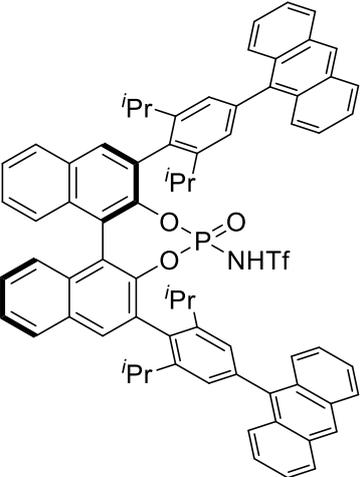
Compound **268** was obtained following the procedure 3.S starting from (*R*)-Binol (3 g, 10.48 mmol) with 5% (560 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[194]</sup>

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 8/2) 0.91.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.19-1.29 (m, 12H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.81 (s, 12H), 2.00 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 9H), 2.13 (bs, 2H), 2.55-2.87 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.01 (s, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (262 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -79.

<sup>31</sup>P NMR (121MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -7.8.

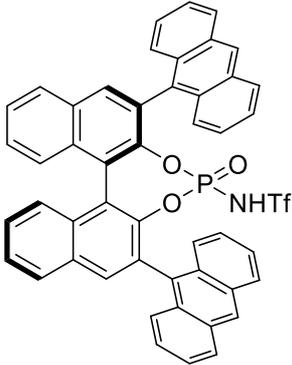
275	1,1,1-trifluoro-N-((2 <i>r</i> ,6 <i>s</i> )-4-oxido-2,6-bis(4-adamantyl-2,6-diisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide
	<p>Chemical Formula: C<sub>73</sub>H<sub>61</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>PS</p> <p>Molecular Weight: 1152.32</p> <p>Aspect: white solid</p>

Compound **275** was obtained following the procedure 3.S starting from (*R*)-Binol (3 g, 10.48 mmol) with 1% (21 mg).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / dichloromethane: 8/2) 0.03.

<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -6.64.

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -79.

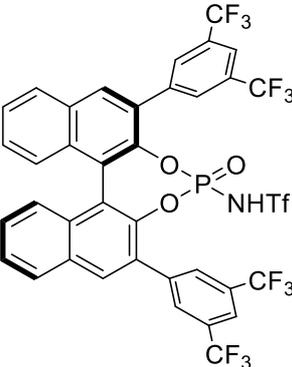
<b>280</b>	<b>N-((2<i>r</i>,6<i>s</i>)-2,6-di(anthracen-9-yl)-4-oxidodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>49</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> PS Molecular Weight: 831.80 Aspect: white solid

Compound **280** was obtained following the procedure 3.S *bis* starting from (*R*)-3,3'-diiodo-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (300 mg, 0.48 mmol) with 37% (150 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[266,288]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.23-7.45 (m, 10H), 7.56-7.81 (m, 10H), 7.99-8.08 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

<sup>19</sup>F NMR (262 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -63.

<sup>31</sup>P NMR (121MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -6.7.

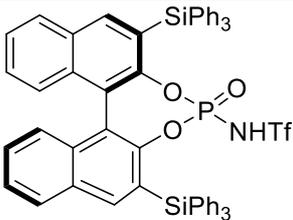
<b>281</b>	<b>N-(2,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-oxidodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide</b>
	Chemical Formula: C <sub>37</sub> H <sub>17</sub> F <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> PS Molecular Weight: 903.55 Aspect: white solid

Compound **281** was obtained following the procedure 3.S *bis* starting from (*R*)-3,3'-diiodo-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (1.525 g, 2 mmol) with 24% (389 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[266,288]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.32-7.51 (m, 4H), 7.56-7.67 (m, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.45 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (262 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) -80.8 (s, 3H), -63.1 (s, 12H).

$^{31}\text{P NMR}$  (121MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) -0.4.

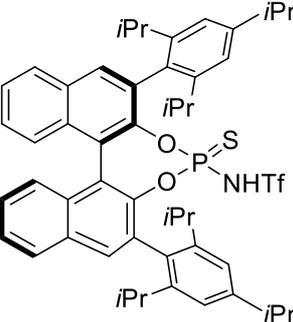
<b>283</b>	<b>1,1,1-trifluoro-N-(4-oxido-2,6-bis(triphenylsilyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide</b>
	<p>Chemical Formula: <math>\text{C}_{57}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_5\text{PSSi}</math>  Molecular Weight: 996.16  Aspect: white solid</p>

Compound **283** was obtained following the procedure 3.S starting from (*R*)-3,3'-bis(triphenylsilyl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (402 mg, 0.5 mmol) with 71% (352 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[268]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.14-7.18 (m, 5H), 7.27-7.50 (m, 19H), 7.60-7.63 (m, 6H), 7.67-7.71 (m, 6H), 7.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$  (262 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -78.

$^{31}\text{P NMR}$  (121MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -9.3.

<b>285</b>	<b>1,1,1-trifluoro-N-((2<i>r</i>,6<i>s</i>)-4-sulfido-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide</b>
	<p>Chemical Formula: <math>\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{F}_3\text{NO}_4\text{PS}_2</math>  Molecular Weight: 900.11  Aspect: white solid</p>

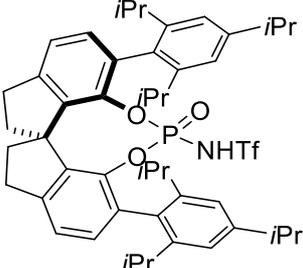
Compound **285** was obtained following the procedure 3.S starting from (*R*)-Binol (3 g, 10.48 mmol) with 43% (744 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[268]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.87 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.0 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.24-1.42 (m, 20H), 2.49-2.68 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 3H), 3.98-

4.03 (sl, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.55 (m, t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.96-8.04 (m, 4H). 7.02-7.20 (m, 4H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.55 (dd,  $J = 11.2, 4.3$  Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  NMR (262 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -75.

$^{31}\text{P}$  NMR (121MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 52.2.

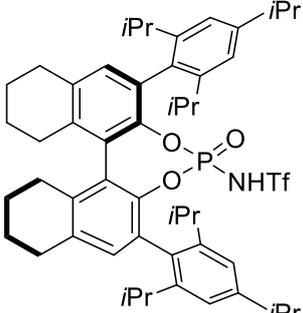
<b>301</b>	<b>1,1,1-trifluoro-N-((1<i>r</i>,5<i>aS</i>,10<i>s</i>)-12-oxido-1,10-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydroindeno[7,1-<i>de</i>:1',7'-<i>fg</i>][1,3,2]dioxaphosphocin-12-yl)methanesulfonamide</b>
	<p>Chemical Formula: <math>\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{F}_3\text{NO}_5\text{PS}</math>  Molecular Weight: 850.03  Aspect: white solid</p>

Compound **301** was obtained following the procedure 3.U starting from (*S*)-Spinol (500 mg, 0.844 mmol) with 8% (20 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[289]</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.89 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 1.22-1.30 (m, 30H), 2.31 (dd,  $J = 12.0, 6.1$  Hz, 2H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.10-3.19 (m, 4H), 4.38 (sl, 1H), 6.98-7.22 (m, 8H).

$^{19}\text{F}$  NMR (262 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -75.

$^{31}\text{P}$  NMR (121MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -15.1.

<b>290</b>	<b>1,1,1-trifluoro-N-((2<i>r</i>,6<i>s</i>)-4-oxido-2,6-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphtho[2,1-<i>d</i>:1',2'-<i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide</b>
	<p>Chemical Formula: <math>\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{F}_3\text{NO}_5\text{PS}</math>  Molecular Weight: 892.21  Aspect: white solid</p>

Compound **290** was obtained following the procedure 3.T starting from (*R*)-Binol (5 g, 17.5 mmol) with 6% (32 mg).

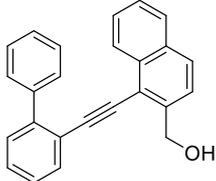
$R_f$  = (TLC petroleum ether/ethyl acetate: 3/2) 0.20.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.10-7.06 (m, 4H), 7.04 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 7.0 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 2.94-2.80 (m, 6H), 2.79 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (t,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 2H), 2.62 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.52 (t,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 1.95-1.77 (m, 8H), 1.27-1.11 (m, 36H).

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) -5.10.

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) -77.40.

HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{O}_5\text{NF}_3\text{NaPS}$  [ $\text{MNa}$ ] $^+$ : 914.41654, found 914.41397.

303	(1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalen-2-yl)methanol
	Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}$ Molecular Weight: 334.42

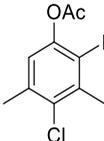
Compound **303** was obtained following the procedure 3.V starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (428 mg, 2.4 mmol), 1-bromo-2-naphthaldehyde (470 mg, 2 mmol),  $\text{CuI}$  (19 mg, 0.10 mmol),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (42 mg, 0.06 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 mL), then starting from 1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-2-naphthaldehyde (508 mg, 1.52 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (29 mg, 0.76 mmol) and ethanol (3 mL) with 71% (475 mg).

Rf (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.11.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.81 (s, 1H); 7.41-7.45 (m, 8H); 7.55 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H); 7.65-7.67 (m, 2H); 7.80 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H); 7.99 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 64.3, 88.1, 99.4, 118.6, 122.0, 125.4, 126.4, 126.5, 127.0, 127.4, 127.8, 128.2, 128.5, 128.9, 128.9, 129.5, 129.8, 132.6, 133.1, 133.5, 141.2, 141.4, 144.2.

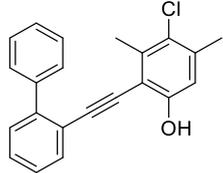
HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ONa}$ : 357.1249; found: 357.1257.

305	4-chloro-2-iodo-3,5-dimethylphenyl acetate
	Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClIO}$ Molecular Weight: 324.54 Aspect: white solid

Compound **305** was obtained following the procedure 2.E starting from 4-chloro-3,5-dimethylphenol (783 mg, 5 mmol), NIS (1.18 g, 5.25 mmol), DMF (7.5 mL), then starting from 4-chloro-2-iodo-3,5-dimethylphenol (300 mg, 1.06 mmol), acetic anhydride (241  $\mu\text{L}$ , 2.55 mmol), pyridine (413  $\mu\text{L}$ , 5.1 mmol), 4-DMAP (26 mg, 0.212 mmol), and ethadichloromethane (3.6 mL) with 91% (313 mg).

R<sub>f</sub> (TLC chloroform) = 0.27.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.36 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.87 (s, 1H).

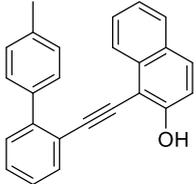
307	2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-4-chloro-3,5-dimethylphenol
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> OCl Molecular Weight: 322.83

Compound 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-4-chloro-3,5-dimethylphenyl acetate was obtained following the procedure 3.X starting from 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (237 mg, 1.33 mmol), 4-chloro-2-iodo-3,5-dimethylphenyl acetate (313 mg, 1.11 mmol), CuI (4.2 mg, 0.022 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (12.7 mg, 0.011 mmol), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH/THF (1/1) (8.4 mL) with 35% yield (146 mg). Compound **307** was obtained following the procedure 3.X starting from 2-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-4-chloro-3,5-dimethylphenyl acetate (146 mg, 0.39 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg, 0.39 mmol) and MeOH (6.8 mL) with 100% yield (131 g).

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.51.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.31 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 5.19 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 7.34-7.51 (m, 6H); 7.54-7.59 (m, 2H); 7.64-7.67 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 19.3, 21.4, 85.4, 99.9, 109.2, 114.4, 121.4, 126.0, 127.5, 128.1, 128.7, 129.0, 129.7, 132.5, 138.0, 138.5, 141.0, 143.8, 155.0.

308	1-((4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42

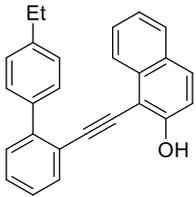
Compound **308** was obtained following the procedure 3.Y with 26% yield.

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.46.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.47 (s, 3H), 5.71 (s, 1H); 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.32-7.49 (m, 1H); 7.42-7.56 (m, 7H); 7.53-7.56 (m, 2H); 7.69-7.79 (m, 3H); 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.5, 85.0, 103.1, 116.6, 121.8, 124.1, 125.1, 127.3, 127.3, 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 129.4, 129.7, 130.7, 132.6, 133.6, 135.7, 138.0, 138.3, 143.8, 156.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O: 335.1430; found: 335.1441.

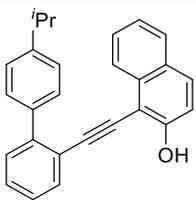
<b>309</b>	<b>1-((4'-ethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

Compound **309** was obtained following the procedure 3.Y with 12% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.98-8.01 (d, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 7H), 7.10-7.13 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.74-2.82 (q, 2H), 1.32-1.37 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 156.4, 144.3, 143.9, 132.5, 130.7, 129.7, 129.0, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 127.3, 125.1, 124.1, 116.6, 103.1, 101.4, 85.0, 28.9, 15.8.

HRMS (EI) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O: 348.1514, found 348.1516.

<b>310</b>	<b>1-((4'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O Molecular Weight: 362.47

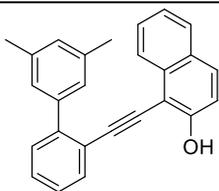
Compound **310** was obtained following the procedure 3.Y with 35% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.51.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.03 (dq, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.32-7.53 (m, 7H); 7.56-7.63 (m, 1H); 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.73-7.8 (m, 1H); 8.01-8.04 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.2, 34.1, 85.1, 101.4, 103.1, 116.6, 121.8, 124.1, 125.0, 126.8, 127.3, 127.3, 128.3, 128.5, 128.8, 129.0, 129.6, 130.6, 132.5, 133.6, 143.8, 149.0, 156.4.

HRMS (EI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O: 362.1671; found: 362.1655.

<b>311</b>	<b>1-((3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

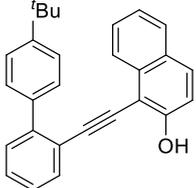
Compound **311** was obtained following the procedure 3.Y with 23% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.48.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.40 (s, 3 H); 2.41 (s, 3H); 5.79 (s, 1H); 7.11-7.14 (m, 2H); 7.33-7.43 (m, 4H); 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H); 7.69-7.79 (m, 3H); 7.97-8.00 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.5, 84.9, 101.4, 103.1, 116.6, 121.7, 124.1, 125.0, 126.9, 127.3, 127.4, 128.3, 128.5, 128.8, 129.7, 130.7, 132.4, 133.6, 138.5, 141.2, 144.1, 156.4.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>ONa: 371.1406; found: 371.1413.

<b>312</b>	<b>1-((4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O Molecular Weight: 376.50

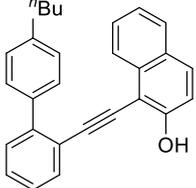
Compound **312** was obtained following the procedure 3.Y with 29% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.57.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.46 (s, 9H); 5.68 (s, 1 H); 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.35-7.65 (m, 9H); 7.71-7.83 (m, 3H); 8.07-8.10 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.5, 34.9, 85.1, 101.4, 103.0, 116.7, 121.8, 124.0, 125.0, 127.3, 127.3, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.6, 130.6, 132.5, 138.2, 143.7, 151.2, 156.5.

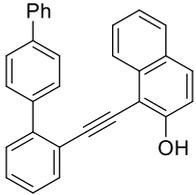
HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ONa: 399.1719; found: 399.1733.

<b>313</b>	<b>1-((4'-butyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O Molecular Weight: 376.50

Compound **313** was obtained following the procedure 3.Y with 11% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.01-8.03 (d, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.26-7.47 (m, 7H), 7.10-7.13 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.72-2.77 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 156.5, 143.9, 143.0, 138.5, 133.7, 132.6, 130.7, 129.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 127.3, 127.3, 125.1, 124.1, 121.8, 116.6, 103.1, 101.4, 85.1, 35.6, 33.8, 22.5, 14.1.

314	1-((4'-butyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 396.49

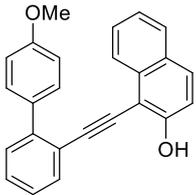
Compound **314** was obtained following the procedure 3.Y with 22% yield.

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.47.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.79 (s, 1 H); 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.33 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H); 7.37-7.52 (m, 8H); 7.67-7.72 (m, 4H); 7.75 (s, 5H); 7.79-7.82 (m, 1H); 7.93-7.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.3, 101.3, 103.0, 116.6, 124.1, 125.0, 127.4, 127.5, 128.9, 129.0, 129.5, 129.7, 140.1, 140.8, 141.0, 143.4, 156.4.

HRMS (EI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>O: 396.1514; found: 396.1506.

315	1-((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 350.42

Compound **315** was obtained following the procedure 3.Y with 18% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.89 (s, 3H), 5.75 (s, 1H); 7.03-7.06 (m, 2H); 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 4.3, 1.2 Hz, 1H); 7.37-7.50 (m, 4H); 7.57-7.61 (m, 2H); 7.69-7.78 (m, 3H); 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.6, 101.5, 114.2, 116.6, 124.1, 125.1, 127.2, 127.4, 130.3, 132.6, 143.5, 156.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>O: 349.1234; found: 349.1239.

<b>316</b>	<b>1-((4'-methoxy-3',5'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 378.47

Compound **316** was obtained following the procedure 3.Y with 14% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.17.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.37 (s, 6H); 3.83 (s, 3H); 5.75 (s, 1H); 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.29 (s, 2H); 7.33-7.43 (m, 4H); 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H); 7.69-7.77 (m, 3H); 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 16.3, 60.0, 85.0, 101.5, 103.1, 116.6, 124.1, 125.0, 127.2, 127.4, 128.3, 128.7, 129.5, 129.6, 131.4, 143.7, 156.5, 157.1.

HRMS (EI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 378.1620; found: 378.1611.

<b>317</b>	<b>1-((3'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O Molecular Weight: 362.47

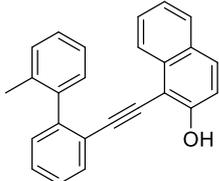
Compound **317** was obtained following the procedure 3.Y with 34% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.43.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); 2.98 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H); 5.63 (s, 1H); 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.33-7.51 (m, 9H); 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.77-7.82 (m, 1H); 7.93-7.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.1, 34.3, 85.0, 101.4, 103.0, 116.5, 124.1, 126.2, 126.4, 127.4, 127.5, 128.3, 128.6, 129.7, 132.4, 141.2, 144.4, 149.5, 156.2.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>O: 361.1597; found: 361.1604.

318	1-((2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42

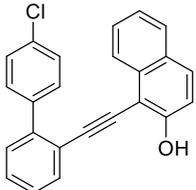
Compound **318** was obtained following the procedure 3.Y with 39% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.46.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.23 (s, 3H); 5.27 (s, 1H) 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.31-7.9 (m, 9H); 7.68 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.76-7.81 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 20.1, 84.9, 100.8, 102.9, 116.5, 124.1, 124.9, 126.2, 127.4, 127.5, 128.3, 128.6, 129.3, 129.5, 130.5, 130.7, 131.6, 156.1.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>O: 333.1273; found: 333.1280.

319	1-((4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> OCl Molecular Weight: 354.83

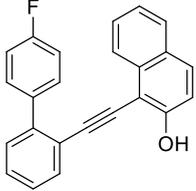
Compound **319** was obtained following the procedure 3.Y with 18% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.36.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.74 (s, 1H); 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H); 7.39-7.51 (m, 6H); 7.57-7.62 (m, 2H); 7.71-7.84 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.4, 100.9, 102.9, 116.5, 121.7, 124.2, 124.9, 127.5, 127.8, 128.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.6, 130.5, 130.9, 132.7, 133.5, 134.2, 139.5, 142.6, 156.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>ClO: 353.0738; found: 353.0741.

320	1-((4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> OF Molecular Weight: 338.38

Compound 320 was obtained following the procedure 3.Y with 23% yield.

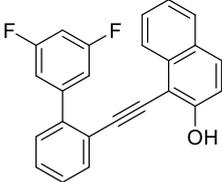
R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 6/4) = 0.20.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.71 (s, 1 H); 7.12-7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.21 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 4.6, 1.1 Hz, 1H); 7.40-7.50 (m, 4H); 7.60-7.64 (m, 2H); 7.71-7.79 (m, 3H); 7.84-7.87 (m, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -114.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.3 101.0, 102.0, 109.6, 115.7 (d, <sup>4</sup>*J*(C-F) = 21.5 Hz), 116.5, 117.9, 121.8, 124.2, 124.9, 127.4, 127.7, 127.9, 128.4, 128.5, 128.9, 129.7, 130.9 (d, <sup>2</sup>*J*(C-F) = 7.1 Hz), 130.9, 132.7, 133.5, 137.1, 142.8, 156.2, 162.7 (d, <sup>1</sup>*J*(C-F) = 247.6 Hz).

