



HAL
open science

Étude de carbolithiations intramoléculaires : contrôle de la diastéréosélectivité et désymétrisation de diynes

Kim Uyen Ly

► **To cite this version:**

Kim Uyen Ly. Étude de carbolithiations intramoléculaires : contrôle de la diastéréosélectivité et désymétrisation de diynes. Chimie organique. Le Mans Université, 2022. Français. NNT : 2022LEMA1001 . tel-03711399

HAL Id: tel-03711399

<https://theses.hal.science/tel-03711399>

Submitted on 1 Jul 2022

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 DE DOCTORAT DE

LE MANS UNIVERSITE
COMUE UNIVERSITÉ BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596
Matière, Molécules, Matériaux
Spécialité : Chimie Moléculaire et Macromoléculaire

Par

Kim Uyen LY

Étude de carbolithiations intramoléculaires : Contrôle de la diastéréosélectivité et désymétrisation de diynes

Thèse présentée et soutenue à Le Mans, le 27 Janvier 2022
Unité de recherche : Institut des Molécules et Matériaux du Mans, CNRS-UMR 6283
Thèse N° : 2022LEMA1001

Rapporteurs avant soutenance :

Xavier BUGAUT Professeur, Université de Strasbourg
Muriel DURANDETTI Maître de conférences HDR, Université de Rouen

Composition du Jury :

Directrice de thèse : Anne-Sophie CASTANET Professeur, Le Mans Université
Encadrante de thèse : Anne BOUSSONNIERE Maître de conférences, Le Mans Université

Invité(s)

Catherine GAULON-NOURRY Maître de conférences HDR, Le Mans Université

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
PRINCIPALES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION GENERALE	9
Chapitre 1 - Désymétrisation énantiosélective de diynes	11
1. Introduction	13
2. Cycloadditions	13
2.1. Cycloadditions 2+2+2	13
2.2. Cycloadditions 3+2 catalysées au cuivre	22
2.3. Autres cycloadditions	37
3. Additions	40
3.1. Lactonisations.....	40
3.2. Hydroaminations	47
3.3. Autres réactions d'addition	50
4. Conclusion	58
Chapitre 2 - Etude de la diastéréosélectivité <i>E/Z</i> de la carbolithiation intramoléculaire	59
1. Introduction	61
2. Bibliographie – Carbolithiation intramoléculaire sur triple liaison	61
3. Etude de la carbolithiation intramoléculaire d'aryllithiens homopropargyliques	77
3.1. Synthèse des substrats	78
3.1.1. Synthèse des substrats de la famille A.....	78
3.1.2. Synthèse des substrats de la famille B	82
3.1.3. Synthèse des substrats de la famille C	87
3.1.4. Synthèse du substrat de la famille D.....	92
3.2. Etude de la carbolithiation intramoléculaire d'aryllithiens <i>o</i> -homopropargyliques..	94
3.2.1. Etude expérimentale de la carbolithiation des substrats 68 , 76 et 88	94
3.2.2. Etude DFT de la carbolithiation des substrats 68 et 76	102

3.2.3.	Carbolithiation des substrats OMOM, amine et alcool.....	106
3.2.4.	Carbolithiation du substrat carbamate 91	108
3.2.5.	Carbolithiation des substrats éthers silylés	112
Chapitre 3 - Etude de la carbolithiation désymétrisante de diynes.....		125
1.	Introduction	127
2.	Bibliographie – Carbolithiation intramoléculaire énantiosélective.....	129
3.	Préparation des ligands chiraux pour la carbolithiation.....	139
3.1.	Préparation de ligands diamine	139
3.2.	Préparation d'un ligand diéther.....	140
3.3.	Préparation de ligands aminoéther.....	140
4.	Etude de la désymétrisation des dialcynes de la famille E.....	143
4.1.	Synthèse des substrats de la famille E	143
4.2.	Carbolithiation des substrats méthoxy-diynes (famille E).....	146
5.	Etude de la désymétrisation des dialcynes de la famille F.....	152
5.1.	Synthèse des substrats de la famille F.....	152
5.2.	Carbolithiation du substrat méthyl-diyne (famille F)	158
6.	Conclusion.....	164
CONCLUSION GENERALE		165
PARTIE EXPERIMENTALE		167
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES AND NOTES		289

REMERCIEMENTS

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de l'équipe « Méthodologie et Synthèse Organique » (MSO) de l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM), Le Mans Université.

Avant toute chose, j'adresse mes remerciements à Pr Xavier BUGAUT, Dr Muriel DURANDETTI et Dr Catherine GAULON-NOURRY, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membres du jury de cette thèse.

Je tiens à exprimer tout ma sincère gratitude à ma directrice de thèse, Pr Anne-Sophie CASTANET, qui m'a accueillie dans l'équipe et m'a guidé tout au long de ma thèse. Je la remercie pour son encadrement et pour ses nombreux conseils qui m'ont permis de progresser dans la recherche. J'adresse également ma profonde reconnaissance à mon encadrante de thèse, Dr Anne BOUSSONNIERE, pour son encadrement dynamique et volontaire, ainsi que sa grande disponibilité durant mon travail de thèse, c'est aussi grâce à elle que la partie des calculs DFT a été réalisée dans cette thèse. Je les remercie encore pour leurs aides précieuses dans la rédaction de ce manuscrit malgré leurs emplois du temps très chargés.

Je remercie également Mme. Anne-Caroline CHANY pour ses soutiens et son encadrement quand je travaillais avec elle tout au début de mes séjours de Master 2 en France.

Je remercie tous les membres de l'équipe MSO, en particulier Frédéric LEGROS dont l'aide efficace et le professionnalisme m'ont permis d'effectuer ce travail dans de bonnes conditions.

Ma reconnaissance va également à Sullivan BRICAUD pour le service de RMN ainsi qu'à Patricia GANGNERY et Alexandre BENARD pour les analyses de spectrométrie de masse.

Je désire aussi remercier mes collègues de laboratoire, en particulier, Sigrid, Florian, Meng, Clément, Sylvain, Ophélie et Axelle pour leur encouragements et pour les discussions qui me changeaient les idées.

J'aimerais remercier également mes amis Alexandre, Meng et Ismaël pour les moments agréables pendant mes séjours en France.

Je voudrais exprimer aussi un grand merci à mes amis vietnamiens Tuan Anh, Tuong Vy et Huu Van pour m'accompagner, m'encourager durant les moments difficiles et pour partager avec moi les fous rires à chaque fois on se réunit.

Enfin, je dédie cette thèse à mes parents et à mes deux sœurs, sans qui rien n'aurait été possible ; un très grand merci pour leurs amours, leurs encouragements ainsi que leurs soutiens moraux inconditionnels tout au long de ma vie.

PRINCIPALES ABREVIATIONS

δ	Déplacement chimique
AcOH	Acide acétique
Ar	Aryle
BINMOL	1,1'-Binaphthalene-2- α -arylmethanol-2'-ol)
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL	1,1'-Bi-naphtol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bn	Benzyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CuAAC	Cycloaddition 3+2 entre un azoture et un alcyne catalysé au cuivre (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition)
CyH	Cyclohexane
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Ratio diastéréoisomérique
E ⁺	Electrophile
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	Excès énantiomériques
éq.; equiv	Equivalent
er	Ratio énantiomérique
Et	Ethyle
EWG	Electron withdrawing group
h	Heure(s)
Hex	Hexane
HMDS	Hexaméthylidisilazane

HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
Hz	Hertz
<i>i</i> Bu	Isobutyle
<i>i</i> Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
j	Jour(s)
<i>J</i>	Constante de couplage spin-spin
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Litt.	Littérature
Me	Méthyle
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyl
M.p.	Point de fusion
n	Nombre de mole
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
<i>n</i> Bu	Butyle
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PE	Ether de pétrole
Ph	Phényle
PhPyBox	(4 <i>S</i>)-4-phenyl-2-[6-[(4 <i>S</i>)-4-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]pyridin-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-oxazole
ppm	Parties par million
Rdt	Rendement
<i>R_f</i>	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
<i>s</i> Bu	<i>sec</i> -Butyle
Solphos	7,7'-Bis-(diphenylphosphino)-3,3',4,4'-tetrahydro-4,4'-diméthyl-8,8'-bi(2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine)

T °C	Température
ta	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate (CF ₃ SO ₃) ⁻
TIPS	Triisopropylsilane
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> tétraméthyléthylènediamine
TMS	Tétraméthylsilane
Tol-BINAP	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
<i>t</i> _R	Temps de rétention
TriP	2,4,6-triisopropylphényle
Ts	Tosyle (CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)
Xyl-BINAP	2,2'-Bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl

INTRODUCTION GENERALE

La réaction de carbométallation se définit comme l'addition d'une espèce organométallique sur une double ou triple liaison carbone-carbone non-activée. Elle conduit à la formation simultanée d'une nouvelle liaison carbone-carbone et d'une liaison carbone-métal. Cette dernière peut ensuite être engagée dans des transformations variées telles que l'attaque sur différents électrophiles, des transmétalements ou encore des réactions de couplage. La carbométallation d'alcynes est notamment reconnue comme un outil particulièrement performant pour la construction d'alcènes tri- et tétrasubstitués hautement fonctionnalisés avec un bon stéréocontrôle de la configuration *E/Z*.¹

La carbolithiation est une des réactions de carbométallation les plus développées. Sa version intramoléculaire a d'ailleurs démontré son efficacité dans la préparation de nombreux carbo- et hétérocycles de quatre à six chaînons. La carbolithiation d'alcènes a, par ailleurs, fait l'objet de nombreuses études visant la formation énantiosélective d'un carbone asymétrique à partir d'un carbone sp^2 de double liaison carbone-carbone non-activée. L'utilisation de ligands chiraux du lithium, telle que la très populaire (–)-spartéine, a permis la mise au point de ces carbolithiations énantiosélectives d'alcènes aussi bien en version intra- qu'intermoléculaire.² Parmi les différentes stratégies en synthèse asymétrique, la désymétrisation de composés achiraux ou *méso* représente une voie intéressante. Elle consiste à générer une chiralité sur un substrat présentant deux groupements fonctionnels énantiotopes en modifiant sélectivement l'un d'entre eux.³ La désymétrisation a été appliquée avec succès à la construction énantiosélective de centres stéréogènes (chiralité centrale) mais aussi de molécules présentant une chiralité axiale ou planaire. Dans le cas de la désymétrisation de composés di-insaturés (diènes ou diynes), elle permet de générer un centre asymétrique, carboné ou hétéroatomique, adjacent ou à distance des liaisons multiples énantiotopes réactives. La désymétrisation est d'ailleurs pour certains hétéroatomes stéréogènes, tels que le silicium, la seule voie d'accès à des composés énantioenrichis. Plus encore que dans le cas de diènes, la désymétrisation de

¹ Marek, I.; Minko, Y. Carbometallation Reactions. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; John Wiley & Sons, Ltd, 2014; pp 763–874. doi:10.1002/9783527655588.ch10

² Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 313–322. doi:10.3762/bjoc.9.36

³ Willis, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1999**, No. 13, 1765–1784. doi:10.1039/A906269B; Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (12), 7330–7396. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00094

diynes est un challenge synthétique important. En effet, la géométrie linéaire des triples liaisons n'est pas favorable à la discrimination énantiotope entre les deux insaturations. Par ailleurs, aucun exemple de désymétrisation de diynes faisant intervenir des réactifs organométalliques polaires n'est à ce jour connu.

L'objectif initial de cette thèse est l'évaluation de réactions de carbolithiations intramoléculaires pour la désymétrisation de diynes afin de générer un centre stéréogène en position bis-propargylique. Il est envisagé d'utiliser des ligands bidentes chiraux, capables de chélater le lithium, pour induire l'énantiosélectivité lors de la carbolithiation. Avant de pouvoir réaliser cette étude, un examen de la diastéréosélectivité *E/Z* de ces cyclisations a été mené sur des substrats mono-insaturés. L'influence du substituant propargylique X sur le cours stéréochimique de la réaction a plus particulièrement été évaluée (Schéma 1). Cette étude a concentré finalement la plus grande partie des travaux de cette thèse.

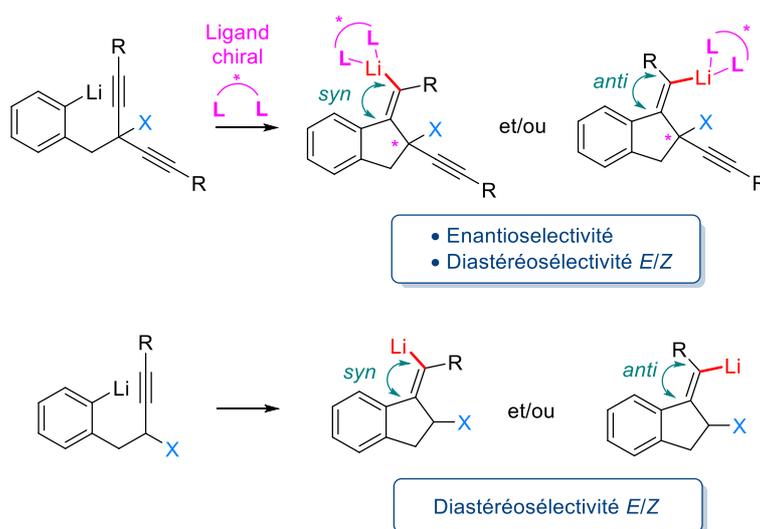


Schéma 1

Le chapitre 1 de ce manuscrit est une présentation exhaustive de tous les travaux de la littérature portant sur la désymétrisation de diynes. Le chapitre 2, après un état de l'art sur la carbolithiation intramoléculaire d'alcyne et plus particulièrement sur les aspects de *syn*, et *anti*-addition dans ces réactions, détaille les résultats de notre propre étude sur cette diastéréosélectivité *E/Z* pour des substrats mono-insaturés. Enfin, le chapitre 3 est dédié au développement de la cyclisation désymétrisante, avec en amont un rappel des différentes carbolithiations intramoléculaires énantiosélectives, développées précédemment dans la littérature.

Chapitre 1

Désymétrisation enantiosélective de diynes

1. Introduction

Ce chapitre bibliographique est dédié à la présentation de l'ensemble des travaux de la littérature concernant la désymétrisation de substrats diynes, c'est-à-dire dont les deux fonctions énantiotopes sont des triples liaisons carbone-carbone,³ et ce quelle que soit la nature de l'élément stéréogène généré (centre carboné, hétéroatomique, ou axe ou plan de chiralité). Ces études seront présentées dans deux grandes parties. En premier lieu, seront discutés les travaux de cycloadditions asymétriques puis dans un second temps, les réactions d'additions énantiosélectives par activation électrophile de la triple liaison carbone-carbone.

2. Cycloadditions

2.1. Cycloadditions 2+2+2

La cycloaddition 2+2+2 permet la construction de cycles aromatiques à 6 chaînons par réactions entre trois triples liaisons.⁴ Dans les études de désymétrisation de diynes par cycloaddition 2+2+2, deux stratégies ont été utilisées (Schéma 2):

1) le diyne à désymétriser porte une troisième triple liaison et la réaction de cycloaddition s'effectue entre une des triples liaisons énantiotopes, le bras portant la triple liaison additionnelle et un partenaire alcyne.

2) le diyne à désymétriser réagit, par une de ses triples liaisons énantiotopes, avec un partenaire 1,6-diyne

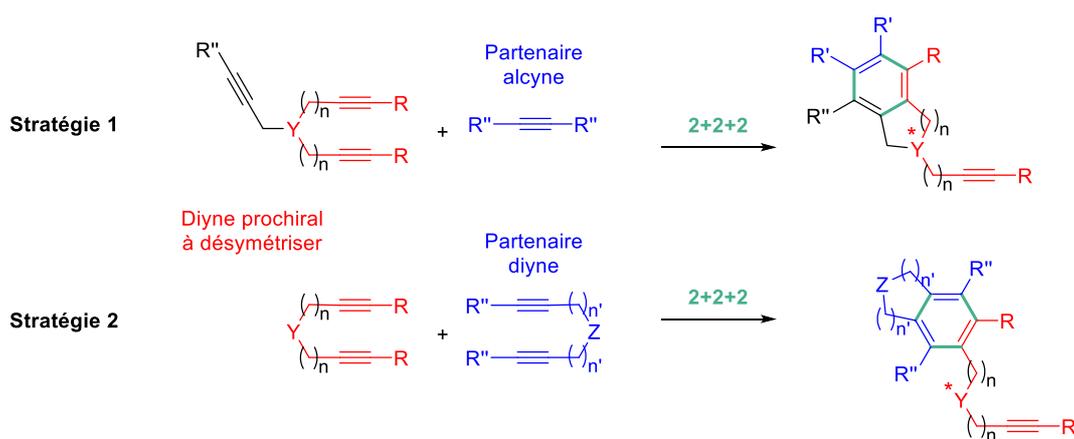


Schéma 2

⁴ Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (7), 3430–3444. doi:10.1039/C1CS15029D

En 1994, Mori décrit les tous premiers travaux sur la désymétrisation de diynes. Sa stratégie repose sur la cycloaddition 2+2+2 entre l'acétylène et un système diyne porté par une amine bis-propargylique prochirale (Schéma 3).⁵

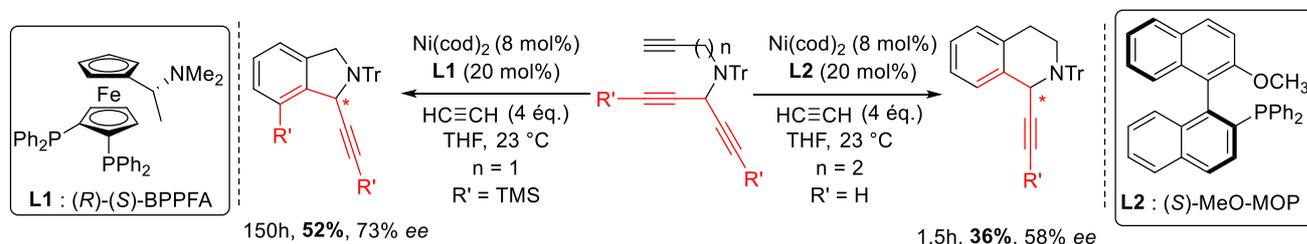


Schéma 3

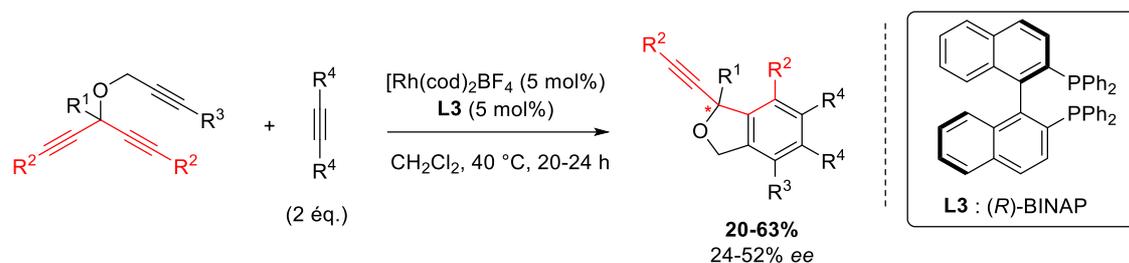
La désymétrisation s'effectue par la réaction sélective d'une des deux triples liaisons carbone-carbone disubstituées énantiotopes portées par le carbone en α de la fonction amine. Cette dernière doit présenter un substituant encombré (Tr) pour atteindre de bons niveaux d'énantiosélectivité. L'induction asymétrique est permise par l'association d'un catalyseur au nickel et d'un ligand chiral de type ferrocène bis-phosphine. Des diynes 1,6 et 1,7 ont été engagés dans cette cycloaddition énantiosélective pour mener respectivement à des isoindolines et des isoquinolines énantioenrichies. Dans le premier cas, les meilleurs résultats sont observés lorsque les deux triples liaisons énantiotopes sont substituées par un groupement silylé ($R' = \text{TMS}$). L'utilisation d'un ligand de type ferrocène bis-phosphine chiral **L1** mène alors au meilleur excès énantiomérique de 73%. Concernant les isoquinolines, seul le substrat de type triyne terminal ($R' = \text{H}$) conduit efficacement au produit de cycloaddition avec un excès énantiomérique maximum de 58% obtenu avec le ligand monophosphine **L2**.

Après ces premiers travaux, plusieurs groupes de recherche se sont attelés au développement de cycloadditions 2+2+2 désymétrisantes en remplaçant toutefois le catalyseur au nickel par des complexes de rhodium.

Dans la continuité des travaux de Mori, le groupe de Ratovelomanana-Vidal et Michelet a étudié cette cycloaddition en série éther pour conduire à des 1,3-dihydrobenzofuranes (Schéma 4).⁶

^{5a} Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (21), 6133–6135. doi:10.1021/jo00100a003; ^b *Heterocycles* **1997**, *44* (Copyright © 2021 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 443–457

⁶ Ye, F.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Catal. Commun.* **2018**, *107*, 78–81. doi:10.1016/j.catcom.2017.12.008



Des résultats modérés en termes de rendement et d'énantiosélectivité ont été obtenus après réaction de systèmes 1,6-diène avec différents partenaires alcynes symétriques. Après optimisation des conditions réactionnelles, le catalyseur $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ associé au **L3** conduit à des rendements compris entre 20 et 63% pour une gamme d'excès énantiomériques allant de 24 à 52%.

En amont, le groupe de Tanaka avait démontré l'efficacité d'un complexe de rhodium chiral à catalyser de manière énantiosélective une séquence de transestérification – cycloaddition 2+2+2 à partir d'alcools bis-propargyliques prochiraux et de différents partenaires 1,6-diynes (Schéma 5).⁷

⁷ Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1307–1310. doi:10.1021/ol070179j

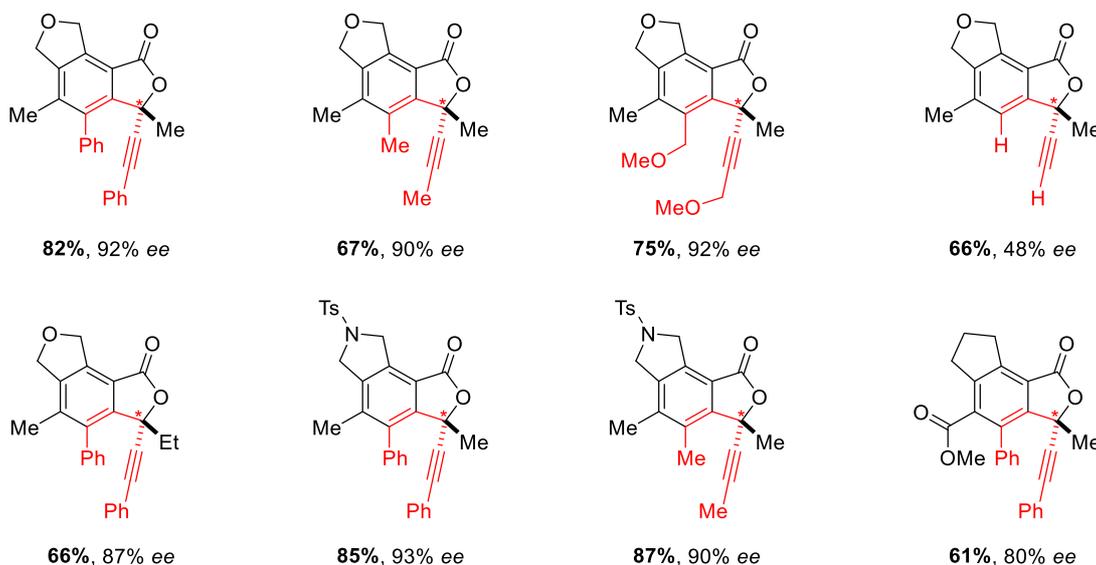
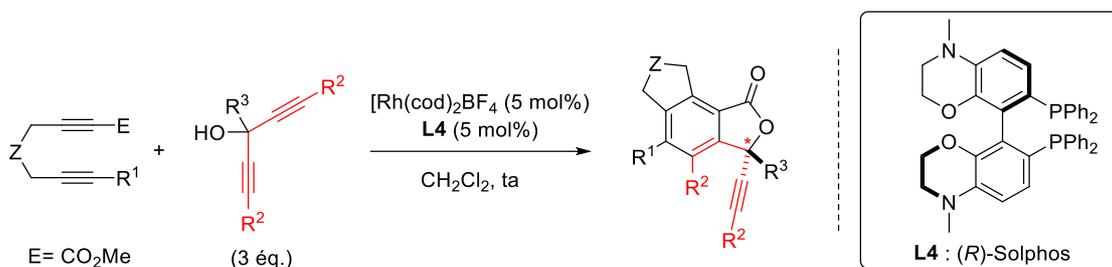


Schéma 5

La séquence débute par la transestérification entre l'alcool prochiral et une fonction ester portée par le partenaire 1,6-diyne. Cette première étape, probablement catalysée par le caractère acide de Lewis du complexe de rhodium cationique, s'avère essentielle au bon fonctionnement de la suivante, à savoir la cycloaddition 2+2+2 désymétrisante. En effet, lorsque l'alcool prochiral est masqué sous forme d'éther ou en l'absence de fonction ester sur le partenaire 1,6-diyne, la cycloaddition n'est que peu ou pas observée. Différents phtalides disubstitués ont été obtenus avec des rendements variant de 53 à 87% pour des excès de 79 à 93%. La désymétrisation d'un substrat non-substitué sur les triples liaisons ne conduit en revanche qu'à un excès énantiomérique de 48%.

La synthèse asymétrique de composés dont la chiralité est portée par un atome de phosphore est l'objet d'un intérêt grandissant depuis plusieurs décennies.⁸ Avec une approche similaire, ces mêmes auteurs ont décrit la première désymétrisation de diynes menant à des composés P-

⁸ Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23 (1), 1–46. doi:10.1016/j.tetasy.2012.01.007 et les références citées.

chiraux (Schéma 6).⁹ Il est à noter que la cycloaddition 2+2+2 est dans ce cas une réaction réellement intermoléculaire du point de vue du substrat diyne à désymétriser.

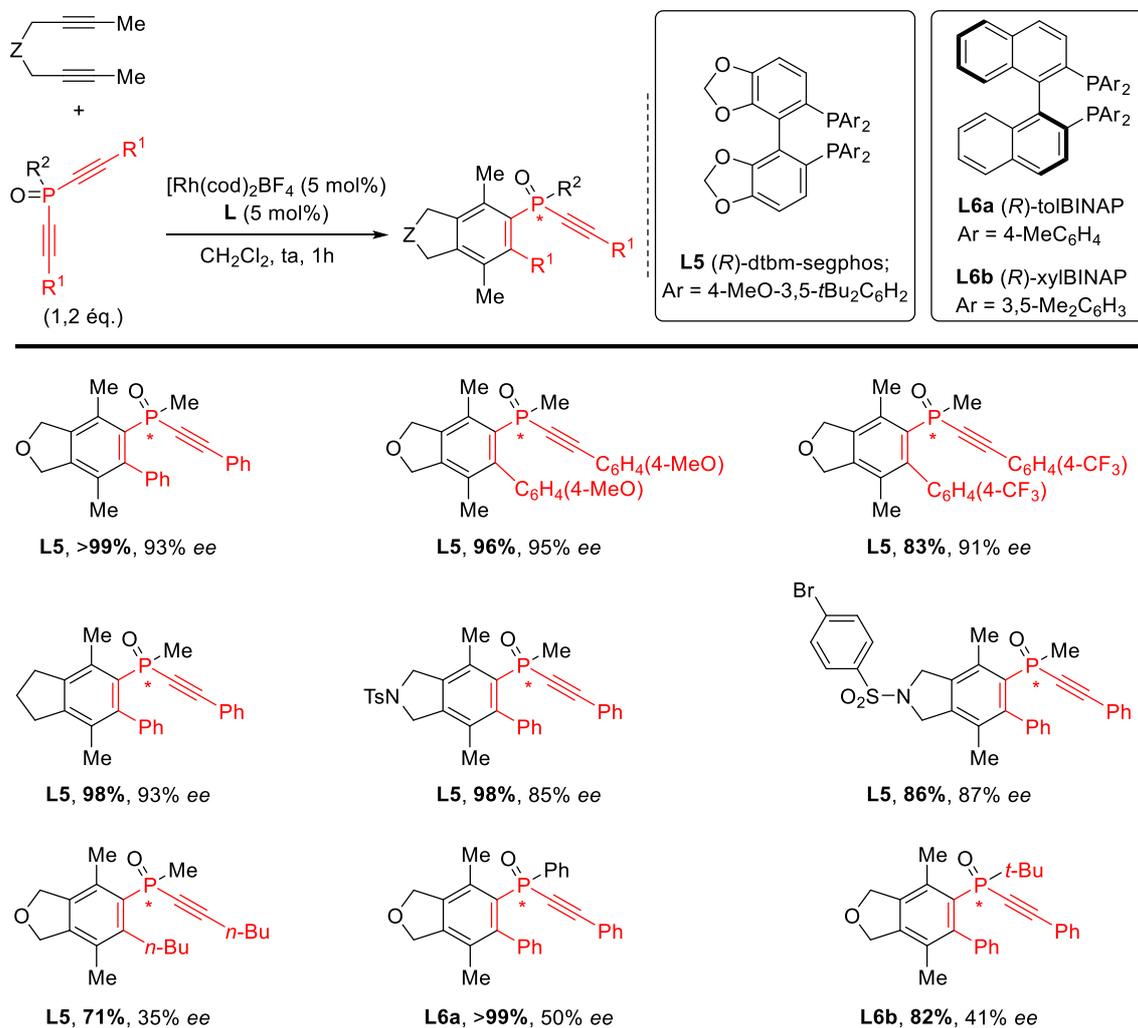
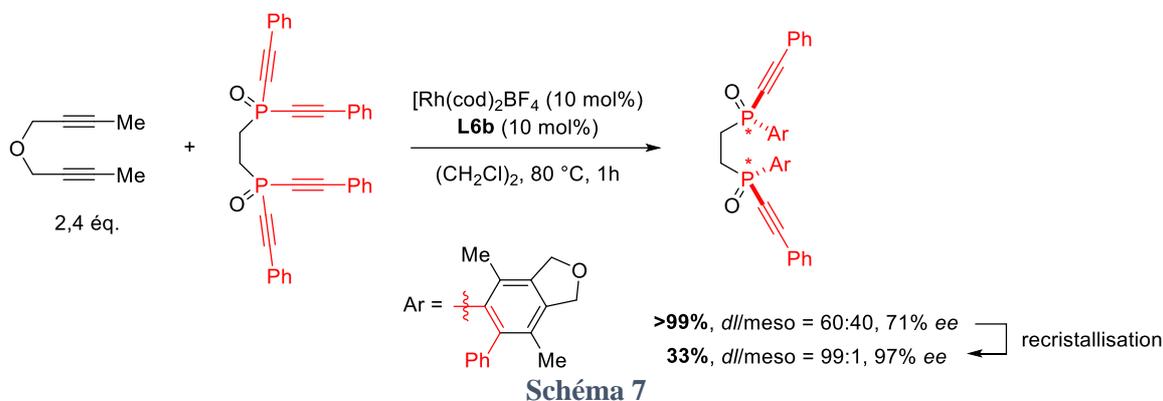


Schéma 6

Plusieurs oxydes d'alcynylarylposphine énantioenrichis ont été ainsi obtenus généralement avec d'excellent rendements et des excès énantiomériques élevés. Cependant, les variations de substituants sur l'atome de phosphore (de méthyle à phényle ou *t*-butyle) tout comme sur les triples liaisons carbone-carbone (phényle à *n*-butyle) sont néfastes pour l'énantiosélectivité de la transformation.

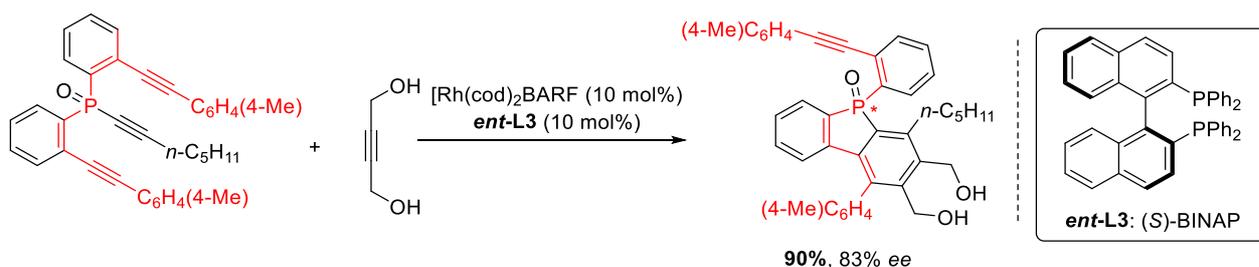
⁹ Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (18), 3410–3413. doi:10.1002/anie.200800144

Dans ces mêmes conditions, la préparation d'un composé bis-oxyde d'alcynylphosphine de symétrie C_2 , par double cycloaddition asymétrique, a également été accomplie avec succès (Schéma 7).



Après recristallisation, l'isomère méso formé à hauteur de 40% est éliminé et l'excès énantiomérique du produit ciblé augmente de 71 à plus de 99% pour un rendement de 33%.

Dans la même veine, Shibata et coll. ont décrit la préparation d'un oxyde de dibenzophosphole P-chiral par cycloaddition 2+2+2 (Schéma 8).¹⁰ Les deux triples liaisons énantiotopes ne sont dans ce cas pas directement portées par l'atome de phosphore, c'est un système 1,8-diynes qui est désymétrisé. L'unique produit issu de cette stratégie a été obtenu avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 83% à l'aide du ligand *ent*-L3.

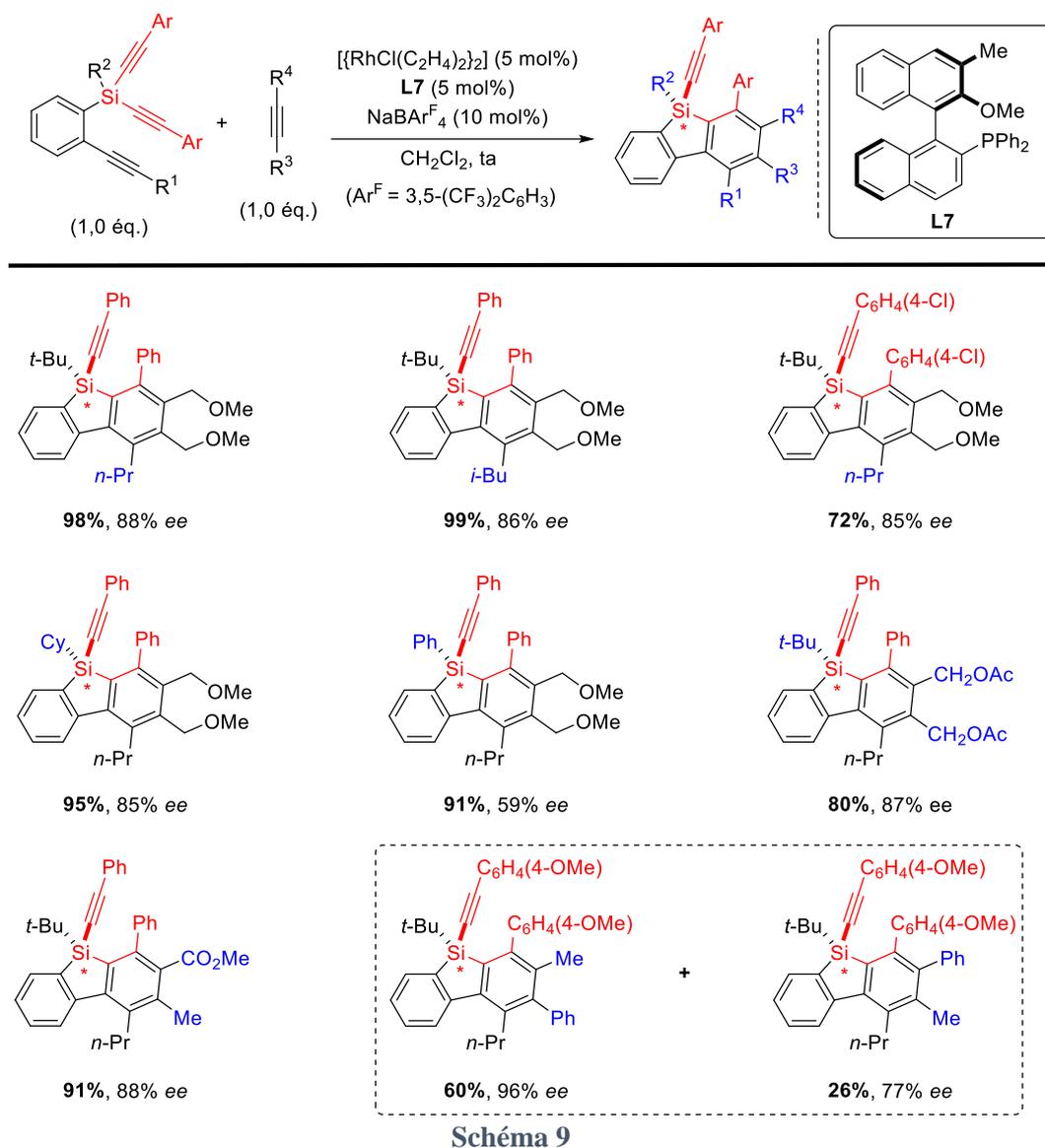


La préparation d'une autre famille de composés dont la chiralité est portée par un hétéroatome a également été envisagée. La synthèse énantiosélective de composés organosilylés Si-chiraux est un challenge qui focalise un nombre croissant de travaux de recherche.¹¹ En l'absence de substrats stables présentant une double liaison Si=C ou Si=O, la stratégie de désymétrisation

¹⁰ Tahara, Y.; Sato, T.; Matsubara, R.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T. *Heterocycles* **2016**, *93* (2), 685–704. doi:10.3987/com-15-s(t)57

¹¹ Shintani, R. *Synlett* **2018**, 29 (04), 388–396. doi:10.1055/s-0036-1591839 et références citées.

s'avère l'unique voie énantiosélective pour préparer ces composés Si-chiraux. Le groupe de Shintani et Nozaki s'est lui intéressé à la désymétrisation de bis-alcynylsilanes par cycloaddition 2+2+2 permettant l'accès à des silacycles Si-chiraux. Leur première étude a porté sur l'utilisation de partenaires alcynes pour la formation de dibenzosiloles énantioenrichis (Schéma 9).¹²

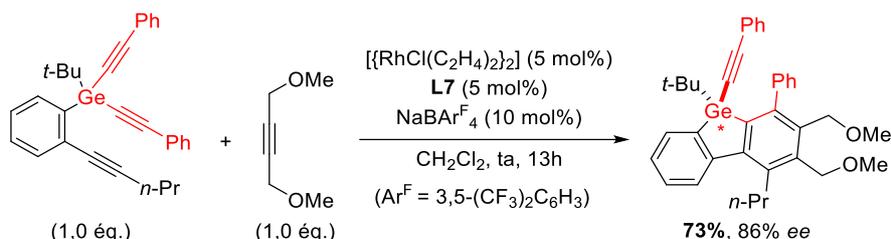


Ces composés font l'objet d'un intérêt grandissant du fait de propriétés optoélectroniques intéressantes.¹³ L'utilisation d'un ligand **L7**, dérivé du MeO-MOP **L2**, associé à un catalyseur

¹² Shintani, R.; Takagi, C.; Ito, T.; Naito, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (5), 1616–1620. doi:10.1002/anie.201409733

¹³ a Corey, J. Y. Chapter 2 - Siloles: Part 2: Silaindenes (Benzosiloles) and Silafluorenes (Dibenzosiloles): Synthesis, Characterization, and Applications. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Hill, A. F., Fink, M. J., Eds.; Academic Press, 2011; Vol. 59, pp 181–328. doi:10.1016/B978-0-12-378649-4.00002-2; b Pop, F.; Zigon,

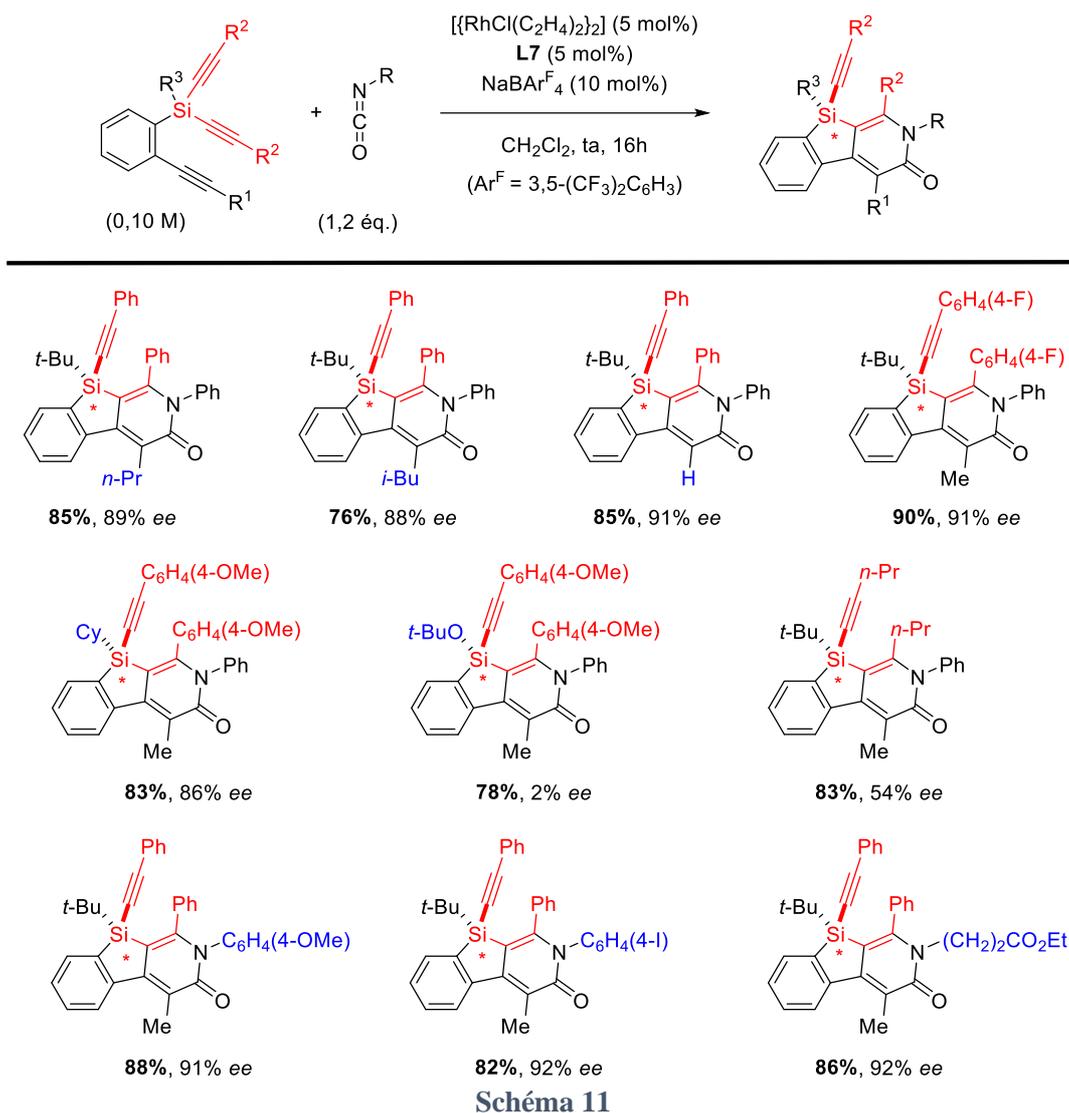
de rhodium conduit aux composés aromatiques souhaités avec généralement d'excellents rendements et énantiosélectivités pour les silanes portant un substituant *t*-butyle. Des résultats plus contrastés peuvent être observés lorsque le partenaire alcyne n'est pas symétrique du fait de la formation des deux régioisomères du produit de cycloaddition. Un exemple d'extension de la méthode à la désymétrisation d'un dérivé du germanium a également été décrit (Schéma 10).



Le passage à des partenaires de cycloaddition de type isocyanates a permis à ces mêmes auteurs de mettre au point une voie de synthèse efficace pour la préparation d'analogues arylpyridinone pontés par le silicium porteur de la chiralité (Schéma 11).¹⁴

N.; Avarvari, N. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (14), 8435–8478. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00770; ° Dang, T. T.; Nguyen, H. M. T.; Nguyen, H.; Dung, T. N.; Nguyen, M. T.; Dehaen, W. *Molecules* **2020**, *25* (3), 548. doi:10.3390/molecules25030548

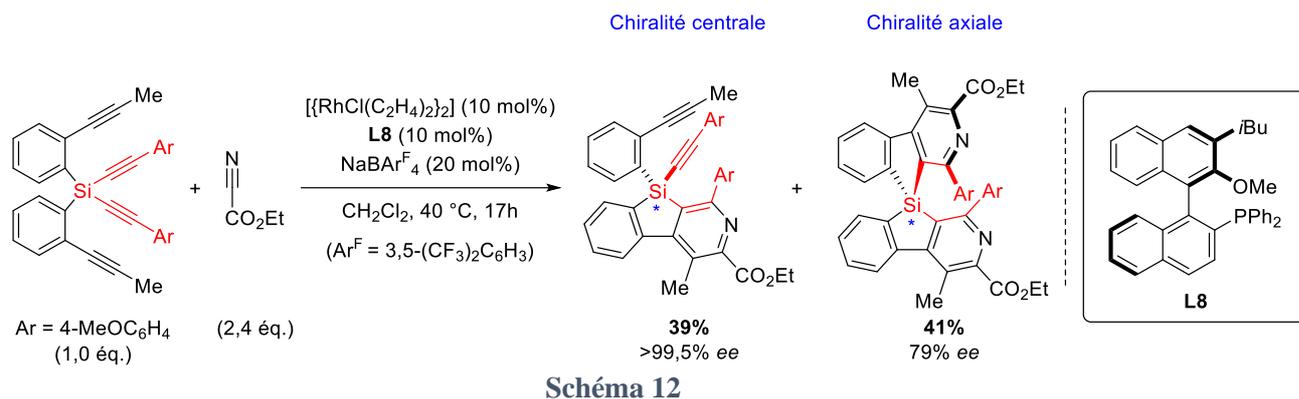
¹⁴ Shintani, R.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 1205–1211. doi:10.1039/C5SC03767K



Dans cette étude, une parfaite régiosélectivité de la cycloaddition est systématiquement observée. Les composés attendus sont isolés avec des rendements bons à excellents. De hautes énantiosélectivités sont atteintes grâce au même ligand chiral **L7**, cependant la réaction n'est pas transposable aux siloxanes ou aux diyne substitués de groupements alkyles.

Une dernière étude du groupe de Shintani et Nozaki sur la cycloaddition 2+2+2 asymétrique s'est focalisée sur la préparation de composés à chiralité axiale portée par l'atome de silicium (Schéma 12).¹⁵

¹⁵ Shintani, R.; Misawa, N.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (11), 2660–2665. doi:10.1002/chem.201605000



Les substrats silylés sont pourvus cette fois de deux bras alcynes faisant apparaître deux systèmes de 1,6-diyne pouvant chacun réagir en 2+2+2 avec un partenaire de cycloaddition de type nitrile. La réaction est effectuée avec le cyanofomate d'éthyle et mène à des bis-arylpopyridines à chiralité axiale, pontée par un atome de silicium. Bien qu'il soit difficile d'éviter la seconde cycloaddition et que cela n'était pas le but premier des auteurs, il est à souligner qu'un composé de type arylpopyridine ponté Si-chiral a été obtenu avec un rendement limité de 39% mais un excès énantiomérique excellent (> 99.5%) grâce au design d'un nouveau ligand **L8**.

2.2. Cycloadditions 3+2 catalysées au cuivre

Depuis sa découverte au début des années 2000, la cycloaddition 3+2 entre un azoture et un alcyne catalysé au cuivre (CuAAC) est devenue la réaction emblématique de la chimie click.¹⁶ Depuis, un certain nombre de recherches se sont naturellement focalisées sur le développement de versions désymétrisantes de cette cycloaddition (Schéma 13).¹⁷

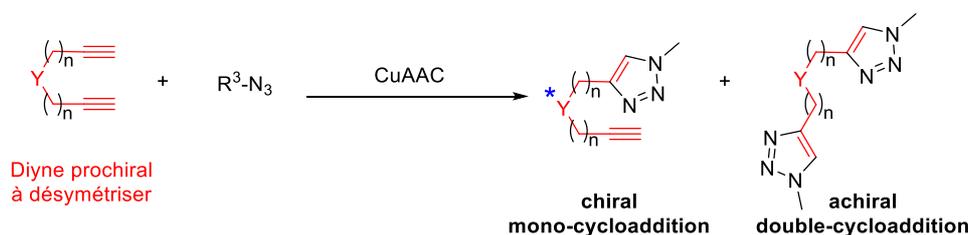


Schéma 13

Un des verrous majeurs de la mise au point d'une telle stratégie de désymétrisation de diynes par réaction intermoléculaire, est la prévention de la double cycloaddition qui mène à la

¹⁶ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. doi:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5

¹⁷ Brittain, W. D. G.; Buckley, B. R.; Fossey, J. S. *ACS Catal.* **2016**, *6* (6), 3629–3636. doi:10.1021/acscatal.6b00996

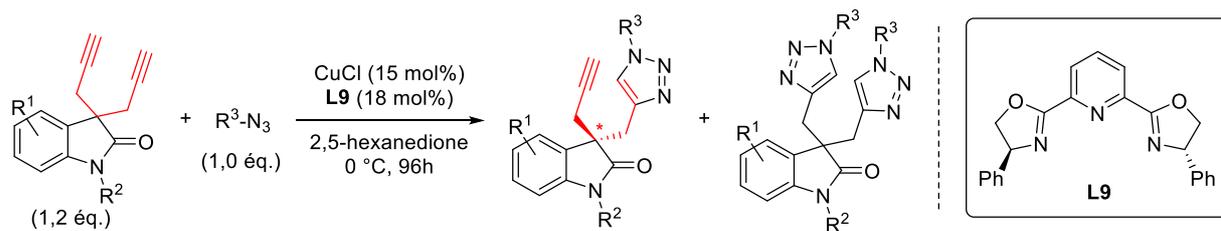
formation de bis-triazoles achiraux. La structure des substrats, des ligands mais aussi les conditions réactionnelles peuvent être optimisées pour limiter la réaction sur la seconde triple liaison carbone-carbone.

Tandis que le premier (et unique) exemple de CuAAC désymétrisante sur des substrats *gem*-diazotures a été décrit en 2005,¹⁸ ce n'est que près de 10 ans plus tard que la première désymétrisation de diynes par CuAAC a été rapportée. Cette première étude sur la désymétrisation de diynes par CuAAC a été conduite par Zhou et coll. sur des substrats oxindoles portant deux chaînes propargyles énantiotopes en position 3 (Schéma 14).¹⁹

¹⁸ Meng, J.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (27), 4543–4546. doi:10.1016/j.tetlet.2005.05.019

¹⁹ ^a Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (6), 1443–1454. doi:10.1021/acs.accounts.8b00097;

^b Zhou, F.; Tan, C.; Tang, J.; Zhang, Y.-Y.; Gao, W.-M.; Wu, H.-H.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (30), 10994–10997. doi:10.1021/ja4066656



Quelques exemples représentatifs:

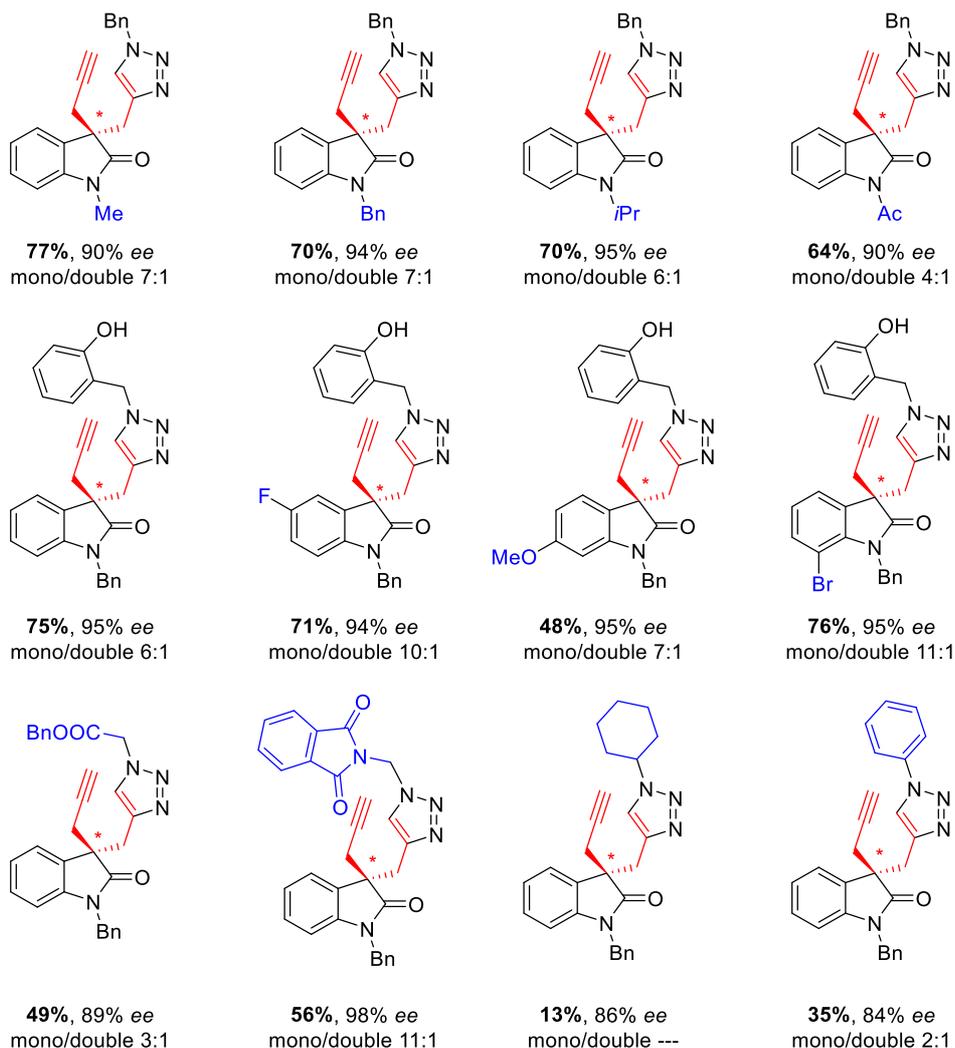


Schéma 14

Le rendement en mono-triazole a été optimisé en modulant le ratio entre le substrat et son partenaire azoture (1/1,2), la charge en complexe chiral de cuivre (15% CuCl et 18% L) et en maintenant la température à 0 °C. La proportion mono- / ditriazole a pu être alors maximisée jusqu'à 12 :1 et les rendements obtenus entre 62 et 82% avec des partenaires de formule générale ArCH_2N_3 . En dehors de ces partenaires azotures benzyliques, des rendements plus modérés voire faibles ont été observés. En ce qui concerne l'énantiosélectivité de la

transformation, le ligand menant au meilleur excès s'est avéré être le PhPyBox **L9**. L'optimisation du solvant a permis aux auteurs de mettre en évidence la supériorité des solvants cétones pour atteindre de bons excès énantiomériques avec un solvant non-conventionnel, la 2,5-hexanedione, menant aux meilleurs résultats.

Afin d'élucider le mécanisme, encore assez peu connu, de cette réaction de CuAAC, Zhou et coll. ont réalisé une étude sur les effets non-linéaires.²⁰ Un effet non-linéaire en synthèse asymétrique est observé lorsque l'excès énantiomérique d'un produit n'est pas linéairement proportionnel à l'énantiopureté du ligand chiral employé. Dans la présente étude, un effet non-linéaire négatif a été mis en évidence, comme montré dans la Figure 1.

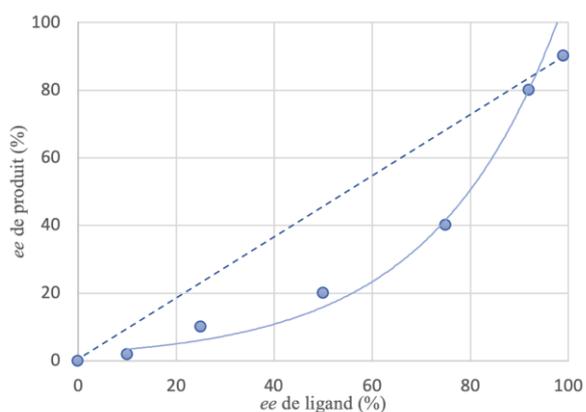


Figure 1

Cet effet indique la probable implication d'une espèce catalytique dinucléaire, impliquant deux unités du ligand chiral, et dont la forme hétérochirale est plus réactive que son isomère homochiral.

La même année que les travaux de J. Zhou, Stephenson et coll. ont publié une étude sur la désymétrisation d'un α,α -bis-propargylecyanoester (Schéma 15).²¹

²⁰ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 456–494. doi:10.1002/anie.200705241

²¹ Stephenson, G. R.; Buttress, J. P.; Deschamps, D.; Lancelot, M.; Martin, J. P.; Sheldon, A. I. G.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C.; Page, P. C. B. *Synlett* **2013**, *24* (20), 2723–2729. doi:10.1055/s-0033-1340152

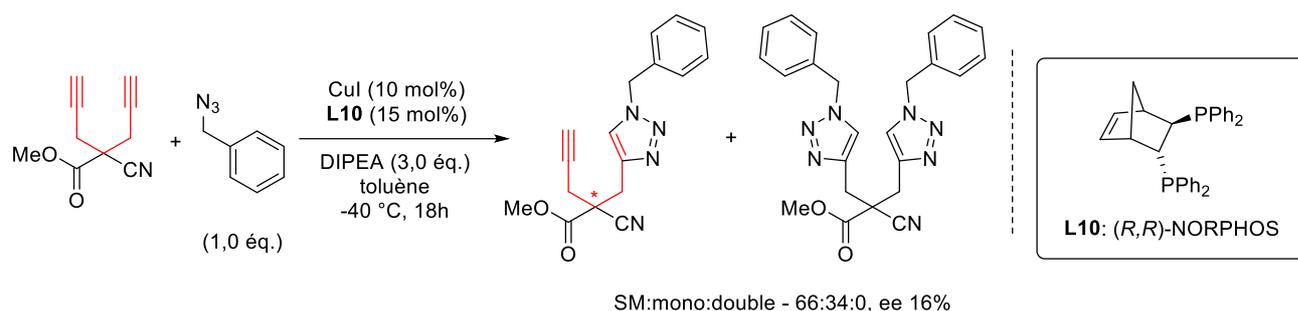
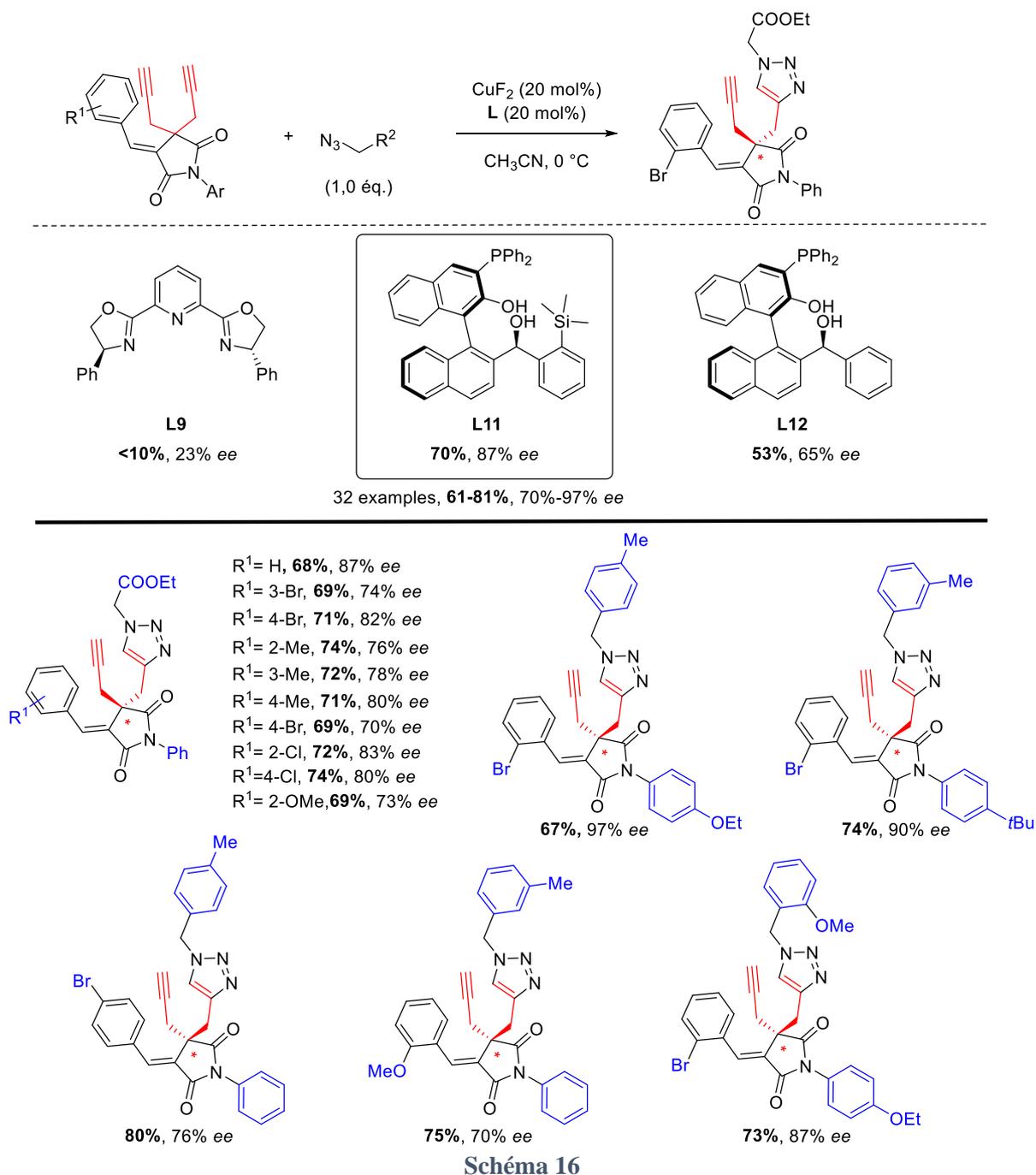


Schéma 15

La seconde cycloaddition est particulièrement difficile à éviter sur ce substrat et la plus haute proportion du composé visé est obtenue avec le ratio produit de départ/ mono-triazole/bis-triazole de 45 :48 :5. Ce ratio mène à une énanti induction quasi-inexistante (4%). Le meilleur compromis entre la proportion de mono-triazole formé (34%) et l'excès énantiomérique de celui-ci (16%) a été atteint avec le ligand (*R,R*)-NORPHOS après 18h de réaction dans l'éther diéthylique. Il est probable que le caractère acyclique du substrat, possédant plus de liberté conformationnelle que les substrats oxindoles de l'étude précédente, soit un frein pour le bon fonctionnement de cette désymétrisation.

Suite à ces premiers travaux, l'équipe de Li-Wen Xu s'est intéressée à la désymétrisation de diynes portés par des substrats cycliques de type benzylidene succinimide (Schéma 16).²²

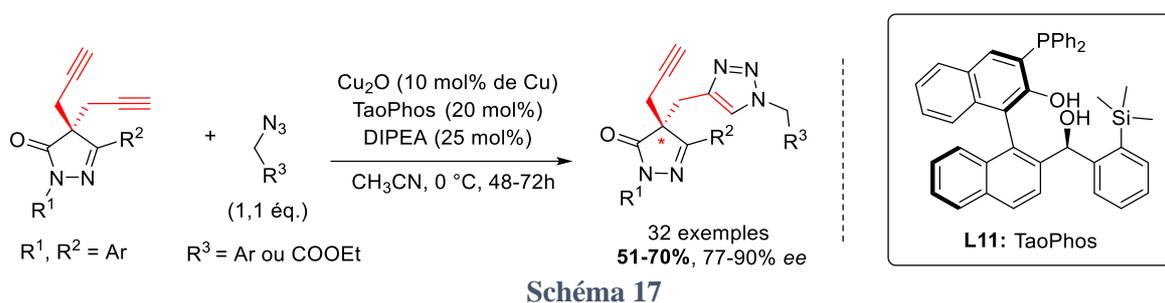
^{22a} Song, T.; Li, L.; Zhou, W.; Zheng, Z.-J.; Deng, Y.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (2), 554–558. doi:10.1002/chem.201405420; ^b Chen, M.-Y.; Song, T.; Zheng, Z.-J.; Xu, Z.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2016**, *6* (63), 58698–58708. doi:10.1039/C6RA13687G



La réussite de leur étude repose principalement sur l'identification du CuF_2 comme source de cuivre, les nombreuses autres sources testées menant à des excès énantiomériques environ deux fois plus faibles voire nuls. Par ailleurs, les auteurs ont montré l'intérêt de l'utilisation, pour cette transformation, d'une nouvelle classe de ligands phosphines multifonctionnels et multistéréogéniques (Ar-BINMOL-Phos), synthétisables à partir du BINOL commercial. C'est en modulant la substitution en *ortho* de la partie alcool benzylique de ces ligands, qu'ils ont tout particulièrement identifié le ligand **L11**, baptisé TaoPhos, menant à une remarquable

énantiosélectivité en comparaison au Ph-BINMOL-Phos **L12** ou aux ligands PyBox utilisés dans les travaux précédemment décrits. Après optimisation de nombreux paramètres expérimentaux, de bons rendements et excès énantiomériques (60-80%, 70 - >98% *ee*) ont pu être atteints sur une large gamme de substrats. Il est à noter que pour l'ensemble des essais décrits, le ratio mono-triazole/bis-triazole formés a toujours été supérieur à 12 :1.

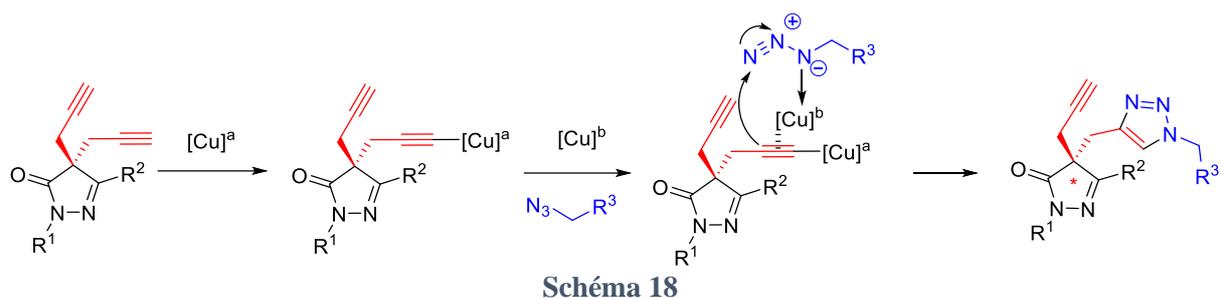
Ce travail a été par la suite étendu à une nouvelle classe de substrats cycliques, les bis-propargylpyrazolones (Schéma 17).²³



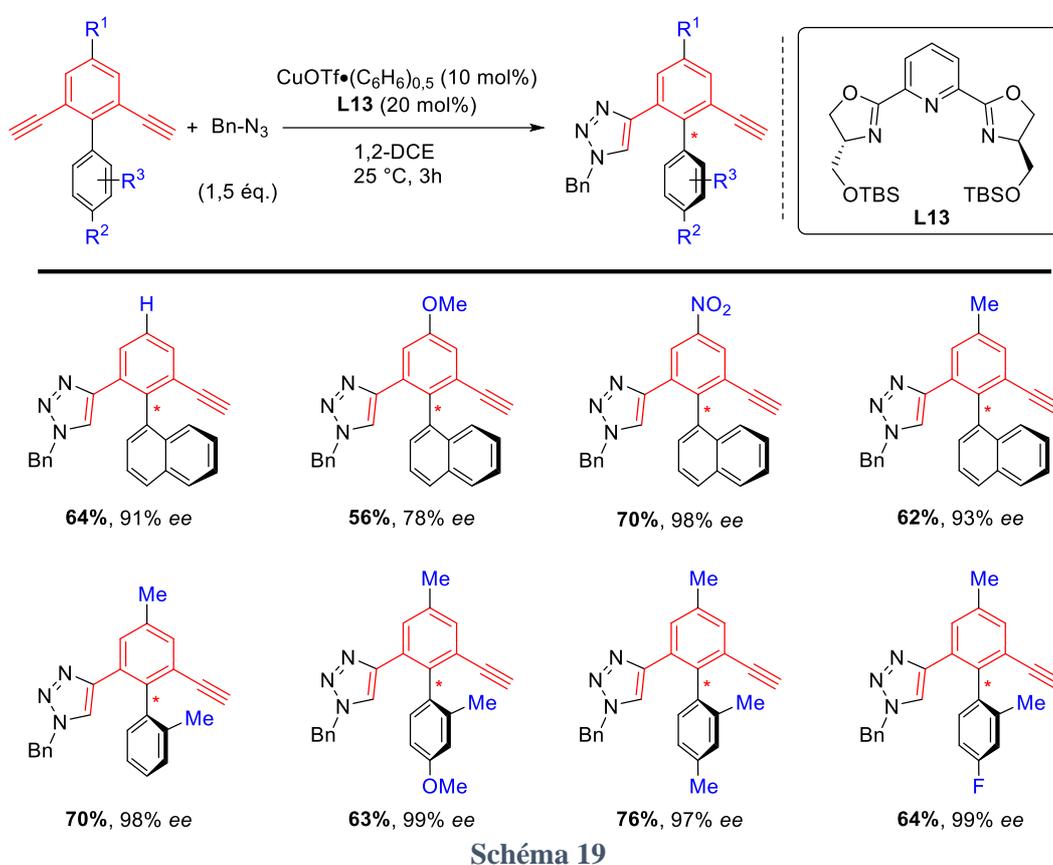
Dans cette dernière étude, le ligand Tao-Phos associé au CuF_2 s'est à nouveau avéré le plus efficace. Toutefois, les nanoparticules de Cu_2O ont aussi été identifiées comme prometteuses pour la catalyse hétérogène de cette transformation. Les conditions optimisées permettent de réaliser la désymétrisation des diynes portés par différentes pyrazolones habillées de substituants aryles variés avec des rendements modérés à bons (51-70%) et des excès énantiomériques généralement supérieurs à 80%. L'association des deux catalyseurs $\text{CuF}_2/\text{Cu}_2\text{O}$ mène à des excès énantiomériques appauvris, ce qui a amené les auteurs à envisager deux mécanismes différents pour les catalyses homogène et hétérogène.

Les auteurs ont également mis en évidence des effets non-linéaires : négatif pour la catalyse homogène (CuF_2) sur les succinimides et positif pour la catalyse hétérogène (nanoparticules de Cu_2O) sur les pyrazolones. Ces observations suggèrent que, quel que soit le système catalytique, le complexe de cuivre actif comprend au minimum deux unités de ligands. Les auteurs proposent l'hypothèse de mécanisme suivante passant par la formation d'un acétylénure de cuivre (Schéma 18).

²³ Chen, M.-Y.; Xu, Z.; Chen, L.; Song, T.; Zheng, Z.-J.; Cao, J.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *ChemCatChem* **2018**, *10* (1), 280–286. doi:10.1002/cctc.201701336



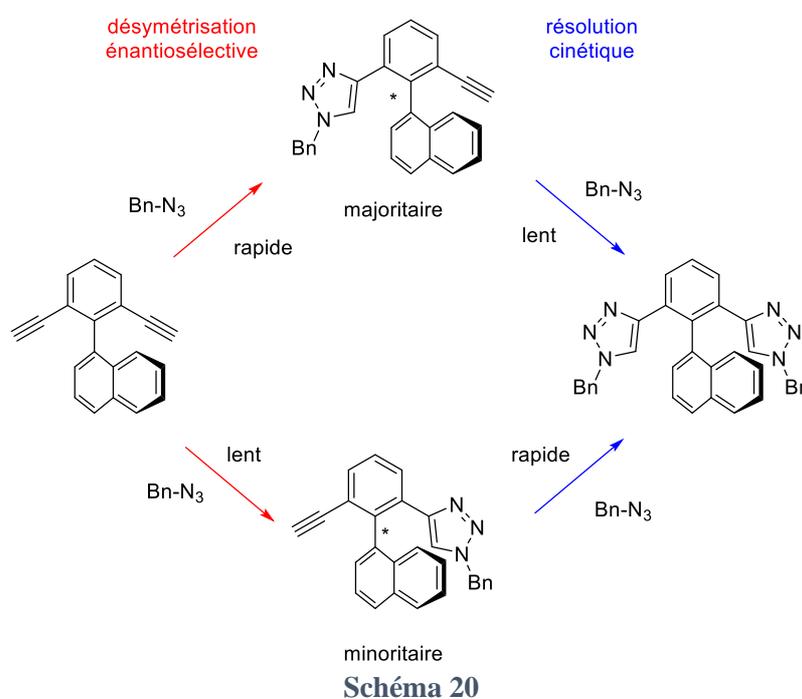
En parallèle des travaux sur l'accès à des composés énantiorenrichis à chiralité centrale par CuAAC asymétrique, cette même réaction a été mise à profit, par l'équipe d'Uozumi, pour la construction atroposélective de biaryles (Schéma 19).²⁴



Dans cette étude, l'unique source de cuivre utilisée est le complexe commercial $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_{6(0,5)}$ et le ligand permettant d'atteindre des énanti inductions satisfaisantes appartient à la famille des PyBox, en l'occurrence ici un composé **L13** dérivé de la (L)-sérine. L'optimisation de la charge catalytique (20%) et de la température ont permis de légèrement améliorer l'excès énantiomérique observé. Cependant, c'est l'utilisation d'un excès du

²⁴ a Osako, T.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16* (22), 5866–5869. doi:10.1021/ol502778j; b *Synlett* **2015**, *26* (11), 1475–1479. doi:10.1055/s-0034-1380534

partenaire azoture qui s'est avérée essentielle pour l'accès à de hauts excès énantiomériques dans cette transformation. Ceci semble à première vue défavorable pour le rendement en composé mono-triazole et en effet la proportion de double cycloaddition est augmentée dans ces conditions. Toutefois, le rendement isolé en mono-triazole reste acceptable et l'excès est augmenté de plus de 10% (80% vs 91%) lorsque 1,5 équivalents d'azoture sont engagés au lieu de 1,0. Les auteurs ont pu rationaliser cette observation en étudiant la résolution cinétique du composé mono-triazole racémique dans les mêmes conditions réactionnelles. Ils ont montré que cette seconde cycloaddition favorisait la consommation de l'énantiomère minoritaire formé lors de la désymétrisation du diyne. De ce fait, l'excès énantiomérique final du composé mono-triazole reflète le résultat combiné des deux transformations, la désymétrisation énantiosélective du diyne et la résolution cinétique du mono-triazole (Schéma 20).



Grâce à cette optimisation, plusieurs composés phényle-1-naphtyle et biphényle, présentant des substituants variés sur les positions para et para' ont été synthétisés avec des rendements de 57 à 76% et des excès énantiomériques de 78 à 99%.

Après leur étude infructueuse sur le contrôle de la chiralité centrale d'un carbone quaternaire sur des substrats acycliques (Schéma 15),²¹ l'équipe de Stephenson a démontré avec succès

l'efficacité de la désymétrisation par CuAAC asymétrique pour la synthèse de ferrocènes à chiralité planaire (Schéma 21).²⁵

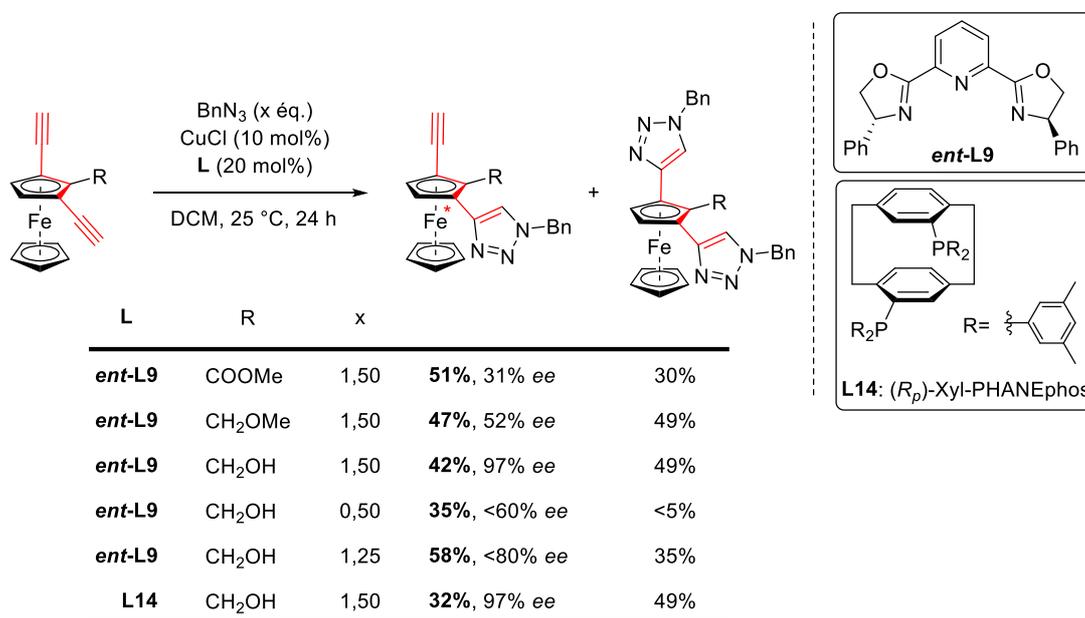


Schéma 21

Parmi une série de 1,3-bis-alcynylferrocènes se différenciant par leur substituant en position 2, celui possédant un substituant -CH₂OH s'est révélé le plus approprié pour cette transformation catalysée par un complexe dérivé du CuCl et du ligand Ph-PyBox **ent-L9** (42%, 97% ee). Parmi les autres ligands évalués, on peut noter que la diphosphine à chiralité planaire **L14** conduit au même niveau d'énantioinduction que ce dernier avec toutefois un rendement plus faible en composé mono-triazole. Le rendement optimal mais modéré en mono-triazole énantiomériquement enrichi s'explique par la formation de près de 50% de produit de double cycloaddition. Comme dans l'étude précédente sur la préparation atroposélective de biaryles, les auteurs ont montré que l'utilisation de moins de 1,5 équivalents de partenaire azoture était néfaste pour le niveau d'énantiosélectivité de la réaction. Lorsque 0,5 équivalent d'azoture est utilisé, le rendement en mono-triazole est relativement similaire (35%) tandis que l'excès énantiomérique chute à 60%. Le rendement optimal en mono-triazole est obtenu quand 1,25 équivalents d'azoture sont utilisés mais l'excès énantiomérique reste encore inférieur à 80%. Ces observations suggèrent fortement l'intervention favorable d'une étape de résolution cinétique du mono-triazole permettant d'éliminer une partie de l'énantiomère minoritaire par une seconde cycloaddition.

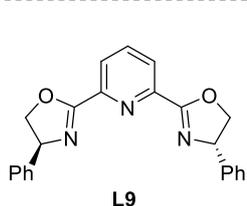
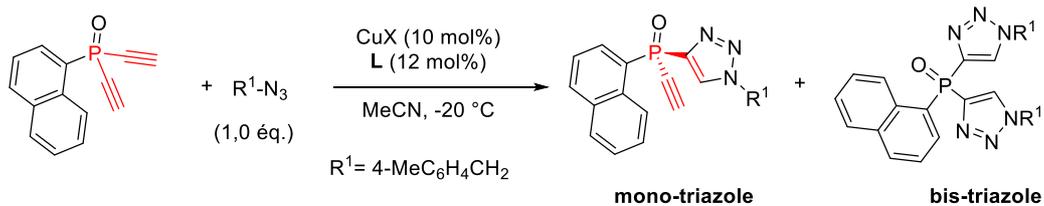
²⁵ Wright, A. J.; Hughes, D. L.; Bulman Page, P. C.; Stephenson, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (43), 7218–7222. doi:10.1002/ejoc.201901192

Plusieurs années après leur développement de CuAAC asymétrique pour la synthèse des oxindoles C-chiraux, l'équipe de Zhou s'est intéressée à la préparation d'oxydes de phosphine P-chiraux.²⁶ Cette étude vient compléter les travaux de Tanaka sur la désymétrisation d'oxydes de phosphine bis-alcynyles par cycloaddition [2+2+2].⁹ En effet, les substrats de [2+2+2] présentent des systèmes diynes disubstitués tandis que pour la CuAAC désymétrisante, ce sont des bis-éthynyle oxydes de phosphine qui sont engagés. De plus, ces derniers présentent généralement un substituant aromatique contrairement à celui principalement utilisé par Tanaka substitué d'un méthyle.

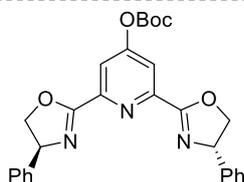
Dans la présente étude, les auteurs ont synthétisé plusieurs nouveaux ligands de la famille des PyBox en faisant tout particulièrement varier le substituant en position 4 de la pyridine centrale (Schéma 22). Cela leur a permis d'augmenter le ratio mono-/ bis-triazole de 6,8:1 à 13,9 :1 et d'améliorer légèrement l'excès énantiomérique sur leur substrat modèle naphthyle. Il a été également mis en évidence que la diminution de ce ratio au cours du temps s'accompagnait d'une augmentation de l'excès énantiomérique. Ceci confirme à nouveau l'effet synergique de la désymétrisation et de la résolution cinétique pour la CuAAC asymétrique. Cette transformation utilisant CuBr (20%) et le ligand **L16** dans l'acétonitrile à -20 °C mène à une gamme d'oxydes de phosphine P-chiraux aromatiques avec de bons rendements (60-85%) et des excès généralement supérieurs à 90% (Schéma 22).

²⁶ Zhu, R.-Y.; Chen, L.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (1), 97–106. doi:10.1039/C9SC04938J

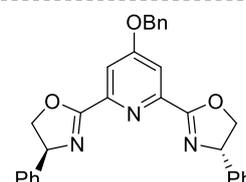
CHAPITRE 1 - DESYMETRISATION ENANTIOSELECTIVE DE DIYNES



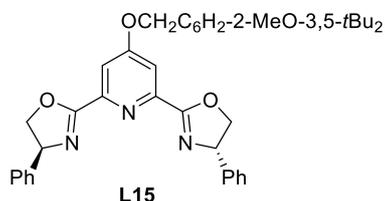
CuCl **mono, 63%**, 83% ee
mono/bis = 6,8:1



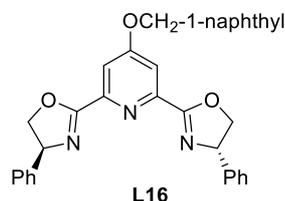
CuCl **mono, 51%**, 84% ee
mono/bis = 5,1:1



CuCl **mono, 71%**, 90% ee
mono/bis = 10,4:1



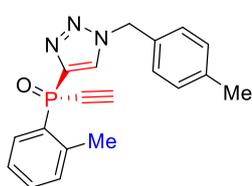
CuCl **mono, 79%**, 91% ee
mono/bis = 12,0:1



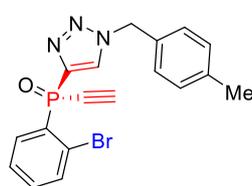
CuCl **mono, 80%**, 93% ee
mono/bis = 13,9:1
CuBr **mono, 80%**, 95% ee
mono/bis = 13,9:1

15 exemples, **51-85%**, 75-95% ee

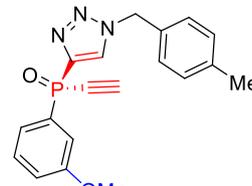
Quelques exemples représentatifs:



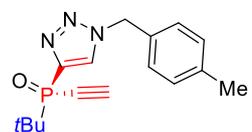
81%, 94% ee



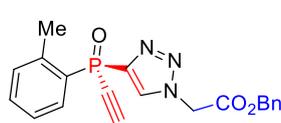
77%, 95% ee



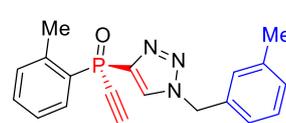
65%, 92% ee



51%, 75% ee



77%, 90% ee



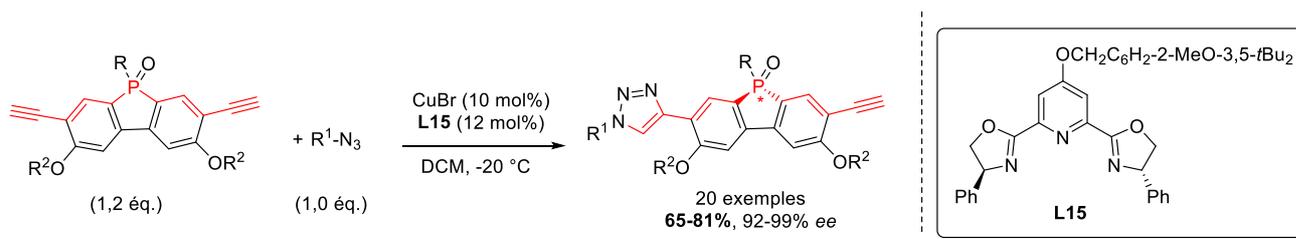
80%, 93% ee

Schéma 22

Forte de ce nouveau système catalytique, cette même équipe s'est attaquée à la désymétrisation d'oxydes de dibenzophosphole. Ces composés de la famille des phosphafleurènes font l'objet d'un grand intérêt du fait de leur propriétés électroniques uniques.²⁷ Pour ces substrats, chaque

²⁷ Matano, Y.; Saito, A.; Fukushima, T.; Tokudome, Y.; Suzuki, F.; Sakamaki, D.; Kaji, H.; Ito, A.; Tanaka, K.; Imahori, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (35), 8016–8020. doi:10.1002/anie.201102782 et références citées.

fonction alcyne du système diyne se situe à 4 liaisons du centre P-prochiral. Une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles (solvant, température et ligand), notamment l'utilisation d'un léger défaut d'azoture pour limiter la formation du bis-triazole, a été menée. Une vingtaine d'oxydes de dibenzophosphole P-chiraux ont été préparés avec de bons rendements (65-81%) et d'excellents excès énantiomériques maintenus entre 92 et 99% (Schéma 23).