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>FO: 337.1034; found: 337.1046.

321	1-((3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>14</sub> OF <sub>2</sub> Molecular Weight: 356.37

Compound 321 was obtained following the procedure 3.Y with 25% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.35.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4.89 (s, 0.21H), 5.82 (s, 0.87H); 6.92 (tt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H); 7.14-7.22 (m, 3H); 7.32-7.52 (m, 5H); 7.72-7.79 (m, 3H); 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -109.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.9, 100.3, 102.7, 103.4 (t, <sup>2</sup>*J*(C-F) = 25.2 Hz), 109.6, 112.4 (dd, <sup>2,4</sup>*J*(C-F) = 18.6, 7.0 Hz), 116.5, 117.9, 121.6, 123.8, 124.3, 124.8, 126.5, 126.7, 127.6, 127.9, 128.4, 128.6, 129.1, 129.5, 130.0, 131.1, 133.0, 133.6, 141.3, 144.2, 156.35, 163.1 (dd, <sup>1</sup>*J*(C-F) = 249.3, 12.9 Hz).

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O: 355.0939; found: 355.0947.

<b>322</b>	<b>methyl 2'-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)ethynyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 378.43

Compound **322** was obtained following the procedure 3.Y with 18% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 8/2) = 0.34.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.97 (s, 3H), 5.71 (s, 1H); 7.10-7.13 (m, 1H); 7.26-7.47 (m, 5H); 7.77-7.76 (m, 6H); 8.17-8.20 (m 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 52.4, 85.6, 100.7, 102.8, 116.5, 124.2, 124.9, 127.4, 128.1, 128.4, 128.5, 129.0, 129.3, 129.6, 130.0, 131.0, 132.8, 142.6, 145.7, 156.3, 167.0.

HRMS (ESI) calculated for [C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 377.1172; found: 377.1179.

<b>328</b>	<b>1-((2-(thiophen-3-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> OS Molecular Weight: 326.41

Compound **328** was obtained following the procedure 3.Y with 11% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.14 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H); 7.33-7.48 (m, 4H); 7.50-7.59 (m, 3H); 7.71-7.82 (m, 3H); 8.06-8.15 (m 1H).

<b>329</b>	<b>1-((4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> OF <sub>3</sub> Molecular Weight: 388.39

Compound **329** was obtained following the procedure 3.Y with 12% yield.

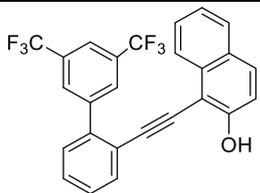
R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.41.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.75 (s, 1H); 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H); 7.38-7.49 (m, 3H); 7.70-7.81 (m, 7H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -62.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.7, 100.6, 102.7, 109.6, 116.5, 124.3, 124.8, 125.6, 127.4, 128.3, 128.4, 129.1, 129.6, 129.7, 131.1, 132.8, 142.3, 156.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O: 387.1002; found: 387.1013.

330	1-((3',5'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> OF <sub>6</sub> Molecular Weight: 3456.39

Compound **330** was obtained following the procedure 3.Y with 16% yield.

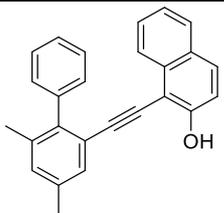
R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.31.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.69 (s, 1H); 7.14 (d, J = 9Hz, 1H); 7.31-7.53 (m, 5H); 7.62 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H); 7.72-7.75 (m, 2H); 7.80-7.83 (m, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.11 (s, 2H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -62.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 86.2, 99.7, 116.5, 124.3, 124.5, 127.5, 128.4, 128.9, 129.4, 129.7, 133.3, 140.7, 142.9, 156.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>13</sub>OF<sub>6</sub>: 455.0876; found: 455.0876.

331	1-((4,6-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

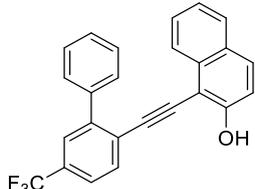
Compound **331** was obtained following the procedure 3.Y with 34% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.51.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.42 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 5.54 (s, 1H) 7.09-7.17 (m, 3H); 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H); 7.46-7.57 (m, 4H); 7.60-7.64 (m, 2H); 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.95-7.99 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.6, 22.1, 89.0, 100.2, 103.5, 116.5, 124.0, 125.0, 127.4, 127.9, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 129.7, 130.4, 133.5, 138.4, 140.0, 142.0, 144.2, 156.1.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>O: 347.1441; found: 347.1447.

332	1-((5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> OF <sub>3</sub> Molecular Weight: 388.39

Compound **332** was obtained following the procedure 3.Y with 6% yield.

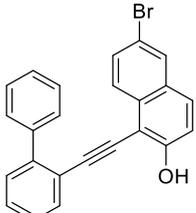
R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.41.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.57 (s, 1H); 7.11 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2, 1H); 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3, 1H); 7.53-7.58 (m, 3H); 7.63-7.69 (m, 4H); 7.74 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 2H); 7.89 (dd, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 2H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -63.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 86.2, 100.7, 117.7, 118.3, 123.1 (d, <sup>3</sup>*J*(C-F) = 3.4Hz), 123.7, 125.0, 125.1 (d, <sup>1</sup>*J*(C-F) = 277.5 Hz), 127.1, 128.1, 128.3 (d, *J* = 2.5Hz), 128.5, 128.7, 129.1, 129.5, 129.8, 130.2 (d, <sup>2</sup>*J*(C-F) = 31.5 Hz), 130.4, 131.0, 131.8, 133.3, 133.5, 133.6, 133.9, 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>OF<sub>3</sub>: 387.1002; found: 387.1003.

333	1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-6-bromonaphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> OBr Molecular Weight: 399.29

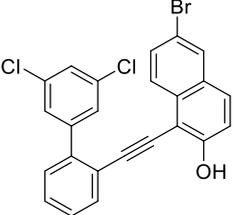
Compound **333** was obtained following the procedure 3.Y with 25% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.23.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.65 (s, 1H); 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.44-7.55 (m, 8H); 7.58-7.64 (m, 3H); 7.73-7.78 (m, 2H); 7.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

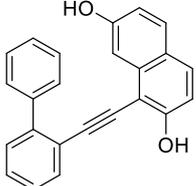
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 84.5, 101.6, 117.7, 117.8, 121.5, 127.6, 128.2, 128.8, 129.1, 129.6, 132.5, 141.2, 144.0, 156.4.

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>OBr: 397.0233; found: 397.0249.

334	6-bromo-1-((3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> OBrCl <sub>2</sub> Molecular Weight: 468.17

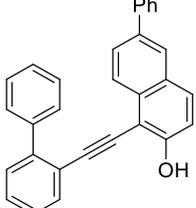
Compound **334** was obtained following the procedure 3.Y with 11% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.85 (s, 1H); 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.37-7.43 (m, 1H); 7.44-7.51 (m, 2H); 7.52-7.59 (m, 3H); 7.61-7.71 (m, 3H); 7.73-7.78 (m, 1H); 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H).

335	1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)naphthalene-2,7-diol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 336.39

Compound **335** was obtained following the procedure 3.Y with 44% yield.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4.89 (sl, 1H), 5.73 (sl, 1H); 6.89-6.99 (m, 3H); 7.36-7.47 (m, 3H); 7.49-7.58 (m, 3H); 7.58-7.64 (m, 2H); 7.64-7.70 (m, 2H); 7.72-7.76 (m, 1H).

336	1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-6-phenylnaphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 396.49

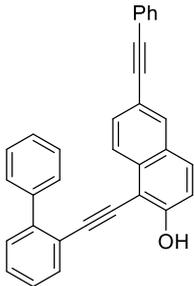
Compound **336** was obtained following the procedure 3.Y with 55% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.32.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.70 (s, 1H); 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.36-7.59 (m, 10H); 7.65-7.83 (m, 7H); 7.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 85.1, 101.3, 103.0, 117.0, 121.7, 127.0, 127.4, 127.5, 128.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 136.9, 141.0, 141.2, 143.9, 156.4.

HRMS (EI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>O: 395.1441; found: 395.1437.

<b>337</b>	<b>1-([1,1'-biphenyl]-2-ylethynyl)-6-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>32</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 420.51

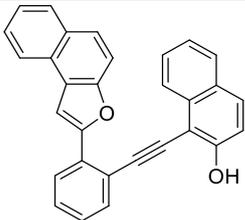
Compound **337** was obtained following the procedure 3.Y with 19% yield.

R<sub>f</sub> (TLC toluene / pentane: 1/1) = 0.31.

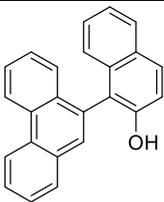
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.71 (s, 1H); 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.33-7.42 (m, 4H); 7.43-7.48 (m, 3H); 7.50-7.60 (m, 6H); 7.62-7.69 (m, 3H); 7.77-7.81 (m, 1H); 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 84.7, 89.6, 89.8, 101.5, 103.3, 117.3, 118.9, 121.6, 123.5, 125.2, 127.6, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 129.1, 129.7, 130.0, 130.6, 131.8, 131.8, 132.5, 133.1, 141.2, 144.0, 156.9.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>32</sub>H<sub>19</sub>O: 419.1441; found: 419.1445.

<b>342</b>	<b>1-((2-(naphtho[2,1-b]furan-2-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 410.47

Compound **342** was obtained following the procedure 3.Y with 6% yield. Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[113]</sup>

<b>233</b>	<b>1-(phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 320.39

Compound **233** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 10/90, flow rate 1.0mL/min): e.r 89/11 (retention times: 8.3 min and 12.7 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1:1) = 0.21.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.14 (s, 1H); 7.24-7.25 (m, 1H); 7.34-7.49 (m, 4H); 7.67-7.79 (m, 3H); 7.88-7.98 (m, 4H); 8.84 (dd,  $J = 8.0, 5.9\text{Hz}$ , 1H).

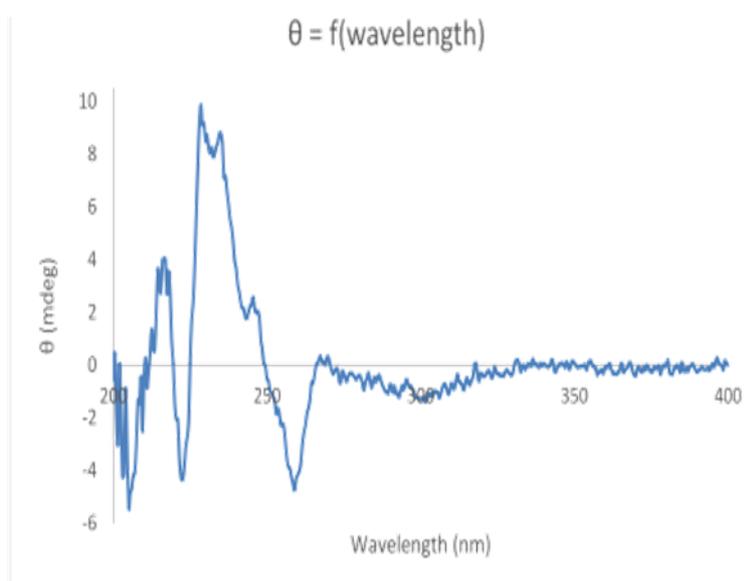
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 117.7, 118.8, 122.9, 123.2, 123.6, 125.2, 126.7, 126.8, 127.2, 127.4, 127.4, 127.6, 128.2, 129.0, 129.1, 130.1, 130.4, 130.9, 131.2, 131.5, 131.7, 134.1, 151.3.

HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}$ : 320.1195; found: 320.1193.

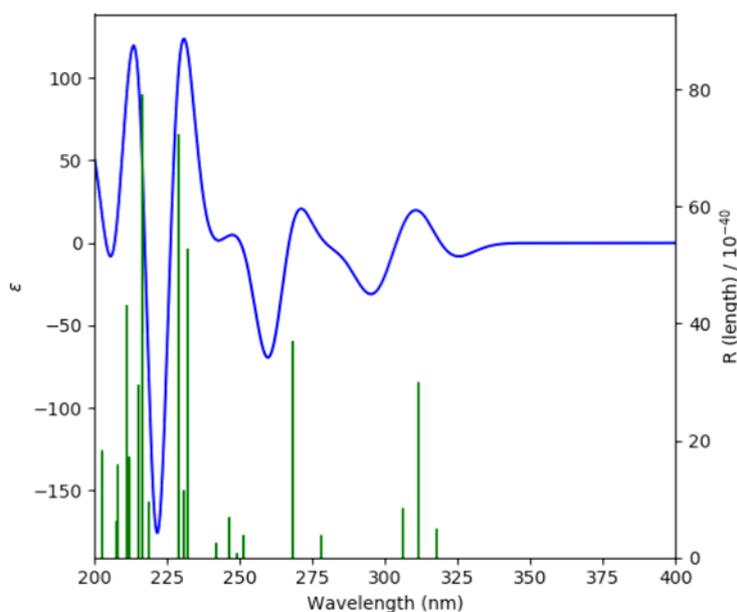
Determination of the absolute configuration

Experimental CD spectrum of molecule **2a**

Conditions :  $T = 20^\circ\text{C}$  ; solvent = cyclohexane ;  $[\text{C}] = 10^{-5}$  mol/L



Computed CD spectrum of molecule (*R*)-2a



<b>344</b>	<b>1-(7-methylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42

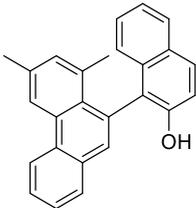
Compound **344** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 90.5:9.5. (retention times: 6.8 min and 7.3 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.22.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 5.08 (s, 1H); 7.24-7.27(m, 2H); 7.34-7.38 (m, 1H); 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.54 (dd, *J* = 8.5, 1.7Hz, 1H); 7.62-7.68 (m, 1H); 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.89-7.93 (m, 2H); 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 8.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.7, 117.6, 119.1, 122.7, 123.1, 123.5, 125.3, 126.1, 126.7, 126.8, 127.5, 128.2, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5, 130.0, 130.9, 131.0, 131.4, 131.6, 134.1, 137.4, 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O: 334.1358; found: 334.1368.

345	1-(6,8-dimethylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

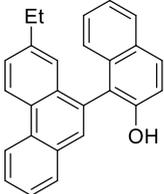
Compound **345** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 89:11. (retention times: 6.0 min and 6.4 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.22.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.87 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); 5.07 (s, 1H); 7.14-7.17 (m, 2H); 7.21-7.35 (m, 3H); 7.63 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H); 7.81-7.90 (m, 3H); 8.59 (s, 1H); 8.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.9, 23.0, 117.4, 121.8, 123.3, 123.5, 124.0, 125.1, 126.9, 127.0, 127.4, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 129.5, 129.6, 131.1, 131.4, 131.8, 132.7, 133.0, 134.6, 136.2, 136.6, 150.5.

HRMS (EI) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>ONa: 371.1406; found: 371.1419.

346	1-(7-ethylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

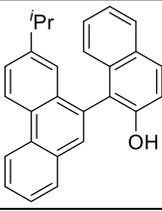
Compound **346** was obtained following the procedure 3.Z with 94% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 89:11. (retention times: 5.7 min and 7.1 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.36.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.75-8.80 (m, 2H), 7.84-7.97 (m, 4H), 7.56-7.76 (m, 3H), 7.24-7.42 (m, 5H), 5.10 (s, 1H), 2.60-2.67 (q, 2H), 1.12-1.17 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 151.2, 143.7, 134.1, 131.6, 131.4, 131.0, 130.9, 130.2, 130.0, 129.3, 129.1, 128.9, 128.1, 127.9, 127.5, 126.8, 126.7, 125.3, 125.2, 123.5, 123.2, 122.6, 119.0, 117.6, 28.9, 15.7.

HRMS (EI) calculated for C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>O: 347.1430, found 347.1441.

347	1-(7-isopropylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O Molecular Weight: 362.47

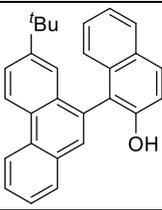
Compound **347** was obtained following the procedure 3.Z with 83% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 88:12. (retention times: 5.7 min and 7.2 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.37.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); 2.88 (sx, *J* = 1.5 Hz, 1H); 5.11 (s, 1H); 7.24-7.25 (m, 2H); 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H); 7.34 (dt, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H); 7.61-7.76 (m, 2H); 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.89 (dd, *J* = 4.7, 3.3 Hz, 2H); 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.0, 24.0, 34.1, 117.6, 119.0, 122.7, 123.3, 123.5, 124.1, 125.3, 126.1, 126.6, 126.8, 127.5, 128.1, 128.9, 129.3, 129.4, 130.0, 130.3, 130.9, 131.4, 131.5, 134.1, 148.1, 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>O: 361.1592; found: 361.1599.

348	1-(7-(tert-butyl)phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O Molecular Weight: 376.50

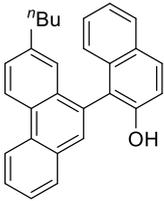
Compound **348** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IX column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 91:9. (Retention times: 5.3 min and 6.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.33.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.19 (s, 9H); 5.15 (s, 1H) 7.24-7.26 (m, 1H); 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 5.4, 2.7 Hz, 1H); 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 7.65 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H); 7.73-7.81 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.88-7.93 (m, 2H); 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.78 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.2, 34.9, 117.5, 118.9, 122.6, 122.7, 123.0, 123.5, 125.3, 125.6, 126.6, 126.8, 127.5, 128.1, 128.9, 129.0, 129.1, 130.1, 130.5, 130.8, 130.8, 131.2, 131.5, 134.0, 150.2, 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ONa: 399.1719; found: 399.1718.

<b>349</b>	<b>1-(7-butylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O Molecular Weight: 376.50

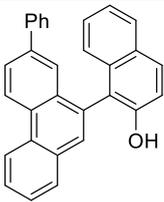
Compound **349** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IX column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 91:9. (Retention times: 5.2 min and 6.9 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.58.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.73-8.79 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 4H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 2.56-2.61 (t, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 0.78-0.89 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 151.2, 142.3, 134.1, 131.6, 131.4, 131.0, 130.9, 130.2, 130.0, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.5, 126.8, 126.7, 125.8, 125.3, 123.3, 123.2, 122.7, 119.0, 117.6, 35.7, 33.7, 22.3, 14.0.

HRMS (EI) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>O: 375.1793, found 375.1751.

<b>350</b>	<b>1-(7-phenylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 396.49

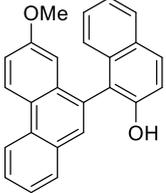
Compound **350** was obtained following the procedure 3.Z with 52% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IX column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 87:13. (Retention times: 9.2 min and 11.8 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.18.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.10 (s, 1H); 7.25-7.45 (m, 9H); 7.65-7.71 (m, 2H); 7.76-7.82 (m, 1H); 7.88-7.97 (m, 5H); 8.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 8.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 117.7, 118.7, 122.9, 123.6, 123.8, 124.8, 125.2, 126.8, 127.3, 127.5, 127.7, 128.2, 128.9, 129.0, 129.2, 130.2, 130.3, 130.6, 130.7, 131.4, 131.8, 131.9, 134.1, 140.1, 140.7, 151.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>O: 395.1441; found: 395.1445.

351	1-(7-methoxyphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 350.42

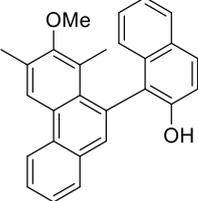
Compound **351** was obtained following the procedure 3.Z with 57% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 53:47. (Retention times: 10.4 min and 19.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.10.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.59 (s, 3H); 5.15 (s, 1H); 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H); 7.25-7.27 (m, 2H); 7.31-7.37 (m, 2H); 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.61 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H); 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.72 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 55.3, 117.3, 117.6, 122.3, 123.6, 124.8, 125.2, 125.5, 126.2, 126.7, 127.7, 128.2, 129.0, 129.1, 129.7, 130.1, 130.7, 131.0, 131.5, 133.0, 133.9, 151.2, 158.9.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 349.1223; found: 349.1212.

352	1-(7-methoxy-6,8-dimethylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 378.47

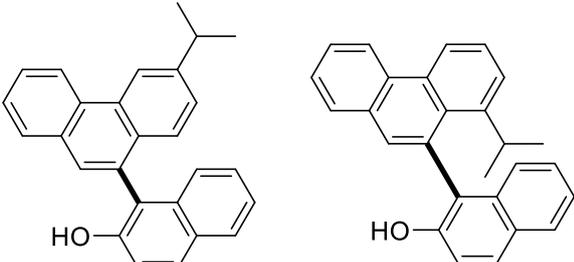
Compound **352** was obtained following the procedure 3.Z with 83% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 72:28. (Retention times: 8.7 min and 14.1 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.14.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.81 (s, 3H); 2.59 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 5.12 (s, 1H); 7.17-7.35 (m, 4H); 7.57-7.62 (m, 1H); 7.69-7.74 (m, 2H); 7.80-7.90 (m, 3H); 8.61 (s, 1H); 8.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 13.5, 17.6, 60.4, 117.4, 123.0, 123.5, 123.6, 124.2, 125.0, 126.7, 126.8, 127.5, 128.0, 128.1, 128.5, 129.5, 129.6, 130.7, 130.9, 130.9, 131.5, 132.5, 134.3, 150.3, 157.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>: 377.1547; found: 377.1545.

353/353'	1-(6-isopropylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol and 1-(8-isopropylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O Molecular Weight: 362.47

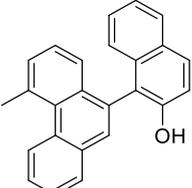
Compound **353/353'** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IC column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 18:3 (minor) and e.r 67:12 (major). (Retention times for minor: 4.5 min and 6.0 min and retention times for minor: 4.7 min and 5.7 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.33.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H mino), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H mino); 1.40(d, *J* = 1.9 Hz, 3H majo); 1.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H majo); 3.07 (sx, *J* = 1.5 Hz, 6.7 Hz, 1H mino); 3.19 (sx, *J* = 1.5 Hz, 6.9 Hz, 1H majo); 7.21-7.24 (m, 3H mix); 7.29-7.39 (m, 5H mix); 7.57-7.94 (m, 9H mix); 8.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H majo); 8.78-8.81 (m, 2H mino); 8.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H majo).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.3, 24.3, 29.0 (mino), 29.9 (mino), 34.8, 117.8, 119.0 (mino), 120.3, 121.5 (mino), 122.8, 123.3 (mino), 123.5, 123.6 (mino), 124.3 (mino), 125.3, 125.3 (mino), 126.4 (mino), 126.6, 126.6 (mino), 126.7, 126.8, 127.1, 127.1 (mino), 127.1 (mino), 127.4, 127.7 (mino), 128.1 (mino), 128.2, 128.4 (mino), 129.0, 129.1, 129.4 (mino), 1129.8, 130.0, 130.0, 130.2, 130.8, 131.0 (mino) 131.2, 131.6 (mino), 131.9, 132.5 (mino), 133.5 (mino), 134.1, 148.1, 148.5 (mino), 149.8 (mino), 151.2.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>O: 361.1597; found: 361.1590.

354	1-(5-methylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 334.42

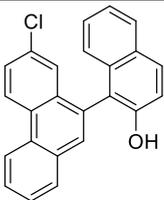
Compound **354** was obtained following the procedure 3.Z with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 20/80 flow rate 1.0mL/min): e.r 73:27. (Retention times: 5.1 min and 5.8 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.26.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.26 (s, 3H); 7.18-7.27 (m, 2H); 7.31-7.43 (m, 4H); 7.57 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H); 7.65-7.79 (m, 2H); 7.85 (s, 1H); 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.92-7.97 (m, 2H); 9.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.8, 117.6, 119.5, 123.5, 125.2, 125.3, 126.5, 126.5, 126.6, 126.7, 127.8, 128.2, 129.1, 129.1, 130.0, 130.8, 131.1, 131.3, 132.1, 133.0, 133.1, 134.1, 136.0, 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O: 334.1358; found: 334.1365.

355	1-(7-chlorophenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> OCl Molecular Weight: 354.83

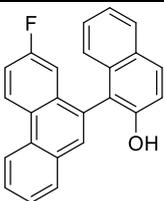
Compound **355** was obtained following the procedure 3.Z with 75% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 71:29. (Retention times: 7.9 min and 8.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.18.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.03 (s, 1H); 7.16-7.19 (m, 1H); 7.24-7.27 (m, 1H); 7.34-7.42 (m, 3H); 7.63-7.72 (m, 2H); 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.89-7.94 (m, 2H); 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 117.7, 118.1, 122.8, 123.7, 124.9, 124.9, 125.8, 127.0, 127.5, 128.0, 128.0, 128.3, 129.1, 129.2, 129.4, 129.6, 130.1, 130.4, 131.6, 132.1, 132.8, 133.5, 134.0, 151.3.

HRMS (EI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>OCl: 353.0738; found: 353.0747.

356	1-(7-fluorophenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> OF Molecular Weight: 338.38

Compound **356** was obtained following the procedure 3.Z with 34% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 73:27. (Retention times: 7.8 min and 8.5 min).

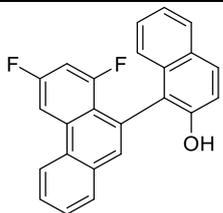
R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.20.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.05 (s, 1H); 7.08 (dd,  $J = 10.3, 2.7$  Hz, 1H); 7.16-7.19 (m, 1H); 7.24-7.29 (m, 1H); 7.33-7.47 (m, 4H); 7.65-7.70 (m, 1H); 7.78 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.5$  Hz, 1H); 7.93 (dd,  $J = 16.4, 7.9$  Hz, 1H); 8.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 8.81 (dd,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 111.4 (d,  $J = 21.9$  Hz), 116.4 (d,  $J = 23.9$  Hz), 117.7, 118.2, 122.7, 123.7, 124.9, 125.6 (d,  $J = 8.7$  Hz), 126.9, 127.1, 127.8, 128.0, 128.3, 129.1, 129.9 (d,  $J = 3.8$  Hz), 130.4, 130.6, 131.3, 132.1, 133.4 (d,  $J = 8.4$  Hz); 133.9, 151.3, 157.0 (d,  $J = 247.1$  Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -113$ .

HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{OF}$ : 337.1034; found: 337.1041.

357	1-(6,8-difluorophenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{OF}_2$ Molecular Weight: 356.37

Compound **357** was obtained following the procedure 3.Z with 76% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 90:10. (Retention times: 8.4 min and 8.9 min).

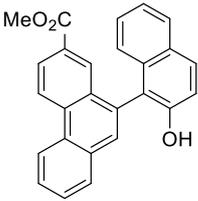
$R_f$  (TLC pentane/toluene: 3/7) = 0.19.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.00 (s, 1H), 6.94 (ddd,  $J = 11.8, 8.5, 2.5$  Hz, 1H); 7.17-7.26 (m, 2H); 7.28-7.37 (m, 2H); 7.70-7.81 (m, 3H); 7.86-7.92 (m, 3H); 8.30 (ddd,  $J = 10.6, 2.3, 1.4$  Hz, 1H); 8.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 103.6 (t,  $J = 26.7$  Hz); 104.7 (dd,  $J = 22.0, 4.4$  Hz); 117.5, 121.5 (d,  $J = 3.6$  Hz); 123.4, 123.5, 124.5, 126.2, 126.5, 128.2, 128.2, 128.5, 128.9, 129.1, 129.5, 129.6, 130.0, 131.9 (d,  $J = 2.5$  Hz); 132.1 (d,  $J = 0.8$  Hz); 134.0 (d,  $J = 3.8$  Hz); 134.5 (dd,  $J = 9.7, 4.2$  Hz); 150.0 (d,  $J = 3.2$  Hz); 159.2 (dd,  $J = 58.5, 13.0$  Hz); 162.6 (dd,  $J = 47.3, 13.1$  Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -107, -110$ .

HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{OF}_2$ : 355.0934; found: 355.0923.

<b>358</b>	<b>methyl 10-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)phenanthrene-2-carboxylate</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 378.13

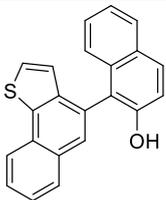
Compound **358** was obtained following the procedure 3.Z with 35% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 20/80 flow rate 1.0mL/min): e.r 96:4. (Retention times: 10.8 min and 17.7 min).

R<sub>f</sub> (TLC dichloromethane) = 0.29.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.78 (s, 3H); 5.05 (s, 1H); 7.14-7.39 (m, 5H); 7.75 (m, 2H); 7.90-7.97 (m, 6H); 8.14 (m, 1H); 8.82-8.89 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 52.3, 117.8, 118.2, 123.5, 123.6, 124.9, 126.9, 127.4, 128.0, 128.3, 128.3, 128.8, 129.1, 129.2, 130.3, 130.5, 131.1, 131.2, 131.9, 132.6, 134.1, 134.2, 151.4, 167.0.

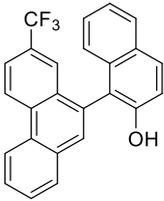
HRMS (ESI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na: 401.1148; found: 401.1148.

<b>359</b>	<b>1-(naphtho[1,2-b]thiophen-4-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> OS Molecular Weight: 328.43

Compound **359** was obtained following the procedure 3.N starting from 1-((2-(thiophen-2-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol (32 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 16% yield (5.1 mg).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.27.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); 7.26-7.30 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 2H); 7.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H); 7.69 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.95-8.01 (m, 1H); 7.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); 8.21-8.31 (m, 1H).

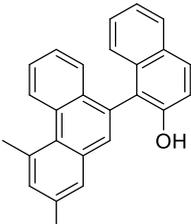
361	1-(7-(trifluoromethyl)phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>15</sub> OF <sub>3</sub> Molecular Weight: 388.39

Compound **361** was obtained following the procedure 2.N starting from 1-((4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol (38.8 mg, 0.1 mmol), solution of TfOH at 10<sup>-2</sup>M (500 μL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) with 42% yield (16.4 mg).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.18.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4.98 (s, 1H); 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.21-7.28 (m, 1H); 7.31-7.43 (m, 2H); 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7.81 (ddd, *J* = 9.2, 7.2, 3.4 Hz, 2H); 7.88-7.98 (m, 5H); 8.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 8.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -62.

363	1-(2,4-dimethylphenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 348.45

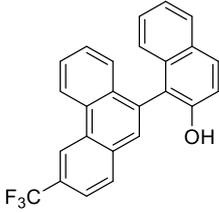
Compound **363** was obtained following the procedure 3.Z with 10% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 80:20 (retention times: 7.0 min and 7.5 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.29.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.65 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 5.10 (s, 1H); 7.17-7.23 (m, 2H); 7.31-7.42 (m, 5H); 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 5.0, 3.4, 1H); 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 19.9, 22.3, 117.6, 119.4, 120.8, 123.5, 123.5, 125.3, 126.7, 126.7, 126.9, 127.1, 127.2, 128.2, 128.5, 128.9, 129.1, 130.0, 130.3, 131.2, 131.3, 131.3, 134.2, 135.3, 137.0, 151.3.

HRMS (CI-CH<sub>4</sub>) calculated for; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>O: 347.1441; found: 347.1449.

364	1-(3-(trifluoromethyl)phenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> OF <sub>3</sub> Molecular Weight: 388.39

Compound **364** was obtained following the procedure 3.Z with 81% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IX column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 79:21 (Retention times: 4.7 min and 6.1 min).

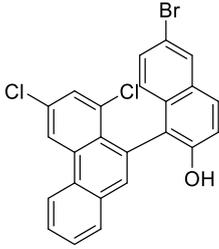
R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.26.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.00 (s, 1H); 7.14-7.17 (m, 1H); 7.22-7.28 (m, 1H); 7.33-7.39 (m, 2H); 7.50-7.51 (m, 2H); 7.50-7.51 (m, 2H); 7.74-7.80 (m, 1H); 7.89 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 3H); 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 8.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 9.09 (s, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -62.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 117.7; 118.3; 121.8 (dd, *J* = 203.3, 3.8 Hz); 122.9; 123.5 (d, *J* = 36.4 Hz); 125.0; 126.5; 127.6 (dd, *J* = 88.3, 12.3 Hz); 128.2; 128.6; 129.0; 129.1; 129.5; 129.8; 130.0; 130.4; 130.4; 131.0; 131.8; 133.3; 133.5; 133.5; 133.6; 133.9; 151.2.

HRMS (EI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>OF<sub>3</sub>: 387.1002; found: 387.1000.

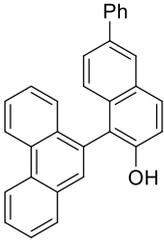
366	6-bromo-1-(6,8-dichlorophenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> OBrCl <sub>2</sub> Molecular Weight: 468.17

Compound **366** was obtained following the procedure 3.Z with 18% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 73:27 (retention times: 11.6 min and 12.4 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.21.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.00 (s, 1H); 6.93 (d, *J* = 9.0Hz, 1H); 7.29 (dd, *J* = 8.9, 2.1Hz, 2H); 7.57 (d, *J* = 2.1Hz, 1H); 7.69-7.83 (m, 4H); 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.4Hz, 1H); 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 8.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 117.3, 118.7, 122.5, 123.4, 126.6, 127.6, 128.6, 128.9, 129.9, 129.9, 129.9, 130.1, 130.5, 131.6, 132.9, 133.2, 133.2, 134.5, 150.8.

368	1-(phenanthren-9-yl)-6-phenylnaphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 396.49

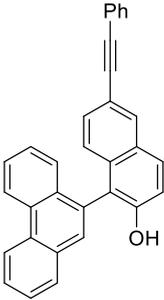
Compound **368** was obtained following the procedure 3.Z with 45% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 78:22 (retention times: 9.8 min and 12.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.25.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.10 (s, 1H); 7.29-7.52 (m, 8H); 7.66-7.79 (m, 5H); 7.89 (s, 1H); 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H); 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 8.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 8.82-8.87 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 118.1, 118.8, 122.9, 123.2, 125.8, 126.1, 126.4, 126.8, 127.3, 127.3, 127.4, 127.5, 127.5, 127.7, 129.0, 129.0, 129.4, 130.3, 130.4, 130.9, 130.9, 131.2, 131.5, 131.8, 133.3, 136.4, 141.1, 151.4.

HRMS (EI) calculated for C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>O: 395.1430; found: 395.1424.

369	1-(phenanthren-9-yl)-6-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>32</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 420.51

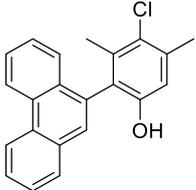
Compound **369** was obtained following the procedure 3.AA with 99% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 10/90 flow rate 1.0mL/min): e.r 88:12 (Retention times: 7.3 min and 8.4 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane/toluene: 1/1) = 0.18.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 5.14 (s, 1H); 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.32-7.44 (m, 7H); 7.53-7.56 (m, 2H); 7.69-7.79 (m, 3H); 7.88-7.96 (m, 3H); 8.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H); 8.81-8.86 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 89.4, 89.9, 118.3, 118.4, 119.1, 122.9, 123.3, 123.6, 125.3, 126.7, 127.3, 127.5, 127.5, 127.8, 128.3, 128.5, 128.7, 129.1, 129.4, 129.9, 130.0, 130.9, 131.0, 131.2, 131.4, 131.7, 131.7, 133.6, 152.1.

HRMS (EI) calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{O}$ : 419.2380; found: 419.2390.

370	4-chloro-3,5-dimethyl-2-(phenanthren-9-yl)phenol
	Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{OCl}$ Molecular Weight: 332.83

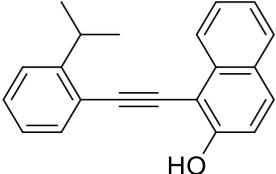
Compound **370** was obtained following the procedure 3.Z with 14% yield. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 73:27 (retention times: 11.6 min and 12.4 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.21.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.03 (s, 3H); 2.47 (s, 3H); 4.63 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.52-7.54 (m, 2H); 7.64-7.75 (m, 4H); 7.91 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm).6, 21.2, 115.3, 122.9, 123.3, 126.2, 126.2, 127.3, 127.5, 127.6, 129.0, 129.8, 130.8, 131.0, 131.1, 131.4, 131.5, 136.2, 136.2, 137.4, 151.7.

HRMS (CI- $\text{CH}_4$ ) calculated for;  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{OCl}$ : 331.08842; found: 331.0894.

378	1-((2-isopropylphenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$ Molecular Weight: 286.37

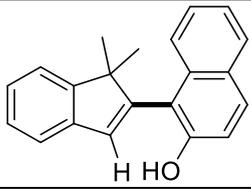
Compound **378** was obtained following the procedure 3.AB with 86% yield.

R<sub>f</sub> (TLC pentane/ toluene: 1:1) = 0.31.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.38 (d,  $J$  = 6.0Hz, 6H), 3.65 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 9.0Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 23.3, 32.2, 85.3, 100.2, 103.4, 116.5, 121.6, 124.2, 125.0, 125.2, 126.0, 127.6, 128.5, 128.7, 129.4, 130.8, 132.7, 133.7, 150.3, 156.0 ppm.

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}$  [M-H]<sup>-</sup>: 285.1274; found : 285.1285.

379	1-(1,1-dimethyl-1H-inden-2-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 286.37

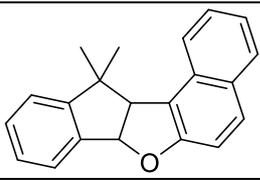
Compound **379** was obtained following the procedure 3.AC with 41% yield.

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.21.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H), 5.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 25.4, 25.9, 54.6, 115.8, 117.4, 121.7, 123.4, 125.4, 125.7, 126.2, 127.1, 128.2, 129.1, 129.8, 133.6, 133.9, 141.2, 150.1, 151.0, 154.4.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 285.1274; found: 285.1286.

380	12,12-dimethyl-7a,12a-dihydro-12H-indeno[1,2-b]naphtho[1,2-d]furan
	Chemical Formula: C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 286.37

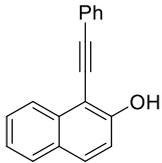
Compound **380** was obtained following the procedure 3.AC with 40% yield.

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.41.

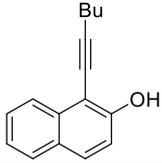
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.86 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.34 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 28.4, 31.8, 48.7, 57.7, 92.4, 112.5, 120.1, 122.8, 123.5, 123.7, 126.1, 126.9, 129.4, 129.7, 130.2, 133.9, 138.2, 154.5, 182.2.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 285.1274; found: 285.1285.

382	1-(phenylethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O Molecular Weight: 244.29

Compound **382** was obtained following the procedure 4.AD starting from 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (936 mg, 3 mmol), phenylacetylene (330  $\mu$ L, 3 mmol), CuI (28.6 mg, 0.15 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (42 mg, 0.06 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.5 mL) with 85% yield (727 mg), then 1-(phenylethynyl)naphthalen-2-yl acetate (727 mg, 2.54 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (351 mg, 2.54 mmol) and methanol (7.3 mL) with 99% yield (620 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[290]</sup>

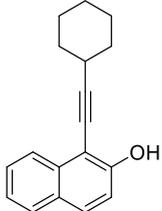
387	1-(hex-1-yn-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 224.30

Compound **387** was obtained following the procedure 4.AE. starting from 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (624 mg, 2 mmol), 1-hexyne (270  $\mu$ L, 2.4 mmol), CuI (15.2 mg, 0.08 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (28.4 mg, 0.0404 mmol), Et<sub>3</sub>N (20 mL) with 95% yield (506 mg), then 1-(hex-1-yn-1-yl)naphthalen-2-yl acetate (506 mg, 1.9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1.9 mmol) and methanol (10 mL) with 67% yield (286 mg).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.32.

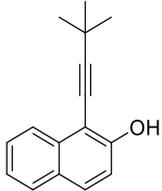
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *j* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 13.8, 19.8, 22.3, 31.2, 73.1, 103.0, 116.3, 124.0, 125.0, 127.2, 128.3, 128.6, 129.8, 133.9, 155.9.