Quelques exemples représentatifs:

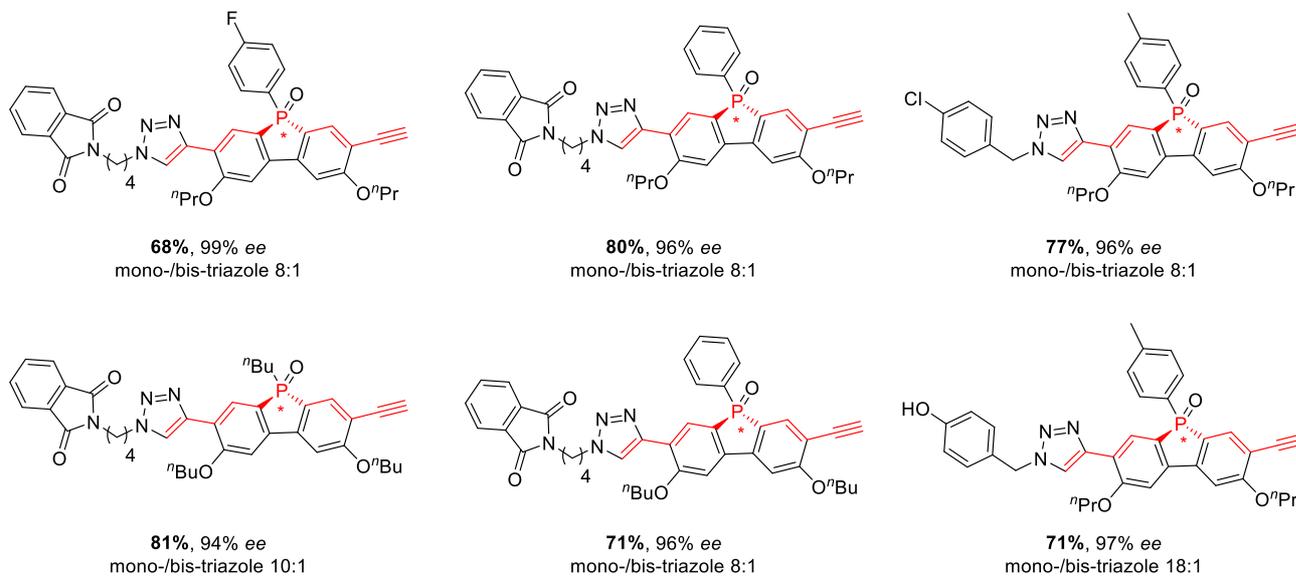
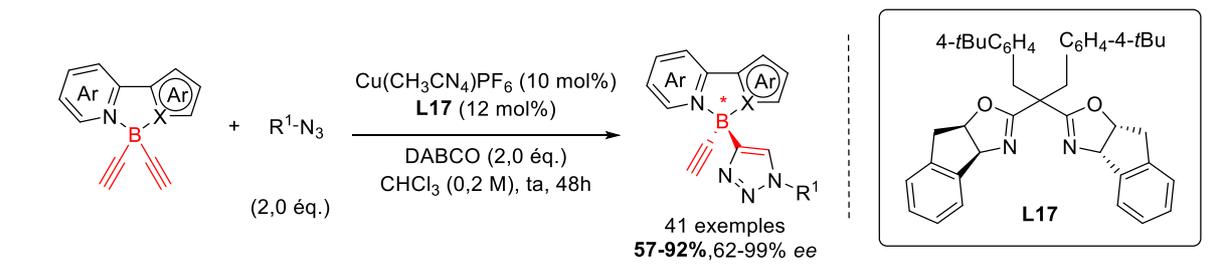


Schéma 23

Très récemment, He et coll. ont entrepris le développement d'une voie de synthèse pour des composés dont la chiralité est portée par un atome de bore tétracoordiné (Schéma 24).²⁸ Cet atome a en effet la capacité à accepter un ligand L grâce à son orbitale vacante. Il devient alors stéréogénique comme le carbone. Toutefois, la labilité de la liaison entre le bore et son ligand rend la préparation de composés B-chiraux très difficile. Jusqu'à l'étude en catalyse asymétrique présentée ici, les seules voies d'accès décrites reposaient sur des stratégies de résolution ou de réactions diastéréosélectives sur des substrats chiraux. Du fait de l'intérêt des composés du bore tétracoordiné inclus dans des systèmes Π conjugués pour diverses applications dans l'optoélectronique,²⁹ He et coll. ont choisi comme substrat de désymétrisation les composés représentés dans le Schéma 24.

²⁸ Zu, B.; Guo, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (39), 16302–16310. doi:10.1021/jacs.1c08482

^{29a} Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (21), 8416–8433. doi:10.1039/C3CS60170F; ^b Møllerup, S. K.; Wang, S. *Trends Chem.* **2019**, *1* (1), 77–89. doi:10.1016/j.trechm.2019.01.003



Quelques exemples représentatifs:

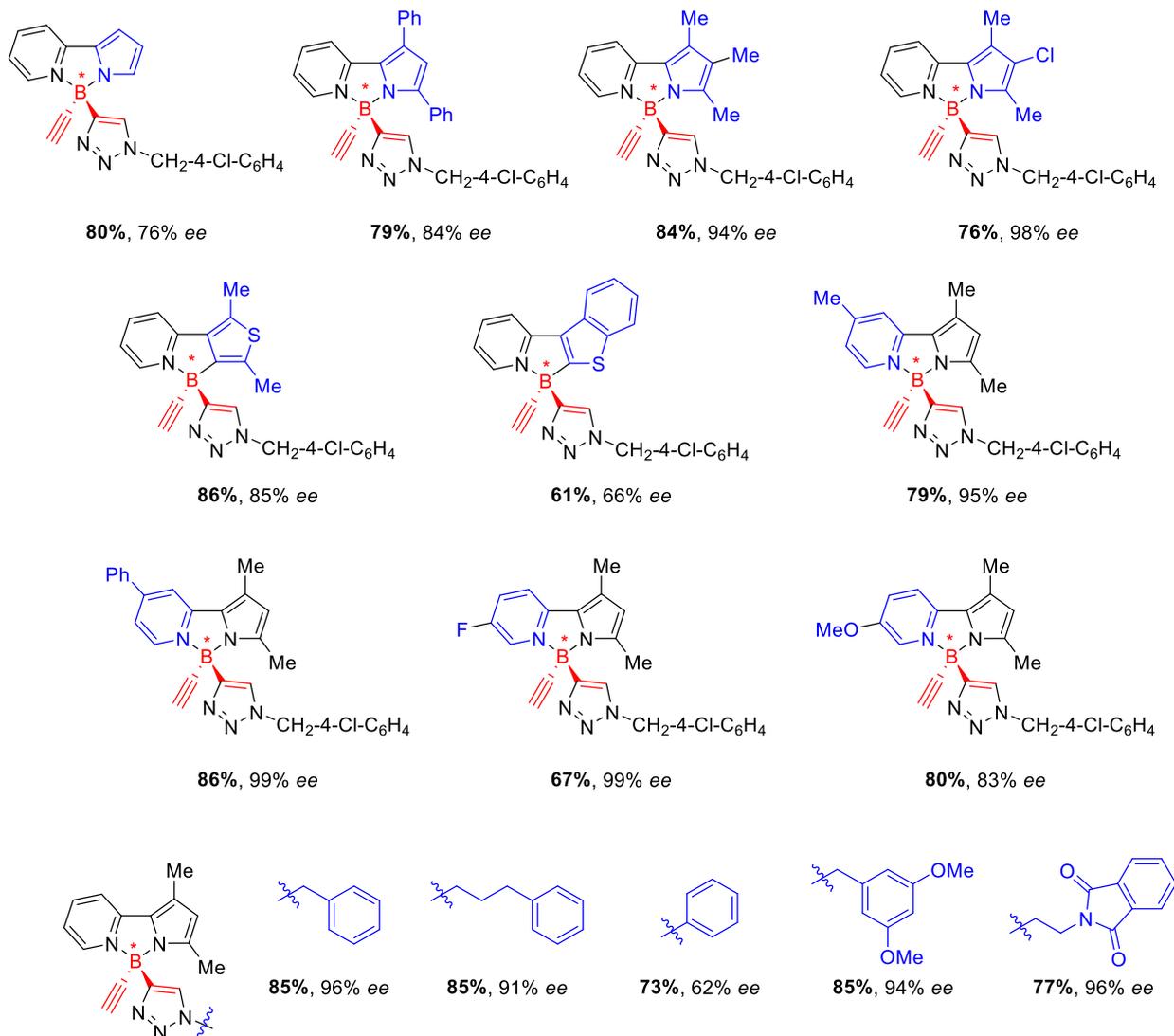


Schéma 24

Ces composés de départ présentent une rigidité configurationnelle et sont facilement synthétisables.³⁰ A partir d'un substrat modèle pyridyl-pyrrole borane, les auteurs ont procédé à l'ajustement de la structure du ligand Box et à nouveau mis en évidence l'effet avantageux

³⁰ Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (9), 2290–2310. doi:10.1002/anie.201305554

d'un excès d'azoture pour élever à la fois le rendement et l'excès énantiomérique au-dessus de 90%. Ces conditions optimisées ont ensuite été appliquées à différents substrats, notamment deux pyridyl-thiophène boranes. Le réactif azoture peut lui aussi varier tout en maintenant de hauts niveaux d'énantioinduction et de rendement.

La vitesse de racémisation en solution des composés B-chiraux obtenus a été mesurée et leur temps de demi-vie calculés à haute température. Tous les composés testés ont des temps de demi-vie supérieurs à 1h au-dessus de 100 °C. Les substituants renforçant la liaison de coordination B-N, à savoir donneur sur la pyridine et attracteur sur l'autre hétérocycle, conduisent logiquement aux temps de demi-vie les plus élevés. Les propriétés chiroptiques et de luminescence de ces produits B-chiraux ont été également étudiées par spectroscopies et dichroïsme circulaire.

2.3. Autres cycloadditions

Bien que les réactions 2+2+2 et 3+2 (CuAAC) représentent une écrasante majorité des exemples de cycloadditions désymétrisantes de diynes, quelques autres réactions ont également été étudiées dans ce but.

Dans les années 2000, la catalyse asymétrique par des complexes chiraux d'or a connu un essor considérable.³¹ En 2009, Hashmi et coll. se sont intéressés à cette stratégie pour décrire la première désymétrisation de substrats prochiraux à l'or.³²

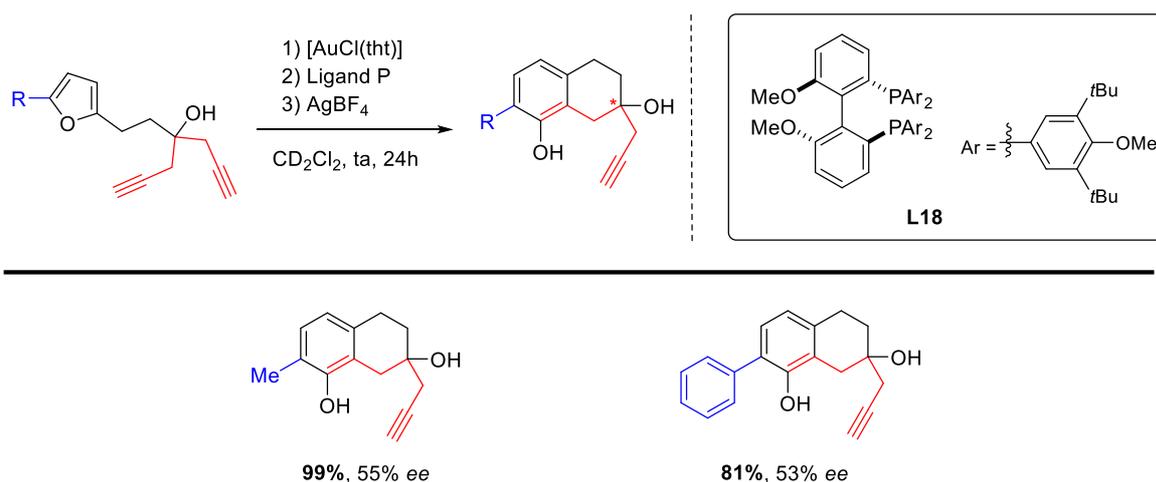


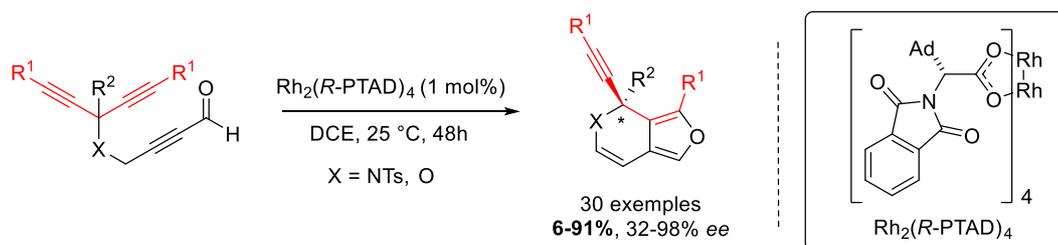
Schéma 25

³¹ Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (12), 2178–2181. doi:10.1002/anie.200704729

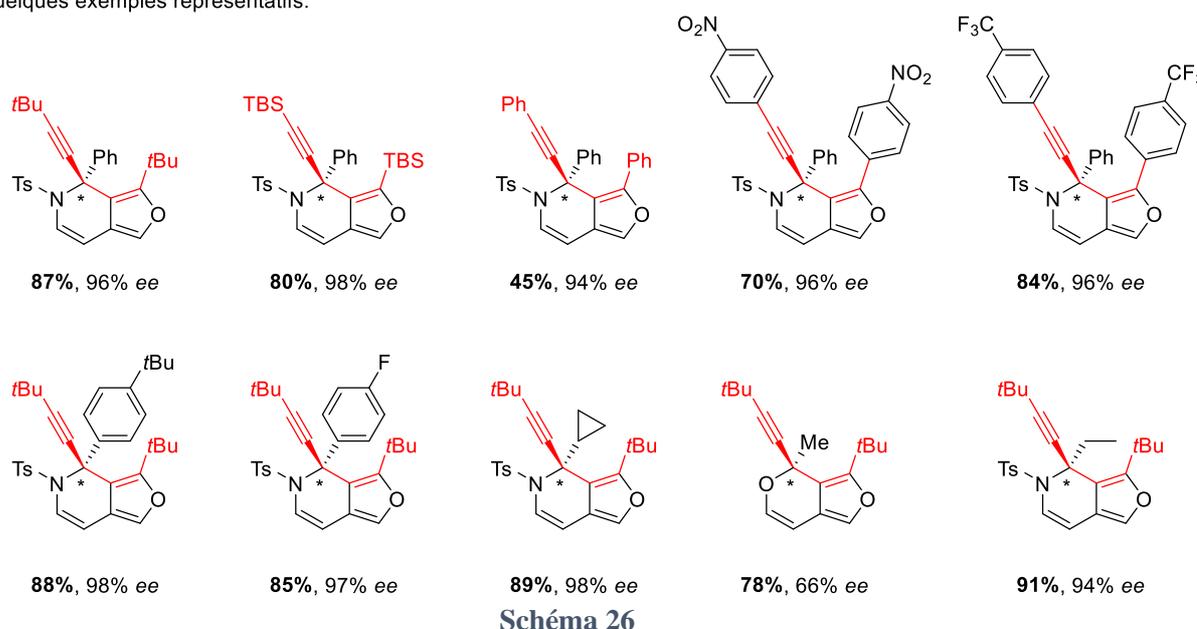
³² Hashmi, A. S. K.; Hamzić, M.; Rominger, F.; Bats, J. W. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (48), 13318–13322. doi:10.1002/chem.200901695

Ils ont pour cela sélectionné la réaction de cycloisomérisation (4+2) entre un hétérocycle furane et une triple liaison carbone-carbone, nommée « furan-yne ». Malgré le screening d'un nombre conséquent de ligands, seul le ligand diphosphine **L18** a permis d'atteindre des excès de l'ordre de 50% sur les deux substrats étudiés.

Très récemment, une nouvelle réaction de cycloisomérisation a été développée et appliquée à la désymétrisation de 1,6-diynals dérivant d'amines bis-propargyliques (Schéma 26).³³



Quelques exemples représentatifs:



Cette réaction conduit à la construction de dihydropipéridines portant un carbone quaternaire asymétrique et fusionnées à un noyau furane substitué. L'étude mécanistique expérimentale et par modélisation prouve que la réaction débute par une étape de cycloaddition 3+2, entre une des triples liaisons énantiotopes et le partenaire neutre à 3 atomes (O=C-C) de la fonction alcynal. Cette étape formant un carbène de rhodium est ensuite suivie d'une migration d'hydruure. Les complexes chiraux de dirhodium, en particulier ceux dérivés de phtalimides, se

³³ Wu, R.; Lu, J.; Cao, T.; Ma, J.; Chen, K.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (36), 14916–14925. doi:10.1021/jacs.1c07556

sont avérés très efficaces pour catalyser cette transformation. Des rendements et énantiosélectivités bons à excellents sont observés pour une large gamme de substrats.

Mettant à profit la formation du carbène de rhodium, la transposition à des substrats tout carbonés avec une cascade cycloisomérisation-cyclopropanation n'a pas abouti à des niveaux d'énantiosélectivités utiles (Schéma 27).

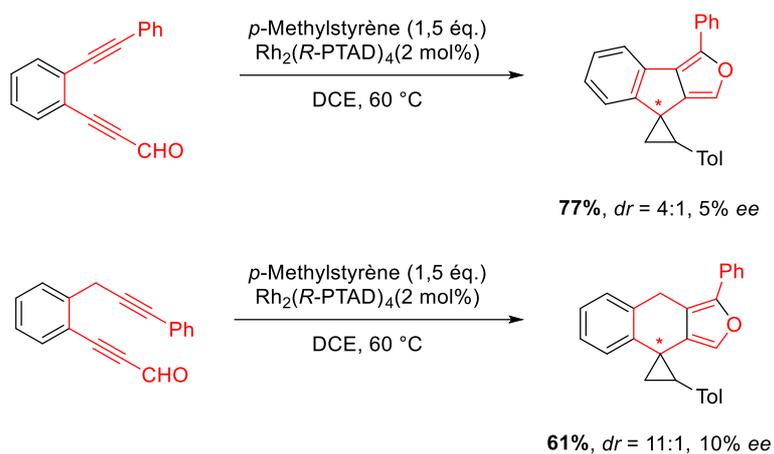


Schéma 27

3. Additions

L'addition d'un nucléophile sur un alcyne permet d'accéder efficacement à des alcènes fonctionnalisés de configuration définie. L'addition d'un nucléophile interne est par exemple une méthode reconnue pour la construction de carbo- et hétérocycles variés. Pour que cette réaction s'effectue, la triple liaison carbone-carbone doit être activée par un réactif électrophile. Ce dernier est le plus souvent un complexe métallique ou une source d'halogène électrophile. Plusieurs versions désymétrisantes de ces additions inter- et intramoléculaire sur des diynes prochiraux, notamment des lactonisations et hydroaminations, ont été développées et sont présentées dans cette partie.

3.1. Lactonisations

L'addition intramoléculaire d'une fonction acide carboxylique sur un alcyne conduit à la formation de lactone. La première version désymétrisante de cyclisation d'acide alcynoïque a été développée par Sasai et coll. par catalyse au palladium par cyclisation 5-*exo-dig* (Schéma 28).³⁴

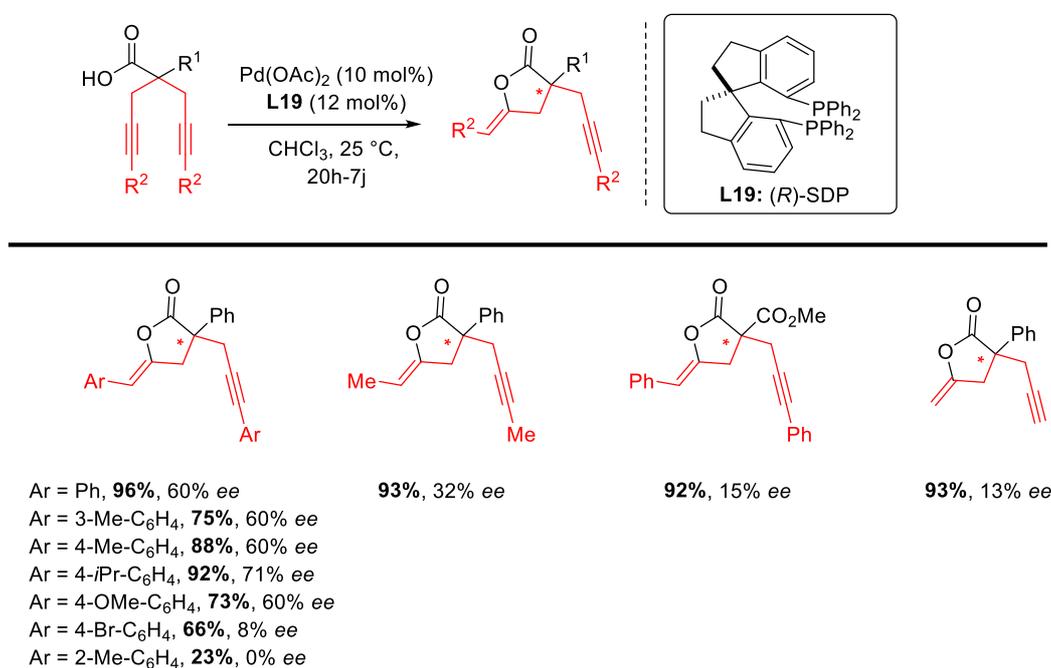


Schéma 28

³⁴ Sridharan, V.; Fan, L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (35), 5936–5943. doi:10.1039/C3OB41103F

Après l'identification difficile d'une famille de substrats adaptés (les acides arylacétiques bis-propargyliques substitués par des noyaux aromatiques), et d'un ligand efficace (le (*R*)-SDP **L19**), plusieurs benzylidènelactones ont pu être obtenues avec de bons rendements mais des excès énantiomériques très variables. La méthode est très substrat-dépendante car peu de modulation sur les positions terminales du diyne ou en alpha de la fonction acide ont permis d'obtenir des résultats convenables. Ceci s'explique en partie par le fait que le catalyseur Pd(OAc)₂ seul (sans ligand) catalyse la réaction et donc conduit à la formation du produit racémique en quantité non-négligeable.

La réaction analogue d'halolactonisation correspond à l'addition intramoléculaire d'une fonction acide carboxylique sur une insaturation carbone-carbone grâce à l'activation de cette dernière par une source d'halogène électrophile. Les premières versions énantiosélectives de cette réaction sont apparues dans les années 1990 mettant en jeu des complexes chiraux du titane sur des substrats diènes.³⁵ Ce n'est que dans les années 2010 que des exemples d'halolactonisation catalysée par des organocatalyseurs chiraux sont décrits, notamment et pour la première fois sur des diynes. C'est l'équipe de Hennecke qui décrit la première bromolactonisation désymétrisante d'acides α,α -bis-propargyliques prochiraux (Schéma 29).³⁶ Cette réaction est organocatalysée par le (DHQD)₂PHAL dérivé des alcaloïdes de Cinchona, également utilisé dans la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.³⁷

³⁵ Inoue, T.; Kitagawa, O.; Saito, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7384–7389. doi:10.1021/jo970970d

³⁶ Wilking, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (22), 8133–8136. doi:10.1021/ja402910d

³⁷ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2483–2547. doi:10.1021/cr00032a009

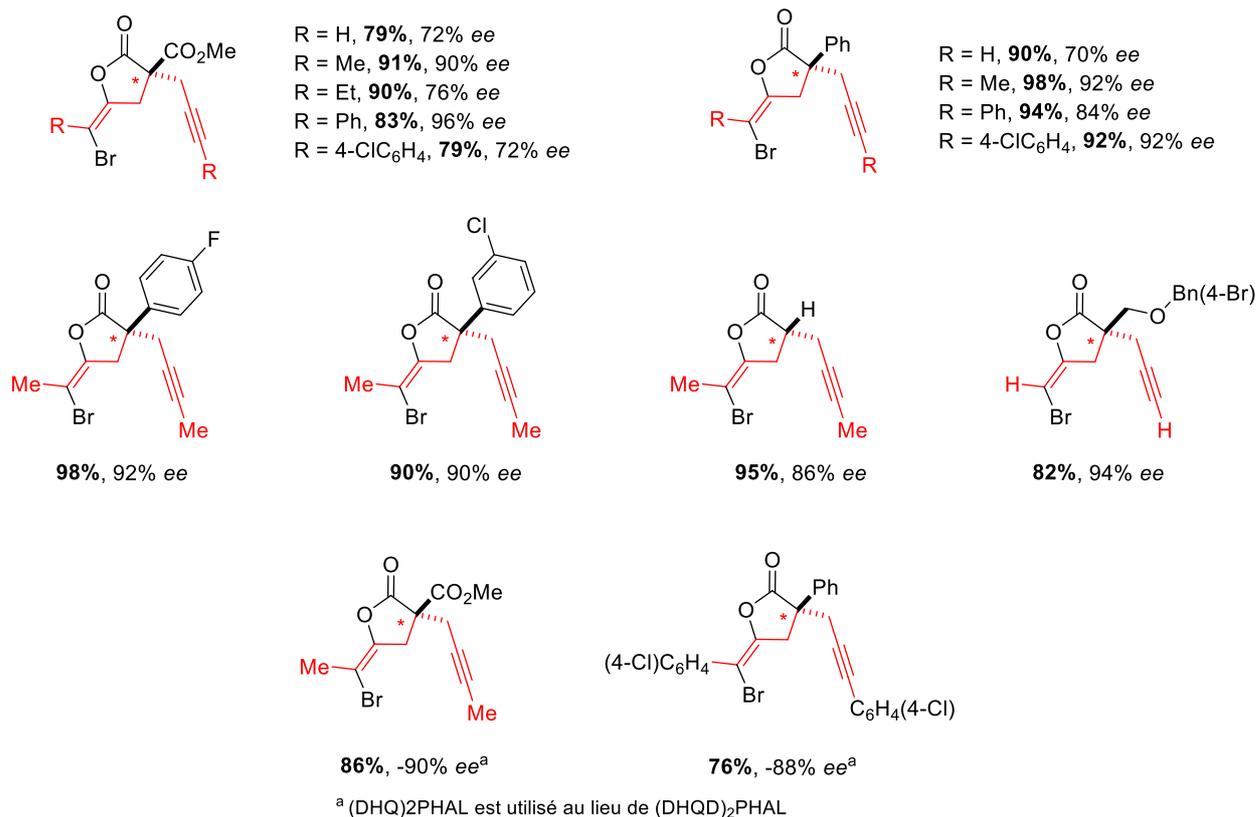
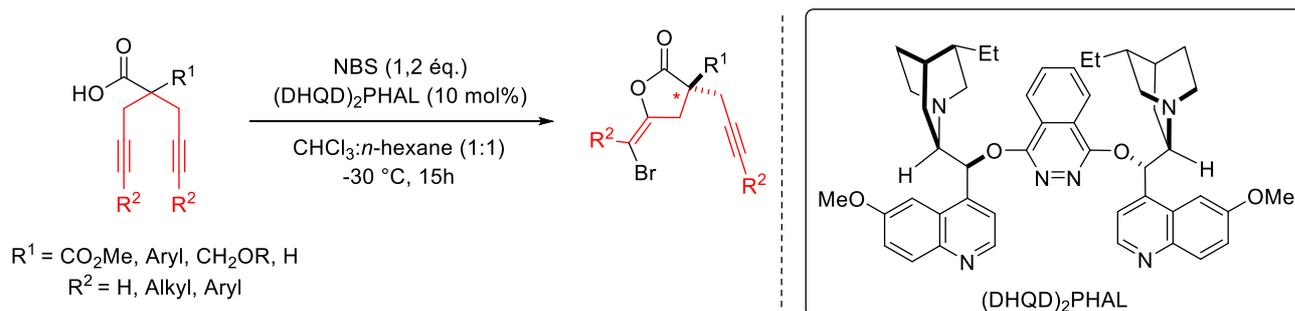


Schéma 29

En absence d'organocatalyseur, la cyclisation est peu efficace et faiblement régiosélective avec un mélange de produits de cyclisation 5-*exo* et 6-*endo* formés dans ces conditions. Il est à noter que de bons rendements et excès énantiomériques sont observés quelle que soit la substitution des alcynes et de la position alpha de l'acide carboxylique rendant cette méthodologie particulièrement générale. Les auteurs ont vérifié que l'utilisation de l'organocatalyseur pseudoénantiomérique du (DHQD)₂PHAL, le (DHQ)₂PHAL, conduisait bien à l'énantiomère du produit de bromolactonisation avec un niveau d'énantiosélectivité comparable.

Afin d'éclaircir le rôle de l'organocatalyseur dans cette réaction, plusieurs expériences ont été conduites. Aucune réaction n'est observée avec le substrat présentant une fonction alcool en

lieu et place de la fonction acide carboxylique, tandis que le substrat sous sa forme carboxylate mène au produit racémique. Par ailleurs, l'acquisition du spectre RMN d'un mélange substrat bis-propargyle/organocatalyseur a montré la différenciation en deux signaux des protons des alcynes terminaux et des protons des méthylènes en positions propargyliques. Cela indique bien que les deux triples liaisons carbone-carbone deviennent diastéréotopiques par interaction avec l'organocatalyseur chiral.

Le niveau d'énantioinduction étant moins élevé à partir de substrats diynes terminaux, l'équipe d'Hennecke s'est intéressée au design de nouveaux organocatalyseurs (Schéma 30).³⁸

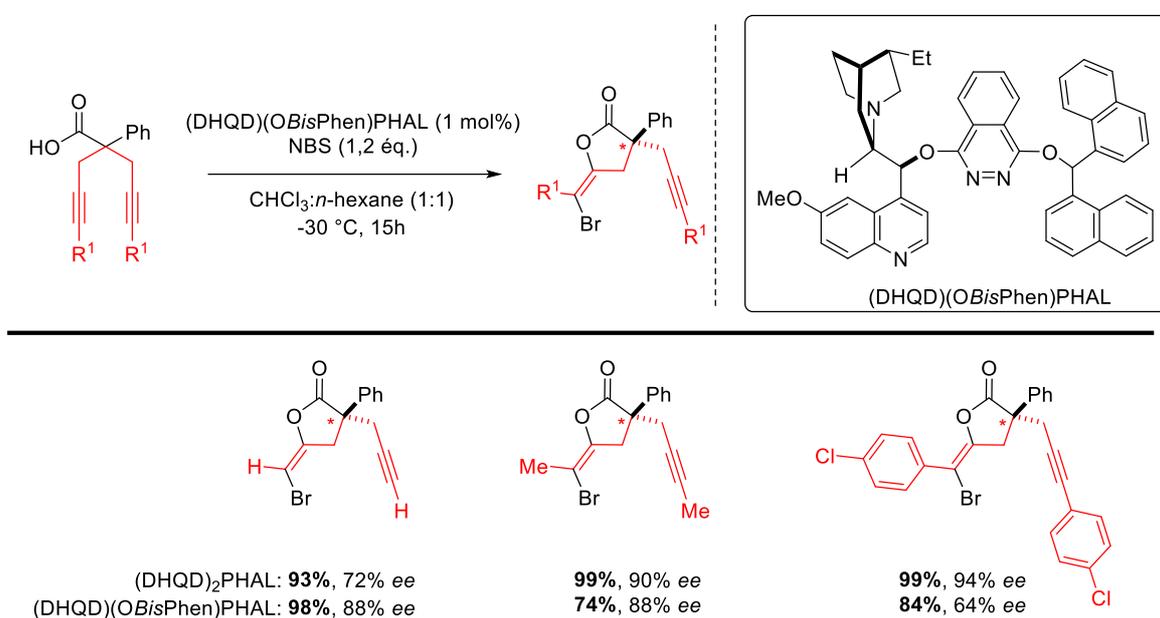


Schéma 30

Ils ont pu démontrer l'efficacité de composés ne présentant qu'une seule unité quinidine au lieu de deux pour la cyclisation de ces substrats alcynes vrais en particulier. Des études plus poussées en RMN et fluorescence prouvent la formation d'un complexe 1 :1 entre le diène et l'organocatalyseur. Les auteurs avancent l'hypothèse d'une activation de la fonction acide par liaison hydrogène entre le H de la fonction acide du substrat et le cœur phtalazine de l'organocatalyseur.

³⁸ Wilking, M.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22 (51), 18601–18607. doi:10.1002/chem.201604003

Enfin, cette stratégie de désymétrisation a été transposée à la iodolactonisation de différents acides α,α -bis-propargyliques, menant à de bons excès énantiomériques en présence de $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$.³⁹ Les iodoalcenylidènelactones obtenues ont été engagées avec succès dans des couplages de Negishi et Sonogashira (Schéma 31).

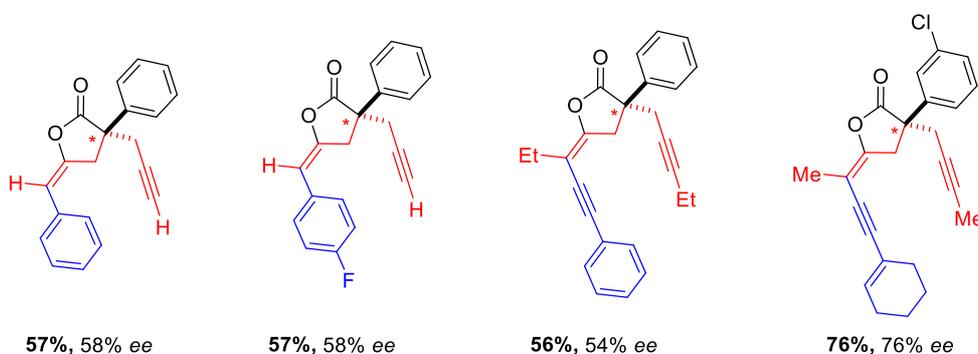
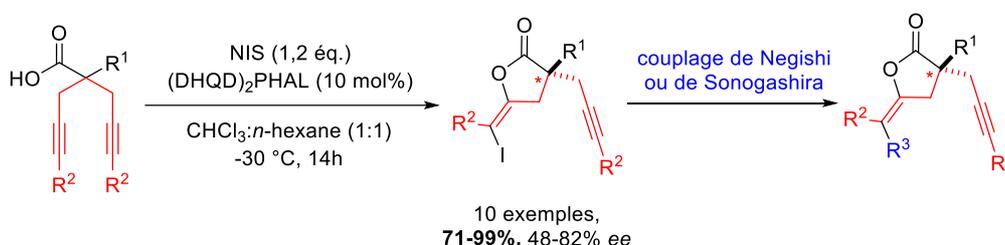


Schéma 31

Bien que de nombreux métaux de transition aient fait leur preuve pour la catalyse de réaction de lactonisation, ce n'est que récemment qu'un métal, autre que le palladium, a été mis à profit pour la lactonisation désymétrisante d'acides bis-propargyliques (Schéma 32). L'équipe de Li a démontré l'utilité du cuivre pour la catalyse de la réaction de lactonisation.⁴⁰

³⁹ Fricke, C.; Wilking, M.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (24), 3158–3166. doi:10.1002/ejoc.201800642

⁴⁰ Ali, M.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61 (29), 152106. doi:10.1016/j.tetlet.2020.152106

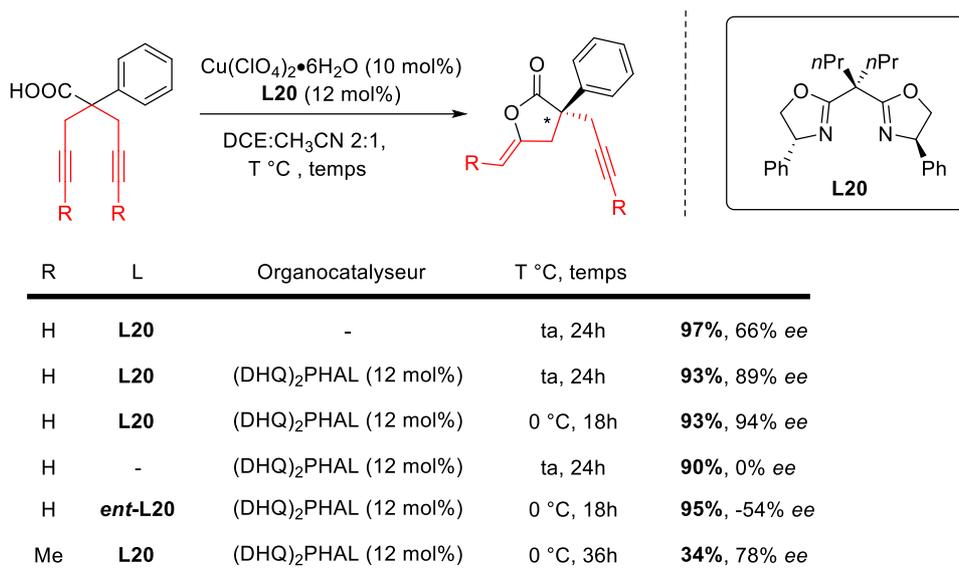


Schéma 32

Toutefois l'optimisation de cette transformation catalysée par un complexe de cuivre associé à différents ligands Box n'a conduit qu'à des énantiosélectivités modérées. Le catalyseur optimal est obtenu à partir de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et du ligand **L20** et conduit à 66% d'excès énantiomérique et 97% de rendement. Ce n'est qu'en associant un organocatalyseur de type (DHQ)₂PHAL, tel que ceux utilisés par Hennecke, que la réaction atteint des excès énantiomérique de l'ordre de 90% grâce un effet match entre les deux sources d'énantioinduction. Le (DHQ)₂PHAL catalyse seul la réaction mais avec aucune énantioinduction. Une gamme d'acides arylacétiques bis-propargyliques a été ainsi efficacement désymétrisée. L'utilisation d'un substrat diyne substitué sur les deux triples liaisons s'est avérée moins efficace en termes de rendement (34%) mais démontre que la formation d'un acétylure de cuivre, dans ces conditions expérimentales, n'est pas indispensable à la lactonisation.

Une stratégie proche de la lactonisation désymétrisante mais conduisant à des carbonates cycliques a été décrite par Yamada et coll. (Schéma 33).⁴¹

^{41a} Yoshida, S.; Fukui, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (12), 4072–4073. doi:10.1021/ja1007118; ^b Kikuchi, S.; Yoshida, S.; Sugawara, Y.; Yamada, W.; Cheng, H.-M.; Fukui, K.; Sekine, K.; Iwakura, I.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84* (7), 698–717. doi:10.1246/bcsj.20110078

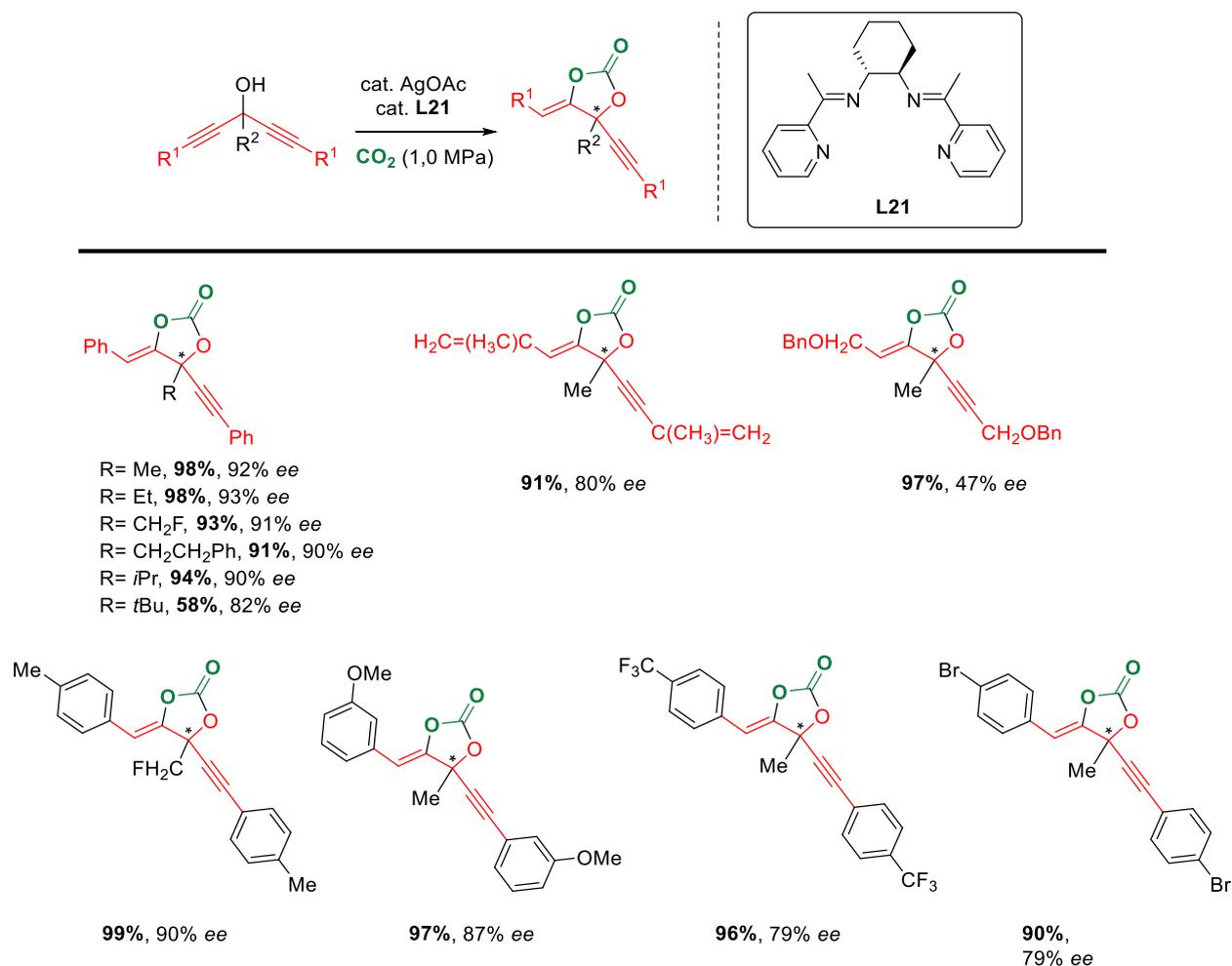


Schéma 33

La réaction repose sur la réaction du CO_2 gazeux avec des substrats de type alcools bis-propargyliques. La présence d'un complexe d'argent associé à un ligand de type base de Schiff chirale permet l'activation d'une des deux triple liaisons énantiotopes et donc la formation d'un alkylidène carbonate cyclique énantiopurifié présentant un carbone quaternaire asymétrique. Les carbonates obtenus avec les plus hautes énantiopuretés sont ceux présentant des noyaux aromatiques en bout de triple liaison.

3.2. Hydroaminations

L'hydroamination sur les triples liaisons carbone-carbone est une stratégie de synthèse permettant l'accès rapide à des espèces de type énamine ou imine. Sa version intramoléculeuse ouvre la voie vers différents hétérocycliques azotés, motifs de valeur en pharmacochimie.⁴²

La catalyse aux complexes d'or est devenue l'outil privilégié pour l'addition sur les triples liaisons carbone-carbone de nucléophiles variés.⁴³ En parallèle des travaux d'Hashmi sur la cycloaddition furan-yne catalysée à l'or, l'équipe de Czekelius a développé la désymétrisation de diyynes par hydroamination intramoléculeuse (Schéma 34).⁴⁴

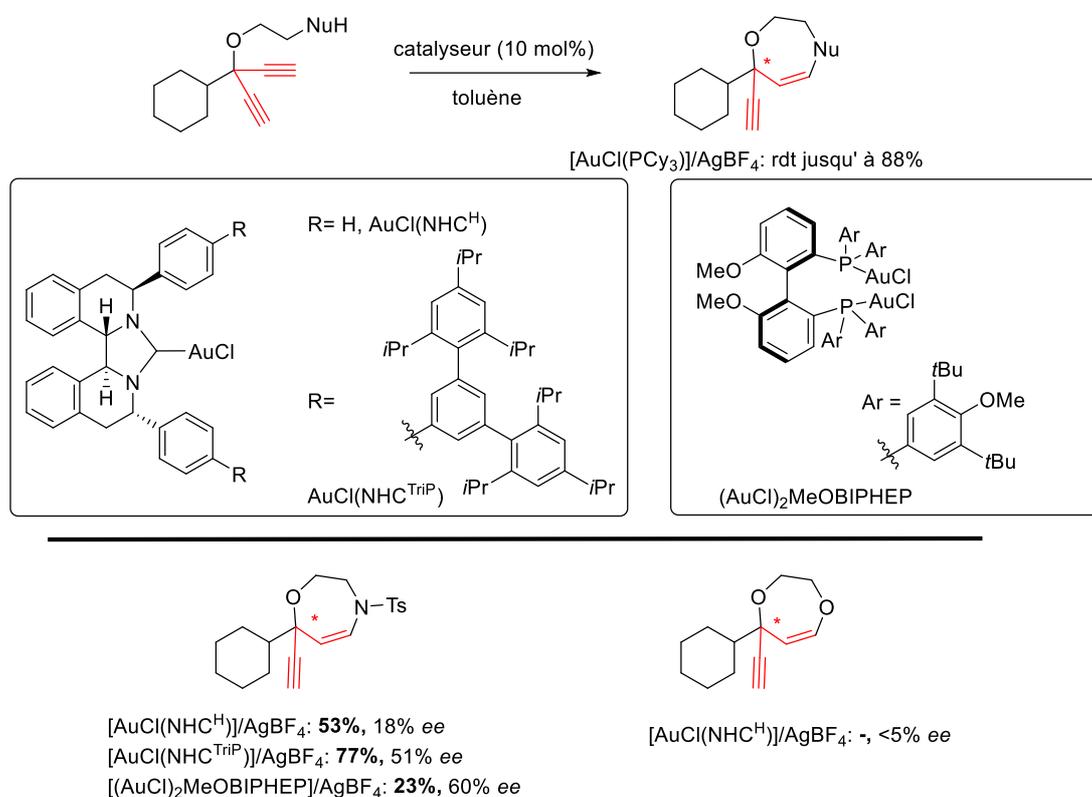


Schéma 34

⁴² a Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (9), 1407–1420. doi:10.1039/B600981F; b Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (9), 3795–3892. doi:10.1021/cr0306788

⁴³ Echavarren, A. M.; Muratore, M. E.; López-Carrillo, V.; Escribano-Cuesta, A.; Huguet, N.; Obradors, C. Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynes with Alkenes and Arenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 2017; pp 1–288. doi:10.1002/0471264180.or092.01; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, No. 4, 333–346. doi:10.1039/B612008C; Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (12), 2178–2181. doi:10.1002/anie.200704729

⁴⁴ Wilckens, K.; Uhlemann, M.; Czekelius, C. *Chem. – Eur. J.* **2009**, 15 (48), 13323–13326. doi:10.1002/chem.200901702

Leur étude s'intéressait en premier lieu au développement de la cyclisation régiosélective 7-*endo-dig* à partir de substrats éthers, dérivés d'alcools bis-propargyliques, substitués par un bras $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NuH}$, « NuH » étant le nucléophile interne s'additionnant sur une des triples liaisons. Cette cyclisation en version racémique, utilisant un complexe d'or achiral, est efficace aussi bien pour des fonctions nucléophiles alcool ($\text{NuH}=\text{OH}$) que sulfonamide ($\text{NuH}=\text{NHSO}_2\text{R}$). L'implication d'un ligand chiral de l'or a permis aux auteurs d'apporter la première preuve de concept de désymétrisation de diynes par hydroamination asymétrique. La réaction s'est toutefois limitée à un substrat sulfonamide pour la synthèse d'une tétrahydrooxazépine énantiorenrichie et malgré une étude de design de nouveaux ligands de type NHC encombrés,⁴⁵ cette cible n'a pu être obtenue qu'avec des excès énantiomériques modérés ($\leq 60\%$).

En passant à des substrats non-éthérés, les auteurs ont ensuite examiné la cyclisation plus classique 5-*exo-dig*, menant à des méthylidène pyrrolidines chirales (Schéma 35).⁴⁶

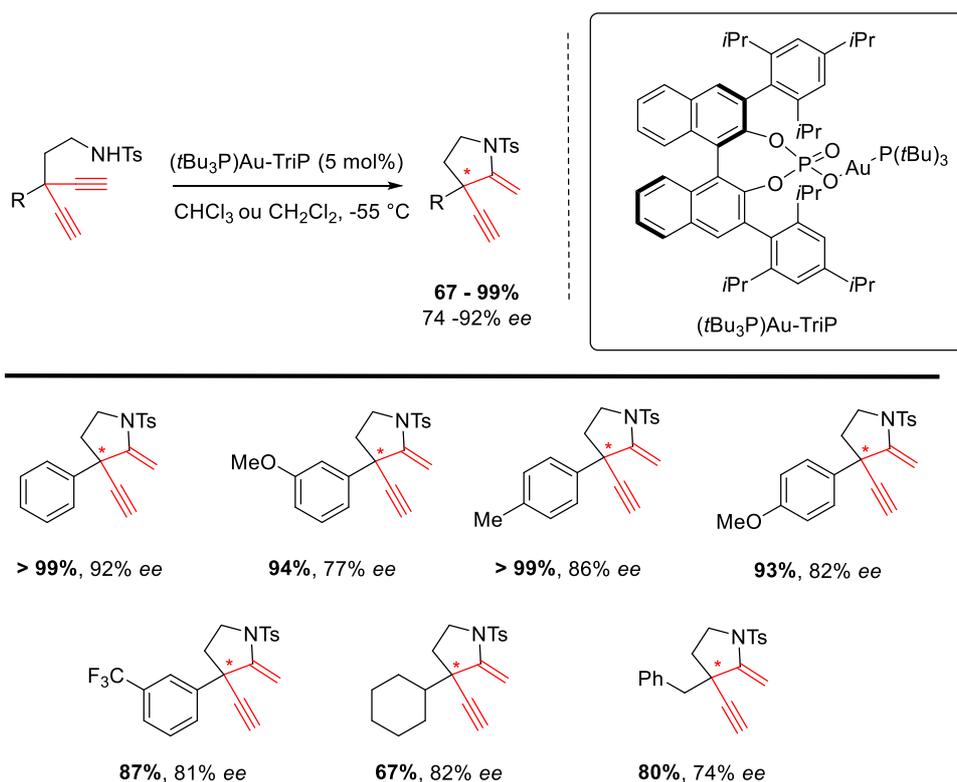


Schéma 35

⁴⁵ Wilckens, K.; Lentz, D.; Czekelius, C. *Organometallics* **2011**, *30* (6), 1287–1290. doi:10.1021/om101192k

⁴⁶ Mourad, A. K.; Leutzow, J.; Czekelius, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (44), 11149–11152. doi:10.1002/anie.201205416

Malgré le screening de quelques ligands chiraux de l'or, de type diphosphine, aucune énanti induction significative n'a été observée. En revanche, l'introduction de contre-ions optiquement actifs, de structure générale phosphate de binol, leur a permis d'atteindre, après optimisation des conditions réactionnelles, des énantiosélectivités de l'ordre de 90% pour le substrat modèle substitué d'un phényle. Une gamme de pyrrolidines énanti enrichies a pu être synthétisée avec des excès énantiomériques de 74 à 92% et des rendements de 67 à 99%. Cette méthodologie a été par la suite appliquée à la synthèse totale de la (+)-Mesembrine, l'énantiomère d'un alcaloïde naturel (Schéma 36).⁴⁷

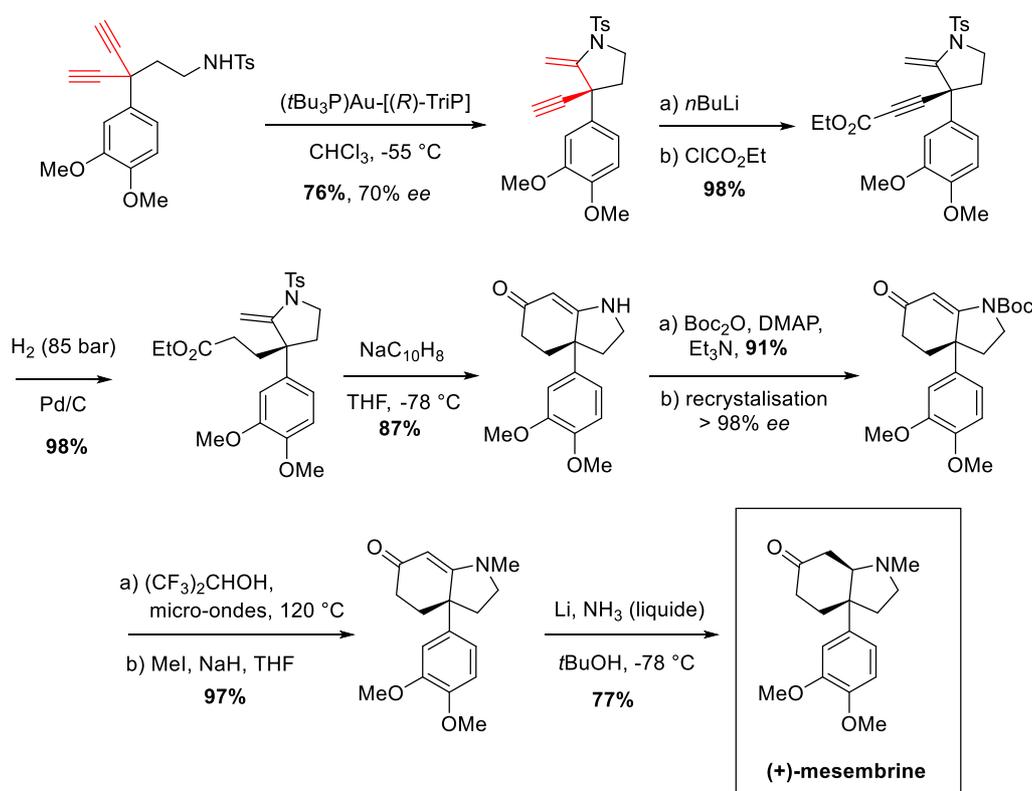


Schéma 36

L'équipe de Sadow a également rapporté une méthodologie de désymétrisation de diynes (et de diènes) par hydroamination.⁴⁸ Dans leur cas, c'est une fonction amine primaire qui s'engage en cyclisation et le résultat de cette addition sur une des triples liaisons carbone-carbone est donc une fonction imine. Ces auteurs ont pu montrer l'efficacité de complexes oxazolinyborates chiraux de zirconium pour la catalyse de cette transformation

^{47a} Spittler, M.; Lutsenko, K.; Czekelius, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (14), 6100–6105. doi:10.1021/acs.joc.6b00985; ^bCzekelius, C. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (5), 568–577. doi:10.1002/ijch.201700060

⁴⁸ Manna, K.; Eedugurala, N.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (1), 425–435. doi:10.1021/ja511250m

énantiosélective pouvant mener à des hétérocycles azotés de 5 à 7 chaînons énantiorenrichis et présentant un carbone quaternaire asymétrique. D'excellents rendements et de bons excès énantiomériques sont observés. Un effet isotopique favorable est observé lorsque les amines deutérées sont engagées en réaction avec des excès énantiomériques légèrement plus élevés observés après cyclisation (Schéma 37).

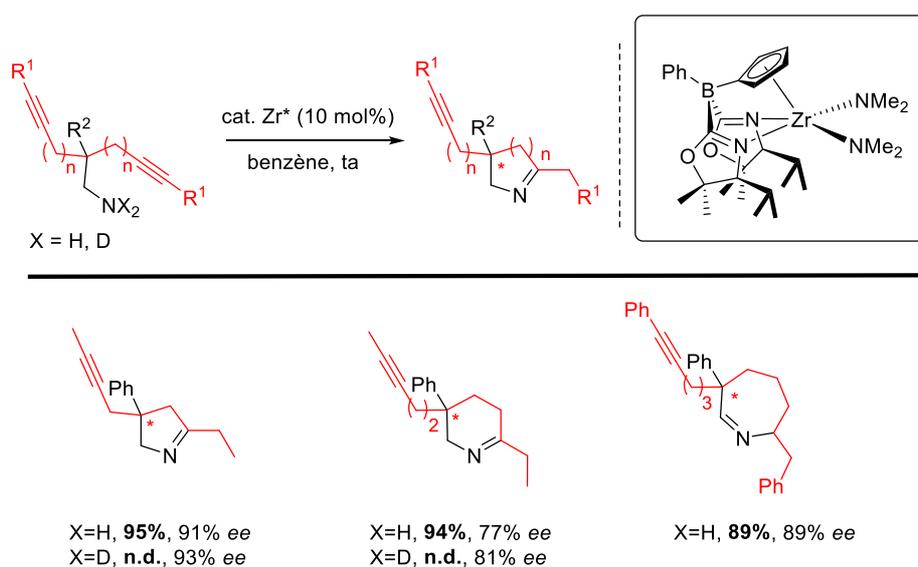


Schéma 37

3.3. Autres réactions d'addition

Avant que les lactonisations et hydroaminations désymétrisantes d'alcynes ne soient rapportées, le tout premier exemple d'hydrofonctionnalisation intramoléculaire d'alcynes permettant la désymétrisation de diynes a été décrit par Fu et Tanaka en 2002 (Schéma 38).⁴⁹

⁴⁹ Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (35), 10296–10297. doi:10.1021/ja0266161

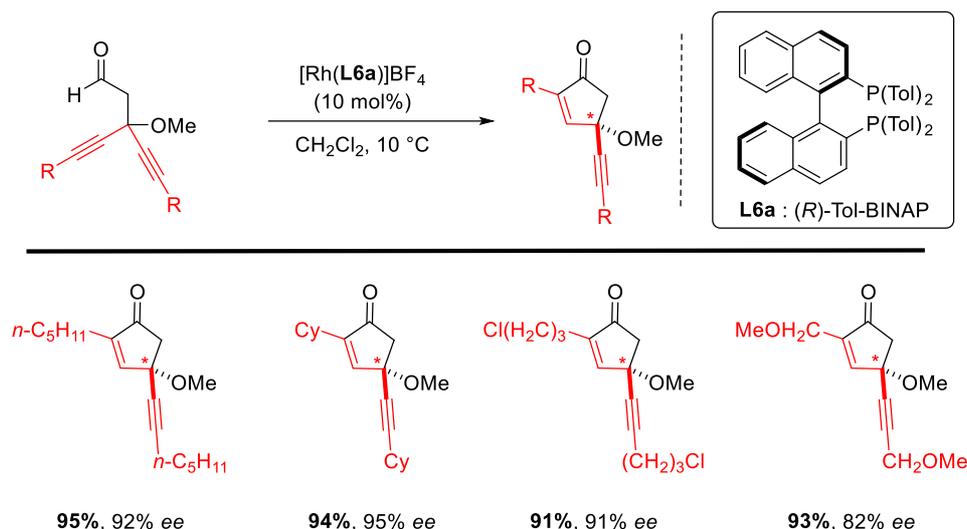


Schéma 38

Cette réaction consiste en l'hydroacylation d'une triple liaison carbone-carbone autrement dit à l'insertion d'une fonction aldéhyde dans cette insaturation. Quatre cyclopenténones énantiométriques ont pu être ainsi préparées avec de très bons rendements et excès énantiométriques, à l'aide d'un complexe chiral de rhodium présentant un ligand dérivé du BINAP.

Tout comme les cycloadditions, les hydrofonctionnalisations d'alcynes ont été mises à profit pour l'obtention d'hétéroatomes chiraux tels que le phosphore et le silicium.^{8, 11}

Un premier exemple de désymétrisation d'oxydes de phosphines prochiraux, a été décrit par Zi et coll. (Schéma 39).⁵⁰

⁵⁰ Zheng, Y.; Guo, L.; Zi, W. *Org. Lett.* **2018**, 20 (22), 7039–7043. doi:10.1021/acs.orglett.8b02982

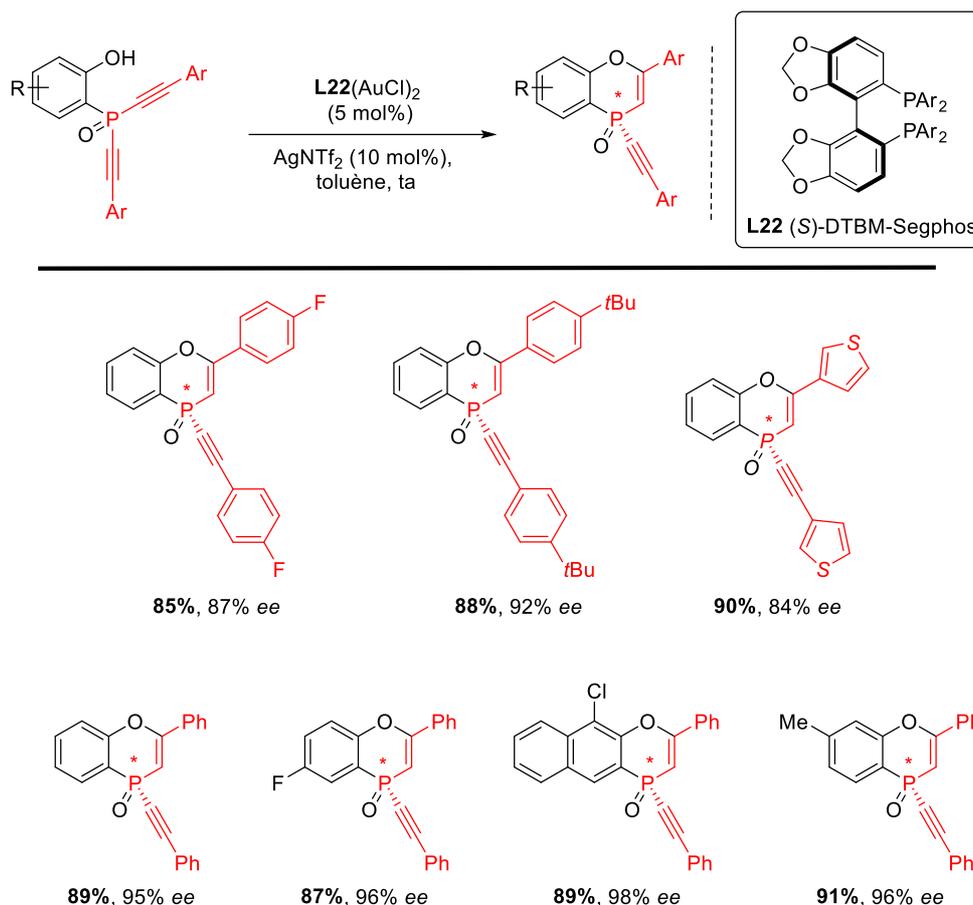
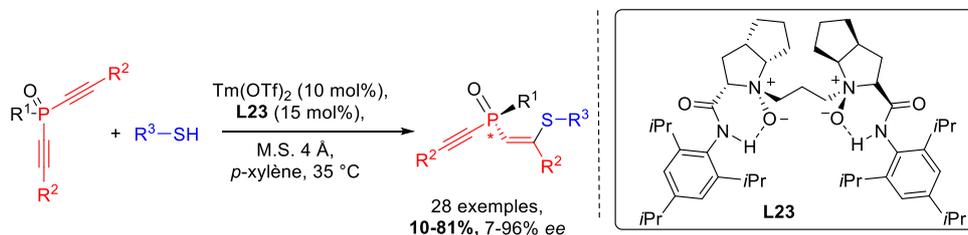


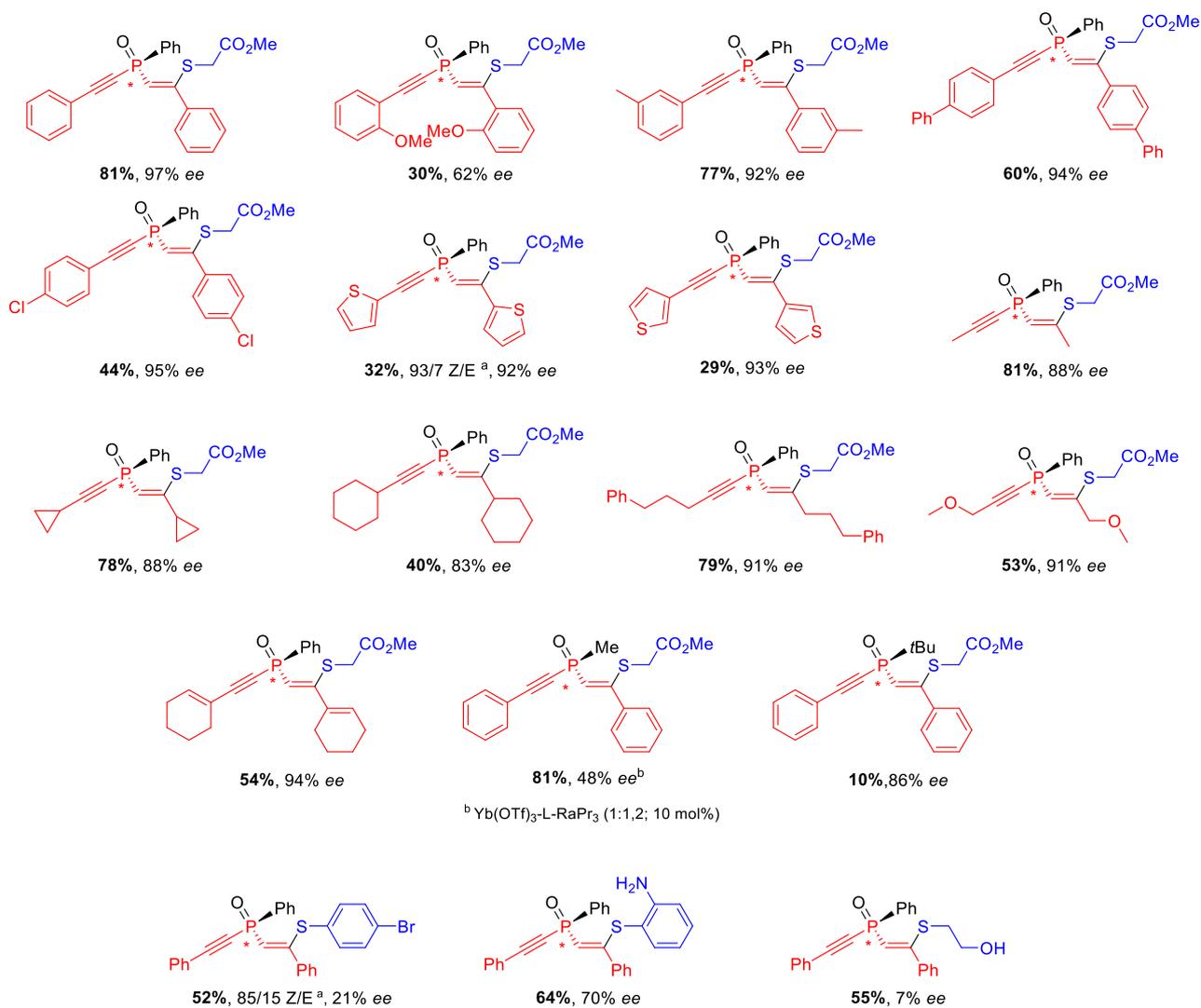
Schéma 39

Leur étude repose sur une hydroéthérification intramoléculaire, c'est à dire l'insertion d'une fonction alcool sur une des triples liaisons portées par le phosphore, catalysée par des complexes d'or. Deux stratégies de désymétrisation ont été développées dans ce travail, les deux groupements réactifs énantiotopes étant soit deux fonctions phénols ou deux triples liaisons. Contrairement aux observations de Czekelius en hydroamination,⁴⁶ les complexes d'or menant aux meilleurs niveaux d'énantiosélectivités sont ceux associés à un ligand (L) chiral et non ceux associés à un contre-ion chiral. A partir des substrats diyne, dans le toluène et à température ambiante, les auteurs ont montré l'étendue des oxydes de phosphines énantiorenrichis accessibles efficacement par cette transformation. Tout en maintenant un très bon niveau de rendement (81-91%) et d'énantiosélectivité (84-98% ee), des variations ont été possibles sur le cycle phénol et sur les substituants aromatiques des deux triples liaisons carbone-carbone.

Plus récemment, des substrats similaires, bis-alcynyloxydes de phosphine, ont été engagés dans une réaction d'hydrothiolation intermoléculaire catalysée par des complexes de Thulium chiraux (Schéma 40).⁵¹



Quelques exemples représentatifs:



^b le ratio Z/E n'est indiqué que pour le cas où sa valeur n'est pas > 95 : 5

⁵¹ Zhang, Y.; Zhang, F.; Chen, L.; Xu, J.; Liu, X.; Feng, X. *ACS Catal.* **2019**, *9* (6), 4834–4840. doi:10.1021/acscatal.9b00860

Schéma 40

Pour identifier le meilleur système catalytique, ils ont testé plus d'une quinzaine de lanthanides associés à un ligand de type *N,N'*-dioxyde. La grande majorité de ces complexes catalysent effectivement la réaction mais la meilleure énatioinduction est obtenue avec le thulium. L'augmentation de l'encombrement sur le ligand chiral ainsi que l'optimisation du solvant, de la charge de catalyseur et de la température de réaction permettent d'accéder à de nombreux oxydes de phosphine de phényle énatioenrichis. Les substituants terminaux des triples liaisons peuvent être de nature *mé*ta et *para*-aryle, alcényle et alkyle avec de bonnes énatioselectivités ($\leq 78\%$) et des rendements de modérés à bons (40-86%). La modification du partenaire thiol s'est avérée difficile et seuls les thioglycolates conduisent à ces résultats satisfaisants. Il est à noter que le produit d'addition est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère *Z*. Un des produits P-chiraux obtenus a été oxydé en sulfone et testé en tant que catalyseur dans une réaction d'aldolisation réductrice entre la chalcone et le benzaldéhyde. Il a mené à l'aldol *syn* majoritaire avec un *ee* de 70% (Schéma 41).

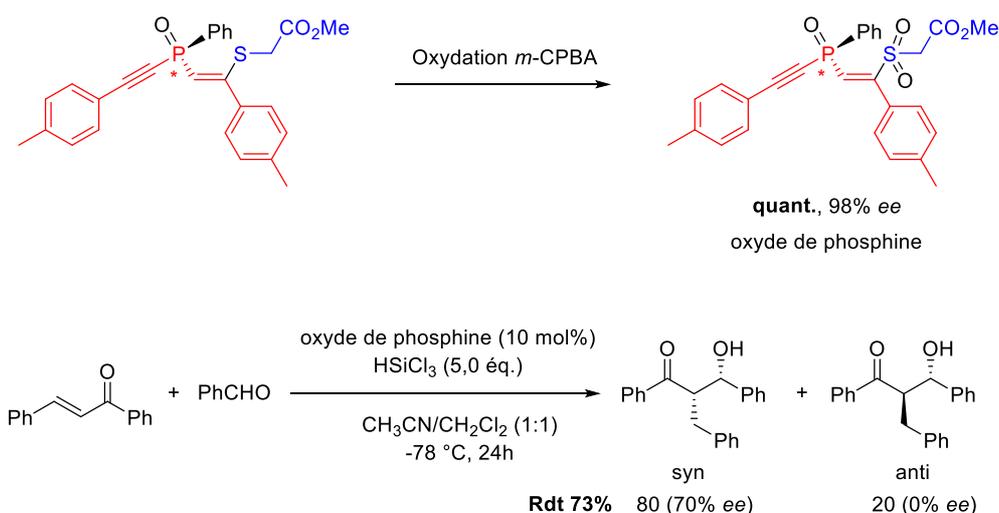
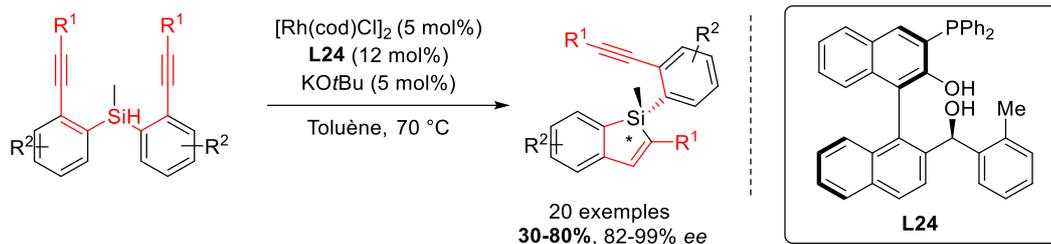


Schéma 41

Deux stratégies ont été à ce jour mises au point pour la construction de composés à chiralité portée par un atome de silicium *via* une réaction d'addition désymétrisante sur des diynes. La première de ces deux études repose sur une réaction d'hydrosilylation catalysée par un complexe de rhodium (Schéma 42).⁵²

⁵² Marciniak, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; Springer Science & Business Media, 2008



Quelques exemples représentatifs:

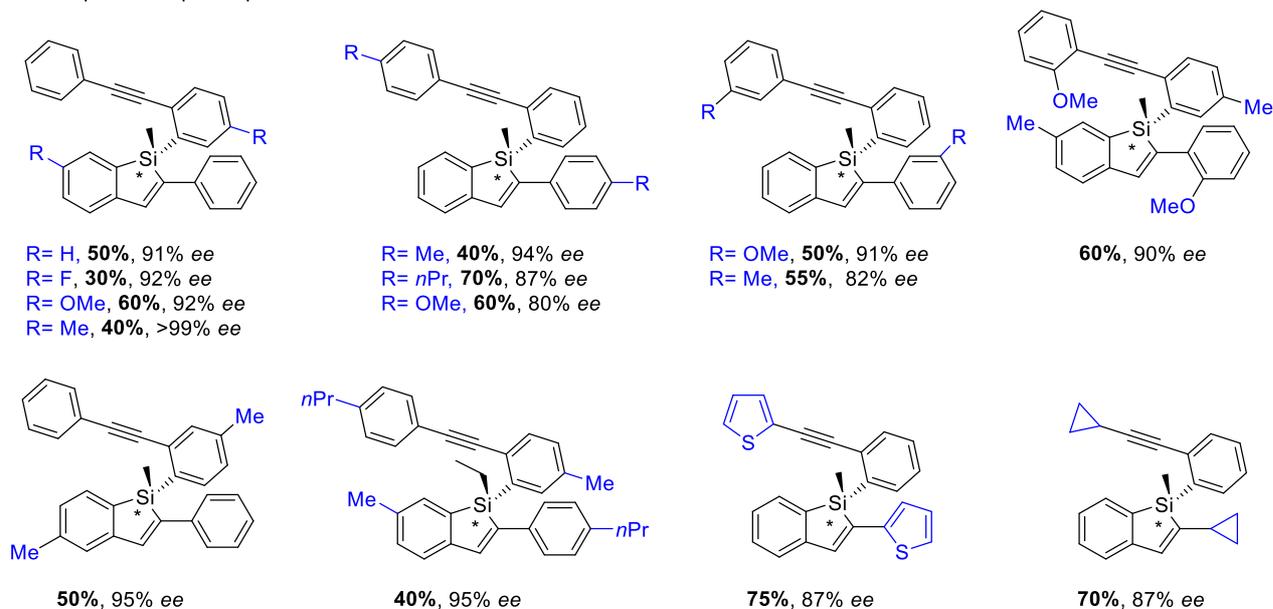


Schéma 42

A partir de substrats 1,8-diynes portant une fonction silane centrale, la réaction d'hydrosilylation asymétrique conduit à des benzosiloles fonctionnalisés.⁵³ Comme évoqué précédemment, les dibenzosiloles Si-chiraux énantiorenrichis font l'objet d'une attention particulière depuis plusieurs années du fait de leurs propriétés optiques.¹³ Les ligands identifiés comme les plus performants pour cette réaction appartiennent à la famille des Ar-BINMOL-Phos. Ce sont des ligands à chiralité axiale et centrale présentant deux fonctions alcools et une fonction phosphine qui ont déjà fait leur preuve, entre autres, dans la réaction de CuAAC désymétrisante développée par les mêmes auteurs et précédemment décrite.^{22, 23} Des diynes disubstitués par des cycles de type aryle, hétéroaryle et alkyle sont efficacement désymétrisés avec des rendements variables mais des énantiosélectivités systématiquement $\geq 80\%$. Toutefois le substituant méthyle (ou éthyle) du silane ne peut être remplacé par un *t*-butyle ou un phényle.

⁵³ Tang, R.-H.; Xu, Z.; Nie, Y.-X.; Xiao, X.-Q.; Yang, K.-F.; Xie, J.-L.; Guo, B.; Yin, G.-W.; Yang, X.-M.; Xu, L.-W. *iScience* **2020**, 23 (7), 101268. doi:10.1016/j.isci.2020.101268

Outre les fonctions silanes Si-H, certaines liaisons Si-C peuvent aussi donner lieu à des réactions d'addition, appelées carbosilylations.⁵⁴ Les groupements carbonés transférés peuvent être de nature variée (alkyle, allyle, alcényle, propargyle, aryle).⁵⁵ En revanche, les alcynylsilanes ont été beaucoup moins décrits comme substrats de carbosilylation. C'est toutefois cette insertion d'alcynylsilanes sur une triple liaison carbone-carbone qui a été développée par Shintani et Nozaki en version désymétrisante pour la préparation de composé Si-chiraux énantioenrichis (Schéma 43).⁵⁵

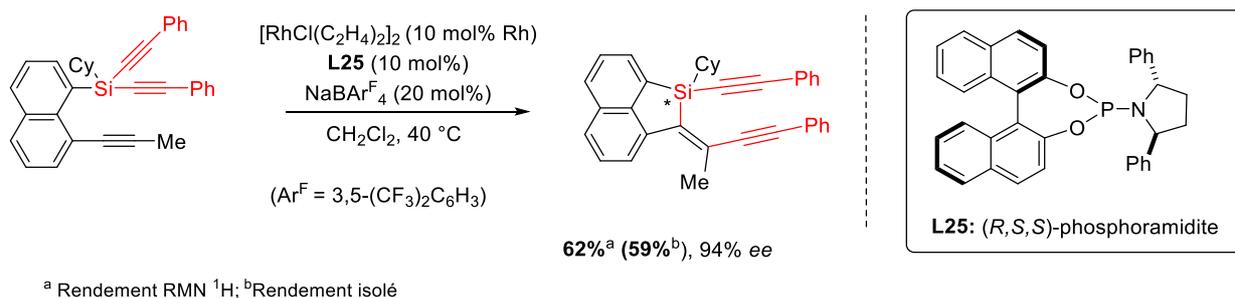


Schéma 43

C'est lors de travaux visant à synthétiser ce type de produits par cycloaddition 2+2+2 désymétrisante sur les bis-alcynylsilanes que ces auteurs ont découvert l'efficacité de complexes de rhodium à catalyser l'insertion de la liaison C≡C dans une des liaisons Si-Csp énantiotopes. Le screening de quelques ligands chiraux du rhodium a permis de démontrer l'efficacité du concept, le composé Si-chiral étant obtenu avec un rendement modéré (59%) mais une très bonne énantiosélectivité (94%).

Toujours dans l'idée de former des hétérocycles silylés Si-chiraux, Tanaka et coll. ont appliqué leur stratégie de cycloisomérisation de bis-alcynylsilanes substitués par des *ortho*-phénols à la construction de benzoxasiloles énantioenrichis (Schéma 44).⁵⁶

⁵⁴ Motokura, K.; Baba, T. *Green Chem.* **2012**, *14* (3), 565–579. doi:10.1039/C2GC16291A

⁵⁵ Shintani, R.; Kurata, H.; Nozaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (57), 11378–11381. doi:10.1039/C5CC04172D

⁵⁶ Namba, T.; Shibata, Y.; Sugiyama, H.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2018**, *47* (6), 787–790. doi:10.1246/cl.180214

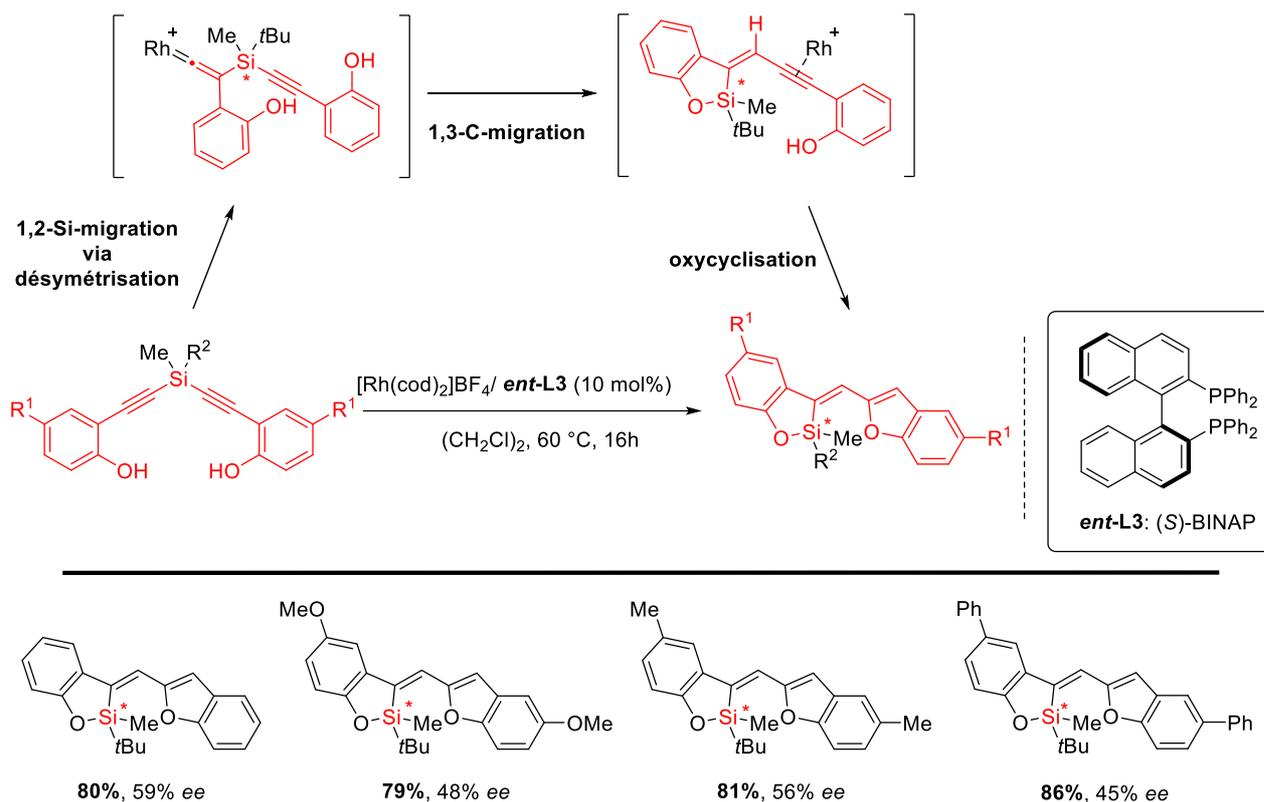


Schéma 44

Le mécanisme de cette réaction se déroule en 3 étapes grâce à une catalyse au rhodium : 1) migration 1,2-Si ; 2) migration 1,3-C ; 3) oxycyclisation. C'est la première de ces étapes, la migration 1,2-Si, qui désymétrise l'atome de silicium, cette migration ayant lieu préférentiellement sur une des triples liaisons carbone-carbone énantiotopes du bis-alcynylsilanes. Le ligand diphosphine BINAP s'est révélé le plus efficace pour induire une énantiosélectivité lors de cette réaction. Toutefois, les excès énantiomériques obtenus reste modérés (entre 40 et 65%).