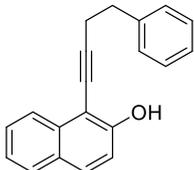
388	1-(cyclohexylethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 250.34

Compound **388** was obtained following the procedure 4.AE starting from 1-(cyclohexylethynyl)naphthalen-2-yl acetate (312 mg, 1 mmol), ethynylcyclohexane (196  $\mu$ L, 1.5 mmol), CuI (7.6 mg, 0.04 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (14 mg, 0.02 mmol), Et<sub>3</sub>N/THF (1/1) (6 mL) with 83% yield (243 mg),

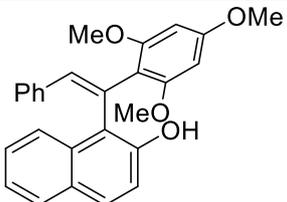
then 1-(cyclohexylethynyl)naphthalen-2-yl acetate (415 mg, 1.4 mmol),  $K_2CO_3$  (195 mg, 1.4 mmol) and methanol (8 mL) with 53% yield (186 mg).

<b>389</b>	<b>1-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: $C_{16}H_{16}O$ Molecular Weight: 224.30

Compound **389** was obtained following the procedure 4.AE. Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[216]</sup>

<b>390</b>	<b>1-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: $C_{20}H_{16}O$ Molecular Weight: 272.35

Compound **390** was obtained following the procedure 4.AE starting from 1-iodonaphthalen-2-ol (270 mg, 1 mmol), but-3-yn-1-ylbenzene (168  $\mu$ L, 1.2 mmol), CuI (7.6 mg, 0.04 mmol),  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$  (14 mg, 0.02 mmol), DIPEA (173  $\mu$ L, 1 mmol) and toluene (5 mL) with 75% yield (204 mg).

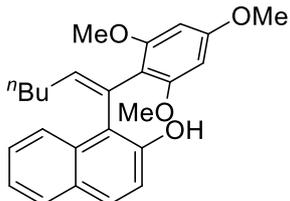
<b>391</b>	<b>(E)-1-(2-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)vinyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: $C_{27}H_{24}O_4$ Molecular Weight: 414.48

Compound **391** was obtained following the procedure 4.AF. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 1/9 flow rate 1.0mL/min): e.r 16.0:84.0 (retention times: 6.7 min and 7.0 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/9) = 0.19.

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.70 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.91-7.00 (m, 6H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.09-8.15 (m, 1H).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 55.5, 55.8, 91.3, 114.3, 118.0, 119.8, 122.8, 125.5, 126.2, 126.6, 127.4, 127.8, 128.2, 128.7, 129.1, 129.2, 132.6, 136.6, 139.1, 151.5, 158.5, 160.7.

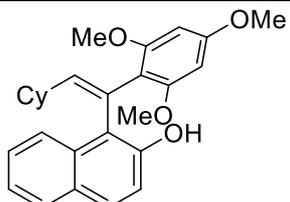
<b>392</b>	<b>(<i>E</i>)-1-(1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)hex-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 392.49

Compound **392** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 1/9 flow rate 1.0mL/min): e.r 8.7:91.3 (retention times: 6.9 min and 7.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.13.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.31-1.40 (m, 2H), 1.84-2.01 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 6.04 (dd, *J* = 7.7, 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 14.0, 22.2, 29.4, 31.2, 55.5, 55.7, 91.2, 113.7, 117.8, 119.8, 122.6, 125.0, 125.2, 126.5, 127.8, 128.7, 128.8, 133.3, 142.2, 151.5, 158.4, 160.4.

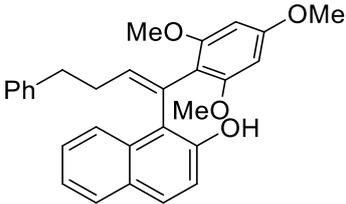
<b>393</b>	<b>(<i>E</i>)-1-(2-cyclohexyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)vinyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 418.53

Compound **393** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 2/98 flow rate 1.0mL/min): e.r 7.4 :92.6 (retention times: 6.1 min and 6.6 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.23.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.84-1.02 (m, 2H), 1.04-1.21 (m, 4H), 1.40-4.19 (m, 4H), 1.79-1.98 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 25.4, 25.5, 26.1, 32.3, 32.8, 38.4, 55.5, 55.8, 91.3, 113.8, 117.7, 119.9, 122.6, 122.6, 125.1, 126.4, 127.6, 128.5, 128.8, 133.5, 147.8, 151.5.

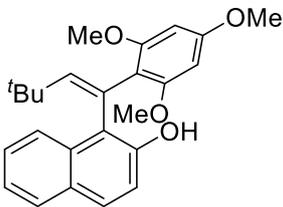
394	<i>(E)</i> -1-(4-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)but-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 440.54

Compound **394** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 1/9 flow rate 1.0mL/min): e.r 10.8 :89.2 (retention times: 6.3 min and 6.8 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 85/15) = 0.30.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.31-2.33 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 6.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.27 (m, 6H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) δ 31.2, 35.2, 55.5, 55.7, 91.2, 113.4, 117.9, 119.5, 122.6, 125.3, 125.8, 126.4, 127.8, 128.3, 128.6, 128.8, 133.2, 140.8, 141.8, 151.6, 158.4, 160.4.

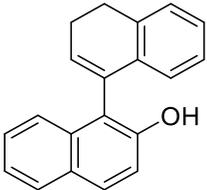
395	<i>(E)</i> -1-(3,3-dimethyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)but-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 392.49

Compound **396** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 1/99 flow rate 1.0mL/min): e.r 4.0:96.0 (retention times: 6.7 min and 7.2 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.48.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.89 (s, 9H), 3.70 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.7, 35.2, 55.5, 55.7, 91.4, 115.4, 117.6, 120.4, 120.6, 122.5, 124.9, 127.3, 127.5, 128.7, 128.7, 134.36, 151.7, 151.7, 158.4, 160.2.

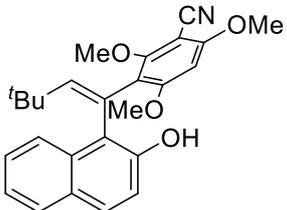
<b>396</b>	<b>3',4'-dihydro-[1,1'-binaphthalen]-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 272.35

Compound **397** was obtained following the procedure 3.Z. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 1/99 flow rate 1.0mL/min): e.r 70.1:29.9 (retention times: 6.9 min and 7.8 min).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/9) = 0.36.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.52-2.70 (m, 2H), 2.88-3.18 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.27 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.74-7.84 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 23.0, 30.4, 112.6, 112.9, 116.5, 120.2, 124.4, 124.6, 125.0, 125.1, 125.2, 125.7, 125.8, 126.1, 127.0, 128.0, 128.4, 129.2, 131.3, 132.3, 135.0, 153.0, 157.9.

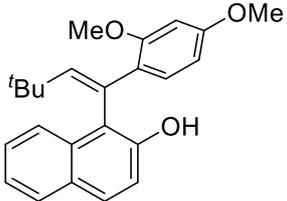
<b>397</b>	<b>(<i>E</i>)-3-(1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-2,4,6-trimethoxybenzonitrile</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> Molecular Weight: 417.51

Compound **398** was obtained following the procedure 4.AG.

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 85/15) = 0.25.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.91 (s, 9H), 3.79 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.6, 35.6, 55.9, 56.4, 62.5, 90.9, 114.8, 117.7, 119.1, 119.8, 120.4, 122.9, 125.5, 126.6, 127.8, 128.8, 129.4, 134.0, 151.8, 152.3, 162.5, 163.0.

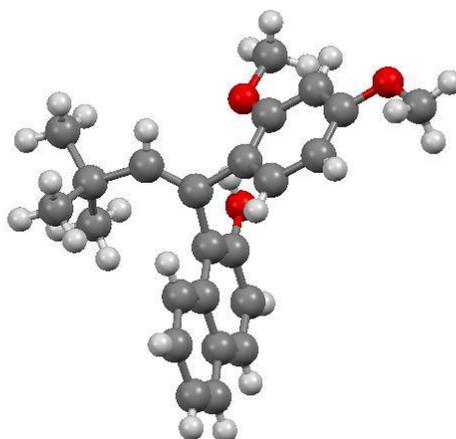
399	<i>(E)</i> -1-(1-(4-hydroxy-2,6-dimethoxyphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 362.47

Compound **399** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 91.5:8.5 (retention times: 4.7 min and 5.0 min).

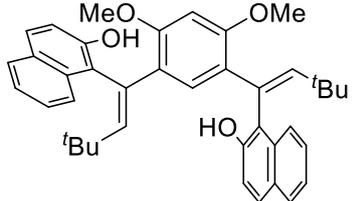
R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.40.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.89 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

Crystallographic data were acquired at CESAMO (UMR 5255) on a Bruker APEX 2 DUO. A single crystal was mounted and immersed in a stream of nitrogen gas [T = 150(2) K]. Data were collected, using a microfocus sealed tube of Mo K $\alpha$  radiation ( $k = 0.71073$  Å) on a KappaCCD diffractometer. Data collection and cell refinement were performed using APEX2 2013.10-0 (Bruker AXS Inc.), and SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Data reduction was performed using SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Correction for absorption was performed using multi-scan integration as included in SADABS V2012/1 (Bruker AXS). Structure solutions were found by charge flipping methods (SUPERFLIP (Palatinus & Chapuis, 2007) EDMA (Palatinus et al., 2012)) and refined with (SHELXL).<sup>[285]</sup>



Mercury drawing of the crystalline structure of *(E)*-1-(1-(4-hydroxy-2,6-dimethoxyphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol obtained by X-Ray diffraction analysis

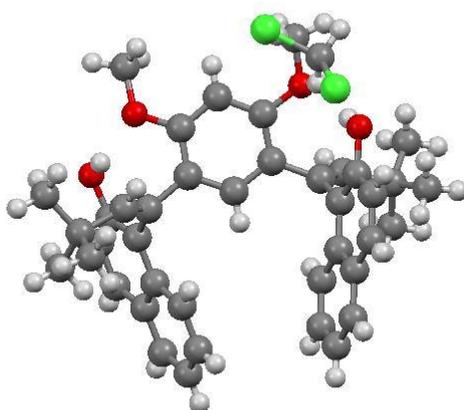
399	1,1'-((1Z,1'Z)-(4,6-dimethoxy-1,3-phenylene)bis(3,3-dimethylbut-1-ene-1,1-diy))bis(naphthalen-2-ol)
	Chemical Formula: C <sub>40</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 586.77

Compound **400** was obtained following the procedure 4.AG.

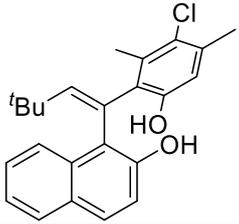
R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.12.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.78 (s, 9H), 0.896 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 23.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.52-7.79 (m, 6H).

Crystallographic data were acquired at CESAMO (UMR 5255) on a Bruker APEX 2 DUO. A single crystal was mounted and immersed in a stream of nitrogen gas [T = 150(2) K]. Data were collected, using a microfocus sealed tube of Mo K $\alpha$  radiation ( $k = 0.71073$  Å) on a KappaCCD diffractometer. Data collection and cell refinement were performed using APEX2 2013.10-0 (Bruker AXS Inc.), and SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Data reduction was performed using SAINT v8.34A (Bruker AXS Inc.). Correction for absorption was performed using multi-scan integration as included in SADABS V2012/1 (Bruker AXS). Structure solutions were found by charge flipping methods (SUPERFLIP (Palatinus & Chapuis, 2007) EDMA (Palatinus et al., 2012)) and refined with (SHELXL).<sup>[285]</sup>



Mercury drawing of the crystalline structure of 1,1'-((1Z,1'Z)-(4,6-dimethoxy-1,3-phenylene)bis(3,3-dimethylbut-1-ene-1,1-diy))bis(naphthalen-2-ol) obtained by X-Ray diffraction analysis

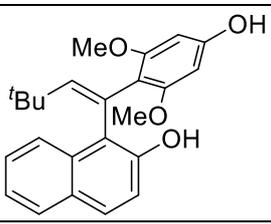
401	( <i>E</i> )-1-(1-(3-chloro-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>2</sub> Molecular Weight: 380.91

Compound **402** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 92.2:7.8 (retention times: 5.5 min and 5.8 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.25.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.97 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.0, 29.5, 35.8, 115.4, 115.8, 117.3, 123.4, 126.6, 128.5, 129.2, 130.0, 135.8, 150.9, 151.5.

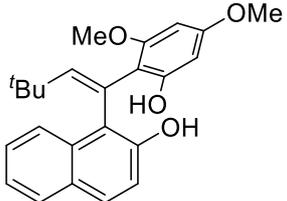
402	( <i>E</i> )-1-(1-(4-hydroxy-2,6-dimethoxyphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 378.47

Compound **403** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 93.1:6.9 (retention times: 14.0 min and 16.4 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.11.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.83 (s, 9H), 3.31 (s, 6H), 5.67 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.6, 29.9, 55.5, 55.7, 92.0, 94.0, 94.3, 121.7, 128.0, 122.0, 123.1, 124.4, 126.7, 128.6, 129.0, 129.4, 133.5, 151.8, 152.3, 154.6, 158.2, 160.4.

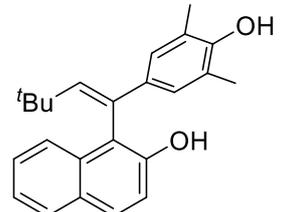
<b>402'</b>	<b>(<i>E</i>)-1-(1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> Molecular Weight: 378.47

Compound **403'** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 1.6:98.4 (retention times: 7.7 min and 8.1 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.91 (s, 9H), 3.65 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.02 (dd, *J* = 3.4, 2.3 Hz, 2H), 6.06-6.09 (m, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.6, 35.2, 55.1, 92.5, 113.9, 117.3, 119.7, 121.2, 122.8, 124.8, 127.3, 127.7, 128.8, 134.4, 150.9, 151.9, 156.2, 158.1.

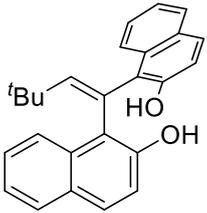
<b>403</b>	<b>(<i>Z</i>)-1-(1-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 346.47

Compound **404** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 1/99 flow rate 1.0mL/min): e.r 11.6:88.4 (retention times: 11.3 min and 13.0 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.89 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 5.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 2H).

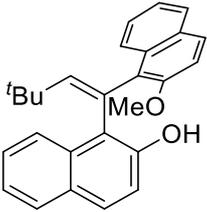
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 16.2, 30.1, 34.7, 116.9, 119.7, 123.1, 123.3, 125.4, 126.6, 126.7, 128.1, 129.0, 129.3, 129.4, 133.5, 133.7, 144.3, 150.1, 152.1 ppm.

<b>404</b>	<b>1,1'-(3,3-dimethylbut-1-ene-1,1-diyl)bis(naphthalen-2-ol)</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 368.48

Compound **405** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 2/98 flow rate 1.0mL/min): e.r 3.2:96.8 (retention times: 7.1 min and 9.2 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.13.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.05 (s, 9H), 6.29 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

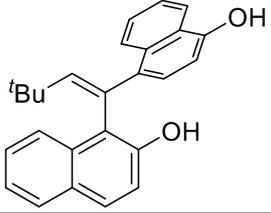
<b>405</b>	<b>(<i>E</i>)-1-(1-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 382.50

Compound **406** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 91.7:8.3 (retention times: 4.4 min and 5.1 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.64.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.04 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.7, 35.9, 56.6, 113.9, 118.1, 122.7, 123.6, 124.0, 125.2, 126.0, 126.8, 128.2, 128.9, 129.2, 129.4, 130.3, 133.4, 133.5, 134.2, 152.9.

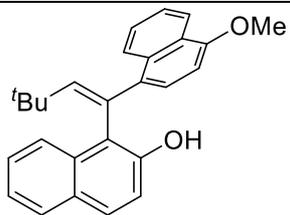
<b>406</b>	<b>(<i>Z</i>)-4-(1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-1-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 368.48

Compound **407** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 7.9:92.1 (retention times: 6.1 min and 6.9 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.16.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.03 (s, 9H), 5.35 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.9, 35.6, 108.2, 117.0, 122.7, 123.4, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 126.2, 126.8, 126.9, 127.0, 128.2, 129.2, 129.5, 132.7, 133.6, 150.3, 150.7, 150.8 ppm.

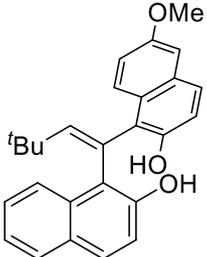
<b>407</b>	<b>(<i>Z</i>)-1-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 382.50

Compound **408** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 2/98 flow rate 1.0mL/min): e.r 7.2:92.8 (retention times: 5.1 min and 5.5 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.64.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.04 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.34 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

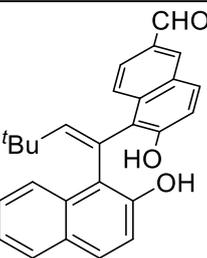
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.9, 35.6, 108.2, 117.0, 122.7, 123.4, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 126.2, 126.8, 126.9, 127.0, 128.2, 129.2, 129.5, 132.7, 133.6, 150.3, 150.7, 150.8 ppm.

408	( <i>E</i> )-1-(1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-6-methoxynaphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 398.50

Compound **409** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 2/98 flow rate 1.0mL/min): e.r 95.3:4.7 (retention times: 11.0 min and 12.0 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.16.

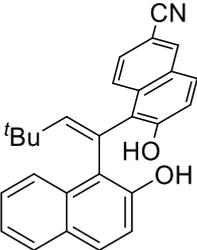
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.04 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.90-8.04 (m, 1H), 8.53 (m, 1H).

409	( <i>E</i> )-6-hydroxy-5-(1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-2-naphthaldehyde
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> Molecular Weight: 396.49

Compound **410** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 10.9:89.1 (retention times: 8.7 min and 10.2 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 85/15) = 0.08.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.05 (s, 9H), 6.27 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.65-7.95 (m, 5H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

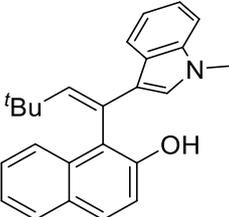
410	(E)-6-hydroxy-5-(1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-2-naphthonitrile
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> Molecular Weight: 393.49

Compound **411** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 98.3:1.7 (retention times: 15.4 min and 16.3 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.08.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.97 (s, 9H), 6.12 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62- 7.66 (m, 3 H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

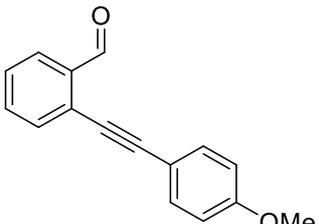
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 29.5, 35.6, 50.2, 105.4, 112.1, 120.2, 123.1, 124.9, 126.14, 126.6, 128.3, 128.3, 129.6, 129.6, 150.8, 153.4, 155.0.

411	(Z)-1-(3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)but-1-en-1-yl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO Molecular Weight: 355.48

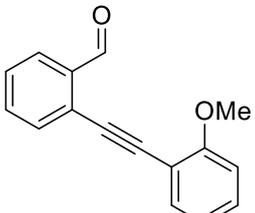
Compound **412** was obtained following the procedure 4.AG. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 2/98 flow rate 1.0mL/min): e.r 45.9:54.1 (retention times: 7.1 min and 7.3 min).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.21.

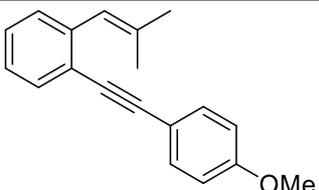
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.96 (s, 9H), 3.55 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.17-7.39 (m, 6H), 7.70-7.86 (m, 3H), 8.06-8.09 (m, 1H).

<b>412</b>	<b>2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde</b>
	Chemical Formula: C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 236.27

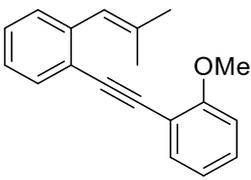
Compound **413** was obtained following the procedure 5.AH starting from 2-bromobenzaldehyde (555 mg, 3 mmol), 4-ethynylanisole (476 mg, 3.6 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (63 mg, 0.09 mmol) and Et<sub>3</sub>N (9 mL) with 91% yield (648 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[291]</sup>

<b>413</b>	<b>2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde</b>
	Chemical Formula: C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> Molecular Weight: 236.27

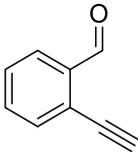
Compound **414** was obtained following the procedure 5.AH starting from 2-bromobenzaldehyde (555 mg, 3 mmol), 2-ethynylanisole (465 μL, 3.6 mmol), CuI (29 mg, 0.15 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (63 mg, 0.09 mmol) and Et<sub>3</sub>N (9 mL) with 44% yield (243 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[292]</sup>

<b>414</b>	<b>1-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene</b>
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 262.35 Aspect: yellow oil

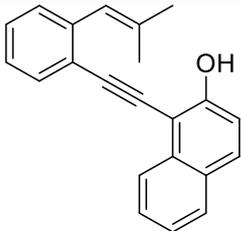
Compound **415** was obtained following the procedure 5.AI starting from 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde (648 mg, 2.75 mmol), isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.31 g, 3.02 mmol), *n*BuLi (1.05 M) (2.62 mL, 2.75 mmol) and THF (8.25 mL) with 48% yield (344 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[293]</sup>

<b>415</b>	<b>1-methoxy-2-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)benzene</b>
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 262.35 Aspect: yellow oil

Compound **416** was obtained following the procedure X.AI starting from 2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde (243 mg, 1.03 mmol), isopropyltriphenylphosphonium iodide (488 mg, 1.13 mmol), *n*BuLi (1.05 M) (0.98 mL, 1.03 mmol) and THF (3.1 mL) with 65% yield (176 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[293]</sup>

<b>416</b>	<b>2-ethynylbenzaldehyde</b>
	Chemical Formula: C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O Molecular Weight: 130.15 Aspect: black solid

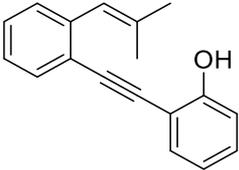
Compound **418** was obtained following the procedure 5.AJ starting from 2-bromobenzaldehyde (1.17 mL, 10 mmol), ethynyltrimethylsilane (1.69 mL, 12 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (140 mg, 0.2 mmol) and Et<sub>3</sub>N (41.8 mL) with 100% yield (2.02 g), then 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (2.02 g, 10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.659 g, 12 mmol) and MeOH (29 mL) with 78% yield (1.01 g). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[294]</sup>

<b>420</b>	<b>1-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 298.38 Aspect: yellow oil

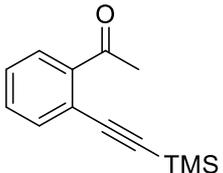
Compound **421** was obtained following the procedure X.AK starting from 2-ethynylbenzaldehyde (500 mg, 3.84 mmol), 1-iodonaphthalen-2-yl acetate (1.089 g, 3.49 mmol), CuI (13 mg, 0.07 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (40 mg, 0.35 mmol) and Pr<sub>2</sub>NH/THF (14.8 mL) with 87% yield (963 g), then 1-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-yl acetate (960 mg, 3.05 mmol), *n*BuLi (1.05 M) (3.87 mL, 3.05 mmol), isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.45 g, 3.36 mmol) and THF (12.2 mL) with 35% yield (320 mg).

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 95/5) = 0.07.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.83 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.05 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 5H), 7.56 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 2H), 8.18-8.28 (m, 1H).

422	2-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)phenol
	Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ Molecular Weight: 248.32 Aspect: yellow oil

Compound **423** was obtained following the procedure 5.AL starting from 2-ethynylbenzaldehyde (388 mg, 2.98 mmol), 2-iodophenol (597 mg, 2.7 mmol), CuI (61 mg, 0.324 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (143 mg, 0.162 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 6 mL) with 85% yield (508 mg), then 2-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)phenyl acetate (500 mg, 2.25 mmol), NaH (59 mg, 2.48 mmol), isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.072 g, 2.48 mmol), nBuLi (1.05 M) (2 mL, 2.25 mmol) and THF (12.7 mL) with 73% yield (409 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[121]</sup>

423	1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethan-1-one
	Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSi}$ Molecular Weight: 216.36

Compound **424** was obtained following the procedure 5.AL starting from 2-ethynylbenzaldehyde (388 mg, 2.98 mmol), 2-iodophenol (597 mg, 2.7 mmol), CuI (61 mg, 0.324 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (143 mg, 0.162 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 6 mL) with 85% yield (508 mg), then 2-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)phenyl acetate (500 mg, 2.25 mmol), NaH (59 mg, 2.48 mmol), isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.072 g, 2.48 mmol), nBuLi (1.05 M) (2 mL, 2.25 mmol) and THF (12.7 mL) with 73% yield (409 mg). Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[121]</sup>

426	1-((2-(but-2-en-2-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 298.38

Compound **427** was obtained following the procedure 5.AM.

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.58.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.88-1.90 (m, 6H), 2.11-2.13 (m, 6H), 5.74-5.82 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 4H), 8.17-8.21 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculated for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 297.12849; found: 297.12849.

427	1-((2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 360.46

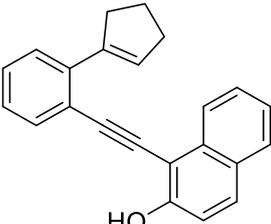
Compound **G** was obtained following the procedure 5.AM.

R<sub>f</sub> (TLC petroleum ether / ethyl acetate: 9/1) = 0.57.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.40 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 6.19 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24-7.47 (m, 10H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.08-8.12 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.9, 85.1, 101.1, 116.5, 120.9, 124.2, 125.1, 127.0, 127.1, 127.5, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 129.3, 130.4, 130.7, 130.7, 132.6, 133.6, 137.6, 138.5, 148.2, 156.1 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 359.14414; found: 359.14337.

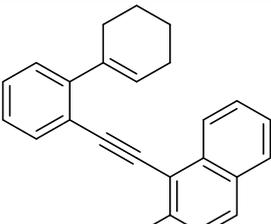
<b>432</b>	<b>1-((2-(cyclopent-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 310.40

Compound **433** was obtained following the procedure 5.AN with 3% yield (8 mg).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.49.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.99-2.16 (m, 2H), 2.55-5.69 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.45-6.50 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 8.17-8.25 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 23.8, 33.9, 36.2, 85.0, 102.0, 103.4, 116.5, 120.5, 124.2, 125.0, 126.8, 127.5, 127.7, 128.4, 128.6, 128.7, 130.7, 131.1, 133.2, 133.6, 140.0, 143.0, 156.2.

<b>433</b>	<b>1-((2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 324.42

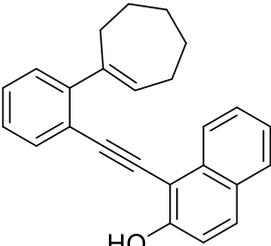
Compound **434** was obtained following the procedure 5.AN with 19% (85 mg).

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 1/1) = 0.63.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.99-2.16 (m, 2H), 2.55-5.69 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.45-6.50 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 2H), 8.17-8.25 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 22.1, 23.2, 25.6, 29.8, 84.3, 101.6, 103.5, 116.5, 120.9, 124.1, 125.1, 126.7, 127.4, 127.6, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 130.6, 132.4, 133.5, 139.0, 146.8, 156.2.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 323.14414; found: 323.14336.

<b>440</b>	<b>1-((2-(cyclohept-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O Molecular Weight: 338.45

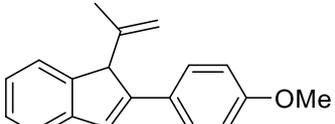
Compound **441** was obtained following the procedure 5.AN.

R<sub>f</sub> (TLC pentane / toluene: 7/3) = 0.25.

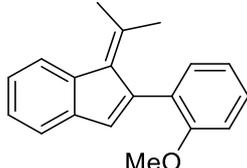
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.66 (ddd, *J* = 10.8, 5.5, 2.2 Hz, 4H), 1.81 (dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 6.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 4H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 27.0, 27.4, 29.1, 32.6, 35.1, 84.7, 103.5, 103.7, 111.7, 116.5, 118.5, 124.2, 125.2, 126.5, 127.4, 128.2, 128.4, 128.7, 130.6, 132.5, 132.9, 136.5, 145.5 156.2.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 337.15979; found: 337.15922.

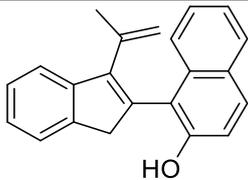
<b>441</b>	<b>2-(4-methoxyphenyl)-1-(prop-1-en-2-yl)-1H-indene</b>
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 262.35

Compound **442** was obtained following the procedure 5.AQ. Spectral data were in accordance with those from the literature.<sup>[293]</sup>

<b>442</b>	<b>2-(2-methoxyphenyl)-1-(propan-2-ylidene)-1H-indene</b>
	Chemical Formula: C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 262.35

Compound **443** was obtained following the procedure 5.AQ.

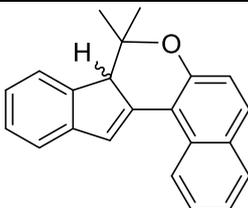
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H).

<b>444</b>	<b>1-(3-(prop-1-en-2-yl)-1H-inden-2-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 298.38 Aspect: white solid

Compound **445** was obtained following the procedure 5.AR.

R<sub>f</sub> (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 98/2) = 0.10.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.74 (dd, *J* = 1.4, 1.0 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 23.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 23.6 Hz, 1H), 5.18-5.27 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 5H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H).

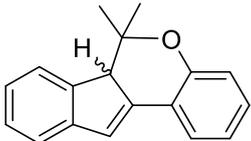
<b>446</b>	<b>8,8-dimethyl-8,8a-dihydrobenzo[f]indeno[1,2-c]chromene</b>
	Chemical Formula: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 298.38 Aspect: white solid

Compound **447** was obtained following the procedure 5.AR. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK IB column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 50.8:49.2 (retention times: 4.0 min and 4.7 min).

R<sub>f</sub> (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 98/2) = 0.10.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.95 (s, 1H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H).

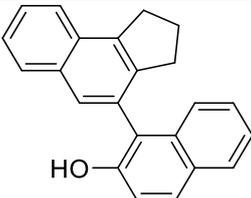
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 19.4, 29.4, 56.0, 82.1, 112.7, 119.3, 121.2, 123.7, 123.9, 123.9, 125.0, 126.9, 127.2, 127.8, 128.9, 129.5, 130.0, 131.0, 141.6, 146.7.

<b>445</b>	<b>6,6-dimethyl-6,6a-dihydroindeno[1,2-c]chromene</b>
	Chemical Formula: C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O Molecular Weight: 248.32 Aspect: white solid

Compound **446** was obtained following the procedure 5.AR.

R<sub>f</sub> (TLC cyclohexane / ethyl acetate: 98/2) = 0.43.

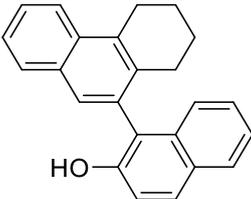
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.80 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 6.88-7.02 (m, 3H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H).

<b>448</b>	<b>1-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalen-4-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> O Molecular Weight: 310.40

Compound **450** was obtained following the procedure 5.AR. Chiral HPLC analysis (CHIRAL PAK ID column, isopropanol/hexane 5/95 flow rate 1.0mL/min): e.r 87.2:12.8 (retention times: 5.0 min and 5.5 min).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.20 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.83-7.93 (m, 4H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.4, 31.8, 32.9, 117.5, 120.1, 123.4, 124.6, 124.8, 125.6, 126.6, 126.7, 128.3, 128.6, 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 130.7, 133.2, 133.4, 141.6, 142.3, 150.4.

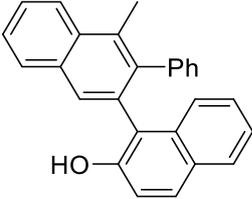
<b>449</b>	<b>1-(5,6,7,8-tetrahydrophenanthren-9-yl)naphthalen-2-ol</b>
	Chemical Formula: C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 324.42

Compound **451** was obtained following the procedure 5.AR.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.64-1.80 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.41-7.56 (m, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5, Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 3H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 22.9, 23.0, 26.6, 27.8, 117.4, 120.5, 123.1, 123.4, 124.7, 125.6, 126.7, 126.7, 128.2, 128.7, 129.0, 129.5, 132.1, 132.2, 132.9, 133.5, 133.9, 135.1, 150.4.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 323.14414; found: 323.14397.

451	4'-methyl-3'-phenyl-[1,2'-binaphthalen]-2-ol
	Chemical Formula: C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> O Molecular Weight: 360.46

Compound **453** was obtained following the procedure 5.AR.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.56 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 6.87-7.24 (m, 9H), 7.59-7.70 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H) .

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 17.1, 116.9, 121.4, 123.1, 124.9, 125.3, 126.1, 126.4, 126.8, 127.1, 127.2, 127.4, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.4, 129.4, 129.5, 131.8, 133.1, 133.7, 139.8, 140.9, 150.3 ppm.

HRMS (ESI) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>O [M-H]<sup>-</sup>: 359.14414; found: 359.14361.

---

## 9.2.5 Annexes

Stirring energy							
Physical entity	Symbol	L	100	500	1000	5000	10000
Impeller diameter	d	m	0,173	0,296	0,373	0,638	0,803
Power number of impeller	$N_p$	-	0,79	0,79	0,79	0,79	0,79
Rotational speed of agitator	N	1/s	3,052	1,785	1,417	0,828	0,658
Efficiency of agitator	$\eta$	-	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
constant	k	$m^5 \cdot s^{-3}$	0,003866951	0,01134378	0,018031767	0,0526719	0,083491063

Heating energy							
Physical entity	Symbol	L	100	500	1000	5000	10000
Reaction mixture volume	$V_{mix}$	$m^3$	0,1	0,5	1	5	10
Height of reactor	L	m	0,519	0,888	1,119	1,913	2,41
Diameter of reactor	D	m	0,519	0,888	1,119	1,913	2,41
Surface area	A	$m^2$	1,271	3,716	5,899	17,249	27,381
Reactor volume	$V_{reactor}$	$m^3$	0,659649	0,55	1,1	5,5	11
Insulation material	-	-	Glass fiber				
Thermal conductivity of insulation	$k_a$	$W/(m \cdot K)$	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
insulation thickness	s	m	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
Heat transfer coefficient of insulation	$k_a/s$	$W/(m^2 \cdot K)$	0,56	0,56	0,56	0	0,56
Efficiency of heating element	$\eta_{heat}$	-	0,72	0,74	0,75	0,77	0,79
Impeller diameter	d	m	0,173	0,296	0,373	0,638	0,803
Rate of heat loss per Kelvin	$A \cdot k_a/s$	$W/K$	0,712	2,081	3,303	9,659	15,333
Starting and outside temperature	$T_o = T_{out}$	K	298,15	298,15	298,15	298,15	298,15

Distillation energy							
Physical entity	Symbol	L	100	500	1000	5000	10000
Efficiency of heating element	$\eta_{heat}$	-	0,72	0,74	0,75	0,77	0,79

Pumping energy		Centrifugation energy	
constant (J/kg)	55	constant (kWh/kg)	0,01
constant (kWh)	1,52778E-05		

Figure 253 Paramètres procédés

Nom	Molecular Weight (g/mol)	density	Boiling point (K)	Heat capacity (J/Kg*K)	Enthalpy of vaporization (J/kg)	log Kow	ΔH comb (J/kg)	Higher heating value HHV (kJ/kg)	Lower heating value LHV (kJ/kg)
2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine	205,34	1,48	233,00	1416,14	59900,65	0,65	-	42115,98	39649,20
2-methoxypropene	72,11	0,75	308,15	2249,34	374245,00	0,98	-	6912,85	6607,44
4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one	164,20	1,10	600,69	1211,64	656942,75	100,00	-	32024,75	30415,27
5,5-dimethylthiazolidinium-4-carboxylate	161,22	1,20	590,00	1039,65	555083,46	-2,17	-	25972,76	24470,13
Acetone	58,08	0,79	329,05	2160,00	500860,00	-0,24	-31275,83	31212,94	28937,84
Antibody*	150000,00	-	-	-	-	1,00	-	-	-
Benzaldehyde	106,12	1,04	451,25	1087,00	5136210,00	1,48	-33224,32	32469,05	31223,87
Bronsted acid*	1635,75	-	-	-	-	1,00	-	27466,95	26470,65
Chloroacetone	92,52	1,15	392,15	1006,47	361040,00	0,02	-	23074,12	21883,95
Chloroform	119,38	1,48	334,35	957,03	246020,00	1,97	-3969,85	2101,47	2101,47
chlorotrimethylsilane	108,64	0,86	330,15	-	-	2,48	-	25673,75	23849,31
Copper	63,55	8,96	2868,15	385,05	-	-0,57	-	-	-
Dichloromethane	84,93	1,33	313,15	604,38	329000,00	1,25	-7135,45	11609,86	11609,86
Diethyl ether	74,12	0,71	307,75	2369,54	365623,00	0,89	-36761,13	36671,61	33700,35
Dimethylsulfoxide	78,13	1,10	462,15	1912,07	552150,00	-1,35	-	25793,11	24101,85
trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	191,51	-	410,96	-	-	2,03	-	15807,46	15232,48
Hydrochloric acid (1N)	36,46	1,02	373,15	232,53	2257000,00	-4,90	-	15647,28	15043,25
Ligand Ti	524,46	4,42	1352,63	404,74	512736,91	9,33	-	-	-
L-proline	115,13	1,35	498,15	1136,12	645096,85	-2,54	-	28908,30	27186,70
NaHCO3	84,00	1,10	373,00	-	-	-4,01	-	720,26	458,08
Pentane	72,15	0,62	309,21	2317,29	362880,00	3,39	-48602,49	48955,51	45292,64
Peptide	326,35	-	1057,45	-	-	-2,65	-	24400,72	22916,10
Phosphoramidate	369,45	-	-	-	-	4,30	-	34912,15	33243,06
Silicon	28,08	2,33	-	711,90	-	0,53	-	-	-
Sodium iodide	149,89	3,67	-	348,43	-	0,04	-	-	-
Sulfinyl	415,55	-	-	-	-	5,58	-	33908,92	32583,99
Tetrahydrofuran	72,11	0,89	339,11	1093,68	413396,00	0,46	-	34247,26	31803,99
Ti(OiPr)4	284,22	0,96	232,00	-	-	1,03	-	27262,16	25092,56
Titanium's ligand	524,46	-	-	-	-	1,00	-	29831,67	28739,88
Toluene	92,14	0,87	383,75	1698,64	360100,00	2,73	-	41800,13	39888,00
Tributylamine	185,36	0,78	487,00	1606,05	337397,50	4,46	-	44932,95	41725,02
trichlorosilane	135,45	1,34	-	557,07	-	1,46	-	10800,81	10638,22
Triethylamine	101,19	0,75	362,15	2138,85	344350,00	1,45	-43249,01	62838,27	58267,83
Trimethyl(prop-1-en-2-yloxy)silane	130,26	0,79	367,15	-	-	2,74	-	30949,97	28583,00
trimethylsilane	74,20	0,64	279,85	-	3234501,35	2,17	-	33251,02	30282,96
Water	18,02	1,00	373,15	4181,00	2258890,00	-100,00	-15838888,89	5061,69	2617,40
Zinc	65,38	7,13	1180,15	390,00	-	-0,47	-	-	-
Dichlore	70,92	2,48	238,55	390,00	-	-0,47	-	12584,18	12584,18
1,2-dichloroéthane	98,96	1,24	356,65	1303,57	342667,17	1,48	-	19779,75	19334,65