Enfin, l'équipe de Xu a récemment développé la réaction de *syn*-diboration de bis-alcynylsilanes pour la préparation de petits synthons silylés hautement fonctionnalisés (Schéma 45).⁵⁷

⁵⁷ Long, P.-W.; Xie, J.-L.; Yang, J.-J.; Lu, S.-Q.; Xu, Z.; Ye, F.; Xu, L.-W. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (30), 4188–4191. doi:10.1039/D0CC00844C

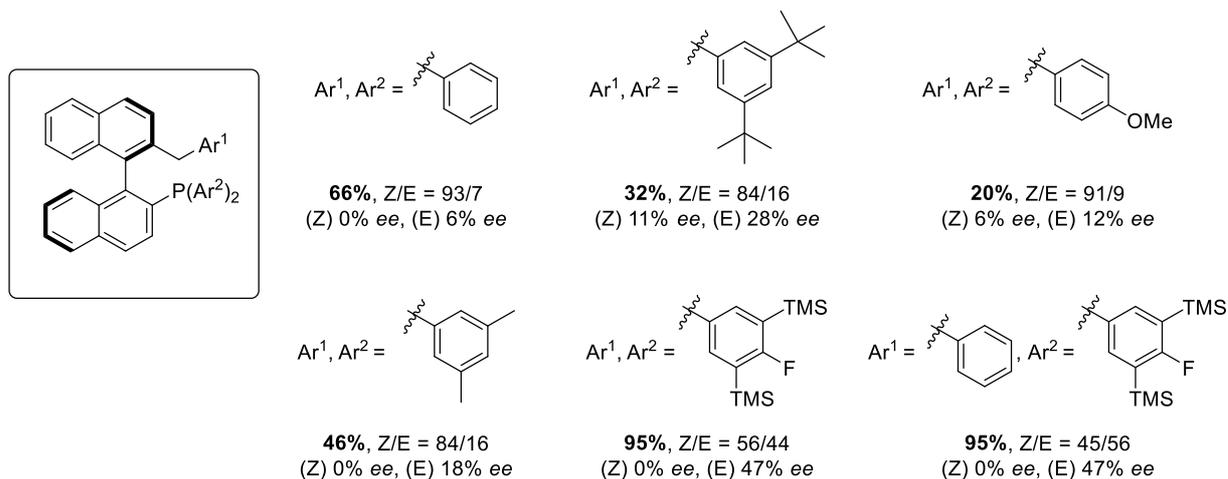
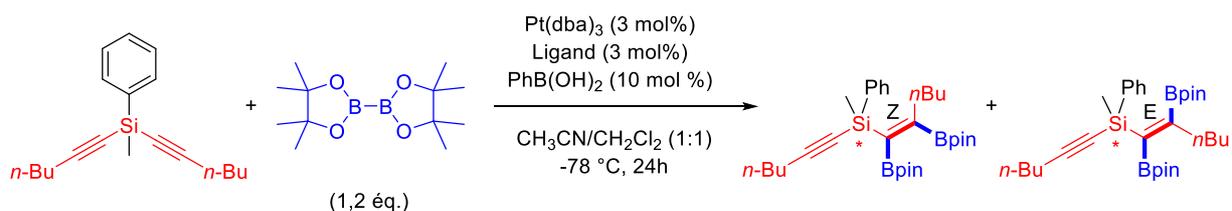


Schéma 45

Pour la version racémique de cette réaction, l'utilisation d'un complexe de platine associé au ligand phosphine P(4-OMePh)₃ permet la formation quasi-exclusive du produit mono *syn*-diboré sur une gamme de substrats variés. La transposition à une version désymétrisante, par l'implication de mono-phosphines chirales, s'est toutefois révélée difficile avec la formation d'une quantité importante de produit d'*anti*-addition. Il est tout de même notable que ce dernier est obtenu avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 47%.

4. Conclusion

Les stratégies de synthèse asymétrique par désymétrisation de diynes ont montré leur efficacité pour accéder à des composés de structures variées : (i) composés possédant des atomes C-, P- ou Si- chiraux, (ii) molécules à chiralité axiale ou encore composés à chiralité planaire. La grande majorité de ces méthodes reposent sur la catalyse par les métaux de transition et quelques exemples existent en organocatalyse. Cependant, aucun procédé de désymétrisation de diynes par réaction d'organométalliques polaires, tels que les organolithiens ou organomagnésiens, en présence d'un ligand chiral n'est à ce jour décrit.

Chapitre 2

Etude de la diastéréosélectivité *E/Z* de la carbolithiation intramoléculaire

1. Introduction

Avant d'aborder le développement d'une carbolithiation intramoléculaire désymétrisante sur des substrats diynes, il nous était indispensable de contrôler, en premier lieu, la diastéréosélectivité *E/Z* de cette cyclisation. Une étude du cours stéréochimique de ces additions sur des triples liaisons, et notamment de l'influence de la structure du substrat sur celui-ci, a été menée. Dans ce chapitre, nous détaillerons les résultats de cette étude après une présentation des éléments bibliographiques en lien avec la notion de *syn* ou *anti*-carbolithiation intramoléculaire.

2. Bibliographie – Carbolithiation intramoléculaire sur triple liaison

Les premiers travaux de cyclisation par carbolithiation sur une triple liaison carbone-carbone ont été réalisés à la fin des années 1980 par l'équipe de Bailey.⁵⁸ A partir de simples iodures d'hexynyle **1**, l'échange halogène-lithium est effectuée à l'aide de 2 équivalents de *t*BuLi dans un mélange de solvants pentane/éther diéthylique (3:2) à -78 °C (Schéma 46). A cette température, aucune carbolithiation intramoléculaire n'a lieu et la méthanolyse conduit à l'alcyne déiodé. En revanche, lorsque la solution d'alkyllithien est remontée jusqu'à température ambiante, la cyclisation *5-exo-dig* s'effectue très efficacement et fournit l'alcényllithien exocyclique. Ce dernier peut être piégé au méthanol pour aboutir à une double liaison exocyclique trisubstituée ou tétrasubstituée si le méthanol est remplacé par différents électrophiles.

⁵⁸ Bailey, W. F.; Ovaska, T. V.; Leipert, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (30), 3901–3904. doi:10.1016/S0040-4039(00)99279-7

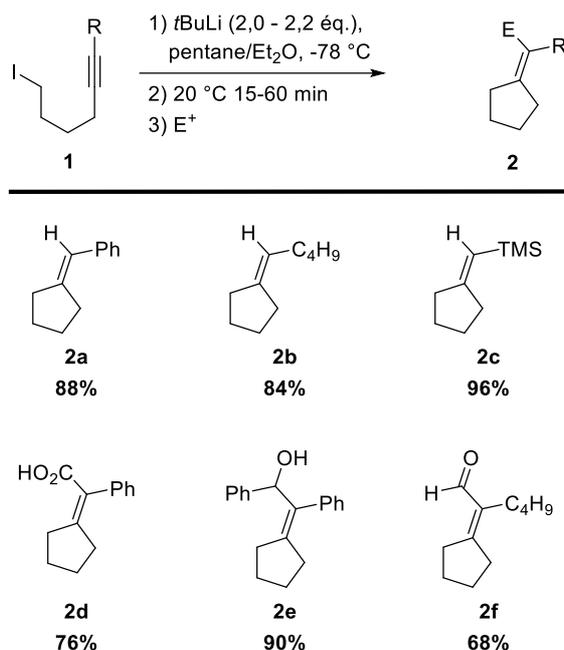


Schéma 46

Plusieurs alkyldènecyclopentanes sont ainsi obtenus avec des rendements généralement bons (68-96%) à partir de trois substrats différents présentant en bout de triple liaison, soit un noyau phényle, un groupement triméthylsilyle ou une chaîne *n*-butyle.⁵⁹ Bien que ces substrats aient mené à des rendements similaires, les auteurs ont toutefois relevé que les vitesses de cyclisation étaient particulièrement dépendantes du substituant porté par la triple liaison. En effet, des études de cinétique ont notamment montré que la vitesse de cyclisation de l'hexynyllithien substitué par un phényle était 10^6 fois plus élevée que celle du dérivé *n*-butyle.⁶⁰ Ceci est également appuyé par la cyclisation efficace à basse température sur les dérivés phényle et silyle, contrairement au substrat *n*-butyle qui nécessite une remontée jusqu'à $20\text{ }^\circ\text{C}$ pour conduire à une conversion satisfaisante. Cette différence s'explique par la stabilisation de l'alcényllithien par les substituants phényle et triméthylsilyle en position α .⁶¹

Cette substitution de la triple liaison se révèle particulièrement critique pour la réalisation des cyclisations analogues 4-*exo-dig* et 6-*exo-dig*.^{59, 62} Pour la cyclisation 4-*exo-dig* à partir de 5-iodopentynes substitués **3**, la présence d'un substituant phényle ou triméthylsilyle permet une cyclisation efficace avec un rendement en benzyldènecyclobutane **4a-b** de l'ordre de 90%

⁵⁹ Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (8), 3080–3090. doi:10.1021/ja00061a006

⁶⁰ Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Organometallics* **1990**, *9* (5), 1694–1695. doi:10.1021/om00119a049

⁶¹ Brinkman, E. A.; Berger, S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (18), 8304–8310. doi:10.1021/ja00097a042

⁶² Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (5), 627–630. doi:10.1016/S0040-4039(00)94585-4

(Schéma 47). Son analogue *n*-butyle ne conduit lui qu'à la formation du produit alcyne déiodé **5**. En présence de TMEDA, additif ayant montré son intérêt pour faciliter des carbolithiations intramoléculaires sur des alcènes,⁶³ plusieurs isomères acycliques de l'alcyne déiodé sont observés.

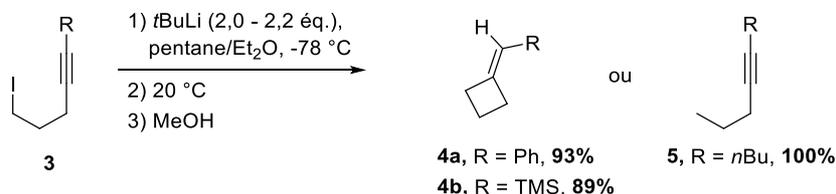


Schéma 47

De même, la cyclisation 6-*exo-dig* est inefficace sur le substrat alkylé alors que son équivalent phényle produit, à température ambiante, un mélange de composé cyclisé **7a** (48%) et de l'isomère allène **9a** (46%) (Schéma 48).

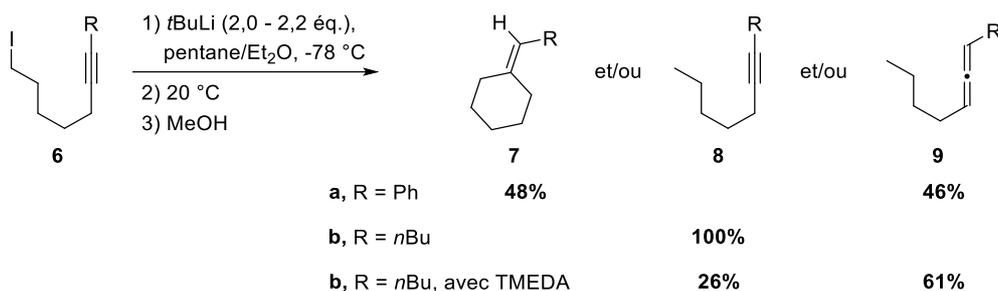
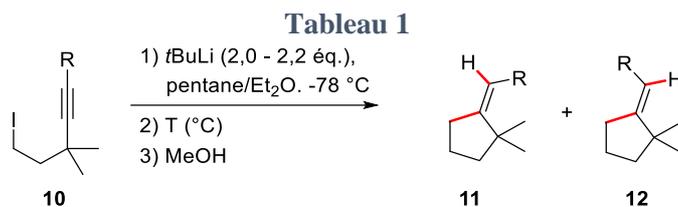


Schéma 48

Afin d'améliorer les résultats obtenus et de manière à étudier la stéréochimie de cette addition intramoléculaire sur une triple liaison, Bailey et coll. se sont ensuite intéressés à la cyclisation de substrats portant des substituants en position propargylique.⁵⁹ L'utilisation de dérivés iodés *gem*-diméthylés en cette position présente plusieurs avantages : 1) l'absence d'hydrogène permet d'éviter la déprotonation et donc la formation d'allène, 2) la présence d'une *gem*-disubstitution est connue pour faciliter les réactions de cyclisation.⁶⁴ La cyclisation 5-*exo-dig* du substrat **10a** portant un *n*-butyle à 20 °C débouche sur la formation exclusive du produit de *syn*-addition **11a** de configuration *Z* avec un rendement isolé de 78% (Tableau 1).

^{63a} Bailey, W. F.; Nurmi, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (8), 2442–2448. doi:10.1021/ja00242a032; ^b Bailey, W. F.; Rossi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (2), 765–766. doi:10.1021/ja00184a073

⁶⁴ Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1735–1766. doi:10.1021/cr940337h



Entrée	10	R	T (°C)	(<i>Z</i>)-11 ^a	(<i>E</i>)-12 ^a
1	a	<i>n</i> Bu	20	100(78) ^b	0
2	b	TMS	20	11	84
3	c	Ph	20	29	67
4	b	TMS	-49	83	14
5	c	Ph	-55	85	10
6	b	TMS	-78	98	0
7	c	Ph	-78	88	6

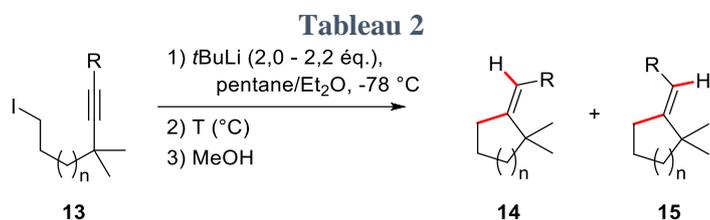
^a Proportion du composé dans le brut réactionnel, le reste correspondant à l'alcyne déiodé. ^b rendement isolé

Dans les mêmes conditions, les substrats phényle et silyle **10b-c** conduisent en revanche à un mélange d'isomères *Z* et *E*, le produit *E* étant majoritaire (Entrées 2 et 3). Le ratio *Z/E* est particulièrement dépendant de la température et s'inverse en faveur de l'isomère *Z* si celle-ci est abaissée autour de -50 °C (Entrées 4 et 5). Ce produit de *syn*-addition devient (quasi)-exclusif à -78 °C. Il est connu que les alcényllithiens en α d'un groupement aryle ou silyle ne sont pas stables configurationnellement et qu'ils s'isomérisent donc facilement vers la forme la plus stable de la double liaison.⁶⁵ Ici la forme *Z* de l'alcényllithien serait vraisemblablement défavorisée du fait de la gêne stérique entre son substituant, Ph ou TMS, et le *gem*-diméthyle. A partir de ces résultats, les auteurs de cette étude avancent l'hypothèse que, quel que soit le substituant sur la triple liaison, une *syn*-addition intramoléculaire a lieu et que celle-ci est suivie de l'isomérisation de l'alcényllithien si celui-ci est substitué par un substituant phényle ou triméthylsilyle.

Des résultats similaires sont observés lors de la cyclisation 4-*exo-dig* sur les substrats *gem*-diméthylés **13a-b** (Tableau 2, entrées 1-4), tandis que seul l'isomère *Z* est obtenu après cyclisation 6-*exo-dig* (Tableau 2, entrées 5-6). Pour que cette dernière s'effectue efficacement,

⁶⁵ ^a Miller, J. A.; Leong, W.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (8), 1839–1840. doi:10.1021/jo00243a056; ^b Negishi, Eiichi.; Takahashi, Tamotsu. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (12), 3402–3408. doi:10.1021/ja00272a040; ^c Hunter, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (24), 5478–5490. doi:10.1021/ja01078a020; ^d Knorr, R.; Menke, T.; Behringer, C.; Ferchland, K.; Mehlstäubl, J.; Latke, E. *Organometallics* **2013**, *32* (15), 4070–4081. doi:10.1021/om4000852; ^e Miller, S. I.; Lee, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (23), 6313–6319. doi:10.1021/ja01532a050

la réaction doit être réalisée à température ambiante. Bailey et coll. expliquent ces derniers résultats par une cyclisation *syn* dont la vitesse serait plus faible que la vitesse d'isomérisation configurationnelle de l'alcényllithien en résultant. Ainsi le piégeage du produit de la seule carbolithiation avant isomérisation ne serait pas possible.



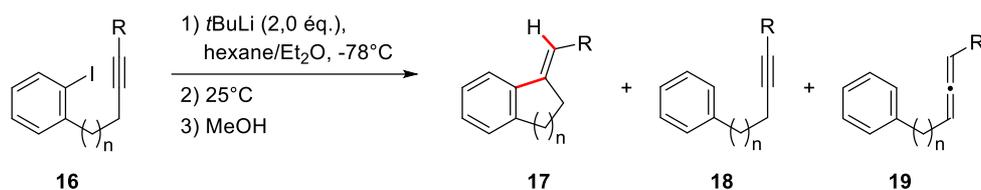
Entrée	13	n	Cyclisation	R	T (°C)	(<i>Z</i>)-14 ^a	(<i>E</i>)-15 ^a
1	a	0	4- <i>exo-dig</i>	TMS	20	41	51
2	b	0	4- <i>exo-dig</i>	Ph	20	54	41
3	a	0	4- <i>exo-dig</i>	TMS	-50	90	0
4	b	0	4- <i>exo-dig</i>	Ph	-35	93	traces
5	c	2	6- <i>exo-dig</i>	TMS	20	84	-
6	d	2	6- <i>exo-dig</i>	Ph	20	86	-

^a Proportion du composé dans le brut réactionnel, le reste correspondant à l'alcyne déiodé.

En parallèle des travaux de Bailey sur la cyclisation d'alkyllithiens sur des triples liaisons carbone-carbone, l'équipe de Negishi a examiné cette réaction de carbolithiation intramoléculaire à partir, entre autres, d'aryllithiens.⁶⁶

⁶⁶ Wu, G.; Cederbaum, F. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (4), 493–496. doi:10.1016/0040-4039(90)87016-S

Tableau 3

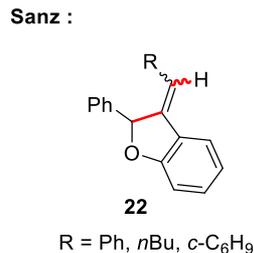
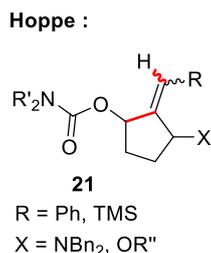
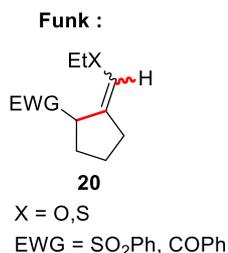


Entrée	16	n	Cyclisation	R	Produit cyclisé 17	Alcyne déiodé 18	Allène 19
1	a	1	5- <i>exo-dig</i>	TMS	95% ^a	-	-
2	b	1	5- <i>exo-dig</i>	<i>n</i> Bu	0% ^b	100% ^b	-
3	c	2	6- <i>exo-dig</i>	TMS	-	Mélange 18c/19c 75:25 (94% ^a)	

^a Rendement isolé, ^b Proportion de composé dans le brut réactionnel.

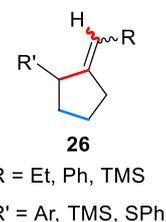
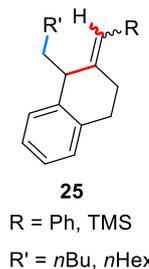
Ces organolithiens semblent moins prompts à s'additionner sur un alcyne (Tableau 3). En effet, aucune cyclisation 5-*exo-dig* sur le substrat alkyle **16b** n'est observée (Entrée 2) contrairement à la réactivité décrite par Bailey sur les alkylolithiens (Schéma 46). La cyclisation 6-*exo-dig* n'est pas non plus efficace sur l'alcyne **16c** pourtant activé par un substituant TMS (Entrée 3). En revanche, la réaction 5-*exo-dig* d'un aryllithien sur une triple liaison activée est, elle, très efficace et le produit **16a** est obtenu avec 95% de rendement (Entrée 1). La stéréochimie de cette cyclisation correspond à une *syn*-addition, comme l'avait observé Bailey en série alkylolithien.

Ces travaux précurseurs de la carbolithiation intramoléculaire d'alcyne réalisés par Bailey et Negishi ont amené plusieurs équipes de recherche à développer cette réaction pour la synthèse de carbo- et hétérocycles par différentes stratégies de formation de l'organolithien, autres que l'échange halogène-lithium (Schéma 49).

Déprotolithiations :

Echange étain-lithium, Coldham:

Séquence de double carbolithiation, Taylor:

- 1) carbolithiation intermoléculaire
- 2) carbolithiation intramoléculaire


Schéma 49

Parmi ces voies d'accès à l'organolithien avant cyclisation, on peut citer, sans être exhaustif, les travaux de Funk⁶⁷ et Hoppe⁶⁸ sur la déprotonation en α d'une fonction sulfone ou cétone pour le premier et carbamate pour le second vers la synthèse de carbocycles. Sanz et coll. ont également mis à profit la déprotonation par une base lithiée sur des benzyléthers pour provoquer la carbolithiation cyclisante conduisant à des benzofuranes.⁶⁹ L'équipe de Coldham s'est, elle, servie de la réaction d'échange étain-lithium pour générer des organolithiens en α d'amines et préparer ainsi différents cycles azotés.⁷⁰ Enfin d'élégantes séquences réactionnelles de double carbolithiation intermoléculaire-intramoléculaire ont été développées par Taylor et coll. dans lesquelles l'organolithien qui s'engage dans la cyclisation sur une triple

⁶⁷ Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (15), 7023–7024. doi:10.1021/ja00068a090

⁶⁸ a Oestreich, M.; Frohlich, R.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (13), 1745–1748. doi:10.1016/S0040-4039(98)00085-9; b Oestreich, M.; Froehlich, R.; Hoppe, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (23), 8616–8626. doi:10.1021/jo991095u

⁶⁹ Velasco, R.; Feberero, C.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4416–4419. doi:10.1021/acs.orglett.5b01964

⁷⁰ a Coldham, I.; Lang-Anderson, M. M. S.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (43), 7621–7624. doi:10.1016/S0040-4039(97)01809-1; b Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8* (1), 195–207. doi:10.1002/1521-3765(20020104)8:1<195::AID-CHEM195>3.0.CO;2-H

liaison carbone-carbone provient lui-même d'une carbolithiation intermoléculaire sur un alcène.⁷¹

Parmi l'ensemble des études portant sur la carbolithiation intramoléculaire d'alcynes qui ont suivi celles de Bailey et Negishi, plusieurs se sont focalisées sur l'implication de triples liaisons carbone-carbone directement ou indirectement substituées par des hétéroatomes. C'est notamment le cas de la séquence déprotonation-carbolithiation développée par Funk et coll. (Schéma 50).⁶⁷

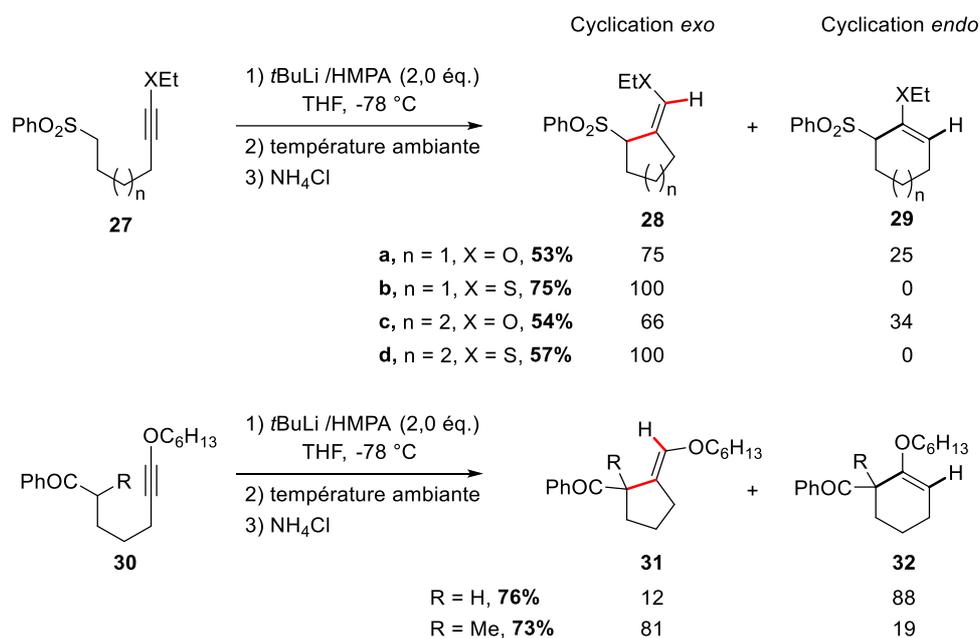


Schéma 50

Les produits de cyclisation 5-*exo-dig* **28**, issus d'organolithiens formés en α d'une sulfone **27**, correspondent à des produits d'*anti*-addition. La stéréochimie inverse *syn* a été observée pour un substrat de type cétone **30**. Les auteurs ne fournissent pas d'explication rationnelle à ces observations.

De même, l'équipe de Hoppe a mis en évidence une stéréochimie *anti* de la cyclisation 5-*exo-dig* dès lors que la triple liaison était substituée d'une fonction carbamate (OC(=O)N(*i*Pr₂)) (Schéma 51).⁷²

⁷¹ a Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (36), 6467–6470. doi:10.1016/S0040-4039(97)01479-2;

b *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (2), 409–412. doi:10.1002/(SICI)1521-3773(20000117)39:2<409::AID-ANIE409>3.0.CO;2-U; c *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (38), 7143–7146. doi:10.1016/S0040-4039(03)01843-4

⁷² a Christoph, G.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2002**, 4 (13), 2189–2192. doi:10.1021/ol026068w; b Gralla, G.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2002**, 4 (13), 2193–2195. doi:10.1021/ol0260674

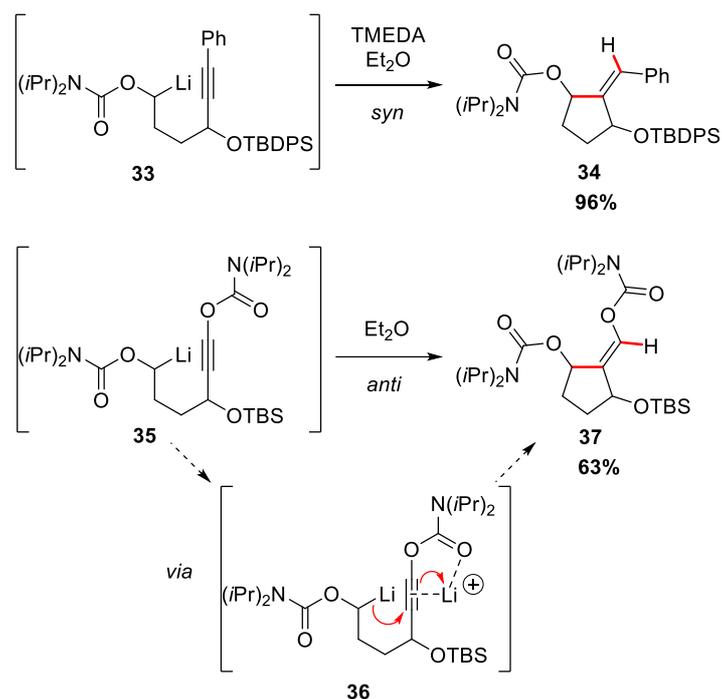


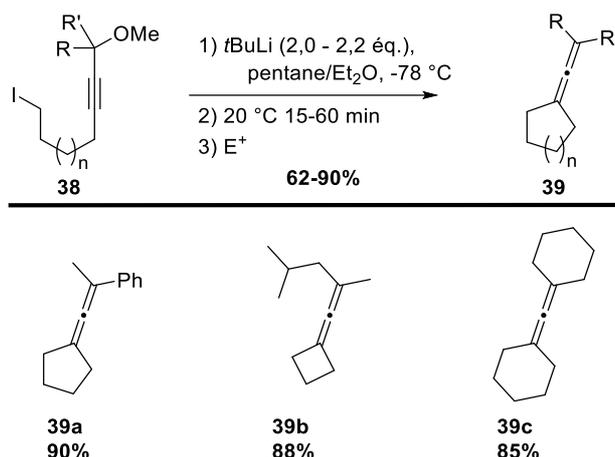
Schéma 51

L'hypothèse avancée est qu'un second atome de lithium du milieu active la triple liaison en *trans* de l'organolithien qui s'additionne sur cette insaturation. Cette stéréochimie *anti* est également observée dans les cyclisations 4-, et 6-*exo-dig* à partir des substrats di-carbamates analogues de **35**, dans le THF.⁷³

Différents travaux se sont aussi focalisés sur des substrats présentant un hétéroatome indirectement lié à la triple liaison carbone-carbone. Dès 1995, Bailey et coll. ont exploré la cyclisation intramoléculaire d'alkyllithiens sur des alcynes portant des substituants $-CRR'-OMe$ (Schéma 52).⁷⁴

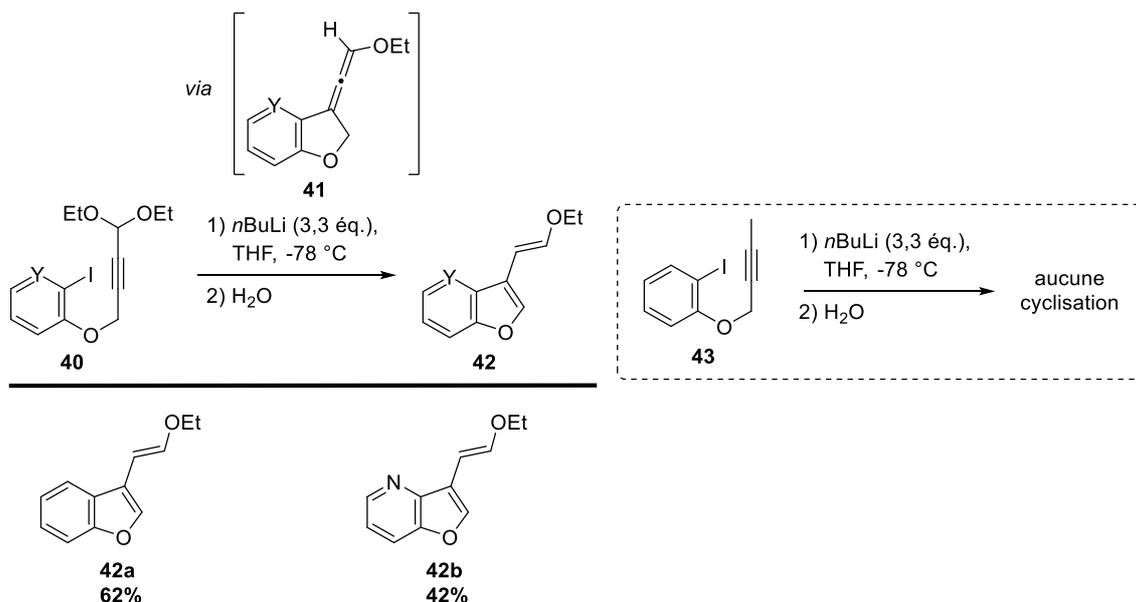
⁷³ Gralla, G.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (50), 8979–8982. doi:10.1016/j.tetlet.2003.10.004

⁷⁴ Bailey, W. F.; Aspris, P. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (3), 754–757. doi:10.1021/jo00108a051



La réaction débute par l'échange iode-lithium dans les mêmes conditions que décrites auparavant. S'ensuit la séquence carbolithiation-élimination de LiOMe qui conduit, avec de très bons rendements, à des carbocycles à 4, 5 et 6 chaînons et portant une fonction allène. Cette réaction pourrait également être considérée comme une substitution S_N2' si l'attaque de l'organolithien sur l'insaturation était concertée avec le départ du groupement méthoxy.

Avec la même stratégie, ce sont des substrats de type acétals qui ont été engagés en cyclisation *5-exo-dig*, par l'équipe de Maddaluno, pour la préparation de composés vinylbenzofurane et vinylfuropyridine (Schéma 53).⁷⁵



⁷⁵ Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2791–2793. doi:10.1021/ol026351v

Sur ces structures, l'intermédiaire allène **41** se réarrange par prototropie pour conduire aux produits isolés **42**. Cette réactivité semble contraster avec celle observée par Negishi sur les aryllithiens ne cyclisant que sur les triples liaisons activées par un groupement silylé (Tableau 3). Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que l'aryllithien issu de **40** est enrichi en électron par la présence de l'atome d'oxygène en position *ortho*. Toutefois, l'analogue de ce substrat **43** portant un méthyle à la place de la fonction acétal ne conduit pas au produit de cyclisation. Il est dès lors évident que la fonction acétale favorise cette réaction de carbolithiation intramoléculaire.

Souhaitant éclaircir le mécanisme de cette réaction, cette équipe a conduit une première étude expérimentale et par modélisation.⁷⁶ En engageant en réaction l'analogue bromé **44**, ils ont montré qu'un seul équivalent de *n*BuLi, dans le THF à -78 °C, conduisait efficacement à l'échange brome-lithium suivi de la cyclisation de l'aryllithien formé, sans l'élimination successive du EtOLi (Schéma 54).

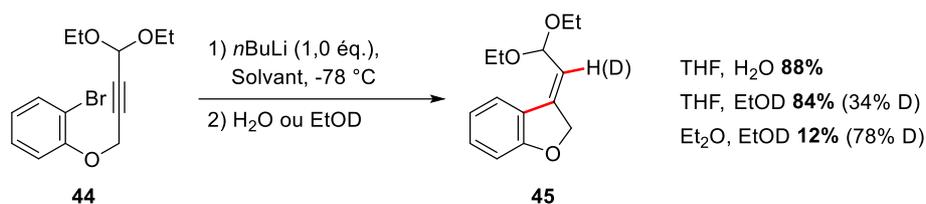
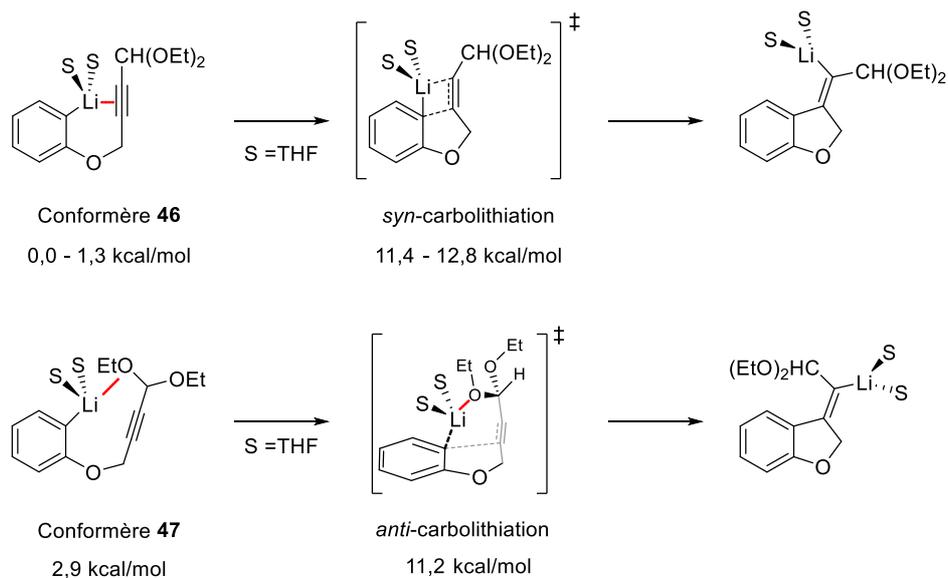


Schéma 54

Un seul isomère du produit alkydène dihydrobenzofurane **45** est obtenu avec plus de 80% de rendement dans le THF, sans trace d'alcyne non-cyclisé. La configuration *E/Z* du produit **45** a été déterminée par RMN et s'est avérée être une configuration *E*, correspondant vraisemblablement à un produit d'*anti*-addition. Cette stéréochimie est aussi observée dans l'éther diéthylique mais pour un rendement de seulement 12%. L'analyse conformationnelle par modélisation de l'aryllithien a conduit les auteurs à identifier deux types de conformères : plusieurs conformères **46** présentant une interaction entre l'alcyne et l'atome de lithium et un conformère **47** faisant apparaître une interaction entre l'acétal et le lithium (les différents conformères **46** se différencient par l'orientation de la fonction acétale) (Schéma 55).

⁷⁶ ^a Fressigne, C.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (5), 891–893. doi:10.1002/anie.200704139; ^b *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14* (17), 5159–5167. doi:10.1002/chem.200701834


Schéma 55

Bien que les conformères **46** soient plus stables que le **47**, l'élucidation des états de transition correspondants a montré que le chemin réactionnel d'*anti*-carbolithiation découlant du conformère **47** était légèrement plus favorable que ceux de *syn*-carbolithiation issus des conformères **46**. Les auteurs expliquent cette préférence par le maintien de l'interaction stabilisante Li – OEt tout au long de l'*anti*-addition. Afin d'évaluer la généralité de cette stéréosélectivité inhabituelle, plusieurs substrats analogues de **44** ont été synthétisés et soumis aux conditions de cyclisation dans le THF (Schéma 56).⁷⁷

⁷⁷ Girard, A.-L.; Lhermet, R.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, No. 15, 2895–2905. doi:10.1002/ejoc.201101777

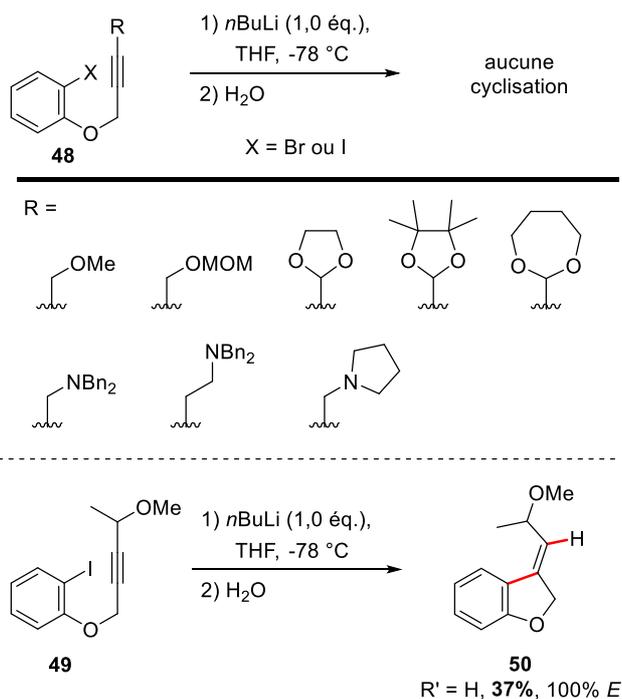


Schéma 56

Malheureusement, seul le substrat **49** mène au produit de cyclisation, les autres **48** ne fournissant que l'alcyne déhalogéné parfois en mélange avec un isomère allène. Le composé cyclique issu de **49** est obtenu avec 37% de rendement sous la forme de l'unique isomère *E* semblant confirmer la préférence de ce type de structure pour la cyclisation par *anti*-carbolithiation. Dans cette même étude ont été évalués les substrats substitués par un groupement TMS ou par un noyau phényle (Schéma 57).

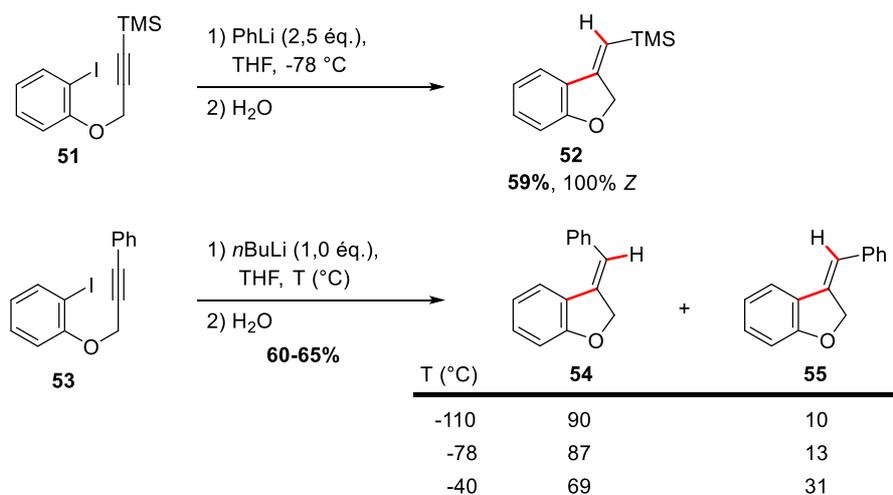


Schéma 57

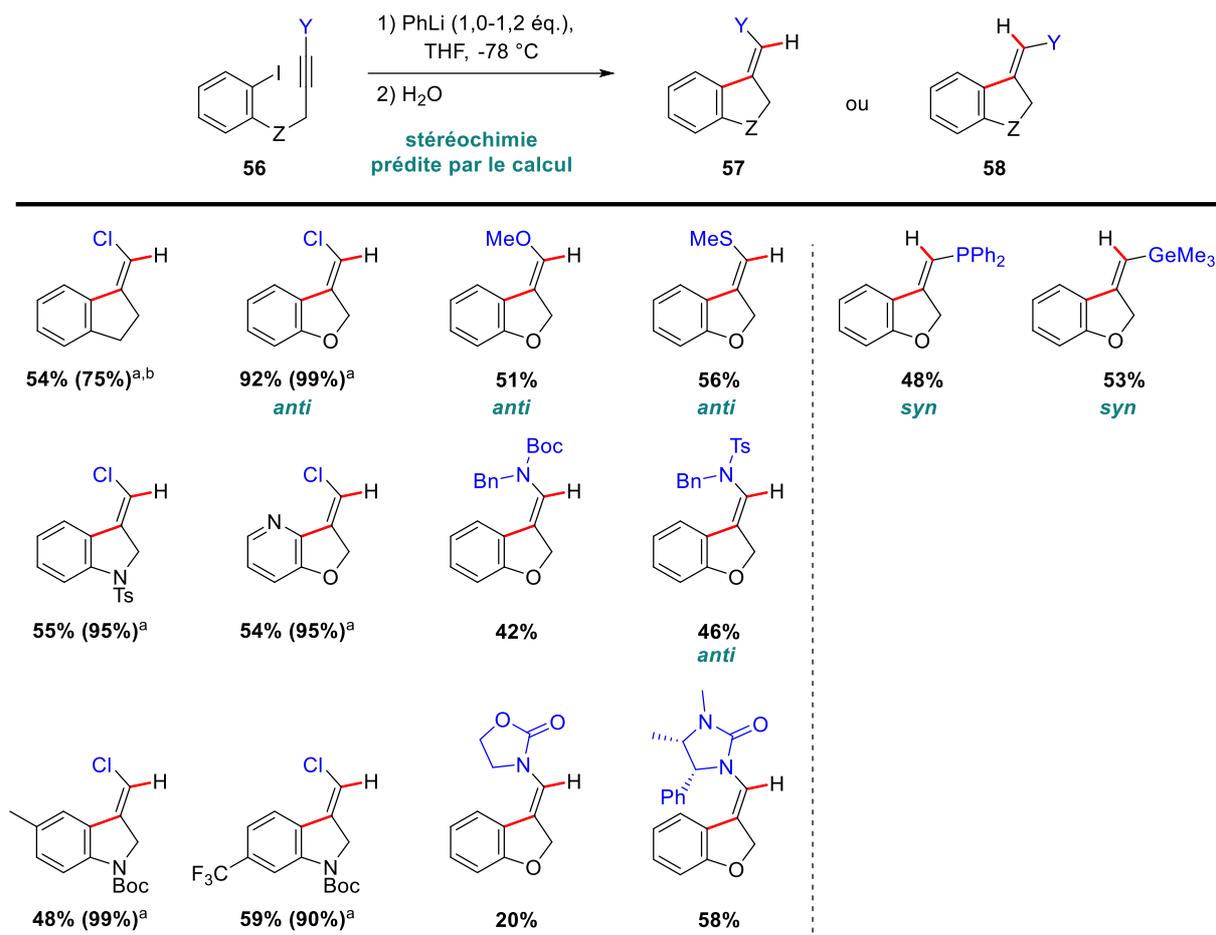
Comme l'avait observé Negishi en série carbonée (Tableau 3), la cyclisation du substrat silylé **51** s'effectue par *syn*-carbolithiation. L'échange iode-lithium a dû être réalisé avec le PhLi au lieu du *n*BuLi pour éviter des réactions indésirables, telle que la substitution nucléophile du lithien cyclisé sur le *n*BuI. De manière surprenante, le substrat phényle **53** manifeste une réactivité divergente avec l'obtention majoritaire du produit d'*anti*-carbolithiation, l'isomère *E*. Une proportion minoritaire d'isomère *Z* est observée. Celle-ci est d'autant plus importante que la réaction est menée à des températures croissantes. Ces résultats suggèrent la formation préférentielle du produit d'*anti*-addition suivie d'une isomérisation partielle de l'alcényllithien, configurationnellement instable, vers sa forme plus stable. Il est à noter que contrairement à celles de Bailey et Negishi, ces observations ont été faites dans le THF.

Concernant la modélisation de ces transformations (Schéma 56 et Schéma 57), seul le cours stéréochimique *syn* de la cyclisation sur le substrat silylé **51** est en accord avec le chemin réactionnel théoriquement le plus favorisé.⁷⁸ En effet, la stéréochimie théorique de *syn*-carbolithiation de la cyclisation de **53** (phényle) et **49** (CH(Me)OMe) ne correspond pas aux observations expérimentales. Cependant, une corrélation semble se dessiner entre les calculs réalisés et les stéréochimies observées expérimentalement en lien avec la capacité du groupement en bout de triple liaison à interagir avec l'atome de lithium. Pour les substrats **49** et **53**, une interaction entre le substituant de la triple liaison et le lithium est mise en évidence par le calcul et l'*anti*-carbolithiation est expérimentalement observée. En revanche, pour le composé **51**, aucune interaction entre le groupe TMS et le l'aryllithien n'est relevée par modélisation et c'est la *syn*-carbolithiation qui s'opère à partir de ce substrat.

Interpellé par les observations de Funk et Hoppe (Schéma 50 et Schéma 51), l'équipe de Maddaluno s'est intéressée à une dernière famille de substrats : les alcynes substitués par un hétéroatome autre que le silicium (Schéma 58).⁷⁹

⁷⁸ Fressigne, C.; Lhermet, R.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (19), 9659–9669. doi:10.1021/jo4012893

⁷⁹ ^aLhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigne, C.; Silvi, B.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20 (33), 10249–10254. doi:10.1002/chem.201403605; ^bLhermet, R.; Ahmad, M.; Hauduc, C.; Fressigne, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21 (22), 8105–8111. doi:10.1002/chem.201500201



^a Rendement brut entre parenthèses. Le rendement isolé est faible du fait de la réaromatisation partielle du produit lors de la chromatographie sur gel de silice, ^b *n*BuLi a été utilisé.

Schéma 58

Pour tous ces composés la cyclisation *5-exo-dig* mène à un unique diastéréoisomère. Comme pressenti par les auteurs, les substituants capables de coordonner le lithium (Cl, OMe, SMe, NR₂) orientent la réaction vers une *anti*-addition tandis que les autres (GeMe₃, PPh₂) conduisent à la *syn*-addition. Ceci se confirme également par la modélisation qui montre que l'état de transition d'*anti*-addition pour les substrats Cl-, O-, S-, N- substitués est bien le plus bas en énergie.

Grâce à l'ensemble des travaux de cette équipe, il apparaît maintenant clairement qu'un substituant porté par la triple liaison carbone-carbone impliquée dans une carbolithiation et apte à chélater le lithium peut modifier le cours stéréochimique de cette réaction. Cela vient probablement éclaircir les observations expérimentales de Funk et Hoppe sur les triples liaisons O- et S-substituées (Schéma 50 et Schéma 51).^{67,72,73} Malgré cette avancée, plusieurs résultats de la littérature laissent à penser que l'effet de certains paramètres sur le cours stéréochimique de ces cyclisations *5-exo-dig* n'est pas encore élucidé. En effet, Sanz et coll. ont par exemple

mis en évidence une parfaite stéréosélectivité de l'addition d'un lithien benzylique issu de **59** vers le produit *anti* alors que la triple liaison est substituée d'une chaîne *n*-butyle (Schéma 59).⁶⁹ Plus surprenant encore, l'inversion de stéréochimie *syn/anti* de l'étape de carbolithiation intramoléculaire de la séquence de double carbolithiation développée par Taylor.⁷¹ Alors que la triple liaison subissant l'addition est substituée par un éthyle, c'est la nature du solvant qui oriente l'addition : *syn* dans l'éther diéthylique et *anti* dans un mélange éther diéthylique/THF.

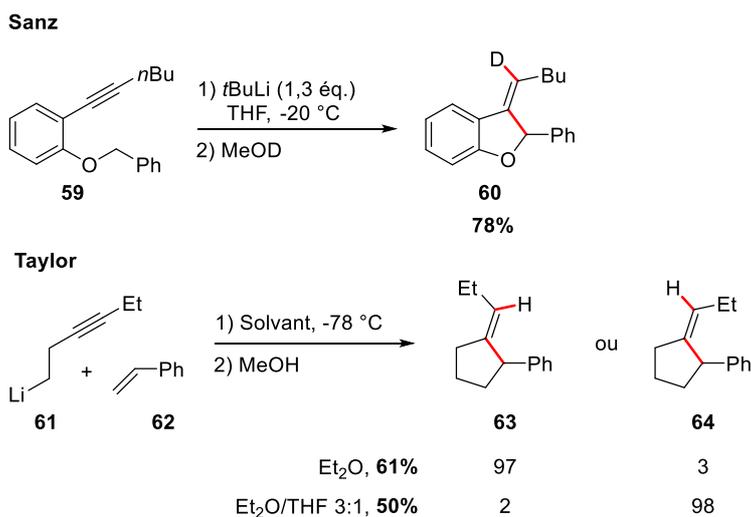


Schéma 59

Dans le cadre de cette thèse, nous avons fait le choix d'étudier l'influence de la nature d'un substituant propargylique X, en position endocyclique après carbolithiation intramoléculaire. Pour s'affranchir de toute interaction avec le lithium, autre qu'éventuellement celle impliquant X, nous avons décidé de travailler sur des substrats carbonés. Cette étude de la cyclisation d'aryllithiens *ortho*-homopropargyliques, menant à des structures de type indènes par cyclisation, est décrite dans la suite de ce chapitre (Schéma 60).

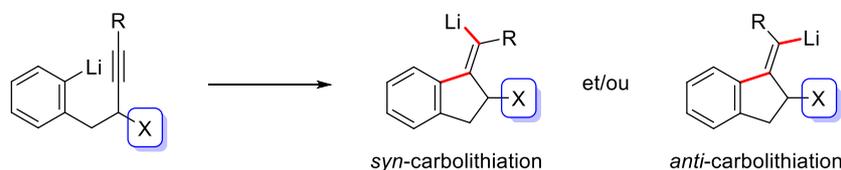


Schéma 60

3. Etude de la carbolithiation intramoléculaire d'aryllithiens homopropargyliques

Pour notre étude, quatre familles de composés ont été préparées et évaluées en carbolithiation (Schéma 61):

- Les substrats de la famille A ont deux substituants méthyles en position propargylique.
- Les substrats des familles B et C présentent un substituant oxygéné (OH, OMe, OMOM, OCONEt₂ ou OSiR₃) en position propargylique. Ces deux familles de composés se différencient par leur substitution en position benzylique. Les substrats de la famille B présentent en effet un motif -CH₂- en position benzylique alors que les molécules de la famille C se caractérisent par un motif *gem*-diméthyle dans cette position.
- Le substrat de la famille D possède un substituant azoté en position propargylique.

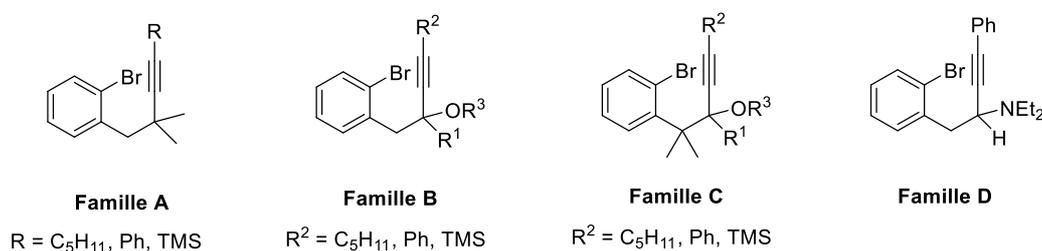


Schéma 61

3.1. Synthèse des substrats

3.1.1. Synthèse des substrats de la famille A

La rétrosynthèse des composés de la famille A s'inspire de précédents travaux de la littérature⁸⁰ et est présentée Schéma 62. Différents alcynes sont synthétisés à partir de l'aldéhyde **65** lui-même obtenu à partir du 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène commercial (Schéma 62).

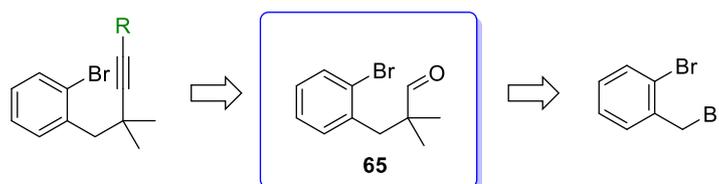


Schéma 62

La première étape de la synthèse consiste à traiter le 2-méthylpropanal par du *tert*-butylate de potassium et à piéger l'énolate résultant par le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène. Après purification par chromatographie, l'aldéhyde **65** a été isolé avec un rendement de 87% (Schéma 63).

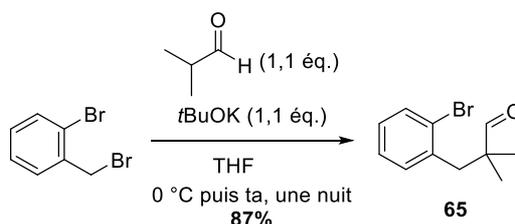


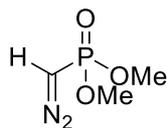
Schéma 63

L'aldéhyde **65** est ensuite transformé en alcyne terminal à l'aide du 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diméthyl **66**, connu sous le nom de réactif de Bestmann-Ohira **66**.⁸¹ Initialement, cette stratégie de synthèse d'alcyne à partir d'aldéhyde par réaction d'un ylure de phosphore a été développée par Gilbert en utilisant du diazométhylphosphonate de diméthyle comme réactif (Figure 2).⁸² Toutefois, la préparation de ce dernier s'avère difficile à cause de l'instabilité d'un de ses intermédiaires de synthèse.

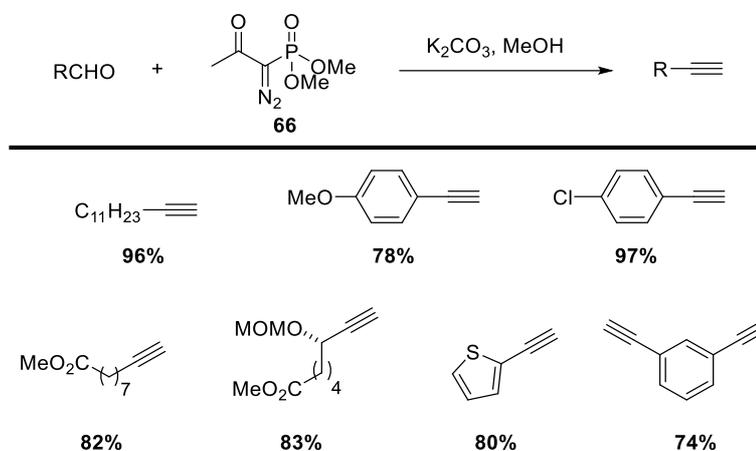
⁸⁰ Leibel, M.; Pawliczek, M.; Grunenberg, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1331–1335. doi:10.1002/anie.201408637

⁸¹ a Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19* (3–4), 561–564. doi:10.1080/00397918908050700; b Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, No. 06, 521–522. doi:10.1055/s-1996-5474

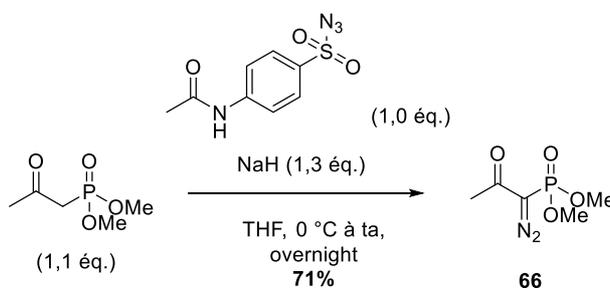
⁸² Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (26), 4997–4998. doi:10.1021/jo00394a063


Réactif de Gilbert
Figure 2

Un peu plus tard, Ohira et puis Bestmann ont montré que le traitement du 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diméthyle **66** avec du carbonate de potassium dans le méthanol permet de générer le même anion que celui du réactif de Gilbert, qui réagit avec un aldéhyde pour former efficacement l'alcyne (Schéma 64).⁸¹


Schéma 64

Le réactif de Bestmann-Ohira **66**, bien que commercial, a été préparé avec un rendement de 71% à partir de l'azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA) et du (2-oxopropyl)phosphonate de diméthyle selon les conditions réactionnelles décrites par Pietruszka (Schéma 65).⁸³


Schéma 65

⁸³ Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis* **2006**, No. 24, 4266–4268. doi:10.1055/s-2006-950307

La réaction de l'aldéhyde **65** avec 1,5 équivalents du réactif de Bestman-Ohira **66** en présence de carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante a permis d'isoler l'alcyne terminal **67** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 66).

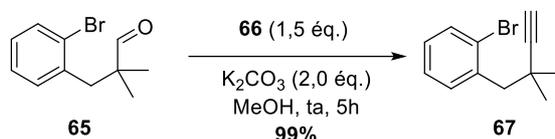


Schéma 66

Le mécanisme de l'homologation de Bestman-Ohira est proposé dans le Schéma 67.⁸¹ La réaction du méthanol avec le réactif **66** en conditions basiques conduit à l'ylure de phosphore **I**, selon vraisemblablement un mécanisme de rétro-Claisen. Celui-ci s'additionne sur l'aldéhyde pour conduire à un oxophosphétane dont la décomposition conduit à un diazoalcène. Ce dernier donne un vinylcarbène par perte de diazote. Une migration 1,2 forme l'alcyne terminal **67**.

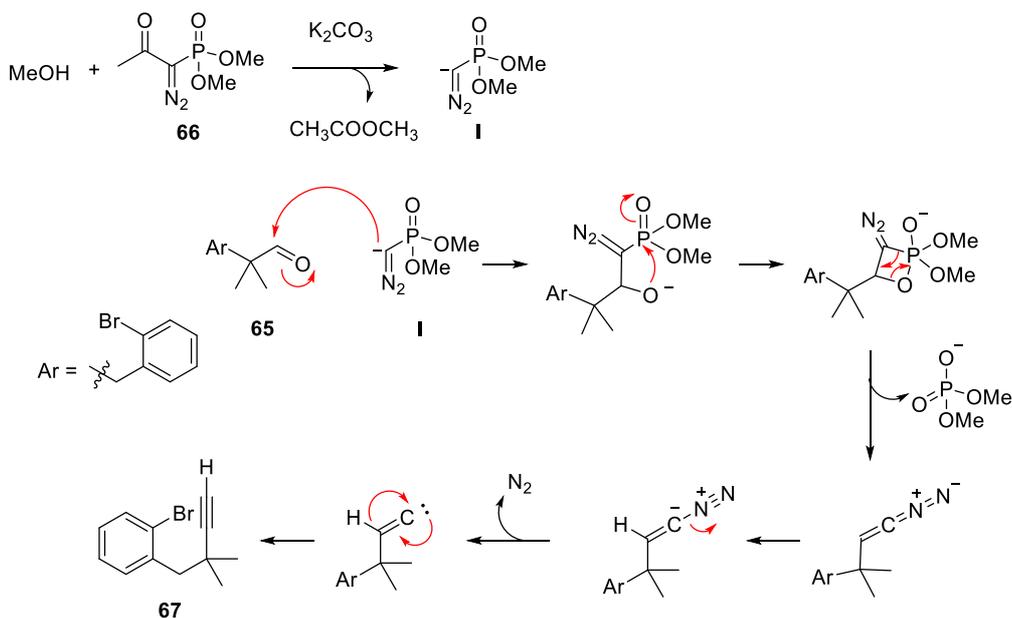


Schéma 67

La déprotonation de **67** par le LDA à 0 °C dans le THF, suivie du piégeage de l'acétylène de lithium par le TMSCl à température ambiante permet d'obtenir le produit **68b** avec un rendement quantitatif sans purification (Schéma 68).

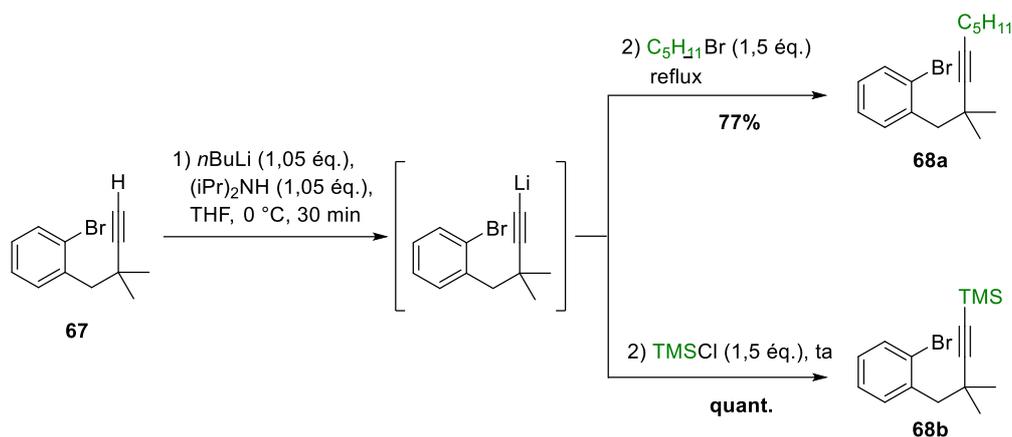


Schéma 68

Lorsque le même acétylénure est mis en réaction avec le 1-bromopentane à température ambiante, une conversion incomplète en alcynyle alkylé est observée. En réalisant l'alkylation au reflux du THF, l'alcynyle **68a** a pu être isolé avec un rendement de 77% (Schéma 68).

Enfin l'alcynyle **67** a été engagé dans un couplage de Sonogashira avec le iodobenzène en présence d'une quantité catalytique de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) et d'iodure de cuivre. Après chromatographie sur gel de silice, l'alcynyle **68c** a été isolé avec un rendement de 83% (Schéma 69).⁸⁴

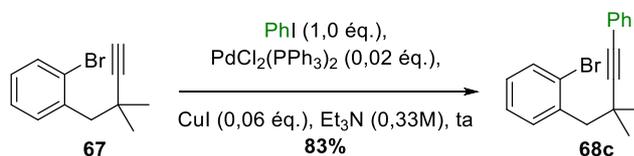


Schéma 69

⁸⁴ Rami, F.; Bächtle, F.; Plietker, B. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10* (5), 1492–1497. doi:10.1039/C9CY02461A

3.1.2. Synthèse des substrats de la famille B

La synthèse des substrats de la famille B est envisagée à partir de l'acide 2-(2-bromophényl)acétique **69** commercial (Schéma 70)

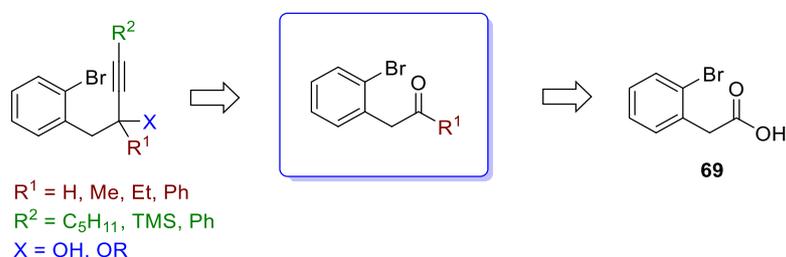


Schéma 70

La séquence réactionnelle débute par la conversion de l'acide **69** en amide de Weinreb **70** selon des conditions réactionnelles décrites dans la littérature mettant en jeu l'agent de couplage EDC•HCl et la N,O-diméthylhydroxylamine (Schéma 71).⁸⁵

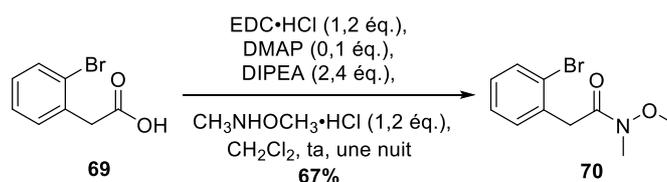
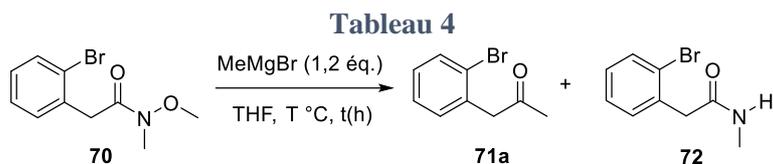


Schéma 71

L'amide de Weinreb **70** est ensuite transformé en cétone par réaction avec un organomagnésien. Les conditions réactionnelles ont été optimisées en utilisant le bromure de méthylmagnésium (Tableau 4).

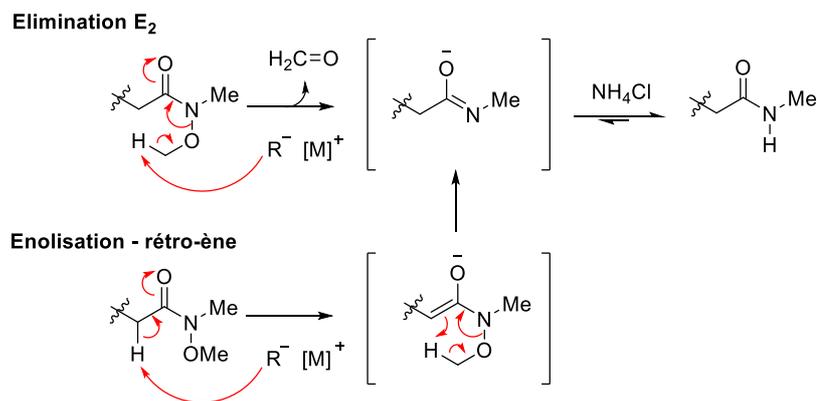
⁸⁵ Park, K.-Y.; Lee, J.; Park, S. J.; Heo, J.-N.; Lim, H. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (18), 3917–3926. doi:10.1002/adsc.201500627



Entr\u00e9e	Solvant	T °C, t (h)	Brut r\u00e9actionnel ^a		
			70	71a	72
1	THF	-78 °C → 0 °C, une nuit	48%	47%	5%
2	THF	-50 °C → ta, une nuit	0%	88%	12%
3	Et ₂ O	-50 °C → ta, 4h	0%	98% (89%) ^b	2%

^a composition du brut r\u00e9actionnel d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹H. ^b rendement isol\u00e9

Dans un premier essai, l'organomagn\u00e9sien (1,2 \u00e9quivalents) a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 sur l'amide **70** dans le THF \u00e0 -78 °C et la temp\u00e9rature a \u00e9t\u00e9 remont\u00e9e \u00e0 0 °C pendant une nuit (Tableau 4, entr\u00e9e 1). Presque la moiti\u00e9 de l'amide engag\u00e9 en r\u00e9action est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9e dans le brut r\u00e9actionnel et outre la c\u00e9tone **71a** attendue, on observe la formation en faible quantit\u00e9 de l'amide **72**. La formation de ce type de produit secondaire a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite dans la litt\u00e9rature.⁸⁶ Le m\u00e9canisme g\u00e9n\u00e9ralement propos\u00e9 pour la formation de **72** consiste en une \u00e9limination E₂. Un m\u00e9canisme alternatif qui met en jeu la formation d'un \u00e9nolate suivie d'une r\u00e9action r\u00e9tro-\u00eane a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 propos\u00e9 (Sch\u00e9ma 72).



Sch\u00e9ma 72

Toujours dans le THF mais \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, l'amide de Weinreb **70** est totalement consomm\u00e9 (Entr\u00e9e 2). L'utilisation de l'\u00e9ther di\u00e9thyle, au lieu du THF, permet de limiter la

⁸⁶ Rilatt, I.; Jackson, R. F. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 8694–8704. doi:10.1021/jo801754k

formation du produit secondaire **72** et la cétone **71a** est isolée avec un rendement de 89% (Entrée 3).

Ces conditions réactionnelles optimisées ont été étendues à l'utilisation du bromure d'éthylmagnésium et au bromure de phénylmagnésium pour conduire aux cétones avec de bons rendements (respectivement 74% et 75%) (Schéma 73).

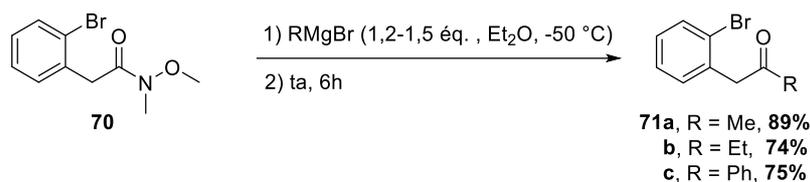


Schéma 73

Par ailleurs, leur analogue aldéhyde a été synthétisé en deux étapes à partir de l'acide **69** (Schéma 74). L'estérification de celui-ci par le méthanol a permis d'obtenir l'ester **73** avec un rendement quantitatif. Ce dernier a été ensuite réduit en aldéhyde **74** avec un rendement de 75% par action du DIBAL-H dans le toluène à basse température.

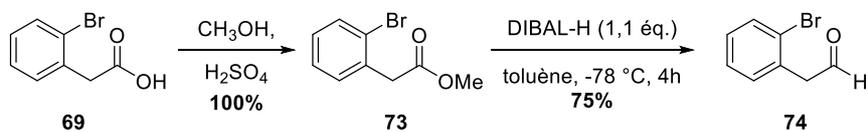
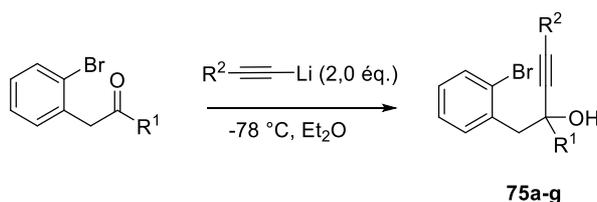


Schéma 74

Les cétones **71a-c** et l'aldéhyde **74** ont été convertis en alcools propargyliques par addition d'acétylénures de lithium dans l'éther diéthylique à -78 °C. La structure des substrats obtenus, et les rendements correspondants, sont donnés dans le Tableau 5.

Tableau 5



Entrée	Produit	R ¹	R ²	Rendement (%)
1	75a	Me	C ₅ H ₁₁	92 ^{a,c}
2	75b	Me	TMS	Quant ^b
3	75c	Me	Ph	Quant ^a
4	75d	H	Ph	97 ^d
5	75e	Et	Ph	86 ^c (55 ^d)
6	75f	Ph	Ph	72 (67 ^d)
7	75g	H	TMS	82 ^b

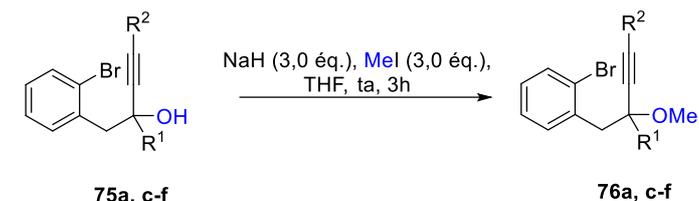
^a le rendement est estimé par RMN ¹H du brut réactionnel.

^b le produit est peu stable sur silice. ^c La réaction nécessite d'être remontée à ta pour une conversion complète. ^d rendement isolé

Les alcynes possédant un substituant terminal triméthylsilyle ont été synthétisés avec une bonne conversion (Entrées 2 et 7). Ils sont cependant peu stables sur silice ; Pour cette raison, ils ont été engagés bruts dans les étapes suivantes de la synthèse. Avec le pentyl- ou le phénylacétylène, les rendements sont excellents pour les substrats présentant un substituant méthyle ou un hydrogène en position propargylique (Entrées 1, 3 et 4) ; On observe une baisse significative des rendements lorsque l'encombrement stérique augmente (Entrées 5 et 6).

Les alcools propargyliques **75a, c-f** ont été transformés en éthers méthyliques par réaction avec NaH/MeI dans le THF à température ambiante. Les rendements obtenus vont de bons à excellents (Tableau 6).

Tableau 6



Entrée	Produit	R ¹	R ³	Rendement (%) ^a
1	76a	Me	C ₅ H ₁₁	88 ^b
2	76c	Me	Ph	91 ^b
3	76d	H	Ph	98
4	76e	Et	Ph	81
5	76f	Ph	Ph	96

^a rendement isolé. ^b rendement calculé sur deux étapes.

Ces conditions réactionnelles ne sont pas appropriées pour les dérivés triméthylsilylacétylènes puisque la désilylation de la triple liaison est observée lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel. Pour ces substrats, un protocole expérimental différent a été appliqué. Il repose sur l'utilisation de l'iodométhane et de l'oxyde d'argent et ne fait pas intervenir d'étape d'hydrolyse. En effet, le brut réactionnel est directement filtré, concentré puis chromatographié en fin de réaction. Ce mode opératoire a permis d'isoler les éthers méthyliques **76b** et **76g** avec des rendements, calculés sur deux étapes à partir de la cétone modérés (Schéma 75). Il est à noter que ces composés se dégradent partiellement lors de la chromatographie finale sur gel de silice.

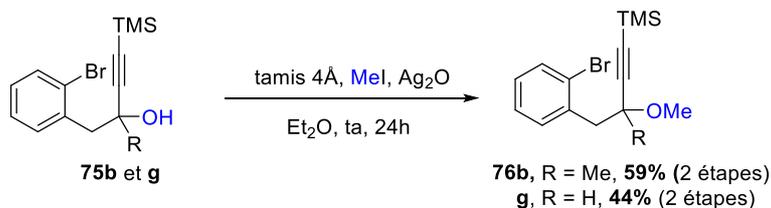


Schéma 75

Enfin, l'alcool propargylique secondaire **75c** a également été protégé par le groupement méthoxyméthylène (MOM) selon des conditions réactionnelles classiques (MOMCl, DIPEA, DMAP) (Schéma 76).⁸⁷

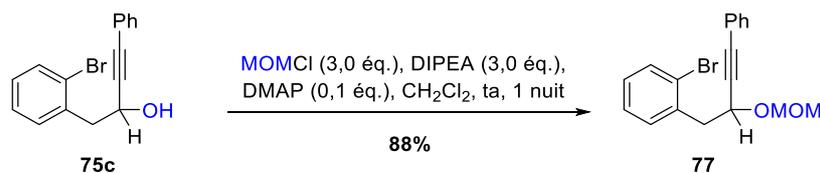


Schéma 76

⁸⁷ Crimmins, M. T.; She, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (40), 12790–12791. doi:10.1021/ja0455852

3.1.3. Synthèse des substrats de la famille C

La voie de synthèse initialement envisagée pour les composés de la famille C est similaire à celle de la famille B (Schéma 77).

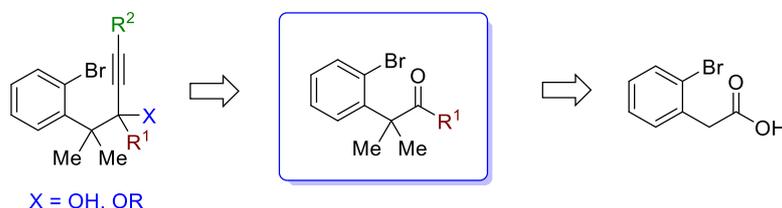


Schéma 77

La préparation de l'acide α,α -gem-diméthylé **78** a été effectuée par métallation benzylique de l'acide **69** selon une méthode décrite par Beak.⁸⁸ L'acide **69** est mis en réaction avec 4,5 équivalents de LDA à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le mélange réactionnel est ensuite chauffé à $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1 heure. Après addition de 6 équivalents de MeI, un mélange d'acide monométhylé et d'acide diméthylé **78** (rapport 9:1) est obtenu avec un rendement brut quantitatif. Ce mélange est remis en réaction avec LDA/MeI pour conduire à l'acide gem-diméthylé **78** avec un rendement quantitatif (Schéma 78).

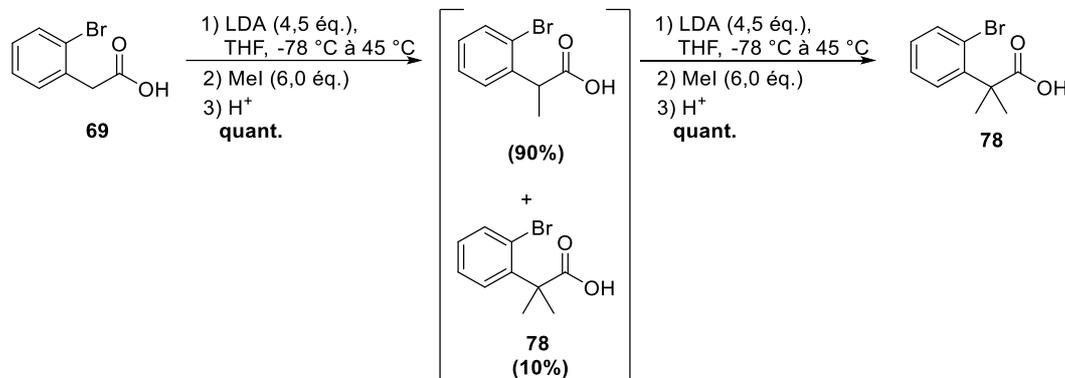


Schéma 78

L'acide **78** a ensuite été placé dans les conditions réactionnelles utilisées précédemment pour former l'amide de Weinreb **79** (Schéma 79 - méthode A). Cependant, aucune conversion n'a été observée. Une méthode alternative utilisant de la triphénylphosphine et du tétrabromure de carbone a été également appliquée. Elle n'a pas conduit à la formation de l'amide et un mélange de produits non identifiés a été obtenu (Schéma 79 - méthode B).⁸⁹

⁸⁸ Beak, P.; Kerrick, S. T.; Gallagher, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (23), 10628–10636. doi:10.1021/ja00076a022

⁸⁹ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.-L. *Synth. Commun.* **1990**, *20* (8), 1105–1112. doi:10.1080/00397919008052817

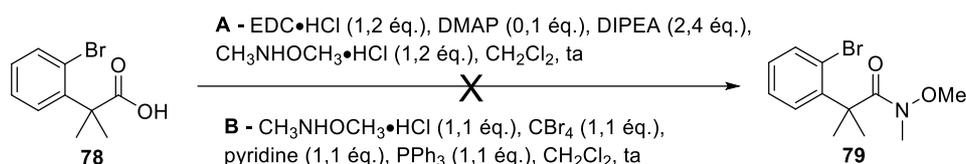


Schéma 79

Il a ensuite été envisagé de préparer l'amide de Weinreb α,α -gem-diméthylé **79** par dialkylation de l'amide de Weinreb **70** (Schéma 80). La réaction de l'amide de Weinreb **70** avec 4,0 équivalents de LiHMDS et 6,0 équivalents de MeI dans le THF à 0 °C conduit à la formation de l'amide de Weinreb monométhylé **80** avec une conversion totale. **80** a été remis en réaction avec LiHMDS/MeI. Un mélange complexe de produits a été obtenu ; Il n'a pas été possible d'isoler l'amide de Weinreb diméthylé **79**.

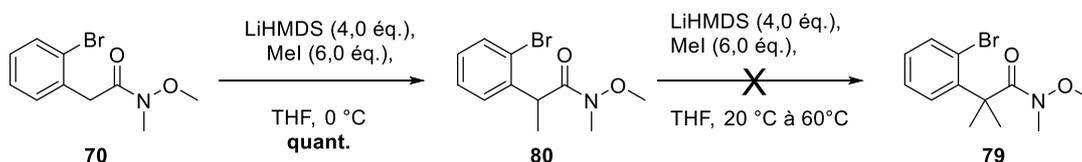


Schéma 80

La di-méthylation de la cétone méthylique **71a** a également été examinée (Schéma 81). Les conditions réactionnelles consistent à utiliser 3 équivalents de NaH/MeI. Le brut réactionnel montre la présence majoritaire du produit di-méthylé souhaité **81**. Un sous-produit qui pourrait correspondre à la cétone di-méthylé régioisomère **82** est également formée à 26% dans le brut réactionnel. Ces deux composés n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice en raison de R_f très proches.

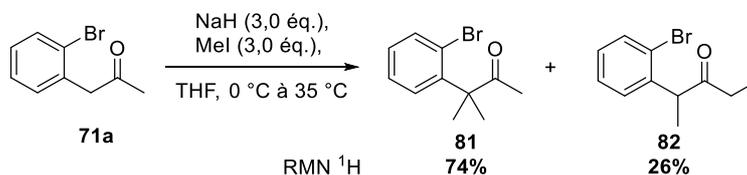


Schéma 81

A la suite de ces essais, nous avons renoncé à synthétiser les substrats de la famille C présentant une double substitution en position propargylique pour nous focaliser sur la préparation de composés possédant un hydrogène dans cette position.

La préparation du substrat possédant un substituant « hydrogène » en position propargylique a été réalisée selon la séquence réactionnelle décrite dans le Schéma 82.

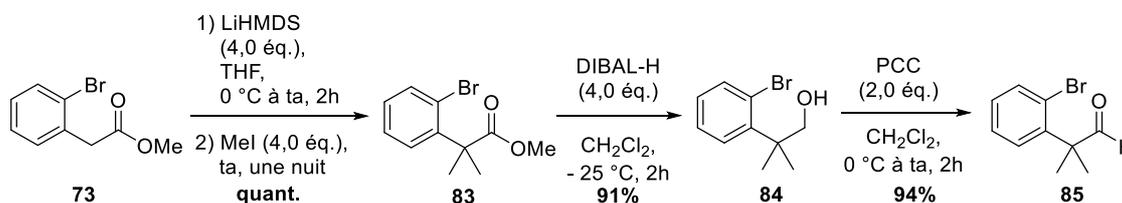


Schéma 82

L'ester **73** a été déprotoné par LiHMDS et l'énolate généré a été alkylé par MeI pour donner l'ester *gem*-diméthylé **83** avec un rendement quantitatif.⁹⁰ L'ester a été réduit en alcool primaire par 4 équivalents de DIBAL-H (rendement 91%) et une oxydation par le PCC a permis d'obtenir l'aldéhyde **85** avec un rendement brut de 94%.⁹¹ Celui-ci n'est pas purifié. Il est en effet connu que cet aldéhyde peut être facilement décarbonylé dans des conditions oxydantes douces (à l'air)⁹² et nous avons en effet observé la dégradation de **85** en alcool benzylique **86** (Figure 3). Il est donc recommandé de conserver l'aldéhyde **85** sous argon à -18 °C et de l'utiliser très rapidement.

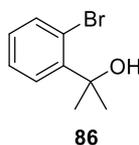


Figure 3

L'aldéhyde a ensuite mis en réaction avec trois acétylénures de lithium (Schéma 83). Les alcools propargyliques **87a-c** ont été obtenus avec des rendements corrects à excellents. Ils ont été transformés efficacement en éthers -OMe ou -OMOM dans les conditions réactionnelles utilisées précédemment pour les composés de la famille B.