Figure 254 Caractéristiques des produits chimiques

n-propanol	60,10	0,80	370,37	2395,34	789723,79	0,25	-	34299,13	31367,61
Ethanol	46,07	0,79	352,15	2409,38	837855,44	-0,31	-29752550,47	30489,59	27621,39
Ethyl acetate	88,11	0,90	350,25	1916,78	362517,88	0,73	-25371597,85	26243,97	24244,29
Ammonium chloride	53,49	1,53	793,15	1616,19	-	-4,37	-	19042,94	17396,06
Sodium chloride	58,50	2,17	1074,15	863,25	-	-0,46	-	7627,95	7627,95
Carbon dioxide	44,01	1,87	194,52	843,44	392634,88	0,83	-	2125,77	2125,77
silicon dioxide	60,08	2,20	3220,00	741,84	-	0,53	-	-5236,96	-5236,96
chloromethane	50,49	2,31	248,95	885,32	398098,63	0,91	-	24306,24	22997,68
2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl	284,36	-	801,50	-	-	5,87	-	36583,74	35344,58
anisole	108,14	1,00	426,70	1840,21	409654,15	2,11	-34983539,86	34160,77	32531,55
triflic acid	150,08	1,70	435,15	-	317830,49	-0,49	-	4471,36	4324,62
9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene	284,36	-	-	-	-	6,19	-	36583,74	35344,58
Neodymium(III)triflate	591,45	-	772,84	-	-	5,38	-	2773,51	2773,51
nitromethane	61,04	1,14	374,15	985,76	626982,31	-0,35	-12012549,15	8873,89	7791,50
copper(II)triflate	361,67	-	-	-	-	2,86	-	3023,73	3023,73
Eosin Y	647,90	-	1091,20	-	-	6,91	-	12920,77	12648,84
phenanthren-9-ylboronic acid	222,05	1,30	752,65	-	353073,63	4,05	-	30474,97	29383,98
(4-methoxyphenyl)boronic acid	151,96	1,17	306,80	-	-	1,77	-	23057,21	21752,87
potassium carbonate	138,20	2,43	-	827,06	-	-6,19	-	-461,38	-461,38
acetonitrile	41,05	0,79	355,15	2227,70	809378,81	1,25	-30604872,11	30803,68	29194,20
9-bromophenanthrene	257,13	1,41	731,35	355,65	233617,24	5,24	-	26574,39	25803,55
tetrakis palladium	1155,56	-	-	-	-	5,69	-	34579,44	33435,94
tripotassium phosphate	212,27	2,56	-	777,31	-	-7,64	-	701,70	701,70
dioxane	88,11	1,03	374,15	1698,45	387016,23	-0,27	-26810010,21	26242,78	24243,19
Azobisisobutyronitrile	164,21	1,10	729,34	1446,62	355885,76	1,10	-31113208,70	30801,80	29192,42
tributyltin hydride	291,06	1,08	600,05	-	-	4,10	-	28783,49	26664,88
[1,1'-biphenyl]-2-amine	169,23	1,10	572,15	1311,00	318501,45	2,84	-	37466,94	36035,44
1-ethynyl-4-methoxybenzene	132,16	1,02	506,15	-	312500,00	2,34	-	34129,31	32796,20
L-ascorbic acid	176,13	1,65	824,13	1178,00	601317,21	-1,85	-13284609,78	14190,44	13190,13
tert-butyl nitrite	103,12	0,87	335,15	-	463052,75	2,24	-25740201,71	24358,30	22436,20
2'-(4-methoxybenzyl)-[1,1'-biphenyl]carbaldehyde	302,38	-	846,14	-	-	5,58	-	34705,22	33394,24
potassium tert-butoxide	112,21	-	-	-	-	-1,82	-	23115,90	21349,50
N,N-dimethylformamide	73,10	0,95	426,00	1997,95	653214,77	-1,01	-26564979,48	27529,75	25420,84
iso-butane	58,12	2,51	261,45	1662,94	343943,57	2,76	-49363386,10	49473,81	45684,58
nitrous oxide	44,01	1,98	184,67	877,16	365825,95	0,36	-13283117473,30	-152,11	-152,11
Aluminium chloride	133,34	2,48	453,00	683,22	-	1,26	-	10039,79	10039,79
palladium colloids	106,42	12,02	3236,00	244,13	3364029,32	0,23	-	-	-
Boric acid	61,83	1,44	573,00	1055,80	-	0,17	-	-1603,76	-2672,31
Hydrobromic acid	80,92	1,49	395,00	359,61	213384000,00	0,63	-	1535,65	1263,49
potassium ion	39,10	0,89	1596,00	-	-	-0,77	-	-	-
cyclohexane	84,16	0,78	353,90	1839,91	360000,00	3,44	-46577946,77	46819,53	43450,00

Figure 255 Caractéristiques des produits chimiques (suite)

Produits chimiques	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	OFTE	TA	Feut	MEut	TEco	Feco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
	kg CO2 eq	kg CFC11 eq	kBq Co-60 eq	kg NOx eq	kg PM2.5 eq	kg NOx eq	kg SO2 eq	kg P eq	kg N eq	kg 1,4-DCB	m2a crop eq	kg Cu eq	kg oil eq	m3				
(4-methoxyphenyl)boronic acid, in wastewater (FR)	2,3E+00	3,5E-11	9,1E-05	1,2E-06	6,0E-07	1,2E-06	1,1E-06	9,0E-08	1,9E-08	2,1E-03	1,2E-05	1,7E-05	3,8E-05	3,2E-04	1,6E-05	5,7E-06	2,3E-05	8,0E-06
[1,1'-biphenyl]-2-amine, in wastewater (FR)	3,8E+00	8,5E-06	-7,6E-04	1,4E-04	8,5E-05	1,4E-04	6,2E-04	-4,9E-07	2,7E-02	-3,7E-03	-6,7E-05	-9,5E-05	-7,9E-06	-2,2E-03	-3,7E-04	-1,1E-05	-1,1E-03	-3,6E-05
1-ethynyl-4-methoxybenzene, in wastewater (FR)	2,5E-04	9,2E-11	3,0E-05	7,1E-07	4,8E-07	7,3E-07	8,1E-07	8,1E-08	6,8E-09	1,3E-03	1,0E-05	1,5E-05	3,4E-05	2,7E-04	1,0E-05	5,4E-06	5,6E-05	4,1E-06
2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl, in wastewater (FR)	3,7E+00	8,8E-07	5,3E-02	1,2E-03	6,2E-04	1,2E-03	3,1E-06	3,0E-04	5,2E-02	-3,5E-04	-6,2E-04	2,4E-04	-2,1E-02	-2,2E-03	-1,2E-04	-2,2E-02	5,7E-04	
2'-(4-methoxybenzyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde, in waste	5,3E+00	-2,6E-08	-1,3E-02	7,0E-05	1,8E-05	7,0E-05	3,4E-05	5,8E-07	2,3E-06	1,4E-01	8,0E-05	7,7E-05	6,3E-04	5,9E-03	1,0E-03	2,1E-05	-2,0E-02	7,0E-04
2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine, in wastewater (FR)	1,9E-01	7,0E-06	-5,7E-03	4,0E-05	9,1E-06	4,1E-05	2,0E-05	3,3E-07	1,4E-02	4,9E-02	3,3E-05	6,4E-05	2,9E-04	2,3E-03	4,3E-04	1,2E-05	-7,6E-04	2,8E-04
2-methoxypropene, in wastewater (FR)	3,4E-04	1,0E-10	2,7E-05	1,1E-06	5,4E-07	1,1E-06	1,1E-06	8,7E-08	6,7E-09	1,3E-03	9,3E-06	1,3E-05	2,9E-05	2,6E-04	9,4E-06	3,5E-06	1,1E-04	1,1E-05
5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid, in wastewater (FR)	1,0E+00	9,1E-06	2,5E-01	6,5E-03	1,9E-03	6,5E-03	1,2E-02	1,0E-06	1,1E-02	4,5E-02	9,7E-04	9,9E-04	7,7E-04	-1,4E-02	-5,1E-03	7,6E-05	-3,4E-02	9,4E-04
9-(4-methoxyphenyl)phenanthrene, in wastewater (FR)	5,7E+00	1,8E-06	1,3E-01	2,3E-03	1,3E-03	2,3E-03	9,2E-03	5,9E-06	6,0E-04	-4,4E-02	-7,6E-04	-1,3E-03	-1,4E-04	-4,8E-02	-5,6E-03	-2,7E-04	-3,2E-02	4,3E-04
9-bromophenanthrene, in wastewater (FR)	-6,2E-03	-3,5E-09	1,5E-03	9,8E-06	3,1E-06	1,0E-05	6,0E-06	2,7E-07	4,6E-07	1,3E-02	4,1E-05	4,8E-05	1,4E-04	1,1E-03	1,5E-04	1,1E-05	-2,4E-03	2,7E-05
Acetaminophen, in wastewater (FR)	2,7E+00	9,7E-06	6,3E-02	9,2E-03	2,6E-03	9,2E-03	1,7E-02	-1,1E-05	7,6E-03	-8,4E-02	1,8E-01	2,5E-03	8,4E-03	-4,9E-02	-8,2E-03	-2,8E-04	-5,5E-02	-8,4E-05
Acetone, in wastewater (FR)	2,5E+00	7,6E-06	3,1E-01	9,7E-03	2,7E-03	1,0E-02	1,7E-02	-7,4E-07	1,1E-03	4,3E-02	1,4E-03	9,7E-04	7,8E-04	-2,1E-02	-7,5E-03	3,8E-05	-5,1E-02	7,6E-04
acetonitrile, in wastewater (FR)	1,1E+00	3,7E-05	7,6E-01	8,3E-03	4,6E-03	8,3E-03	3,4E-02	3,0E-05	4,5E-02	-3,3E-01	1,3E-03	-1,4E-03	-1,0E-03	-1,3E-01	-2,3E-02	-7,1E-04	-3,4E-02	3,2E-04
Aluminium chloride, in wastewater (FR)	4,0E-04	1,3E-10	3,0E-04	1,3E-06	6,7E-07	1,3E-06	1,3E-06	1,0E-07	2,3E-08	2,1E-03	1,4E-05	2,0E-05	3,9E-05	3,4E-04	1,6E-05	6,0E-06	1,1E-04	8,9E-06
Aluminium, in wastewater (FR)	1,1E-01	2,2E-08	1,7E-01	4,3E-04	1,4E-04	4,4E-04	3,2E-04	1,5E-05	1,1E-05	5,7E-01	2,4E-03	3,5E-03	3,9E-03	4,9E-02	4,2E-03	4,7E-04	3,5E-02	1,4E-03
ammonium chloride, in wastewater (FR)	8,4E-01	3,1E-05	4,3E-04	1,1E-06	5,9E-07	1,1E-06	1,2E-06	1,0E-07	7,6E-02	1,5E-03	1,3E-05	1,8E-05	3,1E-05	3,0E-04	1,0E-05	4,0E-06	1,2E-04	1,3E-05
Ammonium, in wastewater (FR)	7,3E-02	-3,1E-07	1,3E+00	2,1E-04	1,6E-04	2,1E-04	3,1E-04	4,3E-05	2,0E-05	5,3E-01	1,0E-02	1,3E-02	7,0E-03	9,3E-02	-6,4E-06	1,5E-03	2,1E-02	6,5E-03
Ammonium, ion, in wastewater (FR)	2,5E+00	9,2E-05	1,2E-03	1,2E-06	7,1E-07	1,3E-06	1,5E-06	1,4E-07	2,3E-01	1,9E-03	1,9E-05	2,6E-05	3,6E-05	3,8E-04	1,3E-05	5,1E-06	1,4E-04	1,7E-05
anisole, in wastewater (FR)	3,2E+00	8,6E-06	7,1E-01	1,0E-02	5,8E-03	1,0E-02	4,3E-02	2,9E-05	2,8E-03	-6,4E-01	-3,1E-03	-5,2E-03	-2,7E-03	-2,4E-01	-3,0E-02	-1,2E-03	-4,8E-02	-8,0E-04
Antimony, in wastewater (FR)	1,2E-01	2,6E-08	1,4E-01	3,9E-04	1,4E-04	4,0E-04	3,3E-04	2,3E-05	2,9E-06	4,6E-01	2,8E-03	4,0E-03	4,0E-03	6,6E-02	4,0E-03	6,5E-04	3,1E-02	1,4E-03
Arsenic, in wastewater (FR)	8,0E-02	1,6E-08	1,2E-01	2,9E-04	9,7E-05	2,9E-04	2,3E-04	1,3E-05	7,6E-06	3,4E-01	1,8E-03	2,6E-03	2,8E-03	3,8E-02	2,9E-03	4,0E-04	2,3E-02	1,0E-03
ascorbic acid, in wastewater (FR)	2,6E-04	9,5E-11	4,4E-05	7,2E-07	4,8E-07	7,4E-07	8,2E-07	8,1E-08	7,4E-09	1,3E-03	1,0E-05	1,5E-05	3,4E-05	2,8E-04	1,0E-05	5,4E-06	6,0E-05	4,2E-06
Atrazine, in wastewater (FR)	3,0E+00	2,3E-05	-4,2E-03	4,5E-04	2,2E-04	4,5E-04	1,7E-03	-4,2E-06	7,9E-02	1,0E+01	1,8E+02	1,5E+01	1,5E+00	6,0E+00	-3,0E-03	-1,2E-04	-4,0E-03	-4,0E-04
Azobisisobutyronitrile, in wastewater (FR)	3,3E+00	3,4E-05	2,6E-06	2,3E-05	1,4E-05	2,3E-05	1,0E-04	-1,3E-08	1,1E-01	-1,3E-04	-2,3E-06	-3,0E-06	2,5E-05	-1,5E-04	-5,7E-05	2,7E-06	-2,4E-05	-5,0E-06
Barium, in wastewater (FR)	8,5E-02	1,6E-08	1,6E-01	3,5E-04	1,1E-04	3,6E-04	2,7E-04	1,3E-05	9,9E-06	4,5E-01	2,1E-03	3,0E-03	3,4E-03	4,0E-02	3,5E-03	3,8E-04	2,9E-02	1,2E-03
Benzaldehyde, in wastewater (FR)	1,6E+00	9,3E-06	1,9E-01	1,0E-02	3,3E-03	9,9E-03	2,1E-02	-8,6E-06	1,4E-03	1,1E-01	1,9E-01	9,6E-03	3,7E-03	-3,2E-02	-9,7E-03	-2,0E-04	-6,6E-02	4,0E-04
Boric acid, in wastewater (FR)	3,1E-04	1,1E-10	1,4E-04	8,8E-07	5,4E-07	9,1E-07	9,5E-07	8,8E-08	1,2E-08	1,5E-03	1,1E-05	1,6E-05	3,5E-05	3,0E-04	1,2E-05	5,6E-06	8,0E-05	5,8E-06
Cadmium, in wastewater (FR)	1,5E+00	3,4E-07	2,1E-01	3,4E-03	2,0E-03	3,8E-03	4,4E-03	3,3E-04	3,4E-05	3,2E+00	2,6E-02	3,8E-02	4,0E-02	7,8E-01	1,8E-02	3,1E-03	8,9E-01	2,8E-02
carbon dioxide, in wastewater (FR)	7,2E-01	9,3E-10	1,3E-03	6,9E-06	2,2E-06	7,0E-06	4,9E-06	2,3E-07	3,8E-08	6,7E-03	3,1E-05	4,7E-05	8,2E-05	7,3E-04	7,2E-05	7,6E-06	8,4E-04	2,2E-05
chloroacetone, in wastewater (FR)	1,6E-01	9,2E-07	2,9E-02	1,1E-03	3,2E-04	1,1E-03	2,0E-03	-3,4E-07	1,4E-04	1,6E-03	5,3E-05	2,4E-05	7,0E-05	-3,6E-03	-9,2E-04	-3,0E-06	-6,2E-03	7,1E-05
Chloroform, in wastewater (FR)	2,1E+01	1,0E-10	3,4E-05	1,0E-06	5,3E-07	1,0E-06	1,1E-06	8,7E-08	6,8E-09	6,6E-01	5,2E-02	6,1E-02	1,6E+00	2,7E+01	8,8E-06	3,5E-06	1,2E-04	1,1E-05
chloromethane, in wastewater (FR)	1,0E+01	1,4E-02	1,1E-01	4,0E-03	4,7E-04	5,5E-03	3,0E-03	2,3E-06	2,0E-04	7,2E-02	4,9E-03	4,0E-03	5,0E-04	7,5E+00	-1,1E-03	8,6E-05	-7,4E-03	3,9E-04
Chlorotrimethylsilane, in wastewater (FR)	9,0E-02	5,2E-07	4,3E-02	6,4E-04	1,8E-04	6,4E-04	1,1E-03	9,5E-07	7,6E-05	1,5E-02	2,6E-04	3,2E-04	2,1E-04	8,2E-04	-4,2E-04	3,6E-05	-2,8E-03	1,6E-04
Chromium, in wastewater (FR)	1,3E-01	2,7E-08	1,6E-01	4,6E-04	1,5E-04	4,7E-04	3,7E-04	2,1E-05	1,1E-05	5,8E-01	2,9E-03	4,1E-03	4,3E-03	6,4E-02	4,6E-03	6,4E-04	3,6E-02	1,5E-03
Cobalt, in wastewater (FR)	8,6E-02	1,7E-08	1,5E-01	3,5E-04	1,1E-04	3,5E-04	2,6E-04	1,3E-05	9,5E-06	4,4E-01	2,1E-03	3,0E-03	3,3E-03	4,3E-02	3,4E-03	3,9E-04	2,9E-02	1,2E-03
Copper(II)trifluoromethanesulfonate, in wastewater (FR)	2,8E-01	3,5E-10	2,2E-03	5,7E-06	2,0E-06	5,8E-06	4,5E-06	2,5E-07	1,4E-07	8,2E-03	3,9E-05	5,6E-05	8,0E-05	8,4E-04	5,8E-05	1,0E-05	4,9E-04	4,3E-05
Copper, in wastewater (FR)	1,1E-01	2,3E-08	1,7E-01	4,3E-04	1,4E-04	4,4E-04	3,2E-04	1,6E-05	1,1E-05	5,8E-01	2,5E-03	3,6E-03	4,0E-03	5,2E-02	4,2E-03	4,8E-04	3,5E-02	1,4E-03
cyclohexane, in wastewater (FR)	4,0E-02	9,7E-08	4,4E-01	9,6E-05	7,3E-05	9,7E-05	1,6E-04	1,9E-05	9,1E-06	2,3E-01	3,9E-03	5,0E-03	2,7E-03	4,7E-02	1,6E-03	6,1E-04	1,0E-02	2,2E-03
Dichlore, in wastewater (FR)	3,4E-04	1,1E-10	3,6E-05	1,0E-06	5,3E-07	1,1E-06	1,1E-06	8,7E-08	6,8E-09	1,3E-03	9,3E-06	1,3E-05	2,9E-05	2,6E-04	9,1E-06	3,5E-06	1,2E-04	1,1E-05
dichloromethane, in wastewater (FR)	5,4E-01	9,8E-11	4,6E-05	7,4E-07	4,9E-07	7,6E-07	8,3E-07	8,2E-08	7,4E-09	1,3E-03	1,0E-05	1,5E-05	3,4E-05	2,8E-04	1,0E-05	5,5E-06	6,2E-05	4,4E-06
Diclofenac, in wastewater (FR)	2,3E+00	2,8E-06	-6,0E-02	1,3E-03	6,9E-04	1,3E-03	5,2E-03	-1,4E-05	6,7E-03	-1,5E-01	-2,1E-03	-3,0E-03	-8,3E-04	-6,1E-02	-8,7E-03	-4,3E-04	-2,9E-02	-1,6E-03
Diethyl ether, in wastewater (FR)	6,3E-01	3,7E-06	2,1E-01	8,9E-02	1,3E-03	1,4E-01	8,1E-03	2,3E-06	5,4E-04	5,4E-02	3,0E-03	1,2E-03	7,7E-04	4,6E-02	-3,4E-03	1,1E-04	-2,3E-02	6,3E-04
dimethylsulfoxyde, in wastewater (FR)	1,3E+00	9,8E-11	3,2E-05	7,0E-07	4,8E-07	7,2E-07	8,1E-08	6,3E-09	1,3E-03	1,0E-05	1,5E-05	3,4E-05	2,7E-04	1,0E-05	5,4E-06	6,1E-05	4,1E-06	
dioxane, in wastewater (FR)	1,9E-01	6,0E-06	5,3E-01	7,4E-03	4,1E-03	7,4E-03	3,0E-02	2,1E-05	2,0E-03	-4,3E-01	-2,0E-03	-3,4E-03	-1,8E-03	-1,6E-01	-2,1E-02	-8,1E-04	-3,3E-02	-6,3E-04
Eosin Y, in wastewater (FR)	1,9E+00	-1,2E-08	5,5E-02	1,2E-04	3,8E-05	1,2E-04	8,4E-05	4,1E-06	4,8E-06	1,3E-01	7,0E-04	9,2E-04	1,4E-03	1,3E-02	1,3E-03	1,2E-04	-3,6E-03	1,4E-03
Ethanol, in wastewater (FR)	4,9E-01	6,2E-06	3,5E-01	8,2E-03	2,2E-03	8,6E-03	1,4E-02	3,8E-06	9,1E-04	2,9E-02	3,3E-03	1,9E-03	1,6E-03	-9,3E-03	-5,7E-03	1,8E-04	-3,8E-02	9,2E-04
Ethyl acetate, in wastewater (FR)	1,1E+00	6,2E-06	2,0E-01	1,1E-02	2,2E-03	1,4E-02	1,4E-02	-2,9E-06	9,2E-04	1,3E-01								