⁹⁰ Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (45), 15157–15166. doi:10.1021/ja805598s

⁹¹ Mori, K.; Isogai, R.; Kamei, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (20), 6203–6207. doi:10.1021/jacs.8b02761

⁹² Rodrigues, C. A. B.; de Matos, M. N.; Guerreiro, B. M. H.; Gonçalves, A. M. L.; Romão, C. C.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (22), 2803–2807. doi:10.1016/j.tetlet.2011.03.012

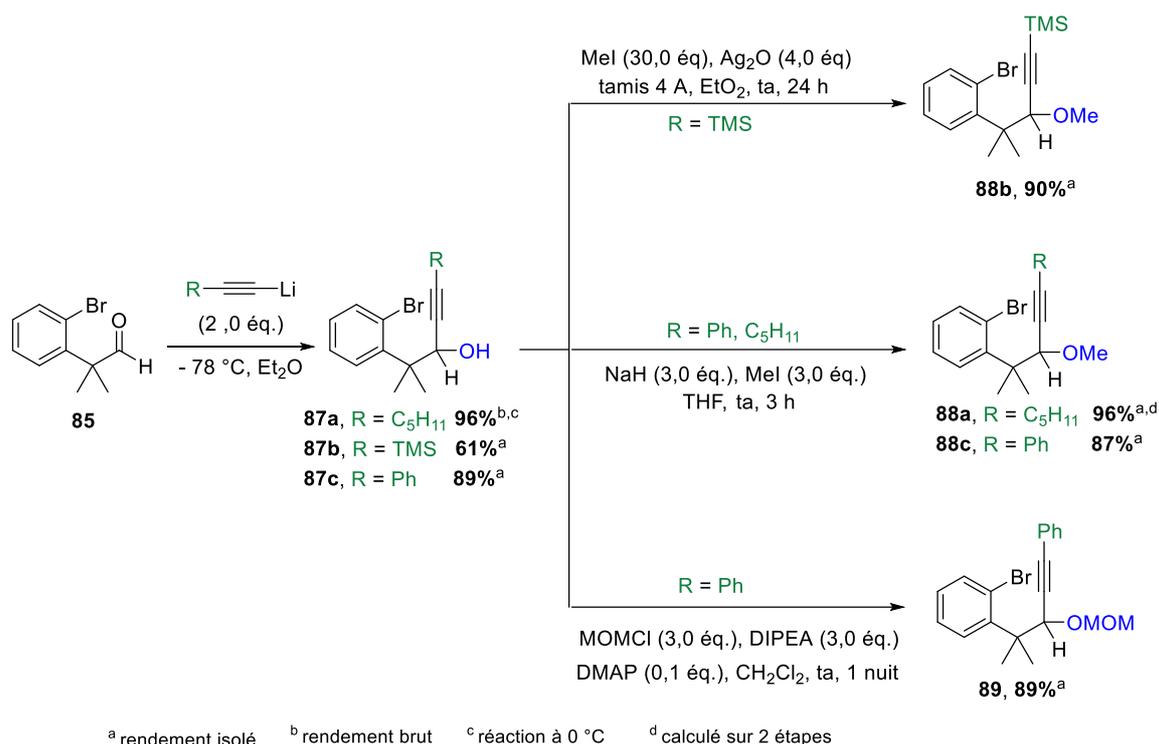


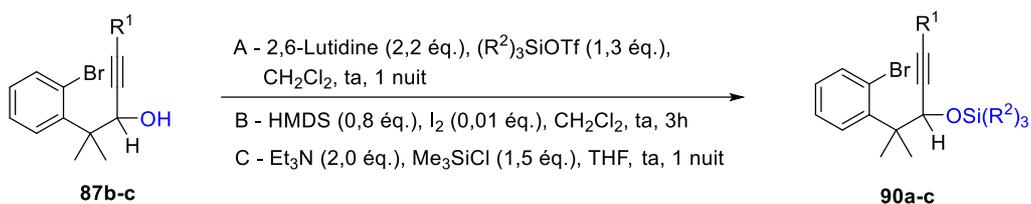
Schéma 83

Des éthers silylés ont également été synthétisés (Tableau 7). Le substituant tert-butyl diméthylsilyloxy **90a** a été installé avec un rendement de 88% en traitant l'alcool **87c** avec 1,3 équivalents de TBDMSOTf, 2,2 équivalents de 2,6-lutidine dans du dichlorométhane à température ambiante (Entrée 1).⁹³ Cette même méthode a été appliquée à la préparation du dérivé triméthylsilyle **90b** avec un rendement de 79% (Entrée 2). Deux méthodes alternatives, moins coûteuses, ont aussi été évaluées. La première met en jeu l'hexaméthylidisilazane (0,8 équivalent) et du diiode (0,01 équivalent) dans du dichlorométhane (Entrée 3).⁹⁴ La deuxième utilise le chlorure de triméthylsilyle et la triéthylamine (Entrée 4). Les deux méthodes ont permis de synthétiser les éthers triméthylsilylés **90b** et **90c** avec un rendement quantitatif.

⁹³ Peil, S.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (51), 18476–18481. doi:10.1002/anie.201912161

⁹⁴ Karimi, B.; Golshani, B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (21), 7228–7230. doi:10.1021/jo005519s

Tableau 7



Entrée	R ¹	Si(R ²) ₃	Produit	Méthode	Rendement (%)
1	Ph	TBDMS	90a	A	88
2	Ph	TMS	90b	A	79
3	Ph	TMS	90b	B	Quant.
4	C ₅ H ₁₁	TMS	90c	C	Quant.

Enfin, l'alcool propargylique **87b** a été efficacement transformé en carbamate **91** par réaction avec NaH et le chlorure de diéthylcarbamoyle au reflux du THF pendant 24h (Schéma 84).

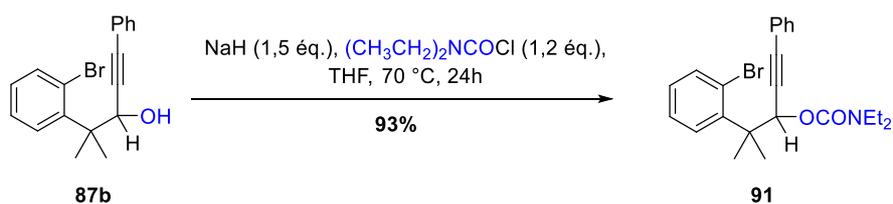


Schéma 84

3.1.4. Synthèse du substrat de la famille D

Pour la préparation de l'amine propargylique **92**, un couplage à 3 composants, aldéhyde, alcyne vrai et amine, souvent appelé couplage A³, a été envisagé (Schéma 85).⁹⁵

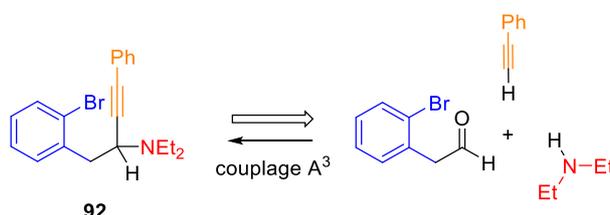


Schéma 85

Ce couplage multicomposant nécessite l'utilisation d'un catalyseur à base de métaux de transition, le plus souvent des sels de cuivre, de rhodium, d'or ou argent. Le mécanisme réactionnel proposé est décrit Schéma 86. L'interaction entre le catalyseur et la triple liaison de l'alcyne conduit à la formation d'un acétylénure métallique. Celui-ci s'additionnerait sur le cation aldiminium formé *in situ* par la condensation de l'amine secondaire sur l'aldéhyde. Cette addition génère l'amine propargylique tertiaire et régénère le catalyseur. L'eau est le seul sous-produit formé dans cette réaction qui se caractérise par une grande économie d'atomes. De plus, l'utilisation de catalyseurs chiraux permet d'accéder à des amines propargyliques tertiaires énantioenrichies.⁹⁶

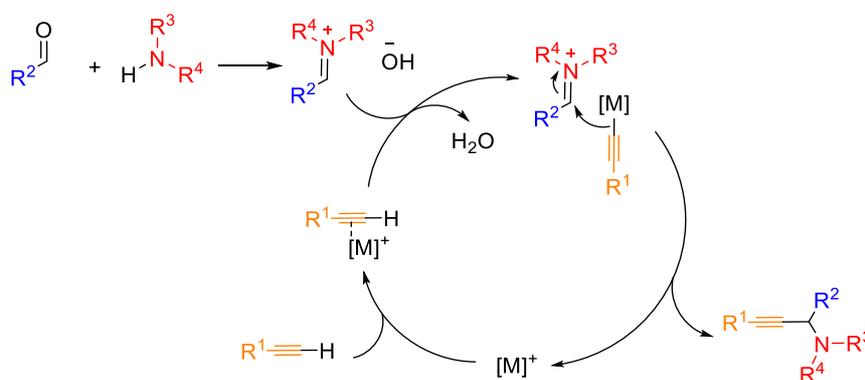


Schéma 86

⁹⁵ Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Eycken, E. V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (10), 3790–3807. doi:10.1039/C2CS15356D

⁹⁶ Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (46), 5763–5766. doi:10.1002/anie.200352578

Un premier essai de couplage A³ a été réalisé avec le phénylacétylène (3,0 équivalents), la diéthylamine (1,5 équivalents) et l'aldéhyde **74** en présence de CuBr (0,2 équivalents) dans le toluène à température ambiante pendant 7h sur une échelle de 0.2 mmol. L'amine propargylique n'est pas formée et seule l'énamine **92'** est isolée en fin de réaction. En augmentant la température à 100 °C, l'amine **92** est isolée avec un rendement de 46% (Schéma 87).

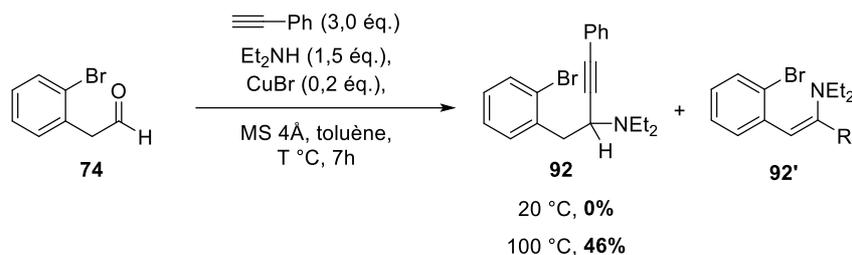


Schéma 87

Nous avons cependant rencontré des problèmes de reproductibilité lors de la montée en échelle.⁹⁷ Le recours à un chauffage par voie micro-ondes⁹⁸ (150 °C pendant 2 heures) a permis de gagner en reproductibilité et l'amine **92** a été isolée avec un rendement maximum de 55% (Schéma 88).

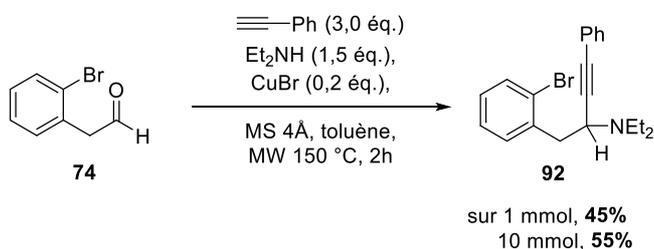


Schéma 88

⁹⁷ Sur une échelle de 3,0 mmol, l'énamine **92'** est le produit majoritairement présent dans le brut réactionnel.

⁹⁸ Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (11), 3281–3284. doi:10.1002/chem.200903143

3.2. Etude de la carbolithiation intramoléculaire d'aryllithiens *o*-homopropargyliques

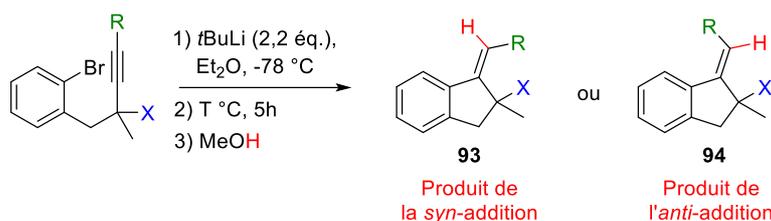
La suite de ce chapitre décrit notre étude sur le diastérocontrôle lors de la carbolithiation intramoléculaire d'aryllithiens *o*-homopropargyliques. Pour cela, les différents substrats préparés dans le paragraphe 3.1 ont été engagés dans une réaction d'échange bromelithium et la réactivité des lithiens ainsi obtenus a été examinée. Ces travaux doivent notamment permettre de sélectionner les substrats sur lesquels sera étudiée la désymétrisation énantiosélective de diynes par carbolithiation (Chapitre 3 de ce manuscrit). Cette réaction de désymétrisation reposera sur l'utilisation de ligands chiraux capables de chélater le lithium. Pour cette raison, nous avons choisi de privilégier pour l'ensemble des réactions de carbolithiation décrites dans ce chapitre des solvants peu ou non chélatants. Notre choix s'est donc porté sur l'éther diéthylique et le toluène. Le THF a été écarté car il est connu pour concurrencer les ligands chiraux vis-à-vis de la chélation aux organolithiens.⁹⁹

3.2.1. Etude expérimentale de la carbolithiation des substrats **68**, **76** et **88**

Dans un premier temps, nous avons comparé la réactivité des substrats **68a-c** et de leurs analogues **76a-c** (Tableau 8). Ces substrats se différencient par la présence en position propargylique d'un substituant capable de coordonner ou non le lithium (Me vs OMe).

⁹⁹ ^a Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (28), 6787–6788. doi:10.1021/ja0004711; Sanz Gil, G.; ^b Groth, U. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (28), 6789–6790. doi:10.1021/ja0012164

Tableau 8



Entrée	Substrat	T (°C)	Produit	Rendement (%) ^a	Ratio <i>syn/anti</i> ^b
1		0		16 ^{c,d}	100/0
2		0		20 ^{c,d}	0/100
3		-20		80	100/0
4		-40		66 (93) ^b	0/100
5		-40		65	100/0
6		-20		86	100/0
7		-40		Quant. ^e	0/100
8		-78		<5 ^{b,d}	0/100

^a rendement isolé. ^b déterminé par analyse CPG et RMN ¹H du brut réactionnel. ^c le rendement a été déterminé par RMN ¹H à partir de fractions de chromatographie sur gel de silice contenant des produits identifiés. ^d l'alkyne débromé est le produit majoritaire. ^e le brut réactionnel ne contient que le produit cyclisé et n'a pas nécessité de purification.

Les alcynes substitués en position terminale par un pentyle ont été évalués en premier lieu (Entrées 1 et 2). D'après la littérature,^{63, 66} la cyclisation de ce type de substrat nécessite de travailler à des températures supérieures ou égales à 0 °C. Or à cette température, le toluène peut être déprotoné en position benzylique par les alkylolithiens.¹⁰⁰ Pour éviter cette réaction secondaire, l'éther diéthylique a été préféré au toluène comme solvant de réaction. Pour réaliser l'échange brome-lithium, 2,2 équivalents de *t*BuLi ont été ajoutés au substrat bromé à -78 °C. Une coloration jaune intense du milieu réactionnel est observée. La température est ensuite

¹⁰⁰ Eberhardt, G. G.; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29 (10), 2928–2932. doi:10.1021/jo01033a029

remontée à 0 °C pour induire la cyclisation *5-exo-dig*. Après 5 heures de réaction, le brut réactionnel est quenché par l'addition de méthanol désoxygéné. Conformément aux travaux de Negishi,⁶⁶ l'aryllithien issu de **68a** cyclise difficilement et, en fin de réaction, le brut réactionnel comprend trois composés non séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 89).

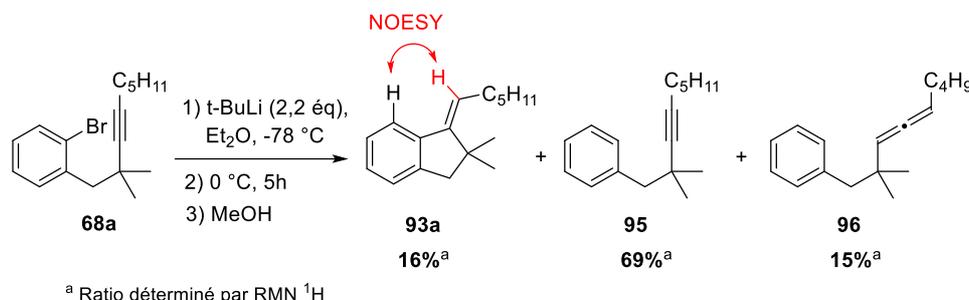


Schéma 89

Le produit majoritaire (rendement RMN 69%) correspond à l'alcyne débromé **95**.¹⁰¹ Le produit cyclisé **93a** est formé avec un rendement de 16%. Une analyse RMN NOESY confirme qu'il s'agit du produit de *syn*-addition, ce qui correspond à la configuration attendue de la double liaison. Le troisième produit est l'allène **96**, issu de la déprotolithiation du méthylène propargylique. L'identification de ce composé repose sur les éléments suivants : (i) une analyse GC/masse confirme qu'il possède une masse molaire identique à celles de **93a** et **95**. (ii) Le spectre RMN ¹³C du brut réactionnel montre la présence d'un carbone quaternaire à 201,9 ppm correspondant au carbone quaternaire de l'allène.

Mis en réaction dans les mêmes conditions, le substrat **76a** conduit à la formation du produit cyclisé **94a** avec un rendement de 20% (Schéma 90). D'après le spectre RMN NOESY, sa structure correspond *formellement* à celle d'un produit issu d'une addition *anti*. De nouveau, le produit majoritaire est l'alcyne non cyclisé **97** (rendement 80%). Aucune trace d'allène n'est détectée dans le brut réactionnel.

¹⁰¹ L'alcyne **95** a pu être préparé avec un rendement quantitatif par réaction de **68a** avec 2,2 équivalents de *t*BuLi pendant 1 h à -78 °C suivie du piégeage du milieu réactionnel par MeOH à -78 °C. Voir la partie expérimentale

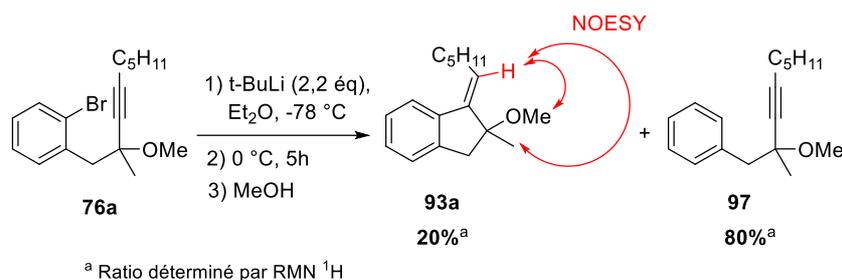


Schéma 90

Il a été montré que la présence de substituants phényle ou triméthylsilyle sur un alcyne favorise la réaction de carbolithiation^{59, 60, 62, 63, 66} et les substrats **68b-c** et **76b-c** ont effectivement permis d'accéder aux produits cyclisés avec des rendements allant de bons à excellents (Entrées 3-8). La comparaison des essais réalisées à -40 °C avec les dérivés phénylacétylènes **68c** et **76c** suggère que le substituant méthoxy en position propargylique facilite la carbolithiation par rapport à un substituant méthyle (Entrées 5 et 7). Par ailleurs, les dérivés triméthylsilyles conduisent à des rendements légèrement inférieurs à ceux obtenus avec les analogues phényles (Entrée 3-4). Cette observation n'est probablement pas liée à une cyclisation moins efficace mais à une moindre stabilité des produits sur gel de silice. Le rendement isolé du composé **94b** (66%) ne reflète en effet pas la proportion de ce produit dans le brut réactionnel (93%). Enfin les analyses RMN NOESY des produits cyclisés ont montré une sélectivité identique à celle déjà observée sur les alcynes substitués par un alkyle : *syn*-addition pour les substrats **68** et *anti*-addition pour les substrats **76** fonctionnalisés par un méthoxy. Par ailleurs l'analyse par diffraction des rayons X du composé cyclisé **93c** issu de la carbolithiation de **68c** a permis confirmer sa configuration (Figure 4).

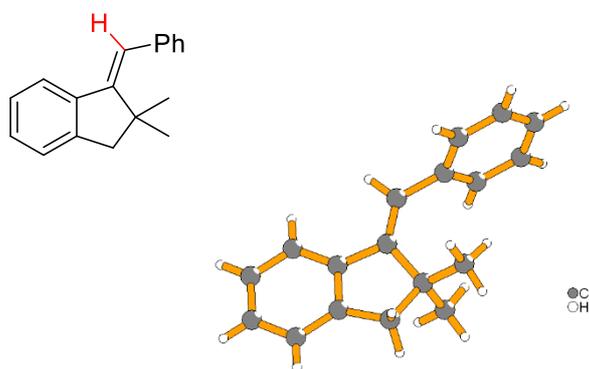


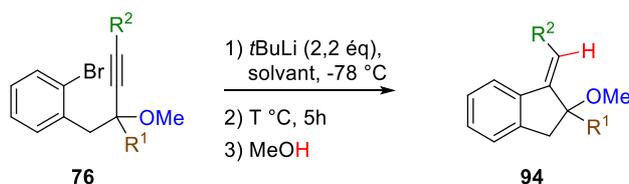
Figure 4

Il est établi que les alcényllithiens fonctionnalisés par un substituant phényle ou triméthylsilyle peuvent facilement s'isomériser.⁶⁵ Cependant, nous n'avons jamais détecté de traces de produit de *syn*-carbolithiation, même à très basse température (Entrée 8) pour les substrats **76c**. De plus, il est généralement admis que les alcényllithiens substitués par un alkyle ne s'isomérisent pas à 0 °C.¹⁰² Ces différents éléments suggèrent un mécanisme d'*anti*-carbolithiation à partir des substrats possédants un méthoxy en position propargylique. Ce mécanisme trouverait son origine dans une interaction MeO-Li dans l'état de transition. Cette hypothèse a été confortée par des études de modélisation moléculaire qui sont présentées dans la suite de ce manuscrit (voir paragraphe 3.2.2).

Pour la suite de notre étude, nous avons notamment examiné la stéréosélectivité de la réaction, pour les substrats fonctionnalisés par un méthoxy, en remplaçant (i) le substituant méthyle propargylique par un hydrogène, un autre alkyle ou un aryle et (ii) l'éther diéthylique par le toluène (Tableau 9).

¹⁰² ^a Seyferth, D.; Vaughan, L. G. *J. Organomet. Chem.* **1963**, *1* (2), 201–204. doi:10.1016/S0022-328X(00)87451-3; ^b Seyferth, Dietmar.; Vaughan, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (5), 883–890. doi:10.1021/ja01059a028; ^c Curtin, D. Y.; Crump, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (8), 1922–1926. doi:10.1021/ja01541a035; ^d Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Uccello, D. P.; Bartelson, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2661–2666. doi:10.1021/jo100303q

Tableau 9



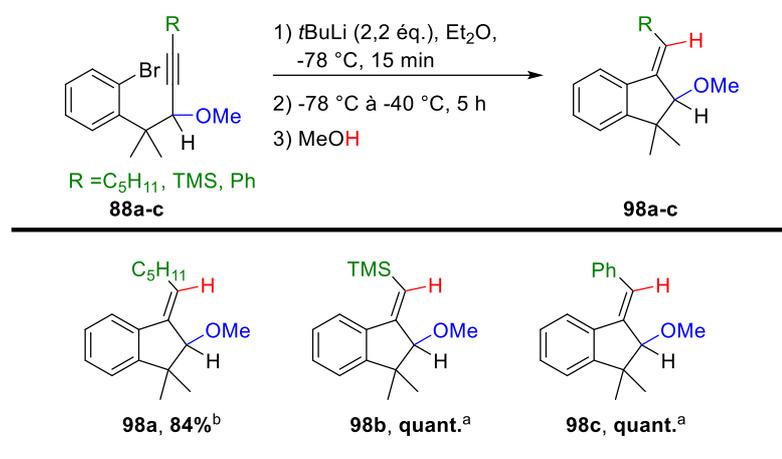
Entrée	Substrats	Solvant	T (°C)	Produits	Rendement (%) ^a
1	76b	Et ₂ O	-40	94b	66
2	76b	Toluène/TMEDA	-20	94b	62 (67 ^b)
3	76c	Et ₂ O	-40	94c	Quant.
4	76c	Toluène/TMEDA	-40	94c	92
5	76d	Et ₂ O	-40	94d	79
6	76d	Toluène/TMEDA	-40	94d	81
7	76e	Toluène/TMEDA	-40	94e	60 (75 ^b)
8	76f	Et ₂ O	-20	94f	50 ^b
9	76f	Toluène/TMEDA	-20	94f	80
10	76f	Toluène/TMEDA	-40	94f	38 (45 ^b)
11	76g	Toluène/TMEDA	-20	94g	40

^a rendement isolé. ^b le rendement a été déterminé par RMN ¹H à partir de fractions de chromatographie sur gel de silice contenant des produits identifiés.

La cyclisation n'est pas limitée aux substituants R¹ alkyles (Entrées 1-4 et 7) mais tolèrent également la présence de substituents aromatiques (Entrées 8-10) et hydrogène (Entrées 5, 6 et 11). Dans ce dernier cas, aucune trace d'allène résultant d'une déprotonation en position propargylique n'a été détectée dans le brut réactionnel. Le faible rendement isolé obtenu pour le substrat **76b** et **76g** s'explique par une dégradation partielle du produit lors de la chromatographie sur gel de silice. Par ailleurs, l'utilisation de 2,2 équivalents de TMEDA associé au solvant toluène a été également testée. Dans ces essais, la TMEDA « mime » les ligands chiraux qui seront utilisés dans l'étude sur la carbolithiation désymétrisante (Chapitre 3). Quel que soit le solvant et le substrat testé, un seul isomère, correspondant formellement au produit d'addition *anti*, est présent dans le brut réactionnel. De plus, l'association toluène/TMEDA conduit aux produits cyclisés avec des rendements comparables, voire

supérieurs, à ceux obtenus dans l'éther diéthylique (Entrées 8 et 9). Pour cette raison, ce solvant a été retenu préférentiellement pour la suite de notre étude.

La réactivité des substrats présentant un motif *gem*-diméthyle en position benzylique a également été évaluée (Schéma 91). Comme Bailey et Negishi l'avaient mentionné, la présence de ce motif facilite la cyclisation 5-*exo-dig*¹⁰³ et les produits cyclisés sont isolés sous la forme d'un seul stéréoisomère (produit d'addition *anti*) avec d'excellents rendements, y compris dans le cas de l'alcyne **88a** substitué par un pentyle.



^a Le brut réactionnel ne contenait que le produit cyclisé et n'a pas nécessité de purification.

^b La carbolithiation a été réalisée dans Et₂O + TMEDA (2,2 éq.) à 0 °C

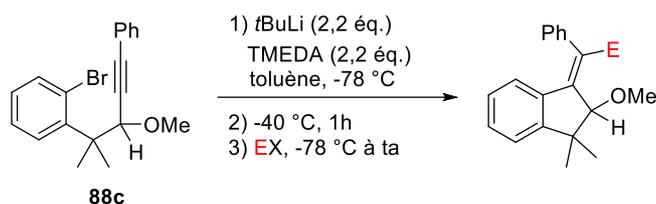
Schéma 91

A ce stade de notre travail, nous nous sommes intéressées au piégeage de l'alcényllithien par d'autres électrophiles afin de pouvoir accéder de façon stéréocontrôlée à des oléfines tétrasubstituées. Outre leur intérêt en tant que telles, les oléfines tétrasubstituées stéréodéfinies sont également des produits de départ clés pour diverses transformations asymétriques telles que les hydrogénations, osmylations, époxydations, qui génèrent des centres sp³ stéréogènes contigus.¹⁰⁴ Une très large gamme d'électrophiles peut être utilisée avec les organolithiens, nous avons fait le choix d'en tester six de nature différente (Tableau 10).

¹⁰³ Allinger, N. L.; Zalkow, V. J. *Org. Chem.* **1960**, 25 (5), 701–704. doi:10.1021/jo01075a006

¹⁰⁴ Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 4698–4745. doi:10.1021/cr050051k

Tableau 10



Entrée	EX	Structure	Rendement
1	MeOH		98a Quant.
2	TMSCl		99a 85%
3	I ₂		99b 84%
4	Ph ₂ S ₂		99c 70%
5	ClCO ₂ Et		99d 66%
6	PhCHO		99e 73% ^a

^a mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 2/1

Pour cette étude, nous avons engagé en carbolithiation le substrat *gem*-diméthyle **88c**. L'échange Br-Li a été réalisé comme précédemment à -78 °C pendant 15 min. Le temps de cyclisation a été réduit à 1 h, en raison de la bonne réactivité du substrat *gem*-diméthyle. Pour tous les essais réalisés, seul l'indène correspondant à une 5-*exo-dig* cyclisation *anti* a été synthétisé. D'excellents rendements (> 80%) ont été obtenus avec le chlorure de triméthylsilyle et le diiode (Entrées 1 et 2). Dans ce dernier cas, le composé iodé **99b** est un produit de départ potentiel pour des réactions de couplage pallado-catalysées.¹⁰⁵ La méthode permet également

¹⁰⁵ Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; John Wiley & Sons, 2008

un accès aux dérivés thioéther **99c** et ester **99d** avec des rendements corrects (65-70%) (Entrées 4 et 5). Lorsque l'électrophile utilisé est le benzaldéhyde, un carbone sp^3 stéréogène est formé à l'issue du piégeage de l'alcényllithien. Deux alcools diastéréoisomères sont présents dans le but réactionnel dans un rapport de 2/1. La structure du diastéréoisomère majoritaire, bien que celui-ci ait été isolé pur, n'a pas pu être identifiée.

3.2.2. Etude DFT de la carbolithiation des substrats **68** et **76**

L'ensemble des résultats décrits ci-dessous suggèrent que la carbolithiation s'effectue selon un mécanisme d'addition *anti* pour les substrats portant un substituant méthoxy en position propargylique. Ce mécanisme d'*anti*-carbolithiation apparaît comme certain pour les alcynes substitués par un alkyle car il est considéré dans la littérature que les alkyl-alcényllithiens ne s'isomérisent pas.¹⁰² Pour les alcynes fonctionnalisés par un phényle ou un triméthysilyle, il ne peut pas être exclu que la carbolithiation s'effectue par une *syn*-addition suivie d'une isomérisation *Z-E* de l'alcényllithien si rapide que seul le produit de cyclisation *anti* serait détecté dans le brut réactionnel.

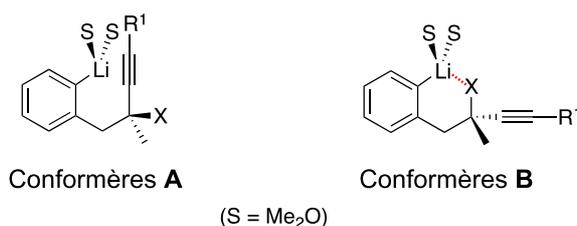
Afin de mieux cerner les facteurs responsables du stéréocontrôle lors de la carbolithiation des substrats **68** et **76**, une étude DFT a été réalisée par le Dr Anne Boussonnière. Les composés **68a-c** et **76a-c** ont été choisis comme substrats modèles. Pour les alcynes fonctionnalisés par un alkyle, un substituant méthyle a été préféré au pentyle testé expérimentalement, afin de réduire les temps de calcul. Pour la même raison, l'éther diméthylique a été considéré comme solvant à la place de l'éther diéthylique. Les chemins énergétiques associés aux processus de *syn*- et *anti*-carbolithiation ont été examinés. Sur la base d'études DFT antérieures, il a été considéré que l'état de transition associé à la carbolithiation intramoléculaire met en jeu un aryllithien monomérique (Chap 2 – Schéma 55).^{76, 78, 79, 106, 107, 108} Pour celui considéré ici, l'atome de lithium présente une tétracoordination et est solvaté par deux molécules de solvant. Notre étude a commencé par l'analyse conformationnelle des aryllithiens générés à partir de **68a'-c** par échange brome-lithium. Deux familles de conformères, **A** et **B**, qui diffèrent par l'orientation de la chaîne alcynyle ont été identifiées (Tableau 11).

¹⁰⁶ Guyon, H.; Castanet, A.-S.; Boussonnière, A. J. Org. Chem. 2020, 85 (14), 8933–8943. doi:10.1021/acs.joc.0c00832

¹⁰⁷ Mattalia, J.-M.; Nava, P. Eur. J. Org. Chem. 2016, No. 2, 394–401. doi:10.1002/ejoc.201501208

¹⁰⁸ Liu, S.; Gray, D.; Zhu, L.; Girolami, G. S. Organometallics 2019, 38 (9), 2199–2210. doi:10.1021/acs.organomet.9b00169

Tableau 11



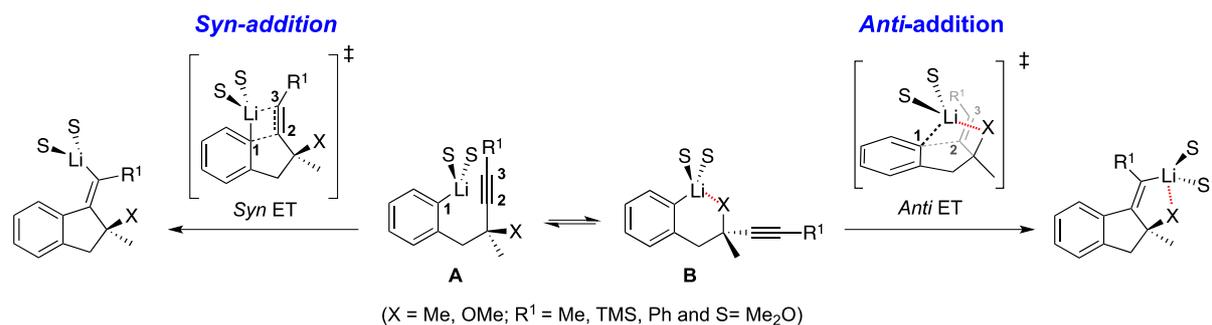
Entrée	Précurseur bromé	Conformère A	Conformère B	ΔG_{273} (A-B) (kcal/mol)
1	68a'			- 1.3
2	68b			- 1.8
3	68c			- 4.6
4	76a'			+ 1.8
5	76b			+ 1.4
6	76c			+ 1.7

Pour les substrats **68**, le conformère le plus stable fait apparaître une interaction entre l'alcyne et l'atome de lithium (conformère **A**). Pour les substrats **76**, le conformère le plus stable présente une interaction forte MeO-Li, qui se matérialise par une distance Li-O d'environ 2,0 Å (conformère **B**). Pour ces substrats, la différence d'énergie entre le conformère **A** et le conformère **B** est comprise entre 1,4 et 1,8 kcal/mol. Ce résultat est cohérent avec le fait que le doublet non liant de l'oxygène possède une capacité de chélation vis-à-vis du lithium plus importante que celle des électrons π d'une liaison multiple carbone-carbone.¹⁰⁹

Les géométries et énergies des états de transition ont ensuite été calculés (Tableau 12).

¹⁰⁹ Goldfuss, B.; Schleyer, P. von R.; Hampel, F. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (5), 1072–1080. doi:10.1021/ja9622517

Tableau 12



Entrée	Substrat	X	R ¹	syn ET	syn $\Delta G_{273}^{\ddagger}$ (kcal/mol) ^a	anti ET	anti $\Delta G_{273}^{\ddagger}$ (kcal/mol) _a
1	68a'	Me	Me		18.8		20.3
2	68b	Me	TMS		10.9		19.6
3	68c	Me	Ph		12.0		17.0
4	76a'	OMe	Me		17.4		12.3
5	76b	OMe	TMS		11.7		10.9
6	76c	OMe	Ph		12.3		9.3

^a les énergies d'activation ont été calculées par différence entre l'énergie libre de Gibbs de l'état de transition et l'énergie du conformère le plus stable de l'aryllithien.

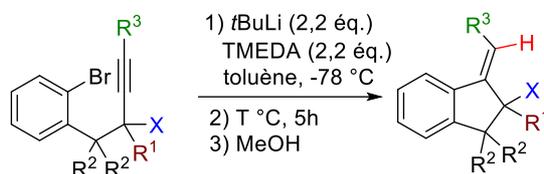
En termes de géométrie, la *syn*-carbolithiation est caractérisée par un état de transition (ET) à 4 centres avec des longueurs de liaison C₁-C₂ et C₃-Li de 2,2 et 2,1 Å respectivement. Dans l'ET, la liaison C₁-Li (qui se rompt) et la triple liaison C₂-C₃ sur laquelle elle s'additionne, sont parallèles, ce qui permet le meilleur recouvrement orbitalaire. Alors que les quatre atomes C₁, C₂, C₃ et Li sont quasiment coplanaires dans l'ET de la *syn*-carbolithiation, l'atome de lithium est en dehors du plan formé par C₁-C₂-C₃ dans les ET d'*anti*-carbolithiation. De plus alors que la distance C₁-C₂ est comparable dans les ET *syn* et *anti*, la distance Li-C₃ entre le lithium et le futur carbone sp² C₃ est nettement plus grande pour les ET *trans* que pour les *syn*. Elle est en effet d'environ 2,7 Å pour les substrats non chélatants **68** et atteint une valeur de 3,3 Å pour les substrats **76** fonctionnalisés par un méthoxy. Pour ces derniers, la forte interaction entre le méthoxy et l'atome de lithium est conservée durant tout le chemin réactionnel (d(O-Li) est comprise entre 1,48 et 1,98 Å). Une analyse IRC (intrinsic reaction coordinates) réalisée à partir des ET *syn* et *anti* a confirmé que les produits d'addition *syn* et *anti* étaient issus respectivement des conformères **A** et **B**. Les énergies d'activation $\Delta G_{273}^{\ddagger}$, pour les carbolithiations *syn* et *anti* sont rassemblées dans le Tableau 12. D'après le principe de Curtin-Hammett, le produit majoritairement formé est issu de l'ET le plus stable. Pour les substrats **68**, la barrière énergétique associée à l'*anti*-carbolithiation est très élevée (Entrée 17,0 et 20,3 kcal/mol) et le processus *syn* est favorisé par rapport à l'*anti* (Entrées 1-3). Ce résultat est conforme à la formation exclusive des produits de *syn*-carbolithiation observée expérimentalement. De plus, la présence d'un substituant phényle ou TMS sur l'alcyne permet de diminuer l'énergie d'activation par rapport à celle d'un substituant méthyle, en accord avec les résultats expérimentaux (Tableau 12, entrées 1/3 et 1/5).^{58,66} Pour les substrats **76**, l'interaction entre le substituent OMe et le lithium est à l'origine de la stabilisation de l'ET *anti* alors que la présence du substituant chélatant ne modifie pas significativement les barrières énergétiques pour la *syn* carbolithiation (Tableau 12, entrées 1/4, 2/5 et 3/6). Par conséquent, les ET *anti* sont plus stables que les ET *syn*. Ces résultats de modélisation sont en accord avec la formation exclusive des produits d'addition *anti* lorsque les substrats **76** sont engagés en carbolithiation. De plus, ils montrent que les composés **76b** et **76c** résultent d'une *anti*-carbolithiation « directe » plutôt que d'une *syn*-carbolithiation suivie d'une isomérisation rapide de l'alcényllithien résultant.

3.2.3. Carbolithiation des substrats OMOM, amine et alcool

Après avoir démontré que le substituant OMe induisait un mécanisme de carbolithiation *anti*, nous avons étudié l'influence d'autres substituants coordinants du lithium sur la stéréosélectivité de la carbolithiation.

Le substituant méthoxyméthoxy -OMOM possède une capacité de coordonner le lithium plus forte que celle du méthoxy¹¹⁰ et assez logiquement il conduit uniquement au produit de cyclisation *anti* avec de très bons rendements (Tableau 13, entrées 1 et 2). La même observation a été faite avec le substrat amine **92** qui donne exclusivement le produit **103** avec un rendement correct (Tableau 13, entrée 3).

Tableau 13



Entrée	Substrat	T °C	Produit	Rendement (%) ^a
1		-20		72
2		-20		79 (93 ^b)
3		-40		70
4 ^c		-40		— ^d
5 ^c		20		17
6 ^c		20		— ^d
7 ^c		0		40 (80 ^b)

^a rendement isolé. ^b le rendement a été déterminé par RMN ¹H à partir de fractions de chromatographie sur gel de silice contenant des produits identifiés. ^c 3,5 équivalents de *t*BuLi/TMEDA ont été utilisés. ^d le produit cyclisé est présent à l'état de traces dans le brut réactionnel

¹¹⁰ Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (11), 2101–2108. doi:10.1021/jo00132a022

Quelques rares exemples de carbolithiation *intermoléculaire* d'alcools propargyliques non protégés ont été décrits dans la littérature.¹¹¹ On peut notamment mentionner ici les travaux de Tomooka sur la carbolithiation des 1,1-bis-alcynylalcools (Schéma 92).¹¹² L'alcool allylique **108** de configuration *E* a été obtenu avec un excellent rendement dans toluène/TMEDA à température ambiante. Dans cet exemple, la parfaite sélectivité observée en faveur de l'alcyne substitué par le TBDPS est remarquable. Une augmentation de l'électrophilie de l'alcyne par hyperconjugaison serait à l'origine de ce régiocontrôle.

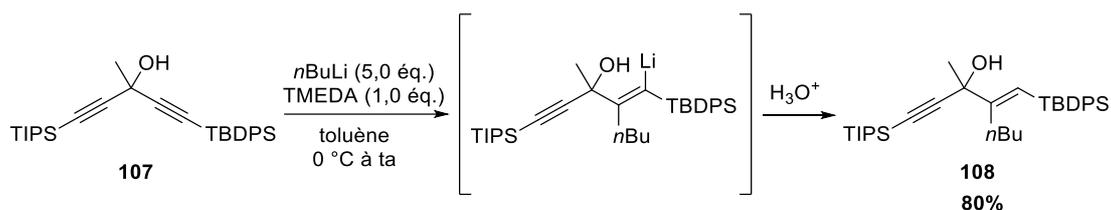


Schéma 92

A notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de carbolithiation *intramoléculaire* d'alcool propargylique non protégé.¹¹³ Nos essais dans ce domaine ont été réalisés en utilisant 3,5 équivalents du complexe *t*BuLi/TMEDA. Le substrat **75c** a été étudié en premier lieu (Tableau 13, entrée 4). Ce composé s'est révélé nettement moins réactif que son analogue protégé **76c**. En effet, le produit cyclisé n'est formé qu'à l'état de traces à -40 °C. Une augmentation de la température favorise la formation du produit cyclisé *anti* **104** et à température ambiante, celui-ci est légèrement majoritaire dans le brut réactionnel (54%), d'après une analyse CPG. Malheureusement, l'élévation de la température provoque également la formation de sous-produits de polarité très proche de celle de **104**. La purification par chromatographie sur gel de silice conduit donc à un faible rendement en produit cyclisé **104** « pur » (17%) (Entrée 5). La structure des sous-produits formés n'a pas pu être identifiée car il n'a pas été possible de les obtenir purs. L'analyse RMN ¹H de fractions de mélanges obtenus après chromatographie suggère cependant la présence, sur certains composés, d'un motif benzyle. Celui-ci pourrait provenir d'une métallation latérale du solvant toluène à température ambiante par les lithiens présents dans le milieu réactionnel. Il est à noter que ce problème ne peut pas être évité en remplaçant le toluène par l'éther diéthylique, en raison de la faible solubilité de l'aryllithien

¹¹¹ Olsson, L.-I.; Claesson, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15 (25), 2161–2162. doi:10.1016/S0040-4039(01)93164-8

¹¹² Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (2), 232–234. doi:10.1002/anie.200503176

¹¹³ Pour les exemples de cyclisation par carbolithiation de substrat alcools, voir :^a Ryu, I.; Yamamura, G.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Kubo, H.; Ueda, M. *Synlett* **2015**, 26 (17), 2413–2417. doi:10.1055/s-0035-1560170;

^b Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **1996**, No. 4, 502–506. doi:10.1055/s-1996-4251

dans ce solvant, même à température ambiante. Le produit silylé **75b** a aussi été engagé en réaction dans le toluène (Entrée 6). La purification du brut réactionnel s'est avérée encore plus difficile que celle de **75c** et l'indène pur n'a pas pu être obtenu. Dans ce cas, nous suspectons une désilylation partielle du motif triméthylsilylacétylène en présence de l'alcoolate de lithium à température ambiante. Le composé *gem*-diméthylé **87c** a finalement été évalué (Entrée 7). Ce substrat est beaucoup plus réactif que **75b** ou **75c** grâce à l'effet Thorpe-Ingold.^{103,104} Par conséquent, la carbolithiation a pu être réalisée efficacement à 0 °C sans conduire à la formation de sous-produits, à l'exception de l'alcyne débromé non cyclisé. Ce dernier est cependant difficile à séparer du produit cyclisé **106**. Le rendement isolé en **106** atteint 40%. Toutefois, la conversion en produit cyclisé *anti* peut être estimée par RMN ¹H à environ 80% en considérant les fractions de mélange obtenus après chromatographie sur gel de silice.

3.2.4. Carbolithiation du substrat carbamate **91**

Nous avons ensuite évalué la réactivité d'un substrat fonctionnalisé par un carbamate. Ce substituant possède une grande capacité à chélater le lithium¹¹⁴ et pourrait également jouer le rôle d'électrophile interne par une réaction apparentée à un réarrangement de Snieckus-Fries.¹¹⁵ Ce réarrangement utilise comme réactif de départ un *ortho*-lithioaryl *N,N*-dialkylcarbamate, généralement obtenu par *ortho*-lithiation (Schéma 93). Stables à -78 °C, ces intermédiaires réactionnels donnent lieu, lorsque la température augmente (température ambiante), au transfert 1,3 O→C du substituant carbamoylé, ce qui produit un dérivé salicylamide.

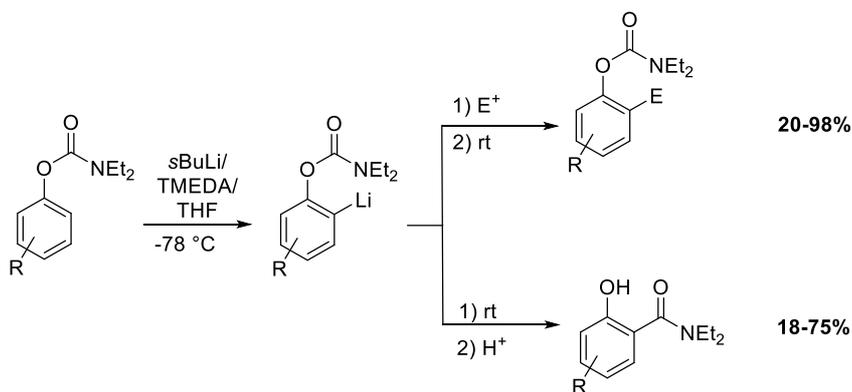


Schéma 93

¹¹⁴ Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (42), 13753–13760. doi:10.1021/ja064655x

¹¹⁵ Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (11), 1935–1937. doi:10.1021/jo00159a040

De plus, il a été montré que le réarrangement de Snieckus-Fries peut être étendu à diverses réactions de migration 1,4- ou 1,5-O→C de carbamoyles (Schéma 94).¹¹⁶

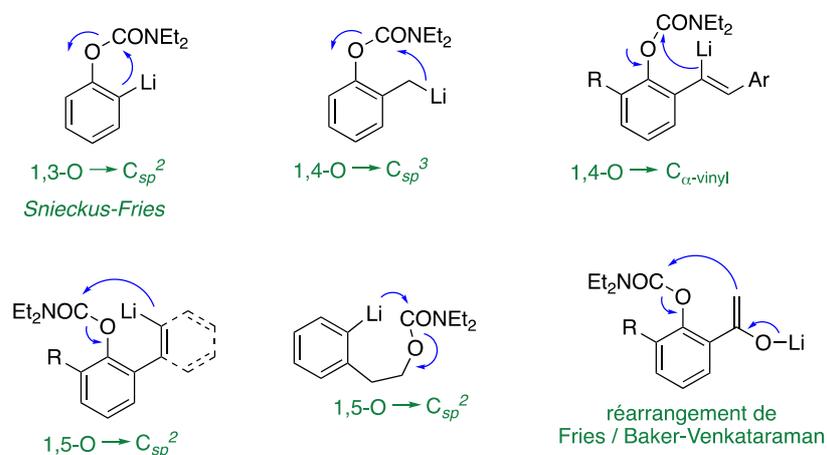


Schéma 94

A notre connaissance, il n'existe qu'un seul exemple de réaction domino associant carbolithiation et réarrangement de type Snieckus-Fries (Schéma 95).^{68b} Cette séquence réactionnelle, décrite par Hoppe, débute par la déprotonation stéréosélective du 5-hexynyl carbamate **109** en position adjacente au carbamate. Celle-ci est suivie d'une cyclisation 5-*exo-dig*, selon un mécanisme de *syn*-addition, pour conduire à l'alcényllithien **II**. Lorsque R = TMS, le lithien **IIa** va s'additionner intramoléculairement sur le carbamate pour donner, après réarrangement, l'alcoolate de lithium **III**, puis à l'hydrolyse l'acrylamide **110**. *A contrario*, le 1-phényl-1-alcényllithien **IIb** (R = Ph) est stable avant hydrolyse et l'alkylidène cyclopentane **111** est isolé en fin de réaction.

¹¹⁶ a Kalinin, A. V.; Miah, M. a. J.; Chattopadhyay, S.; Tsukazaki, M.; Wicki, M.; Nguen, T.; Coelho, A. L.; Kerr, M.; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, No. 7, 839–841. doi:10.1055/s-1997-5743; b Macklin, T. K.; Pantelev, J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (11), 2097–2101. doi:10.1002/anie.200704360; c Zhang, P.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (12), 3223–3224. doi:10.1021/jo00064a001; d Reed, M. A.; Chang, M. T.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2004**, 6 (14), 2297–2300. doi:10.1021/ol049740t; e Kalinin, A. V.; da Silva, A. J. M.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (28), 4995–4998. doi:10.1016/S0040-4039(98)00977-0

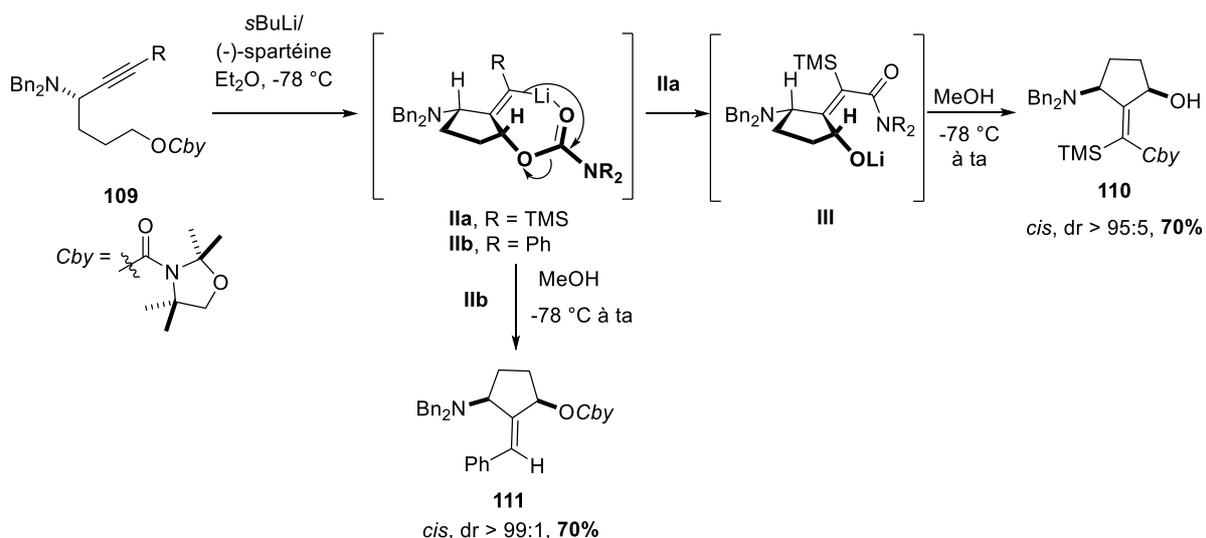


Schéma 95

Contrairement au substrat **109** étudié par Hoppe, l'attaque directe du lithien issu du carbamate **91** sur le carbamate (cyclisation *6-exo-trig*) peut concurrencer la réaction de carbolithiation (Schéma 96).¹¹⁷

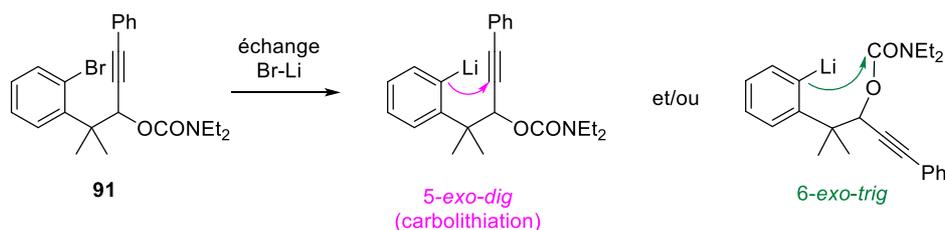


Schéma 96

Pour faciliter la carbolithiation, nous avons fait le choix d'utiliser un alcyne substitué par un groupement phényle, bien que ce motif n'ait pas conduit à une migration du substituant carbamoylé dans l'étude de Hoppe. Ce choix était fondé sur le fait que les substrats phénylacétylènes avaient globalement montré une meilleure réactivité que leurs analogues triméthylsilylacétylènes dans nos précédents essais de carbolithiation. Le bromure d'aryle **91** a donc été mis en réaction avec 2,2 équivalents de *t*BuLi/TMEDA dans le toluène à -40 °C (Schéma 97). Cependant, aucune trace d'alkylidèncyclopentane **113** ou **114** n'est détectée dans le brut réactionnel. La purification de ce dernier par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler la lactone **116** avec un rendement de 76%. Cette dernière est formée à partir de

¹¹⁷ Kim, H.; Inoue, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (27), 7863–7866. doi:10.1002/anie.201704006

l'intermédiaire tétraédrique cyclique **115**, issu de l'attaque directe du lithien **112** sur le carbamate.

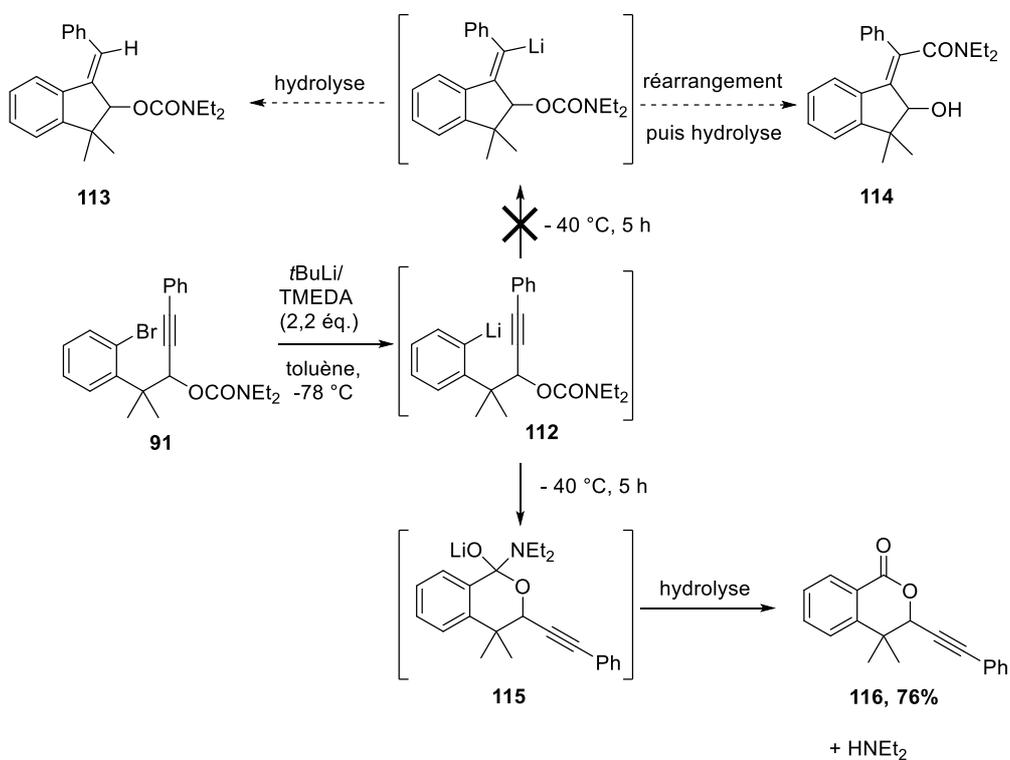


Schéma 97

3.2.5. Carbolithiation des substrats éthers silylés

Pour compléter nos travaux sur le diastéréocontrôle de la carbolithiation d'alcynes, nous avons étudié la réactivité des substrats silylés **90a-c**. Il est à noter que les éthers silylés sont de moins bonnes bases de Lewis que les éthers d'alkyles correspondants.¹¹⁸ Par ailleurs, comme les carbamates, cette fonction peut être impliquée dans des réactions de réarrangement (réarrangement de rétro-Brook, Schéma 98).

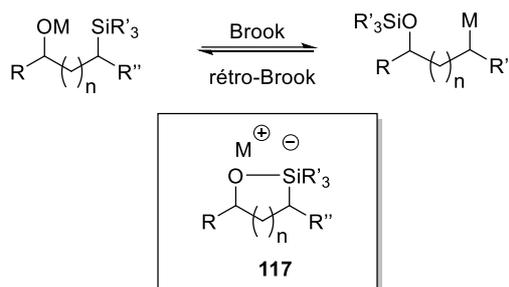


Schéma 98

Le réarrangement de Brook correspond à la migration anionique d'un substituant silylé d'un atome de carbone vers un atome d'oxygène. Par conséquent ce réarrangement transforme un alcoolate en un carbanion.^{119,120} Son mécanisme met en jeu la formation d'un silicium hypervalent pentacoordiné **117**. Le réarrangement de Brook est un processus réversible et la migration d'un substituant silylé d'un oxygène vers un carbone anionique est appelé réarrangement de rétro-Brook. La position de cet équilibre dépend de multiples facteurs,¹²⁰ notamment la stabilité du carbanion, la nature du cation M⁺,¹²¹ le solvant¹²²...

Il existe de nombreux exemples dans la littérature de réactions domino impliquant un réarrangement de Brook ou de rétro-Brook.¹²¹ Ainsi une réaction cascade carbolithiation

¹¹⁸ a Banfi, L.; Guanti, G.; Zannetti, M. T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (24), 7870–7878. doi:10.1021/jo00129a029; b Passmore, J.; Rautiainen, J. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, No. 36, 6002–6010. doi:10.1002/ejic.201200881; c Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (3), 281–284. doi:10.1016/S0040-4039(00)95707-1

¹¹⁹ Brook, A. G.; Bassindale, A. R. Essay 9 - Molecular Rearrangements of Organosilicon Compounds. In *Organic Chemistry: A Series of Monographs*; de Mayo, P., Ed.; Rearrangements in Ground and Excited States; Academic Press, 1980; Vol. 42, pp 149–227. doi:10.1016/B978-0-12-481302-1.50008-6

¹²⁰ Sasaki, M.; Takeda, K. Brook Rearrangement. In *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2015; pp 151–182. doi:10.1002/9781118939901.ch6

¹²¹ Avec le lithium, la migration du substituant silylé de l'oxygène vers le carbone est favorisée. A contrario, la formation de l'éther silylé est favorisée avec le sodium et le potassium. Voir Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, 57 (11), 2065–2084. doi:10.1016/S0040-4020(00)01089-9

¹²² Les réarrangements de Brook sont connus pour être plus rapides dans le THF que dans l'éther diéthylique ; Ils sont très lents dans le toluène. Voir note ¹²⁰

d'alcènes - réarrangement de rétro-Brook a été décrite par Bailey (Schéma 99).¹²³ La cyclisation 5-*exo-trig* de l'alkyllithien **118** conduit à un mélange de *trans*-alkyllithien **119** et de *cis*-alkyllithien **120**. A partir de ce dernier, une migration [1,4]-O→C du substituant TBDMS conduit, après hydrolyse acide, au cyclopentanol **121**. Pour des raisons de géométrie, aucun réarrangement n'a lieu à partir du *trans*-alkyllithien **119**.

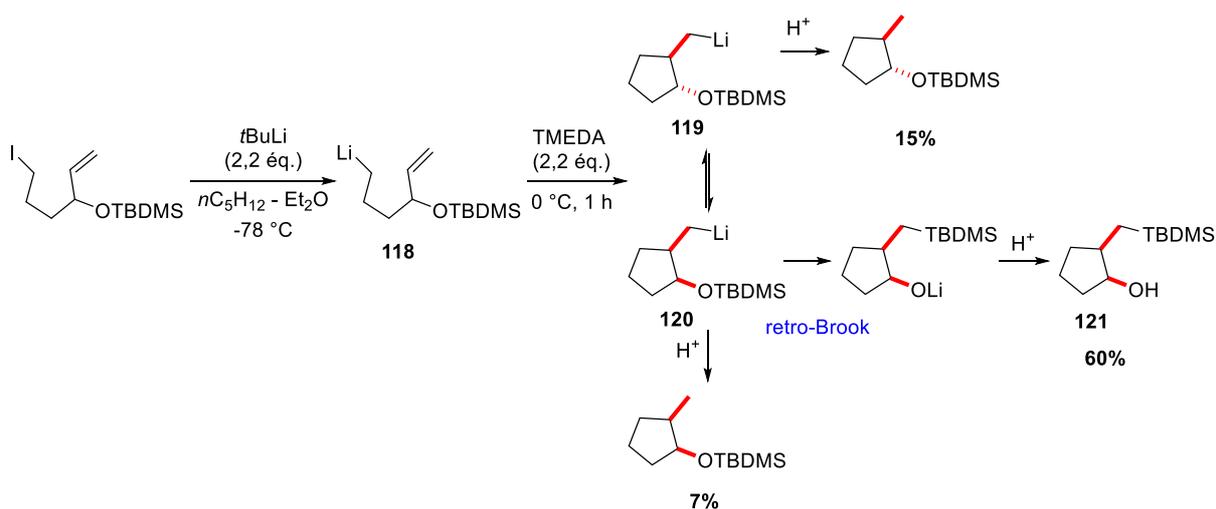


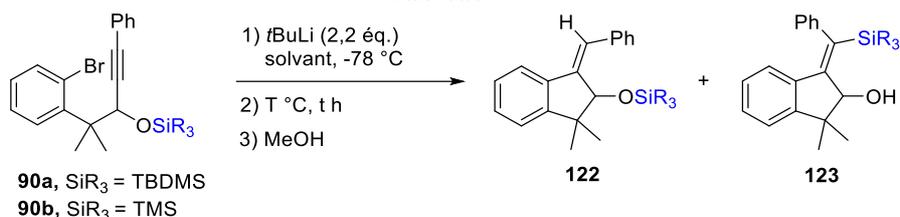
Schéma 99

A notre connaissance, aucun exemple de réaction cascade carbolithiation d'alcynes – réarrangement de rétro-Brook n'a encore été rapporté dans la littérature.

Dans le cadre de notre étude du diastérocontrôle de la carbolithiation d'alcynes, nous avons initialement porté notre attention sur les éthers silylés **90a** et **90b** portant un substituant phényle sur la triple liaison carbone-carbone (Tableau 14).

¹²³ Jiang, X.-L.; Bailey, W. F. *Organometallics* **1995**, *14* (12), 5704–5707. doi:10.1021/om00012a042

Tableau 14



Entrée	Substrat	Solvant	T (°C)	t (h)	122/123 ^a
1	90b	toluène	-78	5	83/17 ^b
2	90a	toluène	-78	5	80/20 ^b
3	90b	toluène	-40	1	81/19
4	90b	toluène	-40	5	71/29
5	90b	Et ₂ O	-40	5	69/31
6	90a	toluène	-40	5	51/49
7	90b	toluène	-20	5	23/77 (69%) ^c
8	90a	toluène	-20	5	13/87 (79%) ^c

^a ratio molaire déterminé par RMN ¹H. ^b la conversion en **122+123** <70%. ^c entre parenthèses, rendement isolé en produit majoritaire

La réaction d'échange brome-lithium a été réalisée dans le toluène à -78 °C et le milieu réactionnel a été quenché par le méthanol après la carbolithiation (Entrée 1). Contrairement à ce que nous avons noté avec le carbamate **91**, nous n'avons pas observé de réarrangement [1,5]-rétro-Brook « direct » à partir de l'aryllithien **90b**. Le produit majoritaire dans le brut réactionnel est l'alcyne débromé. Il est obtenu en mélange avec les alcènes trisubstitué **122** et tétrasubstitué **123** dont la conversion atteint globalement 40%. L'influence des conditions réactionnelles sur le cours de la réaction a ensuite été étudiée. Les résultats obtenus démontrent que la proportion relative entre **122** et **123** dépend fortement de la température à laquelle est effectuée la carbolithiation. En effet, alors que **122b** prédomine à -78 °C (ratio **122b/123b** = 83/17),¹²⁴ ce produit est minoritaire à -20 °C (ratio **122b/123b** = 23/77) (Entrées 1, 4 et 7). De plus, l'augmentation du temps réactionnel pour l'étape de carbolithiation permet d'augmenter la conversion en alcène **123** (Entrées 3 et 4). Il peut aussi être remarqué que l'utilisation de l'éther diéthylique à la place de toluène/TMEDA n'influence pas de façon significative le ratio **122b/123b** (Entrées 4 et 5).¹²⁵ Finalement, le remplacement de l'éther triméthylsilyle par un éther *tert*-butyldiméthylsilyle permet d'améliorer légèrement la proportion de **123**. En réalisant

¹²⁴ En raison de polarité très proche, il est très difficile de séparer **122** de l'alcyne débromé.

¹²⁵ Il est connu dans la littérature que le THF favorise, par rapport à l'Et₂O, l'isomérisation des alcényllithiens. Lors que la carbolithiation de **90b** est réalisée dans le THF à -40 °C, les produits **122b/123b** sont obtenus dans un ratio de 8/92 (rendement isolé en **123b** = 79%)

la réaction de carbolithiation à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 5 h, les alcènes tétrasubstitués **123b** et **123a** ont été isolés avec de bons rendements, respectivement 69% et 79% (Entrées 7 et 8).

Ces observations expérimentales pourraient s'expliquer par le mécanisme suivant (Schéma 100): l'addition de l'aryllithien, issu de **90**, sur la triple liaison aurait lieu selon un mécanisme de *syn*-addition et conduirait à l'alcényllithien **124**. Aux températures supérieures ou égales à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ainsi que pour des temps de réaction « longs », l'isomérisation de **124** en **125** se produirait. Puisqu'une faible quantité de composé **123** est détectée même à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau 14, entrées 1 et 2), l'existence d'un mécanisme « secondaire » mettant en jeu une *anti*-carbolithiation ne peut pas être complètement exclue. A partir du mélange de stéréoisomères **124** et **125**, seul **125** peut donner lieu à un réarrangement de type rétro-Brook qui aboutit à la formation d'un alcénylsilane **126**. La formation de l'alcoolate de lithium **126**, vraisemblablement plus stable que son précurseur alcényllithien **125**, serait la force motrice du réarrangement. Finalement l'addition de méthanol au milieu réactionnel conduit à **122** et **123**.

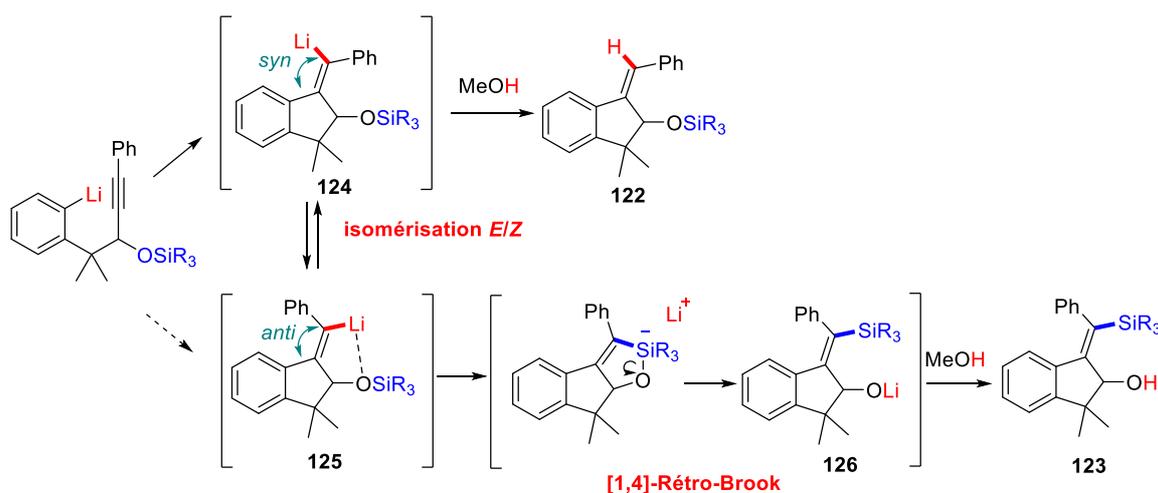


Schéma 100

Pour conforter ce mécanisme, il serait pertinent de vérifier que l'alcényllithien **124** est capable de s'isomériser en lithien **125** dans le milieu réactionnel. Pour cela, on pourrait envisager de générer **124** par échange iode-lithium à partir du dérivé iodé correspondant **127**, lui-même obtenu par après carbolithiation suivie d'un piégeage à l'iode à partir de **90b**.

Pour la préparation de **127**, l'alcyne **90b** a donc été mis en réaction avec 2,2 équivalents de *t*BuLi/TMEDA dans du toluène à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 5 h avant que le milieu réactionnel ne soit

quenché par I₂ (Schéma 101). D'après nos résultats précédents (Tableau 14, entrée 1), ces conditions réactionnelles favorisent la formation du produit de *syn*-carbolithiation. A cette température, la conversion en produit cyclisé n'est pas complète (< 70%). Outre le produit iodé **127** souhaité (33%), la CPG a permis de déterminer la présence du produit non cyclisé **128** (29%) ainsi que d'autres produits secondaires comme l'alcène trisubstitué **122a** (9%), le produit de rétro-Brook **123a** (17%) et l'alcool **129** (12%), issu de la désilylation de **127**. La difficulté à séparer ces différents produits explique le très faible rendement isolé en **127** (10%).

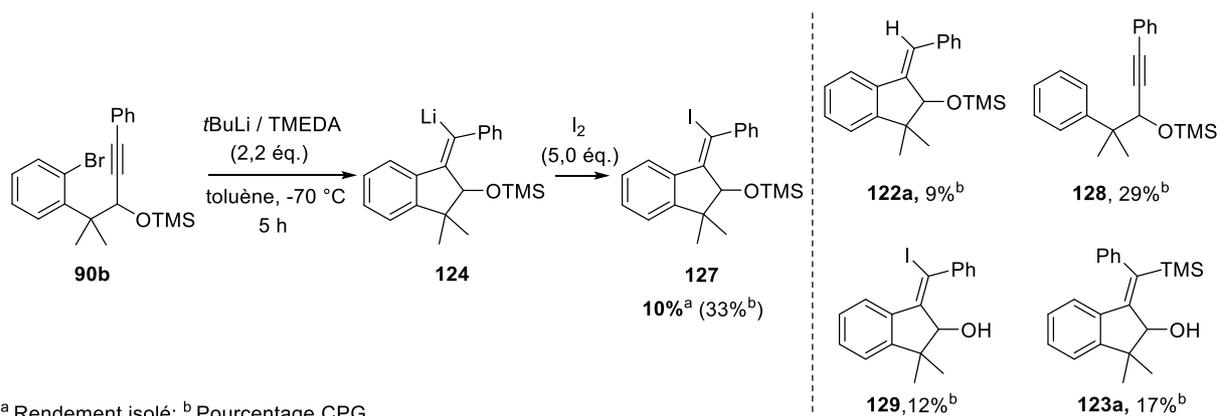


Schéma 101

Un premier essai d'isomérisation de l'alcényllithien **124** a été réalisé dans le THF, solvant connu pour favoriser l'isomérisation des alcényllithiens (Schéma 102).¹²⁶ Le dérivé iodé **127** a été soumis à une réaction d'échange iode-lithium à -78 °C par action de 2,2 équivalents de *t*BuLi et la réaction a été remontée à -40 °C. Après 5 h d'agitation à cette température, le milieu réactionnel a été quenché par du méthanol. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique la présence de **122b** et de **123b** dans un ratio 45 :55. La formation de **123b** prouve qu'une isomérisation de **124** dans le milieu réactionnel a eu lieu. Pour compléter ce travail, une étude similaire dans toluène/TMEDA doit encore être faite.

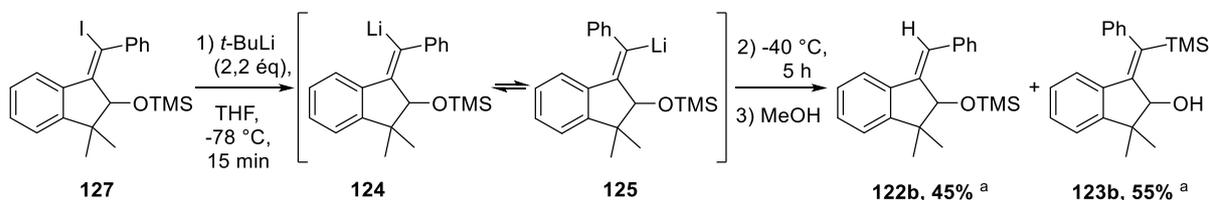


Schéma 102

¹²⁶ Panek, E. J.; Neff, B. L.; Chu, H.; Panek, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97 (14), 3996–4000. doi:10.1021/ja00847a021

Par ailleurs, nous avons également démontré que le groupement silylé de **123** pouvait être utilisé pour des fonctionnalisations ultérieures. Ainsi la réaction des alcénylsilanes **123** avec le NaH dans le THF à température ambiante conduit aux produits de réarrangement de Brook.¹²¹ Un rendement quantitatif brut est obtenu pour le composé **130a**, tandis qu'une conversion incomplète (70%) est observée à partir de **123b** et le rendement isolé en **130b** n'est que de 61% (Schéma 103).

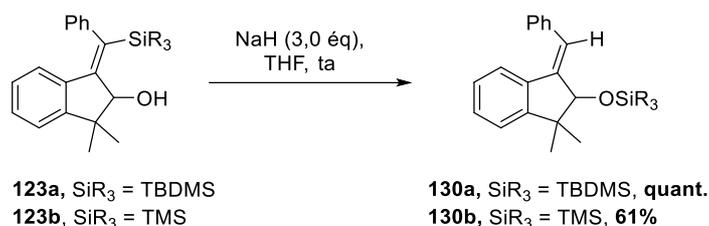


Schéma 103

La réaction de iododésilylation de **123** a ensuite été étudiée. Dans la littérature, une telle réaction a été efficacement réalisée par Knochel sur un substrat proche du nôtre (Schéma 104).¹²⁷

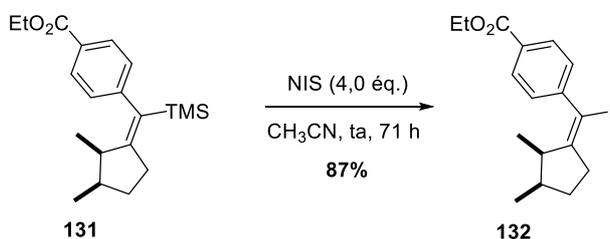
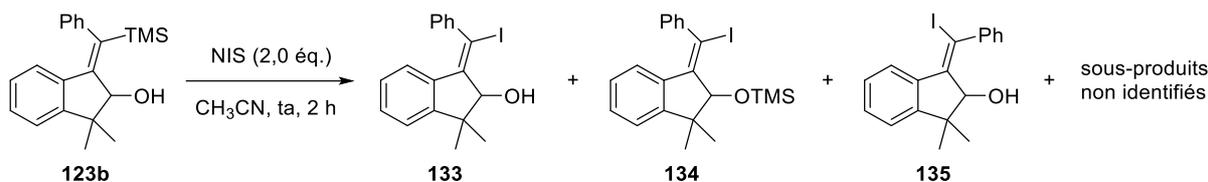


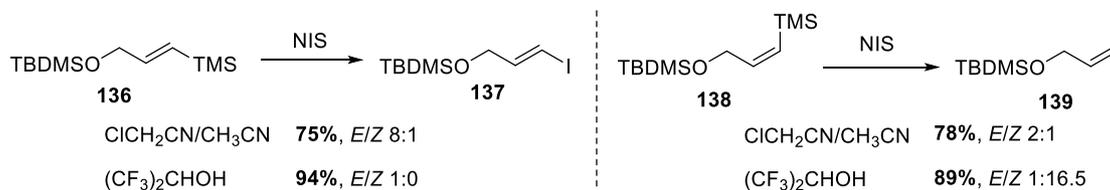
Schéma 104

Sur la base de cet exemple, **123b** a été mis en réaction avec 2 équivalents de *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 105). **123b** a été entièrement consommé et un mélange de produits non séparables par chromatographie sur gel de silice a été obtenu. Parmi ceux-ci les deux isomères iodés **133** et **135** ont été identifiés.

¹²⁷ Simon, M.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2018**, *20* (12), 3518–3521. doi:10.1021/acs.orglett.8b01290



Bien que les conditions réactionnelles (NIS, CH₃CN ou NIS, CH₃CN/CICH₂CN)¹²⁸ permettent généralement de réaliser des réactions de iododésilylation avec une excellente stéréosélectivité, quelques motifs conduisant à un mauvais stéréocontrôle ont été décrits.¹²⁹ Parmi ceux-ci figurent les alcools allyliques γ-silylés protégés **136** et **138** (Schéma 106). Pour ces substrats, l'utilisation d'hexafluoroisopropanol (HFIP) en tant que solvant permet d'améliorer très nettement la stéréosélectivité de la réaction de iododésilylation.



Par ailleurs, comparativement à l'acétonitrile ou au chloroacétonitrile, ce solvant accélère significativement la réaction d'iododésilylation. Cette accélération s'expliquerait par une activation électrophile de la *N*-iodosuccinimide par liaison hydrogène. Les raisons pour lesquelles l'hexafluoroisopropanol permet un meilleur stéréocontrôle ne sont pas clairement identifiées.

Pour améliorer la stéréosélectivité de la réaction, l'iododésilylation de **123b** a donc été testée dans le HFIP à température ambiante en présence de NIS (1,5 équivalents) et de 2,6-lutidine (1,4 équivalents) (Schéma 107). 15 minutes de réaction suffisent pour avoir une conversion totale en iodoalcène **134**. Aucun sous-produit n'est formé et **134** est isolé avec un rendement quantitatif. Ce composé résulte d'une réaction d'iododésilylation accompagnée d'une migration 1,4 C→O du groupement TMS. Pour l'attribution de la stéréochimie de **134**, nous avons vérifié que les spectres RMN ¹H et ¹³C de **134** étaient bien différents de ceux de **127** obtenu par *syn*-carbolithiation/iodation de **90b** (Schéma 101).

¹²⁸ Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (48), 8647–8650. doi:10.1016/S0040-4039(96)02000-X

¹²⁹ Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, 10 (9), 1727–1730. doi:10.1021/ol800341z

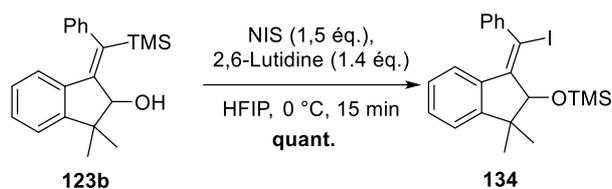


Schéma 107

Par la suite, nous avons voulu préparer, à partir de l'alcénylsilane **123a**, un intermédiaire alcénylcuivre capable de réagir avec divers électrophiles. Dans la littérature, cette séquence réactionnelle a été étudiée par Takeda (Schéma 108).¹³⁰ Il a été montré que le traitement des alcools allyliques γ -silylés **140** par le *tert*-butylate de cuivre (I) permet d'accéder efficacement aux dérivés organométalliques **141** via un réarrangement de Brook. L'intermédiaire alcénylcuivre peut être engagé en réaction avec des halogénures d'allyles pour donner, après désilylation par le TBAF, les 2,5-diénoles avec une complète rétention de configuration. Alternativement, il peut participer à une réaction de couplage pallado-catalysé avec des halogénures d'aryles, de vinyles et d'alkyles.

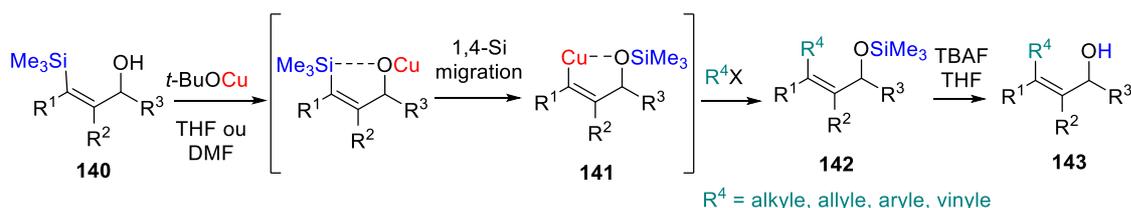


Schéma 108

Cette séquence réactionnelle a pu être appliquée par Smith aux alcoolates de lithium **145**, obtenus par addition d'un organolithien sur un aldéhyde (Schéma 109).¹³¹ Dans ce cas, le réarrangement de Brook est induit par l'utilisation de CuI dans THF/HMPA.

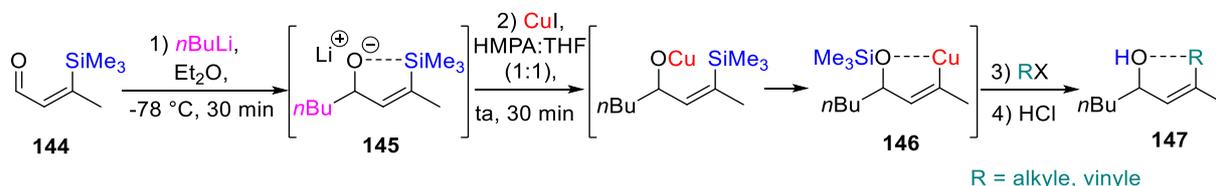


Schéma 109

¹³⁰ a) Taguchi, H.; Ghoroku, K.; Tadaki, M.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3811–3814. doi:10.1021/ol1016837w; b) *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (24), 8450–8456. doi:10.1021/jo025973r; c) Taguchi, H.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (28), 5205–5207. doi:10.1016/S0040-4039(03)01251-6

¹³¹ Smith, A. B.; Kim, W.-S.; Tong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12* (3), 588–591. doi:10.1021/ol902784q

Dans un premier temps, nous avons utilisé les conditions réactionnelles décrites par Takeda. Le *t*BuOCu a été préparé *in situ* à partir de CuI et de *t*BuOLi. Il a été mis en réaction avec le vinylsilane **123b** pendant 30 min dans le THF à température ambiante avant addition du bromure d'allyle et hydrolyse acide du milieu réactionnel (Schéma 110). La RMN ¹H du brut réactionnel montre un mélange complexe de produits que nous n'avons pas pu identifier car le brut se dégrade dans le temps (une nuit).

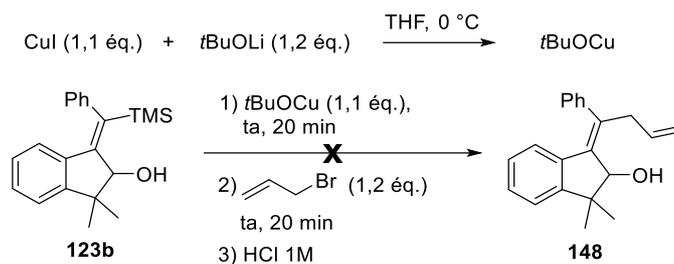


Schéma 110

Nous nous sommes ensuite inspirés des conditions réactionnelles de Smith : l'alcyne **90b** a été dans un premier temps engagé en carbolithiation avec 2,2 équivalents de *t*BuLi dans le THF.¹²⁵ Dans un deuxième temps, le CuI et le HMPA ont été ajoutés au mélange réactionnel afin de générer l'alcénylcuivre. Le bromure d'allyle est ensuite ajouté et un traitement au TBAF termine la séquence réactionnelle (Schéma 111). Le produit majoritaire en fin de réaction est le cyclopentanol **106** (rendement 76%). Le composé allyle **148** n'est obtenu qu'à l'état de traces (rendement < 10%). Les cyclopentanol **123b** et **149** sont également présents en très faibles quantités.

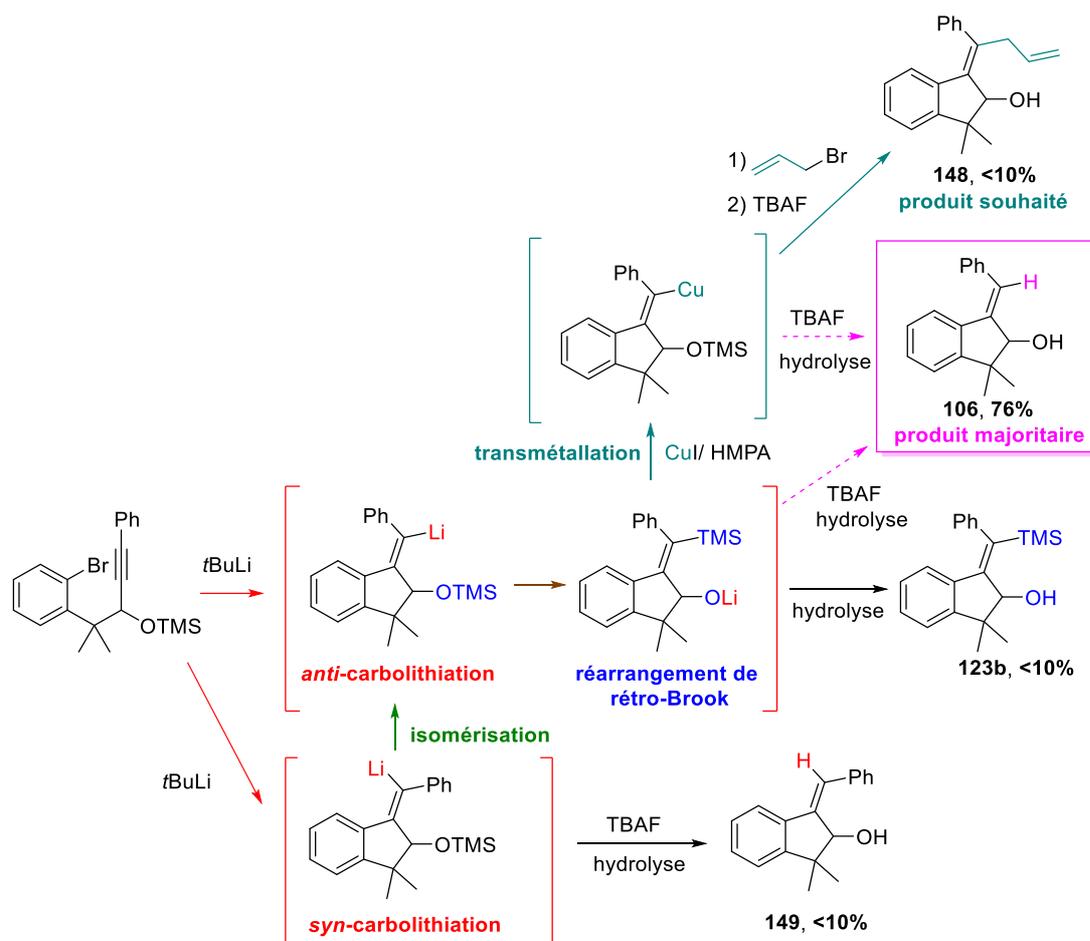
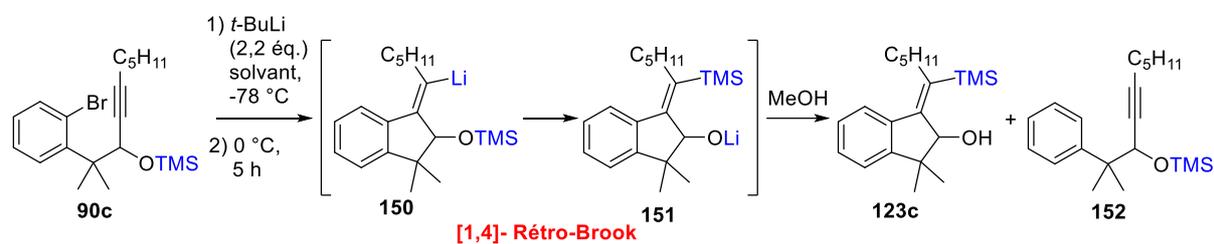


Schéma 111

Pour compléter cette étude de la carbolithiation en présence d'un substituant propargyle O-silylé, la cyclisation d'alcyne substitué en position terminale par une chaîne pentyle (**90c**) a récemment été réalisée à 0 °C dans l'éther diéthylique et dans le toluène (Tableau 15).