Impact Emission vers l'air par élément	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	OFE	TA	FEut	MEut	TEco	FEco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
Incineration LCI Carbon biogenic	5,771E-03	1,287E-09	1,444E-04	1,279E-05	7,328E-06	1,321E-05	1,353E-05	1,546E-06	7,315E-08	1,450E-02	1,567E-04	2,227E-04	8,802E-04	4,236E-03	1,132E-04	1,060E-04	1,087E-03	4,988E-05
Incineration LCI Carbon fossile	3,633E+00	2,834E-09	1,454E-04	1,454E-04	5,132E-05	1,464E-04	1,571E-06	7,900E-08	1,663E-02	1,663E-02	1,663E-04	2,426E-04	1,601E-03	4,561E-03	1,160E-04	1,086E-04	1,915E-03	4,485E-04
Incineration LCI Chlorure	1,674E+00	1,818E-06	1,664E-01	4,054E-03	3,447E-03	4,098E-03	6,222E-03	7,970E-04	7,409E-05	4,816E+00	4,922E-02	6,956E-02	6,887E-02	1,428E+00	5,655E-02	4,415E-03	4,065E-01	3,696E-02
Incineration LCI Fer	1,600E-01	2,500E-07	7,224E-03	7,699E-04	2,704E-04	7,856E-04	8,032E-04	1,189E-05	1,098E-06	3,828E-01	1,359E-03	2,139E-03	3,543E-03	4,855E-02	1,134E-02	3,791E-04	6,093E-02	2,711E-03
Incineration LCI Azote	1,756E+00	4,659E-05	9,749E-03	7,646E-04	2,859E-04	7,826E-04	3,008E-05	3,271E-03	6,278E-01	2,934E-03	5,136E-03	9,183E-03	7,521E-02	1,265E-02	9,779E-04	1,953E-01	3,925E-03	
Incineration LCI Phosphore	2,523E-01	2,653E-07	1,069E-02	9,507E-04	3,376E-04	9,689E-04	9,781E-04	3,874E-02	2,028E-06	4,993E-01	2,156E-03	3,289E-03	4,761E-03	7,264E-02	2,313E-02	8,613E-04	7,334E-02	3,221E-03
Incineration LCI soufre	8,320E-01	5,945E-07	6,992E-02	2,245E-03	1,428E-03	2,274E-03	2,685E-03	3,328E-04	3,261E-02	1,899E+00	2,040E-02	2,874E-02	2,981E-02	5,884E-01	1,780E-02	3,283E-03	1,701E-01	1,467E-02

Figure 257 Matrices d'impacts de l'incinération des produits chimiques sur les catégories d'impacts pour 1 kg de produit incinéré

Source	Nom Ecoinvent	Nom outil	GW	SOD	IR	OFHH	FPMF	OFE	TA	FEut	MEut	TEco	FEco	MEco	HCT	HNCT	LU	MRS	FRS	WC
Ecoinvent	Benzaldehyde (RER)   market for benzaldehyde   APOS, S	Benzaldehyde	4,2367841	2,009E-06	0,54346047	0,00775503	0,00471434	0,00821643	0,01264698	0,00160645	0,00012316	11,750271	0,11256768	0,159992	0,14199136	3,4489331	0,12630919	0,01130149	1,9990237	0,10594825
Ecoinvent	Acetone, liquid (RER)   market for acetone, liquid   APOS, S	Acetone	2,4464668	1,2567E-07	0,04616498	0,00570005	0,00272803	0,00643174	0,00823174	0,00029056	1,3024E-05	2,0112661	0,01604086	0,02289364	0,0446392	0,48047186	0,00954424	0,00147959	1,4253594	0,02983502
Ecoinvent	Chloromethane (RER)   market for dichloromethane   APOS, S	Dichloromethane	3,6402379	6,4024E-05	0,00072067	0,01433934	0,00657725	0,01451248	0,01808315	6,8343E-05	1,7375E-06	0,82223427	0,00996117	0,01404613	0,12177928	0,45859057	0,00067721	0,00048743	0,67340074	0,01052489
Ecoinvent	Diethyl ether, without water, in 99.95% solution state (GLO)   market	Diethyl ether	5,5155777	2,4515E-06	0,28888505	0,01357E-06	0,01092787	0,0147429	0,02917234	0,00268062	0,00013766	23,440581	0,17573535	0,25069263	0,19138272	5,7957688	0,09315775	0,01885345	2,9998741	0,12169189
Ecoinvent	Hydrochloric acid (LN)   market for hydrochloric acid	Hydrochloric acid (LN)	0,61845392	7,0931E-07	0,19177386	0,00151718	0,00143478	0,00514112	0,00381456	0,00054405	4,9877E-05	3,7201595	0,03879343	0,05500096	0,04269881	1,2064539	0,0296404	0,00394267	0,1984628	0,02296679
Ecoinvent	Pentane (GLO)   market for   APOS, S	Pentane	1,0149172	2,2736E-07	0,0162208	0,00241398	0,00124544	0,00265335	0,00331235	9,8647E-05	8,0059E-06	0,35989075	0,00603239	0,00874016	0,01623973	0,15577903	0,00535119	0,00068881	1,4200245	0,00187596
Ecoinvent	Tetrahydrofuran (GLO)   market for   APOS, S	Tetrahydrofuran	6,511684	2,4042E-06	0,52768808	0,0142135	0,01125796	0,01472607	0,02427219	0,00261985	0,00016951	16,712067	0,16359664	0,23290051	0,21595531	4,8364529	0,16419364	0,01389128	2,3071422	0,33108667
Ecoinvent	Water (Europe without Switzerland)   market for water, deion	Water	0,00093077	8,3001E-10	0,00029853	2,1606E-06	1,7934E-06	2,1959E-06	4,1155E-06	7,4463E-07	6,0232E-08	0,00266758	3,9811E-05	5,5431E-05	0,0001625	0,00101297	3,194E-05	6,3238E-06	0,00024633	0,00103624
Ecoinvent	Ethyl acetate (GLO)   market for   APOS, S	Ethyl acetate	2,7407644	9,6282E-07	0,12040709	0,0065241	0,00421031	0,00709845	0,00996725	0,00100833	5,1337E-05	7,1486647	0,06880367	0,09729029	0,08164167	2,154662	0,05967161	0,00726365	1,511651	0,04486266
Ecoinvent	Ammonium chloride (GLO)   market for   APOS, S	Ammonium chloride	1,361233	5,2892E-07	0,08361387	0,00272396	0,00234537	0,00277576	0,0053325	0,00052827	0,00133622	7,8019494	0,04923959	0,0714945	0,05255637	1,5943043	0,02711842	0,00589339	0,41067616	0,02921444
Ecoinvent	Dimethyl sulfoxide (GLO)   market for   APOS, S	Dimethylsulfoxide	1,4830279	7,142E-07	0,09083149	0,00324165	0,00216011	0,00339584	0,00495694	0,00049553	3,1676E-05	4,3259449	0,04763699	0,0683662	0,04825117	1,518468	0,02288538	0,00538758	1,2381631	0,02647829
Ecoinvent	Enzymes (GLO)   market for enzymes   APOS, S	Antibody	7,2146878	2,9431E-05	1,446642	0,0139476	0,01839493	0,04287786	0,00428237	0,00808276	36,349718	0,30988776	0,470802	0,31964714	18,43364	5,4549353	0,02521537	1,7928505	0,11103453	
Ecoinvent	Sodium chloride, brine solution (GLO)   market for   APOS, S	Sodium chloride	0,13318783	6,3438E-08	0,01708861	0,0003294	0,00033864	0,00033475	0,00072887	0,00013865	8,1161E-06	1,8605673	0,01748639	0,02057099	0,01436515	0,59616563	0,00868166	0,0023072	0,03289888	-0,00016262
Ecoinvent	Toluene, liquid (RER)   market for toluene, liquid   APOS, S	Toluene	1,6572159	1,401E-08	0,00099559	0,0025541	0,00102758	0,00276576	0,00311718	1,3214E-05	1,4735E-06	0,81961974	0,00226078	0,00343192	0,01758208	0,05765781	0,00144577	0,0001461	1,3629071	0,03467396
Ecoinvent	Ascorbic acid (RER)   ascorbic acid production   APOS, S	L-ascorbic acid	3,14508251	1,1481E-05	0,56271614	0,00654375	0,00546964	0,00665197	0,01639937	0,00175999	0,0034572	10,0110809	0,126079	1,17542474	0,13223509	4,68612	1,72411073	0,02136119	0,85138786	0,01790556
proxy	2-methoxyprop-1-ene	2-methoxypropene	2,7253747	5,4574E-07	0,07655129	0,00566618	0,00354091	0,00634593	0,00813848	0,00054215	4,1742E-05	4,4803572	0,03998454	0,05713488	0,06734216	1,2053788	0,02240226	0,00382042	1,7456451	0,05383634
proxy	2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine	2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine	6,8693418	1,3755E-06	0,19294852	0,01428167	0,0089249	0,01616116	0,02051314	0,00136651	0,00010521	11,292798	0,10078154	0,1440092	0,16973678	3,0381728	0,05055356	0,00962491	4,3999208	0,13695917
proxy	5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid catalyst	5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylate	2,7952561	5,5973E-07	0,07851415	0,00581146	0,0036317	0,00651726	0,00834176	0,00055605	4,2812E-05	4,9952382	0,04100978	0,05859988	0,06906889	1,236286	0,02240226	0,00391838	1,7904052	0,05521675
proxy	Bronsted Acid catalyst	Bronsted Acid catalyst	35,693423	7,1474E-06	1,0025696	0,07420824	0,0463742	0,08322071	0,10658723	0,00710042	0,00504668	58,677909	0,52366653	0,74827857	0,88196032	15,786489	0,28606086	0,00500349	2,862196	0,70507851
proxy	Chloromethane	Chloromethane	2,494766	4,9956E-07	0,07007388	0,00518673	0,00324129	0,00581665	0,00744894	3,821E-05	4,1012501	0,03660121	0,05230039	0,06164398	1,1033852	0,00349715	0,00394971	1,5973961	0,04928095	
proxy	chlorotrimethylsilane	chlorotrimethylsilane	12,881139	2,5794E-06	0,36181002	0,02678047	0,01673565	0,03003292	0,03846549	0,00256242	0,00019729	21,175842	0,18898186	0,27004079	0,31828422	5,6970707	0,10323442	0,01805673	8,2505709	0,25445064
proxy	Organometallic Titanium catalyst	Organometallic Titanium catalyst	15,834127	3,1707E-06	0,4447546	0,03291987	0,02057228	0,03691793	0,04728366	0,00314985	0,00024251	26,030383	0,23230576	0,33194738	0,39125057	7,0031186	0,1269008	0,02219621	10,142006	0,31278319
proxy	Ti(OiPr)4	Ti(OiPr)4	15,834127	3,1707E-06	0,4447546	0,03291987	0,02057228	0,03691793	0,04728366	0,00314985	0,00024251	26,030383	0,23230576	0,33194738	0,39125057	7,0031186	0,1269008	0,02219621	10,142006	0,31278319
proxy	Titanium's ligand	Titanium's ligand	15,834127	3,1707E-06	0,4447546	0,03291987	0,02057228	0,03691793	0,04728366	0,00314985	0,00024251	26,030383	0,23230576	0,33194738	0,39125057	7,0031186	0,1269008	0,02219621	10,142006	0,31278319
proxy	PBS Buffer	PBS Buffer	52,777081	2,3129E-05	1,8968888	0,31543602	0,09693036	0,32051095	0,22473082	0,04269023	0,00511615	48,635033	1,2489281	1,9670855	4,0224577	40,677176	0,346362	0,31643185	16,281681	1,4862729
proxy	Peptide	Peptide	12,605607	2,5242E-06	0,35407076	0,02620763	0,01637767	0,0293905	0,0376427	0,00250761	0,00019307	20,728283	0,18493947	0,26426452	0,311476	5,5752083	0,1012619	0,01767049	8,0740881	0,2490784
proxy	Proline catalyst	L-proline	3,9622755	7,9342E-07	0,1112938	0,00823775	0,00514793	0,00923821	0,0118321	0,00078821	6,0686E-05	6,5137501	0,05813137	0,08306533	0,09790514	1,7524345	0,0317552	0,0055434	2,5378994	0,07826975
proxy	sodium bicarbonate	NaHCO3	1,1539963	4,1507E-07	0,15769258	0,00146041	0,00128042	0,00149345	0,00324626	0,00047825	5,2415E-05	7,9042399	0,04142222	0,06035031	0,04115012	1,3182157	0,00583736	0,0049348	0,34428964	0,01988442
proxy	Sulfinyl catalyst	Sulfinyl catalyst	16,813465	3,3668E-06	0,03495956	0,02184647	0,0392013	0,05020815	0,00334667	0,00025751	27,640358	0,24667383	0,35247826	0,4154934	7,4362062	0,1347496	0,02356904	10,769287	0,33212878	
proxy	trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	trichloro(prop-1-en-2-yloxy)silane	16,630775	3,3302E-06	0,46713114	0,03457613	0,02160731	0,03877535	0,0496626	0,00025472	27,340026	0,24399355	0,34864834	0,4109352	7,3554601	0,13328545	0,02331295	10,652722	0,32851997	
proxy	Trimethyl(prop-1-en-2-yloxy)silane	Trimethyl(prop-1-en-2-yloxy)silane	2,4897745	4,9856E-07	0,06993367	0,00517639	0,00323481	0,00580												

## Références

- [1] S. Sarrade, *La Chimie d'une Planète Durable*, **2011**.
- [2] J. Anastas, P. T., Warner, *J. C. Green Chem. Theory Pract.* **2000**, 30.
- [3] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686–694.
- [4] P. W. N. M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Springer, **2004**.
- [5] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695–705.
- [6] K. B. Sharpless, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
- [7] W. S. Knowles, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, DOI 10.1002/1521-3773(20020617)41:12<1998::aid-anie1998.
- [8] R. Noyori, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
- [9] Y. Chauvin, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, 45, 3740–3747.
- [10] R. H. Grubbs, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, 45, 3760–3765.
- [11] R. R. Schrock, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, 45, 3748–3759.
- [12] E. Negishi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764.
- [13] A. Suzuki, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, DOI 10.1002/anie.201101379.
- [14] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243–4244.
- [15] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- [16] I. D. G. Watson, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2899.
- [17] V. P. Boyarskiy, D. S. Ryabukhin, N. A. Bokach, A. V. Vasilyev, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5894–5986.
- [18] M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4578–4593.
- [19] S. Song, X. Li, J. Guo, C. Hao, Y. Feng, B. Guo, T. Liu, Q. Zhang, Z. Zhang, R. Li, et al., *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3803–3818.
- [20] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [21] R. Li, S. R. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2219–2222.
- [22] I.-T. Trotsuş, T. Zimmermann, F. Schüth, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1761–1782.

- [23] C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, *2005*, 167–182.
- [24] W. Markownikoff, *Ann. der Chemie und Pharm.* **1870**, *153*, 228–259.
- [25] A. Michael, *J. für Prakt. Chemie* **1887**, *35*, 349–356.
- [26] R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrušák, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253–12260.
- [27] C. Jia, *Science (80-. )*. **2000**, *287*, 1992–1995.
- [28] G. Buscemi, A. Biffis, C. Tubaro, M. Basato, *Catal. Today* **2009**, *140*, 84–89.
- [29] C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516–7522.
- [30] N. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636–5637.
- [31] T. Shibuya, Y. Shibata, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 3963–3967.
- [32] D. Kang, J. Kim, S. Oh, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5636–5639.
- [33] M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652.
- [34] M. T. Reetz, K. Sommer, *European J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485–3496.
- [35] M. S. Christodoulou, S. Giofrè, G. Brogginini, A. Mazza, R. Sala, E. M. Beccalli, *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6176–6184.
- [36] G. B. Bajracharya, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4883–4886.
- [37] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–704.
- [38] C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164.
- [39] A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- [40] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575.
- [41] E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2006**, *25*, 4542–4553.
- [42] Perchellet, *Int. J. Oncol.* **2010**, *36*, DOI 10.3892/ijo\_00000543.
- [43] S. J. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055–1058.
- [44] B. Martín-Matute, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757–5766.
- [45] D. Ding, T. Mou, M. Feng, X. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5218–5221.

- [46] I. L. Baraznenok, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *European J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 937–941.
- [47] J. Carreras, G. Gopakumar, L. Gu, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petušková, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.
- [48] T. Shibuya, K. Nakamura, K. Tanaka, F. D. Toste, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 944–950.
- [49] M. Satoh, Y. Shibata, Y. Kimura, K. Tanaka, *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4465–4469.
- [50] A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3121–3124.
- [51] M. Tanaka, Y. Shibata, K. Nakamura, K. Teraoka, H. Uekusa, K. Nakazono, T. Takata, K. Tanaka, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 9537–9541.
- [52] K. Nakamura, S. Furumi, M. Takeuchi, T. Shibuya, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555–5558.
- [53] S. A. Counter, L. H. Buchanan, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, *198*, 209–230.
- [54] D. Rais, R. Vilar, in *Encycl. Inorg. Bioinorg. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2011**.
- [55] C. Meyer, N. Blanchard, M. Defosseux, J. Cossy, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 766–772.
- [56] C.-L. Kao, J.-W. Chern, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1111–1113.
- [57] M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4563–4565.
- [58] G. Biswas, S. Ghorai, A. Bhattacharjya, *J. Heterocycl. Chem* **2002**, *29*, 207–210.
- [59] H. Yamamoto, I. Sasaki, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1399–1402.
- [60] M. Nishizawa, H. Imagawa, H. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 511–521.
- [61] P. A. Donets, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, E. V Van der Eycken, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3618–3621.
- [62] R. J. Gritter, R. J. Albers, *Communications to the Editor of Isomers Are Con-Sistent with Those Determined by Eliel,4 and Es-Sentially Opposite to Those of Greene and Co-Workers.1 Since Our Work Involves an Alcohol*, **1962**.
- [63] S. V Bhilare, N. B. Darvatkar, A. R. Deorukhkar, D. G. Raut, G. K. Trivedi, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 893–896.
- [64] M.-H. Xie, F.-D. Xie, G.-F. Lin, J.-H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1213–1215.
- [65] S. Vallerotto, G. Douaron, G. Bernadat, L. Ferrié, B. Figadère, *Synthesis (Stuttg)*. **2016**, *48*, 3232–3240.
- [66] Y.-L. Wang, W.-M. Zhang, J.-J. Dai, Y.-S. Feng, H.-J. Xu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61706–61710.

- [67] R. Jin, Y. Chen, W. Liu, D. Xu, Y. Li, A. Ding, H. Guo, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9909–9912.
- [68] R. Jin, J. Chen, Y. Chen, W. Liu, D. Xu, Y. Li, A. Ding, H. Guo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12553–12558.
- [69] A. G. W. Cameron, *Space Sci. Rev.* **1973**, *15*, 121–146.
- [70] A. A. Yaroshevsky, *Geochemistry Int.* **2006**, *44*, 48–55.
- [71] B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*, Wiley-VCH, **2008**.
- [72] W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396–417.
- [73] K. Junge, K. Schröder, M. Beller, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4849.
- [74] H. Nakazawa, M. Itazaki, in *Top. Organomet. Chem.*, **2011**, pp. 27–81.
- [75] M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190–222.
- [76] R. Li, S. R. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2219–2222.
- [77] D. Eom, J. Mo, P. H. Lee, Z. Gao, S. Kim, *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 533–540.
- [78] K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki, R. Suizu, K. Tatsumi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1748.
- [79] K. Cao, F. M. Zhang, Y. Q. Tu, X. T. Zhuo, C. A. Fan, *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 6332–6334.
- [80] S. Yamaguchi, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12087–12088.
- [81] A. Matsuura, T. Nishinaga, K. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10007–10016.
- [82] N. G. Connelly, W. E. Geiger, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877–910.
- [83] *Synform* **2018**, *04*, A49–A52.
- [84] T. de Haro, C. Nevado, in *Compr. Org. Synth. II*, Elsevier, **2014**, pp. 1621–1659.
- [85] M. Y. Yoon, J. H. Kim, D. S. Choi, U. S. Shin, J. Y. Lee, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1725–1737.
- [86] T. Tsuchimoto, T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2000**, 1573–1574.
- [87] D. Xu, R. Jin, W. Liu, F. Ba, Y. Li, A. Ding, H. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3235–3238.
- [88] R. K. Saunthwal, A. K. Danodia, K. M. Saini, A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6934–6942.
- [89] R. Salvio, M. Moliterno, M. Bella, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 340–351.
- [90] K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572.