Tableau 15



Entrée	Solvant	Rendement en 123c (%) ^a
1	Et ₂ O	63
2	Toluène/TMEDA	71

^a rendement isolé

Quel que soit le solvant, le cyclopentanol **123c** est le produit majoritairement formé. Il est isolé avec un bon rendement, respectivement 63% et 71% dans l'éther diéthylique et le toluène. Le produit de *syn*-carbolithiation **122c** (Figure 5) n'est pas détecté dans le brut réactionnel, même à l'état de traces et le seul sous-produit de la réaction est l'alcyne débromé non cyclisé **152**.

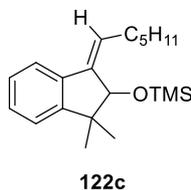


Figure 5

123c est très vraisemblablement formé à partir de l'alcényllithien **150** par un réarrangement de rétro-Brook. Par analogie avec le mécanisme proposé Schéma 100, il pourrait être envisagé que cet alcényllithien résulte de l'isomérisation totale à 0 °C du lithien issu d'une *syn*-carbolithiation. Cependant, cette explication est en contradiction avec le fait qu'il est considéré dans la littérature que les alkyl-alcényllithiens ne s'isomérisent pas, même à 0 °C.¹⁰² Par conséquent, cela impliquerait que l'alcényllithien **150** soit issu d'un mécanisme d'*anti*-carbolithiation. Toutefois, il est à ce stade de notre travail difficile de cerner les facteurs responsables de cette stéréosélectivité. En effet, un substituant alkyle ne peut pas coordonner le lithium et par ailleurs les résultats obtenus avec le substrat son analogue **90b**, portant un phényle, suggèrent qu'un éther silylé n'est pas un assez bon chélatant du lithium pour induire directement un mécanisme d'*anti*-carbolithiation.

Si la carbolithiation s'avère bien être préférentiellement *anti* sur un substrat pentyle alors que la *syn* est privilégiée par le substrat phényle correspondant, cela signifie que pour un même substituant propargylique, ici OTMS, la nature de la triple liaison peut discriminer les deux mécanismes d'addition. Ceci est relativement cohérent avec nos résultats de modélisation (Tableau 12). En effet, à partir des valeurs d'énergies d'activation calculées par modélisation, on peut constater que celle de la *syn*-carbolithiation est peu modifiée quel que soit le groupement propargylique : autour de 12kcal/mol pour les substrats phényle et autour de 18 kcal/mol pour les substrats méthyle (analogue du pentyle pour la modélisation) On peut donc imaginer que cette même *syn*-carbolithiation avec un substituant propargylique OSiR₃ soit aussi de cet ordre de grandeur pour chacune des familles de substrats. En revanche, l'abaissement de l'énergie d'activation de l'*anti*-carbolithiation quand le groupement propargylique méthyle est remplacé par un méthoxy est de 7,7 kcal/mol sur les substrats

phényle (de 17,0 à 9,3 kcal/mol) et 8,0 kcal/mol sur ceux méthyle en bout de triple liaison (de 20,3 à 12,3 kcal/mol). Il est probable que cet abaissement soit d'autant plus important que le groupement propargylique X est bon chélatant du lithium. Dans ce cas, le groupement OSiR₃ induirait une stabilisation moins importante que celle créée par le OMe (donc inférieure à 7,7 kcal/mol). En fonction de sa valeur, on pourrait se trouver dans une situation où l'*anti*-carbolithiation devienne plus favorable que la *syn* dans le cas du substrat méthyle mais pas dans le cas du substrat phényle. Pour illustrer cette situation, un abaissement « hypothétique » de l'ordre de 4 kcal/mol pour le passage d'un groupement X, de Me à OSiR₃, a été représenté pour chacune des familles de substrats sur le Schéma 112. On constate alors que l'état de transition le plus favorable serait celui de la *syn*-addition pour le substrat phényle et celui de l'*anti* pour le substrat méthyle. Par manque de temps, nous n'avons pas pu poursuivre notre étude visant à une meilleure compréhension de la réactivité du substrat **90c**. En particulier, les études DFT nécessaires pour confirmer ou réfuter l'hypothèse du Schéma 112 n'ont pas été réalisées.

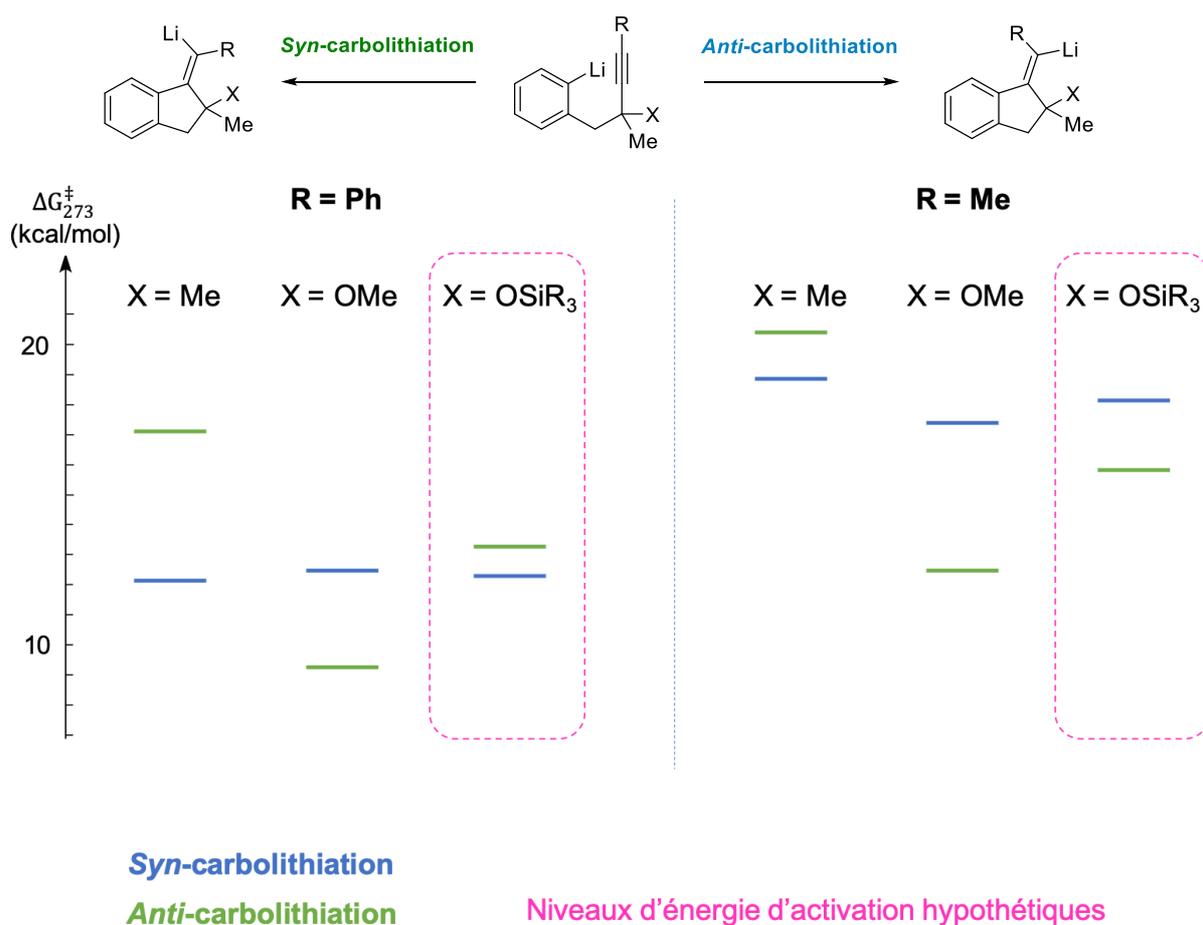


Schéma 112

4. Conclusion

Une étude de l'influence de la nature plus ou chélatante d'un substituant propargylique sur la cyclisation 5-*exo-dig* par carbolithiation intramoléculaire menant à des alkyldèneindanes a été menée. Une inversion du cours stéréochimique *E/Z* de cette réaction est observée entre les substrats pourvus d'un groupement alkyle et ceux présentant une fonction en capacité de chélater le lithium, à savoir, éther, amine, acétale. Pour ces deux catégories de substrats, chélatants et non-chélatants, une stéréosélectivité *E/Z* totale a systématiquement été observée et plusieurs indènes fonctionnalisés ont été efficacement préparés. En revanche, les substrats présentant une fonction éther silylé, moins coordinante, ont mené à des résultats plus contrastés et surtout mis en évidence l'importance de la nature de la substitution de la triple liaison carbone-carbone dans le cours stéréochimique de la réaction.

Grâce à la meilleure compréhension du diastérocontrôle de la carbolithiation intramoléculaire sur les alcynes, nous avons pu ensuite nous tourner vers l'extension de cette méthodologie à la désymétrisation de substrats diynes.

Chapitre 3

Etude de la carbolithiation désymétrisante de diynes

1. Introduction

Bien que le premier exemple de carbolithiation énantiosélective ait été rapporté il y a plus de 25 ans,¹³² il n'y a à ce jour aucune publication sur la carbolithiation énantiosélective désymétrisante. De plus, comme le montre le chapitre 1 de ce manuscrit, la désymétrisation de diynes a reçu relativement peu d'attention par rapport à celle des diènes et aucune de ces méthodologies n'impliquent l'utilisation d'organométalliques polaires. Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux de thèse est le développement d'une cyclisation désymétrisante sur des diynes en utilisant un ligand chiral du lithium comme inducteur de chiralité (Schéma 113).

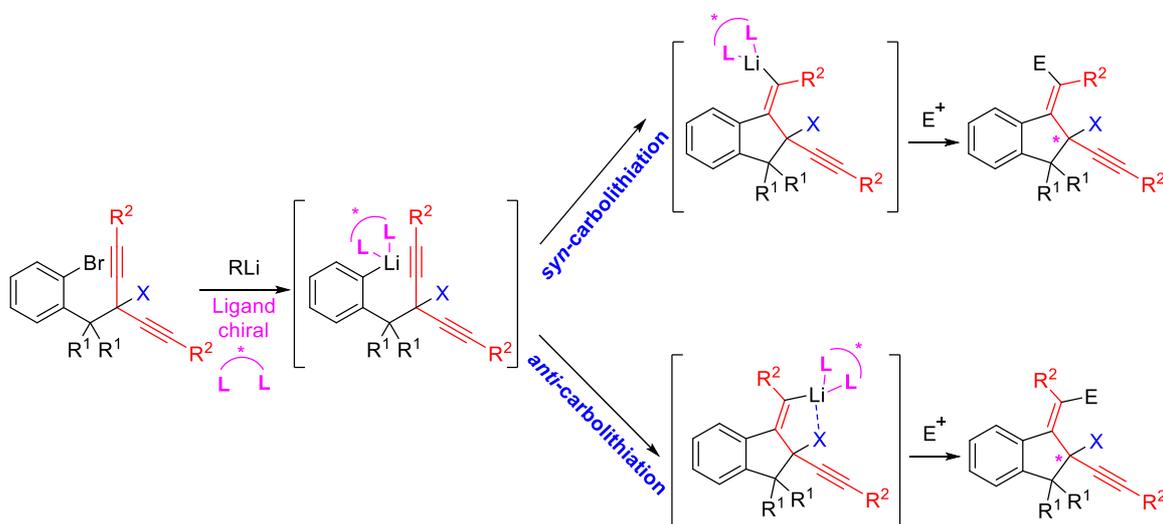


Schéma 113

En nous appuyant sur les résultats décrits dans le chapitre 2, nous avons sélectionné pour notre étude deux familles de substrats qui se différencient par leur substitution en position propargylique (Schéma 114). Les substrats de la famille E présentent un substituant oxygéné (X = OMe) en position propargylique alors que les molécules de la famille F se caractérisent par un substituant alkyle (X = Me) dans cette position.

¹³² Klein, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (34), 8853–8854. doi:10.1021/ja00139a020

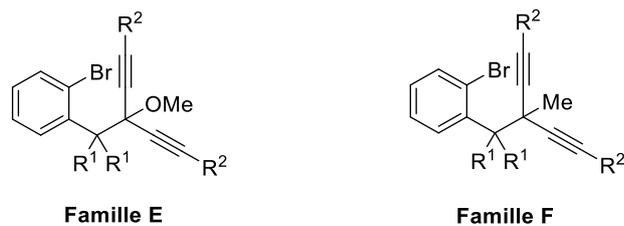


Schéma 114

Dans ce chapitre, après un rappel bibliographique sur les réactions de carbolithiation intramoléculaire énantiosélective, seront décrits la préparation de ligands bidentes chiraux puis nos résultats sur la désymétrisation des substrats de la famille E (méthoxy-diynes) puis F (méthyl-diynes).

2. Bibliographie – Carbolithiation intramoléculaire énantiosélective

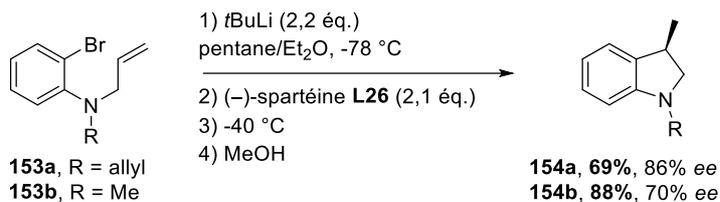
Dès les années 1960, il a été démontré qu'un additif énantio pur tel que la (-)-spartéine permettait de contrôler l'énantiosélectivité de transformations réalisées par des organolithiens.¹³³

Dans cette partie sont présentés les travaux de la littérature portant sur les réactions de carbolithiations intramoléculaires énantiosélectives à partir d'organolithiens achiraux.^{70b, 134} Le premier exemple d'une telle cyclisation a été rapporté indépendamment par Bailey et Groth en 2000.⁹⁹ Leurs deux équipes ont mis au point la préparation d'indolines énantioenrichies, présentant un carbone stéréogène en position 3, par carbolithiation d'un aryllithien formé en position *ortho* d'une allylaniline (Schéma 115). Dans le cas de Bailey, 2,2 équivalents de *t*BuLi, dans un mélange pentane/éther diéthylique, ont été utilisés pour réaliser l'échange brome-lithium sur les anilines **153** à -78 °C. Cet échange est suivi de l'ajout de (-)-spartéine et de la remontée en température à -40 °C pour obtenir une cyclisation efficace. Groth et coll. ont eux travaillé directement avec le complexe *t*BuLi/(-)-spartéine dans le toluène pour effectuer la séquence échange-carbolithiation. Ces conditions permettent de travailler à plus basse température (-90 °C). Les deux études ont montré l'importance d'utiliser un solvant peu ou pas chélatant du lithium, l'énantioinduction étant inexistante dans le THF mais maintenue à un niveau satisfaisant dans l'éther diéthylique.

¹³³ Hodgson, D. M.; Stent, M. A. H. Overview of Organolithium-Ligand Combinations and Lithium Amides for Enantioselective Processes. In *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*; Hodgson, D. M., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 1–20. doi:10.1007/3-540-36117-0_1

¹³⁴ Pour des exemples de carbolithiation intramoléculaire d'organolithiens chiraux, voir : ^a Michael J. Woltering; Roland Fröhlich; Dieter Hoppe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (16), 1764–1766. doi:10.1002/anie.199717641; ^b Woltering, M. J.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Synlett* **1998**, No. 7, 797–800. doi:10.1055/s-1998-1761; ^c Kleinfeld, S. H.; Wegelius, E.; Hoppe, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82* (12), 2413–2424. doi:10.1002/(SICI)1522-2675(19991215)82:12<2413::AID-HLCA2413>3.0.CO;2-F; ^d Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (22), 5322–5323. doi:10.1021/ja9607906

Bailey



Groth

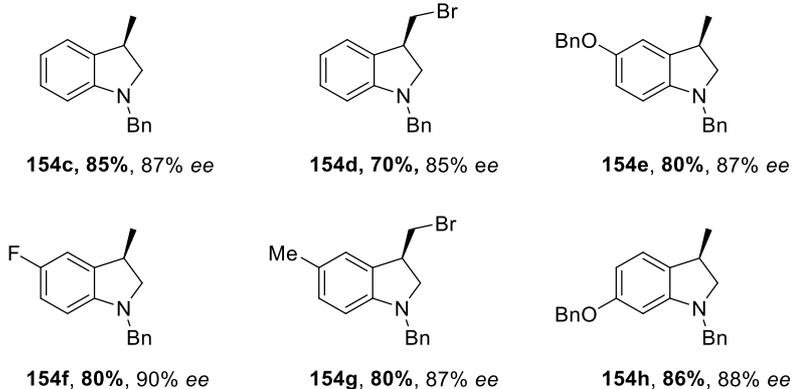
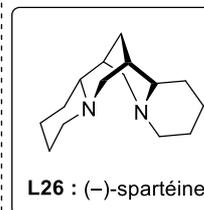
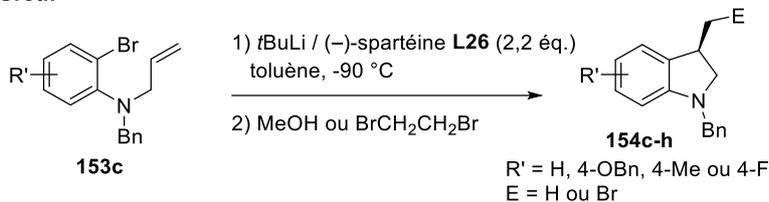
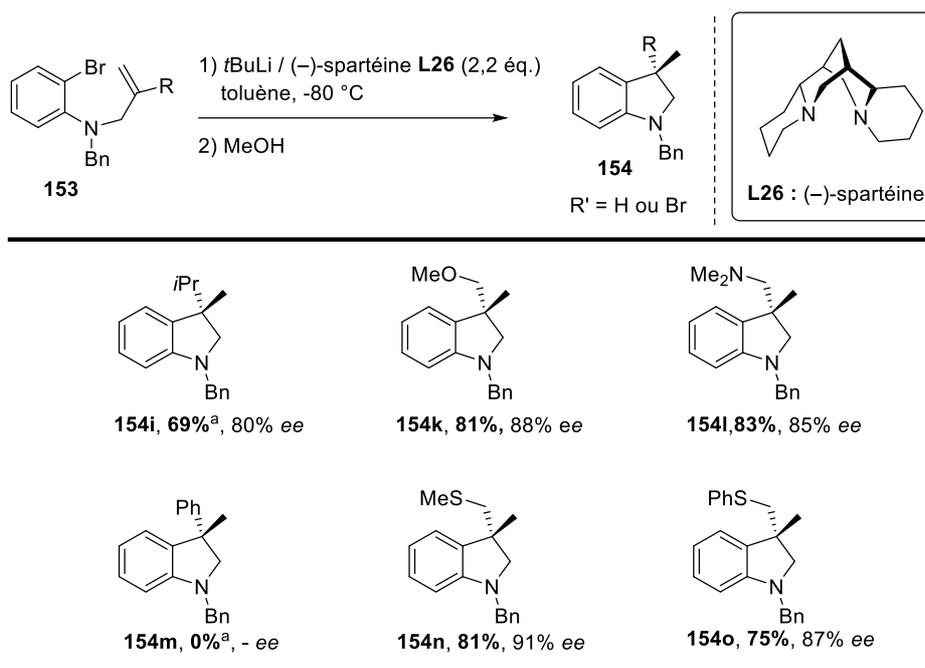


Schéma 115

L'équipe de Groth a, par la suite, montré avec succès que des indolines 3,3-disubstituées énantiorenrichies pouvaient également être préparées par cette transformation (Schéma 116).¹³⁵

¹³⁵ Groth, U.; Köttgen, P.; Langenbach, P.; Lindenmaier, A.; Schütz, T.; Wiegand, M. *Synlett* **2008**, No. 9, 1301–1304. doi:10.1055/s-2008-1072630



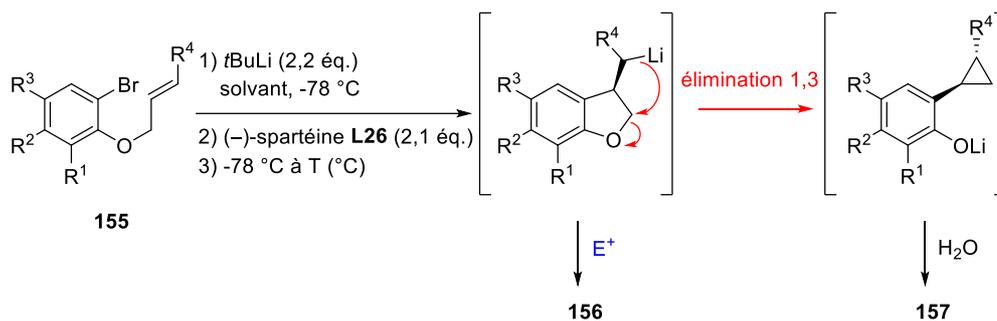
^a La r\u00e9action est remont\u00e9e \u00e0 temp\u00e9rature ambiante.

Sch\u00e9ma 116

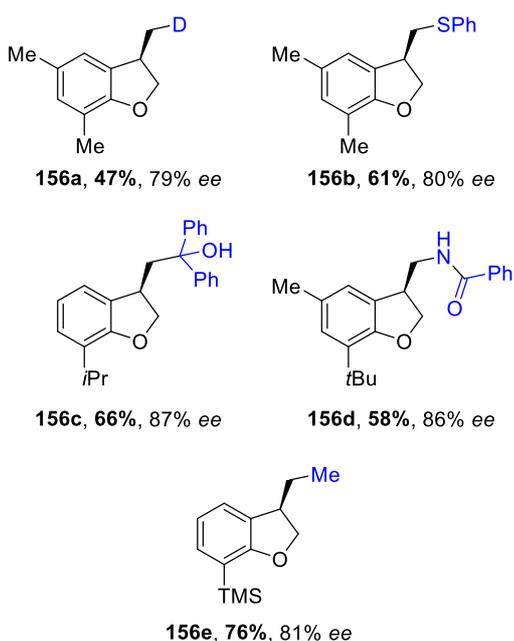
Le substrat pr\u00e9sentant un groupement aromatique ($\text{R} = \text{Ph}$) sur la position interne de l'alc\u00e8ne ne cyclise pas m\u00eame avec une remont\u00e9e \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. A cette temp\u00e9rature, le substrat avec un groupement *iPr* m\u00e8ne \u00e0 l'indoline correspondante avec 69% de rendement et 80% d'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique. En revanche, les anilines portant sur la position interne de l'alc\u00e8ne un substituant de nature $\text{R} = \text{CH}_2\text{X}$, X \u00e9tant une fonction oxyg\u00e9e, soufr\u00e9e ou azot\u00e9e, cyclisent tr\u00e8s efficacement et d\u00e8s $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ avec de bonnes \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s.

L'\u00e9quipe de Barluenga a appliqu\u00e9 cette cyclisation par carbolithiation \u00e0 la synth\u00e8se de dihydrobenzofuranes \u00e0 partir de substrats d\u00e9riv\u00e9s d'*ortho*-bromoph\u00e9nol.¹³⁶ La particularit\u00e9 de cette famille de compos\u00e9s est qu'en fonction de leur structure, l'organolithien issu de la carbolithiation cyclisante peut \u00e9voluer spontan\u00e9ment par \u00e9limination 1,3 pour conduire \u00e0 des *ortho*-cyclopropylph\u00e9nols **155** (Sch\u00e9ma 117).

¹³⁶ ^a Barluenga, J.; Fa\u00f1an\u00e1s, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Trabada, M. *Org. Lett.* **2002**, *4* (9), 1587–1590. doi:10.1021/ol0258029; ^b Barluenga, J.; Fa\u00f1an\u00e1s, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11* (18), 5397–5407. doi:10.1002/chem.200500377



156 dans *i*Pr₂O, à -65 °C < T (°C) < -40 °C



157 dans le toluène, à température ambiante

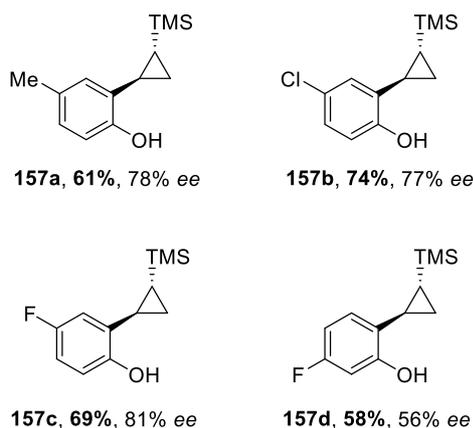


Schéma 117

Le principal facteur régissant l'élimination 1,3 s'avère être la substitution en position ortho de l'oxygène (R^1). En l'absence de substituant ($R^1 = H$), l'élimination est très efficace, en particulier si la réaction est remontée à température ambiante. Tous les essais en présence de (-)-sparteine ont été réalisés sur des substrats substitués par un groupement TMS sur la double liaison. Ceci permet l'accès à des cyclopropanes silylés 1,2-disubstitués avec une excellente diastéréosélectivité *trans* sur ce cycle. Les phénols énanti enrichis ainsi synthétisés sont formés avec de bons rendements. Sur les substrats possédant un substituant R^1 alkyle ou silyle, l'élimination est évitée et les dihydrobenzofuranes sont obtenus à basse température avec des rendements moyens et de bonnes énantiosélectivités.

Les premiers essais d'extension de la méthode à des substrats carbonés tels que le bromoarène **158** ou l'iodoalcane **160**, par l'équipe de Bailey, ont conduit à des énantiométries amoindries voire quasi-nulles (Schéma 118).^{99a} Il est notable que l'aryllithien issu du substrat **158** ne cyclise qu'à des températures beaucoup plus élevées (22 °C) que son analogue azoté issu de **153** (-40 °C). Ceci s'explique par l'effet électrodonneur de l'atome d'azote, rendant l'aryllithien plus nucléophile.

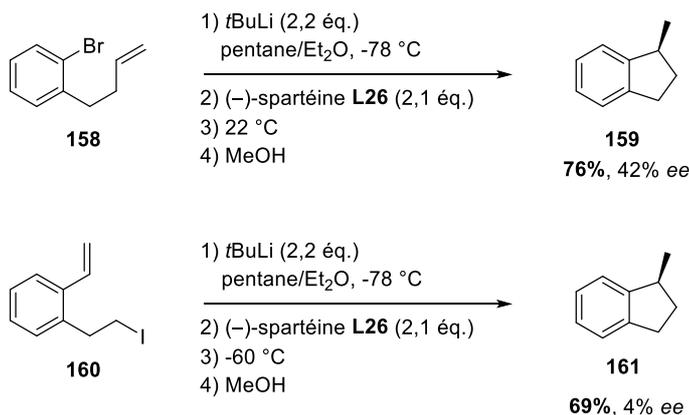


Schéma 118

Par ailleurs, Bailey et coll. ont également montré certaines limites du ligand (-)-spartéine même sur des substrats azotés (Schéma 119).¹³⁷

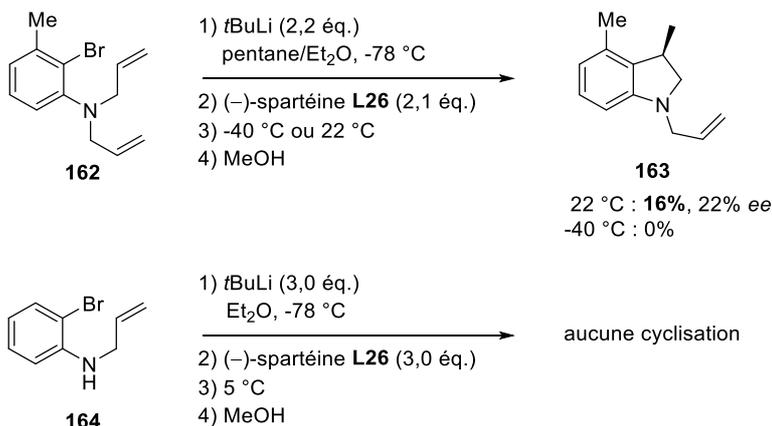
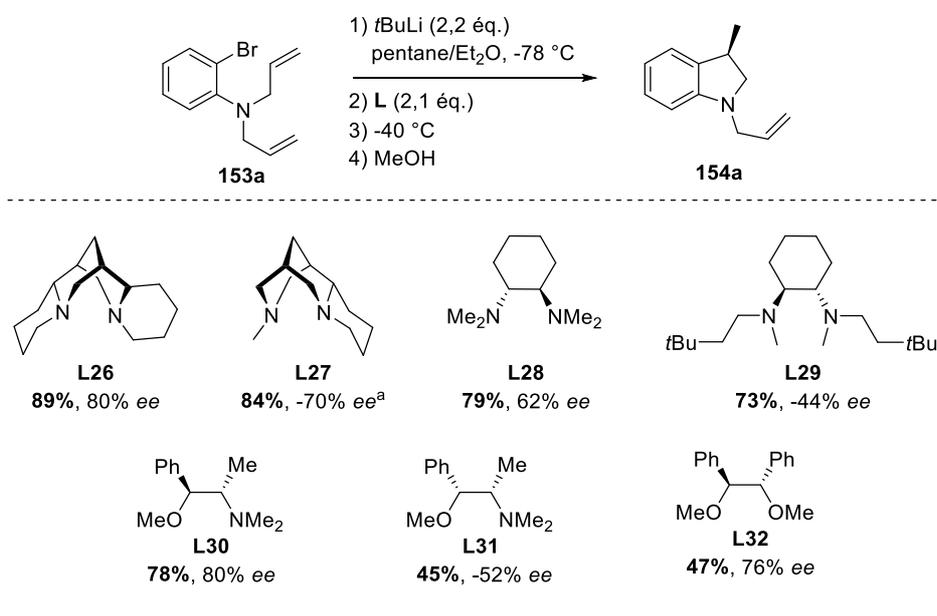


Schéma 119

^{137 a} Mealy, M. J.; Luderer, M. R.; Bailey, W. F.; Sommer, M. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (18), 6042–6049. doi:10.1021/jo049477+; ^b Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Mealy, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (28), 5303–5305. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01204-8

Par exemple, la simple présence d'un substituant méthyle additionnel en position 3 de l'aniline sur le substrat **162** rend la cyclisation très difficile en présence de (-)-spartéine. Dans le cas du composé **164**, l'espèce dithiée, formée par échange brome-lithium et déprotonation de l'aniline, probablement ligandée par deux molécules de (-)-spartéine, ne conduit pas à l'indoline correspondante.

Ces résultats ont incité cette équipe à effectuer l'évaluation d'une très large gamme de ligands dans la carbolithiation de leur substrat aniline modèle **153a** (Schéma 120). Trois grandes familles de ligands ont été testées : les diamines, diéthers et aminoéthers.^{137a,138}



^a O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2008**, 6, 655–667.

Schéma 120

Parmi l'ensemble de ces composés, les ligands **L30** et **L32** ont mené à des énantiosélectivités similaires à celle obtenue avec la (-)-spartéine dans cette réaction. **L28** et **L30** ont permis d'améliorer nettement la cyclisation des substrats récalcitrants comme l'aniline secondaire **164** ou encore celle substituée en position 3, **162** (Schéma 121).¹³⁷

¹³⁸ O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2008**, No. 6, 655–667. doi:10.1039/B711420F

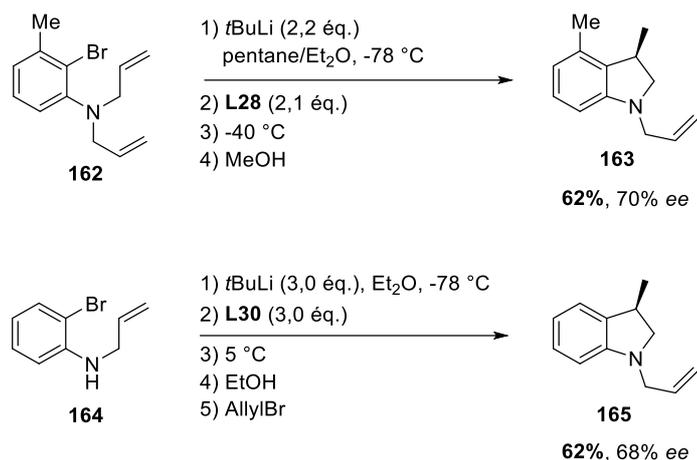


Schéma 121

Depuis quelques années, notre groupe de recherche s'intéresse aux réactions asymétriques des organométalliques polaires, organomagnésiens et organolithiens, en présence de ligands chiraux.^{106, 139} Dans ce cadre, l'identification par Bailey d'aminoéthers prometteurs comme source d'énantioinduction des carbolithiations nous a notamment conduit à développer une nouvelle classe de ligands 1,2-aminoéthers **L33** dérivés d'acides aminés.^{139a}

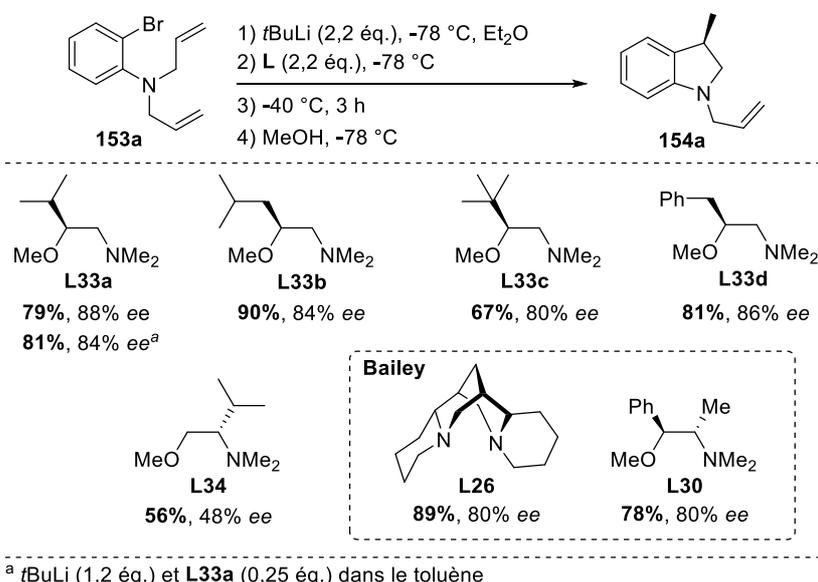


Schéma 122

¹³⁹ ^a Guyon, H.; Boussonnière, A.; Castanet, A.-S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (9), 4949–4957. doi:10.1021/acs.joc.7b00423; ^b *Synthesis* **2018**, *50* (18), 3589–3602. doi:10.1055/s-0037-1610135; ^c Nguyen, T. T. T.; Guyon, H.; Nguyen, K. P. P.; Boussonnière, A.; Mortier, J.; Castanet, A.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (25), 3829–3833. doi:10.1002/ejoc.202000317

Ces ligands préparés en quatre étapes à partir d'acides aminés, composés énantiopurs abondants naturellement, se sont révélés extrêmement efficaces pour contrôler l'énantiosélectivité de ces réactions, la plupart surpassant la (-)-spartéine lors de la carbolithiation du substrat aniline modèle **153a** (Schéma 122). C'est le ligand **L33a** dérivé de la L-valine qui conduit à l'excès énantiomérique le plus élevé (88% *ee*) pour un très bon rendement (79%). Après optimisation des conditions réactionnelles, il a même été possible de démontrer qu'une quantité substœchiométrique de ligand conduit à un rendement et un niveau d'énantiosélectivité maintenus. Il est à noter que les analogues **L34** de ces ligands dont le centre stéréogène se situe en α de la fonction amine ne sont en revanche que peu efficaces.

Le ligand **L33a** a également fait preuve d'une efficacité tout aussi élevée sur des substrats variés, dont certains conduisaient à des rendements ou excès énantiomériques insatisfaisants avec les ligands précédemment décrits (Schéma 123).

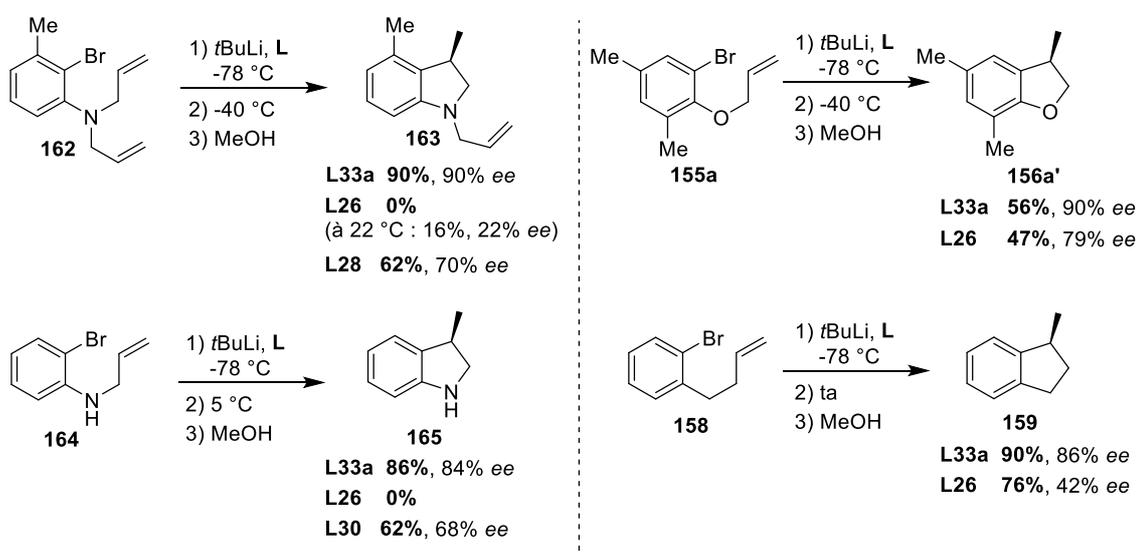


Schéma 123

Notre équipe s'est par la suite penchée sur l'influence du motif chélatant de ces trois familles de ligands bidentes, diamine, diéther et aminoéther, en particulier sur le sens d'énantioinduction.¹⁰⁶ En comparant les trois ligands cyclohexyle *ent*-**L28** et **L35a-b** de symétrie C_2 dans la carbolithiation des substrats **158** et **153a**, il est apparu que les ligands

éthérés **L35a** et **L35b** menaient, avec de très bonnes énantiosélectivités, à l'énantiomère inverse de celui obtenu majoritairement avec l'analogue diamine *ent*-**L28** (Schéma 124).

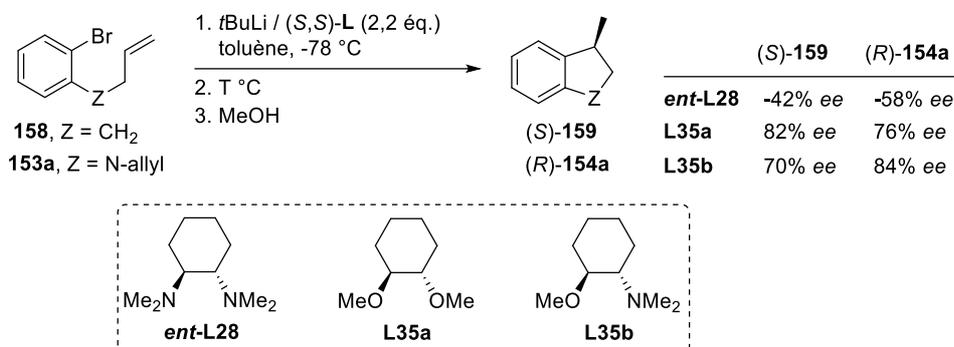


Schéma 124

Cette étonnante inversion de l'énantioinduction a pu être expliquée par la modélisation des états de transition diastéréoisomériques de cette transformation médiée par chaque ligand chiral. Les états de transition menant au produit (*S*)-**159** ont été modélisés avec chaque ligands *ent*-**L28**, **L35a** et **L35b** (Figure 6).

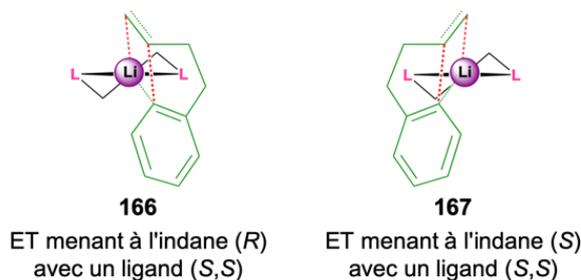


Figure 6

Les états de transition les plus favorables dans le cas des ligands éthers ont bien été identifiés comme ceux menant à (*S*)-**159** (Figure 7). Ces derniers sont stabilisés par la présence, entre autres, d'une liaison hydrogène entre un atome d'oxygène du ligand et un hydrogène aromatique. Dans le cas de la diamine, c'est effectivement celui menant à l'autre énantiomère (*R*)-**159** qui s'avère le plus bas en énergie. Les excès énantiomériques calculés à partir de la différence d'énergies des états de transition diastéréoisomériques reflètent bien le sens d'énantioinduction et l'efficacité relative des trois ligands *ent*-**L28** et **L35a-b**.

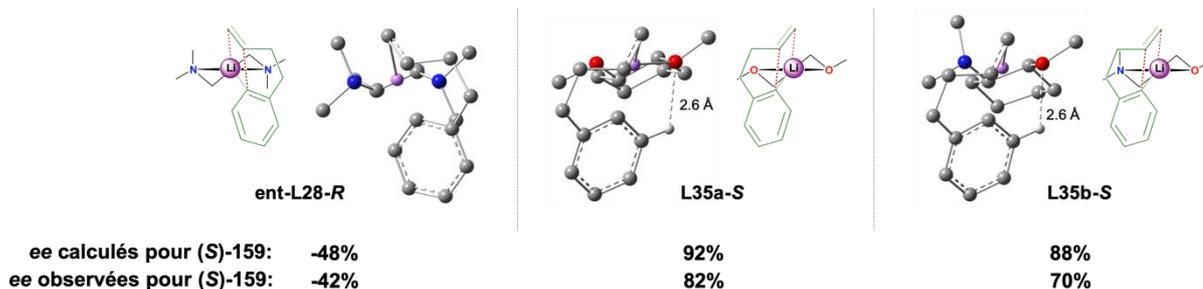


Figure 7

A ce jour, plusieurs carbolithiations intramoléculaires d'aryllithiens ont été développées en version asymétrique à l'aide de ligands chiraux. Toutefois, elles concernent toutes la formation d'un carbone asymétrique à partir d'un carbone sp^2 de double liaison. Dans cette thèse, l'objectif est d'étendre la carbolithiation énantiosélective à un processus de désymétrisation permettant de créer un centre stéréogène sur une position adjacente à l'insaturation sur laquelle s'opère l'addition de l'aryllithien. Les premiers résultats de ce projet sont décrits ci-dessous.

3. Préparation des ligands chiraux pour la carbolithiation

Sur la base des observations de la littérature et de notre propre expérience dans le développement de réactions asymétriques d'organolithiens associés à des ligands chiraux, nous avons choisi de préparer plusieurs ligands appartenant aux trois familles diamine, diéther et aminoéther.

3.1. Préparation de ligands diamine

Deux ligands 1,2-diamine de symétrie C_2 ont été préparés. Ils possèdent un squelette carboné commun *trans*-cyclohexyle et leur synthèse repose sur le dédoublement de la *trans*-1,2-cyclohexanediamine racémique **168** (Schéma 125). Cette dernière est mise en réaction avec 0,5 équivalent d'acide D-tartrique menant à la formation sélective du diammonium de configuration (*S,S*)-**169**. Ce dernier peut réagir avec le formaldéhyde en présence d'acide formique pour conduire au ligand tétraméthylé *ent*-**L28**. Il peut également être transformé en dicarbamate puis réduit en produit diméthylé **170**. Une seconde séquence 1) formation de carbamate 2) réduction permet enfin d'installer une chaîne $-\text{CH}_2\text{CH}_2t\text{Bu}$ et donc d'obtenir le ligand **L29**.

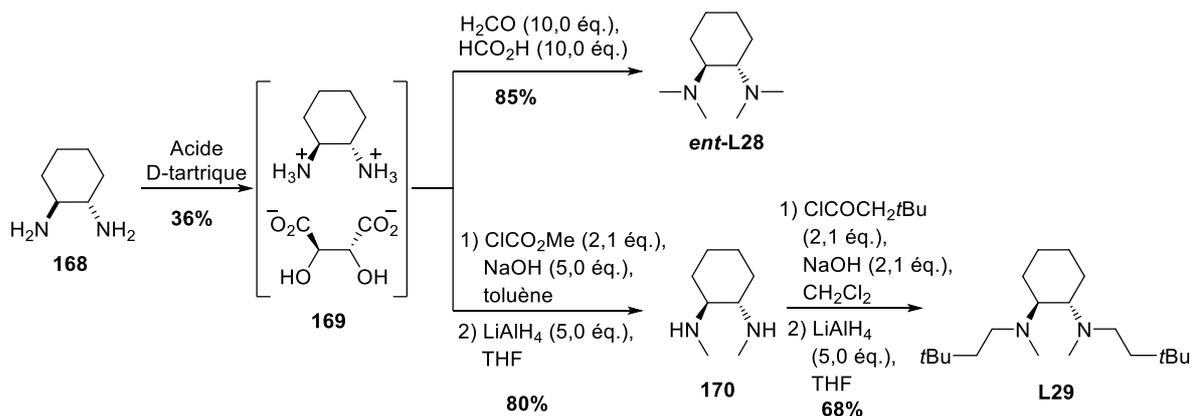


Schéma 125

Ce type de ligand 1,2-cyclohexanediamine présentant deux substituants de taille très différente sur chacun des azotes a été développé par l'équipe d'Alexakis. En effet, l'hypothèse justifiant cette substitution particulière de l'azote est qu'une fois le ligand chélaté au lithium par ses atomes d'azote, ces derniers deviennent stéréogènes et rapprochent

donc l'information chirale au plus près du métal. Ces ligands se sont avérés en effet plus efficaces que leur analogues tétraméthylés pour certaines transformations asymétriques impliquant des organolithiens.¹⁴⁰

3.2. Préparation d'un ligand diéther

Le ligand 1,2-diéther de symétrie C_2 de référence dans la littérature a été découvert par l'équipe de Tomioka. Ce dernier possède un squelette 1,2-diphényléthane et des groupements méthoxy comme fonctions chélatantes du lithium. Il a permis d'induire de bonnes énantiosélectivités dans plusieurs réactions énantiosélectives impliquant des organolithiens, telles que la réaction de S_NAr , l'addition 1,4 sur des imines α,β -insaturées ou encore la désymétrisation atroposélective de biphényles par échange brome-lithium.¹⁴¹

Ce ligand est simplement préparé par méthylation du diol commercial (Schéma 126).

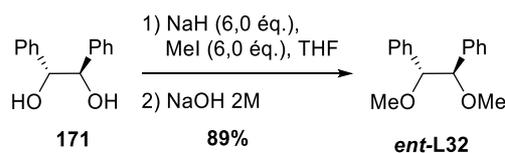


Schéma 126

3.3. Préparation de ligands aminoéther

Depuis nos travaux sur le design de ligands pour la carbolithiation asymétrique, les ligands 1,2-aminoéthers semblent avoir toute leur place parmi les structures à évaluer lors du développement d'une transformation d'organolithien énantiosélective.

Nous avons choisi pour ce travail de tester deux ligands aminoéther, un de symétrie C_2 **L35b** analogue de la diamine **ent-L28** et celui dérivé de la L-valine qui a donné les meilleurs résultats en carbolithiation énantiosélective **L33a** (Schéma 127).

¹⁴⁰ a Kizirian, J.-C.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (49), 8893–8895. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.171; b Kizirian, J.-C.; Cabello, N.; Pinchard, L.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2005**, *61* (37), 8939–8946. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.008; c Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (1), 140–205. doi:10.1021/cr040107v

¹⁴¹ a Tomioka, K.; Shindo, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (21), 8266–8268. doi:10.1021/ja00203a032; b Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (22), 8732–8733. doi:10.1021/ja00048a074; c Graff, J.; Debande, T.; Praz, J.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4270–4273. doi:10.1021/ol4021157

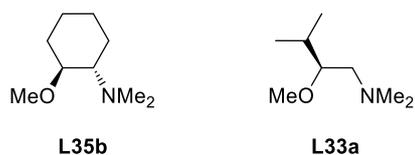


Schéma 127

Le premier est préparé à partir de 2-méthylaminocyclohexan-1-ol racémique **173**, accessible par ouverture de l'oxyde de cyclohexène **172** par la méthylamine (Schéma 128).

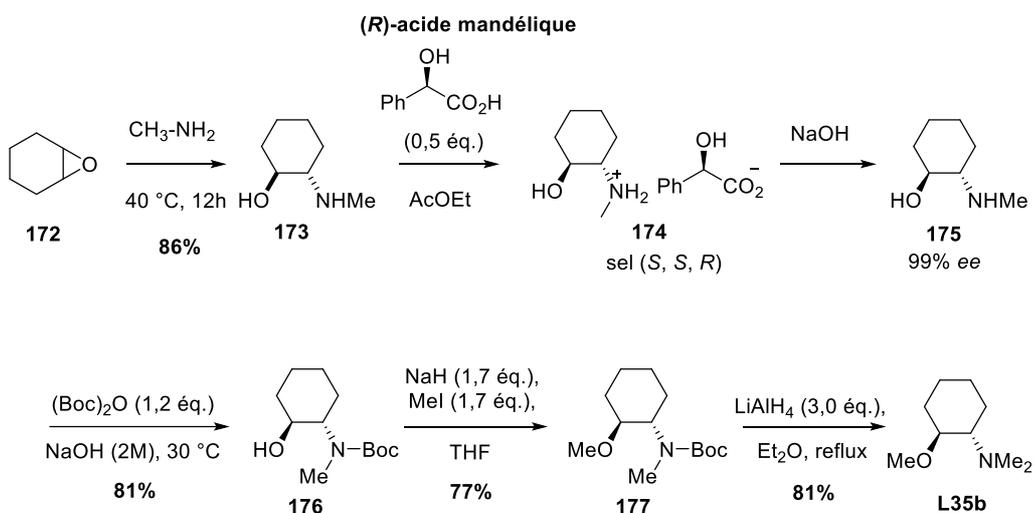


Schéma 128

Une résolution de cet aminoalcool est possible par réaction avec l'acide mandélique de configuration *R*. Ce dédoublement donne des résultats peu reproductibles et le produit est obtenu sous la forme d'un mélange plus ou moins enrichi de sels *S,S,R* et *R,R,R*. Ce dernier doit subir plusieurs recristallisations pour conduire à un sel sous la seule forme *S,S,R* ou être libéré, par traitement basique, pour réengager l' aminoalcool énantiopur *S,S* dans une seconde résolution. Une fois l' aminoalcool *S,S* énantiopur **175** obtenu, celui-ci est protégé sous forme de carbamate puis méthylié et enfin réduit pour conduire au ligand aminoéther **L35b**.

Comme présenté précédemment, nous avons développé une nouvelle classe de ligand aminoéther dérivé d'acides aminés naturels et dont la chiralité est portée par un unique carbone asymétrique en α de la fonction éther.

La synthèse de ces aminoéthers se réalise en 4 étapes à partir de l'acide aminé (Schéma 129).

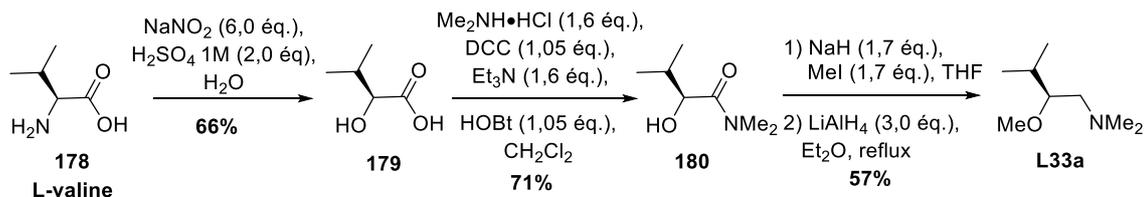


Schéma 129

L'acide aminé est mis en réaction avec NaNO_2 en milieu acide pour conduire à l'hydroxyacide **179** avec rétention de configuration. Il est à noter que cet hydroxyacide doit être recristallisé pour éliminer les traces de son énantiomère formé lors de cette réaction. La seconde étape de cette synthèse consiste à coupler l'hydroxyacide recristallisé **179** avec la diméthylamine à l'aide du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de l'hydroxybenzotriazole (HOBt). L'hydroxyamide **180** est enfin méthyloxy puis réduit et le ligand aminoéther **L33a** est obtenu avec un rendement global de 26% sur les 4 étapes sans chromatographie, tous les intermédiaires et le produit final étant purifiés par recristallisation ou distillation.

4. Etude de la désymétrisation des dialcynes de la famille E

4.1. Synthèse des substrats de la famille E

Pour la synthèse des substrats méthoxy-diynes de la famille E, nous avons envisagé de réaliser une double addition d'alcynures de lithium sur les esters **73** et **83** dont la préparation a été décrite dans le chapitre précédent (Schéma 130).

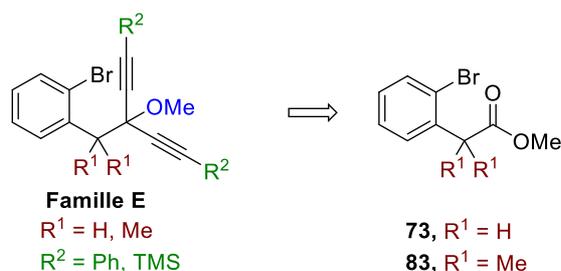
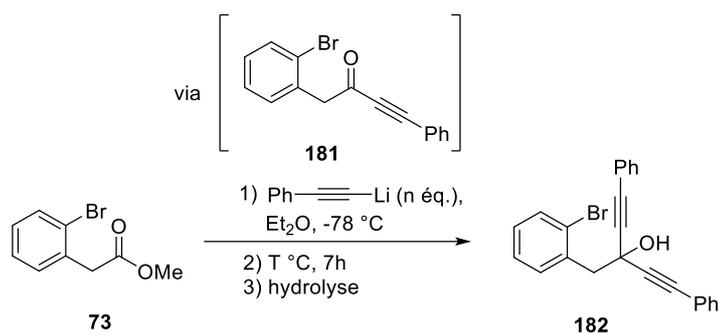


Schéma 130

Les conditions expérimentales de cette di-alcynylation ont été optimisées avec le phénylacétylène de lithium, généré *in situ* par déprotonation du phénylacétylène.

Dans un premier temps, l'ester **73** a été engagé en réaction avec 3 équivalents d'organolithien dans l'éther diéthylique à 20 °C pendant 7 h (Tableau 16, entrée 1). L'analyse du brut réactionnel par CPG révèle une conversion modeste en alcool **182** (34%). Malgré l'utilisation d'un excès d'alcynure de lithium, l'ester de départ **73** est le composé majoritaire dans le brut (45%) qui contient également une quantité non négligeable de cétone **181** (21%). Lorsque la quantité d'alcynure de lithium est doublée (6 équivalents), la composition du brut varie relativement peu et la conversion en alcool reste insuffisante (43%, entrée 2). Cette modeste conversion est d'autant plus problématique que les composés en mélange possèdent des polarités proches et sont donc difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 16



Entrée	Nombre d'éq. Ph-C≡C-Li (éq.)	T (°C)	Produits (% CPG)		
			Ester 73	Cétone 181	Alcool 182
1	3,0	25	45	21	34
2	6,0	30	36	21	43

La présence dans le brut réactionnel de la cétone **181** peut, *a priori*, sembler surprenante car une cétone est plus électrophile qu'un ester. Ce résultat peut cependant s'expliquer si on considère que la cétone est partiellement déprotonée par l'organolithien et donc masquée sous la forme d'un énolate jusqu'au moment de l'hydrolyse du milieu réactionnel (Schéma 131). De façon similaire, il peut être envisagé que l'ester soit également partiellement énolisé. Par conséquent, il ne sera pas possible de consommer totalement ce réactif de départ, même en présence d'un large excès de nucléophile.

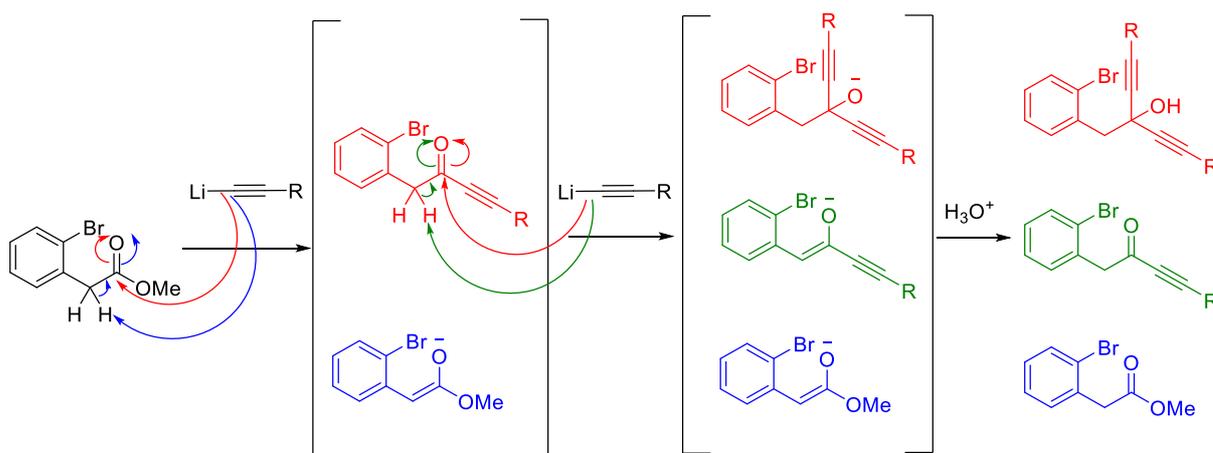
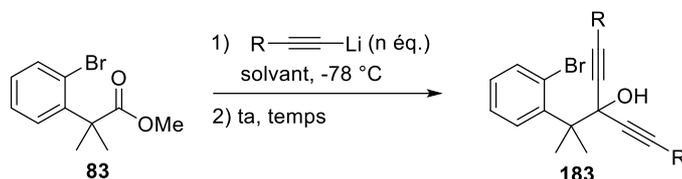


Schéma 131

Afin de s'affranchir de ces problèmes de faible conversion liés à l'énolisation, nous avons engagé l'ester *gem*-diméthylé **83** en réaction (Tableau 17).

Tableau 17



Entrée	Nombre d'éq. R-C≡C-Li (éq.)	R	Solvant	Temps (h)	Produits (% CPG)			Rendement ^a (%)
					Ester 83	Alcool 183		
1	4,0	Ph	Et ₂ O	7	100	183a	0	n.d ^b
2	5,0	Ph	THF	7	70	183a	30	n.d ^b
3	5,0	Ph	THF	24	30	183a	70	n.d ^b
4	5,0	Ph	THF	48	10	183a	90	n.d ^b
5	5,0	Ph	THF	72	6	183a	94	79
6	5,0	TMS	THF	72	n.d ^b	183b	n.d ^b	66

^a rendement isolé. ^b non déterminé

Le premier essai a été mené avec 4 équivalents de phénylacétylène de lithium dans l'éther diéthylique. Après 7 h de réaction à température ambiante, aucune conversion de l'ester n'a été observée (Tableau 17, entrée 1). L'encombrement stérique provoqué par les deux substituants méthyles empêcherait l'attaque de l'acétylène de lithium sur l'ester. En remplaçant l'éther diéthylique par le THF et en utilisant 5 équivalents de nucléophile, il a été obtenu une conversion de 30% en alcool après 7 h de réaction à *ta* (Entrée 2). Finalement une excellente conversion en alcool **183a** (94%) a pu être obtenue en augmentant le temps de la réaction (72 h, entrée 5). Une purification par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler le composé souhaité **183a** avec un rendement de 79% (Entrée 5). Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'alcool silylé **183b** a été synthétisé avec un rendement de 66% (Entrée 6).

Les alcools propargyliques **183a-b** ont été transformés avec d'excellents rendements (> 90%) en éthers méthyliques en utilisant les conditions réactionnelles optimisées précédemment (Schéma 132).

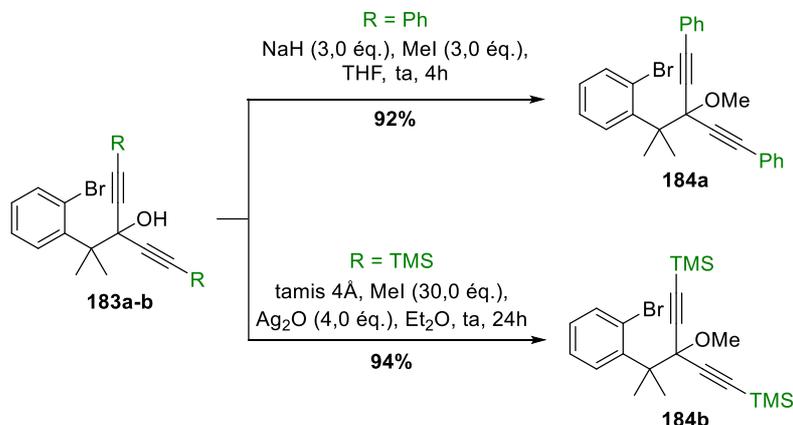


Schéma 132

4.2. Carbolithiation des substrats méthoxy-diynes (famille E)

Les substrats méthoxy-diynes **184a-b** synthétisés ont, dans un premier temps, été engagés dans la réaction de carbolithiation intramoléculaire en version racémique. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser le toluène, et en présence de TMEDA. Comme évoqué précédemment, ces conditions réactionnelles permettent de simuler la réaction médiée par un ligand chiral, mais en version racémique, le rôle du ligand étant joué par la TMEDA achirale.

Par ailleurs, suite aux études de la diastéréosélectivité de la carbolithiation sur les substrats mono-alcynes présentées dans le chapitre 2 de cette thèse, nous avons constaté que la cyclisation sur ces substrats simples à une insaturation peut être réalisée selon le mécanisme *anti* en présence d'un groupement capable de chélater fortement le lithium comme OMe. A ce stade, il nous faut vérifier la diastéréosélectivité *E/Z* lors de la carbolithiation sur les analogues bis-alcynyles possédant également un OMe en position propargylique (Schéma 133).

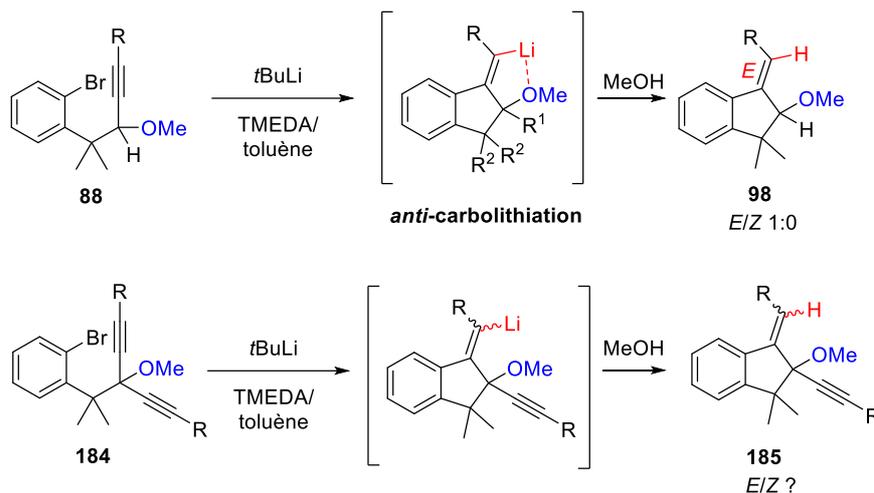


Schéma 133

Comme pour la cyclisation des substrats mono-alkyne présentée dans le chapitre 2, la séquence réactionnelle commence par la formation du complexe $t\text{BuLi}$ – TMEDA (2,2 équivalents) dans le toluène à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. L'échange Br/Li est réalisé à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ par ajout du substrat bromé en solution dans le toluène sur ce complexe. Le milieu réactionnel est ensuite transféré dans un bain à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, avant méthanolyse (Schéma 134).

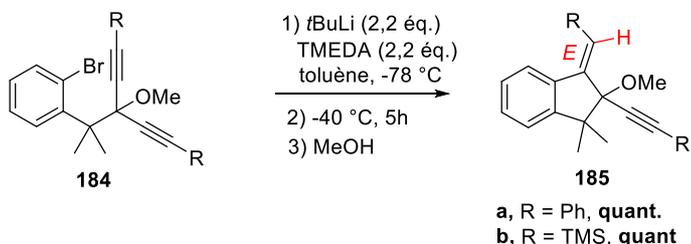


Schéma 134

Pour les deux substrats **184a** et **184b**, la cyclisation a été particulièrement efficace dans ces conditions, la RMN montrant la formation quantitative d'un unique produit de cyclisation *5-exo-dig*. La configuration de ces deux produits **185a** et **185b** a été déterminée par expérience RMN NOESY 2D. Une tâche de corrélation entre le H porté par la double liaison exocyclique et le groupement méthoxy démontre la configuration *E* de chacun de ces produits, issus très probablement d'une *anti*-carbolithiation.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux essais de cette réaction en version énantiosélective. Pour cela la TMEDA a été remplacée par différents ligands énantio-purs, la charge de ligand étant de 1 :1 par rapport au *t*BuLi engagé. En effet, il a été montré dans une étude précédente de notre équipe que le LiBr, formé lors de l'utilisation de 2 équivalents de *t*BuLi, captait une partie du ligand, d'où la nécessité d'avoir ce rapport stœchiométrique entre la source de lithium et le ligand chiral dans ces conditions.^{139a}

Pour pouvoir évaluer la pureté énantiomérique des produits de cyclisation potentiellement énantioenrichis, il a été nécessaire de développer des méthodes d'analyses en chromatographie sur colonne à phase chirale. Le composé **185b** portant des substituants TMS s'avère suffisamment volatil pour être analysé par chromatographie en phase gazeuse. Une méthode isotherme à 130 °C sur une colonne Rt-β-DEXsm® conduit à la séparation des deux énantiomères du produit **185b** aux temps de rétention de 129 et 131 minutes (Figure 8).

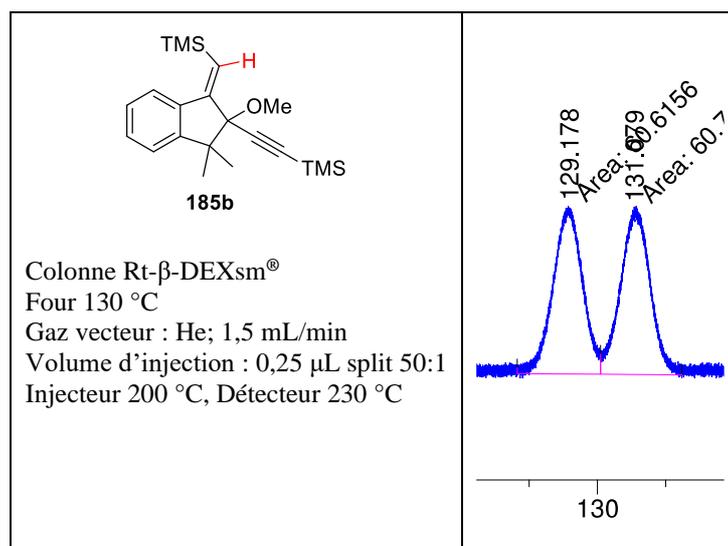


Figure 8

Le composé de cyclisation **185a** portant des noyaux phényle s'avère lui trop « lourd » pour être analysé par chromatographie en phase gazeuse. La séparation des énantiomères de ce produit a donc été optimisée en HPLC (chromatographie liquide haute performance). Après l'évaluation de nombreuses colonnes, en phase normale comme en phase inverse, et une optimisation de l'éluant, une séparation acceptable a été obtenue sur une colonne CHIRACEL® OD-R (phase inverse) avec un mélange méthanol/eau (85 :15, isocratique)

avec des temps de rétention d'environ 22 et 25 minutes pour les deux énantiomères (Figure 9).

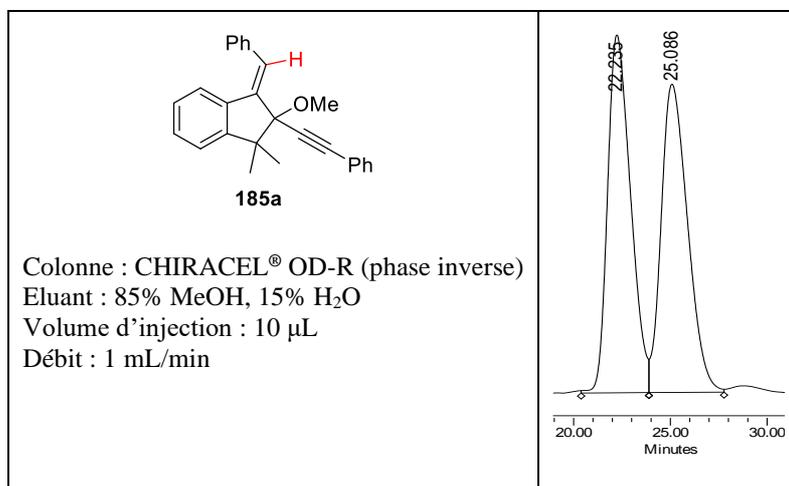
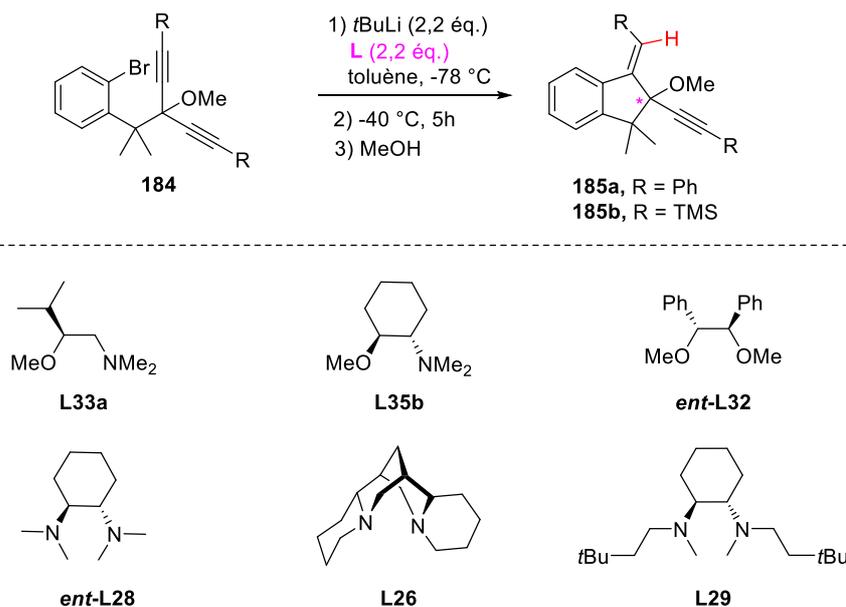


Figure 9

La présence d'une faible quantité de diyne formé par simple débromation a parfois été observée dans les essais sur le substrat **184a** portant les noyaux phényle. Ce produit est vraisemblablement à l'origine du pic observé à 29 minutes en HPLC. Bien que la séparation moyenne des énantiomères et la présence de ce sous-produit ne rendent pas la détermination des excès énantiomériques très précises, nous avons choisi de procéder à l'évaluation des ligands chiraux pour avoir une première estimation de leur efficacité.

Les essais de désymétrisation énantiosélective ont donc été menés en parallèle sur les deux substrats **184a** et **184b**. Les conditions de temps et température précédemment évaluées avec la TMEDA ont systématiquement été répétées pour cette évaluation des différents ligands (Tableau 18).

Tableau 18



Substrats		185a, R = Ph			185b, R = TMS		
Entrée	Ligand	Produit	Rendement (%)	ee	Produit	Rendement (%)	ee
1	L33a	185a	99^a	0%	185b	95^a	2%
2	L35b	185a	Quant.^a	-4%	185b	67^d	-6%
3	ent-L32	185a	95^b	2%	185b	93^b	2%
4	ent-L28	185a	Quant.^a	6%	185b	97^a	2%
5	L26	185a	77^c	0%	185b	Quant.^a	12%
6	L29	185a	83^c	8%	185b	92^b	22%

^a Rendement sans purification, le produit de cyclisation est l'unique produit détecté dans la RMN ¹H du brut ^b Rendement après purification par chromatographie sur gel de silice ^c Pourcentage estimé par RMN ¹H du brut, le reste étant du produit de débromation ^d 33% de produit cyclisé désilylé (voir Schéma 135)

Quel que soit le ligand utilisé, seul l'isomère *E* du produit cyclisé a été observé confirmant le parfait contrôle diastéréomérique de la carbolithiation vraisemblablement selon un processus *anti*. Pour les ligands peu encombrés **L33a**, **L35b**, **ent-L32**, **ent-L28** (Entrées 1-4), présentant des fonctions chélatantes méthylées (OMe, NMe₂), la cyclisation est très efficace avec d'excellents rendements bruts ou isolés (>90%). Dans le cas du substrat disilylé, il a toutefois été observé une désilylation partielle de la triple liaison du produit **185b** pour donner le produit alcyne terminal **186** (33%). La formation de ce sous-produit après cyclisation s'effectue probablement lors de la méthanolyse de la réaction car un équivalent de méthanolate de lithium est formé (Schéma 135).

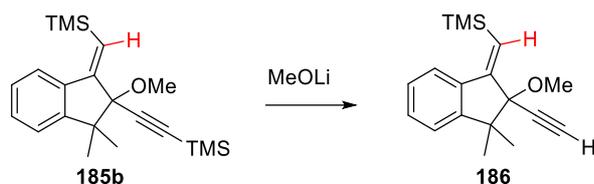


Schéma 135

En effet, la déprotection d'un groupement triméthylsilyle sur une triple liaison carbone-carbone en conditions basique dans le méthanol (K_2CO_3 , MeOH) est très classique et sélective de cette position.¹⁴² La raison pour laquelle ce produit n'est pas systématiquement observé serait éventuellement le temps de contact plus ou moins long entre le produit de cyclisation **185b** et le méthanolate de lithium généré lors de cette étape, paramètre qui n'a pas été strictement contrôlé.

Malgré ces bonnes conversions, ces quatre premiers ligands (Entrées 1 à 4) ont mené à des ratios d'énantiomères très proches du racémique, leur énatioinduction dans cette réaction est donc quasi-nulle. Le passage à des ligands plus encombrés, tels que la (–)-spartéine **L26** ou le ligand diamine d'Alexakis **L29** s'est avéré légèrement moins favorable à la cyclisation de l'aryllithien issu du substrat diphenyle **184a**. En effet, une part non-négligeable de diyne issu de débromation est identifiée dans le brut réactionnel (pour **185a**, entrée 5 : 23% ; entrée 6 : 17%). En revanche, ces mêmes ligands sont tout aussi efficaces que les précédents pour promouvoir la cyclisation de l'aryllithien provenant du substrat disilylé **184b**. Finalement, c'est sur ce substrat **184b** et avec l'aide du ligand diamine **L29** que, pour cette série d'essais, le « meilleur » excès énantiomérique de 22% a été obtenu.

Ces très faibles énatioinductions observées à partir des substrats **184a-b**, nous ont amené à questionner l'influence du groupement méthoxy sur la bonne chélation des ligand chiraux à l'aryllithien. En effet, bien que les travaux de modélisation aient soutenu la présence de deux molécules de solvant ligandé au lithium lors de ce type de carbolithiation intramoléculaire, il est possible d'imaginer que le groupement chélatant OMe perturbe l'interaction avec le ligand chiral. La préparation de substrats diyne ne présentant pas de groupement chélatant a donc été par la suite envisagée.

¹⁴² Cembellín, S.; Dalton, T.; Pinkert, T.; Schäfers, F.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2020**, *10* (1), 197–202. doi:10.1021/acscatal.9b03965

5. Etude de la désymétrisation des dialcynes de la famille F

5.1. Synthèse des substrats de la famille F

Pour la préparation des di-alcynes de la famille F, nous avons dans un premier temps envisagé d'utiliser la même stratégie que celle utilisée dans le chapitre précédent, à savoir l'introduction des substituants alcynes à partir d'un di-aldéhyde via la réaction de Bestmann-Ohira (Schéma 136).

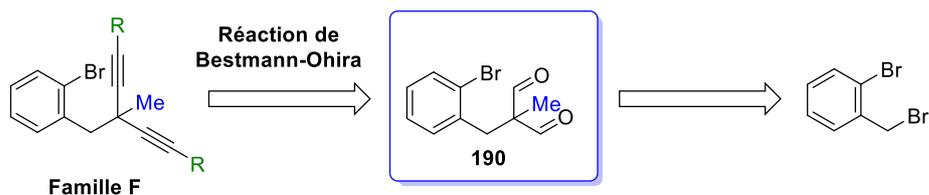


Schéma 136

La séquence réactionnelle débute par l'alkylation du diester commercial **187** par le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène selon des conditions réactionnelles décrites dans la littérature (Schéma 137).¹⁴³

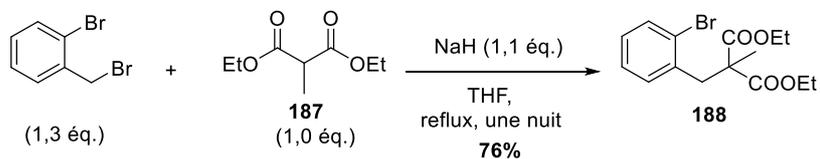


Schéma 137

La réduction du diester **188** par NaBH_4 donne le diol **189** qui est suffisamment propre pour pouvoir être engagé brut dans l'étape suivante (Schéma 138).

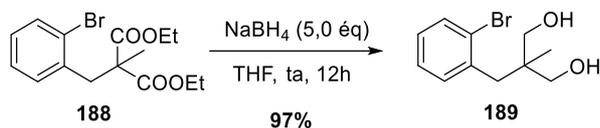
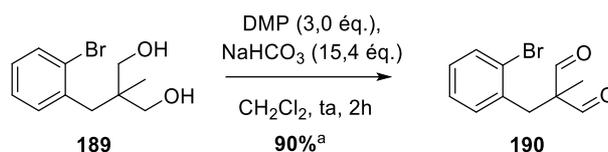


Schéma 138

¹⁴³ Porosa, L.; Viirre, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (28), 4170–4173. doi:10.1016/j.tetlet.2009.04.133

L'oxydation du diol en di-aldéhyde a été réalisée avec 3 équivalents du periodinane de Dess-Martin (DMP).¹⁴⁴ Après 2 h de réaction à température ambiante, une conversion complète en di-aldéhyde a été obtenue. Le traitement de la réaction (lavages par Na₂S₂O₃aq. et NaHCO₃aq.; filtration des sous-produits insolubles dans Et₂O) a conduit au di-aldéhyde contaminé par de faibles quantités (< 10%) de sous-produits issus du DMP (Schéma 139). Il n'a pas été possible d'obtenir le di-aldéhyde complètement pur car nous avons constaté qu'il se dégradait lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.



^a Rendement calculé à partir de RMN¹H du brut

Schéma 139

L'aldéhyde brut a donc été engagé dans la réaction de Bestmann-Ohira. Pour cela, du carbonate de potassium et le diazo **66** ont été ajoutés à une solution de **190** dans du méthanol à ta. Un suivi CCM de la réaction montre une conversion complète du substrat de départ après 2 h de réaction. Cependant, le dialcyne **191** n'est pas présent dans le brut réactionnel. Ce dernier comprend majoritairement le substrat monoalcyne **192** qui, après chromatographie sur gel de silice, est isolé avec un rendement de 38%. Celui-ci est probablement issu de la décarbonylation du di-aldéhyde **190** suivie de l'homologation de Bestmann-Ohira (Schéma 140).

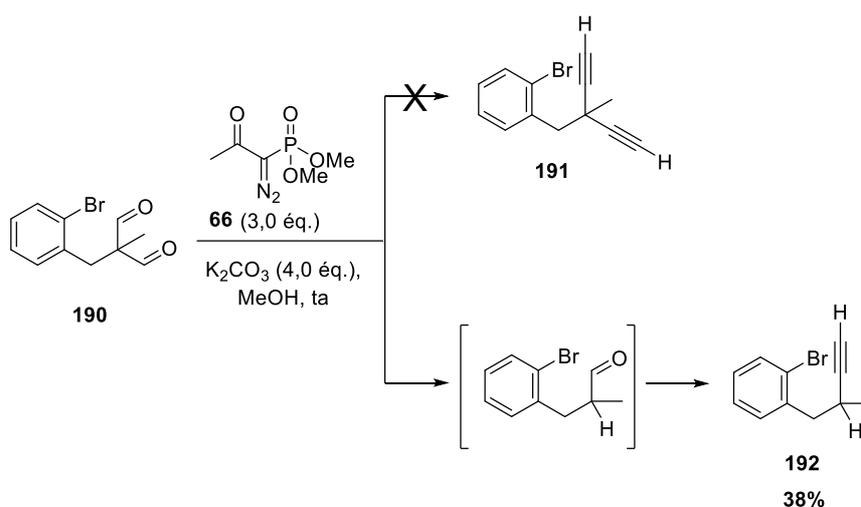


Schéma 140

¹⁴⁴ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155–4156. doi:10.1021/jo00170a070

Face à ces difficultés, nous avons considéré une autre méthode de préparation pour les alcynes terminaux. Ceux-ci pourraient être synthétisés à partir de dicétones méthyliques selon une séquence réactionnelle initialement décrite par Negishi en 1980.¹⁴⁵ Celle-ci consiste à transformer une cétone **193** en phosphate d'énol **194** par traitement avec un amidure de lithium, typiquement le LDA ou le LTMP, en présence de chlorophosphate de diéthyle ((EtO)₂POCl). L'énol **194** est ensuite engagé dans une réaction de β-élimination pour donner l'alcyne terminal souhaité (Schéma 141). Il a été montré que ces deux étapes peuvent être réalisées de façon monotape avec d'excellents rendements.

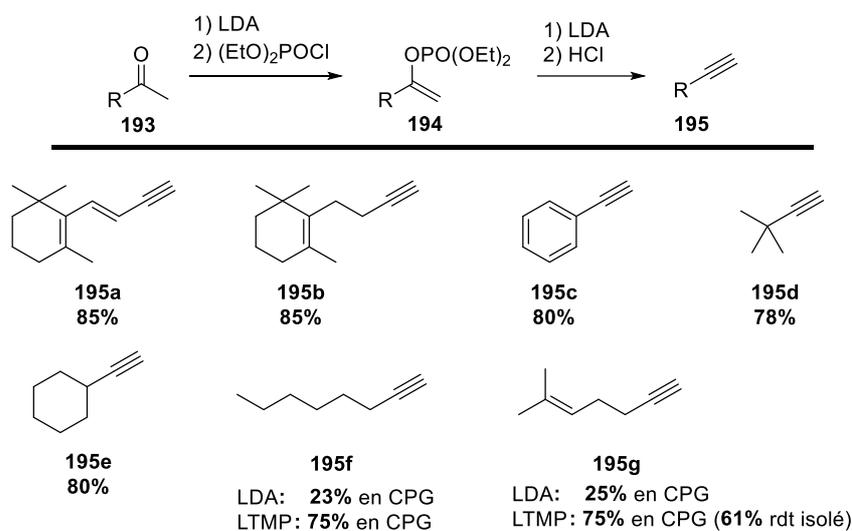


Schéma 141

Cette méthode a été appliquée avec succès par Czekelius pour synthétiser le substrat bis-alcynyle **197** structurellement assez proche du composé que l'on souhaite préparer (Schéma 142).¹⁴⁶

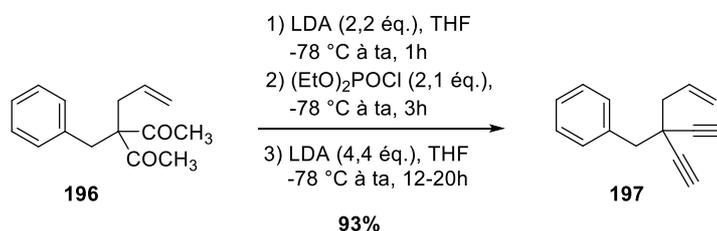


Schéma 142

¹⁴⁵ Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L.; Patterson, W.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (12), 2526–2528. doi:10.1021/jo01300a060

¹⁴⁶ Rüttinger, R.; Leutzow, J.; Wilsdorf, M.; Wilckens, K.; Czekelius, C. *Org. Lett.* **2011**, *13* (2), 224–227. doi:10.1021/ol102628x

Nous avons donc étudié la possibilité d'accéder aux composés de famille F à partir du 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène par la séquence réactionnelle décrite Schéma 143 en utilisant comme intermédiaire-clé la dicétone **200**.

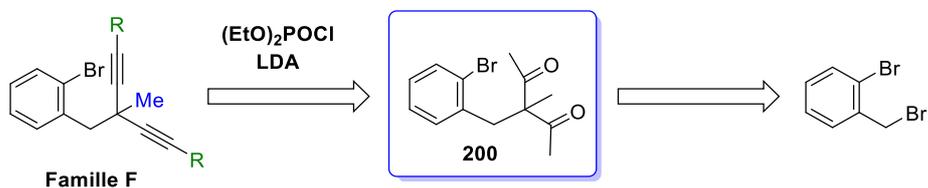


Schéma 143

L'alkylation de la pentane-2,4-dione **198** par le iodométhane au reflux de l'acétone a conduit à la 3-méthylpentane-2,4-dione **199** avec un rendement quantitatif (Schéma 144).¹⁴⁷

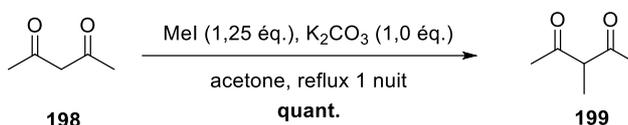


Schéma 144

La dicétone **199** a ensuite été alkylée par le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène selon des conditions réactionnelles décrites par Xu ($n\text{Bu}_4\text{NOH}$, dioxane, ta) pour donner l'intermédiaire-clé **200** avec un rendement de 69% (Schéma 145).¹⁴⁸

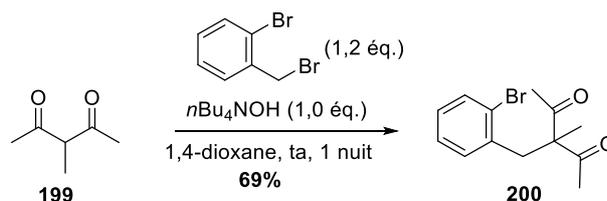


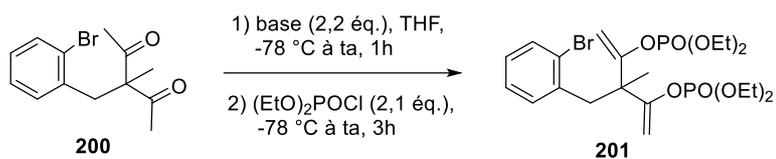
Schéma 145

Nous avons ensuite cherché à vérifier que **200** pouvait être efficacement transformé en diphosphate d'énol **201** (Tableau 19).

¹⁴⁷ Yuasa, Y.; Kato, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6 (5), 628–631. doi:10.1021/op020029i

¹⁴⁸ Zhou, P.; Xu, T. *Chem. Commun.* **2020**, 56 (59), 8194–8197. doi:10.1039/D0CC00457J

Tableau 19



Entrée	Base	Rendement (%) ^a
1	LDA	49
2	LiHMDS	64

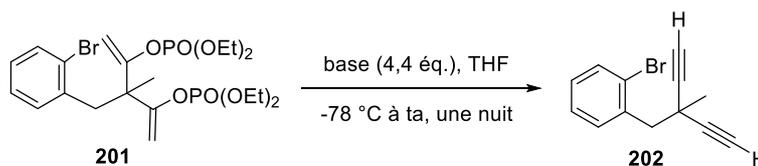
^a rendement isolé

200 a été mis en réaction avec 2,2 équivalents de LDA, préparé *in situ*, dans le THF à -78 °C. Après l'addition du (EtO)₂POCl à -78 °C, le milieu réactionnel a été remonté à ta (Entrée 1). La RMN du brut réactionnel révèle que le réactif de départ **200** a été entièrement consommé. Le diphosphate d'énol **201** a été isolé, par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement modéré de 49%. L'utilisation d'une solution commerciale de LiHMDS,¹⁴⁹ à la place du LDA, a permis d'améliorer le rendement (64%) (Entrée 2).

L'étape de β-élimination a ensuite été testée en utilisant trois bases différentes de type amidure (Tableau 20). L'utilisation de 4,4 équivalents de LDA (pK_a ≅ 36) conduit à un brut réactionnel complexe ne contenant plus de produit de départ. Le di-alcyne est isolé avec un faible rendement de 27% (Entrée 1). Lorsque le LiHMDS (pK_a ≅ 26) est engagé en réaction, le brut réactionnel est constitué majoritairement du phosphate d'énol **201** (Entrée 2). Enfin, le LTMP (pK_a ≅ 37,5) donne un mélange de produits non séparables et non identifiés. La présence du di-alcyne n'est pas détectée (Entrée 3).

¹⁴⁹ Ding, Y.; Wang, W.; Liu, Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *118* (1), 113–116. doi:10.1080/10426509608038805

Tableau 20



Entrée	Base	Rendement (%) ^a
1	LDA	27
2	LiHMDS	_b
3	LTMP	_c

^a rendement isolé. ^b le produit de départ est récupéré. ^c mélange complexe de produits non identifiés.

La préparation monotope de **200** a également été évaluée. Lorsque le LDA a été employé pour préparer le diphosphate d'énol et réaliser la réaction de β -élimination (conditions réactionnelles de Czekelius)¹⁴⁶, le dialcynure **202** a été isolé avec un rendement de 34% (Schéma 146).

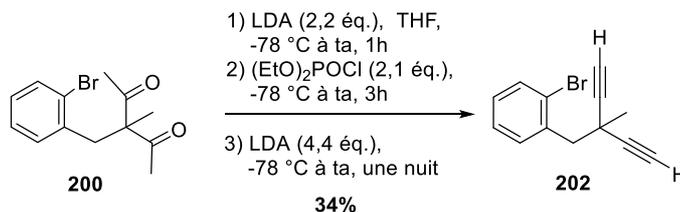


Schéma 146

Bien que modeste, ce rendement est supérieur au rendement global calculé sur les deux étapes réalisées séparément (17% pour l'utilisation de LiHMDS et LDA) Nous avons ensuite fait un second essai de synthèse monotope en utilisant séquentiellement le LiHMDS pour la préparation du phosphate d'énol puis le LDA. Contrairement à nos attentes, le dialcynure **202** n'est pas présent dans le brut réactionnel qui correspond à un mélange de produits non identifiés.

La déprotonation de **202** par le LDA (2,6 équivalents) suivie de la silylation du di-alcynure par TMSCl a conduit au substrat **203** avec un rendement de 83% (Schéma 147).

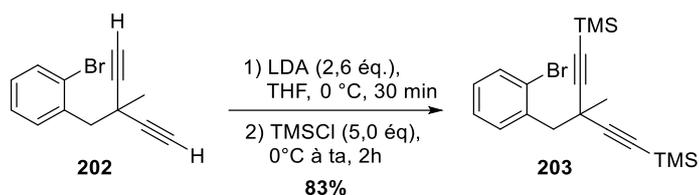


Schéma 147

Par manque de temps et à cause des difficultés d'accès à ces composés, le di-alcyne substitué en position terminale par un phényle n'a pas été synthétisé. Seul le substrat disilylé **203** a donc été évalué en carbolithiation intramoléculaire.

5.2. Carbolithiation du substrat méthyl-diène (famille F)

De la même façon que pour les substrats chélatants, le substrat non-chélatant **203** a, en premier lieu, été soumis aux conditions classiques de cyclisation dans le toluène avec comme ligand du lithium, la TMEDA (Schéma 148).

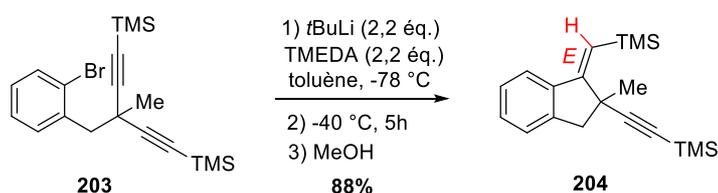


Schéma 148

Comme attendu par comparaison avec les résultats de l'étude de la diastéréosélectivité *syn/anti* de cette carbolithiation intramoléculaire, seul l'isomère *E* **204** (*syn*-addition) est observé et isolé avec un rendement de 88%. La configuration de ce produit a été déterminée par RMN NOESY montrant une corrélation entre le proton porté par la double liaison exocyclique et un proton aromatique.

La recherche de conditions de séparation des énantiomères de **204** par chromatographie sur colonne chirale s'est avérée infructueuse, aussi bien en HPLC qu'en chromatographie phase gazeuse. Ayant déjà observé la désilylation sélective sur le produit de cyclisation précédent **185b**, nous avons choisi de dériver **204** en produit désilylé **205** pour rendre possible son analyse en chromatographie (Schéma 149).

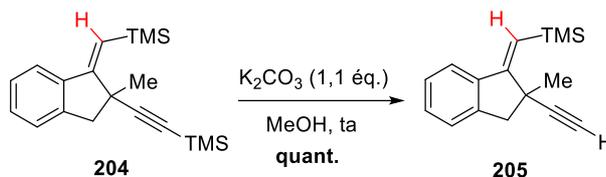


Schéma 149

Cette réaction est particulièrement efficace et ne nécessite pas de purification, le produit **205** est formé quantitativement et obtenu pur après simple traitement de la réaction. Seule la triple liaison est désilylée, ce qui montre bien la sélectivité de ces conditions pour la déprotection d'un TMS porté par une triple liaison.¹⁴² Par ailleurs, cette dérivatisation a bien permis de développer des conditions de séparation des énantiomères de **205** en chromatographie phase gazeuse sur la colonne Rt-β-DEXcst® en isotherme à 110 °C (Figure 10).

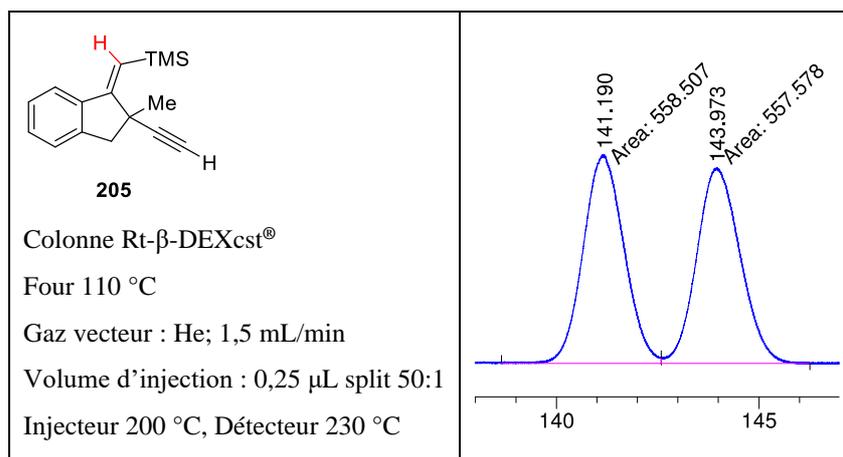


Figure 10

Avec ces conditions d'analyse en main, nous avons donc engagé le substrat non-chélatant **203** en cyclisation avec le ligand diamine d'Alexakis, ayant donné les meilleures énanti inductions sur les deux substrats chélatants **184a-b** (Schéma 150).

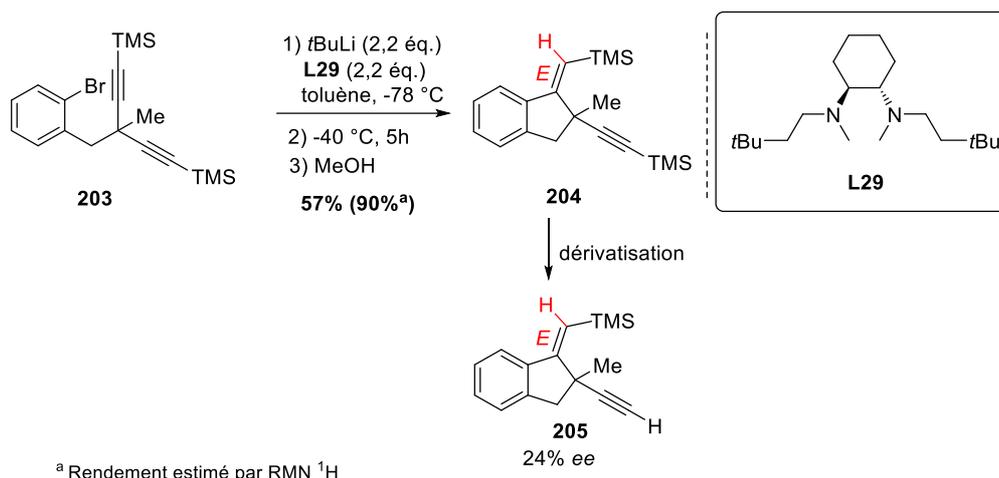


Schéma 150

La cyclisation conduit efficacement au produit **204** de configuration *E* (*syn*-addition). Après purification le rendement isolé n'est que de 57% mais cela est dû à la difficulté à bien séparer le produit cyclisé d'un sous-produit très minoritaire. Le rendement de cyclisation est estimé à environ 90%. L'excès énantiomérique a été déterminé sur le produit **205** après déprotection quantitative de la triple liaison. Une valeur de 24%, comparable à celle observée en série chélatante sur le substrat disilylé **184b** (22% *ee*, Tableau 18), est observée.

Nous avons poursuivi notre étude en évaluant un ligand diéther *ent*-**L32** et un ligand aminoéther **L35b** (Schéma 151).

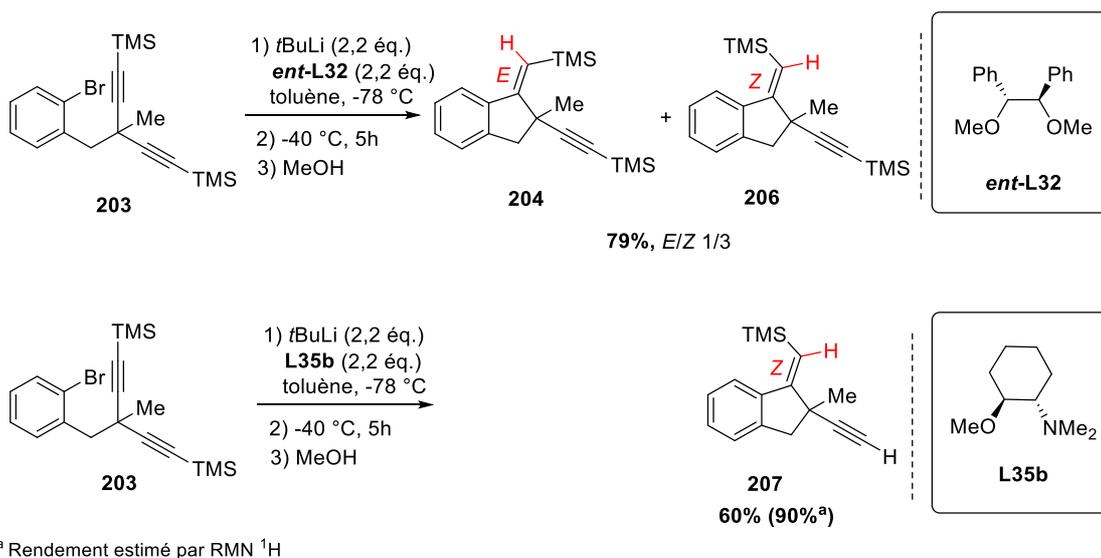
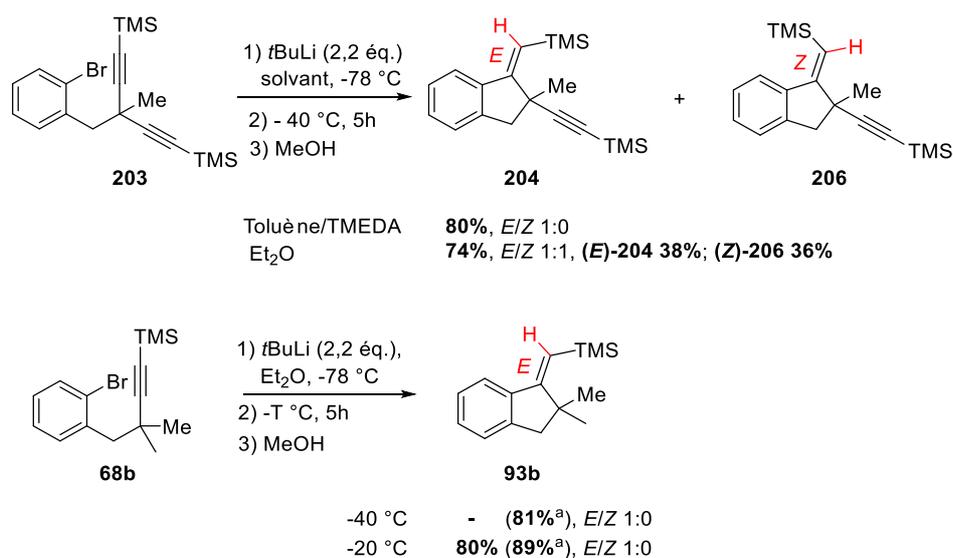


Schéma 151

De manière inattendue, le produit cyclisé **204** de configuration *E* se forme minoritairement dans la cyclisation avec le ligand diéther *ent*-**L32**. Le produit majoritaire s'est avéré être son isomère *Z*. Le rendement de la cyclisation est de 79% pour un ratio *E/Z* de 1:3. Encore plus surprenant, le ligand aminoéther **L35b** conduit avec une sélectivité parfaite au produit **207**, isomère *Z* désilylé. Le rendement isolé de ce produit est de 60% mais il est évalué à près de 90% si l'on prend en compte les fractions de mélange après chromatographie sur colonne. A ce stade, il est difficile de déterminer si ces ratios représentent la proportion des deux mécanismes de *syn* et *anti* addition ou si un phénomène d'isomérisation de l'alcényllithien a lieu. Toutefois, il est possible d'imaginer que ce soit la seconde triple liaison carbone-carbone, en jouant le rôle de ligand du lithium, qui facilite soit l'*anti*-carbolithiation sur la première, soit l'isomérisation de l'alcényllithien. Pour évaluer cela, nous avons engagé le substrat **203** en cyclisation dans l'éther diéthylique, dans les mêmes conditions que son analogue mono-alcyne **68b** (Schéma 152).



^a Rendement déterminé par RMN ¹H

Schéma 152

Alors que le produit **204**, issu d'une *syn*-carbolithiation, est obtenu exclusivement dans toluène/TMEDA. La cyclisation de **203** réalisée dans l'éther diéthylique mène à un mélange 1 : 1 de produit **204** et **206** de configurations respectives *E* et *Z*. C'est la première fois, dans nos travaux que nous observons cette influence de la nature du solvant sur la diastéréosélectivité *E/Z* d'une carbolithiation intramoléculaire sur une triple liaison carbone-carbone. Toutefois, Taylor et coll. ont décrit ce type de modification du cours

stéréochimique d'une carbolithiation intramoléculaire sur des triples liaisons substituées par un groupement alkyle, ne favorisant donc théoriquement pas l'isomérisation de l'alcényllithien (voir Chapitre 2, Schéma 59).^{71b} Par ailleurs, la différence de résultat entre le substrat mono-alcyne **68b**, menant uniquement au produit *E*, et son analogue diyne **93b**, menant à un mélange *E/Z*, semble confirmer que la seconde triple liaison carbone-carbone n'est pas que spectatrice dans cette transformation.

Grâce à cet essai dans l'éther diéthylique, l'isomère *Z* racémique **206** et son dérivé déprotégé **207** ont pu être isolé et ont permis de mettre au point des conditions d'analyse d'énantiopureté par chromatographie en phase gazeuse (Figure 11).

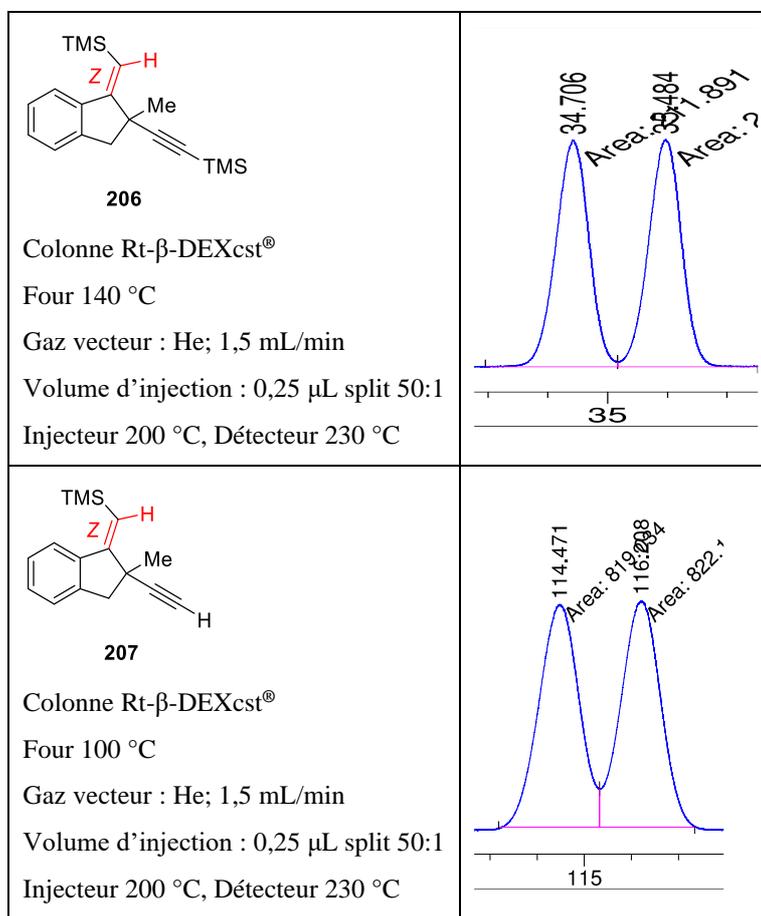


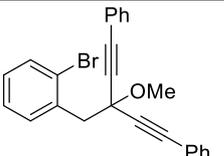
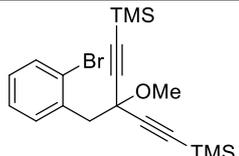
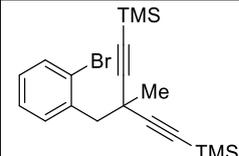
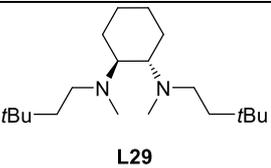
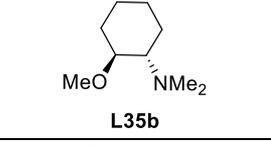
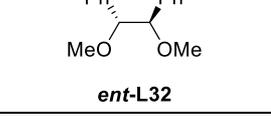
Figure 11

Les excès énantiomériques ont été déterminés sur les produits **206** et **207** de configuration *Z* issus des essais avec les ligands diéther et aminoéther *ent*-**L32** et **L35b** (Schéma 151). Si l'aminoéther **L35c** conduit à un excès énantiomérique faible de 16%, le diéther *ent*-**L32** lui mène au meilleur excès de cette étude d'une valeur de 38%.

Par manque de temps, l'analyse de l'énantiopureté de l'isomère *E*, formé à hauteur de 25 % avec **ent-L32**, n'a pas pu être réalisée.

A ce stade, il est possible de comparer pour les trois ligands **L29**, **L35b** et **ent-L32**, les énantiosélectivités obtenues pour les substrats **184a-b** et **203** (Tableau 21). Cette comparaison révèle que pour un même ligand (**L29**), le substituant en position terminale de la triple liaison peut influencer la stéréosélectivité de la carbolithiation (cf résultats obtenus avec **184a** et **184b**). Par ailleurs, pour le ligand diamine (**L29**), des excès énantiomériques comparables sont obtenus pour les substrats bis-alcynyles présentant un substituant chélatant (X = OMe, **184b**) ou non chélatant (X = Me, **203**). En revanche, pour les ligands amino éther et diéther, une meilleure énantiosélectivité est observée sur le substrat non chélatant. Ceci confirme que le groupement chélatant OMe en position propargylique est susceptible de perturber l'interaction avec le ligand chiral, si celui-ci possède une fonction éther.

Tableau 21

	 184a	 184b	 203
 L29	8% <i>ee</i>	22% <i>ee</i>	24% <i>ee</i>
 L35b	-4% <i>ee</i>	-6% <i>ee</i>	16% <i>ee</i>
 ent-L32	2% <i>ee</i>	2% <i>ee</i>	38% <i>ee</i>

6. Conclusion

Bien que les excès énantiomériques de cette étude restent très modérés, nous avons validé le concept inédit de désymétrisation de diynes par carbolithiation intramoléculaire. Un travail d'optimisation des conditions réactionnelles et du ligand chiral pourra sans doute améliorer les résultats obtenus dans cette thèse. Ce travail a également permis de mettre en lumière la subtilité des paramètres pouvant modifier le cours diastéréochimique de la carbolithiation intramoléculaire sur les alcynes. En effet, en dehors de l'aspect de désymétrisation, la nature du solvant et l'influence d'une seconde triple liaison, potentiellement ligandée au lithium, sont des paramètres qu'il faudra examiner minutieusement pour déterminer leur influence sur le cours *syn* ou *anti* de cette réaction.

CONCLUSION GENERALE

Ces travaux de thèse avaient pour finalité d'évaluer la désymétrisation de substrats diynes par carbolithiation énantiosélective à partir de bromoarènes *ortho*-substitués par une chaîne carbonée portant deux triples liaisons énantiotopes.

Avant de débiter le développement de cette réaction asymétrique inédite, il était essentiel de connaître l'influence de la nature d'un substituant en position propargylique sur la diastéréosélectivité *E/Z* de cette cyclisation. Une étude préliminaire, avec pour but d'établir la ou les structures de substrat(s) et les conditions réactionnelles menant à un diastérocontrôle total, a donc été tout d'abord menée sur des substrats mono-alcynes. Cette étude a démontré que, dans des solvants peu ou pas chélatants, le pouvoir coordinant vis-à-vis du lithium du substituant propargylique est un des éléments responsables de la stéréochimie préférentielle de *syn* ou *anti*-carbolithiation. Lorsque l'interaction entre cette fonction et le lithium est forte, telle qu'avec une fonction éther, amine ou acétale, l'*anti*-carbolithiation est privilégiée. A l'inverse si aucune interaction n'est possible, comme dans le cas d'un substituant alkyle, la *syn*-carbolithiation semble la plus favorable. Pour des substituants présentant une capacité coordinante « intermédiaire » tels que les éthers silylés, des mélanges de stéréoisomères peuvent être obtenus. Toutefois, ces tendances sont à prendre avec précaution puisque nos travaux ont aussi mis en évidence une influence non-négligeable de la substitution de la triple liaison mais aussi du milieu réactionnel (solvant et/ou additif) sur le diastérocontrôle. A l'issue de cette thèse, il apparaît donc très clairement que le cours stéréochimique préférentiel *syn* ou *anti* de ces carbolithiations intramoléculaires est multifactoriel. Il a par ailleurs été montré que les alcényllithiens résultant de la carbolithiation peuvent être efficacement fonctionnalisés par piégeage par un électrophile externe ou interne (réarrangement de rétro-Brook), ce qui permet un accès à des alcènes tétrasubstitués de stéréochimie contrôlée. De plus, les premiers calculs DFT visant à mieux comprendre les facteurs influençant le cours stéréochimique de la réaction ont été réalisés.

Une étude sur la désymétrisation de diynes par carbolithiation a ensuite été engagée. Trois types de ligands bidentes chiraux (diéthers, aminoéthers et diamines) ont été sélectionnés et testés sur deux familles de substrats. Celles-ci diffèrent par la nature du substituant en position propargylique : coordinant pour la première (méthoxy) et non coordinant pour la seconde

(méthyle). Sur la base des résultats du chapitre 2 de cette thèse, il était attendu qu'elles conduisent respectivement à des produits d'*anti*-carbolithiation et de *syn*-carbolithiation. Un résultat différent a cependant été observé sur le seul substrat de la famille « non coordinante » étudié puisque la diastéréosélectivité de la cyclisation dépend du ligand chiral utilisé. Ceci représente clairement une difficulté supplémentaire pour le développement d'une réaction de désymétrisation stéréosélective. A ce jour, une quinzaine d'essais de carbolithiation désymétrisante ont été réalisés et les énantiosélectivités se révèlent pour l'instant très modérées : au maximum 24 % *ee* (diastéréosélectivité *E/Z* 1/0) pour les substrats fonctionnalisés par un méthoxy, 38% *ee* (diastéréosélectivité *E/Z* 1/3) pour les substrats fonctionnalisés par un méthyle. A partir de ces résultats préliminaires, quelques pistes se dessinent pour une poursuite de ce travail. Ainsi d'autres ligands chiraux pourraient être évalués. Pour les substrats fonctionnalisés par un méthoxy, il semblerait préférable de privilégier les ligands diamines. Pour les substrats fonctionnalisés par un méthyle, les ligands diamines, diéthers et aminoéthers peuvent être envisagés mais il sera cependant nécessaire de mieux contrôler la diastéréosélectivité *E/Z* de la réaction. Pour cela, il pourrait être envisagé de modifier la nature du substituant en position terminale de l'alcyne car les résultats rassemblés au cours de cette thèse montrent que celui-ci est susceptible d'influencer la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation et l'énantiosélectivité de la désymétrisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. GENERAL INFORMATION.....	171
2. INTRAMOLECULAR CARBOLITHIATION OF <i>O</i>-HOMOPROPARGYLIC ARYLLITHIUMS	172
2.1. Carbolithiation substrates synthesis	172
2.1.1. Synthesis of Family A's substrates 68a-c	172
2.1.2. Synthesis of Family B's substrates 76-77	177
2.1.3. Synthesis of Family C's substrates 88-91	196
2.1.4. Synthesis of Family D's substrate 92	210
2.2. Carbolithiation.....	211
2.2.1. Carbolithiation of substrates 68, 76 and 88 ; Products 93-99	211
2.2.2. Carbolithiation of OMOM-substrates 77 and 89 ; amine 92 ; alcohols 75c-b and 87c ; Products 101-104 and 106	232
2.2.3. Carbolithiation of carbamate substrate 91 : Product 116	237
2.2.4. Carbolithiation of silyl ether substrates 91 : Products 122 – 123, 127, 130 and 134 ..	238
.....
3. DESYMMETRIZATION OF DIYNES BY REACTION OF CARBOLITHIATION ..	247
3.1. Chiral ligands synthesis	247
3.1.1. Diamine ligands <i>ent</i> - L28 and L29	247
3.1.2. Diether ligand <i>ent</i> - L32	251
3.1.3. Aminoether ligands L33a and L35b	252
3.2. Carbolithiation of Family E's substrates	260
3.2.1. Synthesis of Family E's substrates 184a-b	260
3.2.1. Carbolithiation products 185a-b	264
3.3. Carbolithiation of Family F's substrate	273
3.3.1. Synthesis of of Family F's substrate 203	273
3.3.2. Carbolithiation products 204-207	279

PARTIE EXPERIMENTALE

1. General information

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a BRUKER DPX 200 or on a BRUKER Advance 400 spectrometer. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz). Multiplicity is indicated as follow, s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sext (sextuplet), sept (septuplet), oct (octuplet), dd (doublet of doublet), bs (broad singlet), m (multiplet) and "app." stands for apparent. IR spectra were recorded neat or as thin films using a Nicolet Avatar 370 DTGS FT-IR spectrometer. Melting points were measured on a Melting Point B-540 apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured on Jasco P-2000 polarimeter using a quartz cell ($l=10$ cm), with a high-pressure sodium lamp ($\lambda = 589$ nm). Values are given in 10^{-1} deg.cm².g⁻¹. High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) was performed on a Waters Micromass GTC Premier spectrometer or Bruker MicroTOF QIII spectrometer.

All air- and moisture-sensitive manipulations were performed under argon atmosphere with anhydrous solvents in flame-dried glassware. The solvents (THF, CH_2Cl_2 , Et_2O , Toluene) were dried by activated alumina column (glass technology GTS 100). The organolithium reagent ($n\text{BuLi}$ in solution in hexanes and $t\text{BuLi}$ in solution in pentane) was purchased from Aldrich Chemical Company and was titrated periodically against *N*-benzylbenzamide.¹⁵⁰ Other commercially available reagents were used without further purification, unless otherwise indicated. Flash column chromatography was carried out using Merk Kieselgel 60 silica gel (particle size: 32-63 Å). Analytical TLC was performed using Merk precoated silica gel 60 F-254 sheets with spot detection under UV light or using potassium permanganate stain or cerium ammonium molybdate stain.

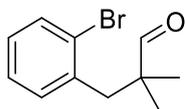
¹⁵⁰ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542 (2), 281–283. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00143-5)

2. Intramolecular carbolithiation of *o*-homopropargylic aryllithiums

2.1. Carbolithiation substrates synthesis

2.1.1. Synthesis of Family A's substrates 68a-c

3-(2-Bromophenyl)-2,2-dimethylpropanal **65**



Chemical Formula: C₁₁H₁₃BrO

Molecular Weight: 241.1280

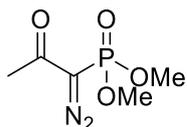
To a suspension of t-BuOK (4.7 g, 33.0 mmol, 1.1 equiv) in THF (120 mL) in a dry schlenk flask was added dropwise freshly distilled isobutyraldehyde (3.0 mL, 33.0 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C under Ar. After 10 minutes at 0 °C, 2-bromobenzyl bromide (4.0 mL, 30.0 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to rt overnight. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was quenched by adding H₂O (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with H₂O (100 mL), a saturated solution of NaCl (100 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/ EtOAc: 100/0→98/2) gave **65** (6.3 g, 87%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H, CHO), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (ddd, *J* = 7.7, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 1H, CH_{ar}), 7.15 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.04 (s, 2H, CH₂), 1.12 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.4 (CHO), 137.1 (C_{ar}), 133.3 (CH_{ar}), 132.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 47.9 (C), 41.9 (CH₂), 21.7 (2CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵¹

¹⁵¹ Milde, B.; Leibelng, M.; Pawliczek, M.; Grunenber, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1331–1335. doi:10.1002/anie.201408637

Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate 66

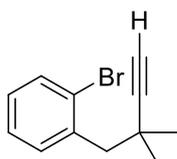
Chemical Formula: C₅H₉N₂O₄P

Molecular Weight: 192.1108

To a solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (1.66 g, 10.0 mmol, 1.1 equiv) in toluene (20 mL) was added portionwise NaH (480 mg, 60% in mineral oil, 12.0 mmol, 1.3 equiv) at 0 °C. After 1h at the same temperature, a solution of p-ABSA (2.16 g, 9.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The precipitate was then filtered through Celite and washed with toluene (3 x 20 mL) then Et₂O (3 x 10 mL). The filtrate was evaporated to give crude **66** (1.23 g, 71%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (d, *J*_{P-H} = 11.6 Hz, 6H, 2 OCH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁸³

1-Bromo-2-(2,2-dimethylbut-3-yn-1-yl)benzene 67

Chemical Formula: C₁₂H₁₃Br

Molecular Weight: 237.1400

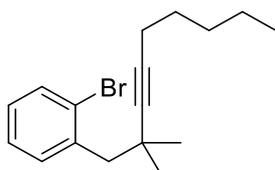
To a solution of 3-(2-bromophenyl)-2,2-dimethylpropanal **65** (769 mg, 3.2 mmol, 1 equiv) in anhydrous MeOH (48 mL) was added K₂CO₃ (882 mg, 6.4 mmol, 2 equiv) and a solution of dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate **66** (919 mg, 4.8 mmol, 1.5 equiv) in MeOH (1 mL) at rt. After being stirred at rt for 5h, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude **67** (752 mg, 99%) was obtained as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H, CH_{ar}), 7.25 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 2.98 (s, 2H, CH_2), 2.18 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 1.30 (s, 6H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 132.5 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 91.5 (C_{alkyne}), 69.6 ($\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 46.5 (CH_2), 33.1 (C), 29.2 (2 CH_3).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵¹

1-Bromo-2-(2,2-dimethylnon-3-yn-1-yl)benzene **68a**



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}$

Molecular Weight: 307.2750

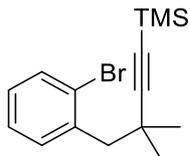
To a solution of diisopropylamine (0.8 mL, 5.7 mmol, 1.05 equiv) in THF (5.5 mL) at 0 °C was added dropwise *n*BuLi (2.6 mL, 2.2 M in hexane, 5.7 mmol, 1.05 equiv). After being stirred at 0 °C for 30 min, a solution of 1-bromo-2-(2,2-dimethylbut-3-yn-1-yl)benzene **67** (1.29 g, 5.4 mmol, 1 equiv) in THF (5.5 mL) was added and stirred for 30 min before adding dropwise 1-bromopentane (1.0 mL, 8.2 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was heated at reflux overnight and was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel (PE /Et₂O 98/2) gave **68a** (820 mg, 49%) as a light-yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.51 (m, 2H, CH_{ar}), 7.22 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (m, 1H, CH_{ar}), 2.93 (s, 2H, CH_2), 2.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.34 – 1.30 (m, 4H, CH_2), 1.25 (s, 6H, CH_3), 0.88 (m, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.5 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 87.2 (C_{alkyne}), 81.8 (C_{alkyne}), 47.1 (CH_2), 33.3 (C), 31.2 (CH_2), 29.8 (2 CH_3), 28.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 14.2 (CH_3).

IR (neat) ν : 2960, 2927, 2858, 1466, 1437, 1025, 747, 660 cm^{-1} .

HRMS (CI^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}^{79}\text{Br}$ 307.1056; Found 307.1043

(4-(2-Bromophenyl)-3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)trimethylsilane 68b

Chemical Formula: C₁₅H₂₁BrSi

Molecular Weight: 309.3220

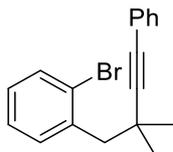
To a solution of diisopropylamine (0.8 mL, 5.7 mmol, 1.05 equiv) in THF (5.5 mL) at 0 °C was added dropwise *n*BuLi (2.6 mL, 2.2 M in hexane, 5.7 mmol, 1.05 equiv). After being stirred at 0 °C for 30 min, a solution of 1-bromo-2-(2,2-dimethylbut-3-yn-1-yl)benzene **67** (1.29 g, 5.4 mmol, 1 equiv) in THF (5.5 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min before adding dropwise TMSCl (1.0 mL, 8.2 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was then quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude **68b** (1.67 g, quant.) was obtained as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.94 (s, 2H, CH₂), 1.27 (s, 6H, CH₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 114.1 (C_{alkyne}), 85.4 (C_{alkyne}), 46.6 (CH₂), 34.1 (C), 29.3 (2CH₃), 0.3 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) *v*: 2961, 2924, 2162, 1467, 1437, 1249, 1025, 838, 743, cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₁⁷⁹BrNaSi 331.0488; Found 331.0491

1-Bromo-2-(2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene 68c

Chemical Formula: C₁₈H₁₇Br

Molecular Weight: 313.2380

To a solution of iodobenzene (0.45 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv) in distilled Et₃N (12 mL) was added PdCl₂(PPh₃)₂ (56 mg, 0.08 mmol, 0.02 equiv) and CuI (46 mg, 0.24 mmol, 0.06 equiv) at rt. After 5 min, a solution of 1-bromo-2-(2,2-dimethylbut-3-yn-1-yl)benzene **67** (944 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) in Et₃N (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was then filtered over a pad of celite and washed with EtOAc (2 x 10 mL). H₂O (15 mL) was added to the filtrate and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **68c** (1.04 g, 83%) as a light-yellow oil.

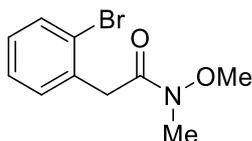
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.41 – 7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 – 7.20 (m, 4H, CH_{ar}), 7.08 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.05 (s, 2H, CH₂), 1.37 (s, 6H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 131.6 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 124.1 (C_{ar}), 96.9 (C_{alkyne}), 82.1 (C_{alkyne}), 47.0 (CH₂), 33.9 (C), 29.4 (2CH₃).

IR (neat) v: 2968, 2923, 2865, 2224, 1596, 1467, 1438, 1024, 746, 689, 661 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇⁷⁹BrNa 335.0406; Found 335.0403

2.1.2. Synthesis of Family B's substrates 76-77

2-(2-Bromophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide 70Chemical Formula: C₁₀H₁₂BrNO₂

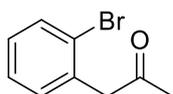
Molecular Weight: 258.115

A mixture of commercial *o*-bromophenylacetic acid **69** (1.00 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv), EDC·HCl (1.1 g, 5.6 mmol, 1.2 equiv), DMAP (57 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv), freshly distilled DIPEA (1.0 mL, 5.6 mmol, 1.2 equiv), and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (544 mg, 5.6 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred at room temperature for 16h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was diluted with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography (CyH/ EtOAc 90/10 to 80/20) to afford **70** (800 mg, 67%) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32 – 7.23 (m, 2H, 2CH_{ar}), 7.12 (m, 1H, CH_{ar}), 3.93 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, NCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C_{C=O}), 135.1 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 125.2 (C_{ar}), 61.5 (CH₃), 39.8 (CH₂), 32.6 (CH₃)

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁸⁵

1-(2-Bromophenyl)propan-2-one 71a: General procedure GP1Chemical Formula: C₉H₉BrO

Molecular Weight: 213.0740

To a solution of 2-(2-bromophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **70** (2.9 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (42 mL) was added methylmagnesium bromide (4.5 mL, 3.0 M in Et₂O, 13.2 mmol, 1.2 equiv) dropwise at -50 °C. The resulting mixture was warmed to room temperature

and stirred overnight. The reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2x40 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography (CyH/EtOAc 90/10) to afford **71a** (2.1 g, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.29 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.15 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.87 (s, 2H, CH_2), 2.22 (s, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1 ($\text{C}_{\text{C=O}}$), 134.9 (C_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 125.2 (C_{ar}), 51.0 (CH_2), 29.9 (CH_3).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵²

Various amounts of **2-(2-bromophenyl)-N-methylacetamide 72** were detected in the 1,2-addition of Grignard on Weinreb amide **70**



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$

Molecular Weight: 228.0890

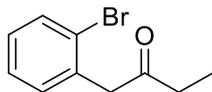
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.17 (td, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.41 (s, 1H, NH), 3.72 (s, 2H, CH_2), 2.78 (s, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3 ($\text{C}_{\text{C=O}}$), 135.1 (C_{ar}), 133.3 (CH_{ar}), 131.9 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 125.2 (C_{ar}), 44.1 (CH_2), 26.7 (CH_3).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵³

¹⁵² Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (1), 163–168. doi:10.1021/ja0284308

¹⁵³ Sun, J.; Liu, B.; Xu, B. *RSC Adv.* **2013**, *3* (17), 5824–5827. doi:10.1039/C3RA40657A

1-(2-Bromophenyl)butan-2-one 71b

Chemical Formula: C₁₀H₁₁BrO

Molecular Weight: 227.1010

1-(2-Bromophenyl)butan-2-one was prepared according to GP1 from 2-(2-bromophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **70** (3.8 g, 14.7 mmol, 1.0 equiv) and ethylmagnesium bromide (14.8 mL, 1.50 M in Et₂O, 22.2 mmol, 1.5 equiv). Standard work-up and purification by silica gel chromatography (CyH/ EtOAc 95/5) gave **71b** (2.5 g, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28 (m, 1H, CH_{ar}), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 (m, 1H, CH_{ar}), 3.86 (s, 2H, CH₂), 2.52 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (C_{C=O}), 135.0 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 125.1 (C_{ar}), 49.8 (CH₂), 35.9 (CH₂), 7.9 (CH₃).

IR (neat) ν : 2974, 2935, 1712, 1468, 1438, 1106, 1023, 953, 744, 659 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁⁷⁹BrONa 248.9885; Found 248.9885

2-(2-Bromophenyl)-1-phenylethan-1-one 71c

Chemical Formula: C₁₄H₁₁BrO

Molecular Weight: 275.1450

2-(2-bromophenyl)-1-phenylethan-1-one was prepared according to GP1 from 2-(2-bromophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **70** (3.0 g, 11.6 mmol, 1.0 equiv) and phenylmagnesium bromide (15.7 mL, 0.89 M in Et₂O, 13.9 mmol, 1.2 equiv). Standard work-up and purification by silica gel chromatography (CyH/ EtOAc 98/2) gave **71c** (2.4 g, 75%) as a colorless oil.

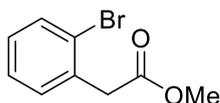
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H, CH_{ar}), 7.63 – 7.55 (m, 2H, CH_{ar}), 7.53 – 7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 – 7.22 (m, 1H, CH_{ar}), 7.18 – 7.12 (m, 2H, CH_{ar}), 4.46 (s, 2H, CH_2).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.5 ($\text{C}_{\text{C=O}}$), 136.8 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 133.5 (CH_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.8 (2 CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 125.2 (C_{ar}), 45.9 (CH_2).

HRMS (CI+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{79}\text{BrONa}$ 296.9885; Found 296.9873

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁴

Methyl 2-(2-bromophenyl)acetate **73**



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$

Molecular Weight: 229.0730

A solution of *o*-bromophenylacetic acid **69** (10.8 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous methanol (69.0 mL) containing concentrated sulfuric acid (2.1 mL) was heated at reflux for 6 h. The reaction mixture was cooled, then poured into ice water (100 mL) and extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic phases were dried over NaSO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give **73** (11.4 g, 100%) as a colorless oil. The crude product was used for the following step without purification.

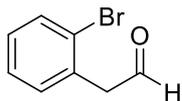
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 – 7.25 (m, 2H, CH_{ar}), 7.14 (m, 1H, CH_{ar}), 3.80 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1 ($\text{C}_{\text{C=O}}$), 134.3 (C_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 125.1 (C_{ar}), 52.3 (CH_3), 41.6 (CH_2).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁵

¹⁵⁴ Speckmeier, E.; Padié, C.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4818–4821. doi:10.1021/acs.orglett.5b02378

¹⁵⁵ Kim, J.; Ohk, Y.; Park, S. H.; Jung, Y.; Chang, S. *Chem. – Asian J.* **2011**, *6* (8), 2040–2047. doi:10.1002/asia.201100142

2-(2-Bromophenyl)acetaldehyde 74

Chemical Formula: C₈H₇BrO

Molecular Weight: 199.0470

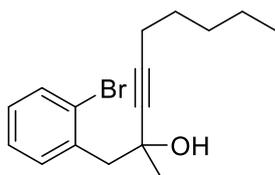
Under argon, to a solution of methyl 2-(2-bromophenyl) acetate **73** (3.5 g, 15.3 mmol, 1.0 equiv) in 43 mL of anhydrous toluene at -78 °C was added DIBAL (16.8 mL, 1M in toluene, 16.8 mmol, 1.1 equiv) dropwise. After 4 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched by adding a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (20 mL). The mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2x20 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by distillation at 145 °C under 8 mbar to afford **74** (2.3 g, 75%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.3 (CHO), 133.1 (CH_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 50.5 (CH₂).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁶

¹⁵⁶ Chernyak, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (30), 12466–12469. doi:10.1021/ja305660a

1-(2-bromophenyl)-2-methylnon-3-yn-2-ol 75a: General procedure GP2

Chemical Formula: C₁₆H₂₁BrO

Molecular Weight: 309.2470

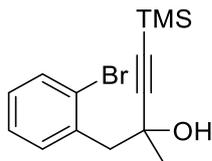
Under Ar, to a solution of *n*-heptyne (2.5 mL, 19.2 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (28 mL) was added dropwise *n*BuLi (7.0 mL, 2.2 M in hexane, 15.4 mmol, 2.0 equiv) at -78 °C. After 1 h stirring at -15 °C, the reaction mixture was cooled again at -78 °C and a solution of 1-(2-bromophenyl)propan-2-one **71a** (1.64 g, 7.7 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (15.4 mL) was added dropwise. The mixture was then stirred at -78 °C for 3.5 h. The reaction was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (25 mL) at -30 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x25 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product **SI-11** (2.19 g, 92% crude yield) was used in the following step without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.17 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 2.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.03 (s, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.51 – 1.42 (m, 2H, CH₂), 1.34 – 1.25 (m, 4H, 2CH₂), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 85.4 (C_{alkyne}), 83.6 (C_{alkyne}), 68.7 (C), 48.1 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.1 (CH₃), 28.3 (CH₂), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (neat) v: 3445, 2956, 2929, 2859, 2200, 1467, 1437, 1372, 1070, 975, 750 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+K]⁺ Calcd for C₁₆H₂₁⁷⁹BrKO 347.0407; Found 347.0410

1-(2-bromophenyl)-2-methyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol 75b

Chemical Formula: C₁₄H₁₉BrOSi

Molecular Weight: 311.2940

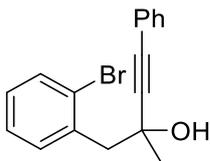
1-(2-Bromophenyl)-2-methyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol **75b** was prepared according to GP2 from a solution of ethynyltrimethylsilane (0.5 mL, 3.5 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (5 mL), *n*BuLi (1.6 mL, 1.78 M in hexane, 2.8 mmol, 2,0 equiv) and a solution of 1-(2-bromophenyl)propan-2-one **71a** (300 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (2.8 mL). After standard work-up, the crude product **75b** (422 mg) was used in the following step without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.11 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 2.07 (s, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, CH₃), 0.14 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.3 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 108.8 (C_{alkyne}), 89.0 (C_{alkyne}), 69.0 (C), 47.8 (CH₃), 29.75 (3CH₃).

IR (neat) v: 3343, 2965, 2937, 2173, 1568, 1475, 1438, 1249, 1162, 950, 840, 745 cm⁻¹.

HRMS (CI+) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₄H₁₉⁷⁹BrOSiNa 333.0281; Found 333.0293

1-(2-Bromophenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol 75c

Chemical Formula: C₁₇H₁₅BrO

Molecular Weight: 315.2100

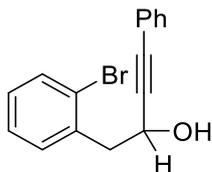
1-(2-Bromophenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75c** was prepared according to GP2 from a solution of ethynylbenzene (0.38 mL, 3.5 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (5 mL), *n*BuLi (1.6 mL, 1.78 M in hexane, 2.8 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 1-(2-bromophenyl)propan-2-one **71a** (300 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (2.8 mL). After standard work-up, the crude product **75c** (397 mg) was used in the following step without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 – 7.36 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 – 7.26 (m, 4H, CH_{ar}), 7.13 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.37 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.28 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 2.18 (s, 1H, OH), 1.67 (s, 3H, CH₃)

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (C_{ar}), 133.2 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 92.4 (C_{alkyne}), 84.7 (C_{alkyne}), 69.1 (C), 48.0 (CH₂), 29.9 (CH₃).

IR (neat) ν : 3425, 3058, 2929, 2866, 1721, 1568, 1471, 1439, 1071, 935, 752 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ K]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅⁷⁹BrKO 352.9938; Found 352.9940

1-(2-Bromophenyl)-4-phenylbut-3-yn-2-ol 75d

Chemical Formula: C₁₆H₁₃BrO

Molecular Weight: 301.1830

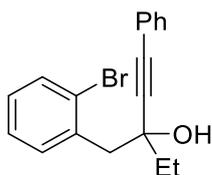
1-(2-Bromophenyl)-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75d** was prepared according to GP2 from a solution of ethynylbenzene (3.8 mL, 35 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (53.0 mL), *n*BuLi (14.0 mL, 2.0 M in hexane 28.0 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)acetaldehyde **74** (2.8 g, 14 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (28.0 mL). After standard work-up, purification by silica gel chromatography (CyH/ EtOAc 9/1) gave **75d** (4.1 g, 97%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 (m, 3H, CH_{ar}), 7.33 – 7.25 (m, 4H, CH_{ar}), 7.13 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.92 (app. q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.31 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.26 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 125.2 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 89.3 (C_{alkyne}), 85.9 (C_{alkyne}), 62.5 (CH), 44.4 (CH₂).

IR (neat) *v*: 3570, 3058, 2929; 2231, 1473, 1441, 1340, 1026, 750 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃⁷⁹BrNaO 323.0043; Found 323.0036

3-(2-Bromobenzyl)-1-phenylpent-1-yn-3-ol 75e

Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO

Molecular Weight: 329.2370

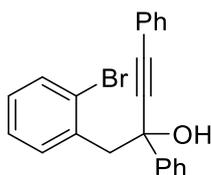
3-(2-Bromobenzyl)-1-phenylpent-1-yn-3-ol **75e** was prepared according to GP2 from a solution of ethynylbenzene (1.4 mL, 12.5 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (18.0 mL), *n*BuLi (5 mL, 2.00 M in hexane, 10 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 1-(2-bromophenyl)butan-2-one **71b** (1.13g, 5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (10.0 mL). Standard work-up and bulb-to-bulb distillation at 190 °C (0.05 mbar) gave **75e** (0.92 g, 55%) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.40 – 7.35 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 – 7.24 (m, 4H, CH_{ar}), 7.12 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.36 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.14 (s, 1H, OH), 1.90 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.5 (C_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 91.0 (C_{alkyne}), 86.0 (C_{alkyne}), 72.7 (C), 46.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 9.0 (CH₃).

IR (neat) v: 3417, 2974, 2873, 2117, 1599, 1491, 1443, 1119, 1030, 989, 754 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇⁷⁹BrNaO 351.0355; Found 351.0345

1-(2-bromophenyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol 75f

Chemical Formula: C₂₂H₁₇BrO

Molecular Weight: 377.2810

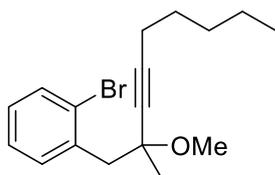
1-(2-Bromophenyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **75f** was prepared according to GP2 from a solution of ethynylbenzene (2.0 mL, 18.8 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (28.0 mL), *n*BuLi (7.5 mL, 2.0 M in hexane, 15.0 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)-1-phenylethan-1-one **71c** (2.0 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (15 mL). After standard work-up, chromatography on silica gel (CyH/CH₂Cl₂ 9/1 to 6/4) gave **75f** (1.9 g, 67%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H, CH_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.46 – 7.36 (m, 5H, CH_{ar}), 7.36 – 7.27 (m, 4H, CH_{ar}), 7.23 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.11 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.53 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.47 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.58 (s, 1H, OH).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 131.9 (2CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.42 (CH_{ar}), 128.38 (2CH_{ar}), 128.1 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 125.8 (2CH_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 90.9 (C_{alkyne}), 87.3 (C_{alkyne}), 73.9 (C), 50.2 (CH₂).

IR (neat) *v*: 3338, 3057, 2969, 2227, 1949, 1596, 1439, 1034, 877, 752, 690 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₂₂H₁₇⁷⁹BrNaO 399.0355; Found 399.0357

1-Bromo-2-(2-methoxy-2-methylnon-3-yn-1-yl)benzene 76a : General procedure GP3

Chemical Formula: C₁₇H₂₃BrO

Molecular Weight: 323.2740

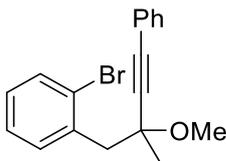
Under Ar, to a solution of crude 1-(2-bromophenyl)-2-methylnon-3-yn-2-ol **75a** (6.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (65 mL), was added NaH (60% in mineral oil, 0.78 g, 19.5 mmol, 3.0 equiv). After 1 hour stirring at rt, MeI (1.2 mL, 19.5 mmol, 3.0 equiv) was added to the reaction mixture and stirring was continued at rt for 3 hours until the completion of the reaction. The reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH 100%) gave **76a** (1.85 g, 88% (calculated over two steps, from **71a**) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 2H, CH₂), 2.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.35 – 1.27 (m, 4H, 2CH₂), 0.88 (m, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C_{ar}), 132.8 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 87.5 (C_{alkyne}), 80.7 (C_{alkyne}), 74.5 (C), 51.5 (OCH₃), 45.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 25.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (neat) v: 2955, 2930, 2859, 2241, 1465, 1437, 1081, 1022, 752, 726, 661 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₄⁷⁹BrO 323.1005; Found 323.1007

1-Bromo-2-(2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene 76c

Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO

Molecular Weight: 329.2370

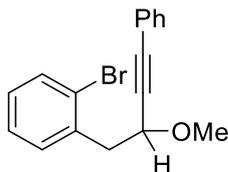
1-Bromo-2-(2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76c** was prepared according to GP3 from a solution of crude 1-(2-bromophenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75c** (4.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (48 mL), NaH (60% in mineral oil, 0.58 g, 14.4 mmol, 3.0 equiv) and MeI (0.9 mL, 14.4 mmol, 3.0 equiv) at rt. Standard work-up and purification by silica gel chromatography (CyH/ EtOAc 98/2) gave **76c** (1.44 g, 91% calculated over two steps, from **71a**) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.53 (m, 2H, CH_{ar}), 7.43 – 7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.33 – 7.28 (m, 3H, CH_{ar}) 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.11 – 7.06 (m, 1H, CH_{ar}), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 3.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 1.52 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C_{ar}), 132.9 (2CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 89.8 (C_{alkyne}), 86.8 (C_{alkyne}), 74.9 (C), 51.8 (OCH₃), 45.6 (CH₂), 25.6 (CH₃).

IR (neat) v: 3058, 2983, 2933, 2235, 1600, 1492, 1439, 1311, 1160, 1080, 1024, 752 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇⁷⁹BrONa 351.0355; Found 351.0346

1-Bromo-2-(2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene 76d

Chemical Formula: C₁₇H₁₅BrO

Molecular Weight: 315.2100

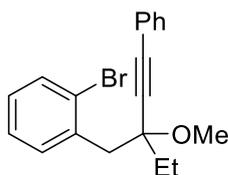
1-Bromo-2-(2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76d** was prepared according to GP3 from 1-(2-bromophenyl)-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75d** (4.1 g, 13.8 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (138 mL), NaH (60% in mineral oil, 1.7 g, 41.4 mmol, 3.0 equiv) and MeI (2.6 mL, 41.4 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and purification by silica gel chromatography (CyH/EtOAc 98/2) gave **76d** (4.3 g, 98%) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.44 – 7.36 (m, 3H, CH_{ar}), 7.33 – 7.23 (m, 4H, CH_{ar}), 7.11 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.19 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H, CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.5 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 87.3 (C_{alkyne}), 86.9 (C_{alkyne}), 71.0 (CH), 56.8 (OCH₃), 42.3 (CH₂).

IR (neat) ν: 3054, 2928, 2819, 2228, 1594, 1470, 1335, 1091, 1024, 749, 688 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅⁷⁹BrNaO 337.0198; Found 337.0187

1-Bromo-2-(2-ethyl-2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene 76e

Chemical Formula: C₁₉H₁₉BrO

Molecular Weight: 343.2640

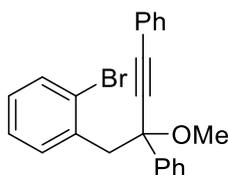
1-Bromo-2-(2-ethyl-2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76e** was prepared according to GP3 from 3-(2-bromobenzyl)-1-phenylpent-1-yn-3-ol **75e** (850 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (26 mL), NaH (60% in mineral oil, 310 mg, 7.7 mmol, 3.0 equiv) and MeI (0.5 mL, 7.7 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and chromatography on silica gel (PE 100%) gave **2f** (730 mg, 81%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H, CH_{ar}), 7.41 – 7.36 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29 (dt, *J* = 2.0, 1.5 Hz, 3H, CH_{ar}), 7.23 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 2H, CH₂), 1.83 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 128.4 (3CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 88.7 (C_{alkyne}), 88.2 (C_{alkyne}), 78.4 (C-OCH₃), 52.1 (OCH₃), 42.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 8.7 (CH₃).

IR (neat) v: 3055, 2930, 2224, 1595, 1461, 1151, 1066, 1023, 922, 749, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ K]⁺ Calcd for C₁₉H₁₉⁷⁹BrKO 381.0251; Found 381.0253

(4-(2-Bromophenyl)-3-methoxybut-1-yne-1,3-diyl)dibenzene 76f

Chemical Formula: C₂₃H₁₉BrO

Molecular Weight: 391.3080

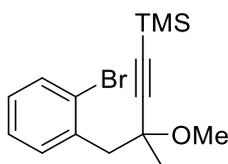
(4-(2-Bromophenyl)-3-methoxybut-1-yne-1,3-diyl)dibenzene **76f** was prepared according to GP3 from 1-(2-bromophenyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **75f** (1.28 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (34 mL), NaH (60% in mineral oil, 0.41 g, 10.2 mmol, 3.0 equiv) and MeI (0.6 mL, 10.2 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **76f** (1.28 g, 96%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H, CH_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 – 7.43 (m, 2H, CH_{ar}), 7.39 – 7.26 (m, 7H, CH_{ar}), 7.15 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.57 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.41 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂), 3.29 (s, 3H, OCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 131.9 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.1 (2CH_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 89.8 (C_{alkyne}), 87.6 (C_{alkyne}), 80.8 (C), 52.6 (OCH₃), 49.6 (CH₂).

IR (neat) v: 3056, 2928, 2227, 1946, 1595, 1469, 1439, 1078, 958, 944, 751, 688 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₂₃H₁₉⁷⁹BrNaO 413.0511; Found 413.0495

(4-(2-bromophenyl)-3-methoxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)trimethylsilane 76b: General procedure GP4

Chemical Formula: C₁₅H₂₁BrOSi

Molecular Weight: 325.3210

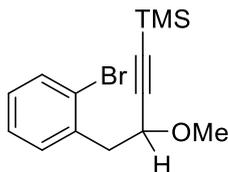
To a solution of crude 1-(2-bromophenyl)-2-methyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol **75b** (5.7 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (40.0 mL) was added molecular sieve 4Å (11.4 g), MeI (32.0 mL, 513.0 mmol, 90.0 equiv) and Ag₂O (15.9 g, 68.4 mmol, 12.0 equiv) at rt. Stirring was continued for 72 h at rt and the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was then evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **76b** (1.1 g, 59% calculated over two steps, from **71-a**) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.08 (td, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (s, 2H, CH₂), 1.40 (s, 3H, CH₃), 0.16 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 106.1 (C_{alkyne}), 91.3 (C_{alkyne}), 74.7 (C), 51.7 (OCH₃), 45.3 (CH₃), 25.3 (CH₂), 0.0 (3CH₃).

IR (neat) ν: 2988, 2959, 2166, 1473, 1253, 1164, 1086, 847, 765, 750 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ K]⁺ Calcd for C₁₅H₂₁⁷⁹BrKOSi 363.0177; Found 363.0173

(4-(2-bromophenyl)-3-methoxybut-1-yn-1-yl)trimethylsilane 76g

Chemical Formula: C₁₄H₁₉BrOSi

Molecular Weight: 311.2940

1-(2-bromophenyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol **75g** was prepared according to GP2 from a solution of ethynyltrimethylsilane (2.3 mL, 16.3 mmol, 2.5 equiv) in Et₂O (22 mL), *t*BuLi (8.7 mL, 1.5 M in pentane, 13.0 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)acetaldehyde (1.3 g, 6.5 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (28 mL). The reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) at -30 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x30 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give a crude alcohol **75g** (1.6 g, 82%). A solution of the crude product **75g** in Et₂O (27 mL) was submitted to the procedure GP4 with molecular sieve 4Å (4.4 g), MeI (24.9 mL, 399.6 mmol, 90.0 equiv) and Ag₂O (12.3 g, 53.4 mmol, 12.0 equiv). After standard workup, chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 to 98/2) gave (4-(2-bromophenyl)-3-methoxybut-1-yn-1-yl)trimethylsilane **76g** (610.0 g, 44%) as a yellow oil.

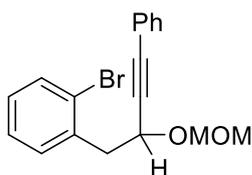
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.23 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.10 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.06 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 0.15 (s, 9H, 3CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 103.6 (C_{alkyne}), 91.8 (C_{alkyne}), 70.9 (CH), 56.7 (OCH₃), 42.1 (CH₂), 0.0 (3CH₃).

IR (neat) ν: 3060, 2958, 2937, 2169, 1471, 1439, 1249, 1098, 1027, 838, 748 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₄H₁₉⁷⁹BrNaOSi 333.0281; Found 333.0271

1-Bromo-2-(2-(methoxymethoxy)-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **77: General procedure GP5**



Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO₂

Molecular Weight: 345.2360

To a solution of 1-(2-bromophenyl)-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75d** (0.752 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added MOMCl (0.6 mL, 7.5 mmol, 3.0 equiv), DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol, 3.0 equiv) and DMAP (0.030 g, 0.25 mmol, 0.1 equiv). After being stirred overnight at rt, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **77** (0.760 g, 88%) as a colorless oil.

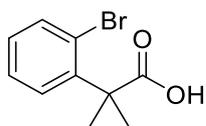
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.39 – 7.33 (m, 3H, CH_{ar}), 7.28 – 7.18 (m, 4H, CH_{ar}), 7.06 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 4.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 3.29 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H, CH₂), 3.21 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H, CH₂), 3.15 (s, 3H, OCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (C_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 131.9 (2CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 122.7 (C_{ar}), 94.25 (OCH₂O), 87.3 (C_{alkyne}), 86.3 (CH_{alkyne}), 65.4 (OCH), 55.5 (OCH₃), 42.5 (CH₂)

IR (neat) v: 3026, 2970, 2933, 1607, 1480, 1458, 1134, 1082, 1067, 754, 702 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇⁷⁹BrNaO₂ 367.0304; Found 367.0296

2.1.3. Synthesis of Family C's substrates 88-91

2-(2-Bromophenyl)-2-methylpropanoic acid 78Chemical Formula: C₁₀H₁₁BrO₂

Molecular Weight: 243.1000

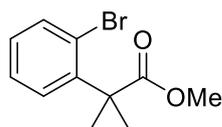
To a solution of diisopropylamine (7.8 mL, 56 mmol, 4.0 equiv) in THF (7 mL) was added dropwise *n*BuLi (41.5 mL, 1.35M in hexane, 56 mmol, 4.0 equiv) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min and was then added dropwise to a solution of 2-bromophenylacetic acid **69** (3.0 g, 14 mmol, 1.0 equiv) in THF (14 mL). The reaction mixture was heated at 45 °C for 1h and MeI (5.2 mL, 84 mmol, 6.0 equiv) was added at 0 °C. After being stirred at rt overnight, the reaction mixture was then quenched by a HCl 4N solution until pH=1 and diluted with EtOAc (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product (1.6 g), a 10:1 mixture of monomethylated/ dimethylated acid **78** was submitted again to the same procedure to obtain a crude dimethylated acid **78** which was used for the following step without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.43 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 1.69 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.7 (C=O), 143.0 (C_{ar}), 134.4 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 124.0 (C_{ar}), 48.0 (C), 26.3 (2CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁷

¹⁵⁷ Kukosha, T.; Trufilkina, N.; Katkevics, M. *Synlett* **2011**, 2011 (17), 2525–2528. doi:10.1055/s-0030-1260328

Methyl 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate 83

Chemical Formula: C₁₁H₁₃BrO₂

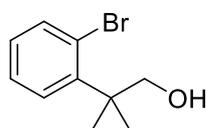
Molecular Weight: 257.1270

To a solution of crude methyl 2-(2-bromophenyl)acetate **73** (23.3 mmol, 1.0 equiv) in THF (220 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of LiHMDS (93.2 mL, 1.0 M in THF, 93.2 mmol, 4.0 equiv). After 2 hours stirring at rt, MeI (5.8 mL, 93.2 mmol, 4.0 equiv) was added to the reaction mixture at rt and stirring was continued for 16 h until the completion of the reaction. The reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product **83** (6.0g, 100%) was used for the following step without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.12 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.68 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.4 (CO), 143.7 (C_{ar}), 134.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 123.8 (C_{ar}), 52.5 (CH₃), 48.1 (C), 26.4 (2CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁹⁰

2-(2-Bromophenyl)-2-methylpropan-1-ol 84

Chemical Formula: C₁₀H₁₃BrO

Molecular Weight: 229.1170

Under Ar, to a solution of crude methyl 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate **83** (1.6 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (18 mL) at -78 °C was added DIBAL (6.5 mL, 1.0 M in toluene, 6.5 mmol, 4.0 equiv) dropwise. After being stirred during 1.5 h at -25 °C, the reaction mixture was quenched by adding a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (20 mL). The mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. The aqueous layer was

extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product **84** was used for the following step without purification.

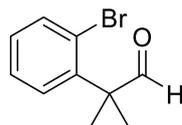
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.28 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.04 (s, 2H, CH₂), 1.51 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C_{ar}), 136.1 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 69.8 (CH₂), 42.4 (C), 25.3 (2CH₃).

HRMS (CI⁺) for C₁₀H₁₃⁷⁹BrNaO [M+Na]⁺: : calcd 251.0042 found 251.0030

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁸

2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanal **85**



Chemical Formula: C₁₀H₁₁BrO

Molecular Weight: 227.1010

To a solution of crude 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropan-1-ol **84** (1.6 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added PCC (690 mg, 3.2 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C. After being stirred during 3h at rt., the reaction mixture was filtered through a pad of celite and silica. The filtrate was then evaporated under vacuum. The crude product **85** was used for the following step without purification.

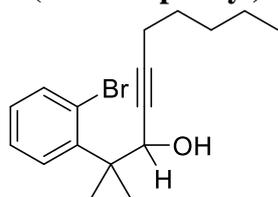
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H, CHO), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 (app. td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 1.52 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.3 (CHO), 142.5 (C_{ar}), 134.6 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 51.95 (C_q), 23.4 (2CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁹

¹⁵⁸ Yang, X.-Y.; Lin, H.-S.; Matsuo, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (24), 16314–16322. doi:10.1021/acs.joc.9b02618

¹⁵⁹ Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martín, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 466–467. doi:10.1021/ja909811t

2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-ol 87a

Chemical Formula: C₁₇H₂₃BrO

Molecular Weight: 323.2740

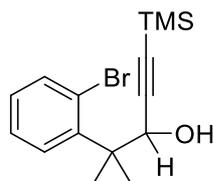
2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-ol **87a** was prepared according to GP2 from a solution of 1-heptyne (2.0 mL, 15.3 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (22.0 mL), *n*BuLi (4.9 mL, 2.5 M in hexane, 12.2 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanal **85** (1.38 g, 6.1 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (10.0 mL). The reaction mixture was warmed to rt for 3h before standard work-up. Crude **87a** (1.90 g, 96% crude yield) was obtained as a yellow oil and used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.26 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.06 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.60 (bs, 1H, CH), 2.16 (td, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H, CH₂), 1.66 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.45 (m, 2H, CH₂), 1.32 – 1.25 (m, 4H, 2CH₂), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C_{ar}), 136.0 (CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 87.1 (C_{alkyne}), 79.2 (C_{alkyne}), 66.7 (CH), 45.4 (C), 31.1 (CH₂), 28.4 (CH₂), 23.9 (CH₃), 23.1 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (neat) v: 3446, 2955, 2929, 2224, 1465, 1421, 1015, 1000, 751, 721 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₃⁷⁹BrNaO 345.0824; Found 345.0836

4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol 87b

Chemical Formula: C₁₅H₂₁BrOSi

Molecular Weight: 325.3210

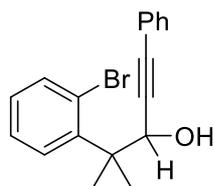
4-(2-Bromophenyl)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol **87b** was prepared according to GP2 from a solution of ethynyltrimethylsilane (3.5 mL, 25.3 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (35.0 mL), *n*BuLi (9.8 mL, 2.06 M in hexane, 20.3 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanal **85** (2.3 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (20.0 mL). Standard work-up and bulb-to-bulb distillation at 150 °C (P= 0.1 mbar) gave **87b** (2.0 g, 61%) as a yellow viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.27 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH), 1.71 (bs, 1H, OH), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H, CH₃), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_{ar}), 136.0 (CH_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 105.0 (C_{alkyne}), 91.1 (C_{alkyne}), 66.9 (CH), 45.2 (C), 23.9 (CH₃), 23.0 (CH₃), -0.03 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 3300, 3046, 2964, 2935, 2171, 1436, 1408, 1247, 1160, 1067, 947, 837, 742 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₁⁷⁹BrNaOSi 347.0437; Found 347.0430

4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol 87c

Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO

Molecular Weight: 329.2370

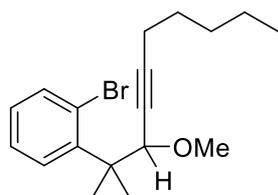
4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** was prepared according to GP2 from a solution of ethynylbenzene (2.4 mL, 22.2 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous Et₂O (30.0 mL), *n*BuLi (8.9 mL, 2.00 M in hexane, 17.8 mmol, 2.0 equiv) and a solution of 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanal **85** (2.02 g, 8.9 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (17.7 mL). Standard work-up and bulb-to-bulb distillation at 215 °C (P = 0.4 mbar) gave **87c** (2.61 g, 89%) as a brown viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.31 – 7.22 (m, 4H, CH_{ar}), 7.09 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.87 (s, 1H, CH), 1.83 (s, 1H, OH), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_{ar}), 136.1 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 88.5 (C_{alkyne}), 86.3 (C_{alkyne}), 67.1 (CH), 45.6 (C), 24.0 (CH₃), 23.3 (CH₃).

IR (neat) *v*: 3405, 3057, 2962, 2924, 1598, 1490, 1383, 1029, 979, 754, 691 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇⁷⁹BrNaO 351.0355; Found 351.0360

1-Bromo-2-(3-methoxy-2-methyldec-4-yn-2-yl)benzene 88a

Chemical Formula: C₁₈H₂₅BrO

Molecular Weight: 337.3010

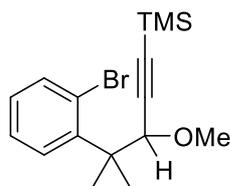
1-Bromo-2-(3-methoxy-2-methyldec-4-yn-2-yl)benzene **88a** was prepared according to GP3 from 2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-ol **87a** (1.73 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (54 mL), NaH (60% in mineral oil, 648 mg, 16.2 mmol, 3.0 equiv) and MeI (1.0 mL, 16.2 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **88a** (1.76 g, 96%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (m, 1H, CH_{ar}), 7.04 (app. td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.12 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.17 (td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H, CH₂), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.44 (m, 2H, CH₂), 1.30 – 1.27 (m, 4H, 2CH₂), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (C_{ar}), 135.7 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 87.8 (C_{alkyne}), 77.4 (C_{alkyne}), 75.9 (CH), 57.4 (OCH₃), 44.8 (C), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 24.3 (CH₃), 23.6 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (neat) ν: 2956, 2929, 2872, 2219, 1464, 1430, 1089, 1015, 755, 745, 656 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₅⁷⁹BrNaO 359.0981; Found 359.0981

(4-(2-Bromophenyl)-3-methoxy-4-methylpent-1-yn-1-yl)trimethylsilane 88b

Chemical Formula: $C_{16}H_{23}BrOSi$

Molecular Weight: 339.3480

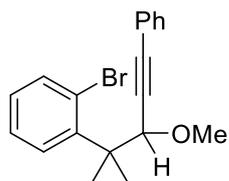
(4-(2-Bromophenyl)-3-methoxy-4-methylpent-1-yn-1-yl)trimethylsilane **88b** was prepared according to GP4 from crude 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol **87b** (1.63 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (30.0 mL), freshly activated molecular sieves 4\AA (5 g), MeI (9.3 mL, 150.0 mmol, 30.0 equiv) and Ag_2O (4.64 g, 20.0 mmol, 4.0 equiv) at rt. After 72 h stirring, the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was then evaporated under vacuum to give crude **88b** (1.53 g, 90%) as a yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.05 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 5.15 (s, 1H, CH), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 0.12 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C $\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2 (C_{ar}), 135.7 (CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 122.0 (C_{ar}), 103.5 (C_{alkyne}), 92.0 (C_{alkyne}), 76.1 (CH), 57.7 (OCH_3), 44.6 (C), 24.2 (CH_3), 23.6 (CH_3), 0.1 ($Si(CH_3)_3$).

IR (neat) ν : 2959, 2935, 2167, 1465, 1423, 1249, 1091, 1014, 838, 756, 722, 653 cm^{-1} .

HRMS (CI^+) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{16}H_{23}^{79}BrNaOSi$ 361.0594; Found 361.0583

1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene 88c

Chemical Formula: C₁₉H₁₉BrO

Molecular Weight: 343.2640

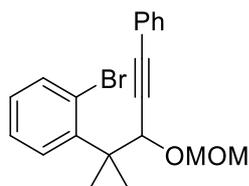
1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** was prepared according to GP3 from 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** (691 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (21 mL), NaH (60% in mineral oil, 252 mg, 6.3 mmol, 3.0 equiv) and MeI (0.39 mL, 6.3 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **88c** (578 mg, 80%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.37 – 7.32 (m, 2H, CH_{ar}), 7.31 – 7.23 (m, 4H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.39 (s, 1H, CH), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.2 (C_{ar}), 135.8 (CH_{ar}), 131.8 (2CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 128.34 (2CH_{ar}), 128.30 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 123.1 (C_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 87.2 (C_{alkyne}), 87.0 (C_{alkyne}), 76.2 (CH), 57.8 (OCH₃), 45.0 (C), 24.4 (CH₃), 23.8 (CH₃).

IR (neat) ν: 3055, 2979, 2930, 2217, 1597, 1489, 1464, 1088, 1014, 847. 752, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₁₉H₁₉⁷⁹BrNaO 365.0511; Found 365.0517

1-Bromo-2-(3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene 89

Chemical Formula: $C_{20}H_{21}BrO_2$

Molecular Weight: 373.2900

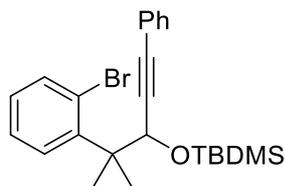
1-Bromo-2-(3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **89** was prepared according to GP5 from a solution of 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** (1.15 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (21 mL), MOMCl (0.80 mL, 10.5 mmol, 3.0 equiv), DIPEA (1.8 mL, 10.5 mmol, 3.0 equiv) and DMAP (42 mg, 0.35 mmol, 0.1 equiv). After standard workup, chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 to 95/5) gave **89** (1.07 g, 82% yield) as a light-yellow viscous oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.55 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.41 – 7.34 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30 – 7.24 (m, 4H, CH_{ar}), 7.06 (m, 1H, CH_{ar}), 5.83 (s, 1H, CH), 4.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2), 4.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2), 3.05 (s, 3H, OCH_3), 1.70 (s, 6H, CH_3).

^{13}C $\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.0 (C_{ar}), 135.8 (CH_{ar}), 131.9 (2 CH_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.3 (2 CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 123.0 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 94.4 (OCH_2), 86.8 (C_{alkyne}), 86.7 (C_{alkyne}), 70.1 (CH), 55.4 (OCH_3), 44.6 (C), 24.4 (CH_3), 23.9 (CH_3).

IR (neat) ν : 2975, 2952, 2886, 2359, 1489, 1158, 1096, 1028, 756, 691 cm^{-1}

HRMS (CI^+) m/z : $[M+K]^+$ Calcd for $C_{20}H_{21}^{79}BrKO_2$ 411.0357; Found 411.0356

((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane**90a**Chemical Formula: C₂₄H₃₁BrOSi

Molecular Weight: 443.5000

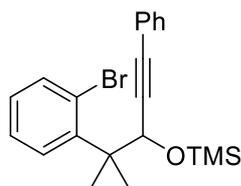
To a solution of 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** (165 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv), and TBSOTf (0.15 mL, 0.65 mmol, 1.3 equiv) at 0 °C. After being stirred overnight at rt, the reaction mixture was then quenched by H₂O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl, dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH 100%) gave **90a** (196 mg, 88%) as a colorless viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.33 – 7.30 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29 – 7.22 (m, 4H, CH_{ar}), 7.04 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.74 (s, 1H, CH), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 0.76 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), -0.06 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C_{ar}), 135.7 (CH_{ar}), 131.5 (2CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 123.5 (C_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 89.9 (C_{alkyne}), 85.4 (C_{alkyne}), 67.2 (CH), 46.0 (C), 25.7 (3CH₃), 23.8 (CH₃), 23.7 (CH₃), 18.1 (SiC), -4.4 (SiCH₃), -5.2 (SiCH₃).

IR (neat) v: 2965, 2937, 2855, 1469, 1423, 1250, 1075, 831, 752, 719 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₂₄H₃₁⁷⁹BrNaOSi 465.1220; Found 465.1216

((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane 90b

Chemical Formula: C₂₁H₂₅BrOSi

Molecular Weight: 401.4190

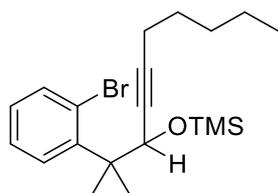
To a solution of 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** (329.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and I₂ (2.5 mg, 10 μmol, 0.01 equiv) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added a solution of HMDS (0.17 mL, 0.8 mmol, 0.8 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) dropwise. After completion of the reaction (TLC monitoring), finely powdered Na₂S₂O₃ (300.0 mg) was added, the mixture was stirred for an additional 30 min and the resulting mixture was filtered through a short pad of silica gel. The filter cake was washed twice with CH₂Cl₂. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave pure product **90b** (400.0 mg, 99%) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.32 – 7.22 (m, 6H, CH_{ar}), 7.05 (m, 1H, CH_{ar}), 5.70 (s, 1H, CH), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 0.07 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C_{ar}), 135.7 (CH_{ar}), 131.6 (2CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.10 (CH_{ar}), 128.07 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 122.3 (C_{ar}), 89.7 (C_{alkyne}), 85.3 (C_{alkyne}), 67.0 (CH), 45.8 (C), 23.8 (CH₃), 23.5 (CH₃), 0.1 (Si-(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 3059, 2957, 2165, 1489, 1466, 1250, 1068, 1014, 876, 834, 751, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+ Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₅⁷⁹BrNaOSi 423.0750; Found 423.0756

((2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane 90c

Chemical Formula: C₂₀H₃₁BrOSi

Molecular Weight: 395.4560

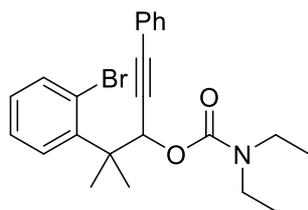
To a solution of 2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-ol **87a** (646.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (4.0 mL) was added distilled Et₃N (0.56 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv) and distilled TMSCl (0.38 mL, 3.0 mmol, 1.5 equiv) at rt and stirred overnight. The reaction mixture was then quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 5.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (10.0 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford crude ((2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane **90c** (790.0 mg, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.22 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.03 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.45 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 2.12 (td, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 2H, CH₂), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.45 – 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.29 – 1.24 (m, 4H, 2CH₂), 0.91 – 0.85 (m, 3H, CH₃), 0.01 (Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.7 (C_{ar}), 135.6 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 122.2 (C_{ar}), 85.7 (CH_{alkyne}), 80.1 (CH_{alkyne}), 66.7 (CH), 45.6 (C), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 23.7 (CH₃), 23.3 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃), 0.05 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) v: 2956, 2931, 2256, 1466, 1430, 1067, 1046, 838, 750 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₁⁷⁹BrNaOSi 417.1220; Found 417.1221

4-(2-Bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl diethylcarbamate 91

Chemical Formula: $C_{23}H_{26}BrNO_2$

Molecular Weight: 428.3700

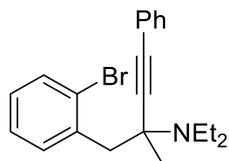
Under Ar, to a solution of 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **16** (1.00 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (13 mL) was added NaH (180 mg, 60% in mineral oil, 4.5 mmol, 1.5 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 1h at rt before addition of diethylcarbamoyl chloride (0.45 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv). After 24 h at reflux, the reaction mixture was cooled to rt and quenched by H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over $NaSO_4$, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 95/5) gave **21** (1.20 g, 93%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 – 7.29 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27 – 7.22 (m, 4H, CH_{ar}), 7.05 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.7$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.81 (s, 1H, CH), 3.23 (bs, 4H, CH_2), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.03 (bs, 6H, 2 CH_3).

^{13}C { 1H } NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9 (C=O), 143.2 (C_{ar}), 136.0 (CH_{ar}), 131.9 (2 CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.2 (2 CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 86.5 (C_{alkyne}), 86.1 (C_{alkyne}), 69.1 (CH), 44.8 (C), 42.0 (CH_2), 41.3 (CH_2), 24.3 (CH_3), 24.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.7 (CH_3).