- [91] E. Raamat, K. Kaupmees, G. Ovsjannikov, A. Trummal, A. Kütt, J. Saame, I. Koppel, I. Kaljurand, L. Lipping, T. Rodima, et al., *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 162–170.
- [92] A. Kütt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I. A. Koppel, R. Y. Garlyauskayte, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, et al., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 391–395.
- [93] M. B. Goldfinger, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7895–7896.
- [94] A. Senese, W. Chalifoux, *Molecules* **2018**, *24*, 118.
- [95] W. Yang, W. Chalifoux, *Synlett* **2017**, *28*, 625–632.
- [96] M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4578–4593.
- [97] M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1676–1686.
- [98] S. Mehta, J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141–1147.
- [99] S. Boldt, S. Parpart, A. Villinger, P. Ehlers, P. Langer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 4575–4578.
- [100] A. Mukherjee, K. Pati, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311–6314.
- [101] J. Zhang, S. Li, Y. Qiao, C. Peng, X.-N. Wang, J. Chang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12455–12458.
- [102] I. Takahashi, T. Fujita, N. Shoji, J. Ichikawa, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9267–9270.
- [103] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204–10205.
- [104] L. S. Santos, C. Theoduloz, R. A. Pilli, J. Rodriguez, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3810–3815.
- [105] H. Wang, J. Zhao, J. Zhang, Q. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2653–2658.
- [106] D. A. Klumpp, Rendy, Y. Zhang, A. McElrea, A. Gomez, H. Dang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8108–8110.
- [107] Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6483–6486.
- [108] Y. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917–3927.
- [109] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [110] M. Furusawa, K. Arita, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7107–7110.
- [111] Y. Xie, B. List, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 4936–4940.
- [112] X. Wu, L. Xue, D. Li, S. Jia, J. Ao, J. Deng, H. Yan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 13722–13726.
- [113] S. Arae, S. Beppu, T. Kawatsu, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4796–4800.

- [114] Y. Bin Wang, P. Yu, Z. P. Zhou, J. Zhang, J. (Joelle) Wang, S. H. Luo, Q. S. Gu, K. N. Houk, B. Tan, *Nat. Catal.* **2019**, DOI 10.1038/s41929-019-0278-7.
- [115] H. Schmidbaur, A. Schier, *Organometallics* **2010**, *29*, 2–23.
- [116] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766.
- [117] M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858–10859.
- [118] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.
- [119] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- [120] M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, *24*, 1293–1300.
- [121] A. M. Sanjuán, M. A. Rashid, P. García-García, A. Martínez-Cuezva, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 3042–3052.
- [122] A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637.
- [123] A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- [124] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863–11869.
- [125] P. Alonso, P. Pardo, R. Fontaneda, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 13158–13163.
- [126] *Rapport Brundtland, Notre Avenir à Tous. Rapport de La Commission Mondiale Sur l'environnement et Le Développement*, Montréal, **1988**.
- [127] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [128] F. G. Calvo-Flores, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 905–919.
- [129] B. Trost, *Science (80-. )*. **1991**, *254*, 1471–1477.
- [130] B. M. Trost, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 259–281.
- [131] P. Andrew, *Green Organic Chemistry in Lecture and Laboratory Edited by Andrew P. Dicks Green Organic Chemistry in Lecture and Laboratory*, n.d.
- [132] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- [133] M. Eissen, J. O. Metzger, *Chem. - A Eur. J.* **2002**, *8*, 3580.
- [134] M. Eissen, D. Lenoir, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 10459–10473.

- [135] K. Van Aken, L. Strekowski, L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, DOI 10.1186/1860-5397-2-3.
- [136] A. Foulet, M. Birot, G. Sonnemann, H. Deleuze, *J. Clean. Prod.* **2015**, *91*, 180–186.
- [137] S. S. Olivier Jolliet, Myriam Saadé-Sbeih, Pierre Crettaz, Nicole Jolliet-Gavin, *Analyse Du Cycle de Vie Comprendre et Réaliser Un Écobilan*, **2005**.
- [138] B. P. Weidema, C. Bauer, R. Hischier, C. Mutel, T. Nemecek, J. Reinhard, C. O. Vadenbo, G. Wernet, *Overview and Methodology: Data Quality Guideline for the Ecoinvent Database Version 3*, **2013**.
- [139] M. A. J. Huijbregts, Z. J. N. Steinmann, P. M. F. Elshout, G. Stam, F. Verones, M. Vieira, M. Zijp, A. Hollander, R. van Zelm, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2017**, *22*, 138–147.
- [140] S. Manfredi, K. Allacker, K. Chomkhamisri, N. Pelletier, D. Maia De Souza, *Product Environmental Footprint (PEF) Guide Institute for Environment and Sustainability (IES) Product Environmental Footprint Guide; CONSOLIDATED VERSION*, **2012**.
- [141] C. Bulle, M. Margni, L. Patouillard, A.-M. Boulay, G. Bourgault, V. De Bruille, V. Cao, M. Hauschild, A. Henderson, S. Humbert, et al., *Int. J. Life Cycle Assess.* **2019**, *24*, 1653–1674.
- [142] "CML-IA Characterisation Factors - Leiden University," can be found under <https://www.universiteitleiden.nl/en/research/research-output/science/cml-ia-characterisation-factors>, **n.d.**
- [143] V. Z. R. Goedkoop M, Heijungs R, Huijbregts M, De Schryver A, Struijs J, *A Life Cycle Impact Assessment Method Which Comprises Harmonised Category Indicators at the Midpoint and the Endpoint Level*, **2009**.
- [144] M. A. J. Huijbregts, Z. J. N. Steinmann, P. M. F. Elshout, G. Stam, F. Verones, M. D. M. Vieira, A. Hollander, M. Zijp, R. van Zelm, *A Harmonized Life Cycle Impact Assessment Method at Midpoint and Endpoint Level*, **2016**.
- [145] E. Furuholt, *Resour. Conserv. Recycl.* **1995**, *14*, 251–263.
- [146] B. W. Vigon, D. A. Tolle, D. P. Evers, S. L. Freeman, K. K. Humphreys, C. F. Wend, R. Landucci, in *IECEC 96. Proc. 31st Intersoc. Energy Convers. Eng. Conf.*, IEEE, **n.d.**, pp. 2128–2133.
- [147] G. Van der Vorst, W. Aelterman, B. De Witte, B. Heirman, H. Van Langenhove, J. Dewulf, *Green Chem.* **2013**, *15*, 744.
- [148] G. Wernet, S. Conradt, H. P. Isenring, C. Jiménez-González, K. Hungerbühler, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2010**, *15*, 294–303.
- [149] S. Huebschmann, D. Kralisch, H. Loewe, D. Breuch, J. H. Petersen, T. Dietrich, R. Scholz, *Green*

- Chem.* **2011**, *13*, 1694–1707.
- [150] H. A. van Kalker, A. L. Blom, F. P. J. T. Rutjes, M. A. J. Huijbregts, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1255.
- [151] D. Kralisch, D. Ott, D. Gericke, *Green Chem.* **2015**, *17*, 123–145.
- [152] F. Piccinno, R. Hischer, S. Seeger, C. Som, *J. Clean. Prod.* **2016**, DOI 10.1016/j.jclepro.2016.06.164.
- [153] M. J.-L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2496–2504.
- [154] L. Ferrand, Y. Tang, C. Aubert, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, M. Petit, M. Amatore, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2062–2065.
- [155] I. Šolić, H. X. Lin, R. W. Bates, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4434–4436.
- [156] R. Jin, Y. Chen, W. Liu, D. Xu, Y. Li, A. Ding, H. Guo, Y. Kuang, H. Guo, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9909–9912.
- [157] P. Wessig, G. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4524–4526.
- [158] J. Barluenga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2823–2826.
- [159] K. Pati, C. Michas, D. Allenger, I. Piskun, P. S. Coutros, G. dos P. Gomes, I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11706–11717.
- [160] T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3511–3517.
- [161] T.-I. Ho, A. Elangovan, H.-Y. Hsu, S.-W. Yang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 8626–8633.
- [162] H.-C. Shen, J.-M. Tang, H.-K. Chang, C.-W. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10113–10116.
- [163] E. B. Stephens, J. M. Tour, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2420–2427.
- [164] Y. Wang, D. J. Burton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5295–5298.
- [165] S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347–1353.
- [166] K. Naveen, A. Nandakumar, P. Perumal, *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *47*, 1633–1642.
- [167] Z. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7485–7487.
- [168] C.-X. Xu, C.-H. Ma, F.-R. Xiao, H.-W. Chen, B. Dai, *Chinese Chem. Lett.* **2016**, *27*, 1683–1685.
- [169] J. M. W. Chan, J. R. Tischler, S. E. Kooi, V. Bulović, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5659–5666.
- [170] D. Xu, R. Jin, W. Liu, F. Ba, Y. Li, A. Ding, H. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3235–3238.
- [171] C. Glaser, *Ann. der Chemie und Pharm.* **1870**, *154*, 137–171.

- [172] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320–3321.
- [173] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [174] F. Eckert, I. Leito, I. Kaljurand, A. Kütt, A. Klamt, M. Diedenhofen, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 799–810.
- [175] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361.
- [176] I. Owczarek, K. Blazej, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2003**, *32*, 1411–1427.
- [177] J. Gicquiaud, A. Hacıhasanoğlu, P. Hermange, J. Sotiropoulos, P. Y. Toullec, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2025–2030.
- [178] M. Jacobert, O. Provot, J.-F. Peyrat, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3775–3787.
- [179] A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024–15025.
- [180] A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- [181] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [182] P. Y. Toullec, V. Michelet, in *Top. Curr. Chem.*, **2011**, pp. 31–80.
- [183] P. A. Byrne, S. Kobayashi, E.-U. Würthwein, J. Ammer, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1499–1511.
- [184] W. Yang, J. H. S. K. Monteiro, A. de Bettencourt-Dias, V. J. Catalano, W. A. Chalifoux, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 10427–10430.
- [185] A. D. Senese, W. A. Chalifoux, *Molecules* **2019**, *24*, DOI 10.3390/molecules24010118.
- [186] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 614–620.
- [187] M. Ōki, **2007**, pp. 1–81.
- [188] F. Eckert, I. Leito, I. Kaljurand, A. Kütt, A. Klamt, M. Diedenhofen, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 799–810.
- [189] W. Xie, G. Jiang, H. Liu, J. Hu, X. Pan, H. Zhang, X. Wan, Y. Lai, D. Ma, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924–12927.
- [190] X. Hong, H. B. Küçük, M. S. Maji, Y.-F. Yang, M. Rueping, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13769–13780.
- [191] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.

- [192] F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, M. Pupier, A. Alexakis, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 5561–5583.
- [193] M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, *2010*, 2189–2192.
- [194] P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413.
- [195] Y. Tang, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, R. A. Kemp, *Inorganica Chim. Acta* **2006**, *359*, 775–781.
- [196] L. Friedman, J. Chlebowski, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1636–1638.
- [197] A. Hospital, C. Gibard, C. Gaulier, L. Nauton, V. Théry, M. El-Ghozzi, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 6803.
- [198] S. Sasaki, F. Murakami, M. Murakami, M. Watanabe, K. Kato, K. Sutoh, M. Yoshifuji, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2664–2672.
- [199] X. Cheng, R. Goddard, G. Buth, B. List, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 5079–5081.
- [200] R. C. Samanta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460–1463.
- [201] V. B. Birman, A. L. Rheingold, K.-C. Lam, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 125–131.
- [202] L. Villar, U. Uria, J. I. Martínez, L. Prieto, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535–10538.
- [203] Z. Man, H. Dai, Y. Shi, D. Yang, C.-Y. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4962–4965.
- [204] R. Irie, A. Tanoue, S. Urakawa, T. Imahori, K. Igawa, T. Matsumoto, K. Tomooka, S. Kikuta, T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1343–1345.
- [205] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271–272.
- [206] C. Uncuta, E. Bartha, D. Gherase, F. Teodorescu, C. Draghici, D. Cavagnat, N. Daugey, D. Liotard, T. Buffeteau, *Chirality* **2010**, *22*, E115–E122.
- [207] T. Otani, K. Ueki, K. Cho, K. Kanai, K. Tateno, T. Saito, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7895–7898.
- [208] U. Biermann, R. Koch, J. O. Metzger, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 3076–3079.
- [209] W.-H. Mu, G. A. Chasse, D.-C. Fang, *Organometallics* **2009**, *28*, 5848–5856.
- [210] M. Tobisu, H. Nakai, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471–5475.
- [211] N. Kadoya, M. Murai, M. Ishiguro, J. Uenishi, M. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 512–514.
- [212] T. Shibata, N. Uno, T. Sasaki, K. S. Kanyiva, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6266–6272.

- [213] S. Huang, Z. Chen, H. Mao, F. Hu, D. Li, Y. Tan, F. Yang, W. Qin, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1121–1129.
- [214] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512.
- [215] P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 229–281.
- [216] Y.-B. Wang, P. Yu, Z.-P. Zhou, J. Zhang, J. Wang, S.-H. Luo, Q.-S. Gu, K. N. Houk, B. Tan, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 504–513.
- [217] M. Dell'Acqua, V. Pirovano, S. Peroni, G. Tseberlidis, D. Nava, E. Rossi, G. Abbiati, *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1425–1433.
- [218] J. Aziz, G. Frison, P. Le Menez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3425–3436.
- [219] Z.-F. Xu, X. Yu, D. Yang, C.-Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3161.
- [220] J. M. Mitchell, W. S. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2039–2041.
- [221] F. Zhou, D.-S. Wang, T. G. Driver, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3463–3468.
- [222] R. Mancuso, I. Ziccarelli, D. Armentano, N. Marino, S. V. Giofrè, B. Gabriele, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3506–3518.
- [223] C. Depken, F. Krätzschar, A. Breder, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 314–318.
- [224] M. J. Raymond, C. S. Slater, M. J. Savelski, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1826.
- [225] H. Althaus, M. Chudacoff, R. Hischer, N. Jungbluth, M. Osses, A. Primas, *Life Cycle Inventories of Chemicals. Ecoinvent Report No. 8, v2.0*, Dübendorf, **2007**.
- [226] E. W. Lemmon, M. O. McLinden, and D. G. Friend, *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database*, National Institute Of Standards And Technology, **2017**.
- [227] M. Thirumaleshwar, *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*, Dorling Kindersley, **2009**.
- [228] M. Caduff, M. A. J. Huijbregts, A. Koehler, H.-J. Althaus, S. Hellweg, *J. Ind. Ecol.* **2014**, *18*, 393–406.
- [229] P. J. Linstrom, W. G. Mallard, *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69*, Gaithersburg MD, **2019**.
- [230] US EPA, **2019**.
- [231] E. Paul, M. L. Laval, M. Sperandio, *Environ. Technol.* **2001**, *22*, 1363–1371.

- [232] T. G. Poulsen, J. A. Hansen, *Waste Manag. Res.* **2003**, *21*, 19–28.
- [233] P. P. Kalbar, I. Muñoz, M. Birkved, *Sci. Total Environ.* **2018**, *622–623*, 1649–1657.
- [234] R. Michel, *Feuerungstechnik, Energie Und Umwelt.*, Verlag Gustav Kopf, **1938**.
- [235] G. Doka, *Zyw. Czlowieka I Metab.* **2003**, 97.
- [236] I. Muñoz, N. Otte, G. Van Hoof, G. Rigarlsford, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2017**, *22*, 986–1004.
- [237] G. Wernet, S. Hellweg, S. Papadokostantakis, K. Hungerbuhler, *Environmental Sci. Technol.* **2008**, *42*, 6717–6722.
- [238] G. Wernet, S. Papadokostantakis, S. Hellweg, K. Hungerbühler, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1826.
- [239] G. Wernet, S. Hellweg, K. Hungerbühler, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2012**, *17*, 720–728.
- [240] R. Luque, F. L.-Y. Lam, *Sustainable Catalysis: Energy-Efficient Reactions and Applications*, Wiley-VCH, **2017**.
- [241] A. Wurtz, *Bull. la Société Chim. Paris* **1872**, *17*, 436–442.
- [242] E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649–3650.
- [243] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [244] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [245] M. Holiyachi, S. L. Shastri, B. M. Chougala, L. A. Shastri, V. A. Sunagar, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1386–1395.
- [246] T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, et al., *Chem. - A Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161.
- [247] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837–8847.
- [248] P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101–1103.
- [249] T. Hayashi, K. Inoue, N. Taniguchi, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918–9919.
- [250] M. Sai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7091–7094.
- [251] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837–8847.
- [252] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [253] T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768–2779.

- [254] E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649–3650.
- [255] P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101–1103.
- [256] R. Song, A. A. Keller, S. Suh, *Environ. Sci. Technol.* **2017**, *51*, 10777–10785.
- [257] O. M. Morales-Gonzalez, M. Escribà-Gelonch, V. Hessel, *Int. J. Life Cycle Assess.* **2019**, DOI 10.1007/s11367-019-01634-6.
- [258] C. Capello, S. Hellweg, K. Hungerbühler, *J. Ind. Ecol.* **2008**, *12*, 111–127.
- [259] R. K. Rosenbaum, T. M. Bachmann, L. S. Gold, M. A. J. Huijbregts, O. Jolliet, R. Juraske, A. Koehler, H. F. Larsen, M. MacLeod, M. Margni, et al., *Int. J. Life Cycle Assess.* **2008**, *13*, 532–546.
- [260] Y. Li, Y. Wang, D. Xu, R. Jin, G. Gu, H. Guo, *Synlett* **2017**, *28*, 2159–2162.
- [261] M. Bu, G. Lu, C. Cai, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 630–634.
- [262] V. Sable, K. Maindan, S. Bhilare, N. Chrysochos, C. Schulzke, A. R. Kapdi, *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 2489–2498.
- [263] A. Kamal, K. Sreekanth, P. P. Kumar, N. Shankaraiah, G. Balakishan, M. J. Ramaiah, S. N. C. V. L. Pushpavalli, P. Ray, M. P. Bhadra, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2173–2181.
- [264] Y. Chen, N. Zhang, L. Ye, J. Chen, X. Sun, X. Zhang, M. Yan, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48046–48049.
- [265] Y.-B. Wang, P. Yu, Z.-P. Zhou, J. Zhang, J. Wang, S.-H. Luo, Q.-S. Gu, K. N. Houk, B. Tan, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 504–513.
- [266] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
- [267] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 13116–13126.
- [268] R. C. Samanta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460–1463.
- [269] G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M.-C. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617–10622.
- [270] L. Villar, U. Uria, J. I. Martínez, L. Prieto, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535–10538.
- [271] T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677–2680.
- [272] T.-I. Ho, A. Elangovan, H.-Y. Hsu, S.-W. Yang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 8626–8633.
- [273] S. Mehta, J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141–1147.
- [274] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Synthesis (Stuttg.)* **2004**, *2004*, 1869–1873.

- [275] C.-W. Li, C.-I. Wang, H.-Y. Liao, R. Chaudhuri, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9203–9207.
- [276] T. Watanabe, H. Abe, Y. Mutoh, S. Saito, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 11545–11549.
- [277] W. Liu, J. Chen, R. Jin, D. Xu, Y. Li, F. Ba, G. Gu, Y. Kuang, H. Guo, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 852–855.
- [278] Y. Wang, D. J. Burton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5295–5298.
- [279] D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067.
- [280] T. Xiao, X. Dong, Y. Tang, L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3195–3199.
- [281] J. Monot, M. M. Brahmi, S.-H. Ueng, C. Robert, M. D.-E. Murr, D. P. Curran, M. Malacria, L. Fensterbank, E. Lacôte, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4914–4917.
- [282] Y. Terao, H. Wakui, M. Nomoto, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5236–5243.
- [283] A. Onkelinx, F. C. De Schryver, L. Viaene, M. Van der Auweraer, K. Iwai, M. Yamamoto, M. Ichikawa, H. Masuhara, M. Maus, W. Rettig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2892–2902.
- [284] D. Schaarschmidt, M. Grumbt, A. Hildebrandt, H. Lang, *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6676–6685.
- [285] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- [286] D. M. . Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, K. Nesbitt, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 413–423.
- [287] M. Lukeman, H. Simon, P. Wan, Y.-H. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11281–11293.
- [288] L. Kong, X. Han, P. Jiao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14113–14116.
- [289] M. Zhuang, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1460.
- [290] J. Liu, Y. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4742–4745.
- [291] M. M. Hansmann, A. López-Andarias, E. Rettenmeier, C. Egler-Lucas, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, C. Romero-Nieto, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 1196–1199.
- [292] P. C. Too, S. Chiba, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7634.
- [293] R. Sanz, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. A. Rashid, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7427–7429.
- [294] J. H. Park, S. V. Bhilare, S. W. Youn, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228–2231.