IR (neat) v: 3059, 2974, 2933, 2362, 1702, 1421, 1268, 1163, 1116, 1059, 987, 754, 658 cm^{-1} .

HRMS (CI^+) m/z: $[M+K]^+$ Calcd for $C_{23}H_{26}^{79}BrKNO_2$ 466.0778; Found 466.0776

2.1.4. Synthesis of Family D's substrate **92****1-(2-bromophenyl)-*N,N*-diethyl-4-phenylbut-3-yn-2-amine **92****

Chemical Formula: C₂₀H₂₂BrN

Molecular Weight: 356.3070

To a microwave vial were added freshly distilled Et₂NH (1.6 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv), a solution of 2-(2-bromophenyl)acetaldehyde **74** (1.99g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.0 mL), ethynylbenzene (3.3 mL, 30.0 mmol, 3.0 equiv), CuBr (287 mg, 2.0 mmol, 0.2 equiv), molecular sieves 4Å (10.0 g) and toluene (10 mL). The mixture was degassed and backfilled with argon. The reaction vessel was sealed and irradiated in the cavity of CEM-Discover microwave reactor at a ceiling temperature of 130 °C and a power of 150 W for 2h. The resulting reaction mixture was cooled to rt, diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 to 97/3) gave 1-(2-bromophenyl)-*N,N*-diethyl-4-phenylbut-3-yn-2-amine **92** (1.98 g, 55%) as a brown viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.38 – 7.31 (m, 3H, CH_{ar}), 7.29 – 7.20 (m, 4H, CH_{ar}), 7.08 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.10 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H, CH), 3.20 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H, CH₂), 3.06 (dd, *J* = 12.9, 9.6 Hz, 1H, CH₂), 2.79 (dq, *J* = 12.9, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.58 (dq, *J* = 12.9, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 131.7 (2CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 88.0 (C_{alkyne}), 85.8 (C_{alkyne}), 53.7 (CH), 45.1 (2CH₂), 40.6 (CH₂), 13.9 (2CH₃).

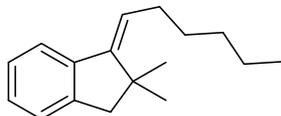
IR (neat) v: 3053, 2965, 2811, 1688, 1594, 1467, 1379, 1063, 1023, 688 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₃⁷⁹BrN 356.1008; Found 356.1006

2.2. Carbolithiation

2.2.1. Carbolithiation of substrates **68**, **76** and **88**: Products **93-99**

(E)-1-hexylidene-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene 93a: General procedure GP6



Chemical Formula: C₁₇H₂₄

Molecular Weight: 228.3790

To a solution of 1-bromo-2-(2,2-dimethylnon-3-yn-1-yl)benzene **68a** (153,5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) was added dropwise *t*BuLi (0.78 mL, 1.41 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) at -78 °C for 15 min. The reaction mixture was then transferred to a constant-temperature bath maintained at the specified temperature (0 °C). After 5h stirring at this temperature, the reaction mixture was then quenched by the addition of deoxygenated anhydrous MeOH (1.0 mL) followed by a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give a crude mixture (114 mg) of **95** (69% NMR yield), **96** (15% NMR yield) and **93a** (16% NMR yield) as a yellow liquid. GC-MS analysis of the mixture confirmed the presence of three compounds of the same molecular weight.

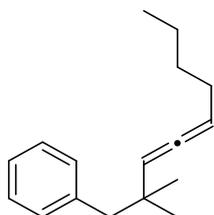
Careful interpretation of the ¹H and ¹³C {¹H} spectra and complementary 2D NMR experiments, in comparison with NMR spectra of pure **95** (synthesis procedure and NMR spectra of **95** are described below), allowed for the tentative attribution of the **93a** and **96** characteristic signals:

Characteristic signals of **93a** in ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.32 – 7.18 (m, 3H, 3CH_{ar}), 5.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{alkene}), 2.85 (s, 2H, CH₂), 2.34 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 1.43 (m, 2H, CH₂), 1.34 (s, 6H, CH₃), 1.36 – 1.24 (m, 4H, CH₂), 0.90 (m, 3H, CH₃).

Characteristic signals of **93a** in ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C), 127.3 (CH_{ar}), 121.1 (CH_{alkene}), 119.9 (CH_{ar}), 49.6 (CH₂), 42.4 (C), 28.80 (2CH₃), 28.0 (CH₂).

The double bond configuration of **93a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.93 ppm and the aryl proton at 7.38 ppm.

(2,2-Dimethylnona-3,4-dien-1-yl)benzene 96 (15% NMR yield) was also detected in carbolithiation of 1-bromo-2-(2,2-dimethylnon-3-yn-1-yl)benzene.



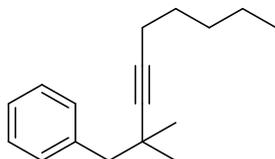
Chemical Formula: C₁₇H₂₄

Molecular Weight: 228.3790

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 – 7.12 (m, 5H, CH_{ar}), 5.14 – 5.02 (m, 2H, CH_{allene}), 2.60 (s, 2H, CH₂), 1.90 (m, 2H, CH₂), 1.53 – 1.24 (m, 4H, 2CH₂), 1.00 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 0.93 – 0.86 (m, 3H, CH₃).

Characteristic signals of **96** in ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.9 (C_{allene}), 120.0 (CH_{allene}), 101.5 (CH_{allene}).

(2,2-Dimethylnon-3-yn-1-yl)benzene 95: General procedure GP7



Chemical Formula: C₁₇H₂₄

Molecular Weight: 228.3790

To a solution of 1-bromo-2-(2,2-dimethylnon-3-yn-1-yl)benzene **68a** (66.8 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (2.5 mL) was added dropwise *t*BuLi (0.34 mL, 1.41 M in pentane, 0.48 mmol, 2.2 equiv) and the stirring was continued for 1h at -78 °C. The reaction mixture was then quenched by the addition of deoxygenated anhydrous MeOH (1.0 mL) followed by a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 2.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give crude **95** (57 mg, quant. crude yield) as a colorless liquid.

PARTIE EXPERIMENTALE

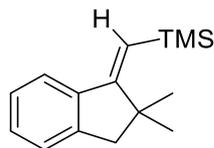
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.25 (m, 4H, CH_{ar}), 7.22 (m, 1H, CH_{ar}), 2.67 (s, 2H, CH_2), 2.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.35 – 1.27 (m, 4H, CH_2), 1.17 (s, 6H, CH_3), 0.90 (m, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (C_{ar}), 130.7 (2CH_{ar}), 127.7 (2CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 87.3 (C_{alkyne}), 81.4 (C_{alkyne}), 49.5 (CH_2), 32.3 (C), 31.2 (CH_2), 29.6 (2CH_3), 29.0 (CH_2), 22.4 (CH_2), 18.9 (CH_2), 14.2 (CH_3).

IR (neat) ν : 2960, 2927, 2859, 1494, 1454, 1380, 1361, 745, 698 cm^{-1} .

HRMS (APCI $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}$ 229.1951; Found 229.1954

(*E*)-((2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 93b



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Si}$

Molecular Weight: 230.4260

Following the general procedure GP6, the title compound was obtained from (4-(2-bromophenyl)-3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)trimethylsilane **68b** (154 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et_2O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.73 mL, 1.50 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (petroleum ether 100%) gave **93b** (93 mg, 80%) as a colorless liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.16 (m, 3H, CH_{ar}), 6.02 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 2.84 (s, 2H, CH_2), 1.32 (s, 6H, CH_3), 0.26 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6 (C), 143.7 (C), 142.5 (C), 128.7 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 121.1 (CH_{ar}), 115.9 ($\text{CH}_{\text{alkene}}$), 48.6 (CH_2), 44.3 (C), 29.2 (2CH_3), 1.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

PARTIE EXPERIMENTALE

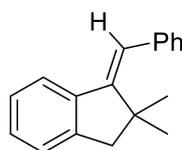
IR (neat) ν : 2953, 2926, 2899, 1593, 1460, 1247, 858, 837, 757, 686 cm^{-1} .

HRMS (APCI⁺) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₃Si 231.1564; Found 231.1563

The double bond configuration of **93b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between

- 1) The alkenyl proton at 6.02 ppm and the aryl proton at 7.48 ppm.
- 2) The Si-(CH₃)₃ protons at 0.26 ppm and the CH₃ protons at 1.32 ppm.

(E)-1-benzylidene-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene 93c



Chemical Formula: C₁₈H₁₈

Molecular Weight: 234.3420

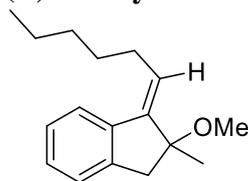
Following the general procedure GP6, the title compound was obtained from 1-bromo-2-(2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **68c** (156 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.73 mL, 1.50 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (petroleum ether 100%) gave **93c** (101 mg, 86%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.33 – 7.31 (m, 4H, CH_{ar}), 7.27 – 7.20 (m, 4H, CH_{ar}), 7.09 (s, 1H, CH_{alkene}), 2.84 (s, 2H, CH₂), 1.20 (s, 6H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.6 (C), 143.4 (C), 142.3 (C), 138.4 (C), 129.4 (2CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.9 (2CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 120.8 (CH_{ar}), 120.5 (CH_{alkene}), 49.8 (CH₂), 44.1 (C), 28.8 (CH₃).

IR (neat) ν : 3073, 3006, 2950, 2921, 2892, 2838, 1463, 1439, 1071, 833, 752, 700 cm^{-1} .

The double bond configuration of **93c** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the aryl protons at 7.33 – 7.31 ppm and the CH₃ protons at 1.20 ppm.

(E)-1-hexylidene-2-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indene 94a

Chemical Formula: C₁₇H₂₄O

Molecular Weight: 244.3780

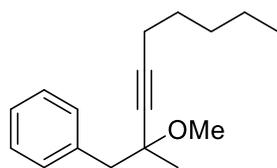
Following the general procedure GP6, the title compound was obtained from 1-bromo-2-(2-methoxy-2-methylnon-3-yn-1-yl)benzene **76a** (161 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.78 mL, 1.41 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at 0 °C for 5 h. Standard work-up gave a crude mixture (122 mg, quantitative transformation) of (2-methoxy-2-methylnon-3-yn-1-yl)benzene **97** (80% NMR yield) and (*E*)-1-hexylidene-2-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **94a** (20% NMR yield) as a yellow liquid.

Careful comparison of the NMR spectra of the pure debrominated compound **97** and the crude product allowed for the attribution of **94a** characteristic signals:

Characteristic signals of 4a in ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (m, 1H, CH_{ar}), 7.31 – 7.18 (m, 3H, CH_{ar}), 5.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{alkene}), 3.22 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 2.58 – 2.47 (m, 2H, CH₂), 1.58 – 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.52 – 1.46 (m, 4H, CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃), 0.90 (m, 3H, CH₃).

Characteristic signals of 4a in ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C), 142.1 (C), 139.8 (C), 127.7 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{alkene}), 126.7 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 84.4 (C-O), 50.6 (OCH₃), 41.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃).

The double bond configuration of **94a** is supported by 2D NOESY and 1D NOE experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.66 ppm and 1) the OCH₃ protons at 3.09 ppm, 2) the CH₃ protons at 0.90 ppm.

(2-Methoxy-2-methylnon-3-yn-1-yl)benzene 97

Chemical Formula: C₁₇H₂₄O

Molecular Weight: 244.3780

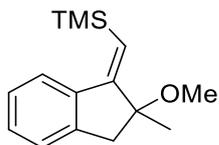
Following the general procedure GP7, the title compound was obtained from 1-bromo-2-(2-methoxy-2-methylnon-3-yn-1-yl)benzene **76a** (161 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.78 mL, 1.41 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) at -78 °C for 1 h. Standard work-up gave crude **97** (122 mg, quant. crude yield) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.19 (m, 5H, CH_{ar}), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 2.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 2.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂), 2.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.49 (m, 2H, CH₂), 1.38 – 1.31 (m, 4H, CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (C_{ar}), 130.9 (2CH_{ar}), 127.8 (2CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 87.3 (C_{alkyne}), 80.9 (C_{alkyne}), 74.3 (C), 51.5 (OCH₃), 47.5 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 25.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (neat) ν: 2954, 2930, 1859, 2240, 1495, 1454, 1368, 1261, 1131, 1088, 753, 698 cm⁻¹

HRMS (APCI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₇H₂₄NaO 267.1719; Found 267.1711

(E)-((2-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 94b:**General procedure GP8**

Chemical Formula: C₁₅H₂₂OSi

Molecular Weight: 246.4250

A solution of TMEDA (0.33 mL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (8.0 mL) was cooled to -78 °C in a flame-dried Schlenk tube under argon. *t*BuLi (1.5 mL, 1.50 M in pentane, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise and an intense yellow solution formed. A solution of (4-(2-bromophenyl)-3-methoxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)trimethylsilane **76b** (325 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (2.0 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred for an additional 15 min at -78 °C. The reaction mixture was then transferred to a constant-temperature bath maintained at the specified temperature (-20 °C). After 5h stirring at this temperature, the reaction mixture was then quenched by the addition of deoxygenated anhydrous MeOH (2.0 mL) followed by a saturated aqueous NH₄Cl solution (10.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 10.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Silica gel chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂ 100/0 to 85/15) gave **94b** (152 mg, 62%).

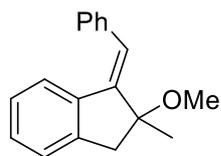
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.28 – 7.23 (m, 3H, CH_{ar}), 5.76 (bs, 1H, CH_{alkene}), 3.28 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 3.11 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃), 0.30 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C), 143.7 (C), 139.8 (C), 128.9 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{alkene}), 85.4 (C), 50.7 (OCH₃), 40.7 (CH₂), 27.7 (CH₃), 0.2 (3CH₃).

IR (neat) *v*: 2950, 2326, 1606, 1462, 1247, 1089, 957, 835, 747, 687 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₂ONaSi 269.1332; Found 269.1319

The double bond configuration of **94b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.76 ppm and 1) the OCH₃ protons at 3.11 ppm, and 2) the CH₃ protons at 1.39 ppm.

(E)-1-benzylidene-2-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indene 94c

Chemical Formula: C₁₈H₁₈O

Molecular Weight: 250.3410

Following the general procedure GP6, the title compound was obtained from 1-bromo-2-(2-methoxy-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76c** (164.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.73 mL, 1.50 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and silica gel chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂ 100/0 to 85/15) gave crude **94c** (129 mg, quant. crude yield) as a yellow oil.

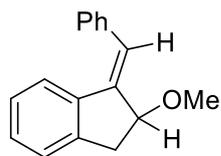
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 7.2, 2H, CH_{ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.31 – 7.21 (m, 3H, CH_{ar}), 7.16 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.65 (bs, 1H, CH_{alkene}), 3.33 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 1.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (C), 143.4 (C), 138.2 (C), 137.8 (C), 128.7 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{alkene}), 85.2 (C-OCH₃), 50.9 (OCH₃), 41.0 (CH₂), 27.8 (CH₃).

IR (neat) ν: 3019, 2968, 2926, 2820, 1461, 1364, 1082, 868, 846, 759, 717 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₈NaO 273.1250; Found 273.1237

The double bond configuration of **94c** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.65 ppm and 1) the OCH₃ protons at 3.23 ppm, and 2) the CH₃ protons at 1.50 ppm.

(E)-1-benzylidene-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-indene 94d

Chemical Formula: C₁₇H₁₆O

Molecular Weight: 236.3140

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4 mL), *t*BuLi (0.7 mL, 1.50 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76d** (158 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂ 100/0 to 85/15) gave **94d** (96 mg, 81% yield).

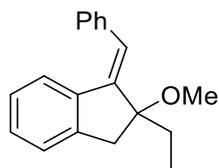
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.40 (m, 2H, CH_{ar}), 7.38 – 7.31 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30 – 7.22 (m, 3H, CH_{ar}), 7.15 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.96 (t, *J* = 7.7, 1H, CH_{ar}), 6.80 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.56 (ddd, *J* = 6.6, 3.8, 1.6 Hz, 1H, CH), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (dd, *J* = 16.1, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 2.97 (dd, *J* = 16.1, 3.8, Hz, 1H, CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C), 142.1 (C), 137.8 (C), 137.6 (C), 128.7 (CH_{ar}), 128.53 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{alkene}), 125.5 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 84.7 (CH), 56.1 (OCH₃), 37.2 (CH₂).

IR (neat) ν: 3021, 2973, 2924, 1717, 1446, 1115, 1074, 758, 718, 695 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₇H₁₆NaO 259.1093; Found 259.1089

The double bond configuration of **94d** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.80 ppm and 1) the CH proton at 4.56 ppm, and 2) the OCH₃ protons at 3.48 ppm.

(E)-1-benzylidene-2-ethyl-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-indene 94e

Chemical Formula: C₁₉H₂₀O

Molecular Weight: 264.3680

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.7 mL, 1.50 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(2-ethyl-2-methoxy-4-phenylbut-3-yn-1-yl)benzene **76e** (165 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂ 100/0 to 85/15) gave **94e** (80 mg (pure), 60% and 21 mg (95% purity), 15% : 75% global yield) as a light-yellow oil.

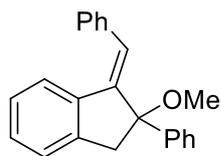
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H, CH_{ar}), 7.39 – 7.33 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.20 (m, 2H, CH_{ar}), 7.14 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.94 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.62 (bs, 1H, CH_{alkene}), 3.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH₂), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 2.91 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH₂), 1.85 (dq, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 1.76 (dq, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C), 143.3 (C), 138.9 (C), 138.0 (C), 128.6 (2CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{alkene}), 124.3 (CH_{ar}), 87.8 (C), 50.6 (OCH₃), 38.5 (CH₂), 33.2 (CH₂), 8.4 (CH₃).

IR (neat) ν: 3021, 2967, 2931, 1616, 1507, 1461, 1070, 923, 760, 716, 695 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₀NaO 287.1406; Found 287.1394

The double bond configuration of **94e** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.62 ppm and 1) the OCH₃ proton at 3.21 ppm, 2) the CH₂ protons at 1.85 and 1.76 ppm, 3) the CH₃ proton at 0.90 ppm.

(E)-1-benzylidene-2-methoxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-indene 94fChemical Formula: C₂₃H₂₀O

Molecular Weight: 312.4120

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.33 mL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (8.0 mL), *t*BuLi (1.6 mL, 1.4 M in pentane, 2.2 mmol, 2.2 equiv) and (4-(2-bromophenyl)-3-methoxybut-1-yne-1,3-diyl)dibenzene **76f** (392 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH /EtOAc 100/0 to 98/2) gave **94f** (250 mg, 80%) as a light-yellow oil.

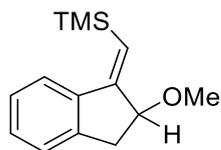
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H, CH_{ar}), 7.43 – 7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.36 – 7.30 (m, 4H, CH_{ar}), 7.30 – 7.26 (m, 3H, CH_{ar}), 7.22 (m, 1H, CH_{ar}), 7.20 (m, 1H, CH_{ar}), 6.99 (m, 1H, CH_{ar}), 6.59 (bs, 1H, CH_{alkene}), 3.51 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂), 3.34 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100MHz, CDCl₃) δ 145.2 (C), 144.7 (C), 143.5 (C), 138.5 (C), 137.6 (C), 129.0 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{alkene}), 126.5 (CH_{ar}), 126.1 (2CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 89.4 (C), 51.8 (OCH₃), 44.8 (CH₂).

IR (neat) ν: 3020, 2929, 2821, 1461, 1075, 926, 839, 755, 694 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+K]⁺ Calcd for C₂₃H₂₀BrKO 351.1146; Found 351.1137

The double bond configuration of **94f** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the alkenyl proton at 6.59 ppm and the OCH₃ proton at 3.33 ppm.

(E)-((2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 94g

Chemical Formula: C₁₄H₂₀OSi

Molecular Weight: 232.3980

A solution of TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in a flame-dried Schlenk tube under argon. *t*BuLi in pentane (0.83 mL, 1.32 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise and an intense yellow solution formed. A solution of ((4-(2-bromophenyl)-3-methoxybut-1-yn-1-yl)trimethylsilane **76g** (155 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred for an additional 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was then transferred to a constant-temperature bath maintained at the specified temperature ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). After 5h stirring at this temperature, the reaction mixture was then quenched by the addition of deoxygenated dry MeOH (2.0 mL) and followed by a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Flash chromatography eluting PE/CH₂Cl₂ (100/0 to 85/15) gave **94g** (52 mg, 90% purity, 40% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.27 – 7.18 (m, 3H, CH_{ar}), 5.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.39 (ddd, $J = 6.5, 4.5, 1.8$ Hz, 1H, CH), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (dd, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 2.87 (dd, $J = 15.9, 4.5$ Hz, 1H, CH₂), 0.27 – 0.24 (m, 9H, Si-(CH₃)₃).

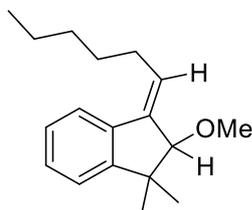
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C), 144.3 (C), 139.4 (C), 128.9 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 123.5 (CH_{alkene}), 85.6 (CH), 56.4 (OCH₃), 36.9 (CH₂), 0.1 (3CH₃).

IR (neat) ν : 2969, 2952, 2930, 1608, 1489, 1248, 1089, 1061, 841, 748, 721, 688 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₁₄H₂₀NaOSi 255.1176; Found 255.1164

The double bond configuration of **94g** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the alkenyl proton at 5.90 ppm and 1) the CH proton at 4.39 ppm, and 2) the OCH₃ proton at 3.44 ppm.

(E)-3-hexylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene 98a



Chemical Formula: C₁₈H₂₆O

Molecular Weight: 258.4050

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous Et₂O (4.0 mL), *t*BuLi (0.78 mL, 1.41 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyldec-4-yn-2-yl)benzene **88a** (169 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at 0 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (petroleum ether 100% / 1% Et₃N) gave **98a** (109 mg, 84%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.5 (m, 1H, CH_{ar}), 7.23 – 7.20 (m, 3H, CH_{ar}), 5.75 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H, CH_{alkene}), 3.85 (app. q, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 2.48 (m, 2H, CH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.44 – 1.34 (m, 4H, CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

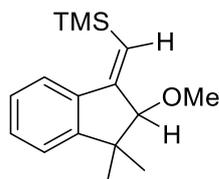
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.1 (C), 138.3 (C), 137.1 (C), 128.0 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{alkene}), 126.7 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 94.0 (CH), 58.4 (OCH₃), 45.4 (C), 31.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (neat) ν: 2956, 2923, 2857, 1465, 1199, 1107, 1094, 1027, 754 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₆NaO 281.1876; Found 281.1874

The double bond configuration of **98a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.75 ppm and 1) the CH proton at 3.85 ppm, and 2) the OCH₃ proton at 3.50 ppm.

(E)-((2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane
98b



Chemical Formula: C₁₆H₂₄OSi

Molecular Weight: 260.4520

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (2.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and crude (4-(2-bromophenyl)-3-methoxy-4-methylpent-1-yn-1-yl)trimethylsilane **88b** (170 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up gave crude **98b** (130 mg, quant.) as a light-yellow oil.

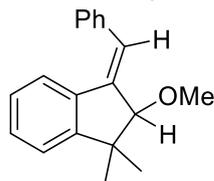
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 – 7.17 (m, 3H, CH_{ar}), 5.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 3.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.1 (C), 153.2 (C), 137.2 (C), 129.1 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{alkene}), 95.0 (CH), 60.0 (OCH₃), 45.1 (C), 26.9 (CH₃), 23.3 (CH₃), 0.3 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 2958, 2927, 1619, 1465, 1247, 1133, 1108, 869, 845, 753, 692 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₄NaOSi 283.1489; Found 283.1479

The double bond configuration of **98b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.83 ppm and 1) the CH proton at 3.92 ppm, and 2) the OCH₃ proton at 3.63 ppm.

(E)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene 98c

Chemical Formula: C₁₉H₂₀O

Molecular Weight: 264.3680

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.07 mL, 0.44 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (2.0 mL), *t*BuLi (0.33 mL, 1.32 M in pentane, 0.44 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (68.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up gave crude **98c** (56 mg, quant.) as a light-yellow oil.

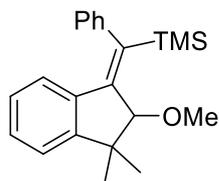
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.34 – 7.30 (m, 2H, CH_{ar}), 7.25 (m, 1H, CH_{ar}), 7.22 – 7.16 (m, 3H, CH_{ar}), 6.97 (m, 1H, CH_{ar}), 6.72 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (C), 140.8 (C), 137.8 (C), 135.7 (C), 128.8 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{alkene}), 122.6 (CH_{ar}), 94.2 (CH), 59.4 (OCH₃), 45.5 (C), 27.4 (CH₃), 23.1 (CH₃).

IR (neat) *v*: 3059, 2959, 2925, 1763, 1753, 1442, 1362, 1107, 1079, 742, 694 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₀NaO 287.1406; Found 287.1387

The double bond configuration of **98c** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.72 ppm and 1) the CH proton at 4.05, 2) the OCH₃ proton at 3.66 ppm.

(Z)-((2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)(phenyl)methyl)trimethylsilane 99a : General procedure GP9

Chemical Formula: C₂₂H₂₈OSi

Molecular Weight: 336.5500

A solution of TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL) was cooled to -78 °C in a flame-dried Schlenk tube under argon. *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise and an intense yellow solution formed. A solution of 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (171.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred for an additional 15 min at -78 °C. The reaction mixture was then transferred to a constant-temperature bath maintained at the specified temperature (-40 °C). After 1h stirring at this temperature, the reaction mixture was then cooled to -78 °C and the corresponding electrophile (freshly distilled TMSCl, 0.32 mL, 2.5 mmol, 5.0 equiv) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O 9/1) gave **99a** (143 mg, 85%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 2H, CH_{ar}), 7.24 (m, 1H, CH_{ar}), 7.14 (d, *J* = 7.6, 1H, CH_{ar}), 7.10 – 7.04 (m, 2H, CH_{ar}), 6.91 (m, 1H, CH_{ar}), 6.75 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.02 (d, *J* = 7.6, 1H, CH_{ar}), 4.37 (s, 1H, CH), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

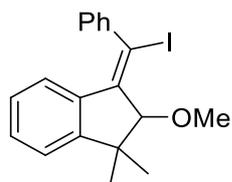
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (C), 149.1 (C), 144.8 (C), 143.4 (C), 138.5 (C), 128.8 (2CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.7 (2CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 125.84 (CH_{ar}), 125.78 (CH_{ar}), 121.9 (CH_{ar}), 91.1 (CH), 56.2 (OCH₃), 45.6 (C), 29.5 (CH₃), 21.8 (CH₃), 0.9 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) *v*: 3057, 2954, 2858, 1605, 1467, 1243, 1082, 833, 754, 713, 699 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₈NaOSi 359.1802; Found 359.1802

The double bond configuration of **99a** is attributed by analogy with compound (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **98a**.

(Z)-3-(iodo(phenyl)methylene)-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene 99b



Chemical Formula: C₁₉H₁₉IO

Molecular Weight: 390.2645

Following the general procedure GP9, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and a solution of 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (171.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 1 h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C and a solution of I₂, 635 mg, 2.5 mmol, 5.0 equiv in toluene (5 mL) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O 99/1 + 1% Et₃N) gave **99b** (164.0 mg, 84%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H, CH_{ar}), 7.15 – 7.09 (m, 2H, CH_{ar}), 6.78 (m, 1H, CH_{ar}), 6.25 (d, *J* = 8.0, 1H, CH_{ar}), 4.23 (s, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃).

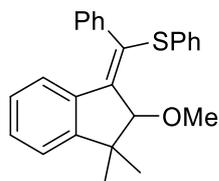
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 50°C) δ 155.0 (C), 147.1 (C), 145.1 (C), 135.9 (C), 129.1 (2CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.3 (broad signal, 2CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 98.5 (CH), 97.5 (C), 59.3 (OCH₃), 46.0 (C), 30.3 (CH₃), 21.05 (CH₃).

IR (neat) ν : 3057, 2953, 2923, 2821, 1464, ,1441, 1096, 1080, 753, 702 cm^{-1} .

HRMS (CI^+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{INaO}$ 413.0373; Found 413.0367

The double bond configuration of **99b** is attributed by analogy with compound (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **98a**.

(Z)-((2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)(phenyl)methyl)(phenyl)sulfane 99c



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{OS}$

Molecular Weight: 372.5260

Following the general procedure GP9, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and a solution of 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (171.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min then at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The reaction mixture was then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of Ph_2S_2 (545.0 mg, 2.5 mmol, 5.0 equiv) in toluene (1 mL) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO_4 , filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O 99/1) gave **99c** (131.0 mg, 70%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.21 (m, 4H, CH_{ar}), 7.15-7.18 (m, 4H, CH_{ar}), 7.05-7.12 (m, 4H, CH_{ar}), 6.79 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 6.31 (dt, $J = 7.9, 0.8$, 1H, CH_{ar}), 4.58 (s, 1H, CH), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.9 (C), 142.9 (C), 138.4 (C), 137.2 (C), 134.9 (C), 133.8 (C), 132.4 (2CH_{ar}), 129.9 (2CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.3 (2CH_{ar}), 127.8

PARTIE EXPERIMENTALE

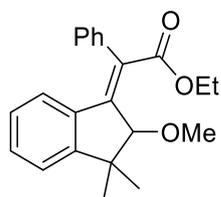
(CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 93.7 (CH), 58.3 (OCH₃), 46.2 (C), 30.8 (CH₃), 20.8 (CH₃).

IR (neat) ν : 3069, 3016, 2949, 2929, 2826, 1464, 1439, 1082, 757, 746, 714, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z : [M+K]⁺ Calcd for C₂₅H₂₄KOS 411.1179; Found 411.1175

The double bond configuration of **99c** is attributed by analogy with compound (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **98a**.

(Z)-(2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)(phenyl)methyl propionate 99d



Chemical Formula: C₂₂H₂₄O₃

Molecular Weight: 336.4310

Following the general procedure GP9, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and a solution of 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (171.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 1h. The reaction mixture was then cooled to -78 °C and freshly distilled ClCO₂Et (0.24 mL, 2.5 mmol, 5.0 equiv) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL) The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O 9/1) gave **99d** (111 mg, 66%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H, CH_{ar}), 7.32 – 7.30 (m, 2H, CH_{ar}), 7.19 - 7.18 (m, 2H, CH_{ar}), 6.83 (m, 1H, CH_{ar}), 6.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.72 (s, 1H, CH), 4.30

– 4.15 (m, 2H, CH₂), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

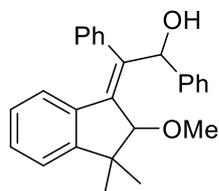
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C=O), 155.0 (C), 146.9 (C), 137.5 (C), 135.8 (C), 130.5 (C), 129.9 (CH_{ar}), 129.3 (2CH_{ar}), 129.0 (2CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 91.0 (CH), 60.9 (CH₂), 59.4 (OCH₃), 46.1 (C), 29.1 (CH₃), 23.5 (CH₃), 14.4 (CH₃).

IR (neat) ν: 3058, 2957, 2861, 1709, 1468, 1441, 1240, 1182, 1084, 1024, 756, 709, 696 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄NaO₃ 359.1618; Found 359.1612

The double bond configuration of **99c** is attributed by analogy with compound (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **98a**.

(*Z*)-2-(2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-1,2-diphenylethan-1-ol
99c



Chemical Formula: C₂₆H₂₆O₂

Molecular Weight: 370.4920

Following the general procedure GP9, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and a solution of 1-bromo-2-(3-methoxy-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **88c** (171.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL), at –78 °C for 15 min then at –40 °C for 1h. The reaction mixture was then cooled to –78 °C and the freshly distilled PhCHO (0.25 mL, 2.5 mmol, 5.0 equiv) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (PE/Et₂O 9/1) gave fractions of 2 diastereoisomers of (*Z*)-2-(2-

PARTIE EXPERIMENTALE

methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-1,2-diphenylethan-1-ol **99e** (136 mg, 73%, 67/33 mixture of diastereoisomers) as a yellow oil.

A pure chromatography fraction of the major diastereoisomer allowed for its full characterization:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of major diastereoisomer δ 7.52 – 7.46 (m, 2H, CH_{ar}), 7.35 – 7.28 (m, 4H, CH_{ar}), 7.27 – 7.22 (m, 3H, CH_{ar}), 7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.10 (td, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.76 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.04 (m, 1H, CH_{ar}), 5.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHOH), 4.40 (s, 1H, CH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) of major diastereoisomer δ 153.7 (C), 142.5 (C), 141.6 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 137.3 (C), 129.7 (2CH_{ar}), 128.9 (2CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.3 (2CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 122.1 (CH_{ar}), 91.1 (CH), 75.5 (CHOH), 58.1 (OCH₃), 46.1 (C), 30.6 (CH₃), 22.0 (CH₃).

IR (neat) ν: 3406, 3058, 2957, 1467, 1443, 1068, 1034, 757, 702 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆NaO₂ 393.1825; Found 393.1819

A minor diastereoisomer-enriched chromatography fraction allowed for its NMR analysis:

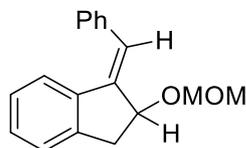
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of minor diastereoisomer in the mixture fraction of 2 diastereoisomers: δ 7.43 – 7.14 (m, 10H), 7.12 – 7.06 (m, 2H, CH_{ar}), 6.74 (m, 1H, CH_{ar}), 6.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.97 (d, *J* = 7.9, 1H, CH-OH), 4.68 (bs, 1H, CH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (m, 1H, OH), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) of minor diastereoisomer in the mixture fraction of 2 diastereoisomers: δ 153.9 (C), 141.6 (C), 141.5 (C), 139.1 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 128.6 (broad signal, 2 CH_{ar}), 128.4 (broad signal, 2 CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.0 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.3 (2CH_{ar}) 125.1 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 90.7 (CH), 74.1 (CHOH), 58.0 (OCH₃), 46.0 (C), 30.6 (CH₃), 22.2 (CH₃).

The double bond configuration of **99e** is attributed by analogy with compound (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene **98a**.

2.2.2. Carbolithiation of OMOM-substrates **77** and **89**; amine **92**; alcohols **75c-b** and **87c**:
Products **101-104** and **106**

(E)-1-benzylidene-2-(methoxymethoxy)-2,3-dihydro-1H-indene 101



Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₂

Molecular Weight: 266.3400

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.81 mL, 1.4 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(2-methoxy-2-methylbut-3-en-1-yl)benzene **77** (173 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH /EtOAc 100/0 to 98/2) gave **101** (97 mg, 72%) as a colorless oil.

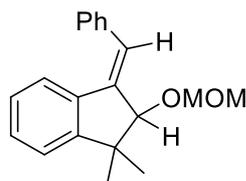
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H, CH_{ar}), 7.37 – 7.31 (m, 2H, CH_{ar}), 7.30 – 7.22 (m, 3H, CH_{ar}), 7.16 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.97 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.81 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 4.88 (ddd, *J* = 6.8, 4.2, 1.7 Hz, 1H, CH), 4.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 3.00 (dd, *J* = 16.0, 4.2 Hz, 1H, CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.3 (C), 142.4 (C), 137.54 (C), 137.50 (C), 128.7 (CH_{ar}), 128.5 (4CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{alkene}), 124.6 (CH_{ar}), 95.3 (OCH₂O), 80.8 (OCH), 55.8 (OCH₃), 38.4 (CH₂).

IR (neat) ν: 3020, 2927, 1720, 1597, 1461, 1144, 1034, 916, 760, 695 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₈NaO₂ 288.1199; Found 288.1193

The double bond configuration of **101** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.81 ppm and 1) the CH proton at 4.88, 2) the OCH₃ proton at 3.48 ppm.

(E)-3-benzylidene-2-(methoxymethoxy)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indene 102

Chemical Formula: C₂₀H₂₂O₂

Molecular Weight: 294.3940

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (5.0 mL), *t*BuLi (0.81 mL, 1.32 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-bromo-2-(3-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-phenylpent-4-yn-2-yl)benzene **89** (186.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up gave crude **102** (117 mg, 79% and 25 mg (80% purity), 14% : 93% global yield) as a light-yellow oil.

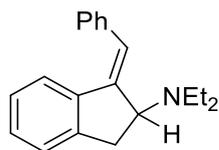
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H, CH_{ar}), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 6.6 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.27 – 7.18 (m, 4H, CH_{ar}), 6.98 (m, 1H, CH_{ar}), 6.71 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH₂), 4.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH₂), 4.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2 (C), 141.0 (C), 137.7 (C), 135.5 (C), 128.9 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{alkene}), 96.9 (OCH₂), 90.5 (CH), 56.0 (OCH₃), 45.2 (C), 26.6 (CH₃), 23.6 (CH₃).

IR (neat) *v*: 3079, 3020, 2957, 1442, 1361, 1154, 1021, 917, 756, 740, 696 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂NaO₂ 317.1512; Found 317.1504

The double bond configuration of **102** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.71 ppm and 1) the OCH₂O protons at 4.96 ppm and 4.86 ppm, 2) the CH proton at 4.40 ppm, 3) the OCH₃ proton at 3.52 ppm.

(E)-1-benzylidene-N,N-diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine 103

Chemical Formula: C₂₀H₂₃N

Molecular Weight: 277.4110

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.33 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (8.0 mL), *t*BuLi (1.7 mL, 1.32 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 1-(2-bromophenyl)-*N,N*-diethyl-4-phenylbut-3-yn-2-amine **92** (356 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. After standard work-up, flash chromatography eluting CyH/EtOAc (100/0 to 98/2) gave **103** (196 mg, 70%) as a brown oil.

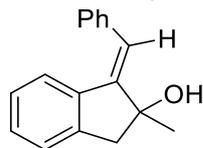
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H, CH_{ar}), 7.37 – 7.31 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28 – 7.18 (m, 3H, CH_{ar}), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.82 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.33 (m, 1H, CH), 3.02 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 2.87 (dd, *J* = 16.0, 8.2 Hz, 1H, CH₂), 2.76 (dq, *J* = 12.9, 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.47 (dq, *J* = 12.9, 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (C), 143.5 (C), 139.2 (C), 138.8 (C), 128.5 (3CH_{ar}), 128.49 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{alkene}), 66.1 (CH), 44.3 (2CH₂), 29.8 (CH₂), 14.1 (2CH₃).

IR (neat) v: 3057, 3020, 2965, 2929, 1597, 1461, 1444, 1380, 1294, 1068, 935, 857, 770, 736, 696 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₄N 278.1903; Found 278.1899

The double bond configuration of **103** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.82 ppm and 1) the CH proton at 4.33 ppm, 2) the CH₂ proton at 2.76 ppm, 3) the CH₃ proton at 1.12 ppm.

(E)-1-benzylidene-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 104

Chemical Formula: C₁₇H₁₆O

Molecular Weight: 236.3140

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.26 mL, 1.8 mmol, 3.5 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (1.4 mL, 1.26 M in pentane, 1.8 mmol, 3.5 equiv) and 1-(2-bromophenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol **75c** (158 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at 25 °C overnight. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH/EtOAc 100/0 to 90/10) gave **104** (20 mg, 17%) as a colorless oil.

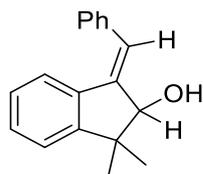
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 2H, CH_{ar}), 7.38 – 7.32 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 (m, 2H, CH_{ar}), 7.18 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.98 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.76 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.16 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 3.11 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 1.93 (s, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (C), 142.9 (C), 137.6 (C), 137.5 (C), 128.9 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{alkene}), 80.9 (C), 47.7 (CH₂), 28.5 (CH₃).

IR (neat) *v*: 3394, 3386, 2959, 2922, 1442, 1135, 1099, 1070, 757, 695 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₇H₁₆NaO 259.1093; Found 259.1097

The double bond configuration of **104** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the alkenyl proton at 6.76 ppm and the CH₃ protons at 1.54 ppm.

(E)-3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 106

Chemical Formula: C₁₈H₁₈O

Molecular Weight: 250.3410

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.10 mL, 0.66 mmol, 3.3 equiv) in anhydrous toluene (1.5 mL), *t*BuLi (0.5 mL, 1.32 M in pentane, 0.66 mmol, 3.3 equiv) and 4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol **87c** (65.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at 0 °C for 5h. Standard work-up and flash chromatography (CyH/EtOAc 95/5) gave **106** (20 mg, 40% and 28.5 mg (71% purity), 50% : 80% global yield) as a viscous light-yellow liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.40 (m, 2H, CH_{ar}), 7.36 – 7.29 (m, 2H, CH_{ar}), 7.29 – 7.19 (m, 4H, CH_{ar}), 7.00 (m, 1H, CH_{ar}), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH), 1.87 (s, 1H, OH), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7 (C), 143.5 (C), 137.5 (C), 135.4, (C) 129.1 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{alkene}), 122.9 (CH_{ar}), 84.8 (CH), 45.3 (C), 25.5 (CH₃), 23.2 (CH₃).

IR (neat) v: 3338, 3055, 2965, 2925, 1442, 1134, 1098, 1070, 756, 745, 704 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₁₈NaO 273.1250; Found 273.1241

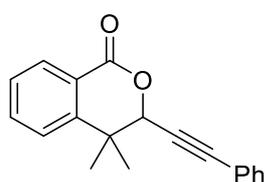
The double bond configuration of **106** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the alkenyl proton at 6.73 ppm and the CH proton at 4.46 ppm.

(E)-3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 106 can also be obtained by the following procedure: To a solution of *(E)*-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane **30** (48.3 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.5 mL) was added

dropwise TBAF (0.15 mL, 1M in THF, 0.225 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to rt until the completion of the reaction (TLC monitoring). A saturated aqueous NH₄Cl solution (2 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 2.0 mL). The combined organic phases were washed with brine (2.0 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Silica gel chromatography (CyH/EtOAc 95/5) gave **106** (30.0 mg, 80%) as a viscous light-yellow liquid.

2.2.3. Carbolithiation of carbamate substrate **91** : Product **116**

4,4-Dimethyl-3-(phenylethynyl)isochroman-1-one **116**



Chemical Formula: C₁₉H₁₆O₂

Molecular Weight: 276.3350

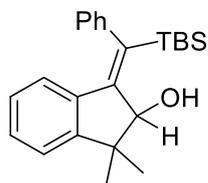
Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (5.0 mL), *t*BuLi (0.78 mL, 1.41 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and 4-(2-Bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl diethylcarbamate **91** (214 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH/EtOAc 9/1) gave **116** (106 mg, 76%) as a viscous yellow oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (m, 1H, CH_{ar}), 7.62 (m, 1H, CH_{ar}), 7.46 – 7.36 (m, 4H, CH_{ar}), 7.34 – 7.23 (m, 3H, CH_{ar}), 5.21 (s, 1H, CH), 1.53 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C=O), 147.7 (C_{ar}), 134.5 (CH_{ar}), 132.0 (2CH_{ar}), 130.8 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 121.9 (C_{ar}), 88.1 (C_{alkyne}), 83.4 (C_{alkyne}), 77.4 (CH), 38.3 (C), 25.4 (CH₃), 23.9 (CH₃).

IR (neat) ν: 3065, 2970, 2231, 1723, 1603, 1489, 1352, 1322, 1260, 1236, 1099, 1065, 754, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆NaO₂ 299.1043; Found 299.1042

2.2.4. Carbolithiation of silyl ether substrates **91** : Products **122 – 123, 127, 130 and 134****(Z)-3-((tert-butyldimethylsilyl)(phenyl)methylene)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 123a**Chemical Formula: C₂₄H₃₂OSi

Molecular Weight: 364.6040

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.07 mL, 0.44 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (2.0 mL), *t*BuLi (0.33 mL, 1.32 M in pentane, 0.44 mmol, 2.2 equiv) and ((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **91a** (88.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH /EtOAc 100/0 to 98/2) gave **123a** (58 mg, 79%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 1H, CH_{ar}), 7.30 – 7.23 (m, 2H, CH_{ar}), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.93 (m, 1H, CH_{ar}), 6.76 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH), 1.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.39 (s, 3H, Si-CH₃), 0.06 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (C), 153.7 (C), 144.7 (C), 141.6 (C), 138.0 (C), 129.1 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 83.6 (CH), 46.5 (C), 30.1 (CH₃), 28.1 (3CH₃), 20.4 (CH₃), 19.2 (Si-C), -2.0 (Si-CH₃), -2.6 (Si-CH₃).

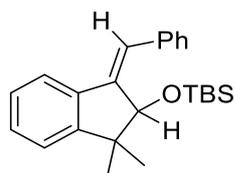
IR (neat) ν: 3394, 3058, 2949, 2856, 1466, 1271, 1031, 998, 827, 802, 757, 702 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₄H₃₂NaOSi 387.2115; Found 387.2104

PARTIE EXPERIMENTALE

The double bond configuration of **123a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the CH proton at 4.51 ppm and 1) the Si-C(CH₃)₃ proton at 0.97 ppm and 2) the Si-CH₃ protons at 0.39 ppm and 0.06 ppm.

Various amounts of **(Z)-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane 122a** were detected in the carbolithiation of **91a**



Chemical Formula: C₂₄H₃₂OSi

Molecular Weight: 364.6040

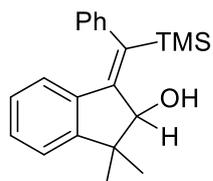
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.60 (m, 2H, CH_{ar}), 7.53 (m, 1H, CH_{ar}), 7.42 – 7.35 (m, 2H, CH_{ar}), 7.31 – 7.24 (m, 3H, CH_{ar}), 7.20 (m, 1H, CH_{ar}), 7.03 (bs, 1H, CH_{alkene}), 4.84 (bs, 1H, CH), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 3H, CH₃), 0.81 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), -0.18 (s, 3H, Si-CH₃), -0.65 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (C), 143.9 (C), 140.0 (C), 137.4 (C), 129.3 (2CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 120.7 (CH_{alkene}), 83.3 (CH), 47.9 (C), 30.1 (CH₃), 26.0 (3CH₃), 20.8 (CH₃), 18.8 (Si-C), -3.5 (Si-CH₃), -3.8 (Si-CH₃).

IR (neat) v: 3064, 2955, 2927, 2855, 1506, 1360, 1339, 1099, 1079, 833, 773, 695 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [2M+Na]⁺ Calcd for C₄₈H₆₄NaO₂Si₂ 751.4337; Found 751.4339

The double bond configuration of **122a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the aryl protons at 7.64-7.60 ppm and 1) the CH proton at 4.84 ppm, 2) the Si-C(CH₃)₃ protons at 0.81 ppm and 3) the Si-CH₃ protons at -3.5 ppm.

(Z)-1,1-dimethyl-3-(phenyl(trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 123b

Chemical Formula: C₂₁H₂₆OSi

Molecular Weight: 322.5230

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.07 mL, 0.44 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (2.0 mL), *t*BuLi (0.33 mL, 1.32 M in pentane, 0.44 mmol, 2.2 equiv) and ((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane **91b** (80.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -20 °C for 5 h. After standard work-up, silica gel chromatography (CyH /EtOAc 100/0 to 98/2) gave **123b** (45 mg, 69%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 1H, CH_{ar}), 7.34 – 7.24 (m, 2H, CH_{ar}), 7.19 (m, 1H, CH_{ar}), 7.15 – 7.10 (m, 2H, CH_{ar}), 6.87 (bs, 1H, CH_{ar}), 6.78 (app t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 1.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 0.20 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ 153.4 (C), 152.1 (C), 144.1 (C), 143.5 (C), 137.7 (C), 128.9 (broad signal, 2CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.4 (broad signal, 2CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 83.2 (CH), 46.0 (C), 29.6 (CH₃), 20.7 (CH₃), 0.62 (Si-(CH₃)₃).

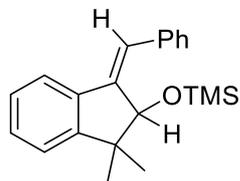
IR (neat) v: 3509, 3052, 2970, 2951, 1612, 1463, 1244, 1027, 988, 835, 755, 700 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₆NaOSi 345.1645; Found 345.1627

The double bond configuration of **123b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the CH proton at 4.54 ppm and the Si-(CH₃)₃ protons at 0.20 ppm.

PARTIE EXPERIMENTALE

Various amounts of **(Z)-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane 122b** were detected in the carbolithiation of ((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane **91b**



Chemical Formula: C₂₁H₂₆OSi

Molecular Weight: 322.5230

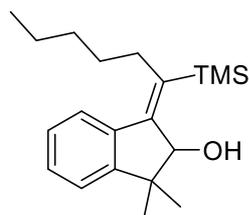
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.56 (m, 1H, CH_{ar}), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.32 – 7.26 (m, 3H, CH_{ar}), 7.23 (m, 1H, CH_{ar}), 7.10 (s, 1H, CH_{alkene}), 4.92 (s, 1H, CH), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃), -0.15 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.3 (C), 143.9 (C), 139.6 (C), 137.4 (C), 129.2 (2CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{alkene}), 122.9 (CH_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 82.9 (CH), 47.5 (C), 29.9 (CH₃), 21.4 (CH₃), 1.2 (Si-(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 3064, 2953, 2923, 1470, 1248, 1100, 1080, 835, 750, 694 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₆NaOSi 345.1645; Found 345.1649

The double bond configuration of **122b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the aryl protons at 7.59 ppm and 1) the CH proton at 4.92 ppm and 2) the Si(CH₃)₃ protons at -0.15 ppm.

(Z)-1,1-dimethyl-3-(1-(trimethylsilyl)hexylidene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol 123c

Chemical Formula: C₂₀H₃₂OSi

Molecular Weight: 316.5600

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.13 mL, 0.88 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (3.0 mL), *t*BuLi (0.63 mL, 1.39 M in pentane, 0.88 mmol, 2.2 equiv) and ((2-(2-bromophenyl)-2-methyldec-4-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane (158.2 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) **91c**, at -78 °C for 15 min then at 0 °C for 5 h. After standard work-up, flash chromatography eluting CyH /EtOAc (100/0 to 95/5) gave **123c** (90 mg, 71%) as a white solid.

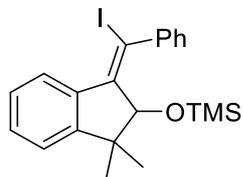
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.31 – 7.18 (m, 3H, CH_{ar}), 4.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH), 2.59 (m, 1H, CH₂), 2.43 (m, 1H, CH₂), 1.58 – 1.42 (m, 4H, 2CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.38 – 1.29 (m, 2H, CH₂), 1.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 – 0.92 (m, 3H, CH₃), 0.30 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (C), 151.1 (C), 142.0 (C), 138.1 (C), 128.4 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 84.2 (CH), 46.1 (C), 32.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 28.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 20.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 0.91 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) *v*: 3362, 2955, 2928, 1468, 1380, 1247, 1065, 1050, 860, 735 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₂NaOSi 339.2115; Found 339.2114

The double bond configuration of **123c** is supported by 2D NOESY experiment which reveals a correlation between the CH proton at 5.3 ppm and the Si-(CH₃)₃ protons at 0.30 ppm.

(E)-((3-(iodo(phenyl)methylene)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane 127Chemical Formula: C₂₁H₂₅IOSi

Molecular Weight: 448.4195

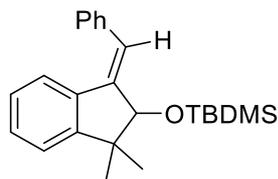
Following the general procedure GP9, the title compound was obtained from TMEDA (0.66 mL, 4.4 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (20.0 mL), *t*BuLi (3.3 mL, 1.32 M in pentane, 4.4 mmol, 2.2 equiv) and a solution of ((4-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)trimethylsilane **91b** (802 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL), at –78 °C 15 min then –70 °C 5h. The reaction mixture was then cooled to –78 °C and a solution of I₂ (2.54 g, 10.0 mmol, 5.0 equiv) in toluene (33.0 mL) was added. The reaction mixture was warmed to rt and quenched by the addition of a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (33.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 99/1 + 1% Et₃N) gave, as the most 35-enriched fraction, 100 mg of a 87:13 molar mixture of **127** (10% calculated yield) and (*Z*)-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane **122b** as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (m, 1H, CH_{ar}), 7.46 – 7.38 (m, 4H, CH_{ar}), 7.38 – 7.34 (m, 2H, CH_{ar}), 7.28 (m, 1H, CH_{ar}), 7.22 (m, 1H, CH_{ar}), 4.54 (s, 1H, CH), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), -0.23 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C), 148.8 (C), 145.6 (C), 138.1 (C), 129.6 (CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 93.7 (C), 85.1 (CH), 46.4 (C), 28.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 0.61 (Si-(CH₃)₃).

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd C₂₁H₂₅INaOSi 471.0612; Found 471.0615

The double bond configuration of **127** is attributed by analogy with compound **122b**

(E)-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane 130a

Chemical Formula: C₂₄H₃₂OSi

Molecular Weight: 364.6040

To a solution of (*Z*)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)(phenyl)methylene)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol **123a** (26.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 8.4 mg, 0.21 mmol, 3.0 equiv). After 3h stirring at room temperature, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x1 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give crude **130a** (26.0 mg, quant.) as a light-yellow oil.

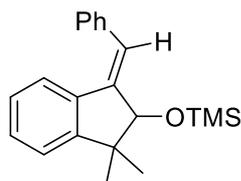
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H, CH_{ar}), 7.37 – 7.28 (m, 2H, CH_{ar}), 7.27 – 7.18 (m, 4H, CH_{ar}), 7.00 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 2.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.03 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.24 (s, 3H, Si-CH₃), 0.19 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (C), 143.2 (C), 138.0 (C), 135.6 (C), 128.6 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{alkene}), 84.7 (CH), 45.6 (C), 26.2 (3CH₃), 25.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 18.5 (Si-C), -3.9 (Si-CH₃), -4.0 (Si-CH₃).

IR (neat) ν: 3073, 2958, 2926, 2855, 1472, 1445, 1253, 1143, 1075, 899, 773, 699 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₄H₃₂NaOSi 387.2115; Found 387.2101

The double bond configuration of **130a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.57 ppm and 1) the CH proton at 4.46 ppm, 2) the Si-C(CH₃)₃ protons at 1.03 ppm and 3) the Si-CH₃ protons at 0.24 ppm and 0.19 ppm.

(E)-((3-benzylidene-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane 130b

Chemical Formula: C₂₁H₂₆OSi

Molecular Weight: 322.5230

To a solution of (*Z*)-1,1-dimethyl-3-(phenyl(trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ol **123b** (49 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.5 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 18 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv). After 3 hours at room temperature, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (1.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 1.0 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 95/5) gave **130b** (30 mg, 61%) as a light-yellow oil.

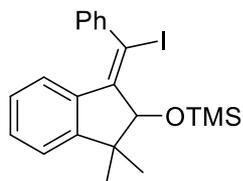
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_{ar}), 7.24 – 7.19 (m, 4H, CH_{ar}), 6.99 (m, 1H, CH_{ar}), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃), 0.27 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (C), 143.0 (C), 137.9 (C), 135.5 (C), 128.7 (CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.4 (2CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 122.3 (CH_{alkene}), 84.9 (CH), 45.4 (C), 25.0 (CH₃), 24.0 (CH₃), 0.7 (Si-(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 3021, 2957, 2924, 1250, 1146, 1106, 1075, 903, 836, 741, 697 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd C₂₁H₂₆NaOSi 345.1645; Found 345.1642

The double bond configuration of **130b** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.54 ppm and 1) the CH proton at 4.47 ppm, 2) the Si-(CH₃)₃ protons at 0.27 ppm.

(Z)-((3-(iodo(phenyl)methylene)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)trimethylsilane 134Chemical Formula: C₂₁H₂₅IOSi

Molecular Weight: 448.4195

To a solution of (Z)-1,1-dimethyl-3-(phenyl(trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol **123b** (64.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) and 2,6-lutidine (0.032 mL, 0.28 mmol, 1.4 equiv) in hexafluoroisopropanol (4.0 mL) was added portionwise *N*-iodosuccinimide (67.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. After 5 min, the reaction was quenched by H₂O (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5.0 mL). The combined organic phases were washed respectively with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (5.0 mL), HCl 1M (5.0 mL), H₂O (5.0 mL) and a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give crude **134** (89.0 mg, quant. yield) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H, CH_{ar}), 7.13 – 7.11 (m, 2H, CH_{ar}), 6.81 (m, 1H, CH_{ar}), 6.27 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.64 (s, 1H, CH), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ 155.4 (C), 149.1 (C), 144.8 (C), 135.8 (C), 129.1 (2CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.3 (broad signal, 2CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 95.9 (C), 93.8 (CH), 46.4 (C), 29.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 1.7 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 2955, 2924, 2862, 1248, 1100, 1079, 877, 837, 750, 698 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₅INaOSi 471.0612; Found 471.0610

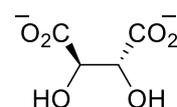
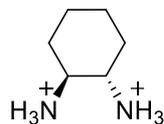
The double bond configuration of **134** is attributed by analogy with its starting material, compound **123b** and by comparison with its isomers **127**.

3. Desymmetrization of diynes by reaction of carbolithiation

3.1. Chiral ligands synthesis

3.1.1. Diamine ligands *ent*-L28 and L29

(1*S*, 2*S*)- 1,2-diaminocyclohexane tartrate **169**¹⁶⁰



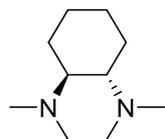
Chemical Formula : C₁₀H₂₀N₂O₆

Molecular Weight : 264.28

D-(+)-Tartaric acid (7.5 g, 50.0 mmol, 0.5 equiv) was added portionwise to a solution of racemic *trans*-cyclohexane-1,2-diamine **168** (12.0 mL, 100.0 mmol, 1.0 equiv) in water (20.0 mL). The solution was heated to 90 °C and when all material had dissolved, glacial acetic acid (10.0 mL) was added dropwise. The temperature was maintained under stirring at 90 °C for 1h. After cooling to room temperature, the precipitate was filtered and washed with ice-cooled water (2×30 mL) and methanol (3×30 mL) and oven-dried (12h at 80 °C) to give (*S,S*)- 1,2-diaminocyclohexane tartrate **169** (9.5 g, 36%) as a white solid.

¹H NMR (200 MHz, D₂O) δ: 4.29 (s, 2H, CH), 3.36-3.31 (m, 2H, CH), 2.15-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.76 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.25 (m, 4H, 2CH₂).

¹⁶⁰ Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (18), 2763–2769. doi:10.1016/S0957-4166(03)00586-X

(1*S*, 2*S*)-*N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-tetramethylcyclohexane-1,2-diamine *ent*-L28 ¹⁶¹Chemical Formula : C₁₀H₂₂N₂

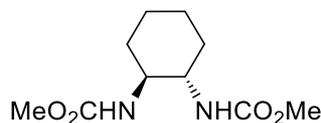
Molecular Weight : 170.30

A mixture of (*S,S*)-1,2-diaminocyclohexane tartrate **169** (9.49 g, 36 mmol, 1.0 equiv), formaldehyde (37% aqueous solution, 27 mL, 360 mmol, 10.0 equiv) and formic acid (88% aqueous solution, 14 mL, 360 mmol, 10.0 equiv) was heated overnight at 100 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The pH was adjusted to pH 12 with an aqueous NaOH solution (2M) and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried over Na₂SO₄. Distillation under reduced pressure gave (*S,S*)-1,2-diamine *ent*-L28 (5.24 g, 85%) as a colorless oil. B.p. = 80 °C at 0.1 mbar.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.39-2.37 (m, 2H, 2CH), 2.27 (s, 12H, 4CH₃), 1.84-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.18-1.06 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 64.0 (2CH), 40.3 (4CH₃), 25.8 (2CH₂), 23.1 (2CH₂).

[α]_D²⁰ : 63.0 (c = 1.09, CHCl₃). (lit.¹⁶² [α]_D²⁰ of L28 : -62.9 (c = 1.05, CHCl₃)).

(1*S*, 2*S*)-dimethylcyclohexane-1,2-diylldicarbamate 169' ¹⁶³Chemical Formula : C₁₀H₁₈N₂O₄

Molecular Weight : 230.26

¹⁶¹ Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (24), 5567–5572. doi:10.1021/ja970029b

¹⁶² Cabello, N.; Kizirian, J.-C.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (22), 4835–4842. doi:10.1002/ejoc.200500447

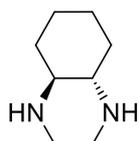
¹⁶³ Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1409–1412. doi:10.1021/ol800109s

PARTIE EXPERIMENTALE

To a stirred suspension of (*S,S*)-1,2-diaminocyclohexane tartrate **169** (4.35 g, 16.5 mmol, 1.0 equiv) in toluene (22 mL) at 0 °C were added a solution of NaOH (5.33 g, 133 mmol, 8 equiv) in water (9 mL) and methyl chloroformate (2.7 mL, 35 mmol, 2.1 equiv). The resulting gel-like precipitate was stirred at room temperature for 48 h, prior to addition of CHCl₃ (22 mL). The solids were removed by filtration and washed with CHCl₃ (2×11 mL). Water (11 mL) was added to the filtrate and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (2×22 mL). The combined organic layers were dried over K₂CO₃, filtered and concentrated under vacuum to give the crude carbamate **169'** (2.81 g, 86%) as a white solid.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 5.05 (bs, 2H, 2NH), 3.63 (s, 6H, 2OCH₃), 3.40-3.36 (m, 2H, 2CH), 2.09-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.11 (m, 4H, 2CH₂).

(1*S*, 2*S*)-*N*¹,*N*²-dimethylcyclohexane-1,2-diamine **170** ¹⁶³

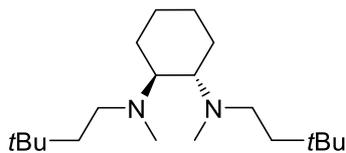


Chemical Formula : C₈H₁₈N₂

Molecular Weight : 142.24

A solution of the crude (*1R*, *2R*)-dimethylcyclohexane-1,2-diyldicarbamate **169'** (2.81 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (25 mL) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH₄ (2.31 g, 61 mmol, 5.0 equiv) in THF (20 mL) at 0 °C under argon. The resulting suspension was stirred under reflux for 40 h, cooled to 0 °C and diluted with Et₂O (16 mL). After the portionwise addition of Na₂SO₄·10H₂O (5.0 equiv), the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solids were removed by filtration through a pad of celite and washed with 25 :1 CH₂Cl₂ : MeOH (2×16 mL). The filtrate was dried over K₂CO₃, filtered and concentrated under vacuum to give crude (*1S*, *2S*)-*N*¹,*N*²-dimethylcyclohexane-1,2-diamine **170** (1.61 g, 93%) as a yellow oil.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 2.37 (s, 6H, 2CH₃), 2.12-2.04 (m, 2H, 2CH), 2.02-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.27-1.13 (m, 2H, CH₂), 1.01-0.84 (m, 2H, CH₂).

(1*S*, 2*S*)-*N*¹,*N*²-bis(3,3-dimethylbutyl)-*N*¹,*N*²-dimethylcyclohexane-1,2-diamine **L29** ¹⁶⁰Chemical Formula : C₂₀H₄₂N₂

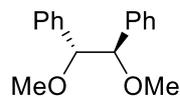
Molecular Weight : 310.56

A solution of *tert*-butylacetyl chloride (3.2 mL, 23.1 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added dropwise to a stirred biphasic mixture of crude (1*R*, 2*R*)-*N*¹,*N*²-dimethylcyclohexane-1,2-diamine **170** (1.6 g, 11.3 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) and NaOH (2.1 g, 52.6 mmol, 4.6 equiv) in water (7.5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5 × 15 mL). The combined organic extracts were dried over K₂CO₃ and evaporated under reduced pressure to give the crude bis-amide as a pale yellow solid. A solution of the crude bis-amide in THF (16 mL) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH₄ (1.9 g, 56.5 mmol, 5.0 equiv) in THF (16 mL) at 0 °C under argon. The resulting suspension was stirred under reflux for 48 h, cooled to 0 °C and diluted with Et₂O (15 mL). After the portionwise addition of Na₂SO₄ · 10H₂O (5.0 equiv), the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solids were removed by filtration through a pad of celite and washed with 25:1 CH₂Cl₂ : MeOH (2 × 16 mL). The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford crude product as a yellow oil. Purification by bulb-to-bulb distillation gave diamine **L29** (1.7 g, 68%) as a colorless oil. B.p. = 130 °C at 8.10⁻² mbar.

[α]_D²⁰ : 35.0 (c = 1.0, CHCl₃). (lit.¹⁶³ [α]_D²⁰ of *ent*-**L29**: -38.1 (c = 1.0, CHCl₃)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.56-2.33 (m, 6H, 2CH₂ + 2CH), 2.24 (s, 6H, 2CH₃), 1.79-1.69 (m, 4H, 2CH₂), 1.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H, 2CH₂), 1.23-1.03 (m, 4H, 2CH₂), 0.90 (s, 18H, 2C(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 63.0 (2CH), 50.3 (2CH₂), 42.4 (2CH₂), 37.2 (2CH₃), 30.0 (2C), 29.9 (6CH₃), 26.1 (2CH₂), 25.5 (2CH₂).

3.1.2. Diether ligand *ent*-L32**(1*R*, 2*R*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane *ent*-L32** ¹⁶⁴Chemical Formula : C₁₆H₁₈O₂

Molecular Weight : 242.31

A solution of (1*R*, 2*R*)-hydrobenzoin 171 (5.5 g, 25.7 mmol, 1.0 equiv) in THF (64 mL) was added under argon to a stirred suspension of NaH (6.2 g, 154.2 mmol, 6.0 equiv) in THF (128 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1h at rt, after which MeI (9.6 mL, 154.2 mmol, 6.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. After being stirred for 12h at rt, the reaction mixture was quenched with NaOH 2M (65 mL) and vigorously stirred for 2h at rt. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Recrystallization (petroleum ether) afforded (1*R*, 2*R*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane *ent*-L32 (5.52 g, 89%) as a white solid.

$[\alpha]_D^{25}$: - 16.5 (c 1.39, CHCl₃) (lit.¹⁶⁴ $[\alpha]_D^{25}$: - 14.1 (c 1.39, CHCl₃)).

Mp : 97-99 °C (lit.¹⁶⁴ 99-100 °C).

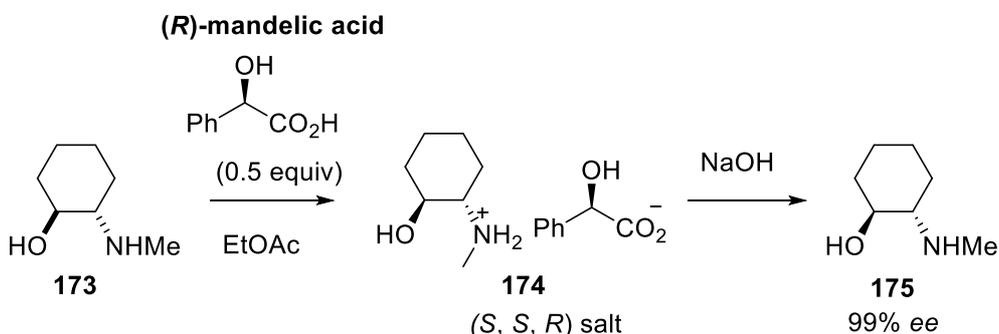
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.20-7.10 (m, 6H, H_{Ar}), 7.03-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 4.31 (s, 2H, 2CH), 3.28 (s, 6H, 2OCH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 138.4 (2C), 128.0 (8CH), 127.7 (2CH), 87.8 (2CH), 57.3 (2OCH₃).

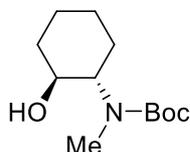
¹⁶⁴ Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (25), 9351–9357. doi:10.1021/jo9813181

3.1.3. Aminoether ligands **L33a** and **L35b**

(1*S*,2*S*)-2-(methylamino)cyclohexanol **175** was prepared by resolution of (±)-2-(methylamino)cyclohexanol **173** with (*R*)-mandelic acid :



To a solution of racemic 2-(methylamino)cyclohexanol **173** (7.0 g, 54.2 mmol, 1.0 equiv) in 110 mL EtOAc, was added mandelic acid (4.15g, 27.1 mmol, 0.5 equiv). The mixture was gradually heated to reflux then isopropanol was slowly added until complete dissolution of the precipitate. The mixture is left to slowly cool to room temperature without stirring. After 1h, cubic crystals (or needle crystals) were filtered.

tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl(methyl)carbamate **176*

Chemical Formula : C₁₂H₂₃NO₃

Molecular Weight : 229.32

Di-*tert*-butyl dicarbonate (8.12 g, 37.2 mmol, 1.2 equiv) was added slowly to a solution of (1*S*,2*S*)-2-(methylamino)cyclohexanol **175**¹⁶⁵ (4.0 g, 31 mmol, 1.0 equiv) in 2M NaOH_(aq) (81 mL). The mixture was stirred overnight at 30 °C prior to the addition of CH₂Cl₂ (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×40 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum providing *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl(methyl)carbamate **176** (5.75 g, 81%) as a colorless oil.

¹⁶⁵ (1*S*,2*S*)-2-(methylamino)cyclohexanol **175** was prepared by resolution of (±)-2-(methylamino)cyclohexanol **173** with (*R*)-mandelic acid. See Schiffers, I.;Rantanen, T.;Schmidt, F.;Bergmans, W.;Zani, L.;Bolm, C., *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (6), 2320-2331.and US 20050131004A1.

It should be noted that, in our hands, the results of the resolution were not reproducible.

$[\alpha]_D^{20}$: -9.2 (c = 1.05, CHCl₃)

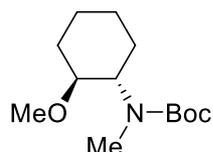
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.86 (bs, 1H, CH), 3.51 (m, 1H, CH), 2.78 (s, 3H, NCH₃), 2.10 (m, 1H, CH₂), 1.74-1.72 (m, 3H, CH₂+CH₂), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47-1.30 (m, 3H, CH₂+CH₂), 1.20 (m, 1H, CH₂).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 157.4 (C=O), 79.9 (C), 70.7 (CH), 60.5 (CH), 35.1 (NCH₃), 28.7 (2CH₂), 28.5 (3CH₃), 25.2 (CH₂), 24.5 (CH₂).

IR (neat) v: 3486, 2931, 1672, 1367, 1149, 966 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₂₃NO₃ 230.1756; Found 230.1750

Tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-methoxycyclohexyl(methyl)carbamate **177*



Chemical Formula : C₁₃H₂₅NO₃

Molecular Weight : 243.34

Methyl iodide (2.6 mL, 42.2 mmol, 1.7 equiv) and NaH (60% in mineral oil, 1.7 g, 42.2 mmol, 1.7 equiv) were successively added to a solution of crude *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl(methyl)carbamate **176** (5.7g, 24.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (70 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature prior to the careful addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH / EtOAc: 80/20 → 70/30) gave *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-methoxycyclohexyl(methyl)carbamate **177** (4.63 g, 77%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$: +11.9 (c = 1.15, CHCl₃)

PARTIE EXPERIMENTALE

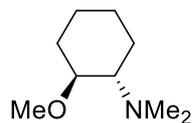
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 3.61 (bs, 1H, CH), 3.22-3.12 (m, 4H, OCH_3+CH), 2.68 (s, 3H, NCH_3), 2.11 (m, 1H, CH_2), 1.68-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.43 (m, 2H, 2CH_2), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22-1.01 (m, 3H, 2CH_2).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO) δ : 155.0 (C=O), 78.1 (CH), 77.8 (C), 59.0 (CH), 55.0 (OCH_3), 30.2 (NMe), 29.0 (2CH_2), 28.1 (3CH_3), 24.8 (CH_2), 23.8 (CH_2).

IR (neat) ν : 2931, 1687, 1365, 1149, 1100, 944 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 266.1727; Found 266.1726

(1*S*,2*S*)-2-methoxy-*N,N*-dimethylcyclohexanamine L35b



Chemical Formula : $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$

Molecular Weight : 157.25

To a suspension of LiAlH_4 (2.2 g, 57 mmol, 3.0 equiv) in anhydrous Et_2O (35 mL) at 0 °C was added a solution of crude *tert*-butyl (1*S*,2*S*)-2-methoxycyclohexyl(methyl)carbamate **177** (4.43g, 19,0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et_2O (70 mL). The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to 0 °C and diluted with Et_2O (25 mL). After the careful portionwise addition of $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3.0 equiv), the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solids were removed by filtration through a pad of celite and were washed with Et_2O (25 mL). The filtrate was dried over Na_2SO_4 and diethyl ether was removed by simple distillation. Bulb-to-bulb distillation (150 °C, 300 mbar) gave (1*S*,2*S*)-2-methoxy-*N,N*-dimethylcyclohexanamine **L35b** (2.43 g, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$: + 55.8 ($c = 1.0$, CHCl_3)

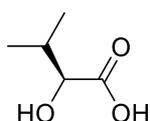
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (m, 1H, CH), 2.32 (m, 1H, CH), 2.26 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.11 (m, 1H, CH_2), 1.74 (m, 1H, CH_2), 1.66-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.14-1.07 (m, 4H, 2CH_2).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 79.9 (CH), 66.9 (CH), 55.9 (OCH₃), 41.0 (N(CH₃)₂), 30.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.4 (CH₂), 23.8 (CH₂).

IR (neat) ν : 2928, 2859, 2820, 2775, 1452, 1102 cm^{-1}

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$ 158.1539; Found 158.1548

(S)-2-hydroxy-3-methylbutanoic acid **179**¹⁶⁶



Chemical Formula : $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3$

Molecular Weight : 118.13

To a cooled (ice bath+NaCl) solution of L-valine **178** (30,0 g, 256 mmol, 1.0 equiv) in 1M H_2SO_4 (515 mL) was added dropwise a solution of sodium nitrite (106 g, 1,54 mol, 6.0 equiv) in H_2O (300 mL), maintaining an internal temperature below 5 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2h and then allowed to stir at room temperature overnight. 75g NaCl were added and the mixture was extracted with EtOAc (6×100 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum pressure. To eliminate the minor (*R*)-hydroxyacid, recrystallization from petroleum ether / Et_2O (2:1) was carried out and afforded (*S*)-**179** (20.0 g, 66%, >99:1 er) as a white solid.

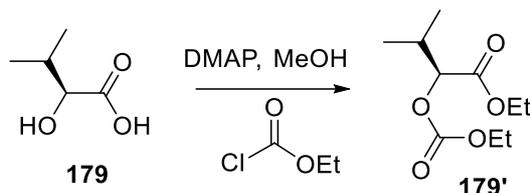
$[\alpha]_D^{22}$: + 17.8 ($c = 2.08$, CHCl_3) (lit.¹⁶⁶: $[\alpha]_D^{22}$: + 19 ($c = 2.08$, CHCl_3)).

Mp: 63-65 °C (lit.¹⁶⁶ : Mp: 65-66 °C).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 4.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH), 2.16 (m, 1H, CH), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 179.4 (C=O), 74.9 (CH), 32.0 (CH), 18.8 (CH₃), 15.9 (CH₃).

¹⁶⁶ Li, W. R.; Ewing, W. R.; Harris, B. D.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (21), 7659–7672. doi:10.1021/ja00177a030

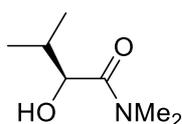
Chiral GC - Determination of the enantiomeric ratio of 179:

To a solution of **179** (20 mg) in methanol (1.5 mL) were successively added a solution of DMAP (138 mg) in methanol (3,5 mL) and ethyl chloroformate (0.75 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 1h and methanol is evaporated under reduced pressure. 3,5 mL HCl (2% in water) were added to the residue and the solution was extracted with EtOAc (3x3,5 mL). The resulting organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and injected in chiral stationary phase gas chromatography:

Chiral GC conditions:

RT-βDEX CST column (30 m × 250 μm × 0.25 μm)
 Carrier gas: helium (1,5 ml /min) ; Injector : 220 °C, split 1:50 ; FID Detector : 230 °C
 Vinj 0,5 μL
 Oven temp. : 90 °C (hold 3min) to 105 °C (3 °C/min).

Enantiomers retention times: from (*R*)-**179'** : 7.5 min ; from (*S*)-**179'** : 7.8 min.

(*S*)-2-hydroxy-*N,N*-3-trimethylbutanamide 180¹⁶⁷

Chemical Formula : C₇H₁₅NO₂

Molecular Weight : 145.20

To a solution of (*S*)-2-hydroxy-3-methylbutanoic acid **179** (1.18 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv), freshly recrystallized (from CHCl₃) and dried dimethylamine hydrochloride (1.3 g, 16 mmol, 1.6 equiv) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole (1.57 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv) at -20 °C in CH₂Cl₂ (10 mL), was added freshly distilled triethylamine (2.2 mL, 16 mmol, 1.6 equiv)

¹⁶⁷ Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (10), 3034–3041. doi:10.1021/jo991736l

PARTIE EXPERIMENTALE

dropwise under argon. After 2 min, dicyclohexylcarbodiimide (2.15 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv) was added at once. The mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of celite and washed with EtOAc (3x10 mL). The filtrate was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum pressure to give an oil/solid mixture which was taken in diethyl ether and filtered again through a pad of celite to give, after evaporation of the solvent, pure (*S*)-2-hydroxy-*N,N*,3-trimethylbutanamide **180** (1.2 g, 83%) as a colorless oil.

On larger scales, bulb-to-bulb distillation of **180** (150 °C, 50 mbar) can be useful.

$[\alpha]_D^{25}$: +51 (c = 1.06, CHCl₃) (lit.¹⁶⁷: $[\alpha]_D^{25}$: +54 (c = 1.0, CHCl₃)).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (dd, *J* = 7.4, 2.9 Hz, 1H, CH), 3.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, OH), 3.01 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.00 (s, 3H, N(CH₃)₂), 1.90 (ddd, *J* = 6.8, 6.8, 2.9 Hz, 1H, CH), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 174.0 (C=O), 72.2 (CH), 36.6 (N(CH₃)₂), 35.9 (N(CH₃)₂), 31.3 (CH), 19.8 (CH₃), 15.1 (CH₃).

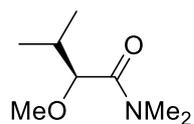
Chiral GC - Determination of the enantiomeric ratio of **180**:

Direct injection of **2** without derivatization.

Chiral GC conditions:

RT-βDEX CST column (30 m × 250 μm × 0.25 μm)
Carrier gas: helium (1,5 ml /min); Injector : 220 °C, split 1:50 ; FID Detector : 230 °C
Vinj 0,25 μL (1 mg/mL solution)
Oven temp.: 120 °C.

Enantiomers retention times: (*R*)-**180** : 14.2 min ; (*S*)-**180** : 15.1 min.

(S)-2-methoxy-N,N,3-trimethylbutanamide 180'Chemical Formula : C₈H₁₇NO₂

Molecular Weight : 159.23

Methyl iodide (5.3 mL, 84.5 mmol, 1.7 equiv) and NaH (3.35 g, 84.5 mmol, 1.7 equiv) were successively added to a solution of (*S*)-2-hydroxy-*N,N*,3-trimethylbutanamide **180** (7.19 g, 49.5 mmol) in THF (145 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (60 mL) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×60 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give crude (*S*)-2-methoxy-*N,N*,3-trimethylbutanamide **180'**, which was used without further purification. An analytically pure sample of **180'** was obtained as a colorless oil after removal of grease by filtration through a plug of silica gel (CyH / EtOAc : 70 / 30).

$[\alpha]_D^{20}$: -35.5 (c = 1.07, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.99 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2.01 (oct, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.5 (C=O), 87.1 (CH), 57.4 (OCH₃), 36.5 (N(CH₃)₂), 36.1 (N(CH₃)₂), 30.8 (CH), 18.9 (CH₃), 18.8 (CH₃).

IR (neat) ν : 2931, 1639, 1398, 1099, 987 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₇NO₂ 160.1338; Found 160.1331.

Chiral GC - Determination of the enantiomeric ratio of **180':**

Direct injection of **2** without derivatization.

Chiral GC conditions:

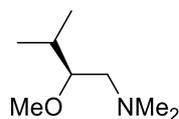
RT- β DEX CST column (30 m \times 250 μ m \times 0.25 μ m)

Carrier gas: helium (1,5 ml/min) ; Injector : 220 °C, split 1:50 ; FID Detector : 230 °C

Vinj 0,25 μ L (1 mg/mL solution)

Oven temp. : 90 °C (hold 3min) to 120 °C (2 °C/min).

Enantiomers retention times: (*S*)-**180'** : 14.5 min ; (*R*)-**180'** : 14.7 min.

(*S*)-2-methoxy-*N,N*,3-trimethylbutan-1-amine **L33a**

Chemical Formula : C₈H₁₉NO

Molecular Weight : 145.24

To a suspension of LiAlH₄ (5.6 g, 148.5 mmol, 3.0 equiv) in anhydrous Et₂O (90 mL) at 0 °C was added a solution of crude (*S*)-2-methoxy-*N,N*,3-trimethylbutanamide **180'** (49.5 mmol) in anhydrous Et₂O (180 mL). The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to 0 °C and diluted with Et₂O (65 mL). After the portionwise addition of Na₂SO₄·10H₂O (3.0 equiv), the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solids were removed by filtration through a pad of celite and were washed with Et₂O (65 mL). The filtrate was dried over Na₂SO₄ and diethyl ether was removed by simple distillation. Purification by bulb-to-bulb distillation (100 °C, 300 mbar) gave (*S*)-2-methoxy-*N,N*,3-trimethylbutan-1-amine **L33a** (4.14 g, 57%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$: + 27.5 (c = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.08 (m, 1H, CH), 2.36 (m, 1H, CH₂), 2.27-2.23 (m, 7H, CH₂+N(CH₃)₂), 1.93 (m, 1H, CH), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 84.0 (CH), 60.7 (CH₂), 57.9 (OCH₃), 46.5 (N(CH₃)₂), 29.7 (CH), 18.0 (CH₃), 17.9 (CH₃).

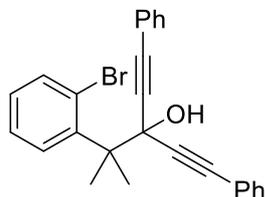
IR (neat) ν : 2957, 2820, 2766, 1460, 1097, 1035 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₉NO 146.1545; Found 146.1542.

3.2. Carbolithiation of Family E's substrates

3.2.1. Synthesis of Family E's substrates **184a-b**

3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-1,5-diphenylpenta-1,4-diyne-3-ol **183a**: General procedure GP10



Chemical Formula: C₂₆H₂₁BrO

Molecular Weight: 429.3570

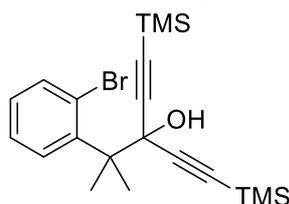
Under Ar, to a solution of ethynylbenzene (6.6 mL, 60.0 mmol, 6.0 equiv) in anhydrous THF (80 mL) was added dropwise *n*BuLi (24.5 mL, 2.06 M in hexane, 50.0 mmol, 5.0 equiv) at -78 °C. After 1 h stirring at -15 °C, the reaction mixture was cooled again at -78 °C and a solution of methyl 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate **83** (2.57 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (20 mL) was added to the reaction mixture. The mixture was then stirred at rt. for 72 h. The reaction was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (80 mL) at -30 °C and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x80 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **183a** (3.41 g, 79%) as a brown viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.47 – 7.42 (m, 4H, CH_{ar}), 7.35 – 7.26 (m, 7H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.77 (s, 1H, OH), 1.99 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C_{ar}), 136.6 (CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 131.9 (4CH_{ar}), 128.8 (2CH_{ar}), 128.4 (5CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 122.4 (2C_{ar}), 88.8 (2C_{alkyne}), 85.5 (2C_{alkyne}), 72.7 (C-OH), 50.29 (C), 26.0 (2CH₃).

IR (neat) *v*: 3391, 3085, 3038, 2924, 2896, 1600, 1468, 1253, 1032, 881, 701, 671 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₂⁷⁹BrO 429.0849; Found 429.0856

3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol 183b

Chemical Formula: C₂₀H₂₉BrOSi₂

Molecular Weight: 421.5250

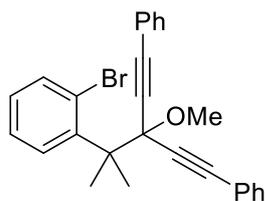
3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol **183b** was prepared according to **GP10** from a solution of ethynyltrimethylsilane (6.6 mL, 60.0 mmol, 6.0 equiv) in anhydrous THF (80 mL), *n*BuLi (24.5 mL, 2.06 M in hexane, 50.0 mmol, 5.0 equiv) and a solution of methyl 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate **83** (2.57 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (20 mL). After standard workup, chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **183b** (2.80 g, 66%) as a brown viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.60 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.04 (ddd, *J* = 7.9, 7.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 2.54 (s, 1H, OH), 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 0.16 (s, 18H, 2Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (C_{ar}), 136.4 (CH_{ar}), 133.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 104.2 (2C_{alkyne}), 90.4 (2C_{alkyne}), 72.3 (C-OH), 49.6 (C), 25.8 (2CH₃), -0.2 (2 Si(CH₃)₃).

IR (neat) *v*: 3566, 2959, 2898, 2169, 1249, 1048, 1017, 837, 753, cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₉⁷⁹BrNaOSi₂ 443.0833; Found 443.0834

(3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)dibenzene 184a

Chemical Formula: $C_{27}H_{23}BrO$

Molecular Weight: 443.3840

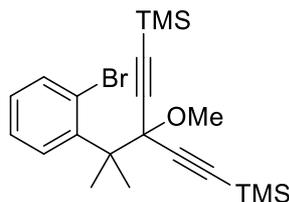
(3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)dibenzene **184a** was prepared according to **GP3** from 3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-1,5-diphenylpenta-1,4-diyne-3-ol **183a** (2.40 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (56 mL), NaH (60% in mineral oil, 672 mg, 16.8 mmol, 3.0 equiv) and MeI (1.1 mL, 16.8 mmol, 3.0 equiv). Standard work-up and chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 98/2) gave **184a** (2.29 g, 92%) as a yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.62 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.49 – 7.41 (m, 4H, CH_{ar}), 7.35 – 7.28 (m, 6H, CH_{ar}), 7.23 (m, 1H, CH_{ar}), 7.03 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, CH_{ar}), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 1.96 (s, 6H, $2CH_3$).

^{13}C $\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.9 (C_{ar}), 136.4 (CH_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 131.9 ($4CH_{ar}$), 128.7 ($2CH_{ar}$), 128.4 ($4CH_{ar}$), 127.9 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 123.7 (C_{ar}), 122.6 ($2C_{ar}$), 87.2 ($2C_{alkyne}$), 86.7 ($2C_{alkyne}$), 79.4 (C-O), 53.3 (OCH_3), 50.2 (C), 25.49 ($2CH_3$).

IR (neat) ν : 3055, 2975, 2933, 2221, 1598, 1489, 1469, 1266, 1116, 1069, 752, 688 cm^{-1} .

HRMS (CI^+) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{27}H_{23}^{79}BrNaO$ 465.0824; Found 465.0825

(3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) 184bChemical Formula: C₂₁H₃₁BrOSi₂

Molecular Weight: 435.5520

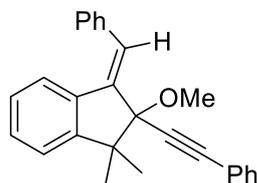
(3-(2-(2-Bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **184b** was prepared according to **GP4** from crude 3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol **183b** (646 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (9.0 mL), freshly activated molecular sieves 4Å (1.5 g), MeI (2.8 mL, 45.0 mmol, 30.0 equiv) and Ag₂O (1.4 g, 6.0 mmol, 4.0 equiv) at rt. Stirring was continued for 72 h and the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was then evaporated under vacuum to give crude **184b** (614 mg, 94%) as a yellow viscous oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.16 (m, 1H, CH_{ar}), 6.99 (m, 1H, CH_{ar}), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 1.81 (s, 6H, 2CH₃), 0.16 (bs, 18H, 2Si-(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C_{ar}), 136.2 (CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 123.7 (C_{ar}), 102.2 (2C_{alkyne}), 92.1 (2C_{alkyne}), 79.1 (C-O), 53.1 (OCH₃), 49.4 (C), 25.2 (2CH₃), 0.14 (2Si-(CH₃)₃).

IR (neat) v: 3060, 2958, 2900, 2166, 1470, 1249, 1076, 1037, 1016, 837, 756 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₃₁⁷⁹BrNaOSi₂ 457.0989; Found 457.0994

3.2.2. Carbolithiation products **185a-b****(E)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2-(phenylethynyl)-2,3-dihydro-1H-indene**
185aChemical Formula: C₂₇H₂₄O

Molecular Weight: 364.4880

Following the general procedure **GP8**, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.83 mL, 1.32 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)dibenzene **184a** (221.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up gave crude **185a** (182 mg, quant.) as a light-yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H, CH_{ar}), 7.50 – 7.44 (m, 2H, CH_{ar}), 7.38 – 7.30 (m, 5H, CH_{ar}), 7.25 – 7.21 (m, 4H, CH_{ar}), 7.09 (bs, 1H, CH_{alkene}), 7.00 (m, 1H, CH_{ar}), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (C), 140.1 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 132.0 (2CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.59 (2CH_{ar}), 128.58 (2CH_{ar}), 128.5 (2CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{alkene}), 126.3 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 122.9 (C), 122.6 (CH_{ar}), 90.4 (C), 89.9 (C_{alkyne}), 85.6 (C_{alkyne}), 52.3 (OCH₃), 51.1 (C), 29.7 (CH₃), 19.4 (CH₃).

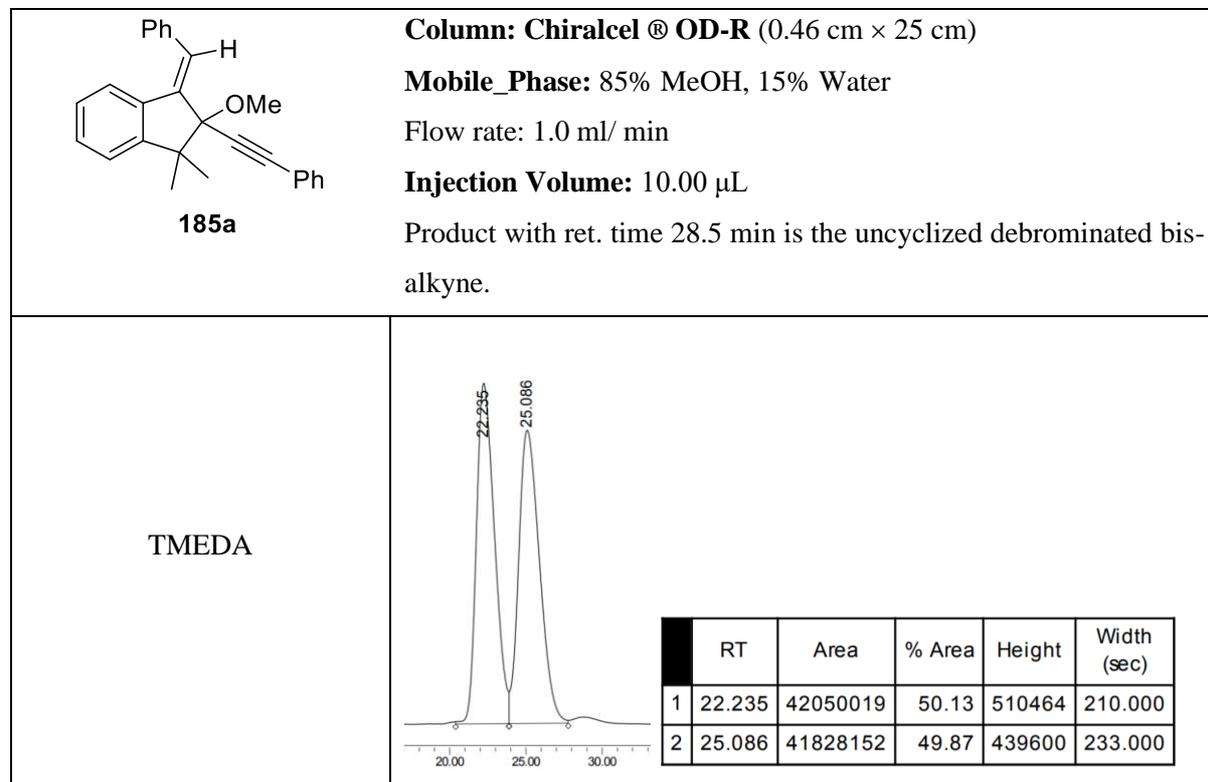
IR (neat) ν: 3054, 3021, 2974, 2934, 2931, 1598, 1464, 1441, 1066, 851, 756 cm⁻¹

HRMS (CI⁺) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₇H₂₄NaO 387.1719; Found 387.1709

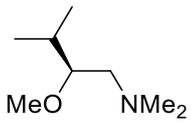
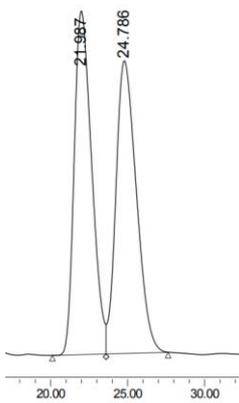
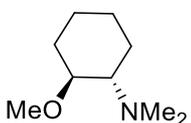
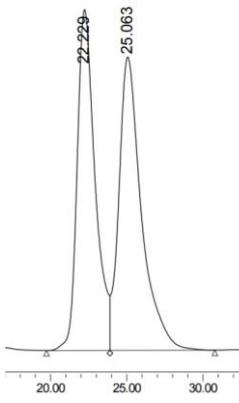
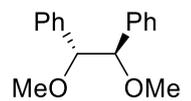
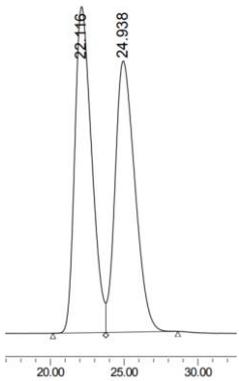
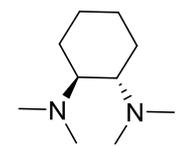
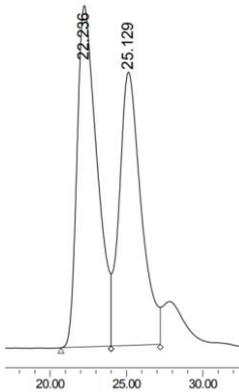
The double bond configuration of **185a** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 7.09 ppm and the OCH₃ protons at 3.40 ppm.

- **Screening of ligands in carbolithiation of 185a: General procedure GP11**

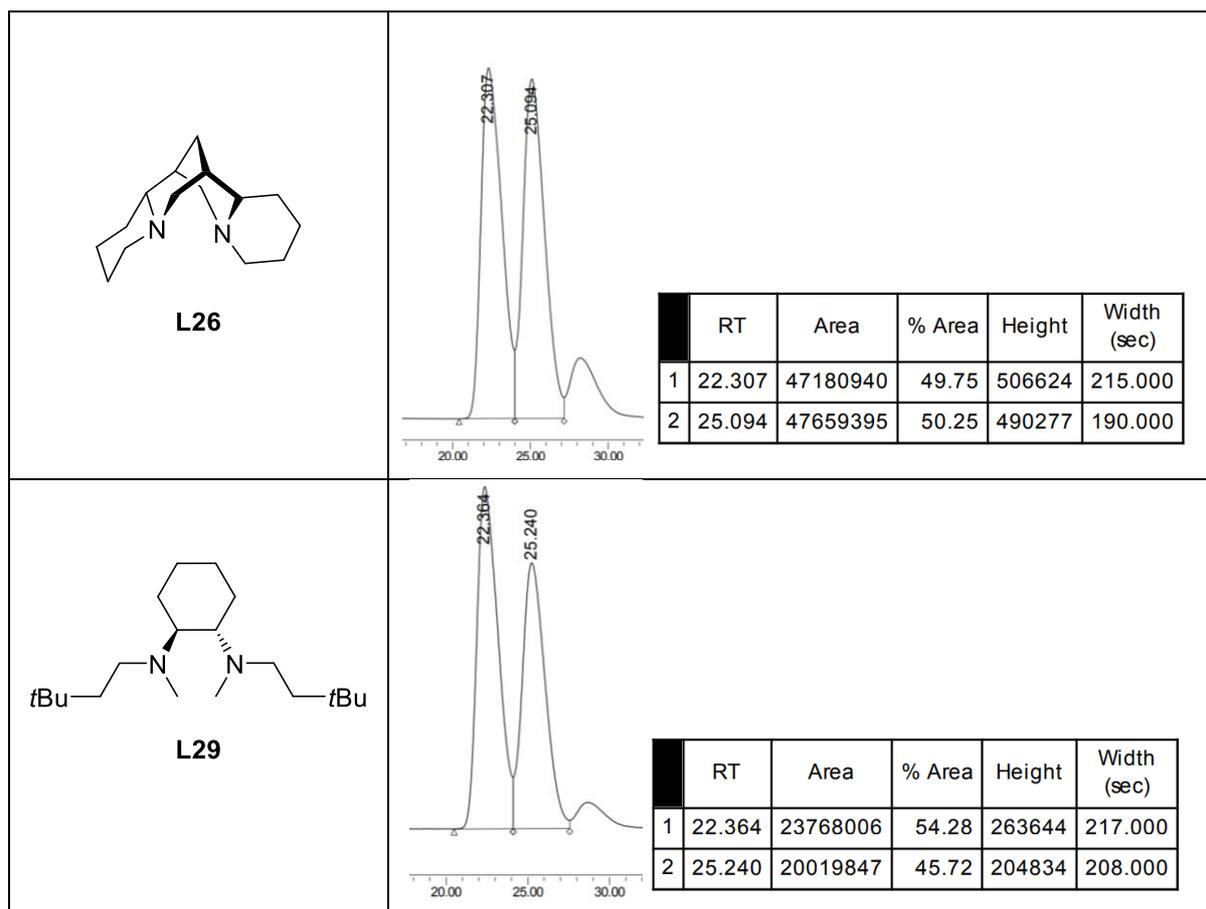
A solution of chiral ligand (1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL) was cooled to -78 °C in a flame-dried Schlenk tube under argon. *t*BuLi (0.83 mL, 1.32 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise and an intense yellow solution formed. A solution of (3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)dibenzene **184a** (221.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred for an additional 15 min at -78 °C. The reaction mixture was then transferred to a constant-temperature bath maintained at the specified temperature (-40 °C). After 5h stirring at this temperature, the reaction mixture was then quenched by the addition of deoxygenated anhydrous MeOH (1.0 mL) followed by an aqueous saturated NH₄Cl solution (5.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x (5.0 mL)). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. The clean crude product or the isolated (*E*)-3-benzylidene-2-methoxy-1,1-dimethyl-2-(phenylethynyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene **185a** was diluted in MeOH (1 mg/mL) prior to CSP-HPLC analysis. The enantiomeric ratios are summarized below.

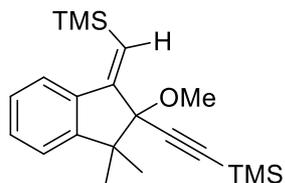
CSP-HPLC analysis of 185a from ligand-mediated carbolithiation:


PARTIE EXPERIMENTALE

 <p>L33a</p>	 <table border="1" data-bbox="829 492 1356 649"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>Area</th> <th>% Area</th> <th>Height</th> <th>Width (sec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>21.987</td> <td>34277064</td> <td>50.02</td> <td>434801</td> <td>209.000</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>24.786</td> <td>34255042</td> <td>49.98</td> <td>370470</td> <td>242.000</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Area	% Area	Height	Width (sec)	1	21.987	34277064	50.02	434801	209.000	2	24.786	34255042	49.98	370470	242.000
	RT	Area	% Area	Height	Width (sec)														
1	21.987	34277064	50.02	434801	209.000														
2	24.786	34255042	49.98	370470	242.000														
 <p>L35b</p>	 <table border="1" data-bbox="829 974 1356 1131"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>Area</th> <th>% Area</th> <th>Height</th> <th>Width (sec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>22.229</td> <td>26059701</td> <td>48.02</td> <td>318634</td> <td>250.000</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>25.063</td> <td>28211447</td> <td>51.98</td> <td>274254</td> <td>413.000</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Area	% Area	Height	Width (sec)	1	22.229	26059701	48.02	318634	250.000	2	25.063	28211447	51.98	274254	413.000
	RT	Area	% Area	Height	Width (sec)														
1	22.229	26059701	48.02	318634	250.000														
2	25.063	28211447	51.98	274254	413.000														
 <p>ent-L32</p>	 <table border="1" data-bbox="829 1377 1356 1534"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>Area</th> <th>% Area</th> <th>Height</th> <th>Width (sec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>22.116</td> <td>23651324</td> <td>50.63</td> <td>296527</td> <td>215.000</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>24.938</td> <td>23064284</td> <td>49.37</td> <td>246536</td> <td>293.000</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Area	% Area	Height	Width (sec)	1	22.116	23651324	50.63	296527	215.000	2	24.938	23064284	49.37	246536	293.000
	RT	Area	% Area	Height	Width (sec)														
1	22.116	23651324	50.63	296527	215.000														
2	24.938	23064284	49.37	246536	293.000														
 <p>ent-L28</p>	 <table border="1" data-bbox="829 1848 1356 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>Area</th> <th>% Area</th> <th>Height</th> <th>Width (sec)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>22.236</td> <td>30872977</td> <td>53.29</td> <td>339385</td> <td>197.000</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>25.129</td> <td>27058722</td> <td>46.71</td> <td>271666</td> <td>193.000</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Area	% Area	Height	Width (sec)	1	22.236	30872977	53.29	339385	197.000	2	25.129	27058722	46.71	271666	193.000
	RT	Area	% Area	Height	Width (sec)														
1	22.236	30872977	53.29	339385	197.000														
2	25.129	27058722	46.71	271666	193.000														

PARTIE EXPERIMENTALE



(E)-((2-methoxy-1,1-dimethyl-3-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethynyl)trimethylsilane 185bChemical Formula: C₂₁H₃₂OSi₂

Molecular Weight: 356.6560

Following the general procedure GP10, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **184b** (217.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up gave crude **185b** (178 mg, quant.) as a light-yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (app d, *J* = 7.6, 1H, CH_{ar}), 7.30 – 7.17 (m, 3H, CH_{ar}), 6.14 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.25 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

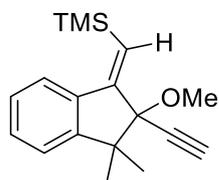
¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.1 (C), 153.6 (C), 137.0 (C), 129.1 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{alkene}), 126.4 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 102.1 (C_{alkyne}), 95.4 (C_{alkyne}), 91.5 (C), 52.1 (OCH₃), 50.0 (C), 29.4 (CH₃), 19.3 (CH₃), 0.2 (Si(CH₃)₃), 0.1 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 2962, 2927, 2899, 2163, 1612, 1468, 1249, 1073, 829, 754 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₃₂NaOSi₂ 379.1884; Found 379.1876

The double bond configuration of **11** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 6.14 ppm and the OCH₃ protons at 3.19 ppm.

A small quantity of (*E*)-((2-ethynyl-2-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane **186** was detected during the carbolithiation of (3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **184b**



Chemical Formula: C₁₈H₂₄OSi

Molecular Weight: 284.4740

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (m, 1H, CH_{ar}), 7.31 – 7.15 (m, 3H, CH_{ar}), 6.15 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 1H, CH_{alkyne}), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (C), 153.5 (C), 136.9 (C), 129.2 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{alkene}), 126.5 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 91.0 (C), 80.3 (C_{alkyne}), 77.9 (CH_{alkyne}), 52.2 (OCH₃), 50.0 (C), 29.2 (CH₃), 19.3 (CH₃), 0.14 (Si(CH₃)₃).

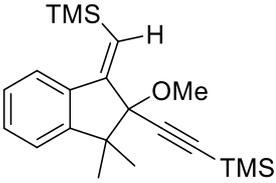
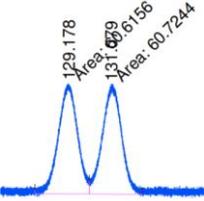
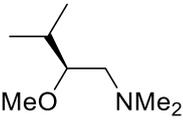
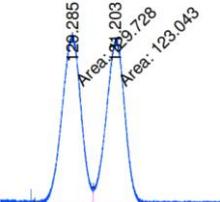
IR (neat) v: 3306, 3060, 2960, 2869, 1614, 1487, 1249, 1072, 844, 753, 689 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₄NaOSi₂ 307.1489; Found 307.1482

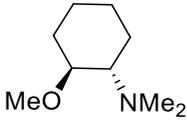
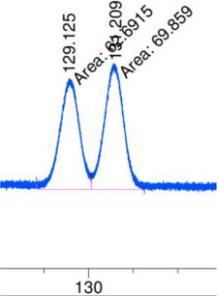
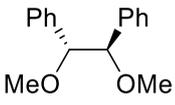
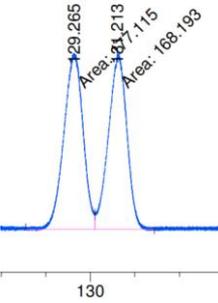
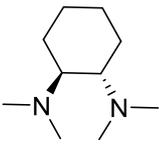
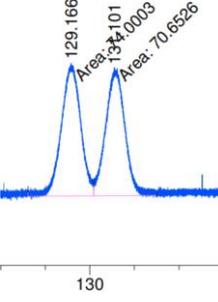
- **Screening of ligands in carbolithiation of 185b**

Following the general procedure GP11, the title compound was obtained from chiral ligand (1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-(2-bromophenyl)propan-2-yl)-3-methoxypenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **184b** (217.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. After standard work-up, the clean crude product or the isolated (*E*)-((2-methoxy-1,1-dimethyl-3-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)trimethylsilane **185b** was diluted in EtOAc (1 mg/mL) prior to CSP-CPG analysis. The enantiomeric ratios are summarized below.

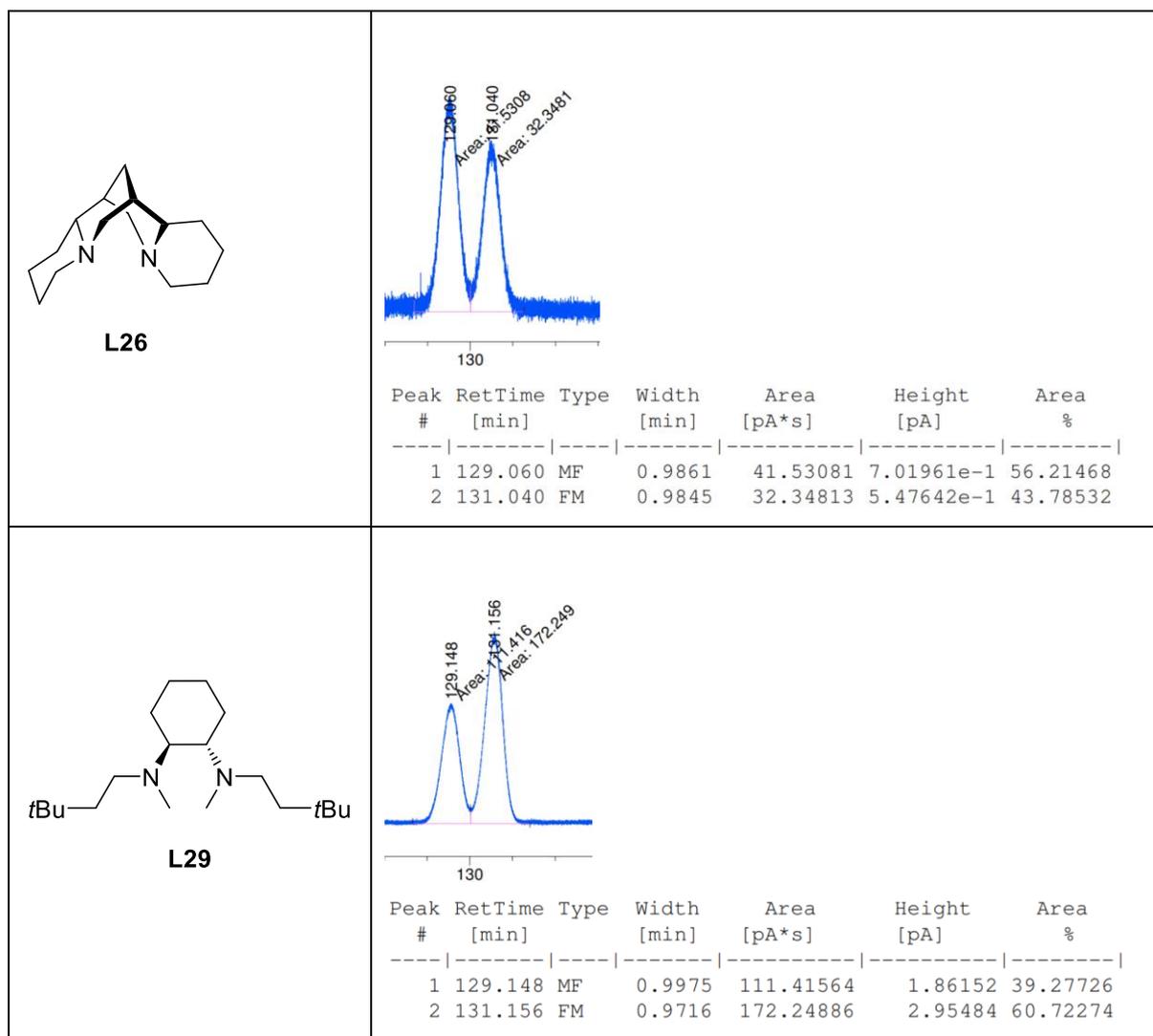
CSP-GC analysis of 185b from ligand-mediated carbolithiation:

 <p>185b</p>	<p>Rt-β-DEXsm[®] column (30 m \times 250 μm \times 0.25 μm) Oven temp.: 130 °C Carrier gas: helium ; 1.5 mL/min ; Injector : set at 220 °C ; Detector : FID set at 230 °C</p>																					
<p>TMEDA</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>129.178</td> <td>MF</td> <td>0.9934</td> <td>60.61562</td> <td>1.01697</td> <td>49.95519</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>131.079</td> <td>FM</td> <td>1.0000</td> <td>60.72437</td> <td>1.01208</td> <td>50.04481</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	129.178	MF	0.9934	60.61562	1.01697	49.95519	2	131.079	FM	1.0000	60.72437	1.01208	50.04481
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	129.178	MF	0.9934	60.61562	1.01697	49.95519																
2	131.079	FM	1.0000	60.72437	1.01208	50.04481																
 <p>L33a</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>129.285</td> <td>MF</td> <td>0.9825</td> <td>129.72794</td> <td>2.20053</td> <td>51.32226</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>131.203</td> <td>FM</td> <td>0.9516</td> <td>123.04337</td> <td>2.15503</td> <td>48.67774</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	129.285	MF	0.9825	129.72794	2.20053	51.32226	2	131.203	FM	0.9516	123.04337	2.15503	48.67774
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	129.285	MF	0.9825	129.72794	2.20053	51.32226																
2	131.203	FM	0.9516	123.04337	2.15503	48.67774																

PARTIE EXPERIMENTALE

 <p>L35b</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>129.125</td> <td>MF</td> <td>1.0083</td> <td>62.69155</td> <td>1.03629</td> <td>47.29633</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>131.209</td> <td>FM</td> <td>1.0076</td> <td>69.85901</td> <td>1.15549</td> <td>52.70367</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	129.125	MF	1.0083	62.69155	1.03629	47.29633	2	131.209	FM	1.0076	69.85901	1.15549	52.70367
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	129.125	MF	1.0083	62.69155	1.03629	47.29633																
2	131.209	FM	1.0076	69.85901	1.15549	52.70367																
 <p>ent-L32</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>129.265</td> <td>MF</td> <td>1.0046</td> <td>177.11479</td> <td>2.93849</td> <td>51.29179</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>131.213</td> <td>FM</td> <td>0.9441</td> <td>168.19345</td> <td>2.96931</td> <td>48.70821</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	129.265	MF	1.0046	177.11479	2.93849	51.29179	2	131.213	FM	0.9441	168.19345	2.96931	48.70821
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	129.265	MF	1.0046	177.11479	2.93849	51.29179																
2	131.213	FM	0.9441	168.19345	2.96931	48.70821																
 <p>ent-L28</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>129.166</td> <td>MF</td> <td>1.0031</td> <td>74.00032</td> <td>1.22951</td> <td>51.15715</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>131.101</td> <td>FM</td> <td>0.9973</td> <td>70.65261</td> <td>1.18077</td> <td>48.84285</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	129.166	MF	1.0031	74.00032	1.22951	51.15715	2	131.101	FM	0.9973	70.65261	1.18077	48.84285
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	129.166	MF	1.0031	74.00032	1.22951	51.15715																
2	131.101	FM	0.9973	70.65261	1.18077	48.84285																

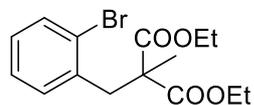
PARTIE EXPERIMENTALE



3.3. Carbolithiation of Family F's substrate

3.3.1. Synthesis of of Family F's substrate 203

Diethyl 2-(2-bromobenzyl)-2-methylmalonate **188**



Chemical Formula: C₁₅H₁₉BrO₄

Molecular Weight: 343.2170

Diethyl methylmalonate **187** (0.85 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) was added slowly to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 220 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) in THF (5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for approximately 30 min. When hydrogen gas evolution ceased, 2-bromobenzyl bromide (1.63 g, 6.5 mmol, 1.3 equiv) was added and the resulting milky white mixture was heated to reflux overnight. The solution was then cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (10 mL), and washed with water (3 × 5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuum. Column chromatography on silica gel eluting CyH/EtOAc 95/5 gave diethyl 2-(2-bromobenzyl)-2-methylmalonate **188** (1.3 g, 76%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56–7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.23–7.14 (m, 2H, CH_{ar}), 7.10–7.05 (m, 1H, CH_{ar}), 4.26–4.18 (m, 4H, 2CH₂), 3.52 (s, 2H, CH₂), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 CH₃)

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁴³

2-(2-Bromobenzyl)-2-methylpropane-1,3-diol **189**



Chemical Formula: C₁₁H₁₅BrO₂

Molecular Weight: 259.1430

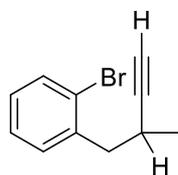
To a solution of diethyl 2-(2-bromobenzyl)-2-methylmalonate **188** (343 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (10 mL), were added NaBH₄ (189 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv) at rt. After being stirred at rt for 12h, the reaction was quenched by water (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic

phases were washed with brine (30 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum to give crude **189** (253 mg, 97%) as a white solide.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.25 (m, 1H, CH_{ar}), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.67 – 3.56 (m, 4H, 2CH₂OH), 2.96 (s, 2H, CH₂), 2.46 – 2.36 (m, 2H, OH), 0.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (C_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 70.29 (2CH₂), 41.4 (C), 38.2 (CH₂), 18.5 (CH₃).

1-Bromo-2-(2-methylbut-3-yn-1-yl)benzene **192**



Chemical Formula: C₁₁H₁₁Br

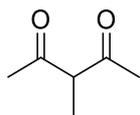
Molecular Weight: 223.1130

To a solution of crude 2-(2-bromobenzyl)-2-methylpropane-1,3-diol **189** (1.0 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (18 mL) was added NaHCO₃ (1.38 g, 16.4 mmol, 16.4 equiv) and Dess–Martin periodinane (1.36 g, 3.2 mmol, 3.2 equiv) at 0 °C. After being stirred at rt for 2h, the reaction mixture was filtered and washed with Et₂O (3x 20 mL). The filtrate was then evaporated under vacuum. The crude 2-(2-bromobenzyl)-2-methylmalonaldehyde **190** (90%) was used for the following step without purification. To a solution of crude **190** (0.82 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (3 mL) was added K₂CO₃ (453 mg, 3.3 mmol, 4.0 equiv) and a solution of dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate **66** (473 mg, 2.5 mmol, 3.0 equiv) in MeOH (1 mL) at rt. After being stirred at rt for 5h, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Chromatography on silica gel (PE /Et₂O 100/0 to 98/2) gave 1-bromo-2-(2-methylbut-3-yn-1-yl)benzene **192** (183 mg, 38%) as a yellow oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.24 (m, 1H, CH_{ar}), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.9$ Hz, 1H, CH_{ar}), 2.9 (bs, 2H, CH_2), 2.87 (m, 1H, CH), 2.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 1.27 – 1.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C { ^1H } NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C_{ar}), 132.9 (CH_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 124.9 (C_{ar}), 88.2 (C_{alkyne}), 69.3 ($\text{CH}_{\text{alkyne}}$), 43.1 (CH_2), 26.2 (CH), 20.8 (CH_3).

3-Methylpentane-2,4-dione **199**



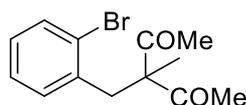
Chemical Formula: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$

Molecular Weight: 114.1440

To a solution of acetyl acetone **198** (10.3 mL, 100 mmol, 1.0 equiv) in acetone (80 mL), were added K_2CO_3 (13.82 g, 100 mmol, 1.0 equiv) and iodomethane (7.8 mL, 125 mmol, 1.25 equiv) at rt. After stirring for 5 min, the mixture was heated to reflux at 60 °C overnight. After being cooled to rt the reaction mixture was filtered through celite and washed with Et_2O (2 x 50 mL). Water (80 mL) was added to the filtrate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3x80 mL). The combined organic phases were dried over NaSO_4 , filtered and evaporated under vacuum to remove Et_2O . The crude mixture was distilled at 60 °C at atmospheric pressure to remove excess of acetone, and the crude 3-methylpentane-2,4-dione **199** was obtained as a yellow oil (11.4 g, quant.)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (keto/enol mixture 6/4) δ 16.43 (s, 1H, OH_{enol}), 3.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ketone}}$), 2.19 (s, 6H, $\text{CH}_3_{\text{ketone}}$), 2.12 (s, 6H, $\text{CH}_3_{\text{enol}}$), 1.84 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{enol}}$), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3_{\text{ketone}}$).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁷

3-(2-Bromobenzyl)-3-methylpentane-2,4-dione 200

Chemical Formula: C₁₃H₁₅BrO₂

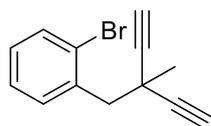
Molecular Weight: 283.1650

To a solution of 3-methylpentane-2,4-dione **199** (1.99 g, 17.4 mmol, 1.0 equiv) in dioxane (17.4 mL) was added *n*-Bu₄NOH 40% w.t. in H₂O (11.4 mL, 17.4 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 20 min at rt before a solution of 1-bromo-2(bromomethyl)benzene (2.8 mL, 20.9 mmol, 1.2 equiv) in dioxane (17.4 mL) was added. After stirring overnight at rt the reaction was quenched by a saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic phases were dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (PE /EtOAc 95/5) gave 3-(2-bromobenzyl)-3-methylpentane-2,4-dione **200** (3.42 g, 69%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.19 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.13 – 7.09 (m, 1H, CH_{ar}), 7.09 – 7.03 (m, 1H, CH_{ar}), 3.46 (s, 2H, CH₂), 2.16 (s, 6H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.1 (2C=O), 136.7 (C_{ar}), 133.3 (CH_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 67.6 (C), 38.0 (CH₂), 27.2 (2CH₃), 17.6 (CH₃).

Spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁴⁸

1-Bromo-2-(2-ethynyl-2-methylbut-3-yn-1-yl)benzene 202

Chemical Formula: C₁₃H₁₁Br

Molecular Weight: 247.1350

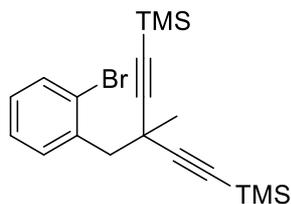
a) In a flame-dried Schlenk flask under Ar, diisopropylamine (0.34 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) was dissolved in anhydrous THF (8 mL). A solution of *n*BuLi (1.1 mL, 2.0 M in hexane, 2.2 mmol, 2.2 equiv) was added at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min and 30 min at rt. A solution of 3-(2-bromobenzyl)-3-methylpentane-2,4-dione **200** (283.2 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.4 mL) was then added at -78 °C and the mixture was stirred at this temperature for 1h, followed by addition of diethyl chlorophosphite (0.3 mL, 2.1 mmol, 2.1 equiv) at -78 °C. The cooling bath was removed and the mixture was warmed to rt and stirred for 3h.

b) In another flame-dried Schlenk flask under Ar, diisopropylamine (0.67 mL, 4.8 mmol, 4.8 equiv) was dissolved in anhydrous THF (24 mL). A solution of *n*BuLi (2.2 mL, 2.0 M in hexane, 4.4 mmol, 4.4 equiv) was added at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min and 30 min at rt before being treated by the reaction mixture from a) via a cannula at -78 °C. The mixture was then warmed to rt overnight and quenched by addition of water:brine 2:1 (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over NaSO₄, filtered and evaporated under vacuum. Chromatography on silica gel (CyH/AcOEt 98/2) gave 1-bromo-2-(2-ethynyl-2-methylbut-3-yn-1-yl)benzene **202** (85.0 mg, 34%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.27 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.12 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.26 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 2H, 2CH_{alkyne}), 1.60 (s, 3H, CH₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (C_{ar}), 133.0 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.4 (C_{ar}), 86.0 (2C_{alkyne}), 70.6 (2CH_{alkyne}), 46.0 (CH₂), 31.4 (C), 29.1 (CH₃).

IR (neat) ν: 3294, 2962, 2932, 2119, 1566, 1438, 1280, 1024, 758 cm⁻¹.

(3-(2-Bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) 203

Chemical Formula: C₁₉H₂₇BrSi₂

Molecular Weight: 391.4990

To a solution of diisopropylamine (0.20 mL, 1.4 mmol, 2.8 equiv) in THF (1.4 mL) at 0 °C was added dropwise *n*BuLi (0.58 mL, 2.26 M in hexane, 1.3 mmol, 2.6 equiv). After stirring at 0 °C for 30 min, a solution of 1-bromo-2-(2-ethynyl-2-methylbut-3-yn-1-yl)benzene **202** (123.5 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min before adding dropwise distilled TMSCl (0.32 mL, 2.5 mmol, 5.0 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt during 2h and was then quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (164.0 mg, 83%) was obtained as a colorless oil.

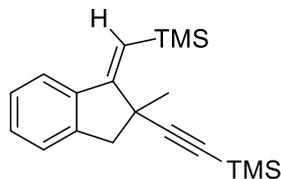
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 3.20 (s, 2H, CH₂), 1.54 (s, 3H, CH₃), 0.15 (s, 18H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C_{ar}), 132.74 (CH_{ar}), 132.70 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 107.9 (2C_{alkyne}), 86.1 (2C_{alkyne}), 46.5 (CH₂), 33.3 (C), 29.5 (CH₃), 0.03 (2Si(CH₃)₃)

IR (neat) *v*: 2959, 2932, 2168, 1438, 1248, 1143, 1025, 836, 746 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₇Na⁷⁹BrSi₂ 413.0727; Found 413.0743

3.3.2. Carbolithiation products 204-207

(E)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethynyl)silane 204Chemical Formula: C₁₉H₂₈Si₂

Molecular Weight: 312.6030

Following the general procedure GP8, the title compound was obtained from TMEDA (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (195.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and flash chromatography eluting PE (100%) gave (*E*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethynyl)silane **204** (138.2 mg, 88%) as a light-yellow solid.

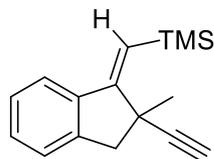
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.18 (m, 3H, CH_{ar}), 6.08 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 3.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 1.46 (s, 3H, CH₃), 0.33 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (C), 142.2 (C), 140.8 (C), 129.0 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 118.8 (CH_{alkene}), 113.3 (C_{alkyne}), 86.3 (C_{alkyne}), 49.7 (CH₂), 42.3 (C), 30.5 (CH₃), 1.5 (Si(CH₃)₃), 0.2 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 2954, 2926, 2163, 1610, 1473, 1247, 1166, 1061, 836, 758, 688 cm⁻¹.

HRMS (CI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₂₈NaSi₂ 335.1622; Found 335.1631

The double bond configuration of **204** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between 1) the alkenyl proton at 6.08 ppm and the aryl proton at 7.47 ppm, 2) the Si(CH₃)₃ protons at 0.33 ppm and the CH₃ protons at 1.46 ppm.

(E)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 205:**General procedure GP12**Chemical Formula: C₁₆H₂₀Si

Molecular Weight: 240.4210

To a solution of (*E*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane **204** (62.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (1.0 mL) was added K₂CO₃ (30.4 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv). After being stirred at rt overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc (1.0 mL) quenched by a saturated aqueous NH₄Cl solution (2.0 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 2.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (2.0 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude (*E*)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane **205** (48.0 mg, quant.) was obtained as a colorless oil.

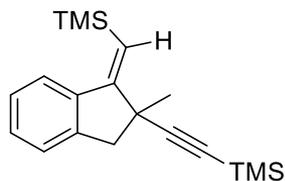
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.19 (m, 3H, CH_{ar}), 6.09 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.45 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 3.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH₂), 2.29 (s, 1H, CH_{alkyne}), 1.48 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, CH₃), 0.31 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (C), 142.0 (C), 140.7 (C), 129.1 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 119.1 (CH_{alkene}), 91.0 (C_{alkyne}), 70.9 (CH_{alkyne}), 49.1 (CH₂), 41.4 (C), 29.9 (CH₃), 1.5 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 3306, 2950, 2927, 2113, 1608, 1473, 1243, 1124, 911, 760, 628 cm⁻¹.

HRMS (APCI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₁Si 241.1407; Found 241.1409

The double bond configuration of **205** is attributed by analogy with its precursor compound (*E*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane

(Z)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane 206Chemical Formula: C₁₉H₂₈Si₂

Molecular Weight: 312.6030

Following the general procedure GP7, the title compound was obtained from (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (195.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (5.0 mL) and *t*BuLi (0.79 mL, 1.39 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and flash chromatography eluting PE 100% gave fractions of the two isomers (*E*)- and (*Z*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane (**204** and **206**) respectively 60 mg of pure **204** (38%); and 56 mg of pure **206** (36%) for a global yield of 74%, all as light viscous yellow oils.

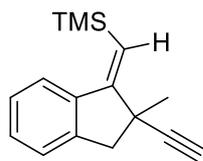
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of isolated **206** δ 7.54 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.19 (m, 3H, CH_{ar}), 5.98 (s, 1H, CH_{alkene}), 3.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂), 2.92 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂), 1.35 (s, 3H, CH₃), 0.25 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) of isolated **206** δ 163.7 (C), 144.0 (C), 138.9 (C), 128.8 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{alkene}), 113.3 (C_{alkyne}), 85.9 (C_{alkyne}), 46.2 (CH₂), 46.0 (C), 30.7 (CH₃), 0.4 (Si(CH₃)₃), 0.2 (Si(CH₃)₃).

IR (neat) ν: 2949, 2929, 2164, 1610, 1469, 1247, 916, 840, 758, 689 cm⁻¹.

HRMS (APCI⁺) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₉Si₂ 313.1802; Found 313.1804

The double bond configuration of **206** is supported by 2D NOESY experiment which reveals correlations between the alkenyl proton at 5.98 ppm and the CH₃ protons at 1.35 ppm. 2) the Si(CH₃)₃ protons at 0.25 ppm and the aryl proton at 7.54 ppm; and by comparison to its isomer (*E*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane **204**.

(Z)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 207Chemical Formula: C₁₆H₂₀Si

Molecular Weight: 240.4210

Following the general procedure GP12, the title compound was obtained from (*Z*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane **206** (31.2 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (0.5 mL) and added K₂CO₃ (15.2 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv). Standard work-up gave crude (*Z*)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane **207** (24 mg, quant.) as a light-yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (m, 1H, CH_{ar}), 7.25 – 7.20 (m, 3H, CH_{ar}), 5.96 (s, 1H, CH_{alkyne}), 3.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂), 2.97 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂), 2.28 (s, 1H, CH_{alkyne}), 1.40 (s, 3H, CH₃), 0.26 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (C), 143.9 (C), 138.9 (C), 128.9 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 120.8 (CH_{alkene}), 90.6 (C_{alkyne}), 69.6 (CH_{alkyne}), 46.4 (CH₂), 44.9 (C), 30.4 (CH₃), 0.2 (Si(CH₃)₃).

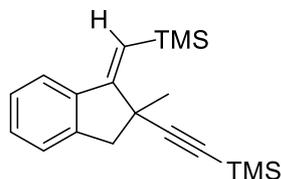
IR (neat) ν: 3308, 2953, 2923, 2112, 1608, 1470, 1462, 1248, 1152, 839, 748, 623 cm⁻¹.

HRMS (APCI⁺) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₁Si 241.1407; Found 241.1406

The double bond configuration of **207** is attributed by analogy with compound (*Z*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane **206** and by comparison with its isomer (*E*)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane **205**

- Screening of ligands in carbolithiation of **203**:

(E)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethynyl)silane **204**

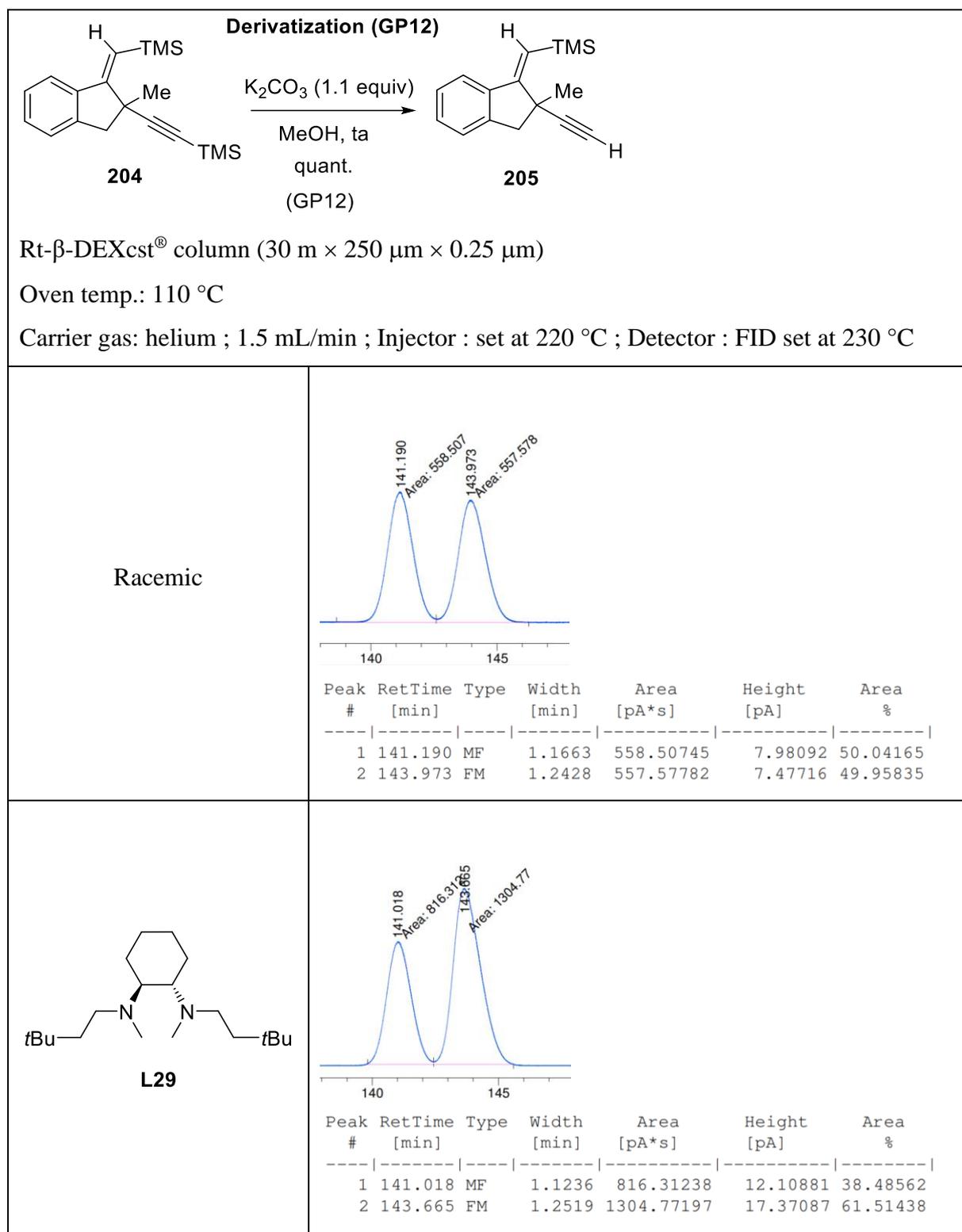


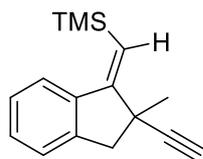
Chemical Formula: C₁₉H₂₈Si₂

Molecular Weight: 312.6030

Following the general procedure GP11, the title compound was obtained from chiral ligand **L29** (342 mg, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (195.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and flash chromatography eluting PE 100% gave the (*E*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane **204** (90 mg (pure), 57% and 65 mg (80% purity), 33% : 90% global yield). The enantiomeric ratio is verified by CSP-GC analysis.

CSP-GC analysis of 204 from ligand-mediated carbolithiation:



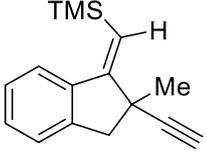
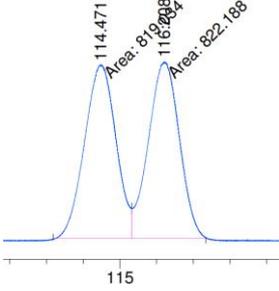
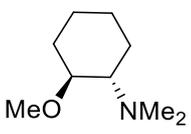
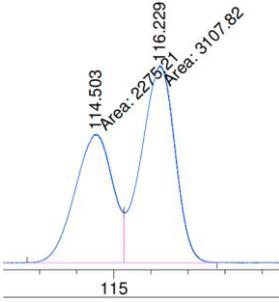
(Z)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane 207

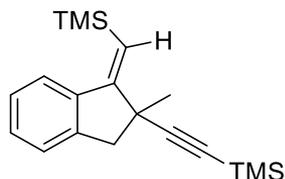
Chemical Formula: C₁₆H₂₀Si

Molecular Weight: 240.4210

Following the general procedure GP11, the title compound was obtained from chiral ligand **L35** (173 mg, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (195.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and flash chromatography eluting PE 100% gave the (Z)-((2-ethynyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)trimethylsilane **207** (72 mg (pure), 60% and 51 mg (71% purity), 30% : 90% global yield). The enantiomeric ratio is verified by CSP-GC analysis.

CSP-GC analysis of 207 from ligand-mediated carbolithiation:

 <p>207</p>	<p>Rt-β-DEXcst[®] column (30 m \times 250 μm \times 0.25 μm) Oven temp.: 100 °C Carrier gas: helium ; 1.5 mL/min ; Injector : set at 220 °C ; Detector : FID set at 230 °C</p>																					
<p>Racemic</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>114.471</td> <td>MF</td> <td>0.9918</td> <td>819.03406</td> <td>13.76278</td> <td>49.90392</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>116.208</td> <td>FM</td> <td>0.9785</td> <td>822.18768</td> <td>14.00400</td> <td>50.09608</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	114.471	MF	0.9918	819.03406	13.76278	49.90392	2	116.208	FM	0.9785	822.18768	14.00400	50.09608
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	114.471	MF	0.9918	819.03406	13.76278	49.90392																
2	116.208	FM	0.9785	822.18768	14.00400	50.09608																
 <p>L35b</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>114.503</td> <td>MF</td> <td>1.1879</td> <td>2275.21240</td> <td>31.92149</td> <td>42.26637</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>116.229</td> <td>FM</td> <td>1.0586</td> <td>3107.81958</td> <td>48.92763</td> <td>57.73363</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	114.503	MF	1.1879	2275.21240	31.92149	42.26637	2	116.229	FM	1.0586	3107.81958	48.92763	57.73363
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	114.503	MF	1.1879	2275.21240	31.92149	42.26637																
2	116.229	FM	1.0586	3107.81958	48.92763	57.73363																

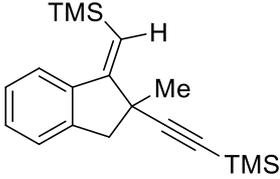
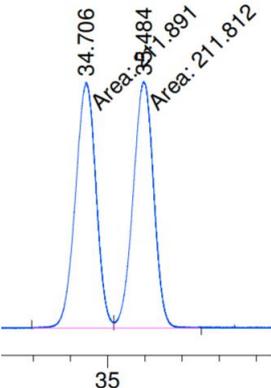
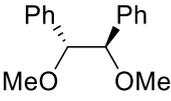
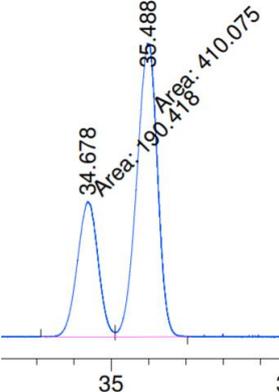
(Z)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane 206

Chemical Formula: C₁₉H₂₈Si₂

Molecular Weight: 312.6030

Following the general procedure GP11, the title compound was obtained from chiral ligand *ent*-**L32** (267 mg, 1.1 mmol, 2.2 equiv) in anhydrous toluene (4.0 mL), *t*BuLi (0.73 mL, 1.5 M in pentane, 1.1 mmol, 2.2 equiv) and (3-(2-bromobenzyl)-3-methylpenta-1,4-diyne-1,5-diyl)bis(trimethylsilane) **203** (195.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min then at -40 °C for 5 h. Standard work-up and flash chromatography eluting PE 100% gave the mixture of the two isomers (*E*)- and (*Z*)-trimethyl((2-methyl-1-((trimethylsilyl)methylene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)ethynyl)silane (**204** and **206**, respectively 42 mg of impure **204**, and 82 mg of pure **206** (52%) for a global yield of 79%, all as light viscous yellow oils. The enantiomeric ratio of *Z*-isomer **206** is verified by CSP-GC analysis.

CSP-GC analysis of 206 from ligand-mediated carbolithiation:

 <p>206</p>	<p>Rt-β-DEXcst[®] column (30 m \times 250 μm \times 0.25 μm) Oven temp.: 140 $^{\circ}$C Carrier gas: helium ; 1.5 mL/min ; Injector : set at 220 $^{\circ}$C ; Detector : FID set at 230 $^{\circ}$C</p>																					
<p>Racemic</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>34.706</td> <td>MF</td> <td>0.3216</td> <td>211.89139</td> <td>10.98193</td> <td>50.00939</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35.484</td> <td>FM</td> <td>0.3205</td> <td>211.81183</td> <td>11.01519</td> <td>49.99061</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	34.706	MF	0.3216	211.89139	10.98193	50.00939	2	35.484	FM	0.3205	211.81183	11.01519	49.99061
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	34.706	MF	0.3216	211.89139	10.98193	50.00939																
2	35.484	FM	0.3205	211.81183	11.01519	49.99061																
 <p>ent-L32</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peak #</th> <th>RetTime [min]</th> <th>Type</th> <th>Width [min]</th> <th>Area [pA*s]</th> <th>Height [pA]</th> <th>Area %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>34.678</td> <td>MF</td> <td>0.3238</td> <td>190.41760</td> <td>9.80177</td> <td>31.71021</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>35.488</td> <td>FM</td> <td>0.3217</td> <td>410.07538</td> <td>21.24228</td> <td>68.28979</td> </tr> </tbody> </table>	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %	1	34.678	MF	0.3238	190.41760	9.80177	31.71021	2	35.488	FM	0.3217	410.07538	21.24228	68.28979
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %																
1	34.678	MF	0.3238	190.41760	9.80177	31.71021																
2	35.488	FM	0.3217	410.07538	21.24228	68.28979																

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES AND NOTES

1. Marek, I.; Minko, Y. Carbometallation Reactions. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; John Wiley & Sons, Ltd, 2014; pp 763–874. doi:10.1002/9783527655588.ch10
2. Gómez-SanJuan, A.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 313–322. doi:10.3762/bjoc.9.36
3. Willis, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1999**, No. 13, 1765–1784. doi:10.1039/A906269B; Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (12), 7330–7396. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00094
4. Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (7), 3430–3444. doi:10.1039/C1CS15029D
5. ^a Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (21), 6133–6135. doi:10.1021/jo00100a003; ^b *Heterocycles* **1997**, *44* (Copyright © 2021 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 443–457
6. Ye, F.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Catal. Commun.* **2018**, *107*, 78–81. doi:10.1016/j.catcom.2017.12.008
7. Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (7), 1307–1310. doi:10.1021/ol070179j
8. Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (1), 1–46. doi:10.1016/j.tetasy.2012.01.007 et les références citées.
9. Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (18), 3410–3413. doi:10.1002/anie.200800144
10. Tahara, Y.; Sato, T.; Matsubara, R.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T. *Heterocycles* **2016**, *93* (2), 685–704. doi:10.3987/com-15-s(t)57
11. Shintani, R. *Synlett* **2018**, *29* (04), 388–396. doi:10.1055/s-0036-1591839 et références citées.
12. Shintani, R.; Takagi, C.; Ito, T.; Naito, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (5), 1616–1620. doi:10.1002/anie.201409733
13. ^a Corey, J. Y. Chapter 2 - Siloles: Part 2: Silaindenes (Benzosiloles) and Silafluorenes (Dibenzosiloles): Synthesis, Characterization, and Applications. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Hill, A. F., Fink, M. J., Eds.; Academic Press, 2011; Vol. 59, pp 181–328. doi:10.1016/B978-0-12-378649-4.00002-2; ^b Pop, F.; Zigon, N.; Avarvari, N. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (14), 8435–8478. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00770; ^c Dang, T. T.; Nguyen, H. M. T.; Nguyen, H.; Dung, T. N.; Nguyen, M. T.; Dehaen, W. *Molecules* **2020**, *25* (3), 548. doi:10.3390/molecules25030548
14. Shintani, R.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 1205–1211. doi:10.1039/C5SC03767K
15. Shintani, R.; Misawa, N.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (11), 2660–2665. doi:10.1002/chem.201605000
16. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. doi:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5
17. Brittain, W. D. G.; Buckley, B. R.; Fossey, J. S. *ACS Catal.* **2016**, *6* (6), 3629–3636. doi:10.1021/acscatal.6b00996
18. Meng, J.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (27), 4543–4546. doi:10.1016/j.tetlet.2005.05.019

19. ^a Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (6), 1443–1454. doi:10.1021/acs.accounts.8b00097; ^b Zhou, F.; Tan, C.; Tang, J.; Zhang, Y.-Y.; Gao, W.-M.; Wu, H.-H.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (30), 10994–10997. doi:10.1021/ja4066656
20. Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 456–494. doi:10.1002/anie.200705241
21. Stephenson, G. R.; Buttress, J. P.; Deschamps, D.; Lancelot, M.; Martin, J. P.; Sheldon, A. I. G.; Alayrac, C.; Gaumont, A.-C.; Page, P. C. B. *Synlett* **2013**, *24* (20), 2723–2729. doi:10.1055/s-0033-1340152
22. ^a Song, T.; Li, L.; Zhou, W.; Zheng, Z.-J.; Deng, Y.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (2), 554–558. doi:10.1002/chem.201405420; ^b Chen, M.-Y.; Song, T.; Zheng, Z.-J.; Xu, Z.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2016**, *6* (63), 58698–58708. doi:10.1039/C6RA13687G
23. Chen, M.-Y.; Xu, Z.; Chen, L.; Song, T.; Zheng, Z.-J.; Cao, J.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *ChemCatChem* **2018**, *10* (1), 280–286. doi:10.1002/cctc.201701336
24. ^a Osako, T.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16* (22), 5866–5869. doi:10.1021/ol502778j; ^b *Synlett* **2015**, *26* (11), 1475–1479. doi:10.1055/s-0034-1380534
25. Wright, A. J.; Hughes, D. L.; Bulman Page, P. C.; Stephenson, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (43), 7218–7222. doi:10.1002/ejoc.201901192
26. Zhu, R.-Y.; Chen, L.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (1), 97–106. doi:10.1039/C9SC04938J
27. Matano, Y.; Saito, A.; Fukushima, T.; Tokudome, Y.; Suzuki, F.; Sakamaki, D.; Kaji, H.; Ito, A.; Tanaka, K.; Imahori, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8016–8020. doi:10.1002/anie.201102782 et références citées.
28. Zu, B.; Guo, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (39), 16302–16310. doi:10.1021/jacs.1c08482
29. ^a Li, D.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (21), 8416–8433. doi:10.1039/C3CS60170F; ^b Møllerup, S. K.; Wang, S. *Trends Chem.* **2019**, *1* (1), 77–89. doi:10.1016/j.trechm.2019.01.003
30. Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (9), 2290–2310. doi:10.1002/anie.201305554
31. Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (12), 2178–2181. doi:10.1002/anie.200704729
32. Hashmi, A. S. K.; Hamzić, M.; Rominger, F.; Bats, J. W. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (48), 13318–13322. doi:10.1002/chem.200901695
33. Wu, R.; Lu, J.; Cao, T.; Ma, J.; Chen, K.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (36), 14916–14925. doi:10.1021/jacs.1c07556
34. Sridharan, V.; Fan, L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (35), 5936–5943. doi:10.1039/C3OB41103F
35. Inoue, T.; Kitagawa, O.; Saito, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (21), 7384–7389. doi:10.1021/jo970970d
36. Wilking, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (22), 8133–8136. doi:10.1021/ja402910d
37. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (8), 2483–2547. doi:10.1021/cr00032a009
38. Wilking, M.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (51), 18601–18607. doi:10.1002/chem.201604003
39. Fricke, C.; Wilking, M.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (24), 3158–3166. doi:10.1002/ejoc.201800642

40. Ali, M.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (29), 152106. doi:10.1016/j.tetlet.2020.152106
41. ^a Yoshida, S.; Fukui, K.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (12), 4072–4073. doi:10.1021/ja1007118; ^b Kikuchi, S.; Yoshida, S.; Sugawara, Y.; Yamada, W.; Cheng, H.-M.; Fukui, K.; Sekine, K.; Iwakura, I.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84* (7), 698–717. doi:10.1246/bcsj.20110078
42. ^a Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (9), 1407–1420. doi:10.1039/B600981F; ^b Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (9), 3795–3892. doi:10.1021/cr0306788
43. Echavarren, A. M.; Muratore, M. E.; López-Carrillo, V.; Escribano-Cuesta, A.; Huguet, N.; Obradors, C. Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynes with Alkenes and Arenes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 2017; pp 1–288. doi:10.1002/0471264180.or092.01; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, No. 4, 333–346. doi:10.1039/B612008C; Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (12), 2178–2181. doi:10.1002/anie.200704729
44. Wilckens, K.; Uhlemann, M.; Czekelius, C. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (48), 13323–13326. doi:10.1002/chem.200901702
45. Wilckens, K.; Lentz, D.; Czekelius, C. *Organometallics* **2011**, *30* (6), 1287–1290. doi:10.1021/om101192k
46. Mourad, A. K.; Leutzow, J.; Czekelius, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (44), 11149–11152. doi:10.1002/anie.201205416
47. ^a Spittler, M.; Lutsenko, K.; Czekelius, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (14), 6100–6105. doi:10.1021/acs.joc.6b00985; ^b Czekelius, C. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58* (5), 568–577. doi:10.1002/ijch.201700060
48. Manna, K.; Eedugurala, N.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (1), 425–435. doi:10.1021/ja511250m
49. Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (35), 10296–10297. doi:10.1021/ja0266161
50. Zheng, Y.; Guo, L.; Zi, W. *Org. Lett.* **2018**, *20* (22), 7039–7043. doi:10.1021/acs.orglett.8b02982
51. Zhang, Y.; Zhang, F.; Chen, L.; Xu, J.; Liu, X.; Feng, X. *ACS Catal.* **2019**, *9* (6), 4834–4840. doi:10.1021/acscatal.9b00860
52. Marciniak, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; Springer Science & Business Media, 2008
53. Tang, R.-H.; Xu, Z.; Nie, Y.-X.; Xiao, X.-Q.; Yang, K.-F.; Xie, J.-L.; Guo, B.; Yin, G.-W.; Yang, X.-M.; Xu, L.-W. *iScience* **2020**, *23* (7), 101268. doi:10.1016/j.isci.2020.101268
54. Motokura, K.; Baba, T. *Green Chem.* **2012**, *14* (3), 565–579. doi:10.1039/C2GC16291A
55. Shintani, R.; Kurata, H.; Nozaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (57), 11378–11381. doi:10.1039/C5CC04172D
56. Namba, T.; Shibata, Y.; Sugiyama, H.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2018**, *47* (6), 787–790. doi:10.1246/cl.180214
57. Long, P.-W.; Xie, J.-L.; Yang, J.-J.; Lu, S.-Q.; Xu, Z.; Ye, F.; Xu, L.-W. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (30), 4188–4191. doi:10.1039/D0CC00844C
58. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V.; Leipert, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (30), 3901–3904. doi:10.1016/S0040-4039(00)99279-7
59. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (8), 3080–3090. doi:10.1021/ja00061a006
60. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Organometallics* **1990**, *9* (5), 1694–1695. doi:10.1021/om00119a049

61. Brinkman, E. A.; Berger, S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (18), 8304–8310. doi:10.1021/ja00097a042
62. Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (5), 627–630. doi:10.1016/S0040-4039(00)94585-4
63. ^a Bailey, W. F.; Nurmi, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (8), 2442–2448. doi:10.1021/ja00242a032; ^b Bailey, W. F.; Rossi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (2), 765–766. doi:10.1021/ja00184a073
64. Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1735–1766. doi:10.1021/cr940337h
65. ^a Miller, J. A.; Leong, W.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (8), 1839–1840. doi:10.1021/jo00243a056; ^b Negishi, Eiichi.; Takahashi, Tamotsu. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (12), 3402–3408. doi:10.1021/ja00272a040; ^c Hunter, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (24), 5478–5490. doi:10.1021/ja01078a020; ^d Knorr, R.; Menke, T.; Behringer, C.; Ferchland, K.; Mehlstäubl, J.; Lattke, E. *Organometallics* **2013**, *32* (15), 4070–4081. doi:10.1021/om4000852; ^e Miller, S. I.; Lee, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (23), 6313–6319. doi:10.1021/ja01532a050
66. Wu, G.; Cederbaum, F. E.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (4), 493–496. doi:10.1016/0040-4039(90)87016-S
67. Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (15), 7023–7024. doi:10.1021/ja00068a090
68. ^a Oestreich, M.; Frohlich, R.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (13), 1745–1748. doi:10.1016/S0040-4039(98)00085-9; ^b Oestreich, M.; Froehlich, R.; Hoppe, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (23), 8616–8626. doi:10.1021/jo991095u
69. Velasco, R.; Feberero, C.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4416–4419. doi:10.1021/acs.orglett.5b01964
70. ^a Coldham, I.; Lang-Anderson, M. M. S.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (43), 7621–7624. doi:10.1016/S0040-4039(97)01809-1; ^b Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Chem.- Eur. J.* **2002**, *8* (1), 195–207. doi:10.1002/1521-3765(20020104)8:1<195::AID-CHEM195>3.0.CO;2-H
71. ^a Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (36), 6467–6470. doi:10.1016/S0040-4039(97)01479-2; ^b *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (2), 409–412. doi:10.1002/(SICI)1521-3773(20000117)39:2<409::AID-ANIE409>3.0.CO;2-U; ^c *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (38), 7143–7146. doi:10.1016/S0040-4039(03)01843-4
72. ^a Christoph, G.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2189–2192. doi:10.1021/ol026068w; ^b Gralla, G.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2193–2195. doi:10.1021/ol0260674
73. Gralla, G.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (50), 8979–8982. doi:10.1016/j.tetlet.2003.10.004
74. Bailey, W. F.; Aspris, P. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (3), 754–757. doi:10.1021/jo00108a051
75. Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2791–2793. doi:10.1021/ol026351v
76. ^a Fressigne, C.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (5), 891–893. doi:10.1002/anie.200704139; ^b *Chem.- Eur. J.* **2008**, *14* (17), 5159–5167. doi:10.1002/chem.200701834
77. Girard, A.-L.; Lhermet, R.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, No. 15, 2895–2905. doi:10.1002/ejoc.201101777
78. Fressigne, C.; Lhermet, R.; Girard, A.-L.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (19), 9659–9669. doi:10.1021/jo4012893
79. ^a Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigne, C.; Silvi, B.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem.- Eur. J.* **2014**, *20* (33), 10249–10254. doi:10.1002/chem.201403605; ^b Lhermet, R.; Ahmad, M.;

- Hauduc, C.; Fressigne, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Chem.- Eur. J.* **2015**, *21* (22), 8105–8111. doi:10.1002/chem.201500201
80. Leibelng, M.; Pawliczek, M.; Grunenber, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1331–1335. doi:10.1002/anie.201408637
81. ^a Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19* (3–4), 561–564. doi:10.1080/00397918908050700; ^b Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, No. 06, 521–522. doi:10.1055/s-1996-5474
82. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (26), 4997–4998. doi:10.1021/jo00394a063
83. Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis* **2006**, No. 24, 4266–4268. doi:10.1055/s-2006-950307
84. Rami, F.; Bächtle, F.; Plietker, B. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10* (5), 1492–1497. doi:10.1039/C9CY02461A
85. Park, K.-Y.; Lee, J.; Park, S. J.; Heo, J.-N.; Lim, H. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (18), 3917–3926. doi:10.1002/adsc.201500627
86. Rilatt, I.; Jackson, R. F. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 8694–8704. doi:10.1021/jo801754k
87. Crimmins, M. T.; She, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (40), 12790–12791. doi:10.1021/ja0455852
88. Beak, P.; Kerrick, S. T.; Gallagher, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (23), 10628–10636. doi:10.1021/ja00076a022
89. Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.-L. *Synth. Commun.* **1990**, *20* (8), 1105–1112. doi:10.1080/00397919008052817
90. Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (45), 15157–15166. doi:10.1021/ja805598s
91. Mori, K.; Isogai, R.; Kamei, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (20), 6203–6207. doi:10.1021/jacs.8b02761
92. Rodrigues, C. A. B.; de Matos, M. N.; Guerreiro, B. M. H.; Gonçalves, A. M. L.; Romão, C. C.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (22), 2803–2807. doi:10.1016/j.tetlet.2011.03.012
93. Peil, S.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (51), 18476–18481. doi:10.1002/anie.201912161
94. Karimi, B.; Golshani, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (21), 7228–7230. doi:10.1021/jo005519s
95. Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Eycken, E. V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (10), 3790–3807. doi:10.1039/C2CS15356D
96. Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (46), 5763–5766. doi:10.1002/anie.200352578
97. Sur une échelle de 3,0 mmol, l'énamine **92'** est le produit majoritairement présent dans le brut réactionnel.
98. Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (11), 3281–3284. doi:10.1002/chem.200903143
99. ^a Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (28), 6787–6788. doi:10.1021/ja0004711; Sanz Gil, G.; ^b Groth, U. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (28), 6789–6790. doi:10.1021/ja0012164
100. Eberhardt, G. G.; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (10), 2928–2932. doi:10.1021/jo01033a029
101. L'alcyne **95** a pu être préparé avec un rendement quantitatif par réaction de **68a** avec 2,2 équivalents de *t*BuLi pendant 1 h à -78 °C suivie du piégeage du milieu réactionnel par MeOH à -78 °C. Voir la partie expérimentale

102. ^a Seyferth, D.; Vaughan, L. G. *J. Organomet. Chem.* **1963**, *1* (2), 201–204. doi:10.1016/S0022-328X(00)87451-3; ^b Seyferth, Dietmar.; Vaughan, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (5), 883–890. doi:10.1021/ja01059a028; ^c Curtin, D. Y.; Crump, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (8), 1922–1926. doi:10.1021/ja01541a035; ^d Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Uccello, D. P.; Bartelson, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2661–2666. doi:10.1021/jo100303q
103. Allinger, N. L.; Zalkow, V. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (5), 701–704. doi:10.1021/jo01075a006
104. Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4698–4745. doi:10.1021/cr050051k
105. Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; John Wiley & Sons, 2008
106. Guyon, H.; Castanet, A.-S.; Boussonnière, A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (14), 8933–8943. doi:10.1021/acs.joc.0c00832
107. Mattalia, J.-M.; Nava, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, No. 2, 394–401. doi:10.1002/ejoc.201501208
108. Liu, S.; Gray, D.; Zhu, L.; Girolami, G. S. *Organometallics* **2019**, *38* (9), 2199–2210. doi:10.1021/acs.organomet.9b00169
109. Goldfuss, B.; Schleyer, P. von R.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (5), 1072–1080. doi:10.1021/ja9622517
110. Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (11), 2101–2108. doi:10.1021/jo00132a022
111. Olsson, L.-I.; Claesson, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (25), 2161–2162. doi:10.1016/S0040-4039(01)93164-8
112. Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (2), 232–234. doi:10.1002/anie.200503176
113. Pour les exemples de cyclisation par carbolithiation de substrat alcools, voir :^a Ryu, I.; Yamamura, G.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Kubo, H.; Ueda, M. *Synlett* **2015**, *26* (17), 2413–2417. doi:10.1055/s-0035-1560170; ^b Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **1996**, No. 4, 502–506. doi:10.1055/s-1996-4251
114. Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (42), 13753–13760. doi:10.1021/ja064655x
115. Sibi, M. P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (11), 1935–1937. doi:10.1021/jo00159a040
116. ^a Kalinin, A. V.; Miah, M. a. J.; Chattopadhyay, S.; Tsukazaki, M.; Wicki, M.; Nguen, T.; Coelho, A. L.; Kerr, M.; Snieckus, V. *Synlett* **1997**, No. 7, 839–841. doi:10.1055/s-1997-5743; ^b Macklin, T. K.; Panteleev, J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (11), 2097–2101. doi:10.1002/anie.200704360; ^c Zhang, P.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (12), 3223–3224. doi:10.1021/jo00064a001; ^d Reed, M. A.; Chang, M. T.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2004**, *6* (14), 2297–2300. doi:10.1021/ol049740t; ^e Kalinin, A. V.; da Silva, A. J. M.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (28), 4995–4998. doi:10.1016/S0040-4039(98)00977-0
117. Kim, H.; Inoue, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (27), 7863–7866. doi:10.1002/anie.201704006
118. ^a Banfi, L.; Guanti, G.; Zannetti, M. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (24), 7870–7878. doi:10.1021/jo00129a029; ^b Passmore, J.; Rautiainen, J. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, No. 36, 6002–6010. doi:10.1002/ejic.201200881; ^c Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (3), 281–284. doi:10.1016/S0040-4039(00)95707-1
119. Brook, A. G.; Bassindale, A. R. Essay 9 - Molecular Rearrangements of Organosilicon Compounds. In *Organic Chemistry: A Series of Monographs*; de Mayo, P., Ed.; Rearrangements in Ground and Excited States; Academic Press, 1980; Vol. 42, pp 149–227. doi:10.1016/B978-0-12-481302-1.50008-6

120. Sasaki, M.; Takeda, K. Brook Rearrangement. In *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2015; pp 151–182. doi:10.1002/9781118939901.ch6
121. Avec le lithium, la migration du substituant silylé de l'oxygène vers le carbone est favorisée. A contrario, la formation de l'éther silylé est favorisée avec le sodium et le potassium. Voir Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, 57 (11), 2065–2084. doi:10.1016/S0040-4020(00)01089-9
122. Les réarrangements de Brook sont connus pour être plus rapides dans le THF que dans l'éther diéthylique ; Ils sont très lents dans le toluène. Voir note 120
123. Jiang, X.-L.; Bailey, W. F. *Organometallics* **1995**, 14 (12), 5704–5707. doi:10.1021/om00012a042
124. En raison de polarité très proche, il est très difficile de séparer **122** de l'alcyne débromé.
125. Il est connu dans la littérature que le THF favorise, par rapport à l'Et₂O, l'isomérisation des alcényllithiens. Lors que la carbolithiation de **90b** est réalisée dans le THF à –40 °C, les produits **122b/123b** sont obtenus dans un ratio de 8/92 (rendement isolé en **123b** = 79%)
126. Panek, E. J.; Neff, B. L.; Chu, H.; Panek, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97 (14), 3996–4000. doi:10.1021/ja00847a021
127. Simon, M.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2018**, 20 (12), 3518–3521. doi:10.1021/acs.orglett.8b01290
128. Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (48), 8647–8650. doi:10.1016/S0040-4039(96)02000-X
129. Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, 10 (9), 1727–1730. doi:10.1021/ol800341z
130. ^aTaguchi, H.; Ghoroku, K.; Tadaki, M.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* **2001**, 3 (23), 3811–3814. doi:10.1021/ol016837w; ^b*J. Org. Chem.* **2002**, 67 (24), 8450–8456. doi:10.1021/jo025973r; ^c Taguchi, H.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (28), 5205–5207. doi:10.1016/S0040-4039(03)01251-6
131. Smith, A. B.; Kim, W.-S.; Tong, R. *Org. Lett.* **2010**, 12 (3), 588–591. doi:10.1021/ol902784q
132. Klein, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (34), 8853–8854. doi:10.1021/ja00139a020
133. Hodgson, D. M.; Stent, M. A. H. Overview of Organolithium-Ligand Combinations and Lithium Amides for Enantioselective Processes. In *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*; Hodgson, D. M., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 1–20. doi:10.1007/3-540-36117-0_1
134. Pour des exemples de carbolithiation intramoléculaire d'organolithiens chiraux, voir : ^aMichael J. Woltering; Roland Fröhlich; Dieter Hoppe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36 (16), 1764–1766. doi:doi:10.1002/anie.199717641; ^b Woltering, M. J.; Froehlich, R.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Synlett* **1998**, No. 7, 797–800. doi:10.1055/s-1998-1761; ^c Kleinfeld, S. H.; Wegelius, E.; Hoppe, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82 (12), 2413–2424. doi:10.1002/(SICI)1522-2675(19991215)82:12<2413::AID-HLCA2413>3.0.CO;2-F; ^d Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (22), 5322–5323. doi:10.1021/ja9607906
135. Groth, U.; Köttgen, P.; Langenbach, P.; Lindenmaier, A.; Schütz, T.; Wiegand, M. *Synlett* **2008**, No. 9, 1301–1304. doi:10.1055/s-2008-1072630
136. ^a Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Trabada, M. *Org. Lett.* **2002**, 4 (9), 1587–1590. doi:10.1021/ol0258029; ^b Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11 (18), 5397–5407. doi:10.1002/chem.200500377
137. ^a Mealy, M. J.; Luderer, M. R.; Bailey, W. F.; Sommer, M. B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (18), 6042–6049. doi:10.1021/jo049477+; ^b Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Mealy, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (28), 5303–5305. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01204-8
138. O'Brien, P. *Chem. Commun.* **2008**, No. 6, 655–667. doi:10.1039/B711420F

139. ^a Guyon, H.; Boussonnière, A.; Castanet, A.-S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (9), 4949–4957. doi:10.1021/acs.joc.7b00423; ^b *Synthesis* **2018**, *50* (18), 3589–3602. doi:10.1055/s-0037-1610135; ^c Nguyen, T. T. T.; Guyon, H.; Nguyen, K. P. P.; Boussonnière, A.; Mortier, J.; Castanet, A.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (25), 3829–3833. doi:10.1002/ejoc.202000317
140. ^a Kizirian, J.-C.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (49), 8893–8895. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.171; ^b Kizirian, J.-C.; Cabello, N.; Pinchard, L.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2005**, *61* (37), 8939–8946. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.008; ^c Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (1), 140–205. doi:10.1021/cr040107v
141. ^a Tomioka, K.; Shindo, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (21), 8266–8268. doi:10.1021/ja00203a032; ^b Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (22), 8732–8733. doi:10.1021/ja00048a074; ^c Graff, J.; Debande, T.; Praz, J.; Guénee, L.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4270–4273. doi:10.1021/ol4021157
142. Cembellín, S.; Dalton, T.; Pinkert, T.; Schäfers, F.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2020**, *10* (1), 197–202. doi:10.1021/acscatal.9b03965
143. Porosa, L.; Viirre, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (28), 4170–4173. doi:10.1016/j.tetlet.2009.04.133
144. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (22), 4155–4156. doi:10.1021/jo00170a070
145. Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L.; Patterson, W.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (12), 2526–2528. doi:10.1021/jo01300a060
146. Rüttinger, R.; Leutzow, J.; Wilsdorf, M.; Wilckens, K.; Czekelius, C. *Org. Lett.* **2011**, *13* (2), 224–227. doi:10.1021/ol102628x
147. Yuasa, Y.; Kato, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (5), 628–631. doi:10.1021/op020029i
148. Zhou, P.; Xu, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (59), 8194–8197. doi:10.1039/D0CC00457J
149. Ding, Y.; Wang, W.; Liu, Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *118* (1), 113–116. doi:10.1080/10426509608038805
150. Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542* (2), 281–283. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00143-5
151. Milde, B.; Leibeling, M.; Pawliczek, M.; Grunenberg, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1331–1335. doi:10.1002/anie.201408637
152. Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (1), 163–168. doi:10.1021/ja0284308
153. Sun, J.; Liu, B.; Xu, B. *RSC Adv.* **2013**, *3* (17), 5824–5827. doi:10.1039/C3RA40657A
154. Speckmeier, E.; Padié, C.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4818–4821. doi:10.1021/acs.orglett.5b02378
155. Kim, J.; Ohk, Y.; Park, S. H.; Jung, Y.; Chang, S. *Chem. – Asian J.* **2011**, *6* (8), 2040–2047. doi:10.1002/asia.201100142
156. Chernyak, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (30), 12466–12469. doi:10.1021/ja305660a
157. Kukosha, T.; Trufilkina, N.; Katkevics, M. *Synlett* **2011**, *2011* (17), 2525–2528. doi:10.1055/s-0030-1260328
158. Yang, X.-Y.; Lin, H.-S.; Matsuo, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (24), 16314–16322. doi:10.1021/acs.joc.9b02618
159. Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 466–467. doi:10.1021/ja909811t
160. Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (18), 2763–2769. doi:10.1016/S0957-4166(03)00586-X

161. Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (24), 5567–5572. doi:10.1021/ja970029b
162. Cabello, N.; Kizirian, J.-C.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (22), 4835–4842. doi:10.1002/ejoc.200500447
163. Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1409–1412. doi:10.1021/ol800109s
164. Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (25), 9351–9357. doi:10.1021/jo9813181
165. (1*S*,2*S*)-2-(methylamino)cyclohexanol **175** was prepared by resolution of (±)-2-(methylamino)cyclohexanol **173** with (*R*)-mandelic acid. See Schiffers, I.; Rantanen, T.; Schmidt, F.; Bergmans, W.; Zani, L.; Bolm, C., *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (6), 2320-2331. and US 20050131004A1.
- It should be noted that, in our hands, the results of the resolution were not reproducible.
166. Li, W. R.; Ewing, W. R.; Harris, B. D.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (21), 7659–7672. doi:10.1021/ja00177a030
167. Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (10), 3034–3041. doi:10.1021/jo991736l

Titre : Étude de carbolithiations intramoléculaires : Contrôle de la diastéréosélectivité et désymétrisation de diynes

Mots clés : Organolithien; Carbolithiation; Diastéréosélectivité; Addition *anti*; Désymétrisation; Ligand chiral; Enantiosélectivité

Résumé : Les réactions de carbométallation, constituent une voie privilégiée pour la fonctionnalisation rapide de molécules insaturées. En effet, ces additions de réactifs organométalliques (lithium, magnésium, zinc, aluminium etc.), généralement régio- et stéréosélectives, permettent la formation simultanée de deux nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-métal. Cette dernière offre une large gamme de possibles modulations synthétiques et par conséquent un accès à de multiples cibles. Les carbolithiations intramoléculaire, en particulier, ont montré leur haute capacité à construire des carbo- et hétérocycles de manière efficace et souvent stéréocontrôlée. Toutefois, les paramètres intrinsèques responsables de ce stéréocontrôle ne sont, encore aujourd'hui, pas toujours élucidés.

Dans ce contexte, le premier objectif de cette thèse est l'étude de l'influence d'un groupement chélatant du lithium dans la structure du substrat sur la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation par carbolithiation. Plus spécifiquement, le cours diastéréochimique *syn/anti* de l'addition sur une triple liaison a été étudiée. Dans un second temps, et une fois la diastéréosélectivité de ces cyclisations maîtrisées, nous nous sommes intéressées à la désymétrisation énantiosélective de diynes. Bien que les premiers exemples de carbolithiation énantiosélective aient été décrits il y a une vingtaine d'année, aucune carbolithiation desymétrisante n'a été à ce jour rapportée. Les premiers résultats de cette réaction médiée par des ligands chiraux sont présentés dans ce manuscrit.

Title : Study on intramolecular carbolithiations : Control of the diastereoselectivity and desymmetrization of diynes

Keywords : Organolithium; Carbolithiation; Diastereoselectivity; *Anti* addition; Desymmetrization; Chiral ligand; Enantioselectivity

Abstract: Carbometalation reactions represent a powerful synthetic pathway for the efficient functionalization of unsaturated compounds. These organometallic additions (lithium, magnesium, zinc, aluminum etc.), which are commonly regio- and stereoselective, allow the simultaneous formation of new carbon-carbon and carbon-metal bonds. The latter opens the door to various synthetic transformations and thus to multiple synthetic targets. Notably, intramolecular carbolithiation proved as a highly valuable tool for the straightforward, and generally stereocontrolled, construction of carbo- and heterocycles. However, factors explaining these, sometimes unexpected, high stereoselectivities have not yet been clearly identified.

In this context, the first goal of this thesis is to study the influence of a lithium-chelating function in the carbolithiation substrate on the diastereoselectivity of the carbolithiation cyclization. Specifically, the *syn/anti* competition during the addition to a triple bond was examined. In a second part, once the diastereoselectivity of these cyclizations was efficiently controlled, we took an interest in the development of an enantioselective desymmetrization of diynes. Although the first examples of enantioselective carbolithiation were reported some twenty years ago, desymmetrizing carbolithiation has never been described yet. Preliminary results of this external chiral ligand-mediated reaction are presented in this manuscript.